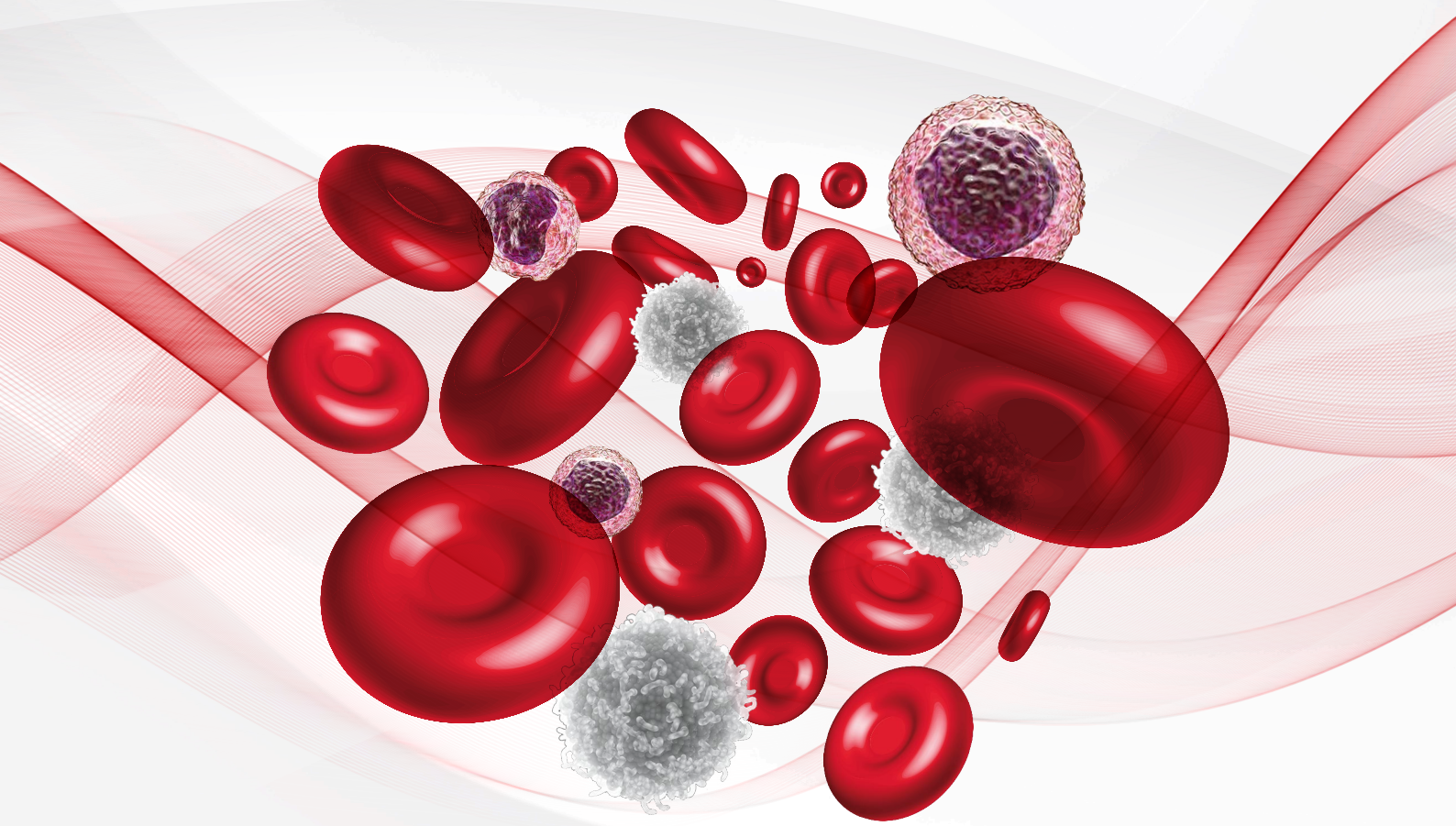
Türk Hematoloji Derneği

# 52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026

Susesi Otel, Antalya



# BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

www.ulusalhematoloji2026.org

## BİLİMSEL SEKRETERYA

**Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi**
Adres:Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı
No: 8 Çankaya – ANKARA
Tel: +90 312 490 98 97
E-posta: thdofis@thd.org.tr
Web: www.thd.org.tr

**Türk Hematoloji Derneği Merkez İletişim Bilgileri**
Mall of İstanbul Rezidans Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok
No: 26 34306 Başakşehir, İSTANBUL
Tel: +90 212 603 66 55

## KONGRE SEKRETERYASI

**Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.**
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11
E-posta: info@ulusalhematoloj2026.org
Web: www.serenas.com.tr

# İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU VE KONGRE DÜZENLEME KURULU ..... IV
TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ..... IV
ÖNSÖZ ..... VII
KURS PROGRAMI ..... VIII
- Genetik Okuryazarlık Kursu ..... Viii
- Klinik Araştırmalar Kursu ..... Viii

BİLİMSEL PROGRAM ..... IX
- 04 Kasım 2026, Çarşamba ..... Ix
- 05 Kasım 2026, Perşembe ..... Xii
- 06 Kasım 2026, Cuma ..... Xv
- 07 Kasım 2026, Cumartesi ..... Xviii

USTALIK SINIFI PROGRAMI ..... XX
SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI ..... XXIV
TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİ PROGRAMI ..... XXXII
BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI ..... XXXVI
BİLDİRİ ÖZETLERİ LİSTESİ ..... XXXIX
KONUŞMA METİNLERİ ..... 1
BİLDİRİ ÖZETLERİ ..... 128
BAŞKANIN SEÇTİKLERİ ..... 128
SÖZEL BİLDİRİLER ..... 139
TARTIŞMALI POSTERLER ..... 271
POSTER BİLDİRİLER ..... 333
YAZAR DİZİNİ ..... 509

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU VE KONGRE DÜZENLEME KURULU

| | |
|---|---|
| **Başkan** | Özgür Mehtap |
| **II. Başkan** | Ayşegül Ünüvar |
| **Genel Sekreter** | Elif Birtaş Ateşoğlu |
| **Araştırma Sekreteri** | Ahmet Emre Eşkazan |
| **Sayman** | Oral Nevruz |
| **Üye** | İnci Alacacıoğlu |
| **Üye** | Volkan Karakuş |

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

| Bilimsel Alt Komiteler | Başkan ve Sekreterler |
|---|---|
| **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Lale Aydın Kaynar |
| • **B-ALL Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Gülten Korkmaz<br>**Sekreter:** Süreyya Yiğit Kaya<br>**Sekreter:** Duygu Nurdan Avcı<br>**Sekreter:** Hale Bülbül |
| • **T-ALL Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Selin Merih Urlu<br>**Sekreter:** Murat Yıldırım<br>**Sekreter:** Taner Tan<br>**Sekreter:** Ayça Koca Yozgat |
| **AKUT MYELOİD LÖSEMİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Ahmet Şeyhanlı |
| • **Yaşlı AML Çalışma Grubu** | **Sekreter:** İbrahim Ethem Pınar<br>**Sekreter:** Salih Sertaç Ulusoy<br>**Sekreter:** Simge Erdem |
| • **Akut Promyelositik Lösemi Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Ajda Güneş<br>**Sekreter:** Serkan Ünal<br>**Sekreter:** Emine Merve Savaş<br>**Sekreter:** Ünal Ataş |
| • **Sekonder AML / MDS-ilişkili AML Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Özlem Tüfekçi Gürocak<br>**Sekreter:** Tahir Alper Cinli<br>**Sekreter:** Denis Çetin |
| **ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Sultan Aydın Aslantaş<br>**Sekreter:** Tuğba Belgemen Özer<br>**Sekreter:** Fatma Aykaş<br>**Sekreter:** Nihal Boz |

# TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

| Bilimsel Alt Komiteler | Başkan ve Sekreterler |
|---|---|
| **GERİATRİK HEMATOLOJİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Kadir Acar<br>**Sekreter:** Hacer Berna Afacan Öztürk<br>**Sekreter:** Abdulkerim Yıldız<br>**Sekreter:** Tuba Bulduk<br>**Sekreter:** Vehbi Demircan |
| **HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLERİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Vildan Özkocaman<br>**Sekreter:** İbrahim Ethem Pınar<br>**Sekreter:** Tuğcan Alp Kırkızlar<br>**Sekreter:** Nilgün Eroğlu<br>**Sekreter:** Tekin Aksu |
| **HEMATOLOJİ LABORATUVARI BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** İlknur Pamuk<br>**Sekreter:** Klara Dalva<br>**Sekreter:** Gülderen Yanıkkaya Demirel |
| **HEMATOPATOLOJİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Fulya Öz Puyan<br>**Sekreter:** Nazan Özsan |
| **HEMOFİLİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Ayşegül Ünüvar<br>**Sekreter:** Fatma Burcu Belen Apak<br>**Sekreter:** Aydan Akdeniz<br>**Sekreter:** Serap Karaman<br>**Sekreter:** Melike Sezgin Evim<br>**Sekreter:** Hasan Mücahit Özbaş |
| **HEMOSTAZ-TROMBOZ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Elif Gülsüm Ümit<br>**Sekreter:** Canan Albayrak<br>**Sekreter:** Hasan Fatih Çakmaklı<br>**Sekreter:** Atakan Tekinalp<br>**Sekreter:** Mehmet Baysal |
| **HODGKİN DIŞI LENFOMALAR (NHL) BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Erman Öztürk |
| • **İndolen Lenfoma Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Cem Selim<br>**Sekreter:** Özlem Beyler<br>**Sekreter:** Murat Özbalak<br>**Sekreter:** Ekin Kırcalı<br>**Sekreter:** Abdülkadir Erçalışkan |
| • **Agresif Lenfoma Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Pınar Tığlıoğlu<br>**Sekreter:** Fatma Keklik<br>**Sekreter:** Umut Yılmaz<br>**Sekreter:** Aysun Yıkılmaz Şentürk<br>**Sekreter:** Merve Ecem Erdoğan Yön |
| **HODGKİN LENFOMA BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Tayfur Toptaş<br>**Sekreter:** Olga Meltem Akay<br>**Sekreter:** Ozan Salim<br>**Sekreter:** Ece Vural<br>**Sekreter:** Fatma Temiz |
| **HÜCRE VE GEN TEDAVİLERİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Meltem Kurt Yüksel<br>**Sekreter:** Tuğrul Elverdi<br>**Sekreter:** Şahika Zeynep Akı<br>**Sekreter:** Nur Soyer<br>**Sekreter:** Mahmut Yeral<br>**Sekreter:** Koray Yalçın |

# TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

| Bilimsel Alt Komiteler | Başkan ve Sekreterler |
|---|---|
| **İMMÜNOHEMATOLOJİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Alpay Yeşilaltay<br>**Sekreter:** Serhat Çelik<br>**Sekreter:** Hüseyin Saffet Beköz<br>**Sekreter:** Burcu Altındağ Avcı<br>**Sekreter:** Cemaleddin Öztürk |
| **KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Anıl Tombak<br>**Sekreter:** Ekrem Ünal<br>**Sekreter:** Mahmut Bakır Koyuncu<br>**Sekreter:** Zeynep Tuğba Güven<br>**Sekreter:** Şefika Akyol |
| **KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Deniz Gören<br>**Sekreter:** Selin Küçükyurt Kaya<br>**Sekreter:** Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler<br>**Sekreter:** Emel İşleyen<br>**Sekreter:** Meral Uluköylü Mengüç<br>**Sekreter:** Zafer Serenli Yeğen |
| **KRONİK MYELOİD LÖSEMİ VE MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Gürsel Güneş |
| • **Kronik Myeloid Lösemi Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Nergiz Erkut<br>**Sekreter:** Sinan Mersin |
| • **Myeloproliferatif Neoplaziler Çalışma Grubu** | **Sekreter:** Eren Arslan Davulcu<br>**Sekreter:** Rafiye Çiftçiler<br>**Sekreter:** Yıldız Yiğit<br>**Sekreter:** Vildan Gürsoy |
| **MOLEKÜLER HEMATOLOJİ VE SİTOGENETİK BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Beyhan Durak Aras<br>**Sekreter:** Özden Hatırnaz Ng<br>**Sekreter:** Yücel Erbilgin |
| **MULTİPL MYELOM BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Meral Beksaç<br>**Sekreter:** Ayşe Salihoğlu<br>**Sekreter:** Güldane Cengiz Seval |
| **MYELODİSPLASTİK SENDROM BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Nur Soyer<br>**Sekreter:** Asu Fergün Yılmaz<br>**Sekreter:** Ayşe Uysal |
| **NADİR HEMATOLOJİK HASTALIKLAR BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Eren Gündüz<br>**Sekreter:** Merve Pamukçuoğlu<br>**Sekreter:** Filiz Yavaşoğlu<br>**Sekreter:** Fatoş Dilan Köseoğlu<br>**Sekreter:** Tuba Ersal<br>**Sekreter:** Begüm Şirin Koç |
| **TRANSFÜZYON TIBBI-KAN BANKACILIĞI VE HEMAFEREZ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Dilek Gürlek Gökçebay<br>**Sekreter:** İbrahim Eker<br>**Sekreter:** Defne Ay Tuncel<br>**Sekreter:** Başak Adaklı Aksoy<br>**Sekreter:** Selim Sayın<br>**Sekreter:** Başak Ünver Koluman |
| **YAPAY ZEKÂ BİLİMSEL A.K.** | **Başkan:** Özlen Balta<br>**Sekreter:** Hilmi Erdem Gözden<br>**Sekreter:** Olgu Erkin Çınar<br>**Sekreter:** Işıl Erdoğan Özünal |

# ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Derneğimizin kuruluşunun 59. yılında 52.sini düzenlediğimiz Ulusal Hematoloji Kongresi'ne hepiniz hoş geldiniz. Yarım asrı aşkın süredir kanbilim alanında ülkemizde eğitim ve bilim standardını yükseltmek, üyelerimizin en güncel bilgi ve deneyimlere ulaşması için çaba gösteren Türk Hematoloji Derneği'nin 52. kongresine büyük bir heyecanla hazırlandık. Kongremiz kapsamında bu sene 2 farklı kurs programı, 17'si sözlü sunu, 7'si tartışmalı poster oturumu olmak üzere toplam 34 bilimsel oturum, 12 uydu sempozyumu bulunmaktadır. Kongremize gönderilen 600'ü aşkın bildiriden hakemlerin değerlendirmesi sonrası 8'i Başkanın Seçtikleri Oturumunda 99'u Sözlü Sunu Oturumlarında, 57 tanesi ise Tartışmalı Poster Oturumlarında sunulacaktır. Ayrıca, e-poster olarak kabul edilen çalışmaları kongre boyunca ekranlar üzerinde inceleyebilirsiniz. Kongre programının hazırlığında emeği geçen herkese, kongre sekreterlerine, kongre organizasyon komitesine, bildirileri değerlendiren değerli üyelerimize, ödül jürisine, bildiri ve konuşma metinleri kitabı editörlerine ve bizleri yalnız bırakmayan oturum başkanları ve konuşmacılar ile siz değerli katılımcılara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

**Prof. Dr. Özgür Mehtap**
*Türk Hematoloji Derneği Başkanı*
*Kongre Başkanı*

# KURS PROGRAMI

## ■ 3 Kasım 2026, Salı

| GENETİK OKURYAZARLIK KURSU | |
|---|---|
| **SAAT** | **KURS SALONU - I** |
| 13:00 - 13:15 | **AÇILIŞ** Hematolojide Genetik Raporlar Neden Zor Okunur?<br>Beyhan Durak Aras (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir),<br>Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli) |
| 13:15 - 13:45 | Hematolojik Malignitelerde Genetik Algoritma: Sitogenetikten Moleküler Genetiğe<br>Sevgi Işık (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir) |
| 13:45 - 14:15 | NGS Nedir, Nasıl Yapılır? Hematologlar İçin Temel Teknik Çerçeve<br>Özden Hatırnaz (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul) |
| 14:15 - 14:45 | NGS Raporunun Anatomisi: Bir Moleküler Rapor Nasıl Okunur?<br>Ayşegül Öztürk Kaymak (Özel NPG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul) |
| 14:45 - 15:15 | VAF, Klonalite ve Varyant Değerlendirme Mantığı<br>Zihni Ekim Taşkıran (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara) |
| 15:15 - 15:30 | **A R A** |
| 15:30 - 16:00 | Somatik Varyantların Klinik Sınıflaması: Hangi Varyant Kararı Değiştirir?<br>Haktan Bağış Erdem (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara) |
| 16:00 - 16:30 | AML, MDS, MPN ve KLL'de Hastalık Bazlı NGS Okuma<br>Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya) |
| 16:30 - 16:55 | Olgu Temelli Rapor Okuma Atölyesi<br>Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya), Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Ayşegül Öztürk Kaymak (Özel NPG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul), Yücel Erbilgin (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Onur Eroğlu (Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi) |
| 16:55 - 17:00 | KAPANIŞ Hematolog İçin Genetik/NGS Raporu Okuma Kursu Değerlendirmesi<br>Kurs Yürütücüleri |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURSU | |
|---|---|
| **SAAT** | **KURS SALONU - II** |
| 13:00 - 13:10 | **AÇILIŞ**<br>Hamdi Akan, Fatih Demirkan |
| | **OTURUM 1** |
| 13:10 - 13:30 | Klinik Araştırmalara TİTCK'nın Stratejik Yaklaşımı<br>Sevinç Ayla Özsar |
| 13:30 - 13:50 | Klinik Araştırmalarda Küresel Trendler<br>Arzu Koç |
| 13:50 - 14:10 | Klinik Araştırmalarda Sürdürülebilirlik<br>Ayfer Karataş |
| 14:10 - 14:30 | Tartışma |
| 14:30 - 14:45 | **A R A** |
| | **OTURUM 2** |
| 14:45 - 15:05 | Core Management Strategies in Phase 1 Trials<br>Alessandro Pastore |
| 15:05 - 15:25 | Klinik Araştırmalarda Güvenlilik Bildirimleri'nde Yenilikler<br>Tuba Dizdaroğlu |
| 15:25 - 15:45 | CRO'larda Kalite Yönetimi ve Türkiye için Önemi<br>Oğuz Akbaş |
| 15:45 - 16:00 | Tartışma |
| 16:00 - 16:15 | **A R A** |
| | **OTURUM 3** |
| 16:15 - 16:35 | Klinik Çalışmalarda Uydu Merkez Uygulamaları<br>Fatih Demirkan |
| 16:25 - 17:45 | Faz 3 Klinik Çalışma Planlaması ve Dizaynı Nasıl Yapılır?<br>Erkut Bahçeci |
| 17:45 - 18:00 | **KAPANIŞ** Tartışma ve Kapanış |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA

| SAAT | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 08:30-10:00 | **ERİŞKİN ALL PANELİ**<br><br>**Oturum Başkanları: Mehmet Yılmaz** (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep), **Osman İlhami Özcebe** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**, Nilgün Sayınalp** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Ph+ ALL'de Kemoterapisiz Tedavi Dönemi: Güncel Yaklaşım**<br>**Ahmet Şeyhanlı** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**R/R T-ALL'de Nakile Köprüde Seçenekler**<br>**Lale Aydın Kaynar** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**ALL Genetik ve Klinik Temelli Allojeneik Nakil Endikasyonları**<br>**İbrahim Ethem Pınar** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **PEDİATRİK LÖSEMİ OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Hale Ören** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), **Ülker Koçak** (Gazi Üniversitesi, Ankara)**, Ali Fettah** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Yüksek Risk B-öncül ve Relaps ALL'de Güncel Tedavi Yaklaşımları**<br>**Nihal Karadaş** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**Ph-like ALL Tedavi Yönetimi**<br>**Adalet Meral Güneş** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**ALL ve AML'de Oküler ve Diğer Nadir Relapslar**<br>**Tekin Aksu** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Down Sendromunda Lösemi Biyolojisi, Tedavi Yönetimi ve Relapsta Yaklaşım**<br>**Özlem Arman Bilir** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 10:00-10:20 | **KAHVE ARASI** | |
| 10:20-11:20 | **LENFOMA OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Ayşen Timurağaoğlu** (Acıbadem Ataşehir Hastanesi, İstanbul), **Hasan Kaya** (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay)<br><br>**FL Tedavisinde Yeni Neler Var?**<br>**Hacer Berna Afacan Öztürk** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Yüksek Riskli Mantle Lenfomayı Nasıl Tedavi Ederiz?**<br>**Funda Tanrıkulu** (Çukurova Üniversitesi, Adana)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **TRANSFÜZYON OTURUMU – I**<br><br>**Oturum Başkanları: Emine Güçhan Alanoğlu** (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta), **Fatma Burcu Belen Apak** (Başkent Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Geriatrik Hematoloji Hastasında Transfüzyon: Kısıtlama mı, Optimizasyon mu? Selim Sayın** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br><br>**Kan Grubu Tayininde Zorluklar, Nelere Dikkat Edelim?**<br>**Neslihan Andıç** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 11:20-11:30 | **KAHVE ARASI** | |
| 11:30-12:30 | **ITP OTURUMU: SALON SORUYOR**<br><br>**ALİ ZAHİT BOLAMAN ANISINA**<br><br>**Oturum Başkanları: Ahmet Muzaffer Demir** (Trakya Üniversitesi, Edirne), **Şehmus Ertop** (Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak)**, Eyüp Naci Tiftik** (Mersin Üniversitesi, Mersin), **İrfan Yavaşoğlu** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br><br>**Ali Zahit Bolaman'ı Anma**<br>**İrfan Yavaşoğlu** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br><br>**Panelistler: Fatoş Dilan Köseoğlu** (İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir), **Fehmi Hindilerden** (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul), **Zeynep Tuğba Karabulut** (Adana Şehir Hastanesi, Adana)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **FEBRİL NÖTROPENİ OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Tülin Tiraje Celkan** (İstinye Üniversitesi, İstanbul), **Melike Sezgin Evim** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**Antibiyotikler Ne Zaman Kesilmeli? Ayaktan Febril Nötropeni Yönetimi Mümkün mü? Suar Çakı Kılıç** (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**Mikrobiyom ve Febril Nötropeni**<br>**Dilek Kaçar** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 12:30-13:30 | **ÖĞLE YEMEĞİ** | |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA

| SAAT | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 12:30-12:50 | **YAPAY ZEKA OTURUMU**<br>**HEMA TO THE FUTURE - 1**<br>**Hadi Bir BCR-ABL İnhibitörü Tasarlayalım! ATP Cebi mi, Allosterik Cep mi?**<br>**Özlen Balta** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon) | |
| 13:30-14:30 | **GERİATRİK HEMATOLOJİ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Osman İlhan** (Lokman Hekim Akay Hastanesi, Ankara), **Kadir Acar** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**Geriatrik Hastaların Farkı Nedir? Niçin Ayrı Değerlendirilmelidir?**<br>**Tuba Bulduk** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br>**Hematolojik Hastalıklar ve Sarkopeni, Sarkopenin Sonuçlara Etkisi Nedir ve Değerlendirme Yöntemleri Nelerdir?**<br>**Abdullah Karakuş** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **ZOR OLGULAR OTURUMU - I**<br>**Oturum Başkanları: Siret Ratip** (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul), **Ali Ünal** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), **Erdal Kurtoğlu** (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)<br>**Steroid ve Rituksimab Dirençli Otoimmün Hemolitik Anemi Hastasına Yaklaşım**<br>**Muzaffer Keklik** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)<br>**Erişkinde Konjenital İmmun Yetersizlik Ne Zaman Akla Gelmeli?**<br>**İpek Yönal Hindilerden** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**Kladribin ve Rituksimab Sonrası HCL, Elimizde Ne Var?**<br>**Abdulkerim Yıldız** (Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çorum)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 14:30-14:45 | **KAHVE ARASI** | |
| 14:45-15:30 | **BİSPESİFİK OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Hasan Atilla Özkan** (Medicalpark Pendik Hastanesi, İstanbul), **Can Boğa** (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)<br>**Bispesifik Antikor Tedavisi Yanıtı Öngörülebilir mi?**<br>**Mustafa Murat Özbalak** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**DBBHL 2. Basamakta Bispesifik Antikor Tedavisinin Yeri Var mı?**<br>**Bedrettin Orhan** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **DEBATE OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Emel Gürkan** (Çukurova Üniversitesi, Adana), **Eren Gündüz** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)<br>**İmmün Trombotik Trombositopenik Purpurada Remisyon Yönetimi: Relaps Önlenebilir mi?**<br>**ADAMTS13-Temelli İzlem ve Pre-emptif Rituksimab, Relapsı Önlemede Standart Yaklaşım Olmalıdır**<br>**Neslihan Mandacı Şanlı** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)<br>**Klinik İzlem Yeterlidir: Tüm Hastalarda ADAMTS13-Temelli Müdahale Gerekli Değildir**<br>**Müzeyyen Aslaner** (Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 15:30-15:45 | **KAHVE ARASI** | |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| 15:45-16:30 | **KEDRION UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: Kamile Aydan İkincioğulları** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br>**Sekonder İmmün Yetmezlik ve İmmünoglobulinlerde Güvenlilik**<br>**Sekonder İmmün Yetmezlik: Klinik Yaklaşım, Tanı ve Yönetim**<br>**Muhlis Cem Ar** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br>**İmmünoglobulinlerde Uzun Dönem Güvenlilik: Güncel Kanıtlar ve Klinik Deneyim**<br>**Elif Karakoç Aydıner** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br>**Uzman Tartışması ve Öne Çıkan Mesajlar -** Tüm Konuşmacılar | Kedrion Biopharma |
| 16:30-16:45 | **KAHVE ARASI** | |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA

| SAAT | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 16:45-18:15 | **MULTİPL MİYELOM OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan** (İzmir Tınaztepe Üniversitesi Özel Buca Hastanesi, İzmir), **Ayhan Gülsan Sucak** (Acıbadem Ataşehir Hastanesi, İstanbul), **Güldane Cengiz Seval** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Multipl Miyelom Tedavisi Ne Zaman Sonlandırılır?**<br>**Mesut Tığlıoğlu** (Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**Multipl Miyelom Olgularında Yüksek Risk Tanımlaması Yapılmalı mı? Tedaviyi Etkiler mi?**<br>**Utku Iltar** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br><br>**Multipl Miyelomda Üçlü Sınıf İlaç Direncine Yaklaşım: CAR-T mi, Bispesifik mi?**<br>**Ahmet Kürşad Güneş** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **HEMOFİLİ OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Ali Bülent Antmen** (Acıbadem Hastanesi, Adana), **Alphan Küpesiz** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), **Fuat Erdem** (Atatürk Üniversitesi, Erzurum)<br><br>**Hemofilide Subkütan Yeni Tedavi Seçenekleri**<br>**S. Başak Koç Şenol** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**Hemofili Tedavisinde Yeni Tedavi Seçenekleri mi Gen Tedavisi mi?**<br>**Kaan Kavaklı** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**Yaşlanan Hemofilide Sorunlar**<br>**Salih Aksu** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| 20:45- 22:00 | **THD VE TJH 75. YIL OTURUMU**<br><br>**Panelistler: Hamdi Akan** (Klinik Araştırmalar Derneği)**, Reyhan Küçükkaya** (İstanbul), **Özgür Mehtap** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br><br>**HAUD Bursu: Başvuru Süreci ve Deneyimler**<br>**Edibe Sevde Eker** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul) | |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 05 KASIM 2026, PERŞEMBE

| SAAT | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 08:00-09:00 | **MDS OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Mustafa Çetiner** (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul), **Yahya Büyükaşık** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br>**Yüksek Riskli MDS'de Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri: Hipometile Edici Ajanların Ötesine Geçebildik mi?**<br>**Nur Soyer** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**MDS'de Riskin Yeniden Tanımlanması: Klinik ve Moleküler Belirteçlerin Rolü**<br>**Anıl Tombak** (Medicalpark Mersin Hastanesi, Mersin)<br>**Tartışma - Tüm Konuşmacılar** | **DEMİR METABOLİZMASI VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ**<br>**ABDULLAH KUTLAR ANISINA**<br>**Oturum Başkanları: Cengiz Demir** (Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır), **Meryem Albayrak** (Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale)<br>**Abdullah Kutlar'ı Anma**<br>**Fatma Deniz Sargın** (İstanbul)<br>**Demir, Oksidatif Stres ve Ferroptozis**<br>**Yeşim Aydınok** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**Demir Eksikliğini Yeniden Tanımlamak: Mutlak Eksiklikten Fonksiyonel Eksikliğe ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları**<br>**Fazıl Çağrı Hunutlu** (Bursa Şehir Hastanesi, Bursa)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 10:00-10:15 | **KAHVE ARASI** | |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| 11:00-11:15 | **CHIESI UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Transfüzyona Bağlı Demir Yükünde Monitörizasyon ve Demir Şelatörü Seçimi**<br>**Aydan Akdeniz** (Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin)<br>**Kombinasyon Tedavileri: Kime, Ne Zaman?**<br>**Şule Ünal Cangül** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara) | |
| 10:00-10:15 | **KAHVE ARASI** | |
| 11:15-12:15 | **ABBVIE UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanları: Sinem Civriz Bozdağ** (Koç Üniversitesi, İstanbul), **Güray Saydam** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**KLL ve AML'de Venclyxto®: Kanıttan Klinik Pratiğe**<br>**KLL Seansı: Pınar Tığlıoğlu** (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)<br>**KLL Seansı: Ferda Can** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**AML Seansı: Marcio Nucci** (Federal University of Rio de Janeiro, Brazil) | |
| **SAAT** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** | |
| 11:15-12:00 | **TRANSFÜZYON OTURUMU - II**<br>**Oturum Başkanları: Ayşe Bozkurt Turhan** (Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul), **Funda Tayfun Küpesiz** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br>**Kan ve Kan Ürünleri Tedarikinde Kriz Yönetimi**<br>**İbrahim Eker** (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)<br>**Türkiye'de Hasta Kan Yönetimi Uygulamaları: Neredeyiz?**<br>**Dilek Gürlek Gökçebay** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | |
| 12:00-13:00 | **ÖĞLE YEMEĞİ** | |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 05 KASIM 2026, PERŞEMBE

| | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 12:00-12:45 | **FARMANOVA UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: İbrahim Celalettin Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**<br>**KML'de Değişen Tedavi Paradigması: Azevay® ile Kanıt, Deneyim ve Güncel Perspektifler**<br>**Deniz Özmen** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa) | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| 13:00-14:00 | **İMMÜNOTERAPİ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Ali Uğur Ural** (Güven Hastanesi, Ankara), **Ferit Avcu** (Özel Memorial Ankara Hastanesi, Ankara)<br>**CAR-T Hücre ve BiTE Tedavileri: Temel İmmünolojik Mekanizmalar, Farklılıklar, Avantaj ve Dezavantajlar**<br>**Alpay Yeşilaltay** (Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul)<br>**T Hücreyi Anlamak: T Hücre Yorgunluğu, Bellek T Hücreleri ve İmmünoterapi Başarısındaki Rolleri**<br>**Serhat Çelik** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **TROMBOZ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Cafer Adıgüzel** (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul), **Cengiz Ceylan** (İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir), **Elif Gülsüm Ümit** (Trakya Üniversitesi, Edirne)<br>**Edinsel Tromboz Risk Faktörlerine Yaklaşım Nasıl Olmalıdır?**<br>**Ünal Ataş** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br>**Hangi DOAK? Hangi Hastaya?**<br>**Demircan Özbalcı** (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta)<br>**Antifosfolipid Antikor Sendromunda Tanıda Güncelleme: Eski ve Yeni Arasında Hangi Farklar Var?**<br>**Mehmet Baysal** (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **14:00-14:15** | **KAHVE ARASI** | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| 14:15-15:00 | **SANOFİ UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş** (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)<br>**Kronik GVHD'de Belumosudil'in Yeri**<br>**Tayfur Toptaş** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br>**Esra Terzi Demirsoy** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli) | |
| **15:00-15:15** | **KAHVE ARASI** | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| 15:15-16:00 | **JOHNSON & JOHNSON UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanları: Ayşe Tülin Tuğlular** (Acıbadem Fulya Hastanesi, İstanbul), **Paula Rodríguez Otero** (Navarra Üniversitesi, Pamplona)<br>**Yeni Tanı Multiple Myelomdan İtibaren Darzalex®** | **GAUCHER VE NIEMANN-PICK HASTALIĞI OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Murat Söker** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır), **Hüseyin Gülen** (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)<br>**Metabolizma Yönüyle**<br>**Mehmet Cihan Balcı** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**Hematoloji Yönüyle**<br>**Emine Zengin** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **16:00-16:30** | **KAHVE ARASI** | |

# BİLİMSEL PROGRAM

## 05 KASIM 2026, PERŞEMBE

| SAAT | ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU | CAVİT ÇEHRELİ SALONU |
|---|---|---|
| 16:30-18:00 | **DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (DBBHL) VE CAR-T OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Ercüment Ovalı** (Acıbadem Labcell, İstanbul), **Hakan Göker** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), **Meltem Kurt Yüksel** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br>**DBBHL'de CAR-T'ye Giderken: Hasta Seçimi,Zamanlama ve Köprü Tedavisi**<br>**Şule Mine Bakanay Öztürk** (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)<br>**DBBHL'de CAR-T Uzun Dönem Sonuçları: Gerçekten Kür mü?**<br>**Elifcan Aladağ Karakulak** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br>**DBBHL'de CAR-T Sonrası Relaps: Sonraki Basamakta Ne Yapalım?**<br>**Ali İrfan Emre Tekgündüz** (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)<br>**CAR-T Tedavisinde Geç Dönem Toksisiteler ve İmmün Rekonstitüsyon**<br>**Şahika Zeynep Akı** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **AL AMİLOİDOZDA OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Yıldız Aydın** (Medica Tıp Merkezi, İstanbul), **Emin Kaya** (İnönü Üniversitesi, Malatya), **Ayşe Salihoğlu** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br>**İlk Basamak Tedavide Nereye Geldik?**<br>**Murat Yıldırım** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br>**MRD Negatifliği Yeni Hedef mi?**<br>**Ayfer Gedük** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br>**CAR-T ve Bispesifikler Amiloidozda Oyun Değiştirici Olabilir mi?**<br>**Senem Maral** (Medipol Üniversitesi, İstanbul)<br>**Amiloid Temizleyici Tedaviler Organ Fonksiyonlarını Geri Kazandırabilir mi?**<br>**Ebru Kılıç Güneş** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| 18:00-18:20 | **KAHVE ARASI** | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| 18:20-19:30 | **BAŞKANIN SEÇTİKLERİ**<br>**Oturum Başkanları: Teoman Soysal** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), **Özgür Mehtap** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), **Valeh Huseynov** (Azerbaycan Hematoloji Uzmanları Derneği, Azerbaycan)<br>**PROSPEKTİF TÜRK LENFOMA VERİTABANI BİRİNCİ YIL VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ, THD-LENFOMA BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ORTAK ÇALIŞMASI**<br>**Umut Yılmaz** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br>**MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SON ON YILDAKİ SONUÇLARI: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLER USTALIK SINIFI ULUSAL ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI**<br>**Olgu Erkin Çınar** (Medipol Üniversitesi, İstanbul)<br>**MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞININ EPİTEL-MEZENKİMAL GEÇİŞ (EMT) İLİŞKİLİ GEN EKSPRESYON PROFİLİ İLE İLİŞKİSİ**<br>**Fazıl Çağrı Hunutlu** (Bursa Şehir Hastanesi, Bursa)<br>**KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİDE BTK İNHİBİTÖRLERİNİN ÇOKLU İNHİBİTÖR RESEPTÖR EKSPRESE EDEN T HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ DOĞRUDAN ETKİLERİ**<br>**Mustafa Murat Özbalak** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**ULUSLARARASI METABOLİK PROGNOSTİK İNDEKSİNİN GERÇEK YAŞAMDA KAPSAMLI İNCELEMESİ: ÇOK MERKEZLİ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA KOHORT ANALİZİ**<br>**Umut Yılmaz** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br>**Bİ-ALLELİK CSF3R İLİŞKİLİ AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ: ULUSAL KOHORT ÇALIŞMASI**<br>**Deniz Yılmaz Karapınar** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**İLERİ YAŞ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HEDEL12 PROGNOSTİK MODELİNİN VALİDASYONU**<br>**Selin Küçükyurt Kaya** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**DÜŞÜK RİSKLİ MDS ANEMİSİNDE BRD4: HÜCRE BİLEŞİMİNDEN ARINDIRILMIŞ CD34+ GEN İMZASININ İŞARET ETTİĞİ HEDEF**<br>**Ali Turunç** (Çukurova Üniversitesi, Adana) | |

# BİLİMSEL PROGRAM

| 06 KASIM 2026, CUMA | | |
|---|---|---|
| **07:00-08:00** | **SALON F**<br>**UZMANINA DANIŞ OTURUMU**<br>**Non-Hodgkin Lenfoma:** Martin Hutchings (Universtiy Hospital of Copenhagen) | |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **08:00-09:00** | **LENFOMA OTURUMU - II**<br>**Oturum Başkanları: Meltem Aylı** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)**, Mehmet Turgut** (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun), **Deniz Gören** (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)<br>**DBBHL'de İlk Basamak Tedavide Gelecek Aynur Uğur Bilgin** (Koru Hastanesi, Ankara)<br>**Richter Transformasyonunu Nasıl Tedavi Ederim?**<br>**Özlem Beyler** (Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **NADİR HASTALIKLAR OTURUMU - I**<br>**ÖMER DEVECİOĞLU ANISINA**<br>**Oturum Başkanları: Oktay Bilgir** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)**, Erol Erduran** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon), **Tuba Hacıbekiroğlu** (Sakarya Üniversitesi, Sakarya)<br>**Prof. Dr. Ömer Devecioğlu'nu Anma**<br>**Ayşegül Ünüvar** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**Langerhans Hücreli Histiyositoz Tedavisinde Nelere Dikkat Etmeliyim, Nasıl Tedavi Ederim?**<br>**Mehmet Hilmi Doğu** (Liv Hospital, İstanbul)<br>**Hemofagositik Lenfohistiyositoz: Tanı**<br>**Selin Aytaç Eyüpoğlu** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br>**Hemofagositik Lenfohistiyositoz: Tedavi**<br>**Tuğcan Alp Kırkızlar** (Trakya Üniversitesi, Edirne)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **09:00-09:15** | **KAHVE ARASI** | |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | |
| **09:15-10:00** | **PFIZER UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: Vahap Okan** (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)<br>**Hemofili Profilaksi Tedavisinde Marstacimab**<br>**Canan Albayrak** (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)<br>**Tekin Güney** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara) | |
| **10:00-10:15** | **KAHVE ARASI** | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **10:15-11:00** | **PFIZER UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: Meral Beksaç** (Liv Hospital, Ankara)<br>**R/R MM Tedavisinde Elrexfio® ile Hızlı, Derin ve Sürdürülebilir Yanıt MagnetisMM-3 Çalışma Tasarımı, Elrexfio® Etkililik & Güvenlilik Verileri ve Deneyimler**<br>**Paula Rodríguez Otero** (Navarra Üniversitesi, Pamplona) | **KALITSAL KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Mehmet Ertem** (Ankara Üniversitesi, Ankara)**, Didem Atay** (Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, İstanbul)<br>**Açıklanamayan Sitopeni: Ne Zaman Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Düşünelim?**<br>**Ekrem Ünal** (Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep)<br>**Konjenital Nötropenide Uzun Dönem Sonuçlar: Klonal Evolüsyon, MDS, AML Yasemin Işık Balcı** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **11:00-11:15** | **KAHVE ARASI** | |

# BİLİMSEL PROGRAM

| 06 KASIM 2026, CUMA | |
|---|---|
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** |
| **11:15-12:00** | **ALEXION UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanları: Mustafa Nuri Yenerel** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), **Fahri Şahin** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**PNH ve Ravulizumab Tedavisi**<br>**Austin Kulasekararaj** (King's College Hospital, London) |
| | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **12:00-12:15** | **YENİDOĞAN HEMATOLOJİSİ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Ahmet Koç** (Marmara Üniversitesi, İstanbul), **Özlem Tüfekçi Gürocak** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)<br>**Neonatal Koagülopatiler K Vitamini Eksikliğine Bağlı Kanama, K Vitamini Karşıtlığı ve Reddi**<br>**Zeliha Güzelküçük** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br>**Neonatal DIC**<br>**Ayşen Türedi Yıldırım** (Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **12:00-13:00** | **ÖĞLE YEMEĞİ** |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** |
| **13:00-14:20** | **TSH-EHA JOINT SESSION on ACUTE MYELOID LEUKEMIA** |
| **14:20-14:30** | **KAHVE ARASI** |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** |
| **14:30-15:15** | **ASTRA ZENECA UYDU SEMPOZYUMU**<br>**KLL Tedavisinde Calquence®**<br>**Konuşmacılar: Önder Arslan** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Fahir Özkalemkaş** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), **Işık Atagündüz** (Marmara Üniversitesi, İstanbul) |
| **15:15-15:30** | **KAHVE ARASI** |
| | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **15:15-16:15** | **HEMOSTAZ TESTLERİ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Zafer Başlar** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), **Hatice İlgen Şaşmaz** (Acıbadem Hastanesi, Adana)<br>**Primer Hemostazı Nasıl Değerlendiririm?**<br>**Zühre Kaya** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br>**Sekonder Hemostazı Nasıl Değerlendiririm?**<br>**Sevil Sadri** (İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** |
| **15:30-16:15** | **ABBVIE UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: Mehmet Sönmez** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)<br>**DLBCL ve FL Tedavisinde Yeni Dönem: Tepkinly**<br>**Ömür Gökmen Sevindik** (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul) |
| **16:15-16:30** | **KAHVE ARASI** |

# BİLİMSEL PROGRAM

| 06 KASIM 2026, CUMA | | |
|---|---|---|
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **16:30-18:00** | **KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Gülsüm Özet** (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara), **Mehmet Orhan Ayyıldız** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır), **Ebru Koca** (Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Ankara)<br><br>**Miyeloproliferatif Neoplazilerde Hastalık Gelişim ve Progresyonunun Moleküler ve Patolojik Temelleri**<br>**Gürsel Güneş** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**Miyeloproliferatif Neoplazilerde Hastalık Modifiye Edici Tedavi Yaklaşımları; Gelecek Yaklaşımımız Ne Olmalı?**<br>**Ümit Yavuz Malkan** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Genç Miyeloproliferatif Neoplazi Hastasında Yönetim: Fertilite, Gebelik, Uzun Dönem Riskler**<br>**Nil Güler** (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **HEMATOPATOLOJİ OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Selami Koçak Toprak** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Ayşegül Üner** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfomalarda Nasıl İlerleyelim? Olgular Eşliğinde Tanı Algoritması, Tedavi Yaklaşımı (Patolog, Hematolog Gözüyle) Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfomalara Yaklaşım**<br>**Ayşegül Üner** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Olgu 1 (Tranforme Lenfoma)**<br>**Seher Yüksel** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Olgu 2 (Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma) Ahu Senem Demiröz** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**Olgu 3 (Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma) Derya Demir** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**Tartışmacı: Erman Öztürk** (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |

# BİLİMSEL PROGRAM

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ | | |
|---|---|---|
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **09:00-10:00** | **HODGKIN LENFOMA OTURUMU - SALON SORUYOR**<br>**Oturum Başkanları: Muhit Özcan** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Ahmet Burhan Ferhanoğlu** (Koç Üniversitesi, İstanbul)<br>**Panelistler: Mehmet Ali Uçar** (Çukurova Üniversitesi, Adana), **Umut Yılmaz** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), **Aysun Şentürk Yıkılmaz** (Denizli Devlet Hastanesi, Denizli)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **İKİNCİL BAĞIŞIKLAMA OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Vildan Özkocaman** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), **Filiz Vural** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br>**Hematoloji Hastalarında Aşılama: Kim, Ne Zaman, Nasıl?**<br>**Vildan Özkocaman** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br>**COVID-19'dan RSV'ye: Güncel Solunum Yolu Aşıları ve Korunma Stratejileri**<br>**Mustafa Merter** (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **10:00-10:15** | **KAHVE ARASI** | |
| **10:15-11:00** | **MENARINI STEMLINE UYDU SEMPOZYUMU**<br>**Oturum Başkanı: Sevgi Kalayoğlu Beşışık** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**NEXPOVIO®: Targeting XPO1 from First Relapse in Multiple Myeloma: Enrique Ocio** (Marqués de Valdecilla University Hospital Hematology Service, Santander)<br>**Hakkı Onur Kırkızlar** (Trakya Üniversitesi, Edirne) | **NADİR HASTALIKLAR OTURUMU – II**<br>**Oturum Başkanları: Namık Yaşar Özbek** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara), **Serap Karaman** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br>**Ehlers-Danlos Sendromu**<br>**Emine Türkkan** (Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul)<br>**Plazminojen Eksikliği**<br>**Veysel Gök** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **11:00-11:15** | **KAHVE ARASI** | |
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **11:15-12:15** | **KLONAL HEMATOPOEZ OTURUMU**<br>**Oturum Başkanları: Simten Dağdaş** (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), **Zeynep Arzu Yeğin** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br>**Belirsiz Sitopenilerden Miyeloid Neoplaziye Giden Yol: Tanısal Yaklaşım ve İzlem**<br>**Rafet Eren** (Biruni Üniversitesi, İstanbul)<br>**Klonal Hematopoezden Miyeloproliferatif Neoplaziye Geçiş Mekanizmaları**<br>**Nergiz Erkut** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **ZOR OLGULAR OTURUMU - II**<br>**Oturum Başkanları: Leylagül Kaynar** (Medipol Üniversitesi, İstanbul), **Birgül Öneç** (Düzce Üniversitesi, Düzce)<br>**Hipereozinofiliye Yaklaşım: Tanısal Algoritma ve Tedavi**<br>**Şerife Solmaz** (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)<br>**Triple Negatif MPN Gerçekten Farklı Bir Hastalık mı?**<br>**Figen Atalay** (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)<br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **12:15-13:30** | **ÖĞLE YEMEĞİ** | |
| **12:15-12:35** | **YAPAY ZEKA OTURUMU**<br>**HEMA TO THE FUTURE - 2**<br>**RAG: Kaynağını Göster! Yapay Zeka Gerçekten Biliyor mu, Yoksa Sadece İyi mi Konuşuyor?**<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa) | |

# BİLİMSEL PROGRAM

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ | | |
|---|---|---|
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU** |
| **13:30-14:30** | **T HÜCRELİ LENFOMA OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Mutlu Arat** (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul), **Mustafa Yılmaz** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)<br><br>**NK/T Cell Lenfoma Tedavisi**<br>**Ramazan Öcal** (Liv Hospital, Ankara)<br><br>**Periferal T-Hücreli Lenfomada Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Nüks Eden Hastayı Nasıl Tedavi Ederim?**<br>**Tuba Ersal** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar | **HEMOSTAZ OTURUMU**<br><br>**Oturum Başkanları: Mesut Ayer** (İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul), **Can Balkan** (Ege Üniversitesi, İzmir), **Sibel Akpınar Tekgündüz** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**vON WILLEBRAND HASTALIĞININ 100. YILI (1926-2026)**<br>**vWH'da Gebelik Yönetimi:**<br>**Asu Fergün Yılmaz** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**Tip 1 vWH Tanısında Zorluklar**<br>**Yılmaz Ay** (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**vWH'da Cerrahi Yönetimi**<br>**Sinan Akbayram** (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)<br><br>**Tartışma -** Tüm Konuşmacılar |
| **14:30-15:00** | **KAHVE ARASI** | |

# USTALIK SINIFI PROGRAMI

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ / 15:00-17:00 | |
|---|---|
| **SAAT** | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU**<br>**KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLER USTALIK SINIFI** |
| **15:00-17:00** | **Oturum Başkanları: Meltem Kurt Yüksel** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Mahmut Yeral** (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), **Nur Soyer** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**İLERİ İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNDE (CAR-T) DOĞRU HÜCRE İLE BAŞLAMAK**<br>**İlknur Pamuk** (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), **Ebru Kılıç Güneş** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara), **Hasan Fatih Çakmaklı** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Nurgül Özgür Yurttaş** (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul), **Mustafa Bilici** (Samsun Şehir Hastanesi, Samsun), **Seda Gürcan** (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)<br><br>**İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNDE (CAR-T) KALİTE KONTROLÜ**<br>**Ender Altıok** ( İstanbul), **Olgu Erkin Çınar** (Medipol Üniversitesi, İstanbul), **Şefika Akyol** (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya), **Fatma Aykaş** (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya), **Osman Kara** (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**TÜRKİYE DE İLERİ İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN UYGULANMASINDA GÜNCEL DURUM: MERKEZ TANIMLARI**<br>**Ahmet Kürşad Güneş** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara), **Azize Ceren Kılcı** (Başkent Üniversitesi, Ankara)<br><br>**TÜRKİYE DE İLERİ İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN UYGULANMASINDA GÜNCEL DURUM: PERSONEL**<br>**Serap Aksoylar** (Ege Üniversitesi, İzmir), **Esra Terzi Demirsoy** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br>**Sinan Mersin** (Mersin Üniversitesi, Mersin), **Nihal Boz** (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)<br><br>**KÖK HÜCRE NAKLİNDE YAPAY ZEKA UYGULAMA**<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa), **Bedrettin Orhan** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa), **Nurgül Yönyül** (Acıbadem Hastanesi, Adana)<br><br>**KHN VERİ TABANI**<br>**Mahmut Yeral** (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), **Taha Ulutan Kars** (Konya Şehir Hastanesi, Konya) |
| **SAAT** | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU**<br>**AKUT LÖSEMİLER USTALIK SINIFI** |
| **15:00-17:00** | **Oturum Başkanları: Ahmet Şeyhanlı** (Gazi Üniversitesi, Ankara), **Lale Aydın Kaynar** (Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**ELN 2022 RİSK SINIFLAMASI GÜNÜMÜZ İÇİN YETERLİ Mİ? GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ**<br>**Serkan Ünal** (Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kastamonu)<br><br>**APL'DE RİSK SINIFLAMASI: GÜNCEL YAKLAŞIM YETERLİ Mİ?**<br>**Salih Sertaç Durusoy** (Medicana Hastanesi, Bursa)<br><br>**ALL DE ADÖLESAN VE GENÇ ERİŞKİNLERDE (AYA) PEDİATRİK TEMELLİ REJİMLER**<br>**Ayça Koca Yozgat** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**PH-LİKE ALL: MOLEKÜLER PROFİL, TANISAL GÜÇLÜKLER VE TEDAVİDE YENİ UFUKLAR**<br>**Selin Merih Urlu** (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)<br><br>**PH-POZİTİF ALL'DE PARADİGMA DEĞİŞİMİ: TKI, İMMÜNOTERAPİ VE KEMOTERAPİSİZ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**<br>**Süreyya Yiğit Kaya** (Medipol Üniversitesi, İstanbul) |
| **SAAT** | **SALON C**<br>**HEMOSTAZ-TROMBOZ USTALIK SINIFI** |

# USTALIK SINIFI PROGRAMI

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ / 15:00-17:00 | |
|---|---|
| **15:00-17:00** | **Oturum Başkanı: Hasan Fatih Çakmaklı** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**Panelistler: Canan Albayrak** (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun), **Reyhan Küçükkaya (İstanbul), Elif Gülsüm Ümit** (Trakya Üniversitesi, Edirne)<br><br>**KONJENİTAL TTP ERİŞKİN**<br>**SPLANKNİK ARTERİYEL TROMBOZ**<br>**SPLANKNİK VENÖZ TROMBOZ**<br>**KANSER İLİŞKİLİ TROMBOZ**<br>**KATETER İLİŞKİLİ TROMBOZ**<br>**ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİ**<br>**Ayşe Kaya** (Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli)<br>**Çağrı Coşkun** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br>**Mehmet Can Uğur** (SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)<br>**Seda Yılmaz** (Konya Şehir Hastanesi, Konya), **Özgür Cartı** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın), **Şerife Şebnem Önen Göktepe** (Ege Üniversitesi, İzmir), **Ufuk Demirci** (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa), **Fatoş Dilan Köseoğlu** (İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir), **Ünal Ataş** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), **Sevil Sadri** (İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul) |
| **SAAT** | **SALON D**<br>**HEMOFİLİ USTALIK SINIFI** |
| **15:00-17:00** | **Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), **Kaan Kavaklı** (Ege Üniversitesi, İzmir), **Can Balkan** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**UZUN YILLAR DAMARDAN PROFİLAKSİ KULLANAN DAMAR YOLU SORUNLU BİR ÇOCUĞUN SC TEDAVİYLE HAYATA DÖNÜŞÜ**<br>**Melike Sezgin Evim** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**ÇOK KANAYAN VE ÇOKLU ARTROPATİLİ GENÇ ERİŞKİN İNHİBİTÖRLÜ HA NİN SC TEDAVİYLE YAŞADIKLARI OLUMLU GELİŞMELER**<br>**Tekin Güney** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**TİP 3 VWH DA MAJÖR OPERASYON**<br>**Yılmaz Ay** (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**20 YILLIK ZORLU PROFİLAKSİ YILLARI SONRASI BAŞARILI İNVİVO GEN TEDAVİSİ UYGULAMASIYLA HAYATA DÖNÜŞ VE KANAMALARA VE F8 İHTİYACINA SON**<br>**Nihal Karadaş** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**UZUN ETKİLİ F8 İLAÇLARIYLA MAJÖR CERRAHİLERDE SAĞLANAN KATKILAR**<br>**Aydan Akdeniz** (Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin)<br><br>**FARKLI PROFİLAKSİ PROGRAMLARI UYGULANAN HB HASTALARI**<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)<br><br>**NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ MODELİ OLARAK F7 EKSİKLİĞİNDE TEDAVİNİN YÖNETİMİ**<br>**Ekrem Ünal** (Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep) |
| **SAAT** | **SALON E**<br>**KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ VE KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER USTALIK SINIFI** |

# USTALIK SINIFI PROGRAMI

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ / 15:00-17:00 | |
|---|---|
| 15:00-17:00 | **Oturum Başkanları: Gürsel Güneş** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara), **Nergiz Usta** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)<br><br>**YAŞLI KML HASTASI**<br>**Vildan Gürsoy** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**GENÇ KML HASTASI**<br>**Sinan Mersin** (Mersin Üniversitesi, Mersin)<br><br>**NAKİLE İLERLEYEN BİR KML HASTASI**<br>**Zehra Narlı Özdemir** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)<br><br>**TEDAVİSİZ REMİSYON DENENEN BİR KML HASTASI**<br>**Rafiye Çiftçiler** (Selçuk Üniversitesi, Konya)<br><br>**MASKELİ PV OLGUSU**<br>**Püsem Patır** (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)<br><br>**DÜŞÜK RİSKLİ / YÜKSEK TROMBOSİT SAYISI (> 1 MİLYON) OLAN ET HASTASI**<br>**Serkan Güven** (Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale)<br><br>**YÜKSEK RİSKLİ MYELOFİBROZİS HASTASI**<br>**Mehmet Baysal** (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)<br><br>**EOZİNOFİLİ HASTASINA YAKLAŞIM**<br>**Esra Yıldızhan** (Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri)<br><br>**MASTOSİTOZ HASTASI**<br>**Deniz Özmen** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**MAJÖR CERRAHİ GEÇİRECEK BİR PV HASTASI**<br>**Yıldız Yiğit** (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**KARIN İÇİ TROMBOZ İLE BAŞVURAN BİR MPN HASTASI**<br>**Eren Arslan Davulcu** (SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul) |
| **SAAT** | **SALON F**<br>**TRANFÜZYON TIBBI-KAN BANKACILIĞI VE HEMAFEREZ USTALIK SINIFI** |
| 15:00-17:00 | **Panelistler: Yeşim Aydınok** (Ege Üniversitesi, İzmir), **Neslihan Andıç** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), **Dilek Gürlek Gökçebay** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara), **Özlem Tüfekçi Gürocak** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), **İbrahim Eker** (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar), **Başak Adaklı Aksoy** (İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul), **Defne Ay Tuncel** (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana), **Selim Sayın** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara), **Sinan Demircioğlu** (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)<br><br>**OLGUDAN KARARA: TRANSFÜZYON TIBBI-KAN BANKACILIĞI VE TERAPÖTİK AFEREZDE USTALIK SINIFI KAN GRUBU BELİRLEME ZORLUKLARI VE UYUMSUZLUKLAR**<br>**Başak Bostankolu Değirmenci** (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br><br>**ANTİKOR TANIMLAMA VE TRANSFÜZYON ÖNCESİ TESTLER**<br>**Bahar Sevgili** (İskenderun Devlet Hastanesi, Hatay)<br><br>**TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI VE HEMOVİJİLANS**<br>**Hatice Zeynep Dikici** (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara), **İbrahim Eker** (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar), **Başak Adaklı Aksoy** (İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul), **Defne Ay Tuncel** (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana), **Selim Sayın** (SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara), **Sinan Demircioğlu** (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)<br><br>**ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TRANSFÜZYON YÖNETİMİ**<br>**Cemile Osmanov** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**AFEREZ UYGULAMALARINDA TEKNİK VE KLİNİK KARAR VERME**<br>**Özlem Beyler** (Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır) |
| **SAAT** | **SALON G**<br>**ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİNOPATİLER USTALIK SINIFI** |

# USTALIK SINIFI PROGRAMI

| 07 KASIM 2026, CUMARTESİ / 15:00-17:00 | |
|---|---|
| 15:00-17:00 | **Oturum Başkanı: Sultan Aydın Aslantaş** (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)<br><br>**OHA TANI VE PRENATAL TANI YÖNETİMİ**<br>**Seda Gürcan** (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)<br><br>**HEMOGLOBİN D, SS, SB, DELTABETA GİBİ OLGULARLA AYIRICI TANI**<br>**Metin Çil** (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)<br><br>**TALASEMİ DEMİR BİRİKİMİ VE ŞELASYON TEDAVİSİ İLE İLGİLİ**<br>**Ayşe Nur Akınel** (Antalya Şehir Hastanesi, Antalya)<br><br>**OHA AĞRILI KRİZ YÖNETİMİ**<br>**Tuğba Belgemen Özer** (Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**POLİSTEMİA İLE GELEN HEMOGLOBİNOPATİ TANI YÖNETİMİ**<br>**Mustafa Bilici** (Samsun Şehir Hastanesi, Samsun) |
| **SAAT** | **SALON H**<br>**LENFOMA USTALIK SINIFI** |
| 15:00-17:00 | **Oturum Başkanı: Elif Birtaş Ateşoğlu** (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİ TUTAN LENFOMALAR**<br>**Fatma Keklik Karadağ** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir), **Abdülkadir Erçalışkan** (Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir), **Cem Selim** (Selçuk Üniversitesi, Konya), **Ece Vural** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br><br>**LENFOMA HASTALARINDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ: KİME? NE ZAMAN? NASIL?**<br>**Fatma Geçgel Arıkan** (Marmara Üniversitesi, İstanbul), **Cem Selim** (Selçuk Üniversitesi, Konya),<br>**Hülya Yilmaz Tekinhatun** (Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır) **Ekin Kırcalı** (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)<br><br>**THD KLL TEŞHİS VE TEDAVİ KILAVUZU - 2026**<br>**Deniz Gören** (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul), **Selin Küçükyurt Kaya** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara), **Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın), **Emel İşleyen** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara), **Zafer Serenli Yeğen** (Bursa Doruk Hastanesi, Bursa), **Meral Uluköylü Mengüç** (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I<br>*04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA / 18:15 - 19:15* | |
|---|---|
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU**<br>**Lenfoma Oturumu 1** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanları: Taner Demirer** (Ankara Üniversitesi, Ankara), **Mustafa Çetin** (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya)<br><br>**ECHELON-1 10 YILLIK TAKİP ÇALIŞMASI: TEDAVİ ALMAMIŞ İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA ABVD'YE KARŞI BRENTUKSİMAB VEDOTİN + AVD'NİN GENEL SAĞKALIM VE GÜVENLİLİK: VERİLERİ**<br>**Mehmet Turgut** (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA UZUN SÜRELİ NİVOLUMAB TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA**<br>**Tuba Ersal** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMADA DİNAMİK PET RİSK MODELLEMESİ: BAŞLANGIÇ TÜMÖR YÜKÜ VE ERKEN METABOLİK YANITIN BİRLEŞİK PROGNOSTİK DEĞERİ**<br>**Ceren Güren** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**65 YAŞ VE ÜZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE (A-CCI) VE KIRILGANLIK (MFI-5) GÖSTERGELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**<br>**Tuğba Mermer Aydın** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**TEDAVİ DÖNEMİNİN ÖTESİNDE: LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SAĞKALIMIN BELİRLEYİCİLERİ**<br>**Melis Bektaş** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMADA ≥60 YAŞIN PROGNOSTİK ÖNEMİ: IPS-7'NİN ≥45 YAŞ EŞİĞİ YETERLİ Mİ?**<br>**Didem Koca** (Ege Üniversitesi, İzmir) |
| | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU**<br>**Multipl Myelom Oturumu 1** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanı: Itır Şirinoğlu Demiriz** (Liv Hospital, Vadi İstanbul Hastanesi, İstanbul)<br><br>**YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA BİRİNCİ BASAMAK D-VRD TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ DARA-FRONT ÇALIŞMASI**<br>**Berrin Balık** (Koç Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**SİSTEMİK AL AMİLOİDOZDA İLK BASAMAK DARA-VCD: GERÇEK YAŞAMDA DERİN HEMATOLOJİK YANIT VE RENAL ORGAN KORUNUMU**<br>**Metban Mastanzade** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**HASTALIK EVRESİNİN ÖTESİNDEKİ YÜK: MULTİPL MİYELOMDA KIRILGANLIĞIN HASTA YAŞAM KALİTESİ VE BAKIMVEREN YÜKÜYLE İLİŞKİSİ**<br>**Beyza Koyuncu** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**STORM'DAN BOSTON'A SELİNEXOR: MULTİPL MİYELOMDA KLİNİK FAYDANIN ESMO MCBS:H V1.0 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Ahmet Yiğitbaşı** (Sultan I. Murat Devlet Hastanesi, Edirne)<br><br>**MONOKLONAL GAMOPATİDE MGUS DIŞI PLAZMA HÜCRE HASTALIĞINI AYIRT ETMEDE KLİNİK BULGULAR VE BAŞVURU ENDİKASYONLARI: 698 HASTALIK GERÇEK YAŞAM ANALİZİ**<br>**Ahmet Alperen Kılıç** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞI İLE İLİŞKİLİ MİRNA EKSPRESYON PROFİLİ VE KLİNİK AYIRT EDİCİ POTANSİYELİ**<br>**Oğuzhan Akgün** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**MULTİPL MİYELOM OLGULARINDA SİALİLTRANSFERAZ GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN Araştırılması**<br>**Mehtap Taş** (Trakya Üniversitesi, Edirne) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I<br>*04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA / 18:15 - 19:15* | |
|---|---|
| | **SALON C**<br>**Pediatri Oturumu 1** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanları: Yeşim Oymak** (SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)**, Elif İnce** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİNDE UZMAN YAKLAŞIMLARI: İKİ TURLU MODİFİYE DELPHİ ÇALIŞMASI**<br>**Sibel Akpınar Tekgündüz** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN REAKTİF BOS PLEOSİTOZU**<br>**Arzu Çalışkan** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**PEDİATRİK PULMONER TROMBOEMBOLİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Gamze Gürsoy** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**PEDİATRİSTLERİN VE AİLE HEKİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**<br>**Halime Aslan Erözkan** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br><br>**PEDİATRİK TRANSPLANTASYONLAR SONRASI TROMBOSİTOPENİLERDE ELTROMBOPAG KULLANIMI; TPHD KİT ALTGRUBU MERKEZLERİNE AİT RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME**<br>**Nurgül Yönyül** (Acıbadem Hastanesi, Adana)<br><br>**MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP II TANILI PEDİATRİK HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**<br>**Ayşe Burcu Akıncı** (Medical Park Pendik Hastanesi, İstanbul) |
| | **SALON D**<br>**KLL Oturumu** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanları: Yusuf Bilen** (Bursa Şehir Hastanesi, Bursa), **Fatih Demirkan** (Memorial Hastanesi, Antalya)<br><br>**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE BİRİNCİ BASAMAKTA VENETOKLAKS-OBİNUTUZUMAB: ULUSAL, ÇOK MERKEZLİ BİR GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**<br>**Zeynep Tuğba Karabulut** (Adana Şehir Hastanesi, Adana)<br><br>**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE TEDAVİ GEREKSİNİMİNİN EPİGENETİK İMZASI: GENOM ÇAPLI METİLOM ANALİZİNDEN BULGULAR**<br>**Deniz Gören** (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)<br><br>**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TANI ANI PERİFERİK KAN CD4/CD8 İNVERSİYONU: TEDAVİ İHTİYACINDAN BAĞIMSIZ OLARAK GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖREBİLECEK BİR BİYOBELİRTEÇ**<br>**Hadis Vatansever** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**TÜRKİYE'DE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ YÖNETİMİNDE BİYOBELİRTEÇLERE ERİŞİM, TEDAVİ TERCİHLERİ VE GERÇEK YAŞAM KISITLILIKLARI: ULUSAL ANKETİN ÖN SONUÇLARI**<br>**Selin Küçükyurt Kaya** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE ÜÇ FARKLI MATUTES SKORLAMA SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ: CD200-NEGATİF OLGULARDA KÜMELENEN ATİPİK İMMÜNFENOTİPİK PROFİL**<br>**Mehmet Çopur** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TP53 MUTASYONU, DEL(17P) VE P53 EKSPRESYONU ARASINDAKİ DİSKORDANS: BİR KOHORT ÇALIŞMASI**<br>**Hilal Ebru İşikan** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**ACALABRUTİNİB VE İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN B-HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HİPOGAMAGLOBÜLİNEMİ VE KLİNİK SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ**<br>**Elif Gizem Aktaş** (Ankara Üniversitesi, Ankara) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I<br>*04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA / 18:15 - 19:15* | |
|---|---|
| | **SALON E**<br>**Kemik İliği Yetmezliği ve Yaşam Kalitesi Oturumu** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanı: Ahmet Emre Eşkazan** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**TÜRKİYE ULUSAL KAYIT SİSTEMİNDE KAYITLI ERİŞKİN KAN VE LENF DOKUSU KÖTÜ HUYLU TÜMÖRLERİ OLAN HASTALARININ TEMEL ÖZELLİKLERİ**<br>**Ferda Can** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE GÜNCEL PROGNOSTİK MODELLERİN EKSTERNAL VALİDASYONU**<br>**Eren Arslan Davulcu** (SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE GÜNCEL RİSK MODELLERİNE KATKISI**<br>**Arda Bayar** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**GESTASYONEL HİPERTANSİYON, GESTASYONEL DİYABET VE MORBİD ADHERENT PLASENTALI GEBELİKLERDE KORDON KANI FOLİKÜLER YARDIMCI T (TFH) HÜCRELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**<br>**Ekrem Ünal** (Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep)<br><br>**HEMATOLOJİ YAN DALINA İLGİ AZALIYOR MU? 12 YILLIK ULUSAL TERCİH, DOLULUK VE YERLEŞTİRME PUANLARININ ANALİZİ**<br>**Arda Bayar** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**DÜŞÜK RİSKLİ MDS HASTALARINDA ULUSAL GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: MDS BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMASI**<br>**Ayşe Uysal** (Fırat Üniversitesi, Elazığ)<br><br>**PRİMER VE SEKONDER MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Ulviyya Hasanzade** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) |
| | **SALON F**<br>**Akut Lösemiler Oturumu 1** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanları: Demet Çekdemir** (Acıbadem Ataşehir Hastanesi, İstanbul), **Pelin Aytan** (Mersin Üniversitesi, Mersin)<br><br>**ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI - TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ÇALİŞMA GRUBU**<br>**Lale Aydın Kaynar** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**B-ALL OLGULARINDA ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK (“MİNİMAL RESİDUAL DİSEASE - MRD”) ÖLÇÜMLERİNDE KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON ÖRNEKLERİNDE VAR OLAN LENFOSİTLERİN ARAŞTIRILMASI**<br>**Zeynep Eylül Erol** (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA GİLTERİTİNİB KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ - THD AKUT MYELOİD LÖSEMİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ**<br>**Emre Akar** (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)<br><br>**TEDAVİ İLİŞKİLİ VE DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN KLİNİK, MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**<br>**Denis Çetin** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN VE BLİNATUMOMABIN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI**<br>**Fatma Temiz** (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KLİNİK KARAR SÜREÇLERİNİ DESTEKLEMEYE YÖNELİK UZUN OKUMALI NPM1 TARAMA PROTOKOLÜNÜN GELİŞTİRİLMESİ**<br>**Eylül Aydın** (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I<br>*04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA / 18:15 - 19:15* | |
|---|---|
| | **SALON G**<br>**Hemostaz ve Tromboz Oturumu** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanı: Kamuran Karaman** (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van)<br><br>**23 VAKALIK KALITSAL TİP 1 PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKA SERİSİ: TAZE DONMUŞ PLAZMADAN PLAZMİNOJEN PREPARATINA TARİHİ SÜREÇ**<br>**Canan Albayrak** (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)<br><br>**TROMBOFİLİ TESTLERİNİN KLİNİK UYGULAMADAKİ KULLANIMINA YÖNELİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HEMOSTAZ VE TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ DELPHİ UZLAŞI ÇALIŞMASI**<br>**Ufuk Demirci** (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)<br><br>**İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA HLA SINIF II RİSK VARYANTI RS6903608'İN HASTALIK YATKINLIĞI VE KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN TÜRK POPULASYONUNDA DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Semra Cemre Atalar** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ROMİPLOSTİM KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Esin Kozan** (Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman)<br><br>**EMİSİZUMAB PROFİLAKSİSİ ALAN İNHİBİTÖR NEGATİF HEMOFİLİ A TANILI ÇOCUKLARDA GLOBAL HEMOSTAZIN TROMBOELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ PROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Harun Kasapoğlu** (Marmara üniversitesi, İstanbul)<br><br>**HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER VE İMMÜNOTERAPİLER ÇAĞINDA TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ: ONKOLOJİK İLAÇLARLA İLİŞKİLİ MİKROANJİYOPATİLERİN SİSTEMATİK DERLEMESİ**<br>**Taner Tan** (Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yalova) |
| | **SALON H**<br>**KMPN Oturumu 1** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanı: Aliihsan Gemici** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)<br><br>**MASTOSİTOZ HASTALARINDA DİJİTAL PCR İLE SAPTANAN KIT D816V MUTASYON ALLEL YÜKÜNÜN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**<br>**Simge Erdem** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİSİNİN TEK ALAN GÖRÜNTÜSÜNDEN KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ: DOĞRULANMIŞ LİF ÖLÇÜMÜNE DAYALI DİKKAT HARİTALARI VE DSÖ DERECESİ VE İLİŞKİSİ**<br>**Sinan Mersin** (Mersin Üniversitesi, Mersin)<br><br>**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİYİ TAKLİT EDEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ: ÇOK MERKEZLİ KOHORTTA İZOLE TROMBOSİTOZUN SIKLIĞI, FENOTİPİ VE MOLEKÜLER YANITI**<br>**Fatih Yaman** (Tokat Devlet Hastanesi, Tokat)<br><br>**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İNSAN-YAPAY ZEKÂ KARAR AYRIŞMASI: AÇIKLANABİLİR, ELN 2025-ÇAPALI, POLİTİKA-DUYARLI BİR RETRİEVAL-AUGMENTED GENERATİON (RAG) SİSTEMİNİN HEMATOLOG KARARLARIYLA VİNYET-TEMELLİ KARŞILAŞTIRILMASI**<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)<br><br>**KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTALARINDA TANI ANI LİPİD PROFİLİNİN MYELOFİBROZİSE DÖNÜŞÜM VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**<br>**Vildan Gürsoy** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I<br>*04 KASIM 2026, ÇARŞAMBA / 18:15 - 19:15* | |
|---|---|
| | **SALON I**<br>**Nakil Oturumu** |
| **18:15-19:15** | **Oturum Başkanları: Ali Eser** (Medikal Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep), **Selda Kahraman** (Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir)<br><br>**ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG KULLANIMI: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Sencer Küçük** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br><br>**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNFÜZYON GÜNÜ HÜCRE CANLILIĞININ NÖTROFİL VE TROMBOSİT ENGRAFTMANINA ETKİSİ: CD34+ HÜCRE DÜZEYİ VE TOPLAMA PARAMETRELERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ**<br>**Fazıl Burak Dilek** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**DUAL T-HÜCRE BASKILAMASI İLE ALLOJENİK NAKİL: İKİ MERKEZLİ PTCY+ATLG GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ - BİR THD-HGT-BAK ORTAK ÇALIŞMASI**<br>**Nurgül Özgür Yurttaş** (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul)<br><br>**AZALTILMIŞ DOZ (80 MG/KG) VE STANDART DOZ (100 MG/KG) NAKİL SONRASI SİKLOFOSFAMİD: GVHH KONTROLÜ KORUNURKEN SERİ STRAİN EKOKARDİYOGRAFİ İLE SAPTANAN SUBKLİNİK KARDİYOTOKSİSİTE**<br>**Nur İlayda Genç** (Koç Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SEBAT EDEN LENFOSİTOZUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Damla Çağla Patır** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DEMİR YÜKÜ OLAN HASTALARDA DEFERASİROKS TEDAVİSİNE YANITIN ENFEKSİYON, TRANSPLANT İLİŞKİLİ MORTALİTE VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**<br>**Tek Merkezli Retrospektif Çalışma: Ezel Elgün** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - II<br>*05 KASIM 2026, PERŞEMBE/ 07:45-08:45* | |
|---|---|
| | **ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU**<br>**Lenfoma Oturumu 2** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Nurhilal Büyükkurt** (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA PD-1 İNHİBİTÖRÜ BAŞARISIZLIĞI SONRASI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE KLİNİK SONUÇLARI**<br>**Fatma Keklik Karadağ** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)<br><br>**LENFOMALARDA YAŞA BAĞLI TELOMER KISALMASI: YETİŞKİN HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ**<br>**Sana Jamal Eddin** (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA DOUBLE/TRİPLE EKSPRESOR VE DOUBLE/TRİPLE HİT FENOTİPLERİNİN SIKLIĞI, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM SONUÇLARI**<br>**Gizem Şirin Kalem** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**HIV İLE İLİŞKİLİ AGRESİF B/T-HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ANALİZ**<br>**Aysun Şentürk Yıkılmaz** (Denizli Devlet Hastanesi, Denizli)<br><br>**KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANIDAN NÜKSE HİSTOLOJİK ALT TİP DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**<br>**Selin Küçükyurt Kaya** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara) |
| | **CAVİT ÇEHRELİ SALONU**<br>**Lenfoma Oturumu 3** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Ahmet İfran** (Acıbadem İzmir Kent Hastanesi, İzmir)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER T-HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSATİN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Fatma Geçgel Arıkan** (Marmara Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMININ ANTİ CD-20 TEDAVİLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ - TEK MERKEZ VERİSİ**<br>**Batuhan Bulan** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMADA ÇOKLU HEDEFLİ TEDAVİ YAKLAŞIMI: VİPOR REJİMİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI**<br>**Süreyya Yiğit Kaya** (Medipol Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**LENFOMA HASTALARINDA İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN ENFEKSİYON VE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**<br>**Selin Durak** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br><br>**KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANI ANINDAKİ EASIX SKORUNUN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE RELAPS/REFRAKTER HASTALIK İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KOHORT**<br>**Ahmet Alparslan Ceran** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**BORTEZOMİB İÇEREN TEDAVİLER PLAZMABLASTİK LENFOMADA SONUÇLARI İYİLEŞTİRİYOR MU?**<br>**Denis Çetin** (Ege Üniversitesi, İzmir) |
| | **SALON C**<br>**Multipl Myelom Oturumu 2** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Ömer Ekinci** (İSTÜN Şişli Kolan İnternational Hospital, İstanbul)<br><br>**MULTIPL MYELOM'DA 3 DEĞİŞKENLİ YENİ BİR PROGNOSTİK MODEL**<br>**Ali Ahadzade** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**MULTIPLE MYELOM HASTALARINDA GUSTAVE ROUSSY IMMUNE SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**<br>**Yaşar Aslan** (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)<br><br>**MULTİPL MİYELOMDA TROMBOSİTOPENİ PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**<br>**Zehra Akşit Bozkına** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**MULTİPL MYELOMDA OTOLOG NAKİL SONRASI DERİN YANITIN BELİRLENMESİNDE PET VE MİNİMAL KALINTI HASTALIĞIN PROGNOSTİK GÜCÜ**<br>**Elif Işıl Ay** (Şırnak Devlet Hastanesi, Şırnak)<br><br>**DARA-VRD! GÜNAH KEÇİSİ KİM?**<br>**Yusufcan Aygül** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - II<br>*05 KASIM 2026, PERŞEMBE/ 07:45-08:45* | |
|---|---|
| | **SALON D**<br>**KMPN Oturumu 2** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Gürhan Kadıköylü** (Memorial Diyarbakır Hastanesi, Diyarbakır)<br><br>**DALAK YANITI ELDE EDİLEN HASTALARDA RUKSOLİTİNİB İLE DAHA UZUN GENEL SAĞKALIM: HİDROKSİÜRE İLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ**<br>**Fatma Temiz** (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**POLİSİTEMİLİ HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN GÜNCEL YAKLAŞIMLAR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Ceren Deveci** (Çukurova Üniversitesi, Adana)<br><br>**BCR-ABL1-NEGATİF MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE JAK2 V617F VARYANT ALLEL FREKANSININ KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ GEREKSİNİMİ VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ**<br>**Elis Özakay** (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**ERİTROSİTOZ NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTALARDA POLİSİTEMİA VERA TEŞHİSİNDE SERUM ERİTROPOİETİN DÜZEYİNİN BELİRLEYİCİ ROLÜ**<br>**Nazlı Tuğba Şentürk** (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Guldana Zulfalıyeva** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**BCR-ABL1 IŞIĞINDA KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNDE TROMBOTİK FENOTİPLERİN MOLEKÜLER HARİTALANMASI: MAKİNE ÖĞRENMESİ VE SHAP İLE MEKANİSTİK ÖRÜNTÜLERİN TANIMLANMASI**<br>**Özlen Balta** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon) |
| | **SALON E**<br>**Pediatri Oturumu 2** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanları: Salih Gözmen** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), **Arzu Akyay** (İnönü Üniversitesi, Malatya)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/ MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİNLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**<br>**Suleimen Zhumatayev** (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)<br><br>**ERİŞKİN TALASEMİ HASTALARINDA DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNE UYUMUNBELİRLEYİCİLERİ: ÖN VERİLER**<br>**Nihan Avcu Oral** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**PEDİATRİK KRONİK İTP TEDAVİSİNDE ELTROMBOPAG ETKİNLİĞİ VE DOZ GEREKSİNİMLERİ, 18 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ**<br>**Cihan Önder** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ SÜRESİNCE DAMP-İLİŞKİLİ IRF/NF-KB SİNYAL YOLAKLARININ DİNAMİK ARAŞTIRILMASI**<br>**Ekrem Ünal** (Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep)<br><br>**PEDİATRİK JÜVENİL MİYELOMONOSİTER LÖSEMİ VE MİYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ KÖPRÜLEME TEDAVİSİ OLARAK 5-AZASİTİDİN KULLANIMI**<br>**Nihal Karadaş** (Ege Üniversitesi, İzmir) |
| | **SALON F**<br>**Deneysel Hematoloji Oturumu** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Musa Karakükcü** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)<br><br>**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE DAYALI HEPCİDİN AKTİVİTE İNDEKSİNİN TANISAL PERFORMANSI**<br>**Şeyma Şenocak** (Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya)<br><br>**İNTESTİNAL GREFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA PROBİYOTİKLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ: SIÇANLARDA İNSAN GÖBEK KORDON KANI KSENOTRANSPLANTASYONUNDAN ELDE EDİLEN BULGULAR**<br>**Ece Koç** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**VENETOKLAKS İÇEREN PEG-PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN, THP-1 AKUT MONOSİTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI APOPTOZ, HÜCRE DÖNGÜSÜ VE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN AKIM SİTOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Nermin Keni Begendi** (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)<br><br>**TROMBOSİT İMHASINDAN ANTİLÖSEMİK TEDAVİYE: KRİYOPREZERVE EDİLEN AFEREZ TROMBOSİTLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN LÖSEMİ HÜCRE HATTINDA PROAPOPTOTİK ETKİSİNİN İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**İbrahim Eker** (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)<br><br>**SARS-COV-2 İLE İLİŞKİLİ T-HÜCRE RESEPTÖRLERİ TÜMÖR-REAKTİF DİZİ UZAYIYLA ÖRTÜŞÜR: VİRÜSE-ÖZGÜ SEÇİLİM DEĞİL, PAYLAŞILAN PUBLİC ANTİVİRAL REPERTUAR ÖZELLİĞİ, İN-SİLİKO BİR FALSİFİKASYON ANALİZİ**<br>**Hilmi Erdem Gözden** (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa) |

# SÖZLÜ BİLDİRİ PROGRAMI

| SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - II<br>*05 KASIM 2026, PERŞEMBE/ 07:45-08:45* | |
|---|---|
| | **SALON G**<br>**Akut Lösemiler Oturumu 2** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanı: Didar Yanardağ Açık** (Adana Şehir Hastanesi, Adana)<br><br>**İNTENSİF KEMOTERAPİ VE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AZASİTİDİN-VENETOKLAKS VE DESİTABİN-VENETOKLAKS İLE İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: İKİ MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Şeyma Yıldız** (Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli)<br><br>**KARMA FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SONUÇLARI: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARŞILAŞTIRMALI TEK MERKEZ ANALİZİ**<br>**Emine Merve Savaş** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ENDOTELYAL AKTİVASYON VE STRES İNDEKSİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: FLT3 MUTASYON DURUMUNDAN BAĞIMSIZ BİR BELİRTEÇ**<br>**Yazgülü Cansu Özkan** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE PATOJENİK VEYA OLASI PATOJENİK DDX41 VARYANTLARI TAŞIYAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI**<br>**Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler** (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA CD36 EKSPRESYONUNUN ÇOKLU SERİ ANALİZİYLE PROGNOSTİK ÖNEMİ: BLASTİK VE GRANÜLOSİTİK SERİDE ZIT YÖNLÜ ETKİLER**<br>**Burcu Aslandere Darıcı** (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul) |
| | **SALON H**<br>**Multipl Myelom Oturumu 3** |
| **07:45-08:45** | **Oturum Başkanları: Oral Nevruz** (Liv Hospital, Ankara)<br><br>**NÜKSETMİŞ/DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOMDA TALQUETAMAB VE DARATUMUMAB ± POMALİDOMİD İLE DARATUMUMAB, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZONUN KARŞILAŞTIRILDIĞI FAZ 3 RANDOMİZE ÇALIŞMA: MONUMENTAL-3**<br>**Meral Beksaç** (Liv Hospital, Ankara)<br><br>**DREAMM-8'DE ÖNCEKİ TEDAVİYE GÖRE PFS2 SONUÇLARI: RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON VS POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLDİĞİ BİR FAZ 3 ÇALIŞMA**<br>**Güldane Cengiz Seval** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**MM HASTALARINDA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON REJİMİNİN 2. BASAMAKTA KULLANIMININ POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMİNE GÖRE SONUÇLARDA İYİLEŞME SAĞLADIĞI GÖSTERİLMİŞTİR**<br>**Meral Beksaç** (Liv Hospital, Ankara)<br><br>**YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA BAŞLANGIÇ $^{18}$F-FDG PET/BT METABOLİK TÜMÖR YÜKÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİ**<br>**Edibe Sevde Eker** (İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**DUFFY NULL TÜRKİYE MİYELOM VE SAĞLIKLI BİREY VERİSİ SONUÇLARI**<br>**Ece Vural** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br><br>**RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN (BELAMAF) İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (BPD) VS DARATUMUMAB İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (DPD) İÇİN EŞLEŞTİRMEYE GÖRE UYARLANMIŞ DOLAYLI KARŞILAŞTIRMA (MAIC)**<br>**Meral Beksaç** (Liv Hospital, Ankara) |

# TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİ PROGRAMI

| TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU<br>*06 KASIM 2026, CUMA / 18:00-19:30* | |
|---|---|
| **SAAT** | **EKRAN 1**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: İnci Alacacıoğlu** (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir)<br><br>**60 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK HİPOMETİLLEYİCİ AJAN VE VENETOKLAKS TEMELLİ TEDAVİ İLE STANDART 7+3 İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**<br>**Zeynep Türkmen** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**ELN RİSK SINIFLAMASININ ÖTESİNDE TEDAVİ ÖNCESİ HASTA REZERVİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE GERÇEK YAŞAM KOHORTUNDA PROGNOSTİK DEĞER ÖN ÇALIŞMA RAPORU**<br>**Güzin Oğuz** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)<br><br>**HİPERLÖKOSİTOZ İLE BAŞVURAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ VE HİDROKSİÜRENİN ERKEN SONUÇLARA ETKİSİ: STEROİD TEDAVİSİNİN ROLÜ**<br>**Alparslan Ahmet Ceran** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**AML NUTRİTİONAL FRAİLTY INDEX: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE AĞIR DESTEK BAKIM TOKSİSİTESİ VE SAĞKALIMIN ÖNGÖRÜLMESİNDE İÇ DOĞRULANMIŞ BİR KLİNİK SKOR ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI**<br>**Güzin Oğuz** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)<br><br>**65 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**<br>**Ahmet Nuri Göksel** (İnönü Üniversitesi, Malatya)<br><br>**GİLTERİTİNİB DİRENÇLİ FLT3 MUTASYONUNA ETKİLİ FLT3 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ TASARIMINDA YAPAY ZEKA TEMELLİ ARAÇLARIN KULLANILMASI**<br>**Özgün Önder** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KRONOLOJİK YAŞIN ÖTESİNDE: GENÇ-KIRILGAN VE YAŞLI-FİT PARADOKSUNUN SAĞKALIM VE TEDAVİ KARARLARINA ETKİSİ ÖN ÇALIŞMA RAPORU**<br>**Güzin Oğuz** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)<br><br>**GİLTERİTİNİB DİRENÇLİ FLT3 MUTASYONUNA ETKİLİ FLT3 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ TASARIMINDA YAPAY ZEKÂ TEMELLİ ARAÇLARIN KULLANILMASI**<br>**Davut Albayrak** (Medicalpark Samsun Hastanesi, Samsun) |
| **SAAT** | **EKRAN 2**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Aylin Canbolat Ayhan** (Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**AKRABA DIŞI VE HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ALICI VE VERİCİ YAŞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**<br>**İrem Sarı** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE TROMBOZ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Elif Bozdaş** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)<br><br>**KANAMA DİATEZİNİN ÇOCUKLARDA TANISINDA ZORLUKLAR, GENETİK DEĞERLENDİRME VE OLASI-NOVEL BİR VWF VARYANTI (P.SER1387ILE)**<br>**Hatice Mine Çakmak** (Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir)<br><br>**SPONTAN EKİMOZLA BAŞVURAN ERİŞKİNLERDE HEMOSTATİK ANORMALLİKLER VE ISTH-BAT'IN TANISAL DEĞERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLER**<br>**Özlem Candan** (İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Arştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**SPLENEKTOMİ SONRASI TROMBOZ VE TROMBOSİTOZ İLE İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI**<br>**Esra Yıldızhan** (Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri)<br><br>**GLAZNMANN TROMBASTENİLİ 15 HASTADA KANAMA YÜKÜ VE TEDAVİ**<br>**Narmin Guliyeva** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul) |

# TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİ PROGRAMI

| TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU<br>*06 KASIM 2026, CUMA / 18:00-19:30* | |
|---|---|
| **SAAT** | **EKRAN 3**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Abdulkadir Karışmaz** (İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**SEKONDER ERİTROSİTOZDA TANISAL VE TEDAVİYE YÖNELİK HETEROJENİTE: ENTROPİ TEMELLİ ULUSAL KESİTSEL BİR ANKET ÇALIŞMASI**<br>**Sinan Mersin** (Mersin Üniversitesi, Mersin)<br><br>**PONATİNİBİN TROMBOTİK İMZASI: ARTERİYEL FENOTİPLER, DEMOGRAFİK DEĞİŞTİRİCİLER, DOZ VE RAPORLAMA DÖNEMLERİNİN DERİNLEMESİNE FAERS ANALİZİ**<br>**Nergiz Usta** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)<br><br>**DASATİNİB İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Fatma Keklik Karadağ** (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)<br><br>**POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA TRİPLE-A RİSK SKORUNUN UYGULANABİLİRLİĞİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**<br>**Ahmet Mert Yanık** (Bursa Şehir Hastanesi, Bursa)<br><br>**FOLİKÜLER LENFOMADA BİREYSEL GELF KRİTERLERİNİN PROGNOSTİK HETEROJENİTESİ VE BASİTLEŞTİRİLMİŞ BİR RİSK SINIFLAMASI: TÜRKİYE'DEN İKİ MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Mürüvvet Seda Aydın** (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara) |
| **SAAT** | **EKRAN 4**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Gülsüm Çağlıyan** (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)<br><br>**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Guldana Zulfalıyeva** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**MULTİPL MİYELOMDA LENALİDOMİD DİRENCİ: SONRAKİ TEDAVİ YANITLARI VE YENİDEN KULLANIM SONUÇLARI**<br>**İrem Sarı** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**ELRANATAMAB TEDAVİSİ ALAN NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'A SAHİP HASTALARDA EASIX AİLESİ SKORLARI VE ENFLAMASYON İNDEKSLERİNİN YANIT, SAĞKALIM VE TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK-YAŞAM DENEYİMİ**<br>**Ali Ahadzade** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**OTOLOG NAKLE UYGUN YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA DARA-VRD VE VRD İNDÜKSİYONLARININ NAKİL ÖNCESİ YANIT DERİNLİĞİ VE ERKEN DÖNEM GÜVENLİLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Özkan Kaya** (Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI LENALİDOMİD İDAMESİNDE TOKSİSİTE VE TEDAVİ SÜREKLİLİĞİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**<br>**Mustafa Kağan Erener** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA SELİNEKSOR TEDAVİSİNDE DOZ MODİFİKASYONLARININ BELİRLEYİCİLERİ VE KLİNİK ETKİLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI**<br>**Esra Pirinççi** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)<br><br>**AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK TAKİBİNDE DİJİTAL PCR KULLANIMININ OPTİMİZASYONU**<br>**Karen Telciyan** (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**YAŞLI HODGKİN LENFOMADA PERFORMANS DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: RETROSPEKTİF BİR KOHORT ÇALIŞMASI**<br>**Ebru Kavak Yavuz** (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır) |

# TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİ PROGRAMI

| TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU<br>*06 KASIM 2026, CUMA / 18:00-19:30* | |
|---|---|
| **SAAT** | **EKRAN 5**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Osman Kara** (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**EGE ÜNİVERSİTESİNDE TAKİPLİ HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EBER POZİTİFLİĞİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Hakan Turan Kiriş** (Ege Üniversitesi, İzmir)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER NON-HODGKİN LENFOMADA BEGEV: ETKİNLİK, SAĞKALIM VE NAKLE GEÇİŞİN GERÇEK YAŞAM ANALİZİ**<br>**Özlem Candan** (İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Arştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**RELAPS/REFRAKTER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA GLOFİTAMAB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**<br>**Hanne Beyza Çavlı** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI YAŞLI HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSLER OLARAK CONUT SKORU, PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS VE GERİATRİK NUTRİSYONEL RİSK İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**<br>**Beyza Arslansoy** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)<br><br>**HODGKİN LENFOMADA HER HASTAYA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ YAPILMALI MI? PET/BT TUTULUM PATERNLERİ İLE BİYOPSİ İLİŞKİSİ**<br>**Serhat Çelik** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**MİKOZİS FUNGOİDES'TE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SİSTEMİK İNFLAMASYONUN ROLÜ: C-REAKTİF PROTEİN, C-REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN ORANI, TROMBOSİT SAYISI VE ÖTESİ**<br>**Tuğçe Şevval Yıldız** (Gazi Üniversitesi, Ankara)<br><br>**PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**<br>**Gökhan Sami Aydın** (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)<br><br>**DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI 65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARIN İLK SIRA TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMALI GERÇEK HAYAT VERİSİ**<br>**Kadir Acar** (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)<br><br>**RİTUKSİMAB TEDAVİSİ SONRASI ERKEN DÖNEM C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN ARTIŞININ B HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE PROGNOSTİK ETKİLERİ**<br>**Hilal Nur Kotan** (Selçuk Üniversitesi, Konya) |
| **SAAT** | **EKRAN 6**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Alparslan Merdin** (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta)<br><br>**TÜRKİYE'DE HEMATOLOGLARIN MULTİPL MİYELOMADA YÜKSEK VE ULTRA YÜKSEK RİSK TANIMI VE TANDEM OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNA YAKLAŞIMLARI: ULUSAL ANKET ÇALIŞMASI**<br>**Gülkan Özkan** (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)<br><br>**GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI OLAN PEDİATRİK HASTALARDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA AKUT BÖBREK HASARI: İNSİDANS, İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR - RETROSPEKTİF KOHORT**<br>**Funda Tayfun Küpesiz** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)<br><br>**ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE AKRABA DIŞI DONÖR VAZGEÇMESİ VE İNAKTİVASYONUNUN NAKİL ZAMANLAMASINA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**<br>**Seda Gürcan** (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)<br><br>**ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG: YANITIN ANAHTARI SEKONDER FENOTİP Mİ? TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**<br>**Barış Özkalemkaş** (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)<br><br>**RELAPS HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE İKİNCİ ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**<br>**Aslıhan Sezgin** (Kastamonu Eğitim Araştırma Hastanesi, Kastamonu)<br><br>**PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE TEDAVİ KARARLARI: GERİ ÖDEME KISITI VE İDEAL ERİŞİM KOŞULLARINA GÖRE EŞLEŞTİRİLMİŞ OLGU SENARYOLARIYLA HEKİMLER ARASI UYUM, AYRIŞMA VE YAPAY ZEKÂ ÇIKTILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI**<br>**Olgu Erkin Çınar** (Medipol Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**BİALLELİC SH2B3 VARİANTS EXPAND THE CLİNİCAL AND MOLECULAR SPECTRUM OF SH2B3-RELATED DİSEASE**<br>**Alper Özcan** (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)<br><br>**RİSK SINIFLAMALARININ MDS HASTALARINDA PROGNOZU ÖNGÖRME GÜCÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI**<br>**Gülçin Miyase Sönmez** (Ankara Üniversitesi, Ankara)<br><br>**KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNDE TANISAL SONUCU ÖNGÖREN HEMATOLOJİK PARAMETRELER: 1140 HASTADA SİTOPENİYE ÖZGÜ EŞİK DEĞERLER VE MDS ALT GRUP ANALİZİ**<br>**Melis Mammacıoğlu** (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul) |

# TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİ PROGRAMI

| TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU<br>*06 KASIM 2026, CUMA / 18:00-19:30* | |
|---|---|
| **SAAT** | **EKRAN 7**<br>**TARTIŞMALI POSTER OTURUMU** |
| **18:00-19:30** | **Oturum Başkanı: Ersin Töret** (Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir)<br><br>**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE TANI ANINDAKİ SERUM İMMÜNOGLOBULİN PROFİLİ VE GENEL SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: 375 OLGULUK TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**<br>**Eren Müngen** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİSİNDE SAĞKALIM VE PROGNO**<br>**Fatih Enes Bozkurt** (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)<br><br>**DARATUMUMAB İLİŞKİLİ ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMA UYUMSUZLUĞU OLAN HASTALARDA ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ KLİNİK SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**<br>**Başak Bostankolu Değirmenci** (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)<br><br>**SEKONDER İMMÜN YETERSİZLİK TANILI ERİŞKİN HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ**<br>**Ahmet Yılmaz Asil** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**ERİŞKİN PRİMER İMMUN YETERSİZLİKLİ HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Ayşe Başak Kara** (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)<br><br>**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROFİLAKTİK ANTİFUNGAL VE ANTİBAKTERİYEL KULLANIMININ ENFEKSİYON İLİŞKİLİ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**<br>**Gizem Gürpınar** (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)<br><br>**ALLOJENİK VE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA RİFAKSİMİN VE SİPROFLOKSASİN PROFİLAKSİLERİNİN FEBRİL NÖTROPENİYE ETKİSİ**<br>**Yunus Can Özalp** (Medipol Üniversitesi, İstanbul)<br><br>**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA KANITA DAYALI PNEUMOCYSTIS JIROVECII ENFEKSİYON SIKLIĞI VE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**<br>**Vural Kıraç** (Bilim Üniversitesi, İstanbul) |

# 52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

# BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

## BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 129
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 131
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 132
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 133
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 135
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 136
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 137

## SÖZEL BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 140
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 155
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 157
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 158
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 159
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 162
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 164
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 166
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 167
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 170
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 171
Erişkin Akut Lösemiler ..... 172
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 176
Erişkin Akut Lösemiler ..... 179
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 181
Erişkin Akut Lösemiler ..... 192
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 193
Erişkin Akut Lösemiler ..... 195
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 200
Erişkin Akut Lösemiler ..... 203
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 205
Erişkin Akut Lösemiler ..... 205
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 206
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 219
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 220
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 221
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 225
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 226
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 227
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 229
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 231
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 233
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 235
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 237

## SÖZEL BİLDİRİLER

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 239
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 240
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 241
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 243
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 245
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 246
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 246
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 247
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ..... 249
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 249
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 250
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 251
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 253
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 254
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 260
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 261
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 263
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 264
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 265

## TARTIŞMALI POSTERLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 272
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 275
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 276
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 278
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 279
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 281
Erişkin Akut Lösemiler ..... 283
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 285
Erişkin Akut Lösemiler ..... 288
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 289
Erişkin Akut Lösemiler ..... 290
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 290
Erişkin Akut Lösemiler ..... 291
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 296
Erişkin Akut Lösemiler ..... 299
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 300
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ..... 305
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 307
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 309
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 310
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 311
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri /

# 52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

# BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

## TARTIŞMALI POSTERLER

İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ..... 312
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 313
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 314
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 316
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 318
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 321
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 322
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 323
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 326
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 326
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 327
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 328
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 329

## POSTERLER

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 334
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 337
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 338
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 339
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 340
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 340
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 343
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 344
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 345
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 346
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 347
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 348
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 349
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 350
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 352
Erişkin Akut Lösemiler ..... 353
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 355
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 357
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 359
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 360
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 361
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 362
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 363
Erişkin Akut Lösemiler ..... 364
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 365
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ..... 365
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 375
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 376
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 377

## POSTERLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 377
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 378
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 379
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 379
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 380
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ..... 381
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 382
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ..... 384
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 384
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 386
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 389
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 389
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 391
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 392
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 394
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ..... 394
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 395
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 397
Erişkin Akut Lösemiler ..... 398
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 399
Erişkin Akut Lösemiler ..... 400
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 402
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 404
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 404
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ..... 405
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 406
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 407
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 410
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 411
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 413
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 414
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 416
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 418
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 418
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 420
Erişkin Akut Lösemiler ..... 422
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 422
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 424
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 426
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 427
Erişkin Akut Lösemiler ..... 428
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 428

# 52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

## BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 429

**POSTERLER**

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 430
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 431
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 432
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 433
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 434
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 435
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 435
Erişkin Akut Lösemiler ..... 436
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 438
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 439
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 439
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ..... 440
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 441
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 443
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 443
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ..... 444
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 445
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 446
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 447
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 448
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 448
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 450
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 452
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 453
Erişkin Akut Lösemiler ..... 454
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ..... 456
Pediatrik Akut Lösemiler ..... 457
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 457
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 458
Erişkin Akut Lösemiler ..... 459
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 460
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 461
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 461
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 462
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 463
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ..... 464
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ..... 465
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 467
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 467
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 468
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 469
Erişkin Akut Lösemiler ..... 469

**POSTERLER**

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 470
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 471
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 472
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 472
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 473
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ..... 474
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 476
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ..... 478
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 479
Erişkin Akut Lösemiler ..... 480
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ..... 482
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 482
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 486
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 487
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 488
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 489
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 491
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 492
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 493
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ..... 494
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 494
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 495
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 496
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 497
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ..... 498
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 499
Erişkin Akut Lösemiler ..... 499
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 500
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 500
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 501
Erişkin Akut Lösemiler ..... 502
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ..... 505
Erişkin Akut Lösemiler ..... 505
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ..... 507
Erişkin Akut Lösemiler ..... 507
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ..... 508

# 52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

# BİLDİRİ ÖZETLERİ LİSTESİ

## BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-01** **Referans Numarası : 453**

### PROSPEKTİF TÜRK LENFOMA VERİTABANI BİRİNCİ YIL VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ, THD-LENFOMA BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ORTAK ÇALIŞMASI

Umut Yılmaz[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Murat Özbalak[3], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[4], Gökhan Sami Aydın[5], Fatma Arıkan[6], Selin Küçükyurt Kaya[7], Şükrü Tansuhan Çetiner[8], Cem Selim[9], Pınar Tığlıoğlu[10], Ebru Pekgüç[11], Emine Merve Savaş[12], Meral Uluköylü Mengüç[13], Fatma Tuğba Çatan Erdekli[14], Esra Terzi Demirsoy[15], Olgu Erkin Çınar[16], Deniz Gören[17], Zeynep Türkmen[18], Fatma Aykaş[19], Engin Kelkitli[20], Serhat Çelik[21], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Tuğba Mermer Aydın[2], Metban Mastanzade[3], Fehmi Hindilerden[5], Işık Atagündüz[6], Aytek Peker[7], Ünal Ataş[8], Rafiye Çiftçiler[9], Ahmet Şeyhanlı[12], Ümit Yavuz Malkan[14], İstemi Serin[18], Hüseyin Saffet Beköz[16], Volkan Karakuş[19], Simge Erdem[3], Emine Gültürk[5], Ozan Salim[8], Meltem Kurt Yüksel[21], Mehmet Turgut[20], Ahmet Kürşad Güneş[7], Ahmet Emre Eşkazan[1], Güray Saydam[2], Erman Öztürk[10], Tayfur Toptaş[6], İrfan Yavaşoğlu[4], Burhan Ferhanoğlu[11], Muhlis Cem Ar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[13], Özgür Mehtap[15]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**BS-02** **Referans Numarası: 256**

### MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SON ON YILDAKİ SONUÇLARI: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLER USTALIK SINIFI ULUSAL ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

Olgu Erkin Çınar[1], Cemre Gönenç Arslan[2], Züleyha Can Erdi[3], Yüksel Aslı Öztürkmen[4], Hayrunnisa Albayrak[5], Seval Akpınar[6], Gülçin Miyase Sönmez[7], Gülten Korkmaz[8], Emel İşleyen Kaya[8], Zeynep Saraç Pehlivan[9], Şerife Emre[10], Salih Sertaç Durusoy[11], Ebru Kılıç Güneş[12], Gülsüm Akgün Çağlıyan[13], Nevin Alayvaz Aslan[13], Serhat Çelik[14], Tarık Onur Tiryaki[4], Ajda Güneş[15], Osman Kara[16], Beyza Oluk[17], Ayşegül Ezgi Çetin[18], Emel Gürkan[18], Emel Merve Yenihayat[17], Filiz Vural[15], Meltem Aylı[12], Mehmet Baysal[6], Mihriban Yıldırım[10], Gülşah Akyol[10], İpek Yönal Hindilerden[9], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[9], Gülsüm Özet[8], Ömer Ekinci[19], Mehmet Yılmaz[20], Esra Terzi Demirsoy[5], Ayfer Gedük[5], Emine Gültürk[21], Fehmi Hindilerden[21], Asena Dikyar[22], Şahika Zeynep Akı[22], Elçin Erdoğan Yücel[3], Zehra Narlı Özdemir[3], Oktay Bilgir[3], Filiz Yavaşoğlu[2], Eren Gündüz[2], Leylagül Kaynar[1], Meltem Kurt Yüksel[14]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**BS-03** **Referans Numarası : 420**

### MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞININ EPİTEL-MEZENKİMAL GEÇİŞ (EMT) İLİŞKİLİ GEN EKSPRESYON PROFİLİ İLE İLİŞKİSİ

Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Fahir Özkalemkaş[2], Vildan Özkocaman[2], Tuba Ersal[2], Vildan Gürsoy[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Halime Sena Ekmekçi[3], Ayşen Sağanak[3], Elif Ertürk Bakır[4], Hülya Öztürk Nazlıoğlu[5], Oğuzhan Akgün[3], Ferda Arı[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-04** **Referans Numarası : 76**

### KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİDE BTK İNHİBİTÖRLERİNİN ÇOKLU İNHİBİTÖR RESEPTÖR EKSPRESE EDEN T HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ DOĞRUDAN ETKİLERİ

Murat Özbalak[1,2], Fatih Akboğa[2], Ayşenur Kökoğlu[2], Metban Mastanzade[1], Simge Erdem[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Metin Yusuf Gelmez[2], Günnur Deniz[2], Suzan Çınar[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-05** **Referans Numarası : 48**

### ULUSLARARASI METABOLİK PROGNOSTİK İNDEKSİNİN GERÇEK YAŞAMDA KAPSAMLI İNCELEMESİ : ÇOK MERKEZLİ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA KOHORT ANALİZİ

Umut Yılmaz[1], Hülya Seymen[2], Bedriye Büşra Demirel[3], Gülin Uçmak[3], Mehmet Sinan Dal[3], Esra Terzi Demirsoy[4], Fatma Keklik Karadağ[5], Deniz Gören[6], Serkan İşgören[4], Tuğrul Elverdi[1], Fatih Tamer[5], Hayrunnisa Albayrak[4], Deniz Özmen[1], Ebru Pekgüç[7], Hakan Demir[4], Onur Erdem Şahin[1], Cengiz Demirkürek[7], Uğur Hatipoğlu[3], Ayşe Salihoğlu[1], Sinem Civriz Bozdağ[2], Olga Meltem Akay[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[8], Özgür Mehtap[4], Turgay Ulaş[3], Güray Saydam[5], Onur Demirkol[2], Fevzi Altuntaş[3,9], Burhan Ferhanoğlu[7]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**BS-06** **Referans Numarası : 64**

### DÜŞÜK RİSKLİ MDS ANEMİSİNDE BRD4: HÜCRE BİLEŞİMİNDEN ARINDIRILMIŞ CD34+ GEN İMZASININ İŞARET ETTİĞİ HEDEF

Ali Turunç[1], Ayşegül Ezgi Çetin[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Burak Demir[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**BS-07** **Referans Numarası : 391**

### Bİ-ALLELİK CSF3R İLİŞKİLİ AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ: ULUSAL KOHORT ÇALIŞMASI

Deniz Yılmaz Karapınar[1], Nihal Karadaş[1], Tuğba Hilkay Karapınar[2], Mehmet Fatih Orhan[3], Ekrem Kayserili[4], Ayşenur Bahadır[5], Yeşim Oymak[2], Hatice Esra Durukan[1], Cihan Önder[1], Deniz Tuğcu[6], Alper Genç[7], Hüseyin Tokgöz[8], Arzu Akyay[9], Burak Durmaz[10], Derya Demir[11], Nazan Özsan[11], Ayşegül Ünüvar[6]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-08** **Referans Numarası : 267**

### İLERİ YAŞ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HEDEL12 PROGNOSTİK MODELİNİN VALİDASYONU

Selin Küçükyurt Kaya[1], Oğuzhan Koca[2], Elif Koca[2], Umut Yılmaz[3], Ebru Sinem Bilgin[4], Turhan Köksal[4], Melis Mammacıoğlu[5], Serkan Akın[6], Ahmet Alparslan Ceran[7], Ahmet Kürşad Güneş[1], Mesut Ayer[5], İbrahim Barışta[6], Ahmet Şeyhanlı[7], Mehmet Sönmez[4], Ahmet Emre Eşkazan[3]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-01** **Referans Numarası: 451**

### MASTOSİTOZ HASTALARINDA DİJİTAL PCR İLE SAPTANAN KIT D816V MUTASYON ALLEL YÜKÜNÜN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Hazel Taş[1], Aynur Dağlar Aday[2], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Ali Yılmaz Altay[4], Zeynep Yegin Katran[5], Osman Ozan Yegit[6], Derya Ünal[6], Semra Demir[6], Aslı Gelincik[6], Şükrü Öztürk[2], Simge Erdem[7]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-02** **Referans Numarası: 172**

### DALAK YANITI ELDE EDİLEN HASTALARDA RUKSOLİTİNİB İLE DAHA UZUN GENEL SAĞKALIM: HİDROKSİÜRE İLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

Fatma Temiz[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuğcan Alp Kıvrak[3], Ünal Ataş[4], Baran Yavuz[5], Derya Demirtaş[1], Onur Kıvrak[3], Hayri Özsan[5], Ozan Salim[4], Işık Atagündüz[1], Muzaffer Demir[3], Ahmet Emre Eşkazan[2], Tayfur Toptaş[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-03** **Referans Numarası: 641**

### KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİSİNİN TEK ALAN GÖRÜNTÜSÜNDEN KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ: DOĞRULANMIŞ LİF ÖLÇÜMÜNE DAYALI DİKKAT HARİTALARI VE DSÖ DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

Eyüp Naci Tiftik[1], Sinan Mersin[1], Hüseyin Yanık[2], Evren Değirmenci[3], Bensu Beğenilmiş[3], Mehmet Yaldız[4], Muhammed Ay[4], Mahmut Bakır Koyuncu[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-04** **Referans Numarası: 569**

### ESANSİYEL TROMBOSİTEMİYİ TAKLİT EDEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ: ÇOK MERKEZLİ KOHORTTA İZOLE TROMBOSİTOZUN SIKLIĞI, FENOTİPİ VE MOLEKÜLER YANITI

Fatih Yaman[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Güleycan Parça[3], Güldane Zülfeliyeva[4], Ezel Elgün[2], Betül Güler[2], Vildan Özkocaman[2], Vedat Aslan[3], Ömür Gökmen Sevindik[5], Fatma Keklik Karadağ[6], Erdal Kurtoğlu[3], Güray Saydam[7], Hava Üsküdar Teke[8], Fahir Özkalemkaş[2], Ahmet Emre Eşkazan[4], Volkan Karakuş[3]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-05** **Referans Numarası: 149**

### POLİSİTEMİLİ HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN GÜNCEL YAKLAŞIMLAR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ceren Deveci, Emel Gürkan, Berrak Çağla Şenol Arslan

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-06** **Referans Numarası: 490**

### KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İNSAN–YAPAY ZEKÂ KARAR AYRIŞMASI: AÇIKLANABİLİR, ELN 2025-ÇAPALI, POLİTİKA-DUYARLI BİR RETRİEVAL-AUGMENTED GENERATİON (RAG) SİSTEMİNİN HEMATOLOG KARARLARIYLA VİNYET-TEMELLİ KARŞILAŞTIRILMASI

Hilmi Erdem Gözden[1], Olgu Erkin Çınar[2], Damla Ortaboz[3], Zeynep Tuğba Güven[4], İlknur Nizam Özen[5], Özlem Candan[6], Betül Kübra Tüzün[7], Ünal Ataş[8], Fatih Yaman[9], Derya Demirtaş[6], Şeyma Yavuz[10], Ahmet Yiğitbaşı[11], Gürsel Güneş[12], Nergiz Erkut[13], Özlen Balta[13], Özgür Mehtap[14]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-07** **Referans Numarası: 330**

### BCR-ABL1-NEGATİF MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE JAK2 V617F VARYANT ALLEL FREKANSININ KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ GEREKSİNİMİ VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Elis Özakay[1], Nazlı Tuğba Şentürk[1], Eren Arslan Davulcu[2], Emine Gültürk[2], Fehmi Hindilerden[2], Öykü Arslan[2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-08** **Referans Numarası: 283**

### ERİTROSİTOZ NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTALARDA POLİSİTEMİA VERA TEŞHİSİNDE SERUM ERİTROPOİETİN DÜZEYİNİN BELİRLEYİCİ ROLÜ

Nazlı Tuğba Şentürk[1], Elis Özakay[1], Eren Arslan Davulcu[2], Fehmi Hindilerden[2], Emine Gültürk[2], Öykü Arslan[2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-09** **Referans Numarası: 506**

### TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüseyin Seymen Dobur[1], Zeynep Aslı Durak[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Dide Uğurlu[1], Kaan Kökcü[1], Burak Dudu[1], Yusuf Talha Kaya[1], Ahmet Torun[3], Şenol Turan[3], Ahmet Emre Eşkazan[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-10** **Referans Numarası: 514**

### KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTALARINDA TANI ANI LİPİD PROFİLİNİN MYELOFİBROZİSE DÖNÜŞÜM VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Vildan Gürsoy[1], Fahir Özkalemkaş[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[2], Esra Çelik[1], Ezel Elgün[1], Ulaş Akgün[1], Merve Nur Akyol Yaşar[1], Şebnem Şentürk[1], Şule Demir Hızlıer[1], Melis Ardıç[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-11** **Referans Numarası: 651**

### 23 VAKALIK KALITSAL TİP 1 PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKA SERİSİ: TAZE DONMUŞ PLAZMADAN PLAZMİNOJEN PREPARATINA TARİHİ SÜREÇ

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-12** **Referans Numarası: 135**

### TROMBOFİLİ TESTLERİNİN KLİNİK UYGULAMADAKİ KULLANIMINA YÖNELİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HEMOSTAZ VE TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ DELPHİ UZLAŞI ÇALIŞMASI

Ufuk Demirci[1], Mehmet Baysal[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[3], Sevil Sadri[4], Ünal Ataş[5], Muhlis Cem Ar[6], Reyhan Diz Küçükkaya[7], Ahmet Muzaffer Demir[8], Elif G. Ümit[8]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-13** **Referans Numarası: 116**

### ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİNDE UZMAN YAKLAŞIMLARI: İKİ TURLU MODİFİYE DELPHİ ÇALIŞMASI

Sibel Akpınar Tekgündüz[1], Şule Ünal Cangül[2], Namık Yaşar Özbek[3], Ayşegül Ünüvar[4], Deplhi Çalışma Grubu[5]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-14** **Referans Numarası: 133**

### BCR-ABL1 IŞIĞINDA KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNDE TROMBOTİK FENOTİPLERİN MOLEKÜLER HARİTALANMASI: MAKİNE ÖĞRENMESİ VE SHAP İLE MEKANİSTİK ÖRÜNTÜLERİN TANIMLANMASI

Özlen Balta[1], Nergiz Usta[1]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**SS-15** **Referans Numarası: 118**

### DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE DAYALI HEPCİDİN AKTİVİTE İNDEKSİNİN TANISAL PERFORMANSI

Şeyma Şenocak[1], İlyas Ethem Şenocak[2], Cenk Sunu[3], Taner Demirci[4], Tuba Hacıbekiroğlu[3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-16** **Referans Numarası: 428**

### İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA HLA SINIF II RİSK VARYANTI RS6903608'İN HASTALIK YATKINLIĞI VE KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN TÜRK POPULASYONUNDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Semra Cemre Atalar[1], Dilan Karaca[1], Hayriye Şentürk Çiftçi[2], Demet Kıvanç[2], Cevat İlteriş Kıkılı[3], Muhlis Cem Ar[4], Fatma Oğuz[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-17** **Referans Numarası: 204**

### ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ROMİPLOSTİM KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Esin Oğuz Kozan[1, 2], Anıl Tombak[3], Pelin Aytan[1], Gülsüm Akgün Çağlıyan[4], Ayşe Uysal[5], Vildan Özkocaman[6], Fahir Özkalemkaş[6], Şebnem Şentürk[6], Gunel Musayeva[7], Fatih Yaman[8], Damla Hazal Sucu[9], Ferda Can[10], Beytullah Altınkaynak[10], Ömer Ekinci[11], Mehmet Can Uğur[12], Nermin Bal[13], Fadime Nurcan Alhan[14], Damla Ortaboz[15], Aslı Kum[16], Metban Mastanzade[17], Mehmet Baysal[18], Seval Akpınar[18], Zeynep Tuğba Güven[19], Tahsin Akbaş[20], Emel Gürkan[21], Şebnem İzmir Güven[22], Mehmet Yılmaz[23], Hande Tuğba Karayel[24], Mehmet Fatih Orhan[25], Şerife Emre Ünsal[26], Eyüp Naci Tiftik[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-18** **Referans Numarası: 186**

### EMİSİZUMAB PROFİLAKSİSİ ALAN İNHİBİTÖR NEGATİF HEMOFİLİ A TANILI ÇOCUKLARDA GLOBAL HEMOSTAZIN TROMBOELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Harun Kasapoğlu[1], Mehmet Fatih Orhan[4], Barış Yılmaz[5], Emine Çalışkan Güden[3], Sema Haliloğlu[2], Berkin Berk Akbeyaz[1], Aslı Turgutoğlu Yılmaz[1], Firdevs Yılmaz[4], Neslihan Çalışkan[1], Yılmaz Ay[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**SS-19** **Referans Numarası: 404**

### BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN REAKTİF BOS PLEOSİTOZU

Arzu Çalışkan[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**SS-20** **Referans Numarası: 329**

### RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİNLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Suleimen Zhumatayev[1], Ayşe Burcu Akıncı[1], Çağlar Yurtseven[2], Hayriye Daloğlu[3], Deniz Karaoğlan[4], Koray Yalçın[1], Gülsün Karasu[1], Akif Yeşilipek[1, 3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-21** **Referans Numarası: 181**

### PEDİATRİK PULMONER TROMBOEMBOLİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Gamze Gürsoy[1], Çağrı Coşkun[1], Emine Altay Taner[2], Tekin Aksu[1], Uğur Özçelik[2], Selin Aytaç[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-22** **Referans Numarası: 258**

### HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER VE İMMÜNOTERAPİLER ÇAĞINDA TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ: ONKOLOJİK İLAÇLARLA İLİŞKİLİ MİKROANJİYOPATİLERİN SİSTEMATİK DERLEMESİ

Taner Tan[1], Efe Semercioğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[3]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**SS-23** **Referans Numarası: 274**

### PEDİATRİSTLERİN VE AİLE HEKİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Halime Aslan Erözkan[1], Özlem Bozkurt [2], Emine Zengin[3]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**SS-24** **Referans Numarası: 367**

### ERİŞKİN TALASEMİ HASTALARINDA DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNE UYUMUN BELİRLEYİCİLERİ: ÖN VERİLER

Nihan Avcu Oral[1], Arda Bağcaz[2], Şule Ünal[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-25** **Referans Numarası: 178**

### PEDİATRİK KRONİK İTP TEDAVİSİNDE ELTROMBOPAG ETKİNLİĞİ VE DOZ GEREKSİNİMLERİ, 18 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Cihan Önder[1], Hatice Esra Durukan[1], Arzu Çalışkan[1], Nihal Karadaş[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-26** **Referans Numarası: 54**

### NÜKSETMİŞ/DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOMDA TALQUETAMAB VE DARATUMUMAB ± POMALİDOMİD İLE DARATUMUMAB, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZONUN KARŞILAŞTIRILDIĞI FAZ 3 RANDOMİZE ÇALIŞMA: MONUMENTAL-3

Meral Beksac[1], Peter Voorhees[2], Roberto Mina[3], Paula Rodríguez Otero[4], Wenming Chen[5], María Victoria Mateos[6], Jian Li[7], Philippe Moreau[8], Yael Cohen[9], Chang Ki Min[10], Roman Hajek[11], Christine Ye[12], Hila Magen[13], Sam Rubinstein[14], Weijun Fu[15], Vania Hungria[16], Guldane Cengiz Seval[17], Joao Samuel Farias[18], Jakub Radocha[19], Senem Maral[20], Mehmet Turgut[21], Youngil Koh[22], Daniel O'leary[23], Jayr Schmidt Filho[24], Raymond Thertulien[25], Gang An[26], Shang Yi Huang[27], Sebastian Grosicki[28], Agata Tyczynska[29], Rahul Banerjee[30], Matthew Pianko[31], Joaquín Martínez López[32], Pawel Steckiewicz[33], Dai Maruyama[34], Kentaro Fukushima[35], Albert Oriol[36], Jordi Lopez Pardo[37], Hartmut Goldschmidt[38], Charlotte Pawlyn[39], Aurore Perrot[40], Elena Zamagni[41], Meletios Athanasios Dimopoulos[42], Leo Rasche[43], Jaszianne Tolbert[44], William Terry[44], Christelle Courtoux[43], Xiao Liu[45], Sandra Y Vasey[44], Kaitlyn Connors[46], Mariacristina Festa[47], Christoph Heuck[44], Angélique Langlois[44], Lisa O'rourke[44], Jiangxiu Zhou[44], Xiang Qin[44], Jiashen Lu[45], Jue Gong[44], Diego Vieyra[44]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-27** **Referans Numarası: 222**

### DREAMM-8'DE ÖNCEKİ TEDAVİYE GÖRE PFS2 SONUÇLARI: RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON VS POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLDİĞİ BİR FAZ 3 ÇALIŞMA

Güldane Cengiz Seval[1], Sosana Delimpasi[2], Vladimir Vorobyev[3], Hang Quach[4], Ivan Špička[5], Jakub Radocha[6], Youngil Koh[7], Tadeusz Robak[8], Felipe De Arriba De La Fuente[9], Esther González Garcia[10], Pelin Aytan[11], Silvia Mangiacavalli[12], Elena Zamagni[13], Margaret Polinkovsky[14], Marie Duggan[15], Joanna Grams[16], Elisabet E. Manasanch[17], María Victoria Mateos[18], Suzanne Trudel[19], Meletios A. Dimopoulos[20]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-28** **Referans Numarası: 639**

### ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI - TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ÇALİŞMA GRUBU

Lale Aydın Kaynar[1], Emine Merve Savaş[2], Gülten Korkmaz[3], Selin Merih Urlu[4], Fatih Yaman[5], Zülal Arıcı[6], Meryem Ekşi[7], Edanur Köse[8], Duygu Nurdan Avcı[9], Şebnem İzmir Güner[10], Sencer Küçük[11], Süreyya Yiğit Kaya[12], Yaşar Aslan[13], Derya Deniz Kürekçi[14], Ayça Koca Yozgat[15], Ünal Ataş[16], Nevin Alayvaz Aslan[17], Mehmet Can Uğur[18], Serkan Güven[19], Asena Dikyar[1], Funda Ceran[3], Tuğçe Şevval Yıldız[2], Ekin Kırcalı[4], İrem Kök[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Simten Dağdaş[1], Zeynep Arzu Yeğin[2], Şerife Solmaz[13], Eren Gündüz[5], Uğur Şahin[4], Ferda Can[3], Mesut Ayer[7], Emine Gültürk[8], Mahmut Yeral[9], İrfan Yavaşoğlu[11], Fehmi Hindilerden[8], İnci Alacacıoğlu[13], Zübeyde Nur Özkurt[2], Gülsüm Özet[3], Ahmet Kürşad Güneş[1], Özgür Mehtap[20], Volkan Karakuş[6]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-29** **Referans Numarası: 31**

### B-ALL OLGULARINDA ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK ("MİNİMAL RESİDUAL DİSEASE - MRD") ÖLÇÜMLERİNDE KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON ÖRNEKLERİNDE VAR OLAN LENFOSİTLERİN ARAŞTIRILMASI

Zeynep Eylül Erol[1], Abdullah Demir[2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Figen Atalay[3], Meral Uluköylü Mengüç[3]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-30** **Referans Numarası: 221**

### MM HASTALARINDA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON REJİMİNİN 2. BASAMAKTA KULLANIMININ POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMİNE GÖRE SONUÇLARDA İYİLEŞME SAĞLADIĞI GÖSTERİLMİŞTİR

Meral Beksaç[1], Esther Gonzalez Garcia[2], Sosana Delimpasi[3], Paweł Robak[4], Kamaraj Karunanithi[5], Felipe Arriba De La Fuente[6], Hang Quach[7], Jakub Radocha[8], Kihyun Kim[9], Sergey Voloshin[10], Vera Zherebtsova[11], Urii Osipov[12], Syed F. Zafar[13], Ivan Špička[14], Kazuhito Suzuki[15], Xin Du[16], Ainslee Moore[17], Rick Lewis[18], Margaret Polinkovsky[19], Kelly Brock[20], Joanna Grams[21], Elisabet Manasanch[22], María Victoria Mateos[23], Suzanne Trudel[24], Meletios A. Dimopoulos[25]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-31** **Referans Numarası: 340**

### YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA BİRİNCİ BASAMAK D-VRD TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ DARA-FRONT ÇALIŞMASI

Berrin Balık[1], Mesut Tığlıoğlu[2], Özkan Kaya[2], Denis Çetin[3], Volkan Karakuş[4], Batuhan Büyükyılmaz[4], Zübeyir Yurtsever[5], Kadir Acar[6], Sevil Sadri[7], Mehmet Baysal[8], Yusufcan Aygül[9], Metban Mastanzade[10], Gülay Karataş[11], Gül İlhan[11], Zeynep Güven[12], Nurcan Alhan[4], Özlem Candan[13], Yasemin Özgür[14], Buğra Sağlam[15], Eren Arslan Davulcu[16], Bahar Sevgili[17], Öznur Aydın[18], Rafiye Çiftçiler[19], Damla Ortaboz[20], Mesut Ayer[14], Güray Saydam[3], Fahri Şahin[3], Erman Öztürk[2], Fatma Karadağ[3], Sevgi Beşışık[10], Nur İlayda Genç[1], Sinem Bozdağ[1], Figen Atalay[21], Elif Birtaş Ateşoğlu[21], Arda Bayer[22], Işık Atagündüz[22], Tayfur Topbaş[22], Ömür Gökmen Sevindik[23]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-32** **Referans Numarası: 304**

### AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA GİLTERİTİNİB KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ – THD AKUT MYELOİD LÖSEMİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Emre Akar[1], Ezel Elgün[2], Lale Aydın Kaynar[3], Gökhan Burul[4], Ali Ahadzade[5], Vildan Özkocaman[2], Seval Akpınar[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[6], Ahmet Kürşad Güneş[3], Süreyya Yiğit Kaya[7], Osman Kara[8], Tahir Alper Cinli[4], Ferda Can[9], Tuğrul Elverdi[5], Yusuf Bilen[10], Fahir Özkalemkaş[2], Ajda Güneş[11], Ayşe Uysal[12], Cenk Sunu[13], Mihriban Yıldırım[14], Nevin Alayvaz Aslan[15], Nuray Gül Açar[16], Orhan Kemal Yücel[6], Rafet Eren[17], Leylagül Kaynar[7], İstemi Serin[4], Ahmet Emre Eşkazan[5], Ali İrfan Emre Tekgündüz[18], Berrak Çağla Şenol Arslan[19], Burcu Altındağ Avcı[20], Cemre Gönenç Arslan[21], Melda Cömert[22], Şule Mine Bakanay Öztürk[9], Zeynep Tuğba Karabulut[23], Müzeyyen Aslaner[24], Ufuk Demirci[25], Mehmet Baysal[1], Ahmet Şeyhanlı[26,27]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-33** **Referans Numarası: 379**

### SİSTEMİK AL AMİLOİDOZDA İLK BASAMAK DARA-VCD: GERÇEK YAŞAMDA DERİN HEMATOLOJİK YANIT VE RENAL ORGAN KORUNUMU

Metban Mastanzade[1], Gizem Dağcı[2], Meyrem Merve Ören Çelik[3], Ulviyya Hasanzade[1], Ecem Kıllı[4], Bilger Çavuş[2], Simge Erdem[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Hindilerden[1], Sevgi Beşışık[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-34** **Referans Numarası: 541**

### HASTALIK EVRESİNİN ÖTESİNDEKİ YÜK: MULTİPL MİYELOMDA KIRILGANLIĞIN HASTA YAŞAM KALİTESİ VE BAKIMVEREN YÜKÜYLE İLİŞKİSİ

Beyza Koyuncu[1], Metban Mastanzade[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Ulviyya Hasanzade[2], Simge Erdem[2], Zeynep Saraç[2], Amir Hossein Abedi[2], Mustafa Yenerel[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-35** **Referans Numarası: 494**

### STORM'DAN BOSTON'A SELİNEXOR: MULTİPL MİYELOMDA KLİNİK FAYDANIN ESMO-MCBS:H V1.0 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Yigitbasi[1], Seval Akpinar[2], Mehmet Baysal[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-36** **Referans Numarası: 550**

### MONOKLONAL GAMOPATİDE MGUS DIŞI PLAZMA HÜCRE HASTALIĞINI AYIRT ETMEDE KLİNİK BULGULAR VE BAŞVURU ENDİKASYONLARI: 698 HASTALIK GERÇEK YAŞAM ANALİZİ

Ahmet Alperen Kılıç[1], Metban Mastanzade[2], Meryem Merve Ören Çelik[4], Ayşe Gül Telci[3], Abdurrahman Fatih Aydın[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-37** **Referans Numarası: 474**

### MULTİPL MYELOM'DA 3 DEĞİŞKENLİ YENİ BİR PROGNOSTİK MODEL

Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Batuhan Bulan[1], Gunel Musayeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-38** **Referans Numarası: 479**

### MULTIPLE MYELOM HASTALARINDA GUSTAVE ROUSSY IMMUNE SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Eren Eyüpoğlu[2], Yaşar Aslan[1], Seher Yılmaz[1], Giray Tarhan[1], Alev Garip Acar[1], Eray Arslan[1], Kemal Aygün[1], Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tugba Çetintepe[1], İnci Alacacıoğlu[1], Şerife Solmaz[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-39** **Referans Numarası: 82**

### MULTİPL MİYELOMDA TROMBOSİTOPENİ PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Zehra Akşit Bozkına[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-40** **Referans Numarası: 269**

### YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA BAŞLANGIÇ $^{18}$F-FDG PET/BT METABOLİK TÜMÖR YÜKÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİ

Edibe Sevde Eker[1], Tuğçe Büşra Tonyalı[1], Gökhan Burul[1], İstemi Serin[1], Melis Mammacıoğlu[1], Gizem Pınar Şirin[1], Kübra Nur Toplutaş[1], Halil Kapucu[1], Burcu Akkaş[1], Elif Ertaş[2], Mesut Ayer[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-41** **Referans Numarası: 332**

### TEDAVİ İLİŞKİLİ VE DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN KLİNİK, MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Denis Çetin[1], Alp Peker[2], Göktuğ Aydoğan[3], Derya Demir[3], Ajda Güneş[1], Merve Nur Akyol Yaşar[4], İbrahim Ethem Pınar[4], Ahmet Şeyhanlı[5], Emine Merve Savaş[6], Ahmet Kürşad Güneş[6], Semanur Enni[7], Volkan Karakuş[7], Fatma Keklik Karadağ[1], Nur Akad Soyer[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Fahri Şahin[1], Zühal Demirci[1], Emin Karaca[2], Mehmet Burak Durmaz[2], Haluk Akın[2], Nazan Özsan[3], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-42** **Referans Numarası: 168**

### MULTİPL MYELOMDA OTOLOG NAKİL SONRASI DERİN YANITIN BELİRLENMESİNDE PET VE MİNİMAL KALINTI HASTALIĞIN PROGNOSTİK GÜCÜ

Elif Işıl Ay[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Emine Merve Savaş[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-43** **Referans Numarası: 345**

### RELAPS/REFRAKTER B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN VE BLİNATUMOMABIN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Fatma Temiz[1], Hakan Oral[2], Tansuhan Çetiner[3], Semih Con[4], Fatma Keklik Karadağ[5], Fatma Aykaş[6], Ahmet Kürşad Güneş[7], Tuğrul Elverdi[8], İnci Alacacıoğlu[9], Hakkı Onur Kırkızlar[10], Mehmet Turgut[11], Asu Fergün Yılmaz[1], Hayrunnisa Albayrak[4], Vildan Özkocaman[12], Fahri Özkalemtaş[12], Filiz Vural[5], Volkan Karakuş[6], Tayfur Toptaş[1], Ünal Ataş[3], Orhan Kemal Yücel[3], Ümit Yavuz Malkan[2], Işık Atagündüz[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-44** **Referans Numarası: 439**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KLİNİK KARAR SÜREÇLERİNİ DESTEKLEMEYE YÖNELİK UZUN OKUMALI NPM1 TARAMA PROTOKOLÜNÜN GELİŞTİRİLMESİ

Eylül Aydın[1], Karen Telciyan[1], Alper Akkuş[1,2], Özkan Özdemir[1,3], Ant Uzay[4,5], İlayda Şahin[6], Özden Hatırnaz Ng[2,3], Uğur Özbek[7]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-45** **Referans Numarası: 629**

### İNTENSİF KEMOTERAPİ VE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AZASİTİDİN-VENETOKLAKS VE DESİTABİN-VENETOKLAKS İLE İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: İKİ MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Beray Eren[1], Şeyma Yıldız[1], Beyza Oluk[1], Emel Merve Yenihayat[1], Emine Merve Savaş[2], Ahmet Şeyhanlı[2], Zeynep Arzu Yeğin[2], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-46** **Referans Numarası: 615**

### KARMA FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SONUÇLARI: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARŞILAŞTIRMALI TEK MERKEZ ANALİZİ

Aybüke İrem Semizer[1], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Şeyma Yıldız[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt [1], Münci Yağcı[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-47** **Referans Numarası: 295**

### DARA-VRD! GÜNAH KEÇİSİ KİM?

Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-48** **Referans Numarası: 142**

### DUFFY NULL TÜRKİYE MİYELOM VE SAĞLIKLI BİREY VERİSİ SONUÇLARI

Ece Vural[1,2], Muradiye Acar[3], Nil Güler[4], Pervin Topçuoğlu[5], Güldane Cengiz Seval[5], Ceyda Özçelik Şengöz[6], Emine Durak[2], Hamit Aytekin[2], Mustafa Kemal Yeniay[7], Müfide Okay Özgeyik[8], Ramazan Öcal[2], Oral Nevruz[2], Meral Beksac[2,9]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-49** **Referans Numarası: 13**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ENDOTELYAL AKTİVASYON VE STRES İNDEKSİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: FLT3 MUTASYON DURUMUNDAN BAĞIMSIZ BİR BELİRTEÇ

Yazgülü Cansu Özkan[1], Emre İspir[2], Özge Özer Kaya[3], Derya Üstün Eroğlu[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Zehra Narlı Özdemir[1], Oktay Bilgir[1], Cengiz Ceylan[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-50** **Referans Numarası: 219**

### RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN (BELAMAF) İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (BPD) VS DARATUMUMAB İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (DPD) İÇİN EŞLEŞTİRMEYE GÖRE UYARLANMIŞ DOLAYLI KARŞILAŞTIRMA (MAIC)

Meral Beksaç[1], Alessandro Corso[2], Katerina Papadimitropoulou[3], Leanne Cooper[4], Nicholas Meader[5], Molly Purser[6], Alex Bates[5], Sandhya Sapra[6], Nick Ballew[6]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-51** **Referans Numarası: 105**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE PATOJENİK VEYA OLASI PATOJENİK DDX41 VARYANTLARI TAŞIYAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İbrahim Halil Erdoğdu[2], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-52** **Referans Numarası: 228**

### PEDİATRİK TRANSPLANTASYONLAR SONRASI TROMBOSİTOPENİLERDE ELTROMBOPAG KULLANIMI; TPHD KİT ALTGRUBU MERKEZLERİNE AİT RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

Nurgül Yönyül[1], Ayşe Burcu Akıncı[2], Barış Malbora[3], Hatice İlgen Şaşmaz[1], Funda Tayfun Küpesiz[4], Mehmet Akif Yeşilipek[2], Dilek Ece[3], Arzu Akyay[5], Ebru Yılmaz[6], Şevki Erdem Erol[4], Ayşe Özkan[7], Melek Erdem[8], Yurday Durmaz Öncül[5], Musa Karakükcü[6], Namık Yaşar Özbek[9], Seda Aras Gürcan[10], Barış Kuşkonmaz[11], Suar Çakı Kılıç[12], Defne Ay Tuncel[13], Azize Ceren Kılcı[14], Cengiz Bayram[15], Melike Sezgin Evim[16], Mehmet Fatih Erbey[17], Sinan Akbayram[18], Ali Bülent Antmen[1,19], Türk Pediatrik Kit Alt Çalışma Grubu (tpbmt-sg)[20]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-53** **Referans Numarası: 440**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG KULLANIMI: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Sencer Küçük[1], Nur Soyer[2], Mahmut Yeral[3], Muzaffer Keklik[4], Vildan Özkocaman[5], Orhan Kemal Yücel[6], Meltem Kurt Yüksel[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Yusufcan Aygül[1], Filiz Vural[2], Ajda Güneş[2], Mutlu Kasar[3], Şerife Emre Ünsal[4], Fahir Özkalemkaş[5], Barış Özkalemkaş[5], Selin Arslan Kirezli[6], İrfan Yavaşoğlu[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-54** **Referans Numarası: 119**

### OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNFÜZYON GÜNÜ HÜCRE CANLILIĞININ NÖTROFİL VE TROMBOSİT ENGRAFTMANINA ETKİSİ: CD34+ HÜCRE DÜZEYİ VE TOPLAMA PARAMETRELERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ

Fazıl Burak Dilek[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Tuğrul Elverdi[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-55** **Referans Numarası: 581**

### DUAL T-HÜCRE BASKILAMASI İLE ALLOJENİK NAKİL: İKİ MERKEZLİ PTCY+ATLG GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ – BİR THD-HGT-BAK ORTAK ÇALIŞMASI

Nurgül Özgür Yurttaş[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Aslıhan Sezgin[3], Hasan Sami Göksoy[4], Zehra Narlı Özdemir[2], Oktay Bilgir[2], Meltem Kurt Yüksel[5], Tuğrul Elverdi[6]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-56** **Referans Numarası: 476**

### AZALTILMIŞ DOZ (80 MG/KG) VE STANDART DOZ (100 MG/KG) NAKİL SONRASI SİKLOFOSFAMİD: GVHH KONTROLÜ KORUNURKEN SERİ STRAİN EKOKARDİYOGRAFİ İLE SAPTANAN SUBKLİNİK KARDİYOTOKSİSİTE

Nur İlayda Genç[1], Füsun Helvacı[2], İpek Yıldız[2], Nihal Tefik[2], Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil[2], Sogol Sadri[3], Khayala Mammadova[3], Saide Aytekin[2], Sinem Civriz Bozdağ[3]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-57** **Referans Numarası: 108**

### MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP II TANILI PEDİATRİK HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1,2], Suleimen Zhumatayev[1,3], Seda Öztürkmen[2], Şefika Akyol[2], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[2,3], Akif Yeşilipek[1,2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-58** **Referans Numarası: 214**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SEBAT EDEN LENFOSİTOZUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Berfin Nazlı Torun[2], Mehmet Soylu[3], Nazan Özsan[4], Derya Demir[4], Mine Hekimgil[4], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Nur Soyer[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-60** **Referans Numarası: 327**

### ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DEMİR YÜKÜ OLAN HASTALARDA DEFERASİROKS TEDAVİSİNE YANITIN ENFEKSİYON, TRANSPLANT İLİŞKİLİ MORTALİTE VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Ezel Elgün[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Fahir Özkalemkaş[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-60** **Referans Numarası: 488**

### ECHELON-1 10 YILLIK TAKİP ÇALIŞMASI: TEDAVİ ALMAMIŞ İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA ABVD'YE KARŞI BRENTUKSİMAB VEDOTİN + AVD'NİN GENEL SAĞKALIM VE GÜVENLİLİK VERİLERİ

Mehmet Turgut[1], Stephen M Ansell[2], David J Straus[3], Joseph M Connors[4], Wojciech Jurczak[5], Won Seog Kim[6], Andrea Gallamini[7], Marco Picardi[8], Tatyana Feldman[9], Kerry J Savage[4], Radhakrishnan Ramchandren[10], Pier Luigi Zinzani[11], Jeremy S Abramson[12], Graham P Collins[13], Jonathan W Friedberg[14], Andrew Grigg[15], Martin Hutchings[16], Ranjana Advani[17], Adriana Scheliga[18], Andrew M Evens[19], Rizvan Bush[20], Farhad Sedarati[20], Fei Jie[21], Michelle Fanale[21], John Radford[22]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-61** **Referans Numarası: 45**

### İNTESTİNAL GREFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA PROBİYOTİKLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ: SIÇANLARDA İNSAN GÖBEK KORDON KANI KSENOTRANSPLANTASYONUNDAN ELDE EDİLEN BULGULAR

Ece Koç[1], Elvan Anadol[2], Kürşat Koç[3], Ayşenur Sert[4], Nazlı Canpunar[5], Ayça Elif Şahin[6], Serap Kirkiz Kayalı[7], Münire Funda Cevher Akdulum[8], Nalan Akyürek[4], Özlem Gülbahar[5], Ayşe Meltem Yalınay[6], Abdullah Münci Yağcı[9], Zühre Kaya[7]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-62** **Referans Numarası: 566**

### RELAPS/REFRAKTER T-HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSATIN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Fatma Geçgel Arıkan[1], Fatma Keklik Karadağ[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[4], Meral Uluköylü Mengüç[2], Metban Mastanzade[5], Burak Deveci[6], Gülçin Miyase Sönmez[7], Hayrunnisa Albayrak[8], Esin Oğuz Kozan[9], Engin Kelkitli[10], Turgay Ulaş[11], Deniz Gören[12], Onur Kırkızlar[13], Hülya Odluyurt[14], Merve Ecem Erdoğan Yön[15], Turhan Köksal[16], Pınar Tığlıoğlu[17], Selin Küçükyurt[18], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[19], Demircan Balcı[20], Fatma Aykaş[21], Burak Dumludağ[22], Mustafa Çabuk[23], Özlem Candan[24], Didem Koca[3], Denis Çetin[3], Zeynep Saraç[5], Esra Terzi Demirsoy[8], Arda Bayar[1], Fahri Şahin[3], Güray Saydam[3], Fahir Özkalemkaş[4], Vildan Özkocaman[4], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Mustafa Nuri Yenerel[5], Sevgi Kalaycıoğlu Beşışık[5], Selami Koçak Toprak[7], Pervin Topçuoğlu[7], Güldane Cengiz Seval[7], Özgür Mehtap[8], Pelin Aytan[9], Mehmet Turgut[10], Melda Cömert[14], Meltem Aylı[14], Gülsüm Özet[15], Mehmet Sönmez[16], Ahmet Kürşad Güneş[18], Gülden Sincan[22], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Tayfur Toptaş[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-63** **Referans Numarası: 647**

### RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA UZUN SÜRELİ NİVOLUMAB TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Özgür Mehtap[2], Salih Con[2], Tayfur Toptaş[3], Sevgi Beşışık[3], Eren Gündüz[5], Meltem Olga Akay[4], Taner Tan[4], Ünal Ataş[6], Umut Yılmaz[7], İbrahim Halil Açar[8], Deniz Gören[9], Erman Öztürk[14], Tahacan Aydın[14], Sevil Sadri[12], Atakan Tekinalp[10], Müzeyyen Aslanlıer Ak[11], Gülten Korkmaz[13], Fahir Özkalemkaş[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-64** **Referans Numarası: 558**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE BİRİNCİ BASAMAKTA VENETOKLAKS-OBİNUTUZUMAB: ULUSAL, ÇOK MERKEZLİ BİR GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Zeynep Tuğba Karabulut[1], Tuba Hacıbekiroğlu[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[3], Berrak Çağla Şenol Arslan[4], Murat Yıldırım[5], Pınar Tığlıoğlu[6], Gülsüm Akgün Çağlıyan[7], Ünal Ataş[8], Mesut Tığlıoğlu[6], Aslı Bozdemir[7], Selin Kirezli[8], Gülsüm Özet[9], Emel İşleyen[9], Serhat Çelik[10], Elif Suyanı[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Didar Yanardağ Açık[1], Güray Saydam[11], Fahri Şahin[11], Zehra Akşit[11], Ayşe Uysal[12], Kübra Oral[12], Handan Haydaroğlu Şahin[13], Vildan Özkocaman[14], İbrahim Ethem Pınar[14], Narmin Jafarli[14], Hale Bülbül[15], Seda Yılmaz[16], Ali Kürşat Tuna[16], Anıl Tombak[17], Rafiye Çifçiler[18], Meltem Kurt Yüksel[10], Ferda Can[9], Fatma Keklik Karadağ[11], Serkan Ünal[19], Mesut Ayer[20], Meltem Aylı[5]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-65** **Referans Numarası: 421**

### MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞI İLE İLİŞKİLİ MİRNA EKSPRESYON PROFİLİ VE KLİNİK AYIRT EDİCİ POTANSİYELİ

Oğuzhan Akgün[1], Halime Sena Ekmekçi[1], Ayşen Sağanak[1], Elif Ertürk Bakır[2], Fahir Özkalemkaş[3], Vildan Özkocaman[3], Tuba Ersal[3], Vildan Gürsoy[3], İbrahim Ethem Pınar[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[4], Hülya Öztürk Nazlıoğlu[5], Ferda Arı[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-66** **Referans Numarası: 75**

### PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMADA DİNAMİK PET RİSK MODELLEMESİ: BAŞLANGIÇ TÜMÖR YÜKÜ VE ERKEN METABOLİK YANITIN BİRLEŞİK PROGNOSTİK DEĞERİ

Ceren Uzunoğlu Güren[1], Zeynep Ceren Balaban Genç[2], Büşra Mirzamlı[2], Selin Kesim[6], Semih Con[3], Bilal Bıyık[4], Salih Özgüven[2], Filiz Özülker[6], Hakan Demir[4], Yıldız Yiğit[5], Güven Yılmaz[5], Özgür Mehtap[3], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-67** **Referans Numarası: 378**

### PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ SÜRESİNCE DAMP-İLİŞKİLİ IRF/NF-KB SİNYAL YOLAKLARININ DİNAMİK ARAŞTIRILMASI

Perihan Kader Kendirli[1, 2], Alper Özcan[3], Firdevs Aydın[3], Şerife Erdem[2,4], Kübra Aslan[2,5], Mohammad Houran[2], Veysel Gök[3], Ebru Yılmaz[3], Musa Karakükcü[3], Halit Canatan[2,5], Başak Gencer Akçok[1], Ahmet Eken[2,5], Ekrem Ünal[6,7]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-68** **Referans Numarası: 145**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA CD36 EKSPRESYONUNUN ÇOKLU SERİ ANALİZİYLE PROGNOSTİK ÖNEMİ: BLASTİK VE GRANÜLOSİTİK SERİDE ZIT YÖNLÜ ETKİLER

Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[4], Lidya Aden Akçay[5], Abdullah Demir[3], Ege Gürlü[1], Hazal Yaşar[1], Çılga Kıran[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[3], Figen Atalay[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-69** **Referans Numarası: 436**

### 65 YAŞ VE ÜZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE (A-CCI) VE KIRILGANLIK (MFI-5) GÖSTERGELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Tuğba Mermer Aydın[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Derya Demir[2], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**SS-70** **Referans Numarası: 170**

### TÜRKİYE ULUSAL KAYIT SİSTEMİNDE KAYITLI ERİŞKİN KAN VE LENF DOKUSU KÖTÜ HUYLU TÜMÖRLERİ OLAN HASTALARININ TEMEL ÖZELLİKLERİ

Ferda Can[1,2], Beytullah Altınkaynak[2], Şule Mine Bakanay Öztürk[1,2], Naim Ata[3], Mustafa Mahir Ülgü[4], Şuayip Birinci[5]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-71** **Referans Numarası: 112**

### KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE GÜNCEL PROGNOSTİK MODELLERİN EKSTERNAL VALİDASYONU

Eren Arslan Davulcu[1], Deniz Özmen[2], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[3], Atakan Turgutkaya[3], Esra Kiriktir[4], Oğuz Kaan Türk[2], Mustafa Kağan Erener[2], Vildan Gürsoy[5], Ezel Elgün[5], Kemal Aygün[6], Nergis Erkut[7], Gürsel Güneş[8], Sıdıka Gülkan Özkan[9], Deniz Gören[9], Ayşe Uysal[10], Kübra Oral[10], Ünal Ataş[11], Abdullah Çıplak[11], Işıl Erdoğan Özünal[12], Mesut Tığlıoğlu[12], Gülsüm Akgün Çağlayan[13], Aslı Bozdemir[13], Ahmet Şeyhanlı[14], Tuğçe Şevval Yıldız[14], Mehmet Baysal[15], Seval Akpınar[15], Fatoş Dilan Köseoğlu[16], Olgu Erkin Çınar[17], Rafiye Çiftçiler[18], Sevil Sadri[19], Esin Oğuz[20], Dilek Keskin[21], Yıldız Yiğit[22], İpek Yönal Hindilerden[23], Mustafa Murat Özbalak[23], Taha Ulutan Kars[24], Zeynep Tuba Karabulut[25], Ali Yılmazer[26], Tarık Onur Tiryaki[27], Müzeyyen Aslaner[28], Aslı Kum[29], Zehra Narlı Özdemir[30], Abdulkadir Karışmaz[19], Serkan Güven[31], Serhat Çelik[32], İrfan Yavaşoğlu[3], Melda Cömert[4], Vildan Özkocaman[5], Fahir Özkalemkaş[5], Mutlu Arat[9], Mehmet Yılmaz[33], Eyüp Naci Tiftik[20], Güray Saydam[26], Osman İlhan[34], Meltem Kurt Yüksel[32], Anıl Tombak[35], Ahmet Emre Eşkazan[2]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-72** **Referans Numarası: 397**

### PEDİATRİK JÜVENİL MİYELOMONOSİTER LÖSEMİ VE MİYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ KÖPRÜLEME TEDAVİSİ OLARAK 5-AZASİTİDİN KULLANIMI

Nihal Karadaş[1], Zuhal Siviş[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Hatice Esra Durukan[1], Derya Yılmaz[2], Nazan Özsan[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-73** **Referans Numarası: 117**

### VENETOKLAKS İÇEREN PEG-PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN, THP-1 AKUT MONOSİTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI APOPTOZ, HÜCRE DÖNGÜSÜ VE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN AKIM SİTOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nermin Keni Begendi[1], Elif Kaga[2]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-74** **Referans Numarası: 141**

### MULTİPL MİYELOM OLGULARINDA SİALİLTRANSFERAZ GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehtap Taş[1], Elvan Bakar[2], Hakkı Onur Kırkızlar[3], İmran Kurt Ömürlü[4], Ahmet Muzaffer Demir[3]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-75** **Referans Numarası: 56**

### TROMBOSİT İMHASINDAN ANTİLÖSEMİK TEDAVİYE: KRİYOPREZERVE EDİLEN AFEREZ TROMBOSİTLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN LÖSEMİ HÜCRE HATTINDA PROAPOPTOTİK ETKİSİNİN İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Eker[1], Nadiye Boncukçu[2], Ali Uğur Ural[3], Ahmet Emin Kürekçi[4], Onur Uysal[2], Sibel Güneş Bağış[2], Şifa Şahin[1], Bahar Demir Cevizlidere[5], Merve Nur Soykan[2], Tayfun Şengel[2], Özer Öner[6], Ayla Eker Sarıboyacı[2]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-76** **Referans Numarası: 306**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE TEDAVİ GEREKSİNİMİNİN EPİGENETİK İMZASI: GENOM ÇAPLI METİLOM ANALİZİNDEN BULGULAR: DENİZ GÖREN[1], KANAY YARARBAŞ[2], TUĞÇE SUDUTAN[2], DENİZ KARDELEN GÜNEY[2], SİBEL HACIOĞLU[3], VİLDAN CANER[2]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-77** **Referans Numarası: 311**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TANI ANI PERİFERİK KAN CD4/CD8 İNVERSİYONU: TEDAVİ İHTİYACINDAN BAĞIMSIZ OLARAK GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖREBİLECEK BİR BİYOBELİRTEÇ

Hadis Vatansever[1], Ali Ahadzade[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Tuğrul Elverdi[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-78** **Referans Numarası: 282**

### TEDAVİ DÖNEMİNİN ÖTESİNDE: LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SAĞKALIMIN BELİRLEYİCİLERİ

Melis Bektaş[1], Güldane Cengiz Seval[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Selami Koçak Toprak[2]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-79** **Referans Numarası: 634**

### TÜRKİYE'DE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ YÖNETİMİNDE BİYOBELİRTEÇLERE ERİŞİM, TEDAVİ TERCİHLERİ VE GERÇEK YAŞAM KISITLILIKLARI: ULUSAL ANKETİN ÖN SONUÇLARI

Selin Küçükyurt Kaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Emel İşleyen[3], Zafer Serenli Yeğen[4], Meral Uluköylü Mengüç[5], Deniz Gören[6]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-80** **Referans Numarası: 268**

### RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA PD-1 İNHİBİTÖRÜ BAŞARISIZLIĞI SONRASI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE KLİNİK SONUÇLARI

Fatma Keklik Karadağ[1], Fatma Aykaş[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Süreyya Yiğit Kaya[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Güray Saydam[1], Volkan Karakuş[1]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-81** **Referans Numarası: 492**

### SARS-COV-2 İLE İLİŞKİLİ T-HÜCRE RESEPTÖRLERİ TÜMÖR-REAKTİF DİZİ UZAYIYLA ÖRTÜŞÜR: VİRÜSE-ÖZGÜ SEÇİLİM DEĞİL, PAYLAŞILAN PUBLİC ANTİVİRAL REPERTUAR ÖZELLİĞİ, İN-SİLİKO BİR FALSİFİKASYON ANALİZİ

Hilmi Erdem Gözden[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-82** **Referans Numarası: 532**

### MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE GÜNCEL RİSK MODELLERİNE KATKISI

Arda Bayar[1], Muhammed Fatih Kırcalı[2], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Rana Berru Özince[1], Semih Özerol[1], İdil Pekpergel[1], Şevval Tekin[3], Elif Sakcı[1], Fatma Arıkan[1], Pınar Ata[4], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

**SS-83** **Referans Numarası: 376**

### GESTASYONEL HİPERTANSİYON, GESTASYONEL DİYABET VE MORBİD ADHERENT PLASENTALI GEBELİKLERDE KORDON KANI FOLİKÜLER YARDIMCI T (TFH) HÜCRELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Alper Özcan[1], Yeşim Haliloğlu[2,3], Şerife Erdem[3,4], Zehra Büşra Azizoğlu[3], Fatma Zehra Okuş[3,5], Halit Canatan[3,6], Musa Karakükcü[1], Semih Zeki Uludağ[7,8], Mehmet Serdar Kütük[7,9], Ahmet Eken[3,6], Ekrem Ünal[10,11]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-84** **Referans Numarası: 284**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE ÜÇ FARKLI MATUTES SKORLAMA SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ: CD200-NEGATİF OLGULARDA KÜMELENEN ATİPİK İMMÜNFENOTİPİK PROFİL

Mehmet Çopur[1], Ali Ahadzade[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Tuğrul Elverdi[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**SS-85** **Referans Numarası: 111**

### HEMATOLOJİ YAN DALINA İLGİ AZALIYOR MU? 12 YILLIK ULUSAL TERCİH, DOLULUK VE YERLEŞTİRME PUANLARININ ANALİZİ

Arda Bayar[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-86** **Referans Numarası: 296**

### İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMADA ≥60 YAŞIN PROGNOSTİK ÖNEMİ: IPS-7'NİN ≥45 YAŞ EŞİĞİ YETERLİ Mİ?

Didem Koca[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-87** **Referans Numarası: 418**

### DÜŞÜK RİSKLİ MDS HASTALARINDA ULUSAL GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: MDS BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMASI

Ayşe Uysal[1], Fatoş Dilan Köseoğlu[2], Batuhan Büyükyılmaz[3], Zehra Akşit Bozkına[4], Duygu Gül[5], Ulviyya Hasanzade[6], Yaşar Aslan[7], Betül Koyuncu[2], Volkan Karakuş[3], Melda Cömert[5], Aysun Şentürk Yıkılmaz[8], Zübeyir Yurtsever[9], Aslı Bozdemir[10], Sevgi Beşışık[6], Şerife Solmaz[7], Aysel Güden[11], Gülsüm Akgün Çağlıyan[10], Deniz Özmen[12], Eren Arslan Davulcu[13], Zekeriya Aksöz[1], Ufuk Demirci[14], Nur Soyer[4]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-88** **Referans Numarası: 555**

### LENFOMALARDA YAŞA BAĞLI TELOMER KISALMASI: YETİŞKİN HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ

Sana Jamal Eddin[1,2], Müge Sayitoğlu[1], Süheyla Ocak[3], Deniz Tuğcu[4], Serap Karaman[4], Muhlis Cem Ar[5], Tuğrul Elverdi[5], Rejin Kebudi[6,7], Hikmet Gülşah Tanıyıldız[6], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[8], Yücel Erbilgin[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-89** **Referans Numarası: 249**

### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA DOUBLE/TRİPLE EKSPRESOR VE DOUBLE/TRİPLE HİT FENOTİPLERİNİN SIKLIĞI, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM SONUÇLARI

Gizem Şirin Kalem[1], Mesut Ayer[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-90** **Referans Numarası: 529**

### HIV İLE İLİŞKİLİ AGRESİF B/T-HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Aysun Senturk Yikilmaz[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Fatma Keklik Karadağ[1], Deniz Gören[1], Ekin Kırcalı[1], Esra Cengiz[1], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], Rafiye Çiftçiler[1], Tuğba Karaçamlı[1], A. Serpil Fakıoğulları[1], Cem Selim[1], Zeynep Tuğba Karabulut[1], Ünal Ataş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Güray Saydam[1], Gülsüm Özet[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-91** **Referans Numarası: 260**

### B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMININ ANTİ CD-20 TEDAVİLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ - TEK MERKEZ VERİSİ

Batuhan Bulan[1], Hanne Beyza Çavlı[1], Elif Pelin Yılmaz[1], Fatma Kolunsağ[1], Esra Mahdum[1], Beren Özdemir[1], Esmanur Kamacı[1], Berkay Gündoğdu[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Umut Yılmaz[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-92** **Referans Numarası: 625**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TP53 MUTASYONU, DEL(17P) VE P53 EKSPRESYONU ARASINDAKİ DİSKORDANS: BİR KOHORT ÇALIŞMASI

Hilal Ebru İşikan[1], Enes Öztop[2], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Esra Hanedar[1], Uğur Çalış[1], Serhat Çelik[1], Seher Yüksel[3], Gülşah Kaygusuz[3], Nüket Kutlay[4], Hatice Ilgın Ruhi[4], Işınsu Kuzu[3], Meltem Kurt Yüksel[1], Uğur Şahin[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Güldane Cengiz Seval[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-93** **Referans Numarası: 266**

### KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANIDAN NÜKSE HİSTOLOJİK ALT TİP DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Selin Küçükyurt Kaya[1], İsmail Emirhan Gülcan[2], Oğuzhan Koca[3], Simay Çokgezer[3], Selçuk Cin[4], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Suat Hilal Akı[4], Ahmet Emre Eşkazan[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-94** **Referans Numarası: 270**

### RELAPS/REFRAKTER B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMADA ÇOKLU HEDEFLİ TEDAVİ YAKLAŞIMI: VİPOR REJİMİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI

Süreyya Yiğit Kaya[1], Mehrad Vatani[2], Senem Maral[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Amir Hossein Abedi[2], Olgu Erkin Çınar[1], Beyza Oluk[3], Leylagül Kaynar[1]

## SÖZEL BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-95** **Referans Numarası: 599**

### PRİMER VE SEKONDER MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Ulviyya Hasanzade[1], Nigar Aliyeva[1], Metban Mastanzade[1], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[1], Aynur Aday[1], Simge Erdem[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Şükrü Öztürk[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-96** **Referans Numarası: 551**

### ACALABRUTİNİB VE İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN B-HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HİPOGAMAGLOBÜLİNEMİ VE KLİNİK SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

Elif Gizem Aktaş[1], Uğur Çalış[1], Esra Hanedar[1], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Hilal Ebru İşikan[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Serhat Çelik[1], Uğur Şahin[1], Güldane Cengiz Seval[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-97** **Referans Numarası: 92**

### LENFOMA HASTALARINDA İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN ENFEKSİYON VE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Selin Durak[1], İrfan Yavaşoğlu[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-98** **Referans Numarası: 106**

### KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANI ANINDAKİ EASIX SKORUNUN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE RELAPS/REFRAKTER HASTALIK İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KOHORT

Alparslan Ahmet Ceran[1], Alperen Nuri Malkoç[2], Ali Furkan Küçükdoğru[2], İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-99** **Referans Numarası: 42**

### BORTEZOMİB İÇEREN TEDAVİLER PLAZMABLASTİK LENFOMADA SONUÇLARI İYİLEŞTİRİYOR MU?

Denis Çetin[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Zühal Demirci[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[2], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]

## TARTIŞMALI POSTERLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-01** **Referans Numarası : 574**

### SEKONDER ERİTROSİTOZDA TANISAL VE TEDAVİYE YÖNELİK HETEROJENİTE: ENTROPİ TEMELLİ ULUSAL KESİTSEL BİR ANKET ÇALIŞMASI

Sinan Mersin[1], Ahmet Emre Eşkazan[2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-02** **Referans Numarası : 341**

### PONATİNİBİN TROMBOTİK İMZASI: ARTERİYEL FENOTİPLER, DEMOGRAFİK DEĞİŞTİRİCİLER, DOZ VE RAPORLAMA DÖNEMLERİNİN DERİNLEMESİNE FAERS ANALİZİ

Nergiz Usta[1], Özlen Balta[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-03** **Referans Numarası : 628**

### DASATİNİB İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Fatma Keklik Karadağ[1], Ferda Can[2], Zeynep Tuğba Güven[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[4], Serhat Çelik[5], Meltem Kurt Yüksel[5], Ahmet Kürşad Güneş[4], Güray Saydam[1], Ahmet Emre Eşkazan[6]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-04** **Referans Numarası : 512**

### POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA TRİPLE-A RİSK SKORUNUN UYGULANABİLİRLİĞİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Ahmet Mert Yanık[1], Tuba Güllü Koca[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**TP-05** **Referans Numarası: 34**

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE TANI ANINDAKİ SERUM İMMÜNOGLOBULİN PROFİLİ VE GENEL SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: 375 OLGULUK TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Eren Müngen[1], Barış Yılmaz[2], Rabia Emel Şenay[1], Burcu Tufan Taş[1], Ahmet Koç[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-06** **Referans Numarası : 368**

### İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE TROMBOZ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Elif Bozdaş[1], Songül Beskisiz Dönen[2], Vehbi Demircan[3], Abdullah Karakuş[3], Orhan Ayyıldız[3]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**TP-07** **Referans Numarası : 552**

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİSİNDE SAĞKALIM VE PROGNOZ

Fatih Enes Bozkurt[1], Çağrı Çoşkun[1], Tekin Aksu[1], Fatma Visal Okur[1], Şule Ünal[1], Barış Kuşkonmaz[1], Şevkiye Selin Aytaç[1]

## TARTIŞMALI POSTERLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**TP-08** **Referans Numarası : 660**

### KANAMA DİATEZİNİN ÇOCUKLARDA TANISINDA ZORLUKLAR, GENETİK DEĞERLENDİRME VE OLASI-NOVEL BİR VWF VARYANTI (P.SER1387ILE)

Hatice Mine Çakmak[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**TP-09** **Referans Numarası : 161**

### SPONTAN EKİMOZLA BAŞVURAN ERİŞKİNLERDE HEMOSTATİK ANORMALLİKLER VE ISTH-BAT'IN TANISAL DEĞERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Özlem Candan[1], Büşra Erdoğan[2], Dilek Keskin[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-10** **Referans Numarası : 528**

### SPLENEKTOMİ SONRASI TROMBOZ VE TROMBOSİTOZ İLE İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Esra Yıldızhan[1], Kerim Erer[1], Rasim Şahin[1], Olgu Erkin Çınar[1], Yeşim Çelik Kantar[2], Tamer Ertan[3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-11** **Referans Numarası: 503**

### GLAZNMANN TROMBASTENİLİ 15 HASTADA KANAMA YÜKÜ VE TEDAVİ

Narmin Guliyeva[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Gunel Musayeva[2], Ali Ahadzade[2], Tuğrul Elverdi[2], Deniz Özmen İbiş[2], Burçak Yuzbaşıoğlu[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-12** **Referans Numarası : 58**

### 60 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK HİPOMETİLLEYİCİ AJAN VE VENETOKLAKS TEMELLİ TEDAVİ İLE STANDART 7+3 İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Zeynep Türkmen[1], İsa Yalçınkaya[1], Melis Mammacıoğlu[1], İstemi Serin[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-13** **Referans Numarası : 508**

### OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Guldana Zulfalıyeva[1], Sena Baytar[2], Mahmut Talha Uçar[3], Mustafa Kağan Erener[2], Fazıl Burak Dilek[1], Gunel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Batuhan Bulan[1], Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-14** **Referans Numarası : 369**

### MULTİPL MİYELOMDA LENALİDOMİD DİRENCİ: SONRAKİ TEDAVİ YANITLARI VE YENİDEN KULLANIM SONUÇLARI

İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Aybüke İrem Semizer[1], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-15** **Referans Numarası : 19**

### ELN RİSK SINIFLAMASININ ÖTESİNDE TEDAVİ ÖNCESİ HASTA REZERVİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE GERÇEK YAŞAM KOHORTUNDA PROGNOSTİK DEĞER ÖN ÇALIŞMA RAPORU

Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke [1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-17** **Referans Numarası : 656**

### ELRANATAMAB TEDAVİSİ ALAN NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'A SAHİP HASTALARDA EASIX AİLESİ SKORLARI VE ENFLAMASYON İNDEKSLERİNİN YANIT, SAĞKALIM VE TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK-YAŞAM DENEYİMİ

Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Batuhan Bulan[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Gunel Musayeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-18** **Referans Numarası : 132**

### HİPERLÖKOSİTOZ İLE BAŞVURAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ VE HİDROKSİÜRENİN ERKEN SONUÇLARA ETKİSİ: STEROİD TEDAVİSİNİN ROLÜ

Alparslan Ahmet Ceran[1], Serhat Haliloğlu[2], Ömer Onur Karaca[2], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser Sarı[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-19** **Referans Numarası : 167**

### OTOLOG NAKLE UYGUN YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA DARA-VRD VE VRD İNDÜKSİYONLARININ NAKİL ÖNCESİ YANIT DERİNLİĞİ VE ERKEN DÖNEM GÜVENLİLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Özkan Kaya[1], Tahacan Aydın[1], Tayfun Elibol[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Erman Öztürk[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-20** **Referans Numarası : 20**

### AML NUTRİTİONAL FRAİLTY INDEX: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE AĞIR DESTEK BAKIM TOKSİSİTESİ VE SAĞKALIMIN ÖNGÖRÜLMESİNDE İÇ DOĞRULANMIŞ BİR KLİNİK SKOR ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI

Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-21** **Referans Numarası : 305**

### 65 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Ahmet Nuri Göksel[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Sarıcı[1]

## TARTIŞMALI POSTERLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-22** **Referans Numarası : 303**

### GİLTERİTİNİB DİRENÇLİ FLT3 MUTASYONUNA ETKİLİ FLT3 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ TASARIMINDA YAPAY ZEKA TEMELLİ ARAÇLARIN KULLANILMASI

Mehmet Kağan Albayrak[1], Davut Albayrak[2], Canan Albayrak[3]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-23** **Referans Numarası : 601**

### AML'DE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ÖNCESİ SİSTEMİK İNFLAMASYON: MODİFİYE GLASGOW PROGNOSTİK SKORUNUN ERKEN KLİNİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Özgün Önder[2], Ali Ahadzade[1], Tuğrul Elverdi[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-24** **Referans Numarası : 445**

### MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI LENALİDOMİD İDAMESİNDE TOKSİSİTE VE TEDAVİ SÜREKLİLİĞİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Mustafa Kağan Erener[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Guldana Zulfaliyeva[2], Samet Abacı[3], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-26** **Referans Numarası : 84**

### RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA SELİNEKSOR TEDAVİSİNDE DOZ MODİFİKASYONLARININ BELİRLEYİCİLERİ VE KLİNİK ETKİLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Esra Pirinççi[1], Nida Akgül[2], Etem Özkaya[3], Vehbi Demircan[1], Cihan Ural[2], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-27** **Referans Numarası : 21**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KRONOLOJİK YAŞIN ÖTESİNDE: GENÇ-KIRILGAN VE YAŞLI-FİT PARADOKSUNUN SAĞKALIM VE TEDAVİ KARARLARINA ETKİSİ ÖN ÇALIŞMA RAPORU

Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-28** **Referans Numarası : 184**

### AKRABA DIŞI VE HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ALICI VE VERİCİ YAŞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

İrem Eser Sarı[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Çiğdem İlhan[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Aybüke İrem Semizer[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-29** **Referans Numarası : 602**

### TÜRKİYE'DE HEMATOLOGLARIN MULTİPL MİYELOMADA YÜKSEK VE ULTRA YÜKSEK RİSK TANIMI VE TANDEM OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNA YAKLAŞIMLARI: ULUSAL ANKET ÇALIŞMASI

Gülkan Özkan[1], Ahmet Kürşat Güneş[2], Ali Hakan Kaya[3], Ali İrfan Emre Tekgündüz[4], Ant Uzay[5], Buğra Sağlam[6], Duygu Avcı[7], Elçin Erdoğan Yücel [8], Elif Birtaş Ateşoğlu[9], Gülten Korkmaz[10], Handan Haydaroğlu Şahin[11], Işık Atagündüz[12], İpek Yönal Hindilerden[13], İstemi Serin[14], Mehmet Sinan Dal[15], Mehmet Yılmaz[16], Mustafa Merter[17], Nurgül Özgür Yurttaş[18], Orhan Kemal Yücel[19], Osman Kara[20], Ömer Ekinci[21], Ömür Gökmen Sevindik[22], Pelin Aytan[23], Sinem Civriz Bozdağ[24], Sinem Namdaroğlu[25], Süreyya Yiğit Kaya[26], Taha Ulutan Kars[27], Tuğrul Elverdi[28], Vildan Özkocaman[29], Ayşe Salihoğlu[28], Güldane Cengiz Seval[30], Meral Beksaç[31]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-30** **Referans Numarası : 321**

### GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI OLAN PEDİATRİK HASTALARDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA AKUT BÖBREK HASARI: İNSİDANS, İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR — RETROSPEKTİF KOHORT

Zeyneb Merve Küçük[1], Beyza Ural Koluaçık[2], Sinem Durdaş[2], Nilden Ünsal[2], Gülşah Kaya Aksoy[1], Funda Tayfun Küpesiz[3], Mustafa Koyun[1], Elif Çomak[1], Havva Serap Toru[4], Bahar Akkaya[4], Osman Alphan Küpesiz[3], Elif Güler[3]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-31** **Referans Numarası : 483**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE AKRABA DIŞI DONÖR VAZGEÇMESİ VE İNAKTİVASYONUNUN NAKİL ZAMANLAMASINA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seda Aras Gürcan[1], Sema Aylan Gelen[1], Damet Bağışov[1], Shahad Al Amoudi[1], İrem Süt[1], Başak Burcu[1], Koray Yalçın[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-32** **Referans Numarası : 423**

### ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG: YANITIN ANAHTARI SEKONDER FENOTİP Mİ? TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Barış Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Fahir Özkalemkaş[2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-33** **Referans Numarası : 593**

### RELAPS HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE İKİNCİ ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Aslıhan Sezgin[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Hasan Sami Göksoy[3]

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**TP-34** **Referans Numarası : 298**

### DARATUMUMAB İLİŞKİLİ ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMA UYUMSUZLUĞU OLAN HASTALARDA ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ KLİNİK SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Başak Bostankolu Değirmenci[1], Selim Sayın[2], Adnan Çağlı[3], Tahsin Akbaş[4], Müzeyyen Aslaner[5], Tuğçe Şevval Yıldız[6], Nur Furkan Cander[7], Şeyma Yıldız[8], Zeynep Türkmen[9], Ekin Kırcalı[10], Esra Cengiz[10], Zübeyde Nur Özkurt[6], Ümit Yavuz Malkan[7], İstemi Serin[9], Başak Adaklı Aksoy[11], İbrahim Eker[12], Dilek Gürlek Gökçebay[13]

## TARTIŞMALI POSTERLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-35** **Referans Numarası : 661**

### PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE TEDAVİ KARARLARI: GERİ ÖDEME KISITI VE İDEAL ERİŞİM KOŞULLARINA GÖRE EŞLEŞTİRİLMİŞ OLGU SENARYOLARIYLA HEKİMLER ARASI UYUM, AYRIŞMA VE YAPAY ZEKÂ ÇIKTILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI

Olgu Erkin Çınar[1], Hilmi Erdem Gözden[2], Eren Gündüz[3], Fatoş Dilan Köseoğlu[4], Sinan Mersin[5], Eren Arslan Davulcu[6], Selin Küçükyurt Kaya[7], Mehmet Baysal[8], Bedrettin Orhan[2], Emine Merve Savaş[9], Osman Can Öztürk[10], Ufuk Demirci[11], Sercan Ünal[12], Fazıl Çağrı Hunutlu[13], Rafiye Çiftçiler[14], Yıldız İpek[15], Vildan Gürsoy[13], İbrahim Ethem Pınar[13], Volkan Karakuş[16], Özlen Balta[17]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-36** **Referans Numarası : 504**

### SEKONDER İMMÜN YETERSİZLİK TANILI ERİŞKİN HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ahmet Yılmaz Asil[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Gunel Musayeva[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**TP-37** **Referans Numarası : 520**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK TAKİBİNDE DİJİTAL PCR KULLANIMININ OPTİMİZASYONU

Karen Telciyan[1], Ant Uzay[2,3], Naci Çine[4], Sait Tümer[5], Koray Yalçın[6], Gizem Önder[7], Alper Akkuş[1,7], Özkan Özdemir[7,8], Özden Hatırnaz Ng[1,8]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-38** **Referans Numarası : 389**

### EGE ÜNİVERSİTESİNDE TAKİPLİ HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EBER POZİTİFLİĞİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hakan Turan Kiriş[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Didem Koca[2], Denis Çetin[2], Ajda Güneş[2], Derya Demir[3], Nur Soyer[2], Fahri Şahin[2], Filiz Vural[2], Mahmut Töbü[2], Nazan Özsan[3], Güray Saydam[2]

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

**TP-39** **Referans Numarası : 564**

### BİALLELİC SH2B3 VARİANTS EXPAND THE CLİNİCAL AND MOLECULAR SPECTRUM OF SH2B3-RELATED DİSEASE

Alper Özcan[1], Zeynep Esener[2], Zehra Büşra Azizioğlu[3], Ramazan Üzen[4], Kübra Aslan Dal[3,5], Turan Güzel[1], Muhammet Ensar Doğan[7], İbrahim Barış[8], İbrahim Tekedereli[9], Halit Canatan[3,5], Veysel Gök[1], Ebru Yılmaz[1], Musa Karakükçü[1], Ayşegül Ünüvar[10], Ahmet Eken[3,5], Ekrem Ünal[1,12]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-41** **Referans Numarası : 505**

### ERİŞKİN PRİMER İMMUN YETERSİZLİKLİ HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Başak Kara[1], Pelin Öztürk[2], Ali Ahadzade[2], Fazıl Burak Dilek[2], Batuhan Bulan[2], Buğse Güleç Zengin[2], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Selin Tezel[2], Muhlis Cem Ar[2]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**TP-42** **Referans Numarası : 100**

### YAŞLI HODGKİN LENFOMADA PERFORMANS DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: RETROSPEKTİF BİR KOHORT ÇALIŞMASI

Ebru Kavak Yavuz[1], Kübra Yazar[1], Leyla Seyhan Dursun[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-43** **Referans Numarası : 339**

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROFİLAKTİK ANTİFUNGAL VE ANTİBAKTERİYEL KULLANIMININ ENFEKSİYON İLİŞKİLİ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gizem Gürpınar[1], Büşra Kaya[2], Selim Öncel[3], Emine Zengin[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-44** **Referans Numarası : 144**

### RELAPS/REFRAKTER NON-HODGKİN LENFOMADA BEGEV: ETKİNLİK, SAĞKALIM VE NAKLE GEÇİŞİN GERÇEK YAŞAM ANALİZİ

Özlem Candan[1], Başak Büyükkürkçü[2], Sami Kartı[3], Ant Uzay[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-45** **Referans Numarası : 502**

### RELAPS/REFRAKTER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA GLOFİTAMAB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Hanne Beyza Çavlı[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Muhlis Cem Ar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Umut Yılmaz[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-46** **Referans Numarası : 246**

### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI YAŞLI HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSLER OLARAK CONUT SKORU, PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS VE GERİATRİK NUTRİSYONEL RİSK İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Beyza Arslansoy[1], Mesut Ayer[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-47** **Referans Numarası : 498**

### ALLOJENİK VE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA RİFAKSİMİN VE SİPROFLOKSASİN PROFİLAKSİLERİNİN FEBRİL NÖTROPENİYE ETKİSİ

Yunus Can Özalp[1], Leylagül Kaynar[2], Süreyya Yiğit Kaya[2], Hüseyin Saffet Beköz[2], Olgu Erkin Çınar[2], Meyha Şahin[3], Ali Mert[3], Senem Maral[2]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-49** **Referans Numarası : 309**

### RİSK SINIFLAMALARININ MDS HASTALARINDA PROGNOZU ÖNGÖRME GÜCÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

Gülçin Miyase Sönmez[1], Melis Demir[1], Kemal Efe Karaçalı[1], Klara Dalva[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Osman İlhan[1], Meral Beksaç[1], Selami Koçak Toprak[1]

## TARTIŞMALI POSTERLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-50** **Referans Numarası : 627**

### HODGKİN LENFOMADA HER HASTAYA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ YAPILMALI MI? PET/BT TUTULUM PATERNLERİ İLE BİYOPSİ İLİŞKİSİ

Meltem Kurt Yüksel[1], Serhat Çelik[1], Mahsun Çidemal[2], Melis Bektaş[1], Ebru Hilal İşikan[1], Muhit Özcan[1], Pervin Topçuoğlu[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Çiğdem Soydal[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-51** **Referans Numarası : 74**

### MİKOZİS FUNGOİDES'TE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SİSTEMİK İNFLAMASYONUN ROLÜ: C-REAKTİF PROTEİN, C-REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN ORANI, TROMBOSİT SAYISI VE ÖTESİ

Tuğçe Şevval Yıldız[1], Hale Nur Ertugay[2], Emre Can Doğruer[3], İrem Eser Sarı[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Aybüke İrem Semizer[1], Esra Adışen[2], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-52** **Referans Numarası : 370**

### HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA KANITA DAYALI PNEUMOCYSTIS JIROVECII ENFEKSİYON SIKLIĞI VE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Vural Kıraç[1], Mutlu Arat[2], Deniz Gören[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-53** **Referans Numarası : 507**

### PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gökhan Sami Aydın[1], Elif Aksoy[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Berrin Şenkaya[1], Edanur Köse Erdoğan[1], Cem İdrisoğlu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**TP-54** **Referans Numarası : 354**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MOLEKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ, KLL-IPI VE TEDAVİ TERCİHLERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Ufuk Saglik[1], Mürüvvet Seda Aydın[2], Betül Erişmiş[1], Osman İnan[1], Funda Ceran[2], Simten Dağdaş[2], Gülsüm Özet[2]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-55** **Referans Numarası : 350**

### KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNDE TANISAL SONUCU ÖNGÖREN HEMATOLOJİK PARAMETRELER: 1140 HASTADA SİTOPENİYE ÖZGÜ EŞİK DEĞERLER VE MDS ALT GRUP ANALİZİ

Melis Mammacıoğlu[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-56** **Referans Numarası : 633**

### DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI 65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARIN İLK SIRA TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMALI GERÇEK HAYAT VERİSİ

Kadir Acar[1], Derya Şahin[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Gürsel Güneş[1], Murat Albayrak[1], Ahmet Kürşat Güneş[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-57** **Referans Numarası : 68**

### RİTUKSİMAB TEDAVİSİ SONRASI ERKEN DÖNEM C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN ARTIŞININ B HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE PROGNOSTİK ETKİLERİ

Hilal Nur Kotan[1], Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[1]

## POSTERLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-001** **Referans Numarası : 642**

### İKİ MUTASYON, TEK FIRTINA: EBV İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZDA METABOLİK–İMMÜN ETKİLEŞİM

Sefika Akyol[1], Zehra Büşra Azizoğlu[2], Şerife Erdem[2], Hasan Baş[3], Vedat Uygun[4], Ahmet Eken[5], Ekrem Ünal[6]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-002** **Referans Numarası: 174**

### VEXAS SENDROMUNDA ABO UYUMSUZ ALLOJENİK HSCT SONRASI REFRAKTER SAF ERİTROİD APLAZİNİN DARATUMUMAB İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Gökhan Burul[1], İsa Yalçınkaya[1], Merve İnceman[1], İstemi Serin[1], Şeniz Öngören[1], Mustafa Pehlivan[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**P-003** **Referans Numarası: 632**

### İMMÜNSUPRESE MULTİPL MYELOM HASTASINDA GASTRİK KANDİDA ENFEKSİYONU: OLGU SUNUMU

Zülal Arıcı[1], Dılşad Dereli[2], Merve Eren Durmuş[3], Erdal Kurtoğlu[1], Volkan Karakuş[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-004** **Referans Numarası: 32**

### KRONİK FAZ KML'DE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KESİLMESİ VE TEDAVİSİZ REMİSYON: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[2], Edanur Erdoğan[2], Fehmi Hindilerden[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-005** **Referans Numarası: 572**

### CAPLACİZUMAB İLE TEDAVİ EDİLEN İMMÜN TTP'DE ADAMTS13 REMİSYONU SIRASINDA GELİŞEN DE NOVO İMMÜN TROMBOSİTOPENİ: BİR OLGU SUNUMU

Hayrunnisa Albayrak[1], Semih Con[1], Büşra Meral[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-006** **Referans Numarası: 280**

### KRONİK MYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA İZLENEN OLGULARDA GEBELİK SÜRECİNİN, HASTALIK DURUMU İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ ÖN SONUÇLARIMIZ

Bahar Sevgili[1], Güray Saydam[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[4], Ahmet Emre Eşkazan[3]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-007** **Referans Numarası: 41**

### DARATUMUMAB VE EKULİZUMAB KOMBİNASYONU İLE IGM SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE BAŞARILI KURTARMA TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Ahmet Bera Aygün[1], Melis Dila Özer Çerme[2], Fazıl Burak Dilek[2], Tuğrul Elverdi[2], Muhlis Cem Ar[2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-008** **Referans Numarası: 457**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İZOLE EKSTRAMEDÜLLER RELAPS GELİŞEN T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: BİR OLGU SUNUMU

Müfide Okay Özgeyik[1, 2], Mustafa Çabuk[1, 2], Galiya Almabekova[1, 2], Fatih Demirkan[1, 3], Melek Doğan Kapan[2], Mürüvvet Gülbağı[2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[1, 2], Mustafa Çetin[1, 2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-009** **Referans Numarası: 477**

### KEMİK İLİĞİNDE FİBROZİSİ OLAN HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME (NGS) SONUÇLARININ KLİNİK YAKLAŞIMA ETKİSİ

Selim Talha Şahiner[1], Osman İnan[1], Ferda Can[2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-011** **Referans Numarası: 331**

### WOLMAN HASTALIĞINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ, 2 OLGU SUNUMU: 28 AYLIK BAŞARILI İZLEM VE ERKEN DÖNEM HAPLOİDENTİK NAKİL DENEYİMİ

Suleimen Zhumatayev[1], Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1], Mehmet Cihan Balcı[2], Dilek Güneş[2], Meryem Karaca[2], Koray Yalçın[3], Gülsün Karasu[3], Akif Yeşilipek[1, 3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-012** **Referans Numarası: 278**

### NADİR BİR KALITSAL TROMBOSİTOPENİ: MAKROTROMBOSİTOPENİ VE STOMATOSİTOZ BİRLİKTELİĞİ İLE TANI KONULAN, HOMOZİGOT ABCG8 VARYANTI SAPTANAN SİTOSTEROLEMİ OLGUSU

Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Özgür Mehtap[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-013** **Referans Numarası: 337**

### ÇOKLU SIRA TEDAVİ DİRENÇLİ LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZDA MEK İNHİBİTÖRÜ DENEYİMİ

Behram Boz[1], Ali Ahadzade[1, 2], Umut Yılmaz[1, 2], Tuğrul Elverdi[1, 2], Ayşe Salihoğlu[1, 2], Ahmet Emre Eşkazan[1, 2], Muhlis Cem Ar[1, 2], Deniz Özmen İbiş[1, 2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-014** **Referans Numarası: 489**

### HAPLOİDENTİK NAKİLDEN 82 AY SONRA ORTAYA ÇIKAN GREFT KÖKENLİ YENİ BİR MALİGNİTE: DONÖR HÜCRE KÖKENLİ PREKÜRSÖR T-LENFOBLASTİK LENFOMA

Burak Talha Akın[1], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Uğur Çalış[1], Hilal Ebru İşikan[1], Esra Hanedar[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Serhat Çelik[1], Nüket Kutlay[1], Koray Ceyhan[1], Işınsu Kuzu[1], Meltem Yüksel[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-015** **Referans Numarası: 429**

### KONJENİTAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ OLAN GENÇ BİR ERİŞKİNDE KARDİYAK FİBRİNDEN ZENGİN LEZYON VE İSKEMİK İNME: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Özgür Mehtap[1]

## POSTERLER

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-016 Referans Numarası: 484

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEAR-TETRAPLOİD AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİ EDİLEN BİR OLGU SUNUMU

Cem Kurtoğlu[1], Bülent Barış Kuşkonmaz[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-017 Referans Numarası: 553

### PEDİATRİK LÖSEMİLERDE İLK BAŞVURU BULGUSU OLARAK OKÜLER TUTULUM: İKİ OLGU

Tuba Yurdusev[1], Çağrı Berhan Kurdu[1], Sultan Okur Acar [1], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Şebnem Yılmaz[1], Özlem Ural Fatihoğlu[2], Hale Ören[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-018 Referans Numarası: 524

### KRONİK İTP'DE YENİ GELİŞEN LDH YÜKSEKLİĞİ: ELTROMBOPAG İLİŞKİLİ KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ

Zeynep Saraç Pehlivan[1], Metban Mastanzade[1], Onur Yılmaz[2], Musa Ak[1], Ali Yılmaz Altay[2], Mustafa Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-019 Referans Numarası: 90

### DARATUMUMAB 14 GÜNLÜK SIKLIKTA KULLANIMDA SÜRDÜRÜLEBİLİR ETKİN YANIT İZLENEN MULTİ-REFRAKTER BİR ITP OLGUSU

Sevdenur Körün[1], Alparslan Merdin[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-020 Referans Numarası: 18

### PONATİNİB İLE İLİŞKİLİ NADİR BİR CİLT BULGUSU: PİTYRİASİS RUBRA PİLARİS

Nurcan Alhan[1]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-021 Referans Numarası: 22

### KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ ZEMİNİNDE GELİŞEN OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Esra Kiriktir[1], Melda Cömert[2], Murat Yıldırım[2]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-022 Referans Numarası: 66

### AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARIŞAN PAS POZİTİF MALİGN MELANOM OLGUSU

Atakan Turgutkaya[1], Sait Volkan Ünlü[2], Ekin Yarkın Aksay[3], İbrahim Meteoğlu[3]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-023 Referans Numarası: 193

### AĞIR KONJENİTAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİNDE SAF FAKTÖR X KONSANTRESİYLE GEBELİKTEN POSTPARTUM DÖNEME BAŞARILI HEMOSTATİK YÖNETİM: TÜRKİYE'DEN İLK KLİNİK DENEYİM

Nuray Gül Açar[1], Vehbi Mertcan Ekici[2], Neslihan Bayramoğlu Tepe[2], Vahap Okan[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-024 Referans Numarası: 232

### TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ ÖN TANISIYLA BAŞVURAN GENÇ KADINDA SINIF IV LUPUS NEFRİTİ: MULTİDİSİPLİNER TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Fehmi Enes Ağaoğlu[1], İstemi Serin[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-025 Referans Numarası: 592

### İKİNCİ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN İDİOPATİK PERSİSTAN ASİT: VENO-OKLÜZİF HASTALIĞIN ÖTESİNDE NADİR BİR KOMPLİKASYON

Müfide Okay Özgeyik[1, 2], Mustafa Çabuk[1, 2], Hadi Babazadeh[1, 2], Galiya Almabekova[1, 2], Rabin Saba[3], Fatih Demirkan[4, 1], Melek Doğan Kapan[2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[2], Mürüvvet Gülbağı[2], Mustafa Çetin[1, 2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-026 Referans Numarası: 180

### ALLOJENİK HSCT 'DE VİRAL ENFEKSİYONLARA BAĞLI ENDOTELYAL KOMPLİKASYONLAR

Mısra Arslan[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-027 Referans Numarası: 7

### HAİRY KİDNEY BULGUSU TANIYI DEĞİŞTİRDİ: ÜÇ YIL ASBEST İLİŞKİLİ PLEVRAL HASTALIK OLARAK İZLENEN ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI

Zehra Demir[1], Güzin Oğuz[1], Eren Gündüz[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-029 Referans Numarası: 212

### SLE VE ITP TANILI HASTADA KOMPLEMAN-ARACILI TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ:BİR OLGU SUNUMU

Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-030 Referans Numarası: 131

### HİPERLÖKOSİTOZ İLE SEYREDEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE NADİR BİR TROMBOTİK KOMPLİKASYON: SERBEST YÜZEN TORASİK AORT TROMBÜSÜ

Mertcan Önen[1], Hilmi Zengin[1], Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Özgür Mehtap[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-031 Referans Numarası: 375

### KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ İLE BAŞVURAN ÇOCUKTA OLGUDA HOMOZİGOT FCGR2A P.(GLN63TRP) VARYANTIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Serdar Göktaş[1, 2], Büşra Koçali[2], Saliha Esenboğa[2], Ayşe Demirçubuk[3], İbrahim Boğa[4], Deniz Çağdaş[2], Ekrem Ünal[3, 5]

## POSTERLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-032** **Referans Numarası: 79**

### HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN DOWN SENDROMLU PEDİATRİK HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI

Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1, 2], Seda Öztürkmen[2], Suleimen Zhumatayev[1, 3], Şefika Akyol[2], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[1, 3], Akif Yeşilipek [1, 2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-033** **Referans Numarası: 577**

### STEROİD-REFRAKTER PERİ-ENGRAFTMAN RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (PERDS): ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÜMCÜL BİR OLGU: EMİN CAN GENÇ1, GULDANA ZULFALİYEVA2, TUĞRUL ELVERDİ2, MUHLİS CEM AR2, ALİ AHADZADE2, AYŞE MİNE ÖNENERK MEN3

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-034** **Referans Numarası: 382**

### BİRİNCİ TAM REMİSYONDAKİ DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TREOSULFAN TEMELLİ HAZIRLAMA REJİMİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Taha Ulutan Kars[1], Zafer Serenli Yeğen[2], Mustafa Merter[3], Emine Melis Yücel[4], Seda Yılmaz[1], Elçin Erdoğan Yücel[5], Merve Çağla Bilek[6], Osman Kara[7], Tarık Onur Tiryaki[8], Ajda Güneş[9], Esra Terzi Demirsoy[10], Esin Oğuz Kozan[11], Buğra Sağlam[12], Asena Dikyar[13], Şerife Emre Ünsal[14], Gül Cebecioğlu Hasançebi[15], Rafet Eren[16], Ömür Gökmen Sevindik[17], Toluy Özgümüş[18], Ali Doğan[19], Fahir Özkalemkaş[20], Duygu Gül[21], Sertaç Durusoy[22], Volkan Karakuş[23], Şebnem İzmir Güner[18], Gülşah Akyol[14], Şahika Zeynep Akı[13], Pelin Aytan[11], Mustafa Murat Özbalak[8], İpek Yönal Hindilerden[8], Ünal Ataş[6], Orhan Kemal Yücel[6], Zehra Narlı Özdemir[5], Oktay Bilgir[5], Zeynep Arzu Yeğin[4], Zübeyde Nur Özkurt[4], Zafer Gülbaş[2], Meltem Kurt Yüksel[15]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-035** **Referans Numarası: 59**

### ALLOJENİK PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ DONÖRLERİNDE HLA ALLELLERİNİN MOBİLİZASYONA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Emel Yantır[2], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-036** **Referans Numarası: 158**

### ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN MİYELOİD SARKOM (EKSTRAMEDÜLLER NÜKS) OLGULARININ YÖNETİMİ VE KLİNİK SONUÇLARI: 6 VAKALIK MERKEZ DENEYİMİ

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-037** **Referans Numarası: 544**

### R ORANI, GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA MORTALİTENİN ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ MÜDÜR?

Gül Cebecioglu Hasançebi [1], Hilal Ebru İşikan[1], Uğur Çalış[1], Esra Hanedar[1], Serhat Çelik[1], Uğur Şahin[1], Güldane Cengiz Seval[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-038** **Referans Numarası: 462**

### KALSİYUM DOBESİLAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN İKİ AGRANÜLOSİTOZ OLGUSU

Kerim Kızılkaya[1], Ahmet Ceylan[1], Fahir Öztürk[1], Gülten Korkmaz[1], Ayşe Karataş[1], Gülsüm Özet[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-039** **Referans Numarası: 608**

### YÜKSEK DÜZEY DONÖRE ÖZGÜ ANTİ-HLA ANTİKORU BULUNAN FLT3-POZİTİF AML HASTASINDA DESENSİTİZASYON SONRASI BAŞARILI HAPLOİDENTİK ENGRAFMAN

Müfide Okay Özgeyik[1], Mustafa Çabuk[1, 2], Galiya Almabekova[1, 2], Rabin Saba[3], Hadi Babazadeh[1, 2], Melek Doğan Kapan[1, 2], Emel Ekşioğlu Demiralp[5], Ayşe Karaağaçlı[1, 2], Nevin Şamdan Günal[1, 2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[1, 2], Fatih Demirkan[1, 4], Mustafa Çetin[1, 2]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-040** **Referans Numarası: 322**

### OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SIRASINDA BESLENME KIRILGANLIĞI RİSKİ, KİLO KAYBI ,İNFLAMATUVAR PROFİLLER: VE VE PEKTORAL KAS YOĞUNLUĞU'NUN LENFOMA VE MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KLİNİK ETKİLERİ

Berrin Balık[1], Defne Beybolat[2], Osama Alabdullah[2], Hande Erkaya[3], Nur İlanda Genç[4], Barış Gerenli[4], Elif Ertaş[5], Zeynep Atçeken[6], Tuğçe Aytulu[7], Taner Tan[1], Khayala Mammadova[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-041** **Referans Numarası: 549**

### TBI ETOPOSİD İLE TBI SİKLOFOSFAMİD KONDİSYONLAMA REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Defne Beybolat[1], Ümit Barbaros Üre[3], Sogol Sadri[2], Ulviyya Hasanzade[3], Sinem Civriz Bozdağ[3]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-042** **Referans Numarası: 359**

### METASTATİK KOLON KANSERİNDE REGORAFENİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN İLAÇ İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ANEMİ VE DİYALİZ GEREKTİREN AKUT BÖBREK HASARI: OLGU SUNUMU

Ferhan Can Aktaş[1], Beyza Kal Kolik[1], Burçak Demir[2], Haşim Atakan Erol[2], İstemi Serin[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-043** **Referans Numarası: 394**

### MULTİPL MİYELOMDA CD138 POZİTİF HÜCRE SELEKSİYONU YÖNTEMİ İLE FISH SONUÇLARI; PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

Zübeyde Nur Özkurt[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Sanem Gökçen[1], Münci Abdullah Yağcı[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**P-044** **Referans Numarası: 134**

### AŞIRI DEMİR YÜKÜ BULUNAN TRANSFÜZYON BAĞIMLI DİAMOND-BLACKFAN ANEMİSİ OLGUSUNDA DEFERASİROKS–DEFERİPRON KOMBİNE ŞELASYON TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Hediye Sümeyra Ay[1], Şule Ünal Cangül[1]

## POSTERLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-045 Referans Numarası: 316

### M-PİKİ VE ÖTESİ: YAYGIN EKSTRANODAL TUTULUMLA SEYREDEN EBV-POZİTİF PLAZMABLASTİK LENFOMA

Tahacan Aydın[1], Özkan Kaya[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1,2], Erman Öztürk[1,2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-046 Referans Numarası: 495

### ADALİMUMAB İLİŞKİLİ İZOLE TROMBOSİTOPENİ: NADİR BİR HEMATOLOJİK ADVERS OLAY

Abdullah Çıplak[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-047 Referans Numarası: 165

### PEDİATRİK MİYELOİD NEOPLAZİLERDE GENETİK ANALİZLERİN TANI VE YÖNETİME KATKISI: İKİ OLGU SUNUMU

Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Özge Özer Kaya[2], Hayrullah Türkmen[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Begümhan Demir Gündoğan[1], Bengü Demirağ[1], Yeşim Oymak[1], Tuba Hilkay Karapınar[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-048 Referans Numarası: 285

### HEMATOLOJİK TEDAVİ İLİŞKİLİ DİYARE TEDAVİSİNDE KOLESTİRAMİN KULLANIMI

İrfan Yavaşoğlu[1], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-049 Referans Numarası: 603

### NADİR BİR ERKEN TANI: 18 AYLIK ERKEK OLGUDA KALITSAL HİPERFERRİTİNEMİ-KATARAKT SENDROMU

Harun Karabıber[1], Yurday Öncül[1], Arzu Akyay[1]

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-050 Referans Numarası: 10

### BENDAMUSTİN- RİTUKSİMAB TEDAVİSİ SONRASI UZAMIŞ APLAZİDE GELİŞEN CMV (SİTOMEGALOVİRÜS) RETİNİTİ OLGUSU

Dilek Keskin[2], Melike Derici[1], Şengül Aydın Yoldemir[1], Mehmet Erdoğan[3]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-051 Referans Numarası: 362

### HİSTİYOSİTOZ VE FİBROZİSLE ERDHEİM–CHESTER HASTALIĞI - İĞSİ HÜCRELİ SARKOM: TANISAL TUZAK

Amir Hossein Abedi[1], Zeynep Saraç Pehlivan[1], Musa Ak[1], Aybike Erkoca[1], Simge Erdem[1], Metban Mastanzade[1], Ali Yılmaz Altay[2], Gülçin Yegen[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-052 Referans Numarası: 408

### AKUT MYELOİD LÖSEMİDE A ANTİJENİNİN GEÇİCİ ZAYIF EKSPRESYONU, OLGU SUNUMU

Aytek Peker[1], Burcu Parlak[2], Merih Reis Aras[1,2], Ahmet Kürşad Güneş[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-053 Referans Numarası: 612

### SÜT ÇOCUKLUĞUNDA KARDİYAK ARREST VE MASİF İNTRAKRANİYAL HEMORAJİ İLE SEYREDEN FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: KLİNİK VE NÖRORADYOLOJİK YÖNETİM

Süleyman Atay[1], Barbaros Şahin Karagün[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-054 Referans Numarası: 206

### FOLİKÜLER LENFOMA HASTASINDA PARSİYEL SİSTEMİK YANIT SIRASINDA GELİŞEN LEPTOMENİNGEAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: OLGU SUNUMU

Yusıf Shukurov[1], İstemi Serin[2], Sultan Rana Ramazanoğlu[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-055 Referans Numarası: 469

### METASTATİK KEMİK HASTALIĞINI TAKLİT EDEN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Barış Gerenli[1], Nur İlayda Genç[1], Emirhan Ergül[1], Sogol Sadri[2], Mehmet Gökhan Gönenli[1], Hilal Kağızmanlı[1]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-056 Referans Numarası: 208

### REFRAKTER OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE DARATUMUMAB TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU

Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-057 Referans Numarası: 213

### YENİ TANI BELİRGİN NÜKLEOLLÜ SPLENİK B HÜCRELİ LENFOMA/ LÖSEMİ TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB-KLADRİBİN DENEYİMİ

Cem İdrisoğlu, Edanur Köse, Gökhan Sami Aydın, Berrin Şenkaya, Emine Gültürk, Eren Arslan Davulcu, Fehmi Hindilerden; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-058 Referans Numarası: 497

### YOĞUN LOKALİZE AMİLOİD BİRİKİMİ İLE MASKELENEN PULMONER MALT LENFOMASI: IGG-K MONOTİPİK PLAZMASİTİK FARKLILAŞMA GÖSTEREN NADİR BİR OLGU

Musa Ak[1], Ali Yılmaz Altay[2], Gülçin Yegen[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-059 Referans Numarası: 179

### PEDİATRİK AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA İMPLANTE EDİLEBİLİR VENÖZ PORTLARIN KULLANIM SÜRESİ, PREMATÜR ÇIKARILMA NEDENLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Mustafa Özay[1], Zafer Bıçakcı[1], Şeyda Korkmaz[1]

## POSTERLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-060 Referans Numarası: 621

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDAN ALINAN KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON ÖRNEKLERİNDE MONOSİT, MAKROFAJ VE BLASTLARDA CD47–SIRPA İMMÜN KONTROL NOKTASININ ARAŞTIRILMASI

Rabia Tığlı Tığlı[3,4], Abdullah Demir[3,4], Meral Uluköylü Mengüç[2,5], Figen Atalay[5,2], Elif Birtaş Ateşoğlu[5,2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1,4]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-061 Referans Numarası: 279

### CİDDİ KARACİĞER DİSFONKSİYONU İLE BAŞVURAN HODGKİN LENFOMA HASTASINDA GEMSİTABİN "KÖPRÜ" TEDAVİSİ VE TAM YANIT: OLGU SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1]

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-062 Referans Numarası: 250

### GEZİ ÖYKÜSÜNDEN SITMA, TEDAVİ ÖYKÜSÜNDEN HEMOLİZ TANISINA; BİR PLASMODİUM OLGUSU

Şeraz Ali Çiçek[1], Edip Süha Gürpınar[1], Mehmet Dağtekin[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[3], Naci Şenkal[1], Murat Köse[1], Celalettin Küçük[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-063 Referans Numarası: 386

### HIZLI İLERLEYEN ÇOKLU ÜLSERATİF NODÜLLERLE PREZENTE OLAN PRİMER KUTANÖZ ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Aslı Odabaşı Giden[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-064 Referans Numarası: 110

### İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA TEDAVİ YANIT KİNETİKLERİ VE RELAPS RİSK FAKTÖRLERİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Mine Karadeniz[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-065 Referans Numarası: 459

### RELAPS/REFRAKTER T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ/ LENFOBLASTİK LENFOMADA VENETOKLAKS-BAZLI TEDAVİLER: DÖRT OLGULUK SERİ

Uğur Çalış[1], Gizem Tokmak[2], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Elif Gizem Aktaş[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Hilal Ebru İşikan[1], Esra Hanedar[1], Serhat Çelik[1], Muhit Özcan[1], Meltem Yüksel[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-066 Referans Numarası: 510

### TROMBOFİLİ PANELİ İSTEMLERİNİN ASH 2023 VE NICE NG158 KILAVUZLARINA UYGUNLUĞU: ENDİKASYON, PANEL İÇERİĞİ VE PREANALİTİK GEÇERLİLİĞİN EŞ ZAMANLI DENETİMİ

İbrahim Ethem Pınar[1], Ayşenur Öztürk Arı[2], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-067 Referans Numarası: 576

### SİSTEMİK MASTOSİTOZ İLE NPM1+ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ: EŞZAMANLI TANININ KLİNİK, MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER İPUÇLARI

Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tuğba Çetintepe[1], Göksenil Öztürk[2], Betül Küçükzeybek[2], Seher Yılmaz[1], Yaşar Arslan[1], Gazi Giray Tarhan[1], Kemal Aygün[1], Alev Acar[1], Eray Arslan[1], Şerife Solmaz[1], İnci Alacacıoğlu[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-068 Referans Numarası: 519

### BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİDE (BPDCN) AZASİTİDİN-VENETOKLAKS İLE BAŞARILI OLGU SUNUMU

Merve Nur Akyol Yaşar[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-069 Referans Numarası: 27

### MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA TÜBERKÜLOZ REAKTİVASYONU: TEK MERKEZLİ OLGU SERİSİ

Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[2], Edanur Erdoğan[2], Fehmi Hindilerden[2]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-070 Referans Numarası: 242

### TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA TRANSFÜZYON DÖNGÜSÜ BOYUNCA UYKU ÖRÜNTÜLERİ: 14 GÜNLÜK UYKU GÜNLÜĞÜ, UYKU ANKETLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLÜ TEKRARLI ÖLÇÜM ÇALIŞMASI

Şenay Türe[1], Zeynep Öztürk[2], Alphan Küpesiz[2], Sevtap Velipaşaoğlu[1], Elif Güler[2], Funda Tayfun Küpesiz[2]

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-071 Referans Numarası: 257

### TÜRKİYE'DEKİ İNTERN HEKİMLERİN TRANSFÜZYON TIBBI BİLGİ DÜZEYİ VE ÖZ YETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Burçin Kurtipek[1], Selim Sayın[2], Başak Adaklı[5], İbrahim Eker[3], Defne Ay Tuncel[4], Dilek Gürlek Gökçebay[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-072 Referans Numarası: 623

### HEMOGLOBİNOPATİSİ OLAN ERİŞKİN OLGULARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNU ETKİLEYEN KLİNİK PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Başak Özay Ceyhan[1], Sevinç Püren Yücel Karakaya[2], Ümmü Gülsüm Uslu[1], Emel Gürkan[3], Göksel Leblebisatan[4], Mehmet Ali Uçar[3], Funda Tanrıkulu[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-073 Referans Numarası: 24

### KEMOREFRAKTER YÜKSEK RİSKLİ MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA AKALABRUTİNİB-VENETOKLAKS-RİTUKSİMAB İLE SAĞLANAN TAM METABOLİK YANIT VE ARDINDAN UYGULANAN BAŞARILI OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Dr. Elmir Israfilov[1], Dr. Mustafa Sinan[1], Dr. Elmir Guluyev[1,2], Doç. Dr. Ramazan Öcal[1], Prof. Dr. Serdar Savaş Gül[3], Prof. Dr. Oral Nevruz[1]

## POSTERLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-074** **Referans Numarası: 475**

### MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA BİLATERAL OKÜLER ADNEKSİYAL TUTULUM VE İBRUTİNİB-RİTUKSİMAB TEDAVİSİNE YANIT: OLGU SUNUMU

Sena Beyazyıldırım Besli[1], Melis Mammacıoğlu[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-075** **Referans Numarası: 263**

### HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ GERİATİK YAŞ GRUBUNDA YER ALAN HASTALARIN YAKINLARINDA BAKIM VERME YÜKÜ ÖLÇEĞİ DEĞERLENDİRMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merih Reis Aras[1], Fatma Yılmaz [1], Uğur Kalan [1], Emel Acar [1], Birgül Ay Karakuş [1], Hacer Berna Afacan Öztürk [1], Atacan Aras[2], Murat Albayrak [1], Ahmet Kürşad Güneş[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-076** **Referans Numarası: 618**

### EMİCİZUMAB PROFİLAKSİSİ ALAN AĞIR HEMOFİLİ A'LI ÇOCUKLARDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Büşra Kaya[1], Emine Zengin[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-077** **Referans Numarası: 374**

### NADİR BİR ETİYOLOJİ, AGRESİF BİR SEYİR: PİERCİNG İLİŞKİLİ CD30+ KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA

Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[2], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[2], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[2], Tekin Güney[3], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-078** **Referans Numarası: 271**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE ABARTILI GEÇ TİP AŞIRI DUYARLILIK: BÖCEK ISIRIĞI YANILSAMASI

Zeynep Saraç Pehlivan[1], Mehveş Beliz Beşışık Terzioğlu[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-079** **Referans Numarası: 291**

### YEDİ AYRI AKUT LÖSEMİ HÜCRE HATTININ AKAN HÜCRE ÖLÇER İLE İMMÜNFENOTİPİK KARAKTERİZASYONU VE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Furkan Aydın[1], Abdullah Demir[1], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-080** **Referans Numarası: 485**

### AİLESEL KANSER YATKINLIĞINDA YENİ BİR ADAY GENİ KSR1: GENOMİK VE FONKSİYONEL KARAKTERİZASYONU

Gizem Önder[1], Hüma Günay[2, 3], Cengiz Canpolat[4], Alper Akkuş[1, 5], Karen Telciyan [5], Özkan Özdemir[1, 6], Özden Hatırnaz Ng[1, 6]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-081** **Referans Numarası: 265**

### KLL/SLL ZEMİNİNDE GELİŞEN EBER-POZİTİF HODGKİN TİPİ RİCHTER TRANSFORMASYONU: KOLESTATİK SARILIKLA PREZENTE OLAN NADİR BİR OLGU: MERYEM EKŞİ1, HAŞİM ATAKAN EROL1, AYSEL GÜDEN1, SEDEN ATİKE ŞAHİN2, MESUT AYER1, İSTEMİ SERİN1

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-082** **Referans Numarası: 123**

### PEDİATRİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE TANI NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ, TEK HEKİM, RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Tuğba Belgemen Özer[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-083** **Referans Numarası: 579**

### İKİ ALLOJENİK NAKİL SONRASI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ NÜKSÜ GELİŞEN PH+ B-ALL'DE ÜÇÜNCÜ ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ: NADİR BİR OLGU

Emirhan Ergül[1], Nur İlayda Genç[1], Sogol Sadri[2], Ulvıyya Hasanzade[2], Barış Gerenli[1], Meltem Akay[2], Sinem Civriz Bozdağ[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-084** **Referans Numarası: 159**

### ÇOKLU TEDAVİYE DİRENÇLİ CD20 EKSPRESYON KAYBI GELİŞEN EVRE 4 BURKİTT LENFOMADA KÖPRÜLEME BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ VE HAPLOİDENTİK NAKİL DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Yasemin Çınar [1], Meral Uluköy Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-085** **Referans Numarası: 426**

### KLL HASTASINDA PROSTAT KANSERİ İKİLEMİ: PI-RADS 4 LEZYONUN ARDINDAKİ SEMPTOMATİK PROSTATİK KLL TUTULUMU

M. Beliz Beşışık Terzioğlu[2], Musa Ak[1], Zeynep Saraç Pehlivan[1], Simge Erdem[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-086** **Referans Numarası: 247**

### LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİSTE HEDEFE YÖNELİK VE İMMÜNOMODÜLATÖR YAKLAŞIM: BAŞARILI BİR GERÇEK YAŞAM OLGUSU

Ayşegül Ezgi Çetin[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Ali Turunç[1], Burak Demir[1], Emel Gürkan[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-087** **Referans Numarası: 527**

### MULTİFOKAL OSSEÖZ PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİ, KLL/SLL VE JAK2 V617F-POZİTİF POLİSİTEMİA VERA BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR ÇOKLU HEMATOLOJİK NEOPLAZİ OLGUSU

Meryem Ekşi[1], Merve İnceman[2], Aysel Güden[1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]

## POSTERLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-088 Referans Numarası: 516

### TP53-ABERRAN KLL'DE İNATÇI TROMBOSİTOPENİ

Serkan Güven[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-089 Referans Numarası: 355

### KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA KULLANILAN DASATİNİB TEDAVİSİNİN NADİR BİR YAN ETKİSİ: RABDOMİYOLİZ

Sedat Acar[1], Ayşenur Erkaymaz[1], Gülce Pelin Yılmaz[1], Samet Yaman[2], Abdulkerim Yıldız[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-090 Referans Numarası: 460

### SWEET SENDROMU İLE KOMPLİKE OLAN BİR AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Hasan Deniz Şahin[1], Deniz Arıca[2], Fatma Rabia Gündüz[3], Orçun Soysal[4], Ebru Koca[2], Sema Karakuş[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-091 Referans Numarası: 152

### HOOK FENOMENİNE BAĞLI YALANCI DÜŞÜK IGA DÜZEYİ İLE TANI KONULAN IGA KAPPA TİP MULTİPL MİYELOM OLGUSU

Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-092 Referans Numarası: 191

### TEKRARLAYAN AKUT PANKREATİT VE BİLATERAL SÜRRENAL KİTLE İLE PREZENTE OLAN ATİPİK BİR T-HÜCRE/HİSTİYOSİTTEN ZENGİN BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Cansu Tekin[1], Şeyma Şenocak[1], Tuba Hacıbekiroğlu[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-093 Referans Numarası: 585

### RENAL VE KARDİYAK TUTULUM GÖSTEREN SİSTEMİK AL AMİLOİDOZ: TANISAL YAKLAŞIMDA MONOKLONAL GAMMOPATİNİN ÖNEMİ

Aysel Güden[1], Mesut Ayer[1], Meryem Ekşi[1], İstemi Serin[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-094 Referans Numarası: 372

### ERİŞKİN PRİMER VE SEKONDER İTP HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Neşe Varlı[1], Elif Aksoy[2], Öykü Arslan[3], Emine Gültürk[3], Fehmi Hindilerden[3], Eren Arslan Davulcu[3]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-095 Referans Numarası: 2

### IGG-KAPPA MULTİPL MİYELOMDA PARAPROTEİN İNTERFERANSINA BAĞLI DİYALİZE DİRENÇLİ PSÖDOHİPERFOSFATEMİ: GEREKSİZ HEMODİYALİZE YOL AÇABİLECEK TANISAL BİR TUZAK

Zehra Demir[1], Güzin Oğuz[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-096 Referans Numarası: 71

### MONOZOMİ 7 Mİ, 7Q DELESYONU MU? MDS VE AKUT LÖSEMİLERDE SAĞKALIM ÜZERİNE TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Filiz Yavasoglu[1], Sevgi Işık[2], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1], Beyhan Durak Aras[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-097 Referans Numarası: 169

### ADRENOKORTİKAL KARSİNOM TANILI HASTADA TÜMÖR TROMBOZU VE PULMONER EMBOLİ: TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE ANTİKOAGÜLASYON ARASINDA ZORLU BİR KARAR

Nihan Avcu Oral[1], Çağrı Coşkun[1], Tekin Aksu[1], Selin Aytaç[1], Mehmet Celegen[2], Nilgün Kurucu[1], Benan Bayrakçı[2], Şule Ünal[1]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-098 Referans Numarası: 77

### YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTASI 190 ÇOCUKTA SİTOGENETİK ANALİZ, MOLEKÜLER PROFİLLEME VE HAYATTA KALMA: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM

Diyor Xusanova[1], Sapura Ibragimova [1], Nigorakhon Sobirjonovna Rustamova[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-099 Referans Numarası: 91

### VÜCUT GELİŞTİRME EGZERSİZLERİ LENFOMA TANISINI GECİKTİREBİLİR Mİ? 22 YAŞINDA BİR SPLENİK DİFFÜZ KIRMIZI PULPA KÜÇÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Serhat Çelik[1], Hayri Alp Azap[2], Deniz Balcı[3], Işınsu Kuzu[4], Meltem Yüksel[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-100 Referans Numarası: 205

### FARKLI BİR AML ALT TİPİ OLARAK NÜKSEDEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ: BİR OLGU SUNUMU

İnci Meltem Akkaya[1], Münevver İrem Kök Yılmaz[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-101 Referans Numarası: 419

### ERİŞKİN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ HASTALARINDA VEMURAFENİB İLİŞKİLİ PANKREATİT VE DÜŞÜK DOZ (2X480 MG) İLE BAŞARILI REMİSYON YÖNETİMİ: İKİ OLGU SUNUMU

Cem Selim[1], Rafiye Çiftçiler[1], Hilal Nur Kotan[1]

## POSTERLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-102** **Referans Numarası: 563**

### HEMATOLOJİK KANSERLERDE BİYOBANKALAMANIN TRANSLASYONEL ARAŞTIRMALARA KATKISI: ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ BİYOBANKA BİRİMİ

Hüma Günay[1, 2], Koray Yalçın[3], Cengiz Canpolat[3], Ant Uzay[4, 5], Sema Aylan Gelen[3], Seda Aras Gürcan[3], Shahad Alamoudi[3], Gizem Önder[1, 6], Alper Akkuş[1, 7], Gülşah Şebnem Özköse İyigel[1, 7], Sevan Gürün[1], Karen Telciyan[6, 7], Eylül Aydın[6, 7], Özlem Akgün Doğan[8, 9], Yasemin Alanay[8, 10], Özkan Özdemir[6, 11], Özden Hatırnaz Ng[6, 11]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-103** **Referans Numarası: 315**

### TEK KİTLE İKİ BİYOLOJİ: PULMONER MALT LENFOMA VE AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU

Tahacan Aydın[1], Özkan Kaya[1], Furkan Aknar[2], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Bengü Çobanoğlu Şimşek[2], Pınar Tığlıoğlu[1, 3], Erman Öztürk[1, 3]

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**P-104** **Referans Numarası: 583**

### RESTRİKTİF/LİBERAL TRANSFÜZYON STRATEJİLERİ HAKKINDA HEKİMLERİN GENEL BİLGİ VE PRATİK YAKLAŞIMININ BELİRLENEBİLMESİ, ANKET ÇALIŞMASI

Bahar Sevgili[1], Dilek Gürlek Gökçebay[2], Başak Adaklı Aksoy[3], Selim Sayın[4], Defne Ay Tuncel[5], İbrahim Eker[6]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-105** **Referans Numarası: 194**

### İLERİ YAŞ RELAPS KLASİK HODGKİN LENFOMADA DÜŞÜK DOZ NİVOLUMAB İLE TAMA YAKIN METABOLİK YANIT: OLGU SUNUMU

Günel Musayeva [1], Umut Yılmaz[1], Muhlis Cem Ar[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-106** **Referans Numarası: 363**

### SEKONDER POLİSİTEMİ HASTALARINDA SEMPTOM YÜKÜNÜN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yasemin Özgür[1], Tahir Alper Cinli[2], Haydar Zengin[3], Nevra Karademir[4], Öznur Aydın[1], Ergin Turgut[3], İsmet Kızılkaya[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-107** **Referans Numarası: 590**

### DÖRT TEDAVİ HATTINA DİRENÇLİ KEMİK TUTULUMLU DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA GLOFİTAMAB İLE ELDE EDİLEN BELİRGİN KLİNİK YANIT: BİR OLGU SUNUMU

Haldun Öner[1], İlknur Zeynep Acartürk[1], Mehmet Sönmez[1]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-108** **Referans Numarası: 192**

### TÜRKİYE'DE HEMATOLOJİ KONGRELERİNİN MEVCUT DURUMU: SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ AÇISINDAN BİR DEĞERLENDİRME

Mehmet Baysal[1], Ufuk Demirci[2], Sevil Sadri[3]

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-109** **Referans Numarası: 207**

### HEMATOLOJİ KLİNİK ARAŞTIRMALARININ KISA ADLARINDA ETİMOLOJİ, MİTOLOJİ VE KÜLTÜREL KODLAR

Mehmet Can Uğur[1], Serra Sezgin[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-110** **Referans Numarası: 649**

### NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOMDA ELRANATAMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN PSÖRİAZİFORM DERMATİT: BCMA'NIN HEDEF DIŞI ETKİSİ Mİ?

Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Zehra Şahin[2], Ali Ahadzade[1], Batuhan Bulan[1], Güldane Zülfaliyeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-111** **Referans Numarası: 163**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE HİPERTANSİYONUN KLİNİK FENOTİP VE GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Yusufcan Aygül[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-112** **Referans Numarası: 478**

### GENETİK OLARAK DOĞRULANMIŞ MYH9 İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİLİ BEŞ HASTANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ DENEYİMİ

Çağrı Coşkun [1], Tekin Aksu[1], Şule Ünal Cangül[1]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-113** **Referans Numarası: 380**

### İSTANBUL'DA İMMUN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA ATAKLARININ MEVSİMSEL DAĞILIMI: 20 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Metban Mastanzade[1], Dilan Karaca[2], Senem Dadın[3], Arzu Özdemir[3], Nuray Marangoz[3], Halime Ceviz[3], Simge Erdem [1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Beşışık[1, 2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-114** **Referans Numarası: 166**

### RELAPSTA DEĞİŞEN FENOTİP: AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL MİYELOMDA CD117 KAZANIMI

Hasan Mücahit Özbaş[1], Bengisu Ulu Karasu[2], Şeyda Kara[2], Birgül Tok[3]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-115** **Referans Numarası: 648**

### SOLİD TÜMÖR METASTAZI MI, MULTİPL MYELOM MU? DÖRT HASTADAN OLUŞAN OLGU SERİSİ

Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Ali Ahadzade[1], Batuhan Bulan[1], Güldane Zülfaliyeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]

## POSTERLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-116** **Referans Numarası: 182**

### EBV İLİŞKİLİ LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİSTE TİP I KRİYOGLOBULİNEMİ VE DİJİTAL İSKEMİ: NADİR BİR BİRLİKTELİK

Mirac Tuğba Can[1], Haşim Atakan Erol[1], Gökhan Burul [1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-117** **Referans Numarası: 654**

### NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE MULTİPL MİYELOM BİRLİKTELİĞİ: İKİ OLGU SUNUMU

Sena Baytar[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Fazıl Burak Dilek[2], Gunel Musayeva[2], Buğse Güleç Zengin[2], Batuhan Bulan[2], Ali Ahadzade[2], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-118** **Referans Numarası: 229**

### RENAL TUTULUM İLE PREZENTE OLAN KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA ZEMİNİNDE GELİŞEN SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU

Sertan Akgün[1], Ferda Can[2,1], Sema Akıncı[2,1], Tekin Güney[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[2,1], İmdat Dilek[2,1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-119** **Referans Numarası: 366**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PERSİSTAN KEMİK İLİĞİ NEKROZUNUN MASKELEDİĞİ ERKEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ NÜKSÜ: OLGU SUNUMU

Nermin Bal[1], Zeynep Türkmen[1], Şeniz Öngören[1], Mustafa Pehlivan[1], Mesut Ayer[1], Mehmet Özen[1], Selvinaz Özkara[2], İstemi Serin[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-120** **Referans Numarası: 638**

### AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİDE STANDART DESTEK TEDAVİSİNE DİRENÇLİ YAŞAMI TEHDİT EDEN KANAMALARDA REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII DENEYİMİ

Ali Tekbaş[1], Özge Özsoy[2]

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-121** **Referans Numarası: 535**

### HEMOFİLİ A HASTALARINDA POSTOPERATİF KANAMA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN VE CERRAHİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Hakan Oral[1], Ömür Çağlar[2], Bülent Atilla[2], Salih Aksu[1]

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**P-122** **Referans Numarası: 113**

### ELLERDE İLERİ ARTRİT KLİNİĞİ İLE TANI ALAN AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-123** **Referans Numarası: 292**

### İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURADA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ, RİTUKSİMAB VE KORTİKOSTEROİD İLE KALICI REMİSYON

Mehmet İsmet Şafak[1], İstemi Serin[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-124** **Referans Numarası: 148**

### GEBELİKTE WARBURG EFEKTİ, HİPERKALSEMİ VE SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLE PREZENTE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA; BİR OLGU SUNUMU

Bera Ömer Uğurlu[1], Nilgün Sayınalp[1], Birgül Dere[3], Seda Banu Akıncı[2], Mert Eyüpoğlu[4], Murat Çağan[4]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-125** **Referans Numarası: 160**

### AĞIR ENFEKSİYON SONRASI AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE SPONTAN REMİSYON

Gökhan Burul[1], Çagla Karaoglan [2], Edibe Sevde Eker[1], İsmail Eren Polat[1], Abdullah Avlağı[1], İsa Yalçınkaya[1], Istemi Serin[1], Mesut Ayer[1]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-126** **Referans Numarası: 51**

### HEMATOLOJİK ACİLLERDE OTORİTE KAYNAKLI YANLIŞ BİLGİ TESTLERİ İÇİN İKİ KATMANLI KALİTE DENETİMİ

Göktuğ Özkan[1], Can Özlü[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-127** **Referans Numarası: 55**

### MULTİPLE ENDOCRİNE NEOPLASİA TİP 2B'Lİ HASTADA REFRAKTER İMMÜN TROMBOSİTOPENİNİN ELTROMBOPAG İLE BAŞARILI TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Şengül Baran Yerlikaya[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-128** **Referans Numarası: 435**

### PROGRESİF PLEVRAL EFÜZYON VE ASİT İLE SEYREDEN İDİYOPATİK MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞI: BİR OLGU SUNUMU

Nigar Taghiyeva[1], Muhammed Emre Deniz[2], Mehmet Alper Yener[3], Beril Güler Vançin[3], Güven Çetin[4]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-129** **Referans Numarası: 515**

### GİZLİ BİR ENDİKASYON: KLL'YE BAĞLI UYGUNSUZ ADH SENDROMUNUN BRUTON KİNAZ İNHİBİTÖRÜ İLE TEDAVİSİ

Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Ayşegül Ezgi Çetin[1], Ali Turunç[1], Burak Demir[1], Emel Gürkan[1]

## POSTERLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-130 Referans Numarası: 216

### NODAL T-FOLİKÜLER HELPER FENOTİPLİ MATÜR T-HÜCRELİ LENFOMA İLE MİYELOİD NEOPLAZİ BİRLİKTELİĞİ

Derya Kılınç Özlü[1], Ömer Bera Uğurlu[1], Kamil Zarnıshanov[1], Alkım Yolcu[1], Salih Aksu[1]

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-131 Referans Numarası: 406

### MİYELODİSPLASTİK NEOPLAZMLARIN MOLEKÜLER SINIFLANDIRILMASINA HAZIR MIYIZ? TÜRKİYE'DE TANISAL UYGULAMALARA YÖNELİK ULUSAL BİR ANKET ÇALIŞMASI

Asu Fergün Yılmaz[1], Ayşe Uysal [2], Deniz Özmen İbiş[3], Nur Akad Soyer[4]

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-132 Referans Numarası: 15

### ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI: KEMİK KİSTİ ÖN TANISIYLA NADİR BİR HİSTİOSİTOZ OLGUSU

Aslı Kum[1], Serkan Güler[2], Melike Ordu[3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-133 Referans Numarası: 288

### PROTEİN S EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PULMONER EMBOLİ

İrfan Yavaşoğlu[1], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-134 Referans Numarası: 220

### GÖRÜNTÜLEMENİN SESSİZ KALDIĞI PROGRESİF KOLESTAZ: PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİDE YAYGIN KARACİĞER TUTULUMU

Hüseyin Yuvarlakoğlu[1], Hayriye Mine Miskioğlu[2], Fatma Seher Pehlivan[3]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-135 Referans Numarası: 471

### İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE İLERİ TEDAVİ BASAMAKLARINDA TROMBOPOETİN RESEPTÖR AGONİSTİ (TPO-RA) KULLANIMI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Şebnem Şentürk[1], Vildan Özkocaman [1], Fahir Özkalemkaş[1], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-136 Referans Numarası: 658

### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLAN BİR HAİRY CELL LÖSEMİ OLGUSU

Çılga Kıran [1], Ege Gürlü[1], Hazal Yaşar[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-137 Referans Numarası: 383

### AYA ALL/T-LBL HASTALARINDA COG TEMELLİ TEDAVİLER: DÖRT OLGULUK TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Süleyman Çağın Gürbüz[1], Uğur Çalış[1], Serhat Çelik[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-138 Referans Numarası: 596

### SİNERJİYLE KIRILAN DİRENÇ: ÇOKLU REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMADA BELİNOSTAT-PRALATREXATE KOMBİNASYONU

Haldun Öner[1], İlknur Zeynep Acartürk [1], Mehmet Sönmez[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-139 Referans Numarası: 155

### AL AMİLOİDOZDA TANISAL GECİKMENİN ÖNLENMESİ: 2026 BSH ÖNERİLERİNİN GÜNCEL LİTERATÜRLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ – HIZLI LİTERATÜR DERLEMESİ

Yeliz Ilkem Sahin[1]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-140 Referans Numarası: 50

### HEMATOLOJİ LABORATUVAR VERİLERİ İÇİN BİÇİM DAYANIKLILIĞI TESTLERİNDE GİZLİ TEKRAR SORUNU: 1352 İSTEMİN TEKNİK DENETİMİ

Göktuğ Özkan[1], Can Özlü[2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-141 Referans Numarası: 392

### LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZDA OLDUKÇA NADİR BİR TUTULUM: VULVA TUTULUMLU OLGULARIMIZ

Nevra Karademir, Fatma Keklik Karadağ, Betül Kübra Tüzün, Fahri Şahin, Güray Saydam

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-142 Referans Numarası: 655

### TÜBERKÜLOZ SEKELİ ZEMİNİNDE ASPERGİLLOMAYI TAKLİT EDEN PRİMER AKCİĞER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMASI

Oğuz Kaan Türk[1], Ali Ahadzade[1], Tuğrul Elverdi[1]

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-143 Referans Numarası: 377

### HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA TROMBOSİT REFRAKTERLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hatice Zeynep Dikici[1], Selim Sayın[2], Mehmet Fatih Orhan[3], Fahir Öztürk[4], İnci Akkaya[4], Şebnem İzmir Güner[5], Yasemin Özgür[6], İbrahim Eker[7], Başak Adaklı Aksoy[8], Defne Ay Tuncel[9], Gülsüm Özet[4], İmdat Dilek[4], Dilek Gürlek Gökçebay[10]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-144 Referans Numarası: 320

### MULTİPL MİYELOMLA EŞZAMANLI ÜÇ PRİMER NEOPLAZİ; RASTLANTI MI, ORTAK KALITSAL YATKINLIK MI?

Tahacan Aydın*[1], Yavuz Gövdeli*[2], Özkan Kaya[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1,3], Erman Öztürk[1,3]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-145 Referans Numarası: 264

### KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONUNDA ATİPİK PLAZMA HÜCRELERİNİN GÖRÜLDÜĞÜ BİR MİYELOM OLGUSU: NADİR GÖRÜLEN BİR PREZENTASYON

Ege Gürlü[1], Çılga Kıran[1], Hazal Yaşar[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]

## POSTERLER

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-146 Referans Numarası: 513

### İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA PERİFERİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Şefika Akyol[1], Atike Atalay[2], Ulaş Emre Akbulut[2], Özgür Aydın[3], Ishak Abdurrahman Işık[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-147 Referans Numarası: 140

### LENFOMAYI TAKLİT EDEN YOĞUN FDG TUTULUMLU SERVİKAL LENFADENOPATİ: POLİMİYALJİ ROMATİKA OLGUSUNDA GERMİNAL MERKEZLERİN PROGRESİF TRANSFORMASYONU

Beyzanur Taşkın Yılmaz[1], Melissa Sena Duran[1], Tuğrul Elverdi[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-148 Referans Numarası: 536

### AZASİTİDİN–VENETOKLAKS TEDAVİSİ ALAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİNİN KÜRLER BOYUNCA DEĞİŞİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Çağla Tezduyan[1], Esra Hanedar[2], Sena Kılıç[1], Hilal Ebru İşikan[2], Gül Cebecioğlu Hasançebi[2], Serhat Çelik[2], Meltem Kurt Yüksel[2]

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-149 Referans Numarası: 49

### HEMATOLOJİDE KLİNİK YAPAY ZEKÂ İÇİN HEDEF KAYNAK KATMANININ BAĞIMSIZ DENETİMİ: 100 SORULUK AÇIK BİR KORPUSTA DOĞRULANABİLİRLİK SORUNU

Göktuğ Özkan[1], Can Özlü[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-150 Referans Numarası: 53

### HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA YAYGIN KEMİK LEZYONLARI HER ZAMAN METASTAZ MIDIR? HİSTOPATOLOJİK OLARAK DOĞRULANMIŞ SENKRON MULTİPLE MİYELOM VE HEPATOSELÜLER KARSİNOM OLGUSU

Halis Yerlikaya[1], Şengül Baran Yerlikaya[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-151 Referans Numarası: 591

### HEPATİK EKSTRAMEDÜLLER TUTULUMLU AGRESİF SEYİRLİ BİR MULTİPLE MYELOMA OLGU SUNUMU

Melis Mammacıoğlu[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-152 Referans Numarası: 619

### YENİ TANI MULTİPLE MİYELOMDA ISA-VRD SONRASI FATAL TÜMÖR LİZİS SENDROMU: AGRESİF BİYOLOJİ BİR UYARI MI?

Enes Öztop[2], Serhat Çelik[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-153 Referans Numarası: 236

### ATİPİK OLDUĞU KADAR DİRENÇLİ DE OLAN BİR NÜKS TTP OLGUSU

Yaşar Aslan[1], Seher Yılmaz[1], Kemal Aygün[1], Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tuğba Çetintepe[1], Eray Arslan[1], Alev Garip Acar[1], İnci Alacacıoğlu[1], Şerife Solmaz[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-154 Referans Numarası: 23

### PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İMATİNİB İLE İLİŞKİLİ POLİNÖROPATİ: VİNCRİSTİNE NÖROTOKSİSİTESİ İLE KARIŞABİLEN NADİR BİR OLGU: KÜBRA YAZAR1

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-155 Referans Numarası: 328

### MİYELOM YANITLI, HASTA DEĞİL: GASTROİNTESTİNAL TUTULUMLA ORTAYA ÇIKAN SİSTEMİK AL AMİLOİDOZ

Rana Berru Özince[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Semih Özerol[1], İdil Pekpergel[1], Eyüp Can Alemdar[1], Elif Sakcı[1], Fatma Arıkan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-156 Referans Numarası: 342

### IGG-LAMBDA MONOKLONAL GAMMOPATİ İLE İLİŞKİLİ PROGRESİF POLİNÖROPATİ: BİR MGNS OLGUSU

İsmail Eren Polat[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-157 Referans Numarası: 61

### NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA VE T HÜCREDEN ZENGİN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK OLARAK NE FARK VAR?

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Serap Işıksoy[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-158 Referans Numarası: 67

### BRENTUKSİMAB İLE TEDAVİ EDİLEN PRİMER EFFÜZYON LENFOMASI: NADİR BİR OLGU

Hilal Nur Kotan, Rafiye Çiftçiler, Cem Selim

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-159 Referans Numarası: 562

### MULTİPL MYELOM TANILI HASTADA ELRANATAMAB TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN KAPOSİ SARKOMU

Umut Karakuş[1], Batuhan Bulan[2], Ali Ahadzade[2], Gökhan Aygün[5], Muazzez Çigdem Oba Kaymaz[6], Ayşe Mine Önenerk Men[4], Zeynep Hande Turna[3], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-160 Referans Numarası: 487

### ŞİDDETLİ KOLESTATİK HEPATİT VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ İLE PREZENTE OLAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: TANISAL GÜÇLÜK OLUŞTURAN NADİR BİR OLGU

Ela Dibe[1], Faruk Karandere[1], Emine Gültürk[2]

## POSTERLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-161 Referans Numarası: 63

### TRİPLE-NEGATİF ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE HİDROKSİÜRE İLE İLİŞKİLİ MALLEOLER ÜLSER: OLGU SUNUMU

Bedrettin Orhan[1], Güzel Cihanoğlu[2]

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-162 Referans Numarası: 600

### KALITSAL MAKROTROMBOSİTOPENİ TANILI GENÇ KADIN HASTADA BELİRGİN TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU

Ecenur Çelik[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-163 Referans Numarası: 466

### NEGATİF İMMÜNOFİKSASYONUN ARDINDAKİ POEMS SENDROMU: MULTİSİSTEMİK İPUÇLARININ ÖNEMİ

Emirhan Ergül[1], Nur İlayda Genç[1], Sogol Sadri[2], Ayşe Nur Özdağ Acarlı[3], Ulvıyya Hasanzade[2], Emre Osmanbaşoğlu[2], Zehra Piraye Oflazer[3]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-164 Referans Numarası: 587

### FULMİNAN SEYİRLİ BİR LENFOHİSTİYOSİTOZ VAKASI

Kübra Yel Uygun[1], Melike Yeğin Kubatoğlu[1], Esra Yılmaz[2]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-165 Referans Numarası: 409

### SEROLOJİK TAM YANIT ALTINDA GELİŞEN İZOLE LARENGEAL EKSTRAMEDÜLLER RELAPS: MULTİPL MİYELOMDA NADİR BİR TUTULUM

Seda Yılmaz[1], Esma Tatar[1], Ali Kürşat Tuna[1], Mariye Doğru[1], Melike Yeğin Kubatoğlu[1], Kübra Yel Uygun[1], Ayşe Nur Uğur Kılınç[2]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-166 Referans Numarası: 125

### RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA NİVOLUMAB ALAN HASTALARDA CALLY İNDEKSİ VE KLİNİK SONUÇLARIN TANIMLAYICI DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Abdullah Çıplak[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Emine Melis Yücel[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-167 Referans Numarası: 4

### KRONİK LENFOSİTİK LOSEMİ HASTASINDA OBİNİTUZUMAB İLİŞKİLİ AKUT TROMBOSİTOPENİ: OLGU SUNUMU

Leyla Seyhan Dursun[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-168 Referans Numarası: 147

### MULTİPLE MYELOM İİE BİRLİKTE OLAN MANTLE CELL LENFOMA VAKASI; HANGİ TEDAVİ ÖNCELİKLİ ?

Abdullah Erarslan[1], Esen Coşkun[1], İmdat Dilek[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-169 Referans Numarası: 185

### BEKLENEN YAN ETKİ, BEKLENMEYEN TANI: PH+ ALL'DE PLEVRAL NÜKS

Aybüke İrem Semizer[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Nuri Alperen Malkoç[2], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser Sarı[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-170 Referans Numarası: 275

### T HÜCRELİ LENFOMALARDA LORLATİNİB DENEYİMİ- İKİ OLGU SUNUMU

Esra Cengiz[1], Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], İbrahim Tek[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-171 Referans Numarası: 567

### PEDİATRİK KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DASATİNİB İLİŞKİLİ NEFROTİK SENDROM: NADİR BİR RENAL TOKSİSİTE OLGUSU

Melek Işık[1], Gülsüm Serin Akterlik[2], Sare Gülfem Özlü[2], Dilek Gürlek Gökçebay[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-172 Referans Numarası: 189

### HHV-8 POZİTİF MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞINDA RİTUKSİMAB-ETOPOSİD İLE TAM REMİSYON: BİR OLGU SUNUMU

İnci Meltem Akkaya[1], Ayşe Karataş[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-173 Referans Numarası: 173

### METOTREKSAT NÖROTOKSİSİTESİ: İKİ FARKLI OLGU SUNUMU

Hazal Yaşar[1], Ege Gürlü[1], Çılga Kıran[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Meral Uluköylü Mengüç[2], Figen Atalay[2]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-174 Referans Numarası: 223

### KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNİ TAKLİT EDEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ: PERİFERİK YAYMANIN YAŞAM KURTARICI ROLÜ

Gülay Karataş[1], Gül İlhan[1], Mesut Göçer[1]

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-175 Referans Numarası: 16

### İMATİNİB MARUZİYETİ SONRASINDA GELİŞEN FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU: KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ GENÇ BİR HASTADA NADİR BİR KOMPLİKASYON

Kübra Yazar[1], Ebru Kavak Yavuz[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-176 Referans Numarası: 200

### AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SIRASINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONLARININ ETKİSİ: BU ETKİ GERÇEK Mİ?

İsa Yalçınkaya[1], Gökhan Burul[1], Hasan Göze[1], Haşim Atakan Erol[1], Tahir Alper Cinli[1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]

## POSTERLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-177** **Referans Numarası: 230**

### NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDEN ALTI YIL SONRA GELİŞEN POST-SİTOTOKSİK TEDAVİ İLİŞKİLİ MİYELOİD NEOPLAZİ: OLGU SUNUMU

Leyla Seyhan Dursun[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karkauş[1], Mehmet Orhan Ayyıldız[1], Murat Yurt[1]

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-178** **Referans Numarası: 411**

### WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ VE AL AMİLOİDOZİS BİRLİKTELİĞİ

Batuhan Büyükyılmaz[1], Volkan Karakuş[1]

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-179** **Referans Numarası: 371**

### NADİR FENOTİPLİ BİR T-PROLENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Ali Yılmazer[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Denis Çetin[1], Selin Kır[1, 2], Fatma Keklik Karadağ[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[3], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-180** **Referans Numarası: 594**

### EKSTRANODAL NK HÜCRELİ LENFOMA, NAZAL TİP: BİR OLGU SUNUMU

Berkay Özdenoğlu[1], Şeyma Şenocak[1], Cansu Tekin[1], Zübeyir Yurtsever[1], Cenk Sunu[1], Tuba Hacıbekiroğlu[1]

52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026, ANTALYA

# KONUŞMA METİNLERİ

# Kladribin ve Rituksimab Sonrası HCL, Elimizde Ne Var?

**Dr. Abdulkerim YILDIZ**
*Hitit Üniversitesi, Çorum*

Tüylü hücreli lösemi (hairy cell leukemia, HCL), nadir görülen ve yavaş seyirli bir B-hücreli kronik lenfoproliferatif neoplazidir. Hastalık erkeklerde daha sık izlenmekte olup erkek/kadın insidans oranı 5,95'tir. Tanı yaşı medyanı 56–67 yıl arasında değişmektedir. Purin analoglarının (PNA), özellikle kladribin ve pentostatinin kullanıma girmesiyle tedavi sonuçları önemli ölçüde iyileşmiş ve tam hematolojik yanıt oranları %90'ın üzerine çıkmıştır. Ancak, yüksek başlangıç yanıt oranlarına rağmen uzun dönemli relaps riski klinik önemini korumaktadır. Özellikle gençlerde biraz daha fazla olmak üzere tüm hastaların yaklaşık yarısı uzun dönemde relaps olmaktadır (1).

HCL relaps olduğunda yönetim ve tedavi rejim seçimleri; klinik profil ve hastalık özelliklerine göre belirlenmelidir. Relaps HCL'de tedavi endikasyonları başlangıç tedavisi ile benzerdir. Tedavi endikasyonu konulduktan sonra yönetimde nüks tarihi büyük önem arz etmektedir. İlk tedaviden sonra 2 yıl geçtikten sonra nüks olan hasta ile, 2 yıl içinde nüks olan hastaların yönetimi birbirinden farklıdır. Özellikle erken nüks olan hastalarda tanının teyit edilmesi önemlidir. Burada hem tanı teyit için gerekli olan hem de tedavi seçeneklerinde belirleyici olan BRAF mutasyon analizi anahtar rol oynamaktadır. HCL olgularının %95'inden fazlasında BRAF-V600E mutasyonu saptanmakta olup, bu mutasyon tanısal doğrulama ve tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır. Mutasyon, özgül immünohistokimya, PCR veya yeni nesil dizileme ile gösterilebilir. BRAF-V600E negatif olgularda diğer BRAF değişiklikleri veya MAP2K1 mutasyonları görülebilir ve bu hastalarda prognoz daha olumsuz olabilir. Olguların çoğunda somatik IGHV mutasyonu bulunurken, yaklaşık %10'unda mutasyonsuz IGHV saptanır; bu durum özellikle kladribin monoterapisi sonrasında daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. HCL varyantı (HCL-V), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 sınıflandırmasında belirgin nükleollü splenik B-hücreli lenfoma/lösemi (SBLPN) olarak tanımlanmıştır. Bu formda BRAF-V600E genellikle negatif olup CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonları sıklıkla yoktur. Olguların yaklaşık %25'inde CCND3 veya BCOR mutasyonları görülebilir. HCL-V'nin SDRPL'den ayrımı güç olabilir ve bazı hastalarda kesin tanı için splenektomi gerekebilir. Tüm HCL hastalarında tanı teyit açısından genetik analizlere ek olarak kemik iliği biyopsi tekrarı da önerilmektedir (2).

Kemik iliği biyopsi ve genetik analizler yapıldıktan sonra, nüks HCL'de BRAF V600E pozitif olan hastalarda BRAF inhibitörleri (BRAFi) ilk seçenek ajan olarak düşünülmelidir. Vemurafenib en çok kullanılan BRAF inhibitörlerinden biridir. Rituksimab ile kombine edilmesinin hem ilk basamak kullanımında hem de relaps durumunda, tek ajan olarak kullanımına göre etkinliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bulgular, BRAFi + rituksimab kombinasyonunun özellikle R/R HCL ve PNA temelli kemoimmünoterapi için uygun olmayan hastalarda yüksek yanıt oranı, hızlı hematolojik düzelme ve yönetilebilir toksisite profili ile uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (3). BRAFi kombinasyonlarında farklı ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. BRAF V600E-pozitif R/R HCL'de, kısa süreli BRAF ve MEK inhibisyonunun (vemurafenib + cobimetinib) etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışmada, tedaviye yanıt oranlarının yüksek olduğu ve hastaların %76'sında tam yanıt (CR) elde edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, BRAF+MEK inhibisyonu sonrasında CR elde edilen hastaların önemli bir bölümünde minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitifliğinin

devam etmesi, hedefe yönelik tedavinin tek başına hastalığın moleküler düzeyde eradikasyonu açısından yetersiz kalabileceğini düşündürmüştür. BRAF+MEK tedavisine obinutuzumab eklenmesi, tedavi alan tüm hastalarda CR ve MRD-negatiflik sağlanması ve uzun süreli hastalık kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (4).

BRAF negatif hastalarda tedavi yaklaşımı değişmektedir. Erken relaps olan BRAF negatif klasik HCL hastalarında alternatif ajanlara yönelmek gerekmektedir. Bu durumda Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörleri, BCL-2 inhibitörleri ön plana çıkmakla birlikte klinik çalışmaları devam eden birçok ajan mevcuttur. Yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri arasında SLAMF7 (CD319/CS1) dikkat çekmektedir. Singh ve ark. tarafından 2026 yılında yayımlanan çalışmada, HCL hücrelerinde SLAMF7 ekspresyonunun gösterilmesi, bu antijenin terapötik açıdan potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmüştür (5). Relaps/refrakter HCL bir olgu sunumunda, CD20×CD3 bispesifik antikor glofitamabın, çoklu tedavi basamaklarına rağmen dirençli hastalıkta belirgin antitümör aktivite sağlayabildiği gösterilmiştir (6). Diğer purin analoglarından biri olan Moksetumomab pasudotoks (Moxe), daha önce en az iki sistemik tedavi (bunlardan biri pürin analoğu [PNA]) almış, R/R cHCL hastalarında kullanılmak üzere ABD'de onaylanmıştır (7). Çoklu relaps/refrakter HCL/HCL-V hastalarında pentostatin-rituksimab (DCFR) ve bendamustin-rituksimab (BR) kombinasyonlarının etkinliği de prospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, hem DCFR hem de BR rejimlerinin çoklu relaps/refrakter HCL/HCL-V için yüksek etkinlik gösteren tedavi seçenekleri olduğunu desteklemektedir (8). 2 yıldan uzun süre sonunda relaps olan hastalarda daha önce ilk basamakta kullanılan PA ve/veya rituksimab tedavisi tekraren verilebilir. Ancak erken nüks gibi yaklaşımda bulunmayı öneren yayınlar da mevcuttur. Burada karar hasta özelinde kullanılacak ajanın etkinlik ve toksisite profiline göre değişmelidir.

Sonuç olarak, PNA ajanları HCL tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmekle birlikte, uzun dönem relapslar ve tekrarlayan PNA kullanımına bağlı kümülatif toksisite nedeniyle relaps/refrakter hastalık yönetimi önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Mevcut veriler, başlangıçta PNA kullanılıp relaps geliştiğinde kemoimmünoterapi veya moleküler olarak hedeflenmiş tedavilere geçilmesinin uygun bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Özellikle erken relaps veya refrakter hastalıkta tanının yeniden doğrulanması, BRAF-V600E ve diğer moleküler özelliklerin değerlendirilmesi ve önceki tedavi yanıtının süresine göre bireyselleştirilmiş tedavi seçimi önem taşımaktadır.

**Kaynaklar**

1. N, Le Normand et al. "Gender and Prognosis Profiles in Hairy Cell Leukemia: Insights From a Population-Based Study (1996-2021)." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia vol. 25,11 (2025): e961-e968.e3. doi:10.1016/j.clml.2025.07.010
2. Zent CS, Tiacci E, Kreitman RJ, et al. Updated consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with HCL and HCL variant. Blood. 2026;148(1):31-42. doi:10.1182/blood.2025032757
3. Tauveron-Jalenques U, Inchiappa L, Paillassa J, et al. BRAF inhibitor plus rituximab in classical hairy cell leukaemia: A retrospective multicentre real-life study. Br J Haematol. 2026;208(6):2243-2247. doi:10.1111/bjh.70476
4. De Carolis, Luca et al. "Short BRAF+MEK coinhibition, alone and combined with anti-CD20 immunotherapy, in relapsed or refractory hairy cell leukemia: An investigator-sponsored multi-center phase 2 clinical trial." HemaSphere vol. 10,7 e70431. 9 Jul. 2026, doi:10.1002/hem3.70431
5. Singh, Anju et al. "Expression of SLAMF7 on hairy cell leukemia indicates therapy option with SLAMF7-antibody Elotuzumab." Leukemia research reports vol. 25 100576. 23 Feb. 2026, doi:10.1016/j.lrr.2026.100576
6. Tan, Linwei et al. "Glofitamab for the treatment of relapsed/refractory hairy cell leukemia: a case report." Leukemia & lymphoma vol. 67,10 (2026): 2150-2153. doi:10.1080/10428194.2026.2689467
7. Shah, Pratik Vijay et al. "Classic Hairy Cell Leukemia and Related Disorders: An Updated Review of Molecular Features and Personalized Therapies." Journal of personalized medicine vol. 16,6 276. 22 May. 2026, doi:10.3390/jpm16060276
8. Schroeder, Brett et al. "Phase 2 trial of rituximab with either pentostatin or bendamustine for multiply relapsed or refractory hairy cell leukemia." Blood vol. 147,7 (2026): 725-738. doi:10.1182/blood.2025031243

# CAR-T Hücre ve BiTE Tedavileri: Temel İmmünolojik Mekanizmalar, Farklılıklar, Avantaj ve Dezavantajlar

**Dr. Alpay YEŞİLALTAY**
*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul*

## Kanser İmmünolojisinde Paradigma Değişimi

Dünyada son yıllarda ortaya çıkan immünolojik gelişmeler, özellikle kanser immünolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasına ve buna paralel olarak yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir. Geleneksel kemoterapi bazlı anti-kanser tedavi yaklaşımları, yerini giderek immünolojik tabanlı tedavilere ve hassas hedefli tedavilere bırakmaktadır.

Her ne kadar tüm kanser türlerinde global bir dönüşüm başlasa da, bu immünoterapi devriminin ilk ve en çarpıcı başarıları hematolojik malignitelerde gözlenmektedir. İmmünolojik kökenli tedavilerin ön plana çıkması, öncelikle spesifik yüzey reseptörlerinin ve sinyal yolaklarının haritalandırılmasıyla başlamış; ardından bu yolakların blokajına dayalı monoklonal antikor dönemine geçilmiştir. 1986 yılında Georges Köhler ve Cesar Milstein tarafından geliştirilen hibridoma teknolojisi ve monoklonal antikor modeli, günümüzdeki gelişmiş BITE (Bi-specific T-cell Engager) ve CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) teknolojilerinin temelini atmıştır.

## BiTE Teknolojisi ve Temel Mekanizma

Kanserde tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri, hastanın tümör mikroçevresindeki immün baskılayıcı mekanizmalar nedeniyle yeterli ve spesifik bir immün yanıt oluşturamamasıdır. Gerçek anti-kanser etkinin büyük ölçüde sitotoksik T lenfositleri (CD8+ hücreler) tarafından oluşturulduğu bilinmektedir.

BiTE molekülleri, iki farklı tek zincirli değişken fragmanın (scFv) esnek bir peptit bağlayıcı ile birleştirilmesiyle tasarlanmış bispesifik antikorlardır:

- Antikorun bir kolu, T hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve TCR kompleksinin sinyal iletiminde kritik rol oynayan CD3 molekülüne bağlanır.
- Diğer kolu ise hedeflenen kanser hücresinin yüzeyinde eksprese edilen spesifik bir tümör antijenine (örneğin CD19, BCMA) bağlanır.

Normal fizyolojik koşullarda bir araya gelme ihtimali düşük olan CD8+ T hücreleri ile kanser hücreleri, BiTE molekülleri aracılığıyla fiziksel olarak birbirine yaklaştırılır. Bu köprüleme, T hücresinin yapay olarak aktive edilmesini sağlar; ardından perforin ve granzim salınımı yoluyla hedef hücrede apoptotik yolak tetiklenir. Hematolojik kanserlerde elde edilen ilk klinik sonuçlar oldukça heyecan vericidir ve orta vadede tedavi algoritmalarını kalıcı olarak değiştirmektedir.

## CAR-T Tedavisi:

CAR-T tedavi yaklaşımı, sadece hematolojik kanserlerde değil, katı tümörlerde ve bazı otoimmün/nörolojik hastalıklarda da yoğun araştırma konusudur. Temel mantığı BiTE teknolojisine benzese de, hücrelerin genetik olarak modifiye edilerek canlı birer ilaç haline getirilmesi esasına dayanır.

- Yapısal Tasarım: Kimerik antijen reseptörü, hücre dışı antijen tanıma bölgesi (scFv), transmembran domain ve hücre içi sinyal iletim domainlerinden (CD3 ve 4-1BB veya CD28 gibi co-stimulatuar moleküller) oluşur.
- Üretim Süreci: Hastadan lökaferez ile elde edilen T hücreleri, invitro ortamda viral vektörler veya non-viral yöntemlerle genetik olarak modifiye edilir, çoğaltılır ve kalite kontrol aşamalarından sonra lenfodeplesyonlu bir hazırlık rejimi uygulanmış hastaya infüze edilir.

Uygulama sonrasında hedefi önceden programlanmış bu otolog CD8+ hücreler, hastanın dolaşımında tümör hücrelerini tanır ve yok eder. Oldukça yüksek etkinlik potansiyeline sahip olmasına rağmen, hücresel kinetik ve üretim süreçlerine bağlı bazı sınırlılıklar barındırmaktadır.

## BiTE ve CAR-T Tedavilerinin Karşılaştırılması, Avantajlar ve Dezavantajlar

Her iki tedavi de hastanın kendi immün sistemini mobilize etmeyi hedeflese de aralarında önemli pratik ve farmakolojik farklar bulunur:

- Uygulama ve Süreklilik: BiTE molekülleri hazır (off-the-shelf) ilaçlar olup sürekli infüzyon gerektirir ve yarı ömürleri kısadır; infüzyon kesildiğinde etkileri hızla sonlanır. CAR-T ise hastada çoğalarak uzun süreli kalıcılık (persistence) sağlayabilir.
- Toksisite Profili: Her iki tedavide de CD8+ T hücrelerinin ani ve yoğun aktivasyonuna bağlı olarak Sitokin Salınım Sendromu (CRS), bağışıklık efektör hücresi ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS), derin nötropeni ve fırsatçı enfeksiyon riskleri mevcuttur.
- T Hücresi Yorgunluğu ve Bellek: İmmünolojik olarak, CD8+ hücrelerin yoğun ve sürekli aktivasyonu sonucunda T hücre yorgunluğu (exhaustion) gelişmesi önemli bir engeldir. Ayrıca, uzun süreli koruma sağlayacak yeterli T hücre bellek havuzunun oluşamaması nüks riskini artırır.
- Maliyet ve Lojistik Zorluklar: Otolog CAR-T tedavisinin kişiye özel üretilmesi, süreçlerin uzun sürmesi (ve bu süreçte hastanın klinik olarak kötüleşebilmesi) ve maliyetlerin son derece yüksek olması en büyük dezavantajlardır.

Bu dezavantajların aşılması amacıyla günümüzde; hazırlık rejimlerini azaltan in vivo CAR-T teknolojileri, daha az immün reaksiyon riski taşıyan allojenik (hazır) CAR-T ve NK (Natural Killer) hücre bazlı CAR yapıları üzerine çalışmalar hızla devam etmektedir. Ayrıca akademik merkezlerde üretilen ürünlerin yanı sıra ticari hazır ürünlerin geliştirilmesi erişilebilirliği artırmaktadır.

## Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda tıp dünyasına giren CAR-T ve BiTE tedavileri, yüksek klinik etkinlikleriyle kanser tedavisinde çığır açarken, ülkelerin sağlık bütçelerine ve geri ödeme sistemlerine ciddi mali yükler getirmektedir. Bu noktada en kritik stratejik hedeflerden biri; ulusal akademik CAR-T programlarının hayata geçirilmesi ve yerli ilaç endüstrisinin hem BiTE teknolojisinde hem de hücresel tedavilerin üretim süreçlerinde aktif rol almasının sağlanmasıdır. Sürdürülebilir, yerli ve erişilebilir immünoterapi altyapısının kurulması, gelecekte bu hayat kurtarıcı tedavilerin Türk sağlık sistemi için sürdürülebilir olmasını belirleyecektir.

### Kaynaklar

1. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med. 2018;379(1):64-73.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448.
3. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):57-66.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-2544.
5. Baeuerle PA, Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. Cancer Res. 2009;69(12):4941-4944.

# Al Amiloidozda MRD Negatifliği: Yeni Bir Tedavi Hedefi mi?

**Dr. Ayfer GEDÜK**
*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli*

## Kemik iliği MRD: ilk çalışmalar ve prognostik önem

Muchtar ve arkadaşlarının multiparametrik akım sitometrisi çalışması, tedavi sonunda rezidüel klonal plazma hücresi varlığının prognostik değerine dikkat çekmiştir. Kastritis ve arkadaşları 2018 yılında yüksek duyarlılıklı NGF ile, konvansiyonel CR'deki hastaların yaklaşık %60'ında MRD pozitifliği saptamıştır. Bu bulgu, hematolojik CR içindeki biyolojik heterojenliği görünür kılmıştır.

Palladini ve arkadaşlarının 92 CR hastasını değerlendirdiği çalışmada, renal yanıt MRD negatif ve pozitif gruplarda sırasıyla %90 ve %62 (p=0,006), kardiyak yanıt ise %95 ve %75 (p=0,023) bulunmuştur. Hematolojik progresyon da MRD pozitif grupta daha sıktır. Bununla birlikte MRD ile organ yanıtı arasındaki ilişki doğrudan nedensellik olarak değerlendirilmemelidir; başlangıç organ hasarı ve geri dönüşsüz doku değişiklikleri sonuçları etkileyebilir.

2024 ASH toplantısında bildirilen 319 hastalık çok merkezli analizde (NGF eşik değeri $2\times10^{-6}$), MRD negatif grupta medyan progresyonsuz sağkalıma (PFS) ve sonraki tedaviye kadar geçen süreye (TTNT) ulaşılamazken MRD pozitif grupta bu süreler sırasıyla 49 ve 57 ay bildirilmiştir. Üç yıllık PFS oranları %81 ve %63'tür. Çok değişkenli analizde MRD durumu prognostik önemini korumuştur. Buna karşılık eş zamanlı periferik kan ve kemik iliği örneklerinde uyumsuzluk sık olup, periferik kan MRD negatifliği kemik iliği negatifliğinin güvenilir bir karşılığı değildir. Bu sonuçların kongre özeti düzeyinde sunulduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

## Erken ve sürdürülebilir MRD negatifliği

2024 yılında yayımlanan 63 hastalık çalışmada tedavinin ilk dört kürü içinde yapılan NGF değerlendirmesinde erken MRD negatifliği oranı %33,3 olarak bildirilmiştir. Kardiyak parsiyel yanıta ulaşanlarda medyan yanıt süresi erken MRD negatif ve pozitif gruplarda sırasıyla 1,8 ve 3,9 ay; kardiyak çok iyi parsiyel yanıta ulaşma süreleri ise 3,4 ve 6,5 aydır. Bulgular, erken derin klonal yanıtın daha hızlı kardiyak düzelmeyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir; ancak erken MRD negatifliğine ulaşmak için tedavi artırmanın faydasını kanıtlamamaktadır.

2025 ASH'de sunulan 106 hastalık çalışma, tek zaman noktasındaki MRD sonucundan ziyade negatifliğin sürdürülmesine odaklanmıştır. En az 12 ay arayla iki veya daha fazla negatif sonuç ve sonrasında yeniden pozitiflik olmaması "sürdürülebilir MRD negatifliği" olarak tanımlanmıştır. Bu grupta hematolojik progresyon görülmemesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte MRD'nin yeniden pozitifleşmesi her hastada klinik relaps ile sonuçlanmadığından, tek başına tedavi başlatma gerekçesi olarak kabul edilmemelidir.

## NGS ve serum temelli yeni yöntemler

NGS, hastaya özgü immünoglobulin klonotipinin başlangıçta tanımlanması ve izlemde aranması esasına dayanır. Sarosiek ve arkadaşları 2021 yılında AL amiloidozda bu yaklaşı-

mın uygulanabilirliğini göstermiştir. Düşük kemik iliği klon yükü ve izlenebilir dizinin güvenilir tanımlanması gerekliliği yöntemin başlıca sınırlılıklarıdır.

Serumda rezidüel monoklonal hafif zinciri saptamak için geliştirilen kütle spektrometrisi yöntemleri farklı bir biyolojik hedefi ölçmektedir: kemik iliğinde klonal hücre yerine dolaşımdaki monoklonal proteini. FLC-MS ile yapılan ALCHEMY analizinde yeni tanı 487 hastanın 483'ünde (%99,2) başlangıçta monoklonal FLC piki saptanmıştır. Tedavi sırasında FLC-MS negatifliğinin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olması, konvansiyonel CR'nin daha duyarlı serum yöntemleriyle ayrıştırılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte FLC-MS negatifliği, kemik iliği MRD negatifliği ile eşdeğer değildir.

Yeni bir deneysel yaklaşımda, amiloidojenik lambda hafif zincirlerin Proteinase K ile sınırlı proteolizinden oluşan yaklaşık 23 kDa dLCCD fragmanı, özgül antikorlar ve elektrokemilüminesans tabanlı immünoassay kullanılarak araştırılmıştır. İlk analitik bulgular umut verici olsa da bu testin klinik izlemin rutin bileşeni olarak kullanılması için karşılaştırmalı doğrulama gerekmektedir.

## Sonuç

AL amiloidozda MRD negatifliği, konvansiyonel hematolojik CR'nin ötesinde prognostik bilgi sağlayan önemli bir belirteçtir. Mevcut çalışmalar MRD negatifliğini daha iyi organ yanıtı ve PFS ile ilişkilendirmektedir. Buna karşın, özellikle organ hasarı bulunan kırılgan hastalarda yalnızca MRD pozitifliğine dayanarak ek tedavi vermenin yararı ve toksisitesi dengelenmelidir. MRD'nin izlemde nasıl ve ne zaman kullanılacağı, kemik iliği ve serum yöntemlerinin birbirini nasıl tamamlayacağı ve MRD'ye göre yönlendirilen tedavinin klinik sonlanımları iyileştirip iyileştirmediği prospektif çalışmalarla belirlenmelidir. MRD negatifliği güçlü bir prognostik belirteçtir; standart ve bağımsız bir tedavi hedefine dönüşmesi için henüz erken görünmektedir.

### Kaynaklar

1. Palladini et al., Persistence of Minimal Residual Disease By Multiparameter Flow Cytometry Can Hinder Recovery of Organ Damage in Patients with AL Amyloidosis Otherwise in Complete Response. Blood (2016) 128 (22): 3261.
2. Palladini et al., Minimal residual disease negativity by next generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. Blood Cancer Journal (2021) 11:34
3. Lasa et al., Clinical Significance of Measurable Residual Disease (MRD) in Light-Chain (AL) Amyloidosis. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 889.
4. Xu et al., Early minimal residual disease eradication in light chain amyloidosis generates deeper and faster cardiac response. Clinical and Experimental Medicine (2024) 24:250
5. Bomsztyk et al., Complete responses in AL amyloidosis are unequal: the impact of free light chain mass spectrometry in AL amyloidosis. Blood (2024) 143 (13): 1259–1268.
6. Jiang et al., Blood-Based Diagnostic Assay for λ Light Chain Amyloidosis through Quantification of an Amyloidogenicity-Indicating Neo-Epitope. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 536.
7. Staron et al., Sustained measurable residual disease (MRD) in light chain amyloidosis: The added value of durability over depth alone. Blood (2025) 146 (Supplement 1): 695.
8. Wu et al., Using Next Generation Sequencing to Identify Trackable Clonotypic Sequences for Minimal Residual Disease Testing in AL Amyloidosis. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 3398.

# Agresif B Hücreli Lenfomalar

**Dr. Ayşegül ÜNER**
*Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Agresif B hücreli lenfomalar, B lenfositlerinden köken alan, hızlı hücre çoğalması ve tedavi edilmediğinde hızlı klinik ilerleme potansiyeli ile karakterize heterojen bir lenfoma grubudur. *De novo* olarak gelişebileceği gibi düşük dereceli B hücreli lenfomaların transformasyonu sonucunda da ortaya çıkabilirler. Bu grupta diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık rastlanan lenfoma tipi olup olguların yaklaşık %70-75'ini oluşturur. Bunun yanısıra Burkitt lenfoma (BL), immün korunaklı bölgelerin Büyük B hücreli lenfoması, yüksek dereceli B hücreli lenfoma (YDBHL)-daha ileri sınıflandırılamayan tip, *MYC ve BCL2* rearanjmanı ile karakterize YDBHL, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma (PMBCL) gibi antiteler yer almaktadır. Bu lenfomaların kesin tanı ve alt tiplendirmesinde süreç, hastanın klinik özellikleri, öyküsü ve görüntüleme yöntemleri de kullanılarak tespit edilen tutulum bölgelerinin ortaya konulması ile başlar. Morfolojik değerlendirmeye göre şekillendirilen immünofenotiplendirme yanısıra gerekli görülen durumlarda B hücre reseptörü ve T hücre reseptörüne yönelik klonalite çalışmaları, genetik değişiklikleri DNA veya RNA düzeyinde göstermeye yönelik floresan in situ hibridizasyon (FISH), yeni nesil dizileme (YND) gibi moleküler çalışmalar ile kesin tanıya ulaşmak, biyolojik alt grupların belirlenmesi ve prognostik/prediktif bilgilerin elde edilmesi amaçlanır.

## Sınıflandırma

Agresif B hücreli lenfomaların sınıflandırılması, 2022 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün 5. baskısı (DSÖ-5) ve International Consensus Classification (ICC) ile önemli ölçüde moleküler temelli hâle gelmiştir. Genetik bulgular, morfolojik olarak birbirine benzeyen lenfomaların farklı biyolojik davranışlar gösterebileceğini ortaya koymaktadır. DSÖ ve ICC sınıflamalarına göre agresif B hücreli lenfomalar ve görülme sıklıkları Tablo1'de sunulmuştur.

## Lenfoid proliferasyonları değerlendirmede yaklaşım

Histopatolojik inceleme, lenfomanın ilk sınıflandırma basamağıdır. Agresif B hücreli lenfomalar monomorfik görünümde olabileceği gibi belirgin pleomorfizm gösterebilirler veya zengin mikroçevre içerikleri nedeniyle polimorfik bir görünüm sergileyebilirler.

İmmünfenotiplendirme immünohistokimya ve/veya akım sitometri ile yapılabilir. Amaç hücre hücre kökeninin ortaya konmasıdır. Bu amaçla genel T (CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8 vb) ve genel B (CD20, PAX5, CD79a, CD19 ) belirteçleri kullanılır. B hücreleri için daha ileri alt tiplendirmede germinal merkez kökenine yönelik CD10, Bcl-6, LMO2, MEF2B, HGAL gibi belirteçler, plazmasitik/active B hücre fenotipi için MUM1/IRF4, anti-apoptotik gen ürünü Bcl2, c-MYC, Ki-67 ve gerektiğinde ALK, TdT, CD34, cyclin D1 ve SOX11 gibi belirteçler değerlendirilmelidir. Bunun yanısıra özellikle immün aberasyon zemininde gelişen lenfoid proliferasyonların daha ileri karakterize edilebilmesi için EBV ve HHV8 gibi virüslerin varlığının immunohistokimya veya insitu hibridizasyon yöntemleri ile araştırılması gereklidir. İmmünohistokimyada sık kullanılan belirteçler ve özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Agresif B hücreli lenfomalar ve görülme sıklıkları

| ***DSÖ-5*** | ***İCC*** | ***Görülme Oranı*** |
|---|---|---|
| DBBHL, daha ileri sınıflandırılamayan | DBBHL, daha ileri sınıflandırılamayan | %70-74 |
| THZBBHL | THZBBHL | %1-2 |
| DBBHL/YDBBHL, MYC ve BCL2 rearanjmanı | YDBBHL, MYC ve BCL2 rearanjmanı | %3-4 |
| | YDBBHL, MYC ve BCL6 rearanjmanı | %1 |
| ALK-pozitif BBHL | ALK-pozitif BBHL | <%1 |
| IRF4 rearanjmanı gösteren BBHL | IRF4 rearanjmanı gösteren BBHL | <%1 |
| 11q aberasyonu gösteren YDBHL | 11q aberasyonu gösteren BBHL | <%1 |
| Lenfomatoid granulomatosis | Lenfomatoid granulomatosis | <%1 |
| EBV+ DBBHL | EBV-pozitif DBBHL, daha ileri sınıflandırılamayan | %1-2 |
| Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL | Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL | <%1 |
| Fibrin ilişkili DBBHL | Fibrin ilişkili DBBHL | <%1 |
| Sıvı fazlalığı ile ilişkili BBHL | HHV-8 ve EBV-negatif primer efüzyon lenfoması | <%1 |
| Primer SSS DBBH Lenfoması | Primer SSS DBBH Lenfoması | %4-5 |
| Vitreousun primer DBBHL | | <%1 |
| Testisin primer DBBHL | Testisin primer DBBHL | %1-2 |
| Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi | Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi | <%1 |
| İntravasküler Büyük B hücreli lenfoma | İntravasküler Büyük B hücreli lenfoma | <%1 |
| Plazmablastik lenfoma | Plazmablastik lenfoma | <%1 |
| Primer Mediastinal BBHL | Primer Mediastinal BBHL | %4 |
| Mediastinal gri-zon lenfoma | Mediastinal gri-zon lenfoma | <%1 |
| Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, daha ileri sınıflandırılamayan | Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, daha ileri sınıflandırılamayan | %1-4 |
| Burkitt Lenfoma | Burkitt Lenfoma | %2-3 |
| Primer Efüzyon Lenfoması | Primer Efüzyon Lenfoması | <%1 |
| KSHV/HHV8 pozitif DBBHL | HHV-8 pozitif DBBHL, daha ileri sınıflandırılamayan | <%1 |
| Folliküler Büyük B hücreli Lenfoma | Folliküler Lenfoma, grade 3B | %1-2 |

Kaynak: Hilton LK ve ark., Annual Reviews, 2025

**Tablo 2.** Tanısal belirteçlerin yorumlanması

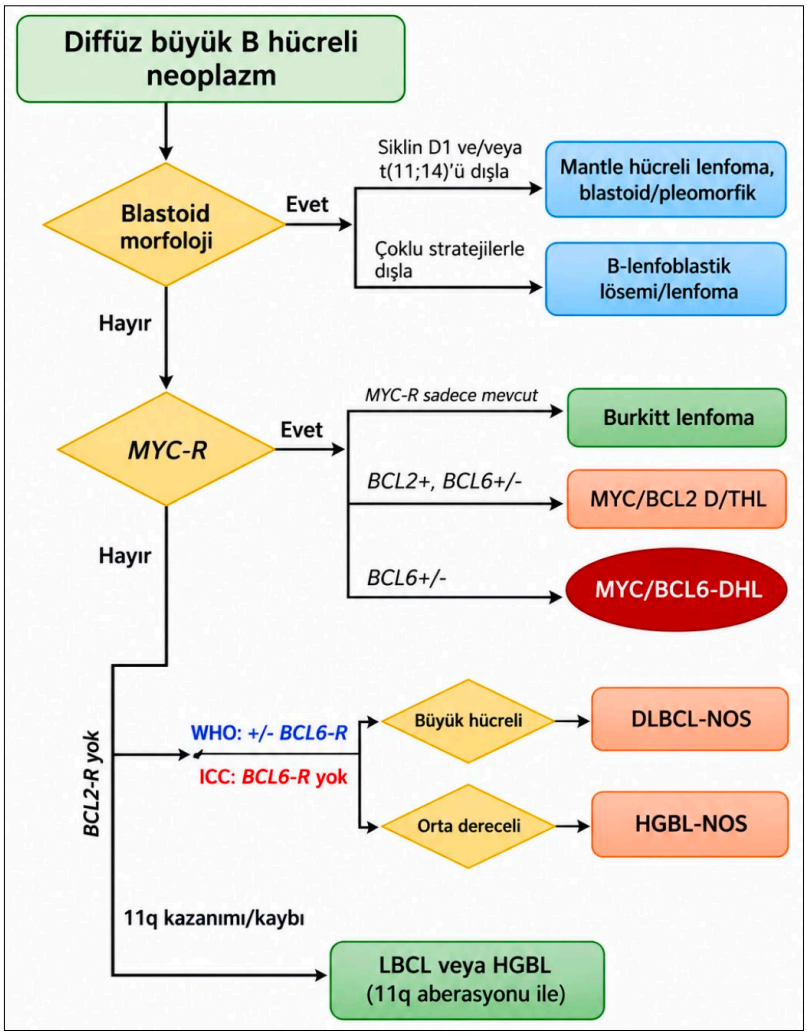
| ***Belirteç*** | ***Başlıca tanısal katkısı*** | ***Önemli sınırlılık*** |
|---|---|---|
| CD20, PAX5, CD79a, CD19 | B hücre kökenini destekler | Tek başlarına alt tipi belirlemez |
| CD10, Bcl-6, LMO2, MEF2B, HGAL | Germinal merkez farklılaşmasını destekler | Birden fazla lenfoma alt tipinde pozitif olabilir |
| Bcl2 | Anti-apoptotik yolakla ilişkili protein ekspresyonu | Pozitiflik, tek başına BCL2 yeniden düzenlenmesi anlamına gelmez |
| c-MYC | Hücre çoğalması ve onkojenik aktiviteyle ilişkilidir | Protein ekspresyonu, MYC yeniden düzenlenmesiyle eşdeğer değildir |
| Ki-67 | Proliferasyon aktivitesini gösterir | Tek başına lenfoma alt tipini belirlemez |
| TdT | Lenfoblastik farklılaşmayı destekler | Lenfoblastik lenfoma yanı sıra BCL-2 ve c-MYC yeniden düzenlenmesi gösteren yüksek dereceli lenfomalarda pozitif olabilir |
| Cyclin D1, SOX11 | Mantle hücreli lenfoma ayırıcı tanısına yardımcı olur | Morfoloji ve diğer belirteçlerle birlikte yorumlanmalıdır |

Lenfomaların alt tiplendirmesinde en sık kullanılan yöntemlerden birisi flöresan in situ hibridizasyon (FİSH) yöntemidir. Yüksek dereceli B hücreli lenfomaların alt tiplendirmesinde sıklıkla başvurulan FİSH çalışmaları içinde *c-MYC, BCL2*, *BCL6*, IRF4 yeniden düzenlenmeleri veya 11q aberasyonuna yönelik olanlar yer alır.

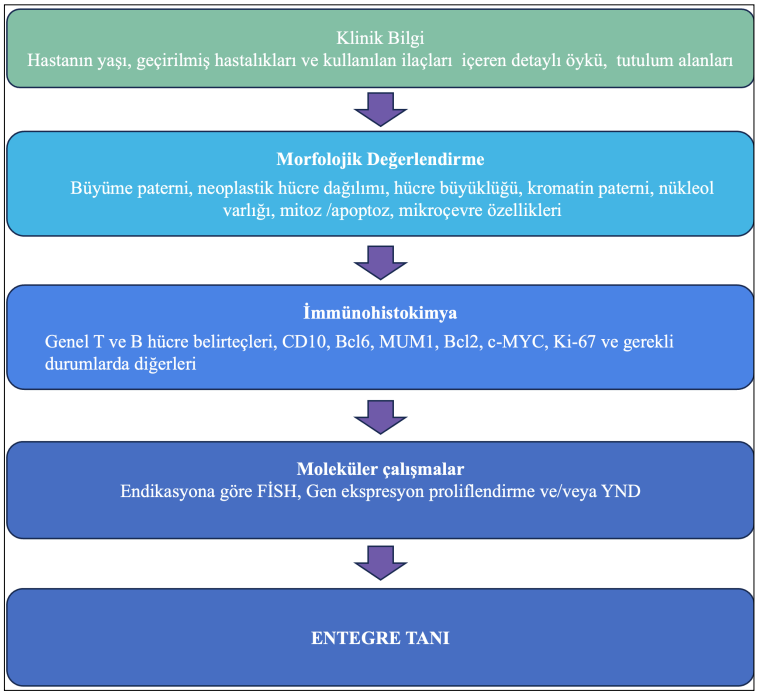
Gen ekspresyon profillemesi, bazı lenfomaların hücre kökeni ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olur. DBBHL'de germinal merkez B hücre benzeri (GCB) ve aktive B hücre benzeri (ABC) alt grubun belirlenmesinde, 'dark-zon' özelliği gösteren olguların ve primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma imzasının tanınmasında kullanılır.

Yeni nesil dizileme (YND) çalışmaları *c-MYC, BCL2* ve *BCL6* yeniden düzenlenmelerinden farklı olarak mutasyonları ve diğer genomik değişiklikleri saptamaya yardımcı olabilir. *ID3, KMT2D, CREBBP, EZH2* ve *TP53* gibi genlerdeki değişiklikler, belirli alt tiplerin biyolojisi ve risk özellikleri açısından değerlendirilebilir. Ancak tek bir mutasyon, çoğu durumda tek başına tanı koydurmaz.

## Lenfoid proliferasyonlara algoritmik yaklaşım




**Şekil 1.** Lenfomalara tanısal yaklaşımda izlenmesi gereken adımlar




**Şekil 3.** Blastoid morfolojide agresif B hücreli lenfomalara tanısal yaklaşım

## Sonuç

Agresif B hücreli lenfomalar, morfolojik benzerliklerine rağmen farklı genetik özellikler, klinik davranışlar ve tedavi yanıtları gösterebilen heterojen bir hastalık grubudur. Güncel tanısal yaklaşımın temelini, histopatolojik incelemenin immünohistokimya ve moleküler genetik yöntemlerle bütünleştirilmesi oluşturur. Gelecekte özellikle DBBH lenfomaların moleküler alt gruplarının belirlenmesine yönelik çalışmaların da tanı sürecine ve patoloji raporlarına dahil edilmesi beklenmektedir. Biyolojik açıdan farklılık gösteren bu grupların belirlenmesi etkin bireyselleştirilmiş tedavilerin daha yaygın kullanılmasına katkıda bulunacaktır.

### Kaynaklar

1. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. Blood. 2022;140(9):943–954. https://ashpublications.org/blood/article/140/9/943/476913/Defining-and-treating-high-grade-B-cell-lymphoma
2. Sánchez-Beato M, Méndez M, Guirado M, et al. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas. Clinical and Translational Oncology. 2024;26:1043–1062. https://doi.org/10.1007/s12094-023-03307-1
3. Fend F, van den Brand M, Groenen PJTA, Quintanilla-Martinez L, Bagg A. Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. Virchows Archiv. 2024;484:195–214. https://doi.org/10.1007/s00428-023-03644-0
4. Rodriguez-Pinilla SM, Dojcinov S, Dotlic S, et al. Aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. Virchows Archiv. 2024;484:15–29. https://doi.org/10.1007/s00428-023-03579-6
5. Quintanilla-Martinez L, Laurent C, Soma L, et al. Emerging entities: high-grade/large B-cell lymphoma with 11q aberration, large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement, and new molecular subgroups in large B-cell lymphomas. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. Virchows Archiv. 2023;483:281–298. https://doi.org/10.1007/s00428-023-03590-x
6. Gibson SE, Dojcinov S, Dotlic S, et al. Mediastinal large B cell lymphoma and surrounding gray areas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. Virchows Archiv. 2023;483:733–749. https://doi.org/10.1007/s00428-023-03550-5
7. Di Napoli A, Soma L, Quintanilla-Martinez L, et al. Cavity-based lymphomas: challenges and novel concepts. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. Virchows Archiv. 2023;483:299–316. https://doi.org/10.1007/s00428-023-03599-2
8. Hilton LK, Collige B, Scott DW Genomic Taxonomy of Aggressive B-Cell Lymphoid Neoplasms. Annu Rev Pathol 2026;21(1):321-348.https://doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023413.

# Yenidoğanda Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**Dr. Ayşen TÜREDİ YILDIRIM**
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa*

Yenidoğanda dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), ağır hastalık sırasında gelişen sistemik koagülasyon aktivasyonunun kanama, mikrotromboz ve organ disfonksiyonuyla sonuçlanabildiği dinamik bir sendromdur. Tanıdaki temel güçlük, gestasyonel ve postnatal yaşa özgü hemostatik özellikleri patolojik tüketimden ayırmaktır. Bu konuşmada gelişimsel hemostaz temelinde tanısal yaklaşım, güncel skorlama sistemlerinin sınırları, kan ürünü desteği ve yeni değerlendirme yöntemleri ele alınmaktadır. Klinik yönetimin odağı, altta yatan hastalığın kontrolü ve kanama ya da tromboz fenotipine göre bireyselleştirilmiş destektir (1,2).

### *Güncel tanım ve patofizyoloji*

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) 2025 güncellemesi DİC'i sistemik koagülasyon aktivasyonu, düzensiz fibrinoliz ve endotel hasarının mikrotromboza yol açtığı, edinsel ve yaşamı tehdit eden intravasküler bir bozukluk olarak tanımlar. Süreç, klinik olarak sessiz olabilen erken fazdan kanama ve/veya organ disfonksiyonunun belirginleştiği ileri faza uzanır. Böylece tanım, belirgin tüketim koagülopatisi gelişmeden önceki biyolojik aktivasyonu da kapsar. Kanama, DİC'in her evresinde bulunması gereken bir bulgu değildir (1). İnflamasyon ve endotel hasarı trombin üretimini artırırken doğal antikoagülan yollar ve fibrinoliz dengesi bozulur. Mikrovasküler fibrin birikimi perfüzyonu azaltır. Trombosit ve faktör tüketimi ilerlediğinde hemorajik fenotip belirginleşebilir. Sepsis, perinatal asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), şok, plasenta dekolmanı ve nekrotizan enterokolit başlıca klinik bağlamlardır. Yenidoğanın sınırlı hemostatik rezervi ve eşlik eden karaciğer hasarı süreci ağırlaştırabilir (1,3).

### *Gelişimsel hemostaz ve testlerin yorumu*

Yenidoğanda vitamin K bağımlı faktörler ve bazı kontakt sistem faktörleri erişkine göre düşüktür. Protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri de düşüktür. Faktör VIII düzeyinin korunması, von Willebrand faktörünün görece yüksekliği ve hücresel özellikler, farklı bir hemostatik denge oluşturur. Bu nedenle düşük faktör düzeyleri ve uzamış pıhtılaşma zamanları tek başına kanama eğilimi anlamına gelmez. Prematürite bu farklılıkları belirginleştirir (2,4).

Neary ve arkadaşlarının gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olan 116 bebekte yaptığı çalışmada, birinci gün medyan protrombin zamanı (PT) 17,5 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 78,7 saniye ve fibrinojen 1,4 g/L bulunmuştur. İlgili 5–95. persentil aralıkları sırasıyla 12,7–26,6 saniye, 48,7–134,3 saniye ve 0,72–3,8 g/L'dir. Uzun PT/aPTT'ye karşın, örneği değerlendirilebilen preterm ve term bebeklerin endojen trombin potansiyeli benzer bulunmuş, birinci gün PT/aPTT ile intraventriküler kanama arasında ilişki gösterilmemiştir. Bu çalışmadaki veriler belirli bir örneklem ve laboratuvar yöntemine aittir, bu nedenle evrensel referans aralıkları olarak kullanılamaz (4).

PT ve aPTT; gestasyonel yaş, postnatal gün ve kullanılan reaktif dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Erişkin referans aralıklarıyla değerlendirme yanlış koagülopati tanısına ve gereksiz

transfüzyona yol açabilir. Örneğin heparinle kontamine olması, yüksek hematokritte sitrat oranının uygun olmaması ve yetersiz tüp dolumu da değerlendirilmelidir (2,5).

## Klinik tanı ve ayırıcı tanı

Dissemine intravasküler koagülasyon olasılığı, tetikleyici hastalıkla birlikte kanama veya organ disfonksiyonu gelişmesi ve seri ölçümlerde çoklu hemostatik bozulma görülmesiyle artar. Kateter ve ponksiyon yerlerinden sızıntı, peteşi ve purpura, pulmoner veya gastrointestinal kanama ve intrakraniyal kanama uyarıcıdır. Şok, artan laktat, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu ve iskemik cilt lezyonları trombotik bileşenin de değerlendirilmesini gerektirir. İntrakraniyal kanama olasılığı klinik ve görüntülemeyle izlenmelidir (3,6).

İlk değerlendirmede tam kan sayımı ve trombosit sayısı, PT, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aPTT, fibrinojen ve D-dimer veya fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) istenir. Periferik yayma hemolizi ve ayırıcı tanıyı destekleyebilir. Trombositlerin hızla azalması, PT/INR'nin uzaması, fibrinojenin düşmesi ve fibrin yıkım belirteçlerinin artması birlikte değerlendirilir. Fibrinojen bir akut faz reaktanı olduğundan normal veya yüksek olması erken DİC'i dışlamaz. Trombositopeni ve D-dimer yüksekliği ise tek başına özgül değildir. Örnekleme sıklığı klinik seyir ve kan kaybı riskiyle belirlenmeli, transfüzyon öncesi ve sonrası sonuçlar birlikte yorumlanmalıdır (3,5,7).

Vitamin K eksikliği, karaciğer hastalığı, hemofili ve fetal/neonatal alloimmün trombositopeni ayırıcı tanıda yer alır. İzole trombositopeni veya izole aPTT uzaması için alternatif nedenler araştırılmalıdır. Faktör XIII eksikliğinde PT ve aPTT normal kalabileceğinden, özellikle göbek kanaması veya açıklanamayan ciddi kanamada normal tarama testleri bir faktör eksikliğini dışlamaz (2).

### *Tanı skorlarının katkısı ve sınırları*

ISTH'nin 2025 overt DİC skoru trombosit sayısı, PT uzaması, D-dimer ve fibrinojeni kullanır, toplam ≥5 puan overt DİC ile uyumludur. Güncellemede D-dimerin üst normal sınırın >3 katına çıkması 2, >7 katına çıkması 3 puanla değerlendirilir. Bununla birlikte bu eşikler yenidoğanın gelişimsel hemostazından türetilmemiştir. Güncel biyolojik çerçeve yol gösterici olsa da skorun neonatal tanısal performansı varsayılamaz (1).

Japon Obstetrik, Jinekolojik ve Neonatal Hematoloji Derneği (JSOGNH) skoru trombositlerin 24 saat içindeki düşüşünü ve doğum ağırlığının 1500 g altında olmasını kısmen hesaba alır. Trombosit, fibrinojen, PT-INR ve FDP/D-dimer üzerinden hesaplanan 3 puan şüpheli DİC, ≥4 puan DİC ile uyumlu kabul edilir. Ancak bu yaklaşımın kanıtı büyük ölçüde Japon neonatal uygulamaları ve retrospektif verilerinden gelir, uluslararası bağımsız doğrulaması sınırlıdır. Skor eşiğinin aşılması her yenidoğanda aynı tedavinin başlatılmasını gerektirmez (3).

## Tedavi ve kan ürünü desteği

Tedavide öncelik tetikleyici sürecin kontrolüdür. Sepsiste uygun antimikrobiyal tedavi, şokta perfüzyonun düzeltilmesi, hipoksi ve asidozun giderilmesi ve nekrotizan enterokolitte uygun medikal/cerrahi yaklaşım gerekir. Kanama, tromboz ve organ disfonksiyonu eş zamanlı izlenir. Kan ürünü kararı; aktif kanamanın şiddeti, kritik girişim gereksinimi, intrakraniyal kanama riski ve devam eden tüketim dikkate alınarak verilir (3,6,8).

Taze donmuş plazma, kanamayla birlikte çoklu faktör eksikliği veya kanama riski yüksek girişim bağlamında düşünülebilir. Gilmore ve arkadaşlarının 2024 neonatal ağ uzlaşısında, uygun hastada 5–10 mL/kg plazma ve aktif kanamayla birlikte fibrinojen <100 mg/dL olduğunda 5–10 mL/kg kriyopresipitat önerilmektedir. Daha ağır kanamada uygulanacak doz ve fibrinojen hedefi, yerel protokol ve klinik yanıtla belirlenir. Kanamayan, girişim planlanmayan bir bebeğe yalnız PT/aPTT'yi normalleştirmek amacıyla rutin plazma verilmesinin klinik yararı gösterilmemiştir. Plazma hacim genişletici olarak kullanılmamalıdır (8). Trombosit desteği ciddi aktif kanamada ve kritik girişimlerde gündeme gelir. Aynı uzlaşıda kanayan yenidoğan için 50–100×$10^9$/L aralığında klinik duruma göre transfüzyon değerlendirilmesi ve yaklaşık 10 mL/kg doz önerilir. Bu aralık tüm DİC olguları için doğrulanmış tek bir hedef değildir. Ürün sonrası kanama, trombosit ve fibrinojen yanıtı değerlendirilerek devam eden tüketim ve hacim yükü izlenir (8).

PlaNeT-2 çalışmasında 34 haftadan küçük, ağır trombositopenili 660 prematüre bebekte profilaktik 50×$10^9$/L eşiği, 25×$10^9$/L eşiğine kıyasla 28 gün içinde ölüm veya yeni majör kanamayı artırmıştır (%26 ve %19, odds oranı 1,57). Bu bulgu liberal profilaksinin zararsız olmadığını gösterir. Ancak çalışma aktif ciddi DİC kanamasının tedavi eşiğini belirlememiştir, düşük profilaktik eşik kanayan bebeğe doğrudan uygulanmamalıdır (9).

Hipoksik iskemik ensefalopatide karaciğer ve endotel hasarına, terapotik hipotermin koagülasyon enzimleri ve trombosit işlevi üzerindeki etkileri eklenir. Rutin koagülasyon testlerinin 37 °C'de çalışılması, soğutulan bebeğin hemostatik durumunu tam yansıtmayabilir. Forman ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında fibrinojen <150 mg/dL, trombosit <130×$10^9$/L ve INR >2 kanamayla ilişkili bulunmuştur. Bunlar risk göstergeleridir, randomize çalışmalarla doğrulanmış evrensel transfüzyon hedefleri değildir. Kanama bulguları ve laboratuvar seyri hipotermi ve yeniden ısınma boyunca birlikte değerlendirilmelidir (10).

### *Antikoagülanlar ve kurtarma tedavileri*

Heparin, antitrombin ve rekombinant trombomodulin (rTM) neonatal DİC'in rutin standart tedavileri değildir. Heparin ancak seçilmiş, trombozun baskın olduğu olgularda kanama riski değerlendirilerek uzman ekipçe düşünülebilir. rTM için Japonya'dan gelen postpazarlama ve retrospektif veriler, randomize neonatal klinik yarar kanıtı sağlamaz. Laboratuvar veya DİC skorundaki düzelme, sağkalım ve nörogelişimsel yararla eş tutulmamalıdır. Rekombinant faktör VIIa, refrakter yaşamı tehdit eden kanamada istisnai kurtarma seçeneğidir ve tromboz riski taşır (2,3,11).

### *Yeni testler ve araştırma gereksinimleri*

Tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) pıhtı oluşumu, pıhtı sertliği ve fibrinolizi değerlendirerek hiperkoagülabilite ve hipokoagülabilite fenotiplerini tanımlamaya yardımcı olabilir. Ancak cihaz ve aktivatör farklılıkları, gestasyonel/postnatal yaş referanslarının yetersizliği ve neonatal DİC'e özgü doğrulanmış eşiklerin bulunmaması kullanımı

sınırlar. Bu testlerin transfüzyon stratejisini veya hasta sonuçlarını iyileştirdiğini gösterecek çalışmalar gereklidir (5). Wei ve arkadaşlarının 2025 çalışmasında doku tipi plazminojen aktivatörü–plazminojen aktivatör inhibitörü 1 kompleksi (t-PAIC), enfeksiyona bağlı neonatal DİC için araştırılmıştır. Retrospektif 61 bebekte t-PAIC'nin tanısal AUC'si 0,783 bulunmuş, ≥8,85 ng/mL eşiği 53 bebeklik prospektif grupta da değerlendirilmiştir. Tek merkezli tasarım ve kullanılan DİC sınıflaması nedeniyle bu eşik rutin tanı veya tedavi sınırı olarak benimsenmemelidir. Çok merkezli ve yaşa göre doğrulanmış biyobelirteçler araştırma gereksinimidir (12).

## Sonuç

Yenidoğanda DİC tanısı, gelişimsel hemostazı dikkate alan klinik değerlendirme ve seri laboratuvar değişimlerine dayanmalıdır. Erken koagülasyon aktivasyonu ile ilerlemiş tüketim ve kanama fenotipinin ayrılması, tedavi kararlarını daha anlamlı kılar. Altta yatan hastalığın kontrolü ve kanama ya da kritik işlem riskine göre hedefli destek temel yaklaşımdır. Yenidoğana özgü bir tanı skorunun doğrulanması, HİE ve hipotermide güvenli destek eşiklerinin belirlenmesi ve global testlere dayalı stratejilerin klinik sonuçlarla sınanması öncelikli araştırma alanlarıdır (1,5,6,8).

**Kaynaklar**

1. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. J Thromb Haemost. 2025;23(7):2356–2362. doi: 10.1016/j.jtha.2025.03.038.
2. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. Front Pediatr. 2021;9:627715. doi: 10.3389/fped.2021.627715.
3. Go H, Ohto H, Nollet KE, et al. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. Ital J Pediatr. 2020;46:54. doi: 10.1186/s13052-020-0815-7.
4. Neary E, McCallion N, Kevane B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. J Thromb Haemost. 2015;13(11):2021–2030. doi: 10.1111/jth.13130.
5. Sokou R, Parastatidou S, Konstantinidi A, et al. Contemporary tools for evaluation of hemostasis in neonates. Where are we and where are we headed? Blood Rev. 2024;64:101157. doi: 10.1016/j.blre.2023.101157.
6. Papadogeorgou P, Sokou R, Fortis SP, et al. Neonatal sepsis-induced coagulopathy in the light of developmental hemostasis: friend or foe? Medicina (Kaunas). 2026;62(3):584. doi: 10.3390/medicina62030584.
7. Aziz KB, Saxonhouse M, Mahesh D, Wheeler KE, Wynn JL. The frequency and timing of sepsis-associated coagulopathy in the neonatal intensive care unit. Front Pediatr. 2024;12:1364725. doi: 10.3389/fped.2024.1364725.
8. Gilmore LE, Chou ST, Ghavam S, Thom CS. Consensus transfusion guidelines for a large neonatal intensive care network. Transfusion. 2024;64(8):1562–1569. doi: 10.1111/trf.17914.
9. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. N Engl J Med. 2019;380(3):242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320.
10. Forman KR, Diab Y, Wong ECC, Baumgart S, Luban NLC, Massaro AN. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. BMC Pediatr. 2014;14:277. doi: 10.1186/1471-2431-14-277.
11. Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al. Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation. Eur J Pediatr. 2014;173(3):303–311. doi: 10.1007/s00431-013-2155-8.
12. Wei X, Wu J, Zhang G, Lin C, Ye L. Clinical study on the assessment of infection-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) and its prognosis in neonates by tissue-type plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex. Int J Lab Hematol. 2025;47(6):1137–1146. doi: 10.1111/ijlh.14516.

# DBBHL'de İkinci Basamakta Bispesifiklerin Yeri Var mı?

**Dr. Bedrettin ORHAN**
*SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa*

Diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) ilk tedaviyle kalıcı remisyon sağlanabilmesine karşın, primer refrakterlik veya nüks gelişmesi kür olasılığını azaltır. Klasik ikinci basamak yaklaşımı, kurtarma kemoterapisine yanıt veren uygun hastalarda yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakline (OKİT) dayanır. Kemorefrakter hastalık, komorbiditeler ve nakle ulaşamama bu yaklaşımın başlıca sınırlılıklarıdır (1). CD20×CD3 bispesifik antikorlar, lenfoma hücresi ile T hücresini bir araya getirerek T hücresi aracılı sitotoksisiteyi tetikler. Hastaya özel hücre üretimi gerektirmeyen bu tedaviler, ikinci basamakta özellikle nakle uygun olmayan hastalar için araştırılmıştır (1).

## İkinci Basamakta Mevcut Tedavi Yaklaşımı

Primer refrakter veya ilk basamak tedavinin bitiminden sonraki 12 ay içinde nükseden hastalarda, uygunluk değerlendirmesinin ardından CD19 hedefli kimerik antijen reseptörlü T hücresi (CAR-T) tedavisi ön plandadır. ZUMA-7'de axicabtagene ciloleucel (axi-cel), kurtarma kemoterapisi ve yanıt halinde OKİT stratejisine göre dört yıllık genel sağkalımı (OS) %46,0'dan %54,6'ya yükseltmiştir (hazard oranı [HR] 0,73) (2). TRANSFORM'da lisocabtagene maraleucel (liso-cel) ile medyan olaysız sağkalım 29,5 ay, standart tedaviyle 2,4 ay bulunmuş; tedavi niyetine göre analizde OS farkı istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (3). Her iki çalışma doğrudan ikinci basamakta yürütülmüştür. On iki aydan sonra nükseden, kemoduyarlı ve nakle uygun hastalarda ise OKİT küratif bir seçenek olmayı sürdürür (1).

## Bispesifik Antikorlarla Randomize Çalışmalar

STARGLO, en az bir önceki tedavi sonrası nükseden veya refrakter DBBHL'li 274 hastada glofitamab–gemsitabin–oksaliplatini (Glofit-GemOx), rituksimab–GemOx (R-GemOx) ile karşılaştırmıştır. İkinci basamakta alınan hastaların OKİT'e uygun olmaması gerekmiştir. Üç yıllık güncellemede tüm çalışma grubunda medyan OS 25,5 ve 12,5 ay bulunmuştur (HR 0,60). İkinci basamak alt grubundaki 172 hastada üç yıllık OS sırasıyla %54,6 ve %30,8; medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 20,4 ve 5,5 aydır. Primer refrakterlik ile erken nüksün birlikte değerlendirildiği ikinci basamak alt grubunda da sonuçlar Glofit-GemOx lehinedir. Bu bulgular, nakle uygun olmayan hastalarda kombinasyonun kullanımını destekler; CAR-T'ye üstünlük göstermez (4).

EPCORE DLBCL-1'in EHA 2026'da sunulan sonuçları, bispesifiklerin rejim temelinde değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. Nakle uygun olmayan veya OKİT sonrası nükseden 483 hastada epkoritamab monoterapisi, araştırmacı seçimi R-GemOx ya da bendamustin–rituksimab ile karşılaştırılmıştır. Tüm çalışma grubunda PFS epkoritamab lehine bulunurken (HR 0,74), OS üstünlüğü gösterilememiştir (HR 0,96; %95 güven aralığı [GA] 0,77–1,20). İkinci basamak alt grubundaki 131 hastada PFS için HR 0,67 (%95 GA 0,44–1,04), OS için 0,80'dir (%95 GA 0,51–1,25). Güven aralıklarının 1'i içermesi, bu alt grupta kesin bir üstünlük sonucuna varmayı engeller (5).

SUNMO'da, OKİT'e uygun olmayan ve en az bir önceki tedaviyi almış büyük B hücreli lenfomalı 208 hasta mosunetuzumab–polatuzumab vedotin veya R-GemOx kollarına randomize edilmiştir. Tüm çalışma grubunda medyan PFS 11,5 ve 3,8 aydır (HR 0,41). İkinci basamaktaki 91 hastada medyan PFS 14,5 ve 3,6 ay bulunmuştur (HR 0,38; %95 GA 0,22–0,67). Ara analizde OS üstünlüğü gösterilmemiştir. İkinci basamak bulgusu klinik açıdan güçlü bir destek sağlasa da bağımsız, yeterli istatistiksel güce sahip bir ikinci basamak karşılaştırması değildir (6).

## Kombinasyonlar ve Kanıtın Sınırları

EPCORE NHL-2'de epkoritamab–GemOx ile ikinci basamakta tedavi edilen 39 hastada %74 tam yanıt bildirilmiştir (7). EPCORE NHL-5'te epkoritamab–lenalidomid kombinasyonu da araştırılmaktadır (8). Bu erken faz, tek kollu çalışmalar sonraki karşılaştırmalı araştırmalara gerekçe sağlar. Randomize bispesifik çalışmalarının ikinci basamak verileri de alt grup analizlerine dayanır. Hasta seçimi ve kontrol kolları farklı olduğundan çalışmalar arasında sayısal sonuçları yan yana koyarak etkinlik sıralaması yapılamaz. Bispesifik tedavi seçiminde sitokin salınım sendromu, enfeksiyonlar, sitopeniler ve tedavi süresi değerlendirilmelidir (1,4–8).

## Klinik Yaklaşımın Özeti

Bispesifiklerin ikinci basamakta yeri vardır; en belirgin randomize destek, OKİT'e uygun olmayan hastalarda Glofit-GemOx ve mosunetuzumab–polatuzumab vedotin kombinasyonlarından gelmektedir. Primer refrakter veya erken nükseden uygun hastada CAR-T, geç nükseden kemoduyarlı hastada OKİT referans seçeneklerdir. OKİT'e uygun olmamak, CAR-T'ye de uygun olmamak anlamına gelmez. Tedavi kararı, nüksün zamanı, hastanın uygunluğu ve ilgili rejimin kanıtı birlikte değerlendirilerek verilmelidir (1–6).

### Kaynaklar

1. Thieblemont, C., Gomes Da Silva, M., Leppä, S., Lenz, G., Cottereau, A. S., Fox, C., Lopez-Guillermo, A., Illidge, T., Jurczak, W., Eich, H., Aurer, I., Trneny, M., Rosenwald, A. A., Davies, A., Zwezerijnen, B. G., Bolanos, N., Marković, M., Jais, J. P., Broussais, F., . . . Kersten, M. J. (2025). Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. HemaSphere, 9(9), e70207. https://doi.org/10.1002/hem3.70207
2. Westin, J. R., Oluwole, O. O., Kersten, M. J., Miklos, D. B., Perales, M. A., Ghobadi, A., Rapoport, A. P., Sureda, A., Jacobson, C. A., Farooq, U., van Meerten, T., Ulrickson, M., Elsawy, M., Leslie, L. A., Chaganti, S., Dickinson, M., Dorritie, K., Reagan, P. M., McGuirk, J., . . . Locke, F. L. (2023). Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine, 389(2), 148–157. https://doi.org/10.1056/nejmoa2301665
3. Kamdar, M., Solomon, S. R., Arnason, J., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., Ibrahimi, S., Mielke, S., Mutsaers, P., Hernandez-Ilizaliturri, F., Izutsu, K., Morschhauser, F., Lunning, M., Chow, V. A., Montheard, S., Santamaria, J., Colicino, S., Ogasawara, K., Stepan, L., . . . Abramson, J. S. (2025). Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study. Journal of Clinical Oncology, 43(24), 2671–2678. https://doi.org/10.1200/jco-25-00399
4. Abramson, J. S., Townsend, W., Fox, C. P., Ku, M., Hertzberg, M., Huang, H. Q., Zhang, H., Yoon, D. H., Kim, W. S., Abdulhaq, H., Herbaux, C., Zaucha, J. M., Zhang, Q. Y., Chang, H., Liu, Y., Cheah, C. Y., Ghesquières, H., Mulvihill, E., Kesavan, M., . . . Gregory, G. P. (2026). Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin for relapsed/refractory DLBCL: 3-year follow-up of STARGLO. Blood Advances, 10(15), 5367–5377. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2026019764
5. Fox, C. P., ve ark. (2026). Results from EPCORE DLBCL-1: Randomized phase 3 study of epcoritamab vs investigator's choice chemoimmunotherapy in patients with R/R LBCL [Sözlü bildiri, S235]. EHA 2026 Congress. https://library.ehaweb.org/eha/2026/eha-2026/4206789/christopher.p.fox.results.from.epcore.dlbcl-1.randomized.phase.3.study.of.html
6. Budde, L. E., Zhang, H., Kim, W. S., Maruyama, D., Rego, E. M., Norasetthada, L., Hong, H., Ozcan, M., Jeon, Y. W., Leão Cordeiro de Farias, D., Fogliatto, L. M., Pavlovsky, A., Goto, H., Olszewski, A. J., Shah, N., Hu, B., Yin, S., Wu, H., To, I., . . . Westin, J. (2025). Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin in Transplant-Ineligible Refractory/Relapsed Large B-Cell Lymphoma: Primary Results of the Phase III SUNMO Trial. Journal of Clinical Oncology, 43(36), 3799–3811. https://doi.org/10.1200/jco-25-01957
7. Brody, J. D., Jørgensen, J., Belada, D., Costello, R., Trněný, M., Vitolo, U., Lewis, D. J., Karimi, Y. H., Sureda, A., André, M., Wahlin, B. E., Lugtenburg, P. J., Jiang, T., Karagoz, K., Steele, A. J., Abbas, A., Wang, L., Risum, M., & Cordoba, R. (2025). Epcoritamab plus GemOx in transplant-ineligible relapsed/refractory DLBCL: results from the EPCORE NHL-2 trial. Blood, 145(15), 1621–1631. https://doi.org/10.1182/blood.2024026830
8. Gurion, R., ve ark. (2024). Fixed-duration epcoritamab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Updated results from arm 1 of the EPCORE NHL-5 trial [Poster, 3110]. 66th ASH Annual Meeting. https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2024/aula/-SUN_3110_ASH2024.pdf

# Daratumumab Tedavisi Alan Erişkin Multipl Miyelom Hastalarında Transfüzyon Yönetimi

**Dr. Cemile SELİMOĞLU**
*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

Multipl miyelom hastalarında hastalığın kendisine, kemik iliği infiltrasyonuna, böbrek fonksiyon bozukluğuna ve uygulanan tedavilere bağlı olarak anemi sık görülmekte, hastalık sürecinin farklı dönemlerinde eritrosit transfüzyonu gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda multipl miyelom tedavisinde önemli bir yer edinen anti-CD38 monoklonal antikoru daratumumab, tedavi etkinliğinin yanı sıra transfüzyon öncesi serolojik testler üzerindeki etkileri nedeniyle özel bir yaklaşım gerektirmektedir. Daratumumabın eritrosit yüzeyinde düşük düzeyde bulunan CD38 antijenine bağlanması, indirekt antiglobulin testi (İAT) ve antikor tanımlama çalışmalarında panreaktiviteye neden olabilmektedir. Bu durum, gerçek eritrosit alloantikorlarının saptanmasını güçleştirebilmekte ve uygun kan bileşeninin hazırlanmasında gecikmelere yol açabilmektedir.

Bu konuşmada, daratumumab tedavisi alan ve semptomatik anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonu planlanan erişkin bir multipl miyelom hastası üzerinden karşılaşılabilecek immünohematolojik sorunlar ve çözüm yaklaşımları değerlendirilecektir. Olguda, hemoglobin düzeyi 7,1 g/dL olan ve transfüzyon gereksinimi gelişen bir hastanın kan bankası incelemelerinde antikor tarama testinin panreaktif bulunması ve çapraz karşılaştırma testlerinde uyumsuzluk saptanması ele alınacaktır. Bu aşamada temel klinik sorun, serolojik uyumsuzluğun daratumumab kaynaklı interferansa mı yoksa klinik açıdan anlamlı bir eritrosit alloantikoruna mı bağlı olduğunun belirlenmesidir.

Daratumumab ilişkili interferansın değerlendirilmesinde öncelikle hastanın transfüzyon öyküsü, daha önce saptanmış alloantikorları ve mevcut tedavi bilgileri gözden geçirilmelidir. Serolojik interferansın giderilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, test eritrositlerinin ditiyotreitol (DTT) ile işlenmesidir. DTT uygulaması eritrosit yüzeyindeki CD38 antijenini etkisizleştirerek daratumumab kaynaklı reaksiyonların ortadan kaldırılmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, bu işlem Kell sistemi başta olmak üzere bazı eritrosit antijenlerini de etkilediğinden, test sonuçlarının yorumlanmasında yöntemin sınırlılıkları dikkate alınmalıdır. Hastanın K antijeni pozitifliği önceden gösterilmemişse K-negatif eritrosit kullanımı önerilmektedir.

Transfüzyon güvenliğinin sağlanmasında en etkili yaklaşım, sorun ortaya çıkmadan önce gerekli hazırlıkların yapılmasıdır. Bu nedenle daratumumab tedavisine başlanmadan önce ABO/RhD kan grubu tayini, antikor taraması ve uygun hastalarda genişletilmiş eritrosit fenotipleme veya genotipleme işlemlerinin gerçekleştirilmesi önem taşımaktadır. Tedavi sonrasında gelişebilecek serolojik interferansın aylar boyunca devam edebilmesi, hastanın farklı sağlık kuruluşlarına başvurularında da tedavi bilgisinin kan bankasına iletilmesini gerekli kılmaktadır. Acil transfüzyon gereksiniminde ise serolojik testlerdeki interferans nedeniyle yaşam kurtarıcı transfüzyon geciktirilmemeli, klinik aciliyet ve immünohematolojik riskler birlikte değerlendirilerek uygun acil transfüzyon protokolleri uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, daratumumab tedavisi alan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimi yalnızca uygun eritrosit ünitesinin belirlenmesinden ibaret değildir. Tedavi öncesi hazırlık, interferansın doğru tanınması, alternatif serolojik yöntemlerin uygulanması ve transfüzyon gereksiniminin klinik açıdan değerlendirilmesi sürecin birbirini tamamlayan basamaklarıdır. Olgu temelli bu sunumda, karşılaşılabilecek laboratuvar güçlükleri üzerinden güvenli ve zamanında transfüzyonun sağlanmasına yönelik pratik bir yaklaşım sunulması amaçlanmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Gareayaghi N, Sunu C, Gareayaghi A, Altındiş M. Daratumumab kullanan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimi: Mekanizmalar, zorluklar ve çözüm önerileri. J Biotechnol Strateg Health Res. 2025;9(2):74-87. doi:10.34084/bshr.1766778.
2. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554. doi:10.1111/trf.13069.
3. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, et al. Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. Front Immunol. 2018;9:2616. doi:10.3389/fimmu.2018.02616.
4. Solves Alcaina P, Asensi Cantó P. Interference of monoclonal antibody therapy in transfusion: An update. Hemato. 2024;5(3):220-229. doi:10.3390/hemato5030018.

# Hangi DOAK? Hangi Hastaya?

**Dr. Demircan ÖZBALCI**
*Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta*

Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK), Warfarin tedavisine yeni ve güçlü bir alternatif olarak tıbbi uygulamalarda yerine almıştır. Temel olarak, klinik pratikte 4 DOAK bulunmaktadır; Apiksaban, Rivaroksaban, Edoksaban ve Dabigatran. Bunların ilk üçü faktör Xa'yı bloke ederken, sonuncusu trombin inhibitörüdür. DOAK'lar, hastaya göre değişmeyen standart dozları, laboratuar takibi gerekmemesi, cerrahi işlemler öncesi rahatça kesilebilmesi ve daha sonra heparin köprülemesi yapılmadan tekrar başlanabilmesi, ve daha az ilaç-ilaç etkileşimi bulunması ile geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda, warfarin ile karşılaştırıldığında hem daha az kanamaya yol açmaları, hem de venöz tromboz tedavi ve profilaksisinde en az warfarin kadar iyi koruma sağlamaları, kullanan hasta sayısını günden güne arttırmaktadır (1). Ancak DOAK'lar arasında da yan etki profili, ilaç-ilaç etkileşimi, özellikli durumlarda kullanım ve hatta kanama yaratma riskleri açısından önemli farklar bulunmaktadır. Bu farklardan dolayı, DOAK seçimini yaparken hastanın komorbid durumlarını, kanamaya eğilim yaratan diğer hastalıkları, hastanın metabolik parametrelerini de dikkate almak zorundayız.

İlaç-ilaç ekileşimleri, warfarine kıyasla oldukça az olmasına karşın, DOAK seçimi yaparken özellikle dikkat etmemiz gereken bir durumdur. Glikoprotein 1 ve/veya CYP3A4 inhibitörü olan ajanlar ile ekileşim ve kanama riski bildirilmesine karşın, yüksek değere sahip kanıtların olmaması dikkat çekicidir(2). Glikoprotein 1 inhbitörü ilaçlar arasında verapamil, siklosporin, tamoksifen, vinkristin gibi ilaçlar yer almakta iken, CYP3A4 inhibitörü olarak Amiodoron, klaritromisin, siprofloksasin, ritonavir, posakonazol, verapamil, diltiazem ve flukonazol bulunmaktadır(3). Özellikle diltiazemin etkileşim konusunda biraz daha ön planda olduğu bildirilmektedir (4). Proton pompa inhibitörü kullanımı ise gastrointestinal kanama riskini azaltmaktadır.

Her ne kadar apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban, andexanet alfa ile nötralize olsa da, bu ajan 2025 yılında, bildirilen yüksek oranda tromboz ve ona ilişkin ölüm vakaları sebebiyle, Federal Gıda ve İlaç Dairesi'nin önerisi ile Amerika Birleşik Devletleri'nde firma tarafında geri çekilmiştir(5). İdarucuzimab, dabigatrana yönelik özgün bir antidottur, ancak ülkemizde ulaşımı zordur. Bir seçenek olarak dabigatran, diyaliz ile vücuttan atılabilir (2). Ayrıca protrombin faktör kompleksinin, DOAK'a bağlı kanamalarda, %60-65 oranında başarılı olduğu bildirilmektedir (6).

DOAK mutlak kontrendike olduğu durumlar bulunmaktadır. Mekanik prostetik kalp kapağı olan hastalarda DOAK'lar kullanılmamalıdır. Orta-ağır derece romatizmal mitral stenozu olan hastalar, gebelik ve emzirme dönemindeki hastalar, ileri evre (Child-Pugh C) karaciğer ve yine ileri evre (Evre 5) böbrek yetmezliği olan hastalarda DOAK'lardan kaçınmak gerekir. Yüksek risk AFAS'lı hastalarda da DOAK'lar kullanılmamalıdır (7).

Venöz tromboemboli tedavisinde, dabigatran 150 mg 2x1 başlanmaktadır, ilk 5 gün düşük molekül ağırlıklı heparin ile refakat önerilmektedir. Edoksaban 60 mg /gün verilirken, bu ilacı da başlarken beraberinde düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir. Apiksaban ve rivaroksabanı başlarken düşük molekül ağırlıklı heparin vermeye gerek yoktur. Apiksaban, 7 gün boyunca 10 mg, 7 günden sora 5 mg 2x1 kullanılmaktadır. Rivaroksaban ise, ilk 21 gün 15 mg 2x1, daha sonra 20 mg/gün verilmektedir(2). Tüm tedaviler 6 boyunca bu dozda verilebilir. 6 aydan daha uzun süreli kullanım verileri sadece edoksabanda mevcut değildir. Uzun

dönemde apiksaban 2.5 mg 2x1, rivaroksaban 10 mg/gün ve dabigatran 150 mg 2x1 kullanılabilir. Kalça ve diz cerrahi operasyon sonrası tromboz profilaksisi olarak apiksaban 2.5 mg 2x1, rivaroksaban 10 mg/gün ve dabigatran ilk gün 110 mg/gün, sonra 220 mg/gün verilebilir(1).

## Kanser hastalarında kullanım

Kanserli bir hastada tromboz riski, kanser olmayan sağlıklı bir insana göre 23 kat daha fazladır (10). Ancak, normal şartlar altında, kemoterapötik ajanlarla etkileşim riski ve uygulamanın düşük fayda-yüksek kanama riski getirmesi sebebiyle, kanser hastalarına rutin tromboz profilaksisi önerilmemektedir. Aktif kanserli olup, tromboz geçiren bir hastada ise DOAK'lar düşük molekül ağırlıklı heparine kıyasla, aynı etkinlikte ancak daha az yan etkili ve venöz tromboz rekürrensini önlemede daha etkin olmaları sebebiyle tercih edilmektedir(11). Aktif kanser ise, tanım olarak, remisyonda olmayan hematolojik kanser, 6 ay içinde kanser tanısı almış veya son 6 ay içinde bu tanı ile ilaç tedavisi almış hastaları tanımlamaktadır. Caraviggio çalışmasında 6 aylık apiksaban 5 mg 2x1 tedavisinin tromboz tedavisi, rekürrensi önleme ve kanama komplikasyonu konusunda en az subkutan delataparin kadar etkin ve güvenli olduğunu kanıtlamıştır (13). Tedaviyi uzatmak gerektiğinde API-CAT çalışması, apiksaban 2.5 mg 2x1'in, 5 mg 2x1 kadar etkin ve ondan çok daha güvenli olduğunu göstermiştir (14). Ayrıca rivaroksaban ve edoksabanın da kanser ilişkili trombozda kullanılabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Select-D çalışmasında, rivaroksaban, subkutan deltaparin ile karşılaştırılmış, deltaparine kıyasla düşün tromboz rekürrensi görülmesi karşın, klinik anlamlı majör olmayan kanama insidansında artışa neden olmuştur (15). 6 ila 12 aylık süre ile verilen edoksaban tedavisi, deltaparin ile karşılaştırıldığında, venöz trombozu daha fazla önlemiş ancak daha fazla majör kanamaya sebep olmuştur (16). Dabigatran'ın kanser hastalarında kullanım verisi bulunmamaktadır.

## Kronik böbrek hastalarında kullanım

Tüm DOAK'lar böbrekten idrar yolu ile atıldığı için, böbrek yetmezliği, DOAK kullanımı üzerine kısıtlamalara yol açar. Genellikle tüm DOAK'lar evre 4 böbrek yetmezliğine (kreatinin klirens 15-30) kadar doz ayarlaması gerekmeden güvenle kullanılabilir. Evre 4'den itibaren doz ayarlamaları yapılması gerekir. Evre 3-4-5 hastalarında toplanan verilerde apiksabanın, warfarin ile karşılaştırıldığında SVO, sistemik emboli ve kanama riskinde belirgin azalmaya yol açtığı, rivaroksaban ve dabigatranın warfarinden farkı olmadığı gösterilmiştir(17). 2010-2015 arası Medicare hastalarının retrospektif analizinde, Evre 5 hastalarda apiksaban 5 mg/gün dozunun, warfarine kıyasla, tromboz ve mortaliteyi azalttığı, kanama riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir(2). Başka bir çalışmada, diyaliz hastalarında 2.5 mg 2x1 dozu, normal insanlardaki 5 mg 2x1 dozu ile benzer farmakokinetik özelliklere sahiptir (18).bu bilgiler ışığında, evre 4 yetmezliği olan hastalarda, dabigatran 75 mg 2x1, apiksaban 2.5 mg 2x1, edoksaban 30 mg/gün ve rivaroksaban 15 mg/gün dozuna düşülmelidir. Evre 5 hastalarda, apiksaban dahil tüm DOAK'ların, şu an için, kullanılmaması önerilmektedir.

## Kronik karaciğer hastalarında kullanım

Trombozlu kronik karaciğer hastalığında, antikoagülasyon yeniden tromboz riskini azaltırken, kanama riskinde bir artışa sebep olabilir. Ancak, iyi kompanse sirozlarda bu risk minimaldir ve DOAK'lar güvenle kullanılabilir. Trombositler 50000'in altında ise, antikoagülasyon yapılmamalıdır (19). Child A sirozda tüm DOAK'lar dikkatle kullanılabilirken, Child B sirozda, rivaroksaban kontrendikedir; diğerleri dikkatle kullanılmalıdır. Child C sirozda tüm DOAK'lar kontrendikedir. Apiksaban ve rivaroksabanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, apiksabanın benzer etkinlikte ancak daha düşük kanama riski yarattığı bulunmuştur (20).

## Diğer Özel Durumlar

Morbid obezlerde herhangi bir DOAK'ın kullanımı, warfarine kıyasla daha az tromboz ve daha az kanama riski ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olan hastalarda, apiksaban veya rivaroksaban kullanılabilir; edoksaban ve dabigatranın bu hastalar üzerinde kullanımı ile yeterli veri yoktur (21). Bariartrik cerrahi geçiren hastalarda ise, emilim kusuruları sebebiyle hiçbir DOAK önerilmemektedir (22).

Yaşlı düşkün hastalar, düşme sebebiyle kanama riskinin fazla olduğu hasta popülasyonudur. DOAK kullanımı, bu grupta da warfarine kıyasla, trombozdan daha koruyucu ve daha az kanama ile ilişkilidir. Bu grupta apiksaban kullanımının, warfarine kıyasla, daha koruyucu ve daha az kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Ayrıca, başka bir çalışmada, Edoksaban 15 mg/gün kullanımı, tromboza karşı koruyucu olmasına karşın, özellikle gastrointestinal kanama başta olmak üzere, kanama riskini arttırmıştır (24).

Yeni kanama geçirmiş, tromboz riski yüksek, ancak tekrar kanama riski yüksek olan hastalarda bile, antikoagülasyona 7-14 gün içerisinde yeniden başlamanın, tromboz riskini düşürdüğü gösterilmiştir (22). Düşük tromboz riski olanlarda, üzerinden uzun zaman geçmiş venöz tromboemboli ve biyoprotez kalp kapaklı hastada DOAK kesilmesi düşünülebilir. Apiksaban 2.5-5 mg 2x1 ve Dabigatran 110 mg 2x1 kullanımı, warfarin ile karşılaştırıldığında, gastrointestinal kanama riskini yükseltmediği için tercih edilebilir (22).

Sonuç olarak, kanserle ilişkili trombozda, apiksaban hem akut hem de uzun dönem kullanım verilerinin bulunması, etkinliği ve kanama riskinin düşük olması sebebiyle ön planda yer almaktadır. Bu hasta grubunda rivaroksaban ve dabigatran da kullanılabilir. Kronik böbrek hastalarında, apiksaban, yine hem etkinlik hem de kanama riskinde düşüklük ile ön plandadır. Diğer tüm DOAK'lar bu hasta grubunda da kullanılabilir. Evre 5 böbrek yetmezliğinde tüm DOAK'lar kontrendikedir, ancak küçük de olsa, apiksabanın, bu grupta da etkin ve güvenli olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Kronik karaciğer hastalığında ise Child A hastalarda tüm DOAK'lar kullanılabiliyorken, Child B'de rivaroksaban kontrendikedir. Child C'de ise hiçbir DOAK kullanılmamalıdır. Bu grupta da, tüm DOAK'lar içinde, apiksaban etkinlik ve yan etki profili ile öne çıkmaktadır. Morbid obez hastalarda, vücut yüzey indeksi 40'a kadar tüm ajanlar kullanılabiliyorken, 40'ın üzerine apiksaban ve rivaroksaban tercih edilebilir; diğer ajanlar ile ilgili veri bulunmamaktadır. Yaşlı-düşkün hastalarda ise apiksaban etkinlik ve kanama riskinin az olması sebebiyle ön plana çıkmakta, edoksaban 15 mg/gün ise, etkin olmasına karşın, kanama riskinde bir artışla dikkati çekmektedir. Yeni kanama yaşamış, kanama riski yüksek ancak tedavi gereksinimi devam eden hastalarda ise apiksaban 2.5 mg 2x1 ve dabigatran 110 mg 2x1 dozuyla ön plana çıkmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Tran HA, Merriman E, Baker R, Curnow J, Young L, Tan CW, McRae S, Chunilal SD. 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. Intern Med J. 2025 Jul;55(7):1174-1183. doi: 10.1111/imj.70103.
2. Kumbhani DJ, Armbruster AL, Cheng RK, Chrispin J, Fischer U, Holbrook AM, Joglar J, Sevestre MA. Direct Oral Anticoagulants in Primary and Secondary Prevention of Thrombotic Events: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2026 Jun 30:S0735-1097(26)06700-8. doi: 10.1016/j.jacc.2026.05.033. Epub ahead of print. PMID: 42377292.
3. Srivalli KMR, Lakshmi PK. Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational Outlook. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 48, n. 3, jul./sep., 2012
4. Carlin S, Holbrook AM, Candeloro M, Nguyen F, Paterson JM, Douketis J. Association of direct oral anticoagulant-anticonvulsant coprescription with clinical outcomes in older adults: a population-based cohort study. J Thromb Haemost. 2026;24:1000–1013
5. Update on the Safety of Andexxa. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/update-safety-andexxa
6. Levy JH, Shaw JR, Castellucci LA, Connors JM, Douketis J, Lindhoff-Last E, Rocca B, Samama CM, Siegal D, Weitz JI. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2024 Oct;22(10):2889-2899. doi: 10.1016/j.jtha.2024.07.009.
7. Tran HA, Merriman E, Baker R, Curnow J, Young L, Tan CW, McRae S, Chunilal SD. 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. Intern Med J. 2025 Jul;55(7):1174-1183. doi: 10.1111/imj.70103.
8. Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for extended treatment of provoked venous thromboembolism. N Engl J Med. 2025;393:1166–1176-
9. Couturaud F, Schmidt J, Sanchez O, et al. Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet. 2025;405:725–735.
10. Brown C, Brandt W, Wang T-F, Delluc A, Carrier M. Incidence of recurrent venous thromboembolism and bleeding complications in patients with cancer and isolated distal deep vein thrombosis. Thromb Res. 2023;228:81–84.
11. Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hematol Oncol. 2022;15:69
12. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:1891– 1894
13. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.
14. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, API-CAT Investigators. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2025 Apr 10;392(14):1363-1373.
15. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023.
16. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D,; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):615-624.
17. Wetmore JB, Roetker NS, Yan H, Reyes JL, Herzog CA. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in Medicare patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. Stroke. 2020;51:2364– 2373.
18. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2017;28:2241–2248
19. Qamar A, Antman EM, Ruff CT, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and history of liver disease. J Am Coll Cardiol. 2019;74: 179–189.
20. Wang LS, Cuker A, Reddy KR, Dawwas GK. Comparative effectiveness and safety of apixaban vs. rivaroxaban in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2026 Aug 6.
21. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021;19:1874–1882.
22. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024;83:109–279
23. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation: a cohort study. Ann Intern Med. 2021;174:1214–1223.
24. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020;383:1735–1745.

# Türkiye'de Hasta Kan Yönetimi Uygulamaları: Neredeyiz?

**Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY**
*SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

Hasta Kan Yönetimi (HKY), geleneksel "ürün odaklı" yaklaşımdan hastanın kendi kanını korumaya odaklanan "hasta odaklı" bir modele geçişi ifade eder. Alternatifleri göz önünde bulundurarak, gerekli olduğunda transfüzyon uygulamak için kanıta dayalı çeşitli tıbbi ve cerrahi kavramların zamanında uygulanmasını sağlayan multidisipliner bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın temel hedefleri kan hacmini ve hemoglobini korumak, etkin hemostazla kan kaybını en aza indirmek ve anemiye fizyolojik toleransı artırmaktır. 2010 yılında Dünya Sağlık Asamblesi WHA63.12 kararıyla kabul edilen HKY, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Santa Cruz Deklarasyonu (WFSA) ve Avustralya Ulusal Kan Otoritesi (NBA) standartlarıyla küresel ölçekte desteklenmektedir. Batı Avustralya'da yürütülen kapsamlı bir programda HKY uygulamalarının mortaliteyi %28, enfeksiyonları %21, inme/akut MI oranlarını %31, hastanede kalış süresini %15 oranında azalttığı; eritrosit kullanımında %41, plazma kullanımında %47 ve trombosit kullanımında %27 düşüş sağladığı gösterilmiştir.

HKY'nin birinci sütunu hastanın eritrosit kütlesinin optimize edilmesini kapsar. Dünya genelinde anemi prevalansı %22,8 seviyesindedir ve en yüksek oran 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir. ASH güncel kılavuzlarında ferritin eşikleri; 9 ay-4 yaş ve 4 yaş üzeri çocuklarda 20 ng/mL ve altı, erişkinler, gebeler ve menstrüasyon gören bireylerde ise 30 ng/mL ve altı olarak tanımlanmıştır. İnflamasyon varlığında ferritin tek başına yeterli olmayıp transferrin satürasyonu (TSAT < %20) veya ferritin < 100 ng/mL kriterleri dikkate alınmalıdır. Preoperatif cerrahi hastalarının %35-50'sinde anemi saptanmakta olup bunun %80'i demir eksikliğine bağlıdır. Ameliyat öncesi anemi mortalite ve morbiditeyi belirgin derecede artırdığından, elektif cerrahilerden 4-8 hafta önce hastalar taranmalı ve öncelikle oral veya gereğinde intravenöz demirle tedavi edilmelidir; eritrosit transfüzyonundan kaçınılmalıdır.

İkinci sütun kan kaybının azaltılmasını hedefler. Fazla kan kaybı beklenen kardiyovasküler ve ortopedik girişimlerde iyi cerrahi teknik, akut normovolemik hemodilüsyon, kontrollü hipotansiyon, normoterminin sağlanması, kan kurtarma teknikleri (cell salvage), viskoelastik testler ve farmakolojik ajanların kullanımı (transamin, fibrinojen) bu kapsamda yer alır. Yoğun bakım ünitelerinde rutin flebotomilerin transfüzyon gereksinimini doğrudan artırdığı ve ileri derecede prematüre bebeklerin yaşamın ilk ayında toplam kan hacimlerinin üçte birini tanısal testlerle kaybettiği saptanmıştır. Bu nedenle örnek hacim yönetimi, mikro tüplerin kullanımı ve gereksiz test istemlerinin engellenmesi kritik önem taşır.

Üçüncü sütun anemiye fizyolojik toleransın artırılmasıdır. Bu süreçte oksijen arz ve talep dengesi gözetilir. Hipotermi, enfeksiyon, sepsis, ağrı ve ajitasyon gibi oksijen talebini artıran unsurlar kontrol altına alınmalı; transfüzyon kararı sadece sayısal hemoglobin değerine değil, klinik tabloya ve doku oksijenasyonuna göre verilmelidir.

Türkiye'de 2019-2023 yılları arasında AB desteğiyle yürütülen "Kan Transfüzyon Yönetim Sisteminin Geliştirilmesi Projesi" kapsamında ulusal strateji ve eylem planı oluşturulmuş, 6 ana modülden oluşan Ulusal HKY Rehberleri hazırlanmış ve 3100'den fazla hekime eğitim verilmiştir. HKY transfüzyon karar destek yazılımı kurulmuş ve 10 pilot hastanede uygulama yapılmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı'nın denetim kapasitesinin güçlendirilmesi için

Avrupa Denetim Rehberi Türkiye'ye adapte edilerek transfüzyon merkezleri için denetçi eğitimi verilmiştir. 11-12 Ocak 2021 tarihinde HKY alanında uluslararası katılımlı bir sempozyum düzenlenmiştir. Çeşitli bilimsel ve teknik çalışmalar yapılarak Sağlık Bakanlığı, SGK ve Kızılay ile bilimsel derneklerin işbirliği sağlanmıştır.

Hasta Kan Yönetimi, kan transfüzyonunu ilk seçenek olarak gören geleneksel ürün odaklı anlayışın yerine, hastanın kendi kan hacmini korumayı ve optimize etmeyi merkeze alan multidisipliner bir bakım standardıdır. Küresel ve ulusal veriler; preoperatif aneminin cerrahiden 4-8 hafta önce taranıp medikal olarak tedavi edilmesinin, tanısal flebotomi kayıplarının sınırlandırılmasının ve viskoelastik testler ve farmakolojik ajanlarla hedefe yönelik hemostatik stratejilerin uygulanmasının hasta mortalitesini, morbiditesini ve sağlık harcamalarını belirgin şekilde düşürdüğünü kanıtlamaktadır. Türkiye'de mevzuat, rehberler ve klinik karar destek sistemleri açısından önemli adımlar atılmış olsa da klinik branşlar arasındaki yerleşik alışkanlıkların kırılması, rehber uyumunun artırılması ve hastane transfüzyon komitelerinin etkin kılınması başarının anahtarıdır. Sonuç olarak HKY; gereksiz ve ampirik transfüzyonlardan kaçınırken gerçekten ihtiyacı olan hastada gecikmeye yol açmayan, klinik bulgu ve doku oksijenizasyonunu esas alan dengeli bir hasta güvenliği yaklaşımı olarak sağlık sistemine entegre edilmelidir.

**Kaynaklar**

1- Leahy MF et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health system-wide Patient Blood Management Program. Transfusion 2017;57(6): 1347-58

2- Gardner W, Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. Curr. Dev Nutr 2020;4(S2):830

3- Powers, J. M., Lim, M. Y., Achebe, M. O., Akpan, I. J., Auerbach, M., Brown, M. C., et al. (2026). American Society of Hematology 2026 guidelines for diagnosis of iron deficiency. Blood Advances, bloodadvances.2025015950. doi:10.1182/bloodadvances.2025015950

4- Hands K, Daru J, Evans C, Kotze A, Lewis C, Narayan S, Richards T, Taylor C, Timmins S, Wilson A; BSH Committee. Identification and management of preoperative anaemia in adults: A British Society for Haematology Guideline update. Br J Haematol. 2024 Jul;205(1):88-99.

5- Mueller, M. M., Van Remoortel, H., Meybohm, P., Aranko, K., Aubron, C., Burger, et al., ICC PBM Frankfurt 2018 Group (2019). Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA, 321(10), 983–997.

Šimundić, A. M., Jovičić, S., Cornes, M., Guillon, A., Gunaydin, S., Lippi, G., Mandal, S., Plebani, M., & Wiencek, J. R. (2026). Sample volume management: the role of the clinical laboratory in minimizing diagnostic blood loss. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 10.1515/cclm-2026-1125.

6- Macit Aydın, E., Balas, Ş., Ertuğrul Örüç, N., Atar, F., Parlak, B., & Tezcan, B. (2025). Assessing physicians' experiences with a clinical decision support system in patient blood management programme: a cross-sectional observational study. BMC Health Services Research, 26(1), 59.

7- Tayfun Küpesiz, F., Andıc, N., Sezgin Evim, M., Eker, İ., Aydin, F., Tüysüz, G., et al. (2020). Evaluation of the achievement of hematologists to transfusion medicine education with self-assessment questionnaire in Turkey. Tıp Eğitimi Dünyası, 19(58), 144-149.

# Mikrobiyom ve Febril Nötropeni

**Dr. Dilek KAÇAR**
*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

İnsan vücudu uzun süre yalnızca patojenlerin ve enfeksiyon etkenlerinin barınağı olarak görülmüşken, modern moleküler mikrobiyoloji ve omik teknolojilerindeki ilerlemeler bu paradigmayı kökten değiştirmiştir. Günümüzde insan, kendi hücrelerinden çok daha fazla sayıda mikrobiyal hücreyi ve geni barındıran karmaşık bir süper organizma (holobiyont) olarak kabul edilmektedir. Belirli bir anatomik alanı kolonize eden canlı mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota, bu topluluğun kolektif genetik havuzunu, metabolitlerini ve içinde bulunduğu çevresel etkenleri kapsayan dinamik ekosistem ise mikrobiyom olarak tanımlanmaktadır. Sindirim kanalından deriye kadar vücudun farklı habitatlarında yer alan bu mikrobiyal topluluklar, besinlerin sindirimi, kısa zincirli yağ asitleri gibi kritik metabolitlerin üretimi, vitamin sentezi, patojen kolonizasyonuna karşı direnç ve immün sistemin matürasyonu gibi hayati fizyolojik süreçlerde vazgeçilmez roller üstlenmektedir. Bu ekosistemdeki dengenin (eubiyozis) bozulması veya çeşitliliğin azalması (disbiyozis); inflamatuar bağırsak hastalıklarından obeziteye, metabolik sendromdan immünoterapi yanıtlarına kadar pek çok patolojik sürece zemin hazırlayabilmektedir. Dolayısıyla mikrobiyom, modern tıbbın tanı, takip ve translasyonel tedavi stratejilerinde merkezî bir konuma sahiptir.

Güncel literatür, insan bağırsak mikrobiyomu ile löseminin (akut ve kronik formlar) başlangıcı, ilerlemesi, tümör mikroçevresi ve tedavi yanıtları arasında derin, çift yönlü ve karmaşık bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) gibi hematolojik malignitelerde gerek tanı anında gerekse tedavi sürecinde belirgin bir disbiyozis ve çeşitlilik kaybı görülmektedir. Sağlıklı bireylerde baskın olan ve kısa zincirli yağ asitleri üreten yararlı bakterilerde belirgin bir azalma tespit edilirken, hastane ortamına ve immünsüpresyona bağlı olarak fırsatçı patojenlerin aşırı çoğaldığı gözlenmiştir. Mikrobiyom lösemi patogenezini ve seyrini temel olarak immün sistem ve enflamasyon ekseni (TLR ve NF-κB sinyalleşmesi), metabolit kaymaları (kısa zincirli yağ asitleri eksenli eksiklikler ve protein katabolizması), safra asidi metabolizması ve kemoterapi ile hedefe yönelik tedavi yanıtları üzerinden etkilemektedir. Bu değişikliklerin hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılırken, preklinik kanıtlar bozulmamış bir mikrobiyomun lösemi gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Hematolojik malignitelerin tedavisinde uygulanan yoğun sitotoksik kemoterapilerle birlikte, tedavi sürecinde kaçınılmaz olarak kullanılan güçlü antibiyotikler, bağırsak ekosistemini derinden sarsarak mikrobiyom dengesinin bozulmasına ve komensal çeşitliliğin dramatik ölçüde azalmasına yol açmaktadır. Öte yandan, bağırsak mikrobiyomu yalnızca kemoterapiden etkilenen pasif bir hedef olmayıp, salgıladığı metabolitler ve enzimler aracılığıyla ilaçların farmakokinetiğini, tedavi yanıtını ve toksisite profillerini doğrudan değiştirebilme yeteneğine sahiptir. Çocukluk çağı onkolojisinde mikrobiyom yıkımının ve fırsatçı patojen baskınlığının nötropenik ateş, mukozit ve sepsis gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişiminde kritik birer risk belirteci olduğu anlaşılmaktadır. Bu doğrultuda akılcı antibiyotik yönetimi, bağırsak bariyerini koruyucu yaklaşımlar ve fekal mikrobiyota nakli gibi yeni nesil modülasyon stratejileri, tedavi başarısını artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmek adına güncel klinik araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır.

Mikrobiyota ve febril nötropeni ilişkisi, özellikle immünosupresyon ile intestinal bariyer hasarının kesiştiği noktada kritik bir araştırma alanıdır. Kemoterapi kaynaklı gastrointestinal mukozal hasar ve geniş spektrumlu antibiyotik maruziyeti, komensal çeşitliliği düşürerek derin bir disbiyozise yol açmakta; bu tablo *Enterococcus* ve *Proteobacteria* gibi patojenlerin aşırı çoğalmasına (enterik dominasyon) zemin hazırlamaktadır. Febril nötropeni vakalarının önemli bir kısmında bu bozulma sadece bir sonuç olmayıp, aksine *Akkermansia* gibi müsin degradasyonu yapan taksonların veya direnç genlerinin artışıyla birlikte sistemik inflamasyonu ve bakteriyel translokasyonu tetikleyerek febril atakları öngören güçlü birer prediktif biyobelirteç olabilmektedir. Non-enfeksiyöz febril nötropeni olguları kısa zincirli yağ asitleri üreten koruyucu taksonlar (*Lachnospiraceae* ve *Coprococcus*) ile karakterize metabolik ve ekolojik olarak daha dirençli bir ağ yapısı sergilerken, enfeksiyöz ve komplike seyirli tablolarda koruyucu metabolitlerin kaybı ile fragmente olmuş, patojen baskın bir ekosistem göze çarpmaktadır.

Mikrobiyom profillemesinin ve fekal metabolomik izlemenin klinik takibe entegrasyonu, standart febril nötropeni yönetim paradigmalarını değiştirebilecek potansiyele sahiptir. Patojen dominasyonunun veya spesifik mikrobiyal imzaların (müsin degradasyon dinamikleri) erken tespiti, infeksiyöz ve non-infeksiyöz ateş etiyolojisinin ayırt edilmesinde ve ampirik antibiyotik seçiminin hastaya özgü optimize edilmesinde kritik birer prediktif biyobelirteç görevi üstlenebilir. Öte yandan, hedefe yönelik diyet modülasyonları, prebiyotikler, seçici dekontaminasyon stratejileri veya gelecekte hastaya özel mikrobiyota restorasyon yaklaşımları (fekal mikrobiyota nakli ya da komensal konsorsiyumlar) ile mikrobiyomu düzenlemek; intestinal bariyer bütünlüğünü koruyarak bakteriyel translokasyonu ve sistemik inflamasyonu baskılamak, ayrıca kazanılmış antibiyotik direnci yükünü ve nötropenik komplikasyon riskini azaltmak yönünde umut vadeden bir tedavi ufku sunmaktadır.

# Nadir Faktör Eksikliklerine Model Olarak Faktör VII Eksikliğinde Tedavi Yönetimi

**Dr. Ekrem Ünal**[1,2]

[1]*Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep*
[2]*Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Gaziantep*

Kalıtsal Faktör VII (FVII) eksikliği, otozomal resesif geçiş gösteren ve kalıtsal nadir kanama bozuklukları arasında en sık görülen (yaklaşık %30–40) tablodur [1,2]. Genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık 1/500.000 olarak bildirilmekle birlikte, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde belirgin şekilde daha sık görülmektedir [1,2]. Laboratuvar incelemelerinde normal aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTZ) karşın izole protrombin zamanı (PZ) uzaması, FVII eksikliğinin temel ayırıcı laboratuvar bulgusunu oluşturur [3]. Klinik spektrum son derece geniştir; tamamen asemptomatik seyreden ve rastlantısal olarak saptanan olgulardan mukozal kanamalara, cerrahi sonrası kanamalara ve hatta yaşamı tehdit eden intrakraniyal veya gastrointestinal kanamalara kadar değişkenlik gösterebilir [3,4]. Plazma FVII düzeyi ile klinik kanama eğilimi arasındaki korelasyonun zayıf olması, klinik yönetimi ve tedavi kararını güçleştiren temel etkendir [3,6].

Kliniğimizde takip edilen 16 yaşındaki kız hasta, acil şartlarda gerçekleştirilen apandisit ve eş zamanlı rüptüre over kisti cerrahisi sonrasında rutin koagülasyon tetkiklerinde izole PZ uzaması saptanması nedeniyle hemostaz değerlendirmesi amacıyla tarafımıza sevk edildi. Öyküsünde adetin ilk gününde bayılmaya yol açacak kadar hipotansiyon geliştiği ve adetin 4 gününde bile çocuk bezi kulanımı gerektirecek kadar yoğun kanamasının olduğu öğrenildi. Koagülasyon tetkiklerinde aPTZ değeri referans aralığında, PZ ise belirgin derecede uzamış saptandı. İleri tetkiklerde plazma FVII aktivitesi %22 ile düşük bulundu; diğer pıhtılaşma faktör düzeyleri ve fibrinojen düzeyi normal sınırlarda saptandı. Yeni nesil dizileme ile yapılan koagülopati panelinde *F7* geninde c.1160T>C (p.Met387Thr) heterozigot, hastalığa yol açması muhtemel varyant saptandı. Muayenesinde aktif peteşi, purpura veya ekimoz izlenmeyen ve spontan kanama öyküsü bulunmayan hastada eşlik eden demir ve B12 vitamini eksiklikleri için tedavi verildi. FVII düzeyi, heterozigot varyant ve kanama öyküsünün bulunmaması göz önüne alınarak rutin profilaksi başlanmadı, hasta izleme alındı. Olası cerrahi, travma veya invaziv girişimler öncesinde uygulanmak üzere rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) ve antifibrinolitik (traneksamik asit) protokolü oluşturuldu; aile üyeleri için segregasyon analizi ve genetik danışmanlık planlandı.

FVII eksikliğinde güncel tedavi yönetimi, hastanın klinik fenotipine ve kanama risk durumuna göre bireyselleştirilmelidir [3,6]. Spontan kanaması olmayan veya FVII düzeyi hafif–orta derecede düşük olan olgularda rutin profilaktik faktör replasmanı önerilmemektedir [6]. Mukozal kanamalarda ve diş çekimi gibi minör girişimlerde traneksamik asit tek başına veya kısa süreli hemostatik destek olarak çoğu olguda yeterli olabilir. Cerrahi girişimlerde ve ciddi aktif kanamalarda ise ilk tercih rFVIIa'dır (eptakog alfa). rFVIIa'nın yarılanma ömrü kısa (2–3 saat) olduğu için cerrahi girişimlerde sık aralıklı dozlama protokolleri uygulanmalıdır. Taze donmuş plazma (TDP) veya protrombin kompleks konsantresi (PKK), rFVIIa'ya ulaşılamayan durumlarda; hacim yüklenmesi ve tromboz riski dikkate alınarak ikinci seçenek olarak değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, tedavi stratejisini belirlemede plazma FVII düzeylerinden ziyade hastanın kişisel ve ailesel kanama öyküsü ile *F7* genindeki spesifik varyant türü ana rehber olmalıdır. Edinsel nedenler (K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, antikoagülan kullanımı) dışlandıktan sonra izole PZ uzaması saptanan her olguda FVII eksikliği akla gelmeli; genetik tanı panelleriyle saptanan varyantlar tanı doğrulamasında ve ailevi risk değerlendirmesinde etkin biçimde kullanılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Faktör VII Eksikliği, İzole PZ Uzaması, F7 Geni, rFVIIa, Traneksamik Asit

**Kaynaklar**

1. Gök V, Pekpak Şahinoğlu E, Tokgöz H, Mutlu FT, Acıpayam C, Karaman K, et al. Rare coagulation factor deficiencies: multicenter experience with 188 cases. Çocuk Dergisi - Journal of Child. 2023;23(4):349-355.
2. Fışgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınç Y, Türker M, Timur C, et al. Rare coagulation disorders: a retrospective analysis of 156 patients in Turkey. Turk J Haematol. 2012;29(1):48-54.
3. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(7):703-710.
4. İnce Z, Bulut Ö, Tuğrul-Aksakal M, Ünüvar A, Devecioğlu Ö, Çoban A. Asymptomatic intracranial hemorrhage in a newborn with congenital factor VII deficiency and successful treatment with recombinant activated factor VII. Turk J Pediatr. 2018;60(5):562-565.
5. Zhang X, Wang S, Leng S, Feng Q, Zhang Y, Xu S, et al. Novel factor VII gene mutations in six families with hereditary coagulation factor VII deficiency. J Clin Lab Anal. 2021;35(9):e23905.
6. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. Thromb Res. 2020;196:590-602.

# Açıklanamayan Sitopeni: Ne Zaman Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Düşünelim?

**Dr. Ekrem Ünal**[1,2]

[1]*Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep*
[2]*Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Gaziantep*

Açıklanamayan, kronikleşen ve tedaviye dirençli sitopeniler, çocuk ve erişkin hematoloji pratiğinin en zorlu tanı gruplarından biridir. İmmün yıkım, viral infeksiyonlar, ilaçlar ve maligniteler ilk basamakta değerlendirilse de standart tedaviye yanıtsız, atipik seyirli ya da hemofagositoz, lenfoproliferasyon, otoimmün disregülasyon veya somatik anomalilerin eşlik ettiği olgularda kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları (KİYS) ve doğuştan immünite bozuklukları (IEI) düşünülmelidir [1–5]. Tanının gecikmesi uygunsuz immünsüpresif tedavilere, organ hasarına ve hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) gecikmesine yol açar.

KİYS'lerin klasik örneklerinde tanı hedefe yönelik testlere dayanır. Fanconi anemisinde (FA) başparmak/radius anomalileri, boy kısalığı, café-au-lait lekeleri ve makrositoz önemli ipuçlarıdır; tanı, diepoksibütan (DEB) ile kromozom kırılganlık testi ve gen analiziyle konur [6]. Diskeratozis konjenitada (DK) tırnak distrofisi, retiküler cilt pigmentasyonu ve oral lökoplaki klasik triadı oluşturur; lökosit alt gruplarında flow-FISH ile ölçülen telomer uzunluğunun yaşa göre 1. persentilin altında olması tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllük taşır [7]. Her iki hastalık da klasik fenotip olmadan, erişkinde açıklanamayan sitopeni veya MDS olarak da ortaya çıkabilir ve malignite riski taşır; bu nedenle özellikle 40 yaş altı açıklanamayan sitopenilerde dışlanmalıdır.

Erken başvuru yaşı, akraba evliliği veya erken bebek ölümü öyküsü, makrositoz/displazi, steroid ve IVIG'ye yanıtsız veya çabuk nüks eden otoimmün sitopeni, persiste EBV/CMV viremisi, immünoglobülin anormallikleri ile boy kısalığı, mikrosefali, tırnak/cilt anomalileri gibi ekstrahematolojik bulgular kalıtsal bir nedeni düşündürmelidir. Hedefli testlerin yanında NGS panelleri, genetik ve fonksiyonel immünolojik analizlerle genetik tanı konulmalı; mekanizmaya dayalı tedavi veya gerekli olgularda HKHN planlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Açıklanamayan Sitopeni, Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği, Fanconi Anemisi, Diskeratozis Konjenita, Doğuştan İmmünite Bozuklukları

## Kaynaklar

1. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
2. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoantibodies in immunodeficiency syndromes: The Janus faces of immune dysregulation. Blood Rev. 2022;55:100948.
3. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. Curr Opin Pediatr. 2019;31(6):882-889.
4. Dupré L, Boztug K, Pfajfer L. Actin Dynamics at the T Cell Synapse as Revealed by Immune-Related Actinopathies. Front Cell Dev Biol. 2021;9:665519.
5. Costagliola G, Cappelli B, Consolini R. Autoimmune Cytopenias in Primary Immunodeficiency Disorders: Pathogenesis and Treatment Strategies. J Clin Med. 2021;10(12):2652.
6. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):79-87. (Yazar listesini ekleyin.)
7. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. Blood. 2007;110(5):1439-1447.

## Dayanak ve dikkat edilecekler

IUIS 2022 güncellemesi sınıflamayı on tabloda toplar ve kemik iliği yetmezliği Tablo 9'dur. Bu tablo Fanconi, DKC, SDS ve DBA'yı kapsar. Aynı yapı 2019 güncellemesinden beri de var. 2024 güncellemesi yayımlandı ve 559 IEI tanımlıyor. Kaynak 1 olarak 2024 güncellemesini kullanmak daha güncel olur. Künyesini sayfadan tam alamadığım için eklemedim.

Kemik iliği yetmezliğinin IUIS tablosuna alınması, iki yöndeki yaklaşımı gerektirir diye yazdığım cümle benim çıkarımım. Kaynaklarda bu şekilde geçmiyor. Olduğu gibi mi bırakacağınıza, yumuşatacağınıza ya da çıkaracağınıza siz karar verin.

"Artık PİY olarak sınıflanıyor" ifadesini özette kullanmadım. Bu bilginin hangi güncellemeyle geldiğini kaynaklardan net doğrulayamadım. İsterseniz "güncel IUIS sınıflamasında" gibi nötr bir ifade de kullanabilirsiniz.

# DBBHL'de CAR-T Uzun Dönem Sonuçları: Gerçekten Kür mü?

**Elifcan ALADAĞ KARAKULAK**
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), agresif seyirli ancak kür potansiyeli bulunan hematolojik malignitelerden biridir. Bununla birlikte, primer refrakter veya erken relaps gelişen hastalarda geleneksel kurtarma tedavileriyle uzun dönem hastalık kontrolü sağlamak önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. CD19 hedefli kimerik antijen reseptörlü T hücre (CAR-T) tedavilerinin klinik pratiğe girmesi, relaps/refrakter DBBHL tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuş ve daha önce oldukça sınırlı tedavi seçeneklerine sahip hastalarda uzun süreli remisyon, hatta potansiyel kür olasılığını gündeme getirmiştir[1].

CAR-T tedavilerinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmede en önemli kanıtlardan biri ZUMA-1 çalışmasından elde edilmiştir. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) ile tedavi edilen 101 relaps/refrakter büyük B hücreli lenfoma hastasında objektif yanıt oranı %83, tam yanıt oranı ise %58 olarak bildirilmiştir. Medyan 63,1 aylık takipte beş yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %31,8, genel sağkalım (OS) %42,6 ve hastalık spesifik sağkalım %51 olarak bulunmuştur. Özellikle tam yanıt elde edilen hastalarda beş yıllık OS'nin %64,4'e ulaşması ve hastaların yaklaşık %30'unda beşinci yılda tam yanıtın devam etmesi, CAR-T tedavisinin belirli bir hasta grubunda kalıcı hastalık kontrolü sağlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca ikinci yılda olaysız sağkalımını sürdüren hastalarda beş yıllık OS'nin %92,3 olması, erken dönemde kalıcı yanıt elde edilmesinin uzun dönem prognoz açısından önemini ortaya koymaktadır[2].

CAR-T tedavisinin ikinci basamağa taşınmasıyla birlikte kür potansiyeli daha erken hastalık dönemlerinde değerlendirilmeye başlanmıştır. ZUMA-7 çalışmasında primer refrakter veya ilk basamak tedaviden sonraki 12 ay içinde relaps gelişen 359 hasta, axi-cel veya standart kurtarma kemoterapisi ve uygun hastalarda otolog kök hücre nakli yaklaşımına randomize edilmiştir. Medyan 47,2 aylık takipte dört yıllık OS, axi-cel grubunda %54,6, standart tedavi grubunda %46,0 olarak bulunmuş ve ölüm riskinde anlamlı azalma gösterilmiştir (HR: 0,73; p=0,03). Dört yıllık PFS oranları ise sırasıyla %41,8 ve %24,4 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, CAR-T tedavisinin yalnızca hastalık kontrolünü uzatmadığını, uygun hastalarda genel sağkalım avantajı da sağlayabildiğini göstermektedir[3].

Benzer şekilde, lisocabtagene maraleucel (liso-cel) ile yürütülen TRANSFORM çalışmasının üç yıllık takip sonuçları da ikinci basamak CAR-T tedavisinin etkinliğini desteklemektedir. Medyan 33,9 aylık takipte medyan olaysız sağkalım (EFS), liso-cel grubunda 29,5 ay, standart tedavi grubunda ise yalnızca 2,4 ay olarak bildirilmiştir (HR: 0,375). Üç yıllık PFS oranları sırasıyla %51 ve %26,5, OS oranları ise %63 ve %52 olarak bulunmuştur. Standart tedavi grubundaki hastaların önemli bir bölümünün daha sonra CAR-T tedavisine geçmesi, genel sağkalım sonuçlarının yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, ikinci basamak CAR-T tedavilerinde hastaların yaklaşık yarısının üç-dört yıllık dönemde progresyonsuz kalabilmesi, uzun süreli remisyon olasılığının erken tedavi basamaklarında daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir[4].

CAR-T tedavisinin gerçek kür potansiyeline ilişkin en güçlü kanıtlardan biri, 2026 yılında yayımlanan ve hastaların 10 yıllık sonuçlarını ortaya koyan uzun dönem takip çalışma-

sından elde edilmiştir. Tisagenlecleucel ile tedavi edilen 24 büyük B hücreli lenfoma hastasının değerlendirildiği bu çalışmada, medyan 10,1 yıllık takip sonunda 10 yıllık hastalıksız sağkalım %32 olarak bildirilmiş ve 5,4 yıldan sonra yeni bir relaps gözlenmemiştir. Bu bulgu, hastaların yaklaşık üçte birinde on yılı aşan kalıcı lenfoma kontrolünün mümkün olabileceğini göstermesi bakımından son derece önemlidir. [5]

Bu noktada temel soru, uzun süreli remisyonun gerçekten kür anlamına gelip gelmediğidir. CAR-T sonrası sağkalım eğrilerinde belirli bir dönemden sonra plato oluşması ve geç relapsların giderek azalması, hastaların bir bölümünde fonksiyonel kür olasılığını güçlü biçimde desteklemektedir. Ancak kür kavramı yalnızca lenfomanın ortadan kalkmasıyla sınırlı değildir. Hastalığa bağlı mortalitenin azalması, uzun dönem yaşam beklentisi ve tedaviye bağlı komplikasyonların da değerlendirilmesi gerekmektedir. 10 yıllık takip çalışmasında sekonder primer malignite kümülatif insidansı %21, relaps dışı mortalite ise %18 olarak bildirilmiştir. Uzamış sitopeniler, hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlar, immün sistemin yeniden yapılanmasındaki gecikmeler ve sekonder maligniteler, uzun süreli sağkalım elde edilen hastalarda giderek daha önemli hâle gelmektedir. Bu nedenle CAR-T tedavisinin gerçek başarısı yalnızca PFS veya OS ile değil, lenfomadan bağımsız yaşam beklentisi, geç toksisiteler ve yaşam kalitesi ile değerlendirilmelidir.

Diğer taraftan, hangi hastaların CAR-T tedavisi sonrasında kalıcı remisyon elde edeceğinin öngörülmesi hâlen önemli bir araştırma alanıdır. Tedavi öncesi metabolik tümör yükü, LDH düzeyi, hastalığın biyolojik özellikleri, erken metabolik yanıt ve CAR-T hücrelerinin ekspansiyon kapasitesi uzun dönem sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ve minimal rezidüel hastalık değerlendirmesi ise erken dönemde relaps riskini ve potansiyel kür olasılığını belirleyebilecek umut verici biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır[6].

Sonuç olarak, uzun dönem klinik çalışma verileri CD19 hedefli CAR-T tedavilerinin relaps/refrakter DBBHL'de hastaların anlamlı bir bölümüne kalıcı remisyon ve gerçek bir kür şansı sunduğunu göstermektedir. Beş yıllık takiplerde yaklaşık üçte birlik bir hasta grubunda progresyonsuz sağkalımın devam etmesi, ikinci basamak çalışmalarda daha yüksek uzun dönem hastalık kontrol oranlarının elde edilmesi ve 10 yıllık takipte geç relapsların oldukça sınırlı olması bu yaklaşımın küratif potansiyelini desteklemektedir.

**Kaynaklar**

1. Chong, E. A.; Tomasulo, E. B.; Barta, S. K. 2026 Update on the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Am J Hematol 2026, 101 (4), 832-863. DOI: 10.1002/ajh.70229 From NLM Medline.
2. Neelapu, S. S.; Jacobson, C. A.; Ghobadi, A.; Miklos, D. B.; Lekakis, L. J.; Oluwole, O. O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B. T.; Timmerman, J. M.; et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood 2023, 141 (19), 2307-2315. DOI: 10.1182/blood.2022018893 From NLM Medline.
3. Westin, J. R.; Oluwole, O. O.; Kersten, M. J.; Miklos, D. B.; Perales, M. A.; Ghobadi, A.; Rapoport, A. P.; Sureda, A.; Jacobson, C. A.; Farooq, U.; et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2023, 389 (2), 148-157. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665 From NLM Medline.
4. Kamdar, M.; Solomon, S. R.; Arnason, J.; Johnston, P. B.; Glass, B.; Bachanova, V.; Ibrahimi, S.; Mielke, S.; Mutsaers, P.; Hernandez-Ilizaliturri, F.; et al. Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study. J Clin Oncol 2025, 43 (24), 2671-2678. DOI: 10.1200/JCO-25-00399 From NLM Medline.
5. Ruella, M.; Paruzzo, L.; Chong, E. R.; Chong, E. A.; Landsburg, D. J.; Nasta, S. D.; Devi, P.; Michener, P.; Stella, F.; Carturan, A.; et al. Ten-Year Outcomes after CAR T-Cell Therapy for B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2026, 394 (24), 2440-2448. DOI: 10.1056/NEJMoa2518035 From NLM Medline.
6. Vercellino, L.; Di Blasi, R.; Kanoun, S.; Tessoulin, B.; Rossi, C.; D'Aveni-Piney, M.; Oberic, L.; Bodet-Milin, C.; Bories, P.; Olivier, P.; et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020, 4 (22), 5607-5615. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003001 From NLM Medline.

# Ehlers-Danlos Sendromu

**Dr. Emine TÜRKKAN**
*Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul*

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), eklem hipermobilitesi, deri hiperekstensibilitesi, yara iyileşmesinde gecikme, doku frajilitesi ve kanama eğilimi gibi bulgularla karakterize, kalıtsal bağ dokusu bozukluğunu içeren bir grup heterojen sendromdan oluşmaktadır. Uluslararası EDS konsorsiyumu 2017'de, klinik özellikler, moleküler ve genetik varyantlara dayalı uluslararası bir sınıflama ile 13 alt tip belirlemiştir. Genetik varyantı bilinmeyen tek alt tip eskiden tip III EDS diye adlandırılan hipermobil EDS'dir (hEDS) ve klinik kriterlerle tanı konulmaktadır. Günümüzde bu sınıflamaya bir alt tip (klasik benzeri tip 2 EDS) eklenerek alt tip sayısı 14"e ulaşmıştır. Eklem hipermobilitesi sendromu (EHS) ise hEDS ile benzer şekilde generalize eklem hipermobilitesi (GEH) ile seyreden, sık görülen bir klinik tablodur. Beighton skoru (0-9 arası), eklem hipermobilitesini değerlendirmede kullanılan güvenilir bir ölçektir. Revize EHS'de generalize eklem hipermobilitesi, 3 ayı geçen sürede, 4 veya fazla eklemde enflamasyon olmadan kronik ağrı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Günümüzde ise semptomatik eklem hipermobilitesi olan ve 2017 tanısal kriterleri ile hEDS tanısını karşılamayan bireyler için EHS terimi yerine hipermobilite spektrum bozukluğu (HSB) terimi kullanılmaktadır. EDS sıklığı dünya çapında 5000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir. Klasik tip ve hEDS en sık görülen tipler olup sıklıkları 1/2500-1/5000 arasında değişmektedir. Vasküler EDS (vEDS) prevalansı 1/10000-1/25000 arasında olup tüm EDS olgularının %5-10'unu kapsamaktadır. Diğer tipler daha nadirdir. hEDS kadınlarda erkeklere göre sıktır. EDS çeşitli derecelerde eklem hipermobilitesi, deride hiperekstensibilite, deride, yumuşak dokularda ve bazı iç organlarda frajilite (barsak perforasyonu, herniler ve arteriyel rüptürler), kolay morarma ile seyreder. EDS'nin bulguları Marfan sendromu veya osteogenezis imperfekta gibi diğer bağ dokusu bozuklukları ile benzerlik gösterir. vEDS'de özellikle tip III kollajen sentezindeki genetik defektler kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme, kanama atakları gibi bulgulara yol açar. Bu hastalar arteriyel anevrizma formasyonu, spontan arteriyel diseksiyon ve kadınlarda doğum ve puerperium döneminde kanamalara meyillidirler. Epistaksis, peteşi, hematüri, hemoptizi ve hemartroz genelde görülmez. vEDS'de deri ince, kırışık, kıvrımlıdır, morarma çok yaygın olabilir ve vasküler rüptür sonucu ölüm görülebilir. Vasküler komplikasyonlar nedeni ile en kötü prognoza sahip tiptir. Primer ölüm nedeni arterlerin diseksiyonu ve organ rüptürüdür. Tanı COL3A1 geninde mutasyon veya tip 3 kollajen defektinin gösterilmesi ile konur. Kollajenin hemostazda iki önemli görevi vardır. İlki kan damarlarının yapısal bütünlüğünü oluşturmadaki rolüdür. İkincisi ise damar bütünlüğü bozulduğunda primer hemostazı başlatmak için VWF ve trombositler için adezyon yüzeyi olarak görev almasıdır. Farklı araştırmalarda EDS'li hastalardan alınan kollajenin kontrol grubundakilere azalmış trombosit agregasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Trombositler, trombosit glikoprotein VI ve integrin α2β1 yoluyla kollajene bağlanırlar. Anormal veya azalmış GpVI olan hastalar kollajene bozulmuş yanıt verirler ve bu da hafif bir kanama eğilimine yol açar. EDS'de elektron mikroskopik inceleme ile trombosit yapısında anormallikler saptanmıştır. Trombosit fonksiyon bozuklukları genelde hafif kanama fenotipine yol açmasına rağmen, EDS'de kanama fenotipi daha şiddetli olabilir. EDS hastalarında kanamaların nedeni eklem hipermobilitesi, ince deri dokusu, kolay morarma, düşük faktör VIII düzeyi, düşük VWF düzeyi ve trombosit agregasyon bozukluğu olabilir. EDS'li hastalarda anlamlı trombosit fonksiyon anormallikleri saptanmıştır. Von Willebrand hastalığı

(VWH) EDS'li bir hastada koinsidantal olarak olabilir ve EDS olmayan bir bireye göre daha şiddetli kanama bozukluğu yaratabilir. EDS'li hastalarda hafif hemofili A, Faktör XI ve FXIII eksikliği gibi diğer doğumsal kanama bozuklukları ve edinsel von Willebrand sendromu da bildirilmiştir. Bu bildirilen olguların çoğu rastlantısal birliktelikler olup, kanama bozukluğunun herediter kollajen hastalığı ile birlikteliği kanama fenotipini ağırlaştırmaktadır. EDS hastalarında mast hücre aktivasyon bozukluğu (MHAB) bildirilmiştir. Mast hücrelerindeki granüllerden salınan triptaz, fibrinojenin α zincirini proteolizise uğratarak fibrinojeni trombin için uygun olmayan bir substrat haline getirir, bu da kanamayı artırır. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile histamin, heparin, vazoaktif intestinal polipeptid, prostanoidler, antitrombin, doku plazminojen aktivatörü, faktör VIII ve triptaz salınarak pro-enflamatuvar mediatörler olarak kanamada rol alırlar. Anormal kanamalar ve uzamış PZ/aPTZ ile prezente olan EDS hastalarında mastositoz ve anafilaksi görülebilir. TDP, trombosit transfüzyonu ve K vitamini gibi standart hemostatik tedaviler; mast hücre hiperaktivitesi ve kontrolsüz degranülasyonu olan hastalardaki kanama bulgularının tedavisinde yetersiz kalır. Nörolojik komorbidite olan hEDS de bazen plazmaferez ile tedavi edilebilir. Laboratuvar incelemelerinde, kanama zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı ve fibrinojen değerleri genellikle normaldir. Pozitif kapiller frajilite testi saptanabilir. Bazı hastalarda kanama zamanı uzamıştır. Trombositlerde yapısal veya fonksiyonel bozukluklar bildirilmiştir. Özellikle kollajenle trombosit agregasyonu bozulmuş bulunabilir. Tedavi seçenekleri EDS tipi ve kanama durumuna göre farklılık gösterebilir. DDAVP, endotelyal hücrelerden VWF salınımını artırarak trombositin subendotelyal bölgeye adezyonunu güçlendirir. Diş çekimi sonrası artmış kanama komplikasyonlarının engellenmesi için, aşırı kanama semptomları veya anlamlı perioperatif kanama öyküsü olan hastalarda perioperatif dönemde DDAVP ve antifibrinolitik kullanımı önerilir. hEDS'de kanama semptomları yaşla artar, ancak DDAVP yaşlı hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı komplikasyonlar ve eşlik eden renal yetmezlik, hipertansiyon, ateroskleroz nedeniyle daha az tercih edilen bir tedavidir. Rekombinant FVIIa ve traneksamik asit gibi ajanların kullanımı da bildirilmiştir. Ancak bu ajanların yaşla artan tromboz riski düşünülerek bu tedavi opsiyonları dikkatle değerlendirilmelidir. Bazı yazarlar kollajen çapraz bağlarını desteklemek ve böylece kapiller frajilite ve kanama semptomlarını azaltmak için C vitamini kürleri önermektedir. Doku frajilitesi olan hEDS ve klasik EDS olan hastalarda yaraların gerginlik olmadan sütürlerle kapatılması, sütürlerin normalden uzun süre tutulması, dikişler alındığında nazik davranılması önerilir. Aşırı menstrüel kanamanın tedavisi kişinin semptomlarına özeldir. Menstrüasyonun ilk 5 günü antifibrinolitikler, dismenore ile başvuranlarda oral kontraseptif ajanlar, mast hücre aktivasyon bozukluğu ve EDS olan hastalarda akut kanama tedavisi için mast hücre mediator blokörleri, stabilize edici ajanlar ve steroidler kullanılabilir. EDS'de eşlik eden kalıtsal kanama bozukluğu varsa, onun spesifik tedavisi ayrıca uygulanır. Kardiyoselektif bir beta-bloker olan Celiprolol, vEDS hastalarında vasküler olayları azaltmada umut verici bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir; bu tedavi, yaşam kalitesini iyileştirme ve vEDS ile ilişkili ciddi morbidite ve mortaliteyi hafifletme potansiyeline sahiptir. Günlük 100 mg dozla başlayıp 400 mg'a kadar kademeli olarak artırılan Celiprolol tedavisi ile, erişkinlerde arter diseksiyonları ve rüptürleri gibi majör vasküler olayların görülme sıklığının azaldığı, sağkalım oranlarında iyileşme ve akut arteriyel olaylara bağlı hastaneye yatışlarda azalma olduğu bildirilse de, çalışmalar arasında tedavi yanıtında farklılıklar ve baş dönmesi ya da hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenmişti. EDS da, gelecekteki araştırmalar; tedavi protokollerinin geliştirilmesine ve kapsamlı klinik kılavuzların oluşturulmasına odaklanmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:8-26.
2. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobile Ehlers Danlos Syndrome. Balkan Med J 2019;36:12-16.
3. Beighton P, de Paepe A, Danks D et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29:581-594.
4. Beighton P, de Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998;77:31-37.
5. Jesudas R, Chaudhury A, Laukaitis CM. An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. Haemophilia 2019;00:1–9.
6. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. Am J Hum Genet 2018;102:696-705.
7. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. Ann Rheum Dis 1967;26:419-425.
8. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis 1973;32:413-418
9. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. Clin Dermatol 2006;24:521-533.
10. Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:148-157.
11. Malfait F, Castori M, Francomano CA, et al. The Ehlers Danlos syndromes. Nat Rev Dis Primers 2020;30;6:64.
12. Steinmann B, Royce P, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Royce P, Steinmann B, (eds). Connective Tissue and Its Heritable Disorders, 2nd edition. Wiley-Liss, Inc, 2002.
13. Germain DP. Ehlers–Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis 2007;2:32 41.
14. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:70-115.
15. Knight DRT, Confiado SM, Bruno KA, et al. Establishing an Ehlers-Danlos Syndrome Clinic: Lessons Learned. SN Compr Clin Med 2022;4:138.
16. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008 Mar;22:165-89.
17. Jesudas R, Chaudhury A, Laukaitis CM. An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. Haemophilia 2019;25:558-566. 19. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA,(eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019.

18. Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:40-47.

19. Falcone GJ, Woo D. Genetics of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 2017;48:3420-3424.

20. Manon-Jensen T, Kjeld NG, Karsdal MA. Collagen-mediated hemostasis. J Thromb Haemost 2016;14:438-448.

21. Springer TA. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. Blood 2014;124:1412-1425.

22. Kashiwagi H, Riddle JM, Abraham JP, Frame B. Functional and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos Syndrome. Ann Intern Med 1965;63:249-254.

23. Español I, Hernández A, Pujol RM, et al. Type IV Ehlers-Danlos syndrome with platelet δ -storage pool disease. Ann Hematol 1998;77:47-50.

24. Onel D, Ulutin SB, Ulutin ON. Platelet defect in a case of Ehlers-Danlos syndrome. Acta Haematol 1973;50:238-244.

25. Bertin P, Treves R, Julia A, et al. Ann Rheum Dis 1989;48:953-956. 28. Busch A, Hoffjan S, Bergmann F, Hartung B, Jung H, Hanel D, Tzschach A, Kadar J, von Kodolitsch Y, Germer CT, Trobisch H, Strasser E, Wildenauer R. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration. Orphanet J Rare Dis 2016;11:111.

26. Artoni A, Bassotti A, Abbattista M,et al. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. J Thromb Haemost 2018;16:2425-2431.

27. Hall SA, Meier ER, Gupta S, et al. Clinical features of children, adolescents, and adults with coexisting hypermobility syndromes and von Willebrand disease. Pediatr Blood Cancer 2018;65:27370.

28. Clough V, MacFarlane IA, O'Connor J, Wood JK. Acquired von Willebrand's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome presenting with gastro-intestinal bleeding. Scand J Haematol 1979;22:305-310.

29. Bertin P, Treves R, Julia A, et al. Ehlers-Danlos syndrome, clotting disorders and muscular dystrophy. Ann Rheum Dis 1989;48:953-956.

30. Anstey A, Mayne K, Winter M, et al. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. Br J Dermatol 1991;125:155-163.

31. Gamba G, Gatti V, Longoni P, et al. Type IV Ehlers Danlos syndrome and factor IX deficiency: a case report. Haematologica 1986;71:139 141.

32. Umekoji A, Fukai K, Hosomi N, et al. Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome associated with mild haemophilia A. Clin Exp Dermatol 2009;34:101

33. Carvalhosa AB, Aouba A, Damaj G,et al. A French National Survey on Clotting Disorders in Mastocytosis. Medicine (Baltimore) 2015;94:1414.

34. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood 2008;112:946-956.

35. Seidel H, Molderings GJ, Oldenburg J, et al. Bleeding diathesis in patients with mast cell activation disease. Thromb Haemost 2011;106:987-989.

36. Araki M, Lin Y, Ono H, et al. Application of immunotherapy for neurological manifestations in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Ther Adv Neurol Disord 2018 18;11:1756286418793766.

37. Frick PG, Krafchuk JD. Studies of hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome. J Invest Dermatol 1956;26:453-457.

38. Mast KJ, Nunes ME, Ruymann FB, Kerlin BA. Desmopressin responsiveness in children with Ehlers-Danlos syndrome associated bleeding symptoms. Br J Haematol 2009;144:230-233.

39. Stine KC, Becton DL. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:156-158.

40. Faber P, Craig WL, Duncan JL, Holliday K. The successful use of recombinant factor VIIa in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:1277-1279.

41. Lindsay H, Lee-Kim YJ, Srivaths LV. Perioperative Hemostatic Management in Ehlers-Danlos Syndrome: A Report of 2 Cases and Literature Review. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:158-160.

42. Baban A, Castori M. Pharmacological resources, diagnostic approach and coordination of care in joint hypermobility-related disorders. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:689-703.

43. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:27-39.

44. Prieto-García A, Castells MC, Hansbro PM, Stevens RL. Mast cell-restricted tetramer-forming tryptases and their beneficial roles in hemostasis and blood coagulation. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:263-281.

45. Saputra, P.B.T.; Widiarti, W.; Siahaan, P.P.; et al. The Impact of Celiprolol in Vascular Ehlers–Danlos Syndrome: A Systematic Review of Current Evidence. Med. Sci. 2025, 13, 74.

# Yaygın Büyük B Hücreli Lenfomada CAR-T Sonrası Nüks Yönetimi

**Dr. Emre TEKGÜNDÜZ**[1,2]

[1]*Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul*
[2]*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesıı, İstanbul*

Birinci basamak tedaviye dirençli veya ilk 1 yılda nüks gelişen Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL) olgularında CAR-T hücre tedavisi standart yaklaşımdır. Bu hasta grubunda TRANSFORM ve ZUMA-7 çalışmalarının uzun dönem izlem sonuçları axi-cell ve liso-cell ile %42-52 düzeylerinde 4 yıllık progresyonsuz sağkalıma (PFS) ulaşılabildiğini göstermektedir.[1,2] Ancak bu hasta grubun yaklaşık yarısı CAR-T tedavisine istenilen yanıtı vermemektedir. LYSA grubunun ikinci basamak CAR-T sonrası nüks/progresyon gelişen 297 hasta üzerinde yaptığı gerçek yaşam verisini yansıtan DESCAR-T çalışmasında hastaların ancak %78'inin üçüncü basamak tedavi alabildiğini ve medyan genel sağkalımın (OS) 6.5 ay ile sınırlı olduğunu göstermiştir.[3] Prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubunda henüz tedavi ihtiyacının karşılanamadığı açıktır.

CAR-T tedavisi sonrası nüks/progresyon gelişen hasta grubunda yapılan analizinde ECOG (³ 1), LDH (³ 2 normalin üst değeri), Hgb (<10 g/dL), ekstranodal tutulum (³ 2) ve CAR-T sonrası progresyona kadar geçen süre (< 4 ay) prognozu olumsuz etkileyen değişkenler olarak ortaya çıkmıştır. Sayılan 5 değişkenin kullanıldığı post-CAR prognostik indeks risk faktörü sayısına göre hastaları dört gruba ayırmaktadır. Medyan OS süresine iyi risk grubunda (0-1) ulaşılamazken, orta-düşük (2), orta-yüksek (3) ve kötü risk (4,5) gruplarında bu süreler sırası ile 7.3, 5 ve 1.9 ay düzeyinde gerçekleşmiştir.[4]

## Tedavi Seçimini Belirleyen Değişkenler

Standart bir tedavi yaklaşımının olmadığı, kanıta dayalı verinin çok sınırlı olduğu bu hasta grubunda tedavi seçiminde göz önüne alınması gereken temel faktörler Tablo-1'de özetlenmiştir. Sayılan faktörlerin tümü birlikte değerlendirilerek her hasta için bireysel tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. CD-19 hedefli CAR-T tedavisi sonrası nüks gelişen olgularda %20-29 oranında CD-19 kaybı gelişmesi, farklı tutulum alanlarında tümör biyolojisinin aynı olmayabileceği akılcı hedef seçiminde göz önüne alınmalıdır.[5-7]

**Tablo 1.** CAR-T sonrası nüks/progrese DLBCL olgularında tedavi seçimini etkileyen faktörler

- Patolojik doğrulama
- CAR-T sonrası nüks zamanı (erken/geç)
- Hedef tespiti (CD19, CD20, CD22, antijen kaybı, ifade kaybı)
- İntratümöral heterojenite
- Kemik iliği rezervi
- Performans (hastalık ilişkili?)
- Eşlik eden hastalıklar
- Nüks sırasında hastalığın yaygınlığı (lokal/yaygın)
- Nüks kinetiği (agresif/yavaş)
- Tedavi seçeneklerine erişim
- Tedaviden beklenti

## Tedavi Seçenekleri

### *CD20XCD3 Bispesifik Antikorlar (CD20XCD3-BİTE)*

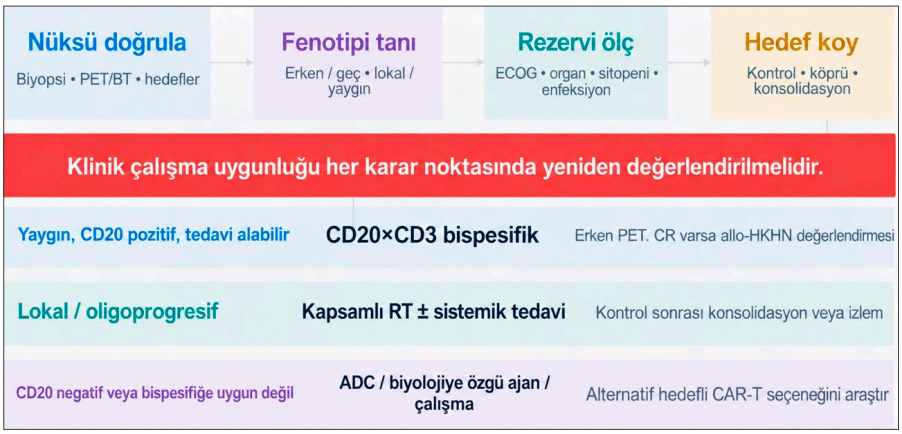
CD20xCD3 BiTE CAR-T sonrası CD-19 kaybı olan, ancak CD-20 ifadesi korunmuş, agresif nükslerde kullanıma hazır ve bu hasta grubunda prospektif verisi bulunan önemli bir tedavi seçeneğidir. İlgili hasta grubuna özel tasarlanmış, prospektif tek kollu, tarihsel kontrol grubu ile karşılaştırmalı faz-2 LYSA BiCAR (n: 46) çalışmasında kontrol (7.6 ay) grubuna kıyasla glofitamab (19.3 ay) monoterapisinin medyan OS avantajı görülmüştür.[8] Benzer şekilde aynı hasta grubunda odrenextamab monoterapisin değerlendirildiği faz-1 ELM-1 (n:60) çalışmasında medyan PFS ve OS süreleri sırası ile 4.8 ay ve 10.2 ay olarak gerçekleşmiştir.[9] BiTE tedavisinin etkisi ile CAR-T sonrası nüks/progresyon arası süre temel belirleyicidir. Shumilov ve ark. 92 CAR-T sonrası nüks olguda BiTE tedavisinin gerçek yaşam verileri bu noktaya işaret eder. Medyan PFS CAR-T sonrası nüks süresi £ 3 ay, 4-6 ay ve > 6 ay olan hastalarda sırası ile 2.2, 3.7 ve 10.5 ay olarak izlenmiştir.[10] 15 çalışma ve 1169 hastanın değerlendirildiği güncel metaanalizde CAR-T sonrası nüks olgularda CD20xCD3 BiTE ile %30 tam yanıta (CR) ulaşılmış ve 1 yıllık PFS %44 düzeyinde seyretmiştir.[11]

### *Monoklonal Antikorlar ve Antikor İLAÇ Konjugatları (ADC)*

CD-19 ifadesinin korunduğu olgularda loncastiximab ve hedef değişikliğinin planlandığı hastalarda polatuzumab vedotin seçenekleri kullanılabilir. CAR-T sonrası üçüncü basamakta loncastiximab kullanılan 95 hastanın geriye dönük analizinde %34 CR oranı umut vericidir.[12] CD-79b hedefleyen polatuzumab vedotin ile yapılan 57 hastanın geriye dönük çalışmada ise %44 nesnel yanıt, %14 CR ve 10 haftalık PFS sağlanmıştır.[13] Bu sonuçlar loncastiximab ve polatuzumab vedotinin seçilmiş hasta gruplarında köprü tedavi olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

### *Tutulu Alan Radyoterapisi*

Radyoterapi (RT) kullanımı CAR-T sonrası sınırlı alanda nüks görülen hastalarda tercih edilebilir. 54 hastalık bir analizde RT sonrası %84 oranında 1 yıllık lokal kontrol sağlanmıştır. Tüm bilinen hastalık bölgelerini kapsayan RT (19.1 ay) alanlarda medyan OS, yalnız bazı alanlara yönelik ışınlamadan (3 ay) daha iyi görünmüştür.[14] Ancak kapsamlı ışınlama yapılabilen hastaların çoğunda sınırlı evre hastalık olması nedeniyle OS farkı, radyoterapi alanlarının genişletilmesinin nedensel yararı gibi yorumlanamaz.




**Şekil 1.** CAR-T sonrası nüks/dirençli DLBCL olgularında tedavi algoritması önerisi

### *Allogeneik Kök Hücre Nakli*

Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), CAR-T sonrası başarısızlıkta seçilmiş hastalar için potansiyel uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilir. Zurko ve arkadaşlarının 88 hastalık serisinde bir yıllık OS %59, PFS %45, nüks dışı mortalite %22 ve nükss/progresyon %33 olarak bildirilmiştir. Nakil sırasında tam yanıt bulunması ve CAR-T ile nakil arasında daha az tedavi basamağı uygulanmış olması daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. Nakle CR ile giren hastalarda 1 yıllık PFS ve OS sırası ile %59 ve %67 olarak gerçekleşmiştir.[15] Barone ve arkadaşlarının çalışmasında CAR-T başarısızlığı sonrası BiTE kullanılan ve nakle uygun kabul edilen 35 hastanın 13'üne allo-HKHN uygulanmıştır. Bu küçük grupta medyan 18,4 aylık izlemde tüm hastaların hayatta ve tam yanıtta bulunması dikkat çekicidir. Ancak allo-HKHN yapılan 13 hastanın sonucu, başlangıçtaki 35 hastanın tamamına veya tüm post-CAR-T hastalara genellenemez.[16]

### *Farklı CAR-T Tedavisi*

CD-19 CAR-T tedavisi sonrası başarısızlıkta hedef değişikliği rasyonel bir yaklaşımdır. Bu hasta grubunda yapılan faz-1 çalışmada (n: 38) CD-22 CAR-T ile %53 CR oranlarına ulaşılmıştır. Bu ön sonuçlar tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bu hasta grubunda umut vericidir.[16]

## Sonuç

CAR-T sonrası nüks/dirençli DLBCL olgularının prognozu kötüdür ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Mümkün olan her durumda ilk seçenek hastaların uygun klinik çalışmaya yönlendirilmesidir. Bu hasta grubunda arayışlar tüm hızıyla sürmektedir. Golcadomide (faz 1/2 CC-99282-NHL-001), BMS-986458 (bifonksiyonel cereblon-bağımlı BCL-6 parçalayıcı), surovatamig (CD19xCD3 BiTE), englumafust alfa (CD19-4-1BBL kostimülatörü)/glofitamab kombinasyon, in vivo CAR-T, trispesifik (CD19xCD3xCD2; CD79xCD20xCD3) ve tetraspesifik antikorlar (CD19xCD20xCD3xCD28) gelecekte tedavi listesine eklenebilir. Tedavi seçeneklerini doğrudan karşılaştıran çalışmaların bulunmadığı bu noktada standart bir tedavi yaklaşımı sunulması mümkün görünmemektedir. Tablo-1'de belirtilen tüm faktörler birlikte değerlendirilerek hastaya özgü bireysel (haute couture) yaklaşım belirlenmelidir.

### Kaynaklar

1. Kamdar M, et al. J Clin Oncol 2025; 43: 2671-78.
2. Westin J, et al. N Engl J Med 2023; 389: 148-57.
3. Sesques P, et al. J HemaSphere 2026; 10: e70356.
4. Iacoboni G, et al. J Hematol Oncol 2024;17: 122.
5. Neelapu SS, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2531-44.
6. Schuster SJ, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2545-54.
7. Spiegel JY, et al. Nat Med 2021; 27: 1419-31.
8. Cartron G, et al. J Hematol Oncol. 2026; 19: 67.
9. Topp MS, et al. Blood 2025; 145: 1498-1509.
10. Shumilov E, et al. Blood Adv. 2025; 9: 3955-66.
11. Yuan N, et al. Ann Hematol 2026; 105: 319.
12. Epperla N, et al. Blood Cancer J. 2024; 14: 210.
13. Gouni S, et al. Blood Adv. 2022; 6: 2757-62.
14. Ababneh HS, et al. Haematologica. 2023; 108:2972-81.
15. Zurko J, et al. Haematologica. 2023; 108: 98-109.
16. Barone A, et al. Br J Haematol. 2025; 207: 956-64.

# Triple Negatif Miyeloproliferatif Neoplaziler: Gerçekten Farklı Bir Hastalık mı?

**Dr. Figen ATALAY**
*Yeditepe Üniversitesi, İstanbul*

Philadelphia kromozomu negatif klasik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN); polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozisi (PMF) kapsayan, hematopoetik kök hücre kökenli klonal hastalıklardır. Bu hastalıkların biyolojik ortak paydası sitokin reseptörleri üzerinden JAK–STAT sinyalinin kronik aktivasyonudur. JAK2, CALR ve MPL mutasyonları farklı moleküler başlangıç noktaları oluştursalar da sonuç, ligand bağımlılığının azalması veya ortadan kalkması ve proliferatif sinyalin süreklilik kazanmasıdır. JAK2 V617F, JAK2'nin JH2 psödokinaz domeninin baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak; MPL mutasyonları reseptörün spontan aktivasyonunu kolaylaştırarak; mutant CALR ise MPL'ye anormal bağlanma ve reseptör dimerizasyonu üzerinden aynı sinyal eksenine yakınsar [1].

Klasik driver mutasyonlar MPN biyolojisini açıklamak için temel olmakla birlikte genomik tablo JAK2–CALR–MPL üçlüsünden ibaret değildir. Epigenetik düzenleyiciler, RNA splicing genleri, RAS/MAPK yolu ve lösemik evrimle ilişkili genlerdeki ek somatik değişiklikler fenotipi, klonal evrimi, tedavi yanıtını ve prognozu belirgin biçimde etkiler [1,2]. Bu nedenle günümüzde MPN değerlendirmesi yalnız "hangi driver mutasyon var?" sorusundan "hangi klonal yapı, hangi biyolojik risk ve hangi klinik fenotip var?" sorusuna evrilmektedir.

## Triple-negatif MPN nasıl tanımlanmalıdır?

Triple-negatif (TN) MPN terimi, canonical JAK2, CALR ve MPL driver mutasyonlarının saptanmadığı ET veya PMF olguları için kullanılmaktadır. Yaklaşık %10 oranında ET ve PMF olgusunda klasik driver mutasyon gösterilemez [2]. Ancak bu tanımın en önemli sınırlaması, "negatifliğin" kullanılan yöntemin duyarlılığına bağımlı olmasıdır. ICC ve güncel moleküler yaklaşım, driver mutasyonların duyarlı yöntemlerle araştırılmasını; JAK2 V617F için yaklaşık %1'in altında, CALR/MPL için yaklaşık %1–3 düzeyinde varyant allel frekansı (VAF) duyarlılığı hedeflenmesini önermektedir [3,4]. İlk tarama negatif olduğunda noncanonical JAK2/MPL varyantlarının, başka klonal belirteçlerin, sitogenetik anomalilerin ve geniş myeloid NGS panelinin değerlendirilmesi gerekir.

Bu yaklaşımın klinik karşılığı "apparent triple-negative" ile "true triple-negative" ayrımıdır. Milosevic Feenstra ve arkadaşları bütün kodlayan bölgelerin incelenmesiyle klasik testlerde negatif kabul edilen olguların yaklaşık %10'unda exon 10 dışı MPL mutasyonları ve nadir JAK2 gain-of-function varyantları göstermiştir [5]. Cabagnols ve arkadaşları da düşük VAF JAK2 V617F ile MPL S204P, S505N, W515R ve diğer atipik MPL değişikliklerini ortaya koymuştur [6]. Dolayısıyla klasik hotspot panelinin negatifliği, biyolojik olarak driver bulunmadığı anlamına gelmez.

## Tanıda asıl güçlük: moleküler negatiflik mi, yanlış sınıflandırma mı?

TN-ET ve TN-PMF tanısı driver negatifliğinin ötesinde güçlü morfolojik doğrulama gerektirir. ET'de sekonder trombositoz nedenleri; enfeksiyon, inflamasyon, demir eksikliği, malignite, splenektomi/fonksiyonel aspleni ve rebound trombositoz dışlanmalıdır. Kemik iliğinde tipik ET morfolojisi gösterilmeden yalnız kalıcı trombositoz ve negatif driver paneline dayanarak TN-ET tanısı koymak güvenilir değildir. Gerçek yaşam kohortunda şüpheli 35 TN-ET hastasının yeniden taranmasında altı JAK2 V617F ve iki CALR pozitifliği saptanmış; kalan 27 hastanın 24'ünde hedefli NGS ile hiçbir mutasyon gösterilememiştir [7]. Bu çalışma bir taraftan eski taramaların driver mutasyonları kaçırabileceğini, diğer taraftan

NGS-negatif trombositozun her zaman klonal olmayabileceğini göstermektedir.

TN-PMF'de tanısal problem daha da belirgindir. Kemik iliği fibrozisi MPN'ye özgü değildir; otoimmün miyelofibrozis, enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar durumlar, lenfoid neoplaziler, metastatik kanser ve toksik miyelopatiler fibrozis oluşturabilir. Ayrıca MDS ile fibrozis ve MDS/MPN overlap neoplazileri TN-PMF ile karışabilir. Bu nedenle ICC'nin morfoloji, klinik özellik ve moleküler klonaliteyi birlikte değerlendiren yaklaşımı özellikle TN olgularda önemlidir [3]. Burada MPN-U ile TN-MPN ayrımı da kritiktir: TN hastada spesifik ET veya PMF tanısı morfolojik ve klinik olarak bellidir ancak canonical driver yoktur; MPN-U'da ise klonal bir MPN fenotipi vardır fakat hasta PV, ET veya PMF'nin tam tanı kriterlerine oturmaz.

## Driver dışı mutasyonların önemi

MPN'de ek somatik mutasyonlar "ikincil bilgi" değildir. TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2 ve IDH1/2 epigenetik/kromatin düzenlenmesini; SRSF2, U2AF1 ve SF3B1 RNA splicing'i; NRAS/KRAS, CBL ve SH2B3 sinyal yollarını etkiler. TP53 ve RUNX1 gibi değişiklikler ileri klonal evrim ve lösemik dönüşümle ilişkilidir [8]. Özellikle PMF'de ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 ve U2AF1-Q157 gibi yüksek moleküler risk mutasyonları sağkalım ve lösemisiz sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve moleküler risk modellerinin temelini oluşturur [8,9].

Bununla birlikte TET2, DNMT3A ve bazı ASXL1 değişiklikleri klonal hematopoez bağlamında da görülebilir; bu nedenle tek başına böyle bir mutasyonun gösterilmesi MPN tanısını kanıtlamaz. Mutasyonun VAF'ı, eşlik eden morfoloji, sitogenetik bulgular ve klinik fenotip birlikte yorumlanmalıdır. Triple-negatif grupta NGS'nin değeri bu nedenle iki yönlüdür: birincisi noncanonical driver veya başka klonal belirteci ortaya çıkarmak; ikincisi prognozu ve lösemik dönüşüm riskini daha iyi tanımlamak [2,4].

## TN-ET ve TN-PMF aynı biyolojik grup mudur?

Mevcut veriler bu soruya "hayır" yanıtını desteklemektedir. TN-ET çoğu seride daha genç yaşta görülen, daha indolent seyirli ve düşük transformasyon riski taşıyan bir fenotip olarak tanımlanırken; TN-PMF sitopeniler, olumsuz sitogenetik/moleküler özellikler ve daha yüksek lösemik dönüşüm riskiyle ilişkilidir [2]. Tarihsel geniş PMF kohortunda median genel sağkalım CALR-mutant hastalarda 17,7 yıl, JAK2-mutantlarda 9,2 yıl, MPL-mutantlarda 9,1 yıl iken TN-PMF'de 3,2 yıl bulunmuş ve lösemik dönüşüm sıklığı daha yüksek gözlenmiştir [10]. Ancak güncel bakış açısı, TN statüsünün tek başına kötü biyolojiyi açıklamayabileceğini; yanlış sınıflandırma, sitogenetik risk ve eşlik eden HMR mutasyonların bu ilişkiye önemli katkıda bulunduğunu vurgulamaktadır [2,8].

Dolayısıyla "triple-negative" tek bir hastalık tanımı değil, farklı biyolojik yolların kesiştiği heterojen bir moleküler kategoridir. Aynı etiket altındaki TN-ET ve TN-PMF'nin klinik seyri ve tanısal sorunları belirgin biçimde farklıdır.

## Tedavi yaklaşımı ve gelecekteki hedefler

Günümüzde TN statüsü tek başına tedavi seçtiren bir biyobelirteç değildir. TN-ET'de tedavinin temel hedefi klasik ET'de olduğu gibi trombozun önlenmesidir; aspirin ve sitoredüktif tedavi kararı yaş, tromboz öyküsü, semptomlar ve klinik risk çerçevesinde verilir [11]. TN-PMF'de ise semptom yükü, splenomegali, anemi/trombositopeni, klinik ve moleküler risk, sitogenetik özellikler ve allojenik kök hücre nakline uygunluk belirleyicidir. JAK2 mutasyonunun bulunmaması JAK inhibitörlerinin etkisiz olduğu anlamına gelmez; çünkü hedeflenen farmakolojik eksen çoğu olguda halen JAK–STAT sinyalidir [9]. Yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda moleküler risk modelleri ve sitogenetik değerlendirme nakil zamanlamasını desteklemektedir.

Gelecekteki tedavi hedefleri klasik driver'ın ötesine uzanmaktadır. Telomeraz inhibisyonu, BCL-2/BCL-xL ve MDM2/TP53 eksenleri, yeni kuşak JAK inhibitörleri ve mutant CALR'ye özgü immünolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır [8]. Ancak burada önemli bir paradoks vardır: JAK2- veya CALR-mutant MPN'de hedef giderek daha iyi tanımlanırken, gerçek TN-MPN'de ortak ve özgül bir hedef henüz yoktur. Bu nedenle TN-MPN'de yakın geleceğin en önemli adımı yeni ilaçtan önce daha doğru moleküler ayrıştırma, klonal mimarinin tanımlanması ve biyolojik olarak benzer hasta alt gruplarının seçilmesidir.

## Pratik yaklaşım ve sonuç

Şüpheli TN-ET/TN-PMF'de pratik yaklaşım beş basamakta özetlenebilir: abul etmek yerine test duyarlılığı, noncanonical driver'lar, geniş NGS, sitogenetik ve uzman hematopatolojik değerlendirme ile yeniden sorgulamak gerekir. Güncel yaklaşımın özeti üç kelimeyle ifade edilebilir: morfoloji, genom ve klinik. Gerçek TN-MPN'yi tanımlamak, hem doğru tanı ve prognoz hem de gelecekte biyolojiye dayalı tedavi geliştirilmesi için temel adımdır.

### Kaynaklar

1. Plo I, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2026;395:788-802. doi:10.1056/NEJMra2507867.
2. Boldrini V, Loscocco GG, Guglielmelli P, et al. Understanding Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms and Identifying Molecular Drivers. Curr Hematol Malig Rep. 2026;21:1. doi:10.1007/s11899-026-00770-9.
3. 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;140:1200-1228.
4. Chee A, Mead AJ. Molecular profiling in MPN: who should have it and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024:524-534.
5. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. Blood. 2016;127:325-332.
6. Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. Blood. 2016;127:333-342.
7. Michail O, McCallion P, McGimpsey J, et al. Mutational profiling in suspected triple-negative essential thrombocythaemia using targeted next-generation sequencing in a real-world cohort. J Clin Pathol. 2021;74:808-811.
8. Tashkandi H, Younes IE. Advances in Molecular Understanding of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis: Towards Precision Medicine. Cancers (Basel). 2024;16:1679.
9. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98:801-821.
10. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. Blood. 2014;124:1062-1069.
11. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:697-718.

# Myeloproliferatif Neoplazilerde Hastalık Gelişim ve Progresyonunun Moleküler ve Patolojik Temelleri

**Dr. Gürsel GÜNEŞ**
*Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara*

## Giriş ve sınıflama

BCR::ABL1-negatif MPN'ler (PV, ET ve PMF), hematopoetik kök hücre düzeyinde ortaya çıkan klonal hastalıklardır; kısa vadedeki başlıca risk trombozdur, uzun dönemde sekonder miyelofibroz, miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemiye dönüşüm görülebilir (1). Bu hastalıklar 1951'de Dameshek tarafından tek bir grup olarak tanımlanmış, 2005'te JAK2 V617F'nin saptanmasıyla genetik karakterizasyon dönemi başlamıştır (2).

2022'de iki ayrı sınıflama yayınlanmıştır: WHO 5. baskı ve Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC). Her ikisinde de PV, ET ve PMF için önceki WHO baskısındaki ana tanı ölçütleri korunmuş, yalnızca küçük düzenlemeler yapılmıştır (3). Erken PV'nin atlanmaması için cinsiyete göre düzenlenmiş hemoglobin/hematokrit eşikleri düşürülmüş ve kemik iliği morfolojisi majör tanı kriteri düzeyine yükseltilmiştir; pre-fibrotik PMF tanımı ise ICC'de güncellenmiş ve WHO 5. baskıda da büyük ölçüde benzer biçimde benimsenmiştir. İki sınıflama arasındaki dikkat çekici fark, WHO 5. baskının lökoeritroblastozu pre-PMF için minör ölçüt olarak kabul etmesidir (4). . Her iki sınıflama da tanıda genetik belirteçlerin temel rolünü kabul etmektedir.

## Sürücü mutasyonlar

*JAK2*, *CALR* ve *MPL* mutasyonları MPN'lerin yaklaşık %85–90'ında bulunur ve üçü de JAK2-STAT sinyalini kalıcı olarak aktive eder (2). Sürücü mutasyon, olguların yaklaşık %45'inde tek genetik anormalliktir; geri kalanında ise ek somatik mutasyonlar eşlik etmektedir ve bu oran miyelofibrozda özellikle yüksektir (5)

| ***Mutasyon*** | ***PV (%)*** | ***ET (%)*** | ***PMF (%)*** | ***Moleküler işlev*** |
|---|---|---|---|---|
| *JAK2* V617F (ekson 14) | ~95 | 50–60 | 50–60 | Sitokin sinyalini ileten non-reseptör tirozin kinaz |
| *JAK2* ekson 12 | 2–3 | – | – | Aynı kinaz; yalnızca PV'de |
| *CALR* (ekson 9) | <1 | 26 | 18–32 | ER şaperonu; MPL ile etkileşir |
| *MPL* (ekson 10) | <1 | 4 | 5–9 | Trombopoietin reseptörü |

**JAK2.** V617F mutasyonu psödokinaz bölgesinin kinaz bölgesi üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırır; sonuçta STAT1, STAT3 ve STAT5 ile PI3K/AKT ve MAPK yolakları aktive olur. Ekson 12 mutasyonları yalnızca PV'de görülür ve çoğunlukla trombositoz ya da lökositoz eşlik etmeyen belirgin eritrositozla seyreder (2)

**MPL.** Mutasyonlar ekson 10'da, çoğunlukla W515'tedir (W515L, W515K) ve ET ile PMF'de bulunur.

**CALR.** Tanımlanan 35'ten fazla mutasyonun vardır. En sık iki varyant tip 1 (olguların %44–53'ü) ve tip 2'dir (%32–42). Mutant CALR,; hem ER'de hem hücre yüzeyinde MPL ile ilişkilenerek MPL-JAK2 sinyalini aktive eder, bu da *CALR* ve *MPL* mutant MPN'lerin klinik olarak birbirine benzemesini açıklar (2). *CALR* mutant ET'de trombositoz daha belirgindir, hastalar daha gençtir ve tromboz daha seyrektir; PMF'de tip 1 *CALR* mutasyonu daha iyi prognoz ile ilişkilidir.

**Üçlü negatif hastalık.** *JAK2*, *CALR* ve *MPL* yönünden mutasyonsuz olgular PV'nin yaklaşık %2'sini, ET ve PMF'nin yaklaşık %10'unu oluşturur; duyarlılığı yüksek yöntemlerle bu olgularda sıklıkla düşük allel yüklü atipik sürücü mutasyonlar saptanır. Üçlü negatif PMF, mutant PMF gruplarına göre belirgin biçimde daha kötü seyirlidir; gerçek üçlü negatif ET ise tipik olarak genç kadınlarda ve iyi seyirli görülür (2).

## JAK-STAT sinyali ve hastalığın başlangıcı

Üç sürücü mutasyon da hematopoetik kök hücrede edinilir ve JAK2/STAT5 yolağını, ayrıca STAT3, PI3K-AKT ve MEK-ERK yolaklarını paralel veya ardışık olarak aktive eder (1). Mutasyonun hangi gende olduğu, etkilenen hücre tiplerini de belirler: *MPL* mutasyonları reseptörü taşıyan, ağırlıklı olarak megakaryositik serideki hücreleri etkilerken, *JAK2* mutasyonları hemen tüm hematopoetik hücrelerin sinyalini değiştirir.

**Gen dozu ve fenotip.** Aynı JAK2 V617F mutasyonunun PV, ET ve PMF gibi farklı tablolara nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılmış değildir. Düşük mutant allel yükü daha çok ET, yüksek yük ise daha çok PV ile birlikte görülür; PV klonu sıklıkla V617F için homozigottur, ET'de ise V617F çoğunlukla heterozigottur (2). Retrospektif çalışmalarda homozigot veya yüksek allel yüklü PV'nin miyelofibroza ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6)

**Genomik instabilite.** JAK2 V617F kök hücrelerde hücre bölünmesini hızlandırır ve DNA hasarını artırır; bu durum p53 gibi kontrol noktası düzenleyicilerinin kaybı için seçici baskı yaratabilir. (5). Tek başına sürücü mutasyonu varlığı klonal genişleme için gerekli ancak ikincil transformasyon için yeterli değildir.

**Uzun latent dönem.** Çalışmalar sürücü mutasyonların klinik tablodan onlarca yıl önce edinilebildiğini, bazı olgularda *JAK2* mutasyonunun kordon kanında bile saptanabildiğini göstermiştir (1). JAK2 V617F klonlarının büyümesi bireyler arasında çok değişkendir: MPN tanısından yıllar önce örneği bulunan hastalarda JAK2 V617F allel yükü yıllık %0,36 ile %6,20 arasında artmıştır (2);

**Germline yatkınlık.** 46/1 (GGCC) haplotipi, MPN için bilinen en güçlü germline yatkınlık faktörüdür ve riski 3–4 kat artırır; somatik JAK2 V617F tipik olarak bu yatkınlık alleli ile aynı kromozomda (cis) bulunur. *TERT*, *MECOM*, *TET2* ve *SH2B3* (*LNK*) çevresinde de yatkınlık alelleri tanımlanmıştır (2).

| *Gen* | *İşlev* | *PV (%)* | *ET (%)* | *PMF (%)* |
|---|---|---|---|---|
| TET2 | DNA demetilasyonu | 19–22 | 5–16 | 10–18 |
| DNMT3A | De novo DNA metilasyonu | 2–7 | 0–9 | 3–15 |
| ASXL1 (HMR) | Polycomb/kromatin yeniden şekillenmesi | 3–12 | 1–11 | 13–37 |
| EZH2 (HMR) | PRC2, H3K27 metilasyonu | 0–3 | 1–3 | 1–9 |
| IDH1/2 (HMR) | 2-hidroksiglutarat üretimi | 2 | 1 | 0–6 |
| SRSF2 (HMR) | mRNA splicing | 3 | 2 | 8–18 |
| U2AF1 | mRNA splicing | <1 | 1 | 6–16 |
| SF3B1 | mRNA splicing | 3 | 5 | 6–10 |
| N/KRAS | MAPK sinyali | 0–1 | <1 | 3–4 |
| CBL | JAK2'yi düzenleyen E3 ubikuitin ligaz | 1 | 1 | 4–7 |
| TP53 | DNA hasarı yanıtı | 1 | 2–6 | 1 |

## Ek somatik mutasyonlar ve klonal evolüsyon

MPN'li hastaların yarısından fazlası miyeloid kanserlerde sık mutasyona uğrayan genlerde ek mutasyonlar taşır; bu mutasyonların sıklığı yaşla artar ve en çok mutasyon PMF'de görülür. Etkilenen genler ağırlıklı olarak epigenetik düzenleyiciler ve mRNA splicing faktörleridir (2).

**Mutasyon sırası.** Ek mutasyonlar sürücüden sonra edinilebildiği gibi, sürücü mutasyon klonal hematopoezde sık görülen *TET2* veya *DNMT3A* gibi genlerde daha önce mutasyon taşıyan hücrelerde de ortaya çıkabilir (1). *DNMT3A*, *TET2* ve *ASXL1* (DTA) mutasyonları yaşa bağlı klonal hematopoezin %90'ından fazlasını oluşturur ve kendini yenileme lehine bir denge sağlar (5). Sıra fenotipi etkiler. Sürücüden önce edinilen *TET2* mutasyonları olgun hücre genişlemesini azaltıp daha hafif bir tablo oluştururken sürücüden sonra edinildiğinde kök hücre genişlemesini kolaylaştırır; *DNMT3A* için de benzer bir sıra etkisi bildirilmiştir (5). PMF'nin daha çok önceden *DNMT3A* mutasyonu bulunan JAK2 V617F klonlarından geliştiği, geç *DNMT3A* kazanımı durumunda ise PV veya ET'nin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (2)).

**Fibrozisi ve transformasyonu hızlandıran mutasyonlar.** Fare modellerinde *EZH2* kaybı JAK2 V617F ile birlikte miyelofibrozu hızlandırır ve megakaryosit farklılaşmasını artırır; *ASXL1* kaybı da JAK2 V617F varlığında miyelofibroz başlangıcını öne çeker. Buna karşılık *TET2* kaybının farede miyelofibroz oluşturmadığı bildirilmiştir (5). İnsanlarda *EZH2* mutasyonu daha ağır kemik iliği fibrozu ve kötü sağkalımla, *SRSF2* mutasyonu lösemik transformasyon riskinde artışla, *IDH1/2* mutasyonu ise PMF'de erken transformasyon ve kısa sağkalımla ilişkilidir (2).

**TP53.** *TP53* mutasyonları genellikle hastalığın geç evresinde, sürücü taşıyan bir klonda edinilir ve çoğunlukla iki alleli de etkiler; bu ya bağımsız iki mutasyonla ya da 17p'de üniparental dizomi ile olur. Transformasyon sırasında hastaların %35'ine varan oranda saptanır (2). Farede *TP53* kaybı bir JAK2 sürücüsü ile birleştiğinde, önce MPN fazı yaşandıktan sonra AML geliştirir (5).

**Klonal mimari.** Tek hücre dizilemesi, MPN'lerde klonal mimarinin çoğunlukla dallanan tipte olduğunu ve her hastada birden fazla alt klonun bir arada bulunduğunu göstermiştir; ayrıca sürücü taşımayan, yalnızca *TET2*, *DNMT3A* gibi klonal hematopoez mutasyonlarını içeren klonlar MPN hücreleriyle paralel ortaya çıkabilir (1). Mutasyon sayısının kendisi de olumsuz bir prognostik faktördür; tanı anındaki yüksek moleküler risk (HMR) mutasyon sayısı, MPN alt tipinden bağımsız olarak transformasyon riskiyle ilişkilidir (1).

## Epigenetik Değişiklikler, İnflamasyon ve Kemik İliği Mikroçevresi

MPN'de mutant klon yalnızca kendi çoğalmasını değil, çevresini de değiştirir. Bu etkileşim, hastalığın fibrotik ve lösemik evrelere ilerlemesinde klonal evrim kadar belirleyicidir.

| *Tanı* | *Selülarite ve hücre dizileri* | *Megakaryositler* | *Fibroz* |
|---|---|---|---|
| PV | Artmış selülarite; panmiyelozis | Pleomorfik, olgun | MF-0 veya MF-1 |
| ET | Normoselüler; megakaryositik artış, granülosit ve eritroid dizide artış yok | Büyük–dev, olgun, derin loblu çekirdekli; tek tek veya gevşek kümeler | Yok; nadir MF-1 |
| Pre-fibrotik PMF | Artmış selülarite, granülositik proliferasyon, azalmış eritropoez | Atipik; sık kümeler, hiperkromatik, bulut benzeri çekirdek, olgunlaşma kusuru | MF-1'den fazla retikülin fibrozu yok |
| Aşikâr (fibrotik) PMF | Artmış selülarite, granülositik proliferasyon, sıklıkla azalmış eritropoez | Atipik, sık kümeler | Retikülin ve/veya kollajen fibrozu (MF-2 veya MF-3) |

**Kronik inflamasyon.** JAK2 mutant hücreler inflamatuvar bir mikroçevre oluşturabilir; bu ortam mutajenezi artırabilir ve özellikle p53 kaybı için seçici üstünlük sağlayabilir (5). Tek hücre çalışmalarında JAK2 V617F taşıyan progenitörlerde NF-κB ve JUN/FOS bağlanma motiflerine açık kromatin ile proinflamatuvar bir imza görülmüş, *TP53* mutant hücrelerin de inflamasyonu destekleyen bir transkripsiyon profili taşıdığı bildirilmiştir (1). Fare modellerinde IL-1β ve IL-13, JAK2 V617F mutant hücrelerin klonal genişlemesini ve kemik iliği fibrozunu destekleyen başlıca etkenler arasında gösterilmiştir (1). İnsan MPN'sinde miyelofibroz oluşumuyla ilişkilendirilen mediyatörler arasında IL-1β, IL-8, IL-6, TNF-α, CCL2, lipokalin-2, onkostatin-M, PDGF, FGF, VEGF ve IL-13 sayılmaktadır (6).

**Megakaryosit ve TGF-β.** Anormal megakaryopoez her üç MPN'nin patolojik özelliğidir; megakaryosit hiperplazisi ve displazisi, TGF-β1 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve proteazların salınımıyla kemik iliği fibrozunun gelişimine katkıda bulunur (7). TGF-β1 miyelofibrozun ana mediyatörü kabul edilir; TGF-β'nın başlıca kaynaklarından biri megakaryosit ve trombositlerdir.

**Stromal hücreler.** Fare modellerinde Osx-Cre ile hedeflenen mezenkimal stromal hücrelerde TGF-β sinyalinin kaybı, hem MPL W515L hem Jak2 V617F modellerinde miyelofibroz gelişimini önlemiş, ancak bozulmuş hematopoetik nişi düzeltmemiştir; fibrotik yanıt SMAD4'ten bağımsız, JNK bağımlı bir yolla iletilir (8). Perivasküler ve endosteal Gli1+ mezenkimal stromal hücreler kemik iliği fibrozunun başlıca hücresel kaynağı olarak tanımlanmıştır (9). Alarmin kompleksi S100A8/S100A9'un fibrozisi tetikleyen stromal hücrelerde rol oynadığı gösterilmiş; hematopoetik kompartmanda S100A9'un genetik olarak silinmesi fare modelinde fibrozu normalleştirmiş, böylece enflamatuvar sinyalin hematopoetik kökenli olduğu vurgulanmıştır (10).

**Fibrotik stromanın moleküler profili.** MF hastalarından elde edilen stromal hücreler IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, CCL2 ve PDGF gibi sitokinleri ve yüksek düzeyde TGF-β1, -β2 ve -β3 salgılar; transkripsiyon düzeyinde osteoblast farklılaşmasına, adipositik farklılaşmanın azalmasına doğru bir yönelim ve WNT sinyalinde zenginleşme gösterir. Aynı çalışmada fibrotik stromal hücrelerin hiçbirinde MPN sürücü mutasyonu saptanmamış; JAK2 V617F taşıyan hücre hattıyla ko-kültür, normal stromal hücrelerde fibrozla ilişkili *HOXB7* ve *ACTA2* ifadesini artırmıştır. Bu bulgular TGF-β/WNT/HOXB7 ekseni ile açıklanmıştır (6). Bu sonuçlar fibrozun, mutant klonun salgıladığı faktörlerle yeniden programlanan klonal olmayan stroma üzerinden ilerlediğini düşündürmektedir, ancak stromal ve endotelyal öncülerin bir kısmının klonal olabileceği ihtimali de tartışılmaktadır (11).

**Epigenetik katman.** JAK2 V617F'nin kendisi de epigenetik işlevlere sahiptir: PRMT5'i fosforile ederek metiltransferaz aktivitesini azalttığı ve çekirdeğe yerleşip histon H3 fosforilasyonunu etkileyebildiği bildirilmiştir (2). Epigenetik düzenleyici mutasyonlarla (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*) birleşen bu etkilerin inflamasyonla bağlantılı olduğu, fare modelinde *DNMT3a* kaybının JAK2 V617F ile birlikte TNF-α sinyalinde artış ve daha erken miyelofibroz başlangıcıyla ilişkilenmesiyle desteklenmektedir (5).

## Patolojik Temel: Kemik İliği ve Dalak

MPN'lerde tanı ve evreleme, mutasyon analizine olduğu kadar kemik iliği biyopsisinin morfolojisine de dayanır. Ayırt edici bulgular hücre dizilerinin dağılımı, megakaryosit atipisi ve fibrozis derecesidir.

**Megakaryosit atipisi.** Pre-fibrotik PMF'de megakaryositler diğer tüm MPN'lere göre daha atipiktir: genellikle sinüzoidlere ve kemik trabeküllerine bitişik sık kümeler oluşturur, çekirdek-sitoplazma oranı bozulmuştur, hiperkromatik, bulböz veya bulut benzeri çekirdekler ve çıplak çekirdekler sık görülür. ET ile pre-fibrotik PMF'yi ayırmada en iyi ayırt edici megakaryosit ölçütleri artmış çekirdek-sitoplazma oranı, bulut benzeri çekirdek, hiperkromatik-displastik çekirdek, paratrabeküler yerleşim ve sıkı kümelerdir. Postpolisitemik ve postesansiyel miyelofibroz morfolojik olarak PMF'den ayırt edilemez.

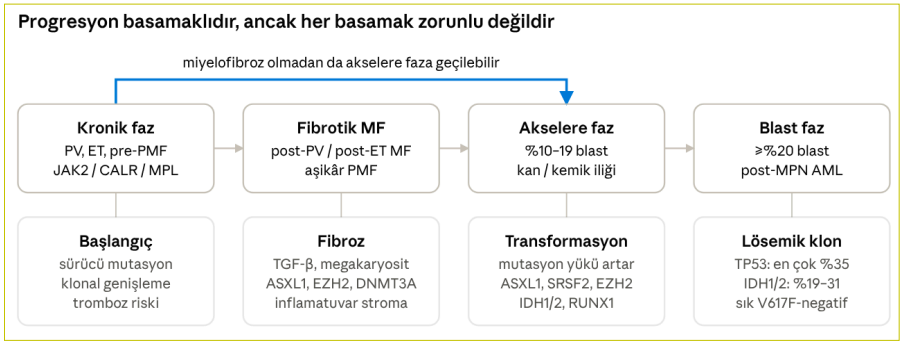
**Fibroz derecelendirmesi.** WHO, Avrupa konsensus ölçeğini kullanır: MF-0, kesişimi olmayan dağınık doğrusal retikülin (normal kemik iliği); MF-1, özellikle perivasküler alanlarda çok sayıda kesişimi olan gevşek retikülin ağı; MF-2, yaygın ve yoğun retikülin artışı, yer yer fokal kollajen demetleri ve/veya fokal osteoskleroz; MF-3, yaygın ve yoğun retikülin artışına kalın kollajen demetlerinin ve genellikle osteosklerozun eşlik etmesi.

**Moleküler ilişki.** Bir PMF kohortunda yüksek moleküler riskli (HMR) olgu oranı fibroz derecesiyle birlikte artmıştır: MF-0'da %16, MF-1'de %25,6, MF-2'de %33,7 ve MF-3'te %44,7; iki veya daha fazla HMR geni mutant olan hastalar tercihen MF-2 veya MF-3 grubunda yer almıştır..

**Fibroz ve kemik.** Kemik iliği fibrozuna osteoskleroz ve neoanjiyogenez eşlik edebilir; stromal ve endotelyal hücrelerden artmış osteoprotegerin üretiminin dengesiz osteoblast proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Hastalık ilerledikçe fibroz; ekstramedüller hematopoezi, dalak büyümesini, anemiyi ve trombositopeniyi beraberinde getirir (7).

### Hastalık progresyonu

MPN'lerde hastalık kronik fazdan fibrotik evreye, oradan akselere ve blast faza doğru ilerleyebilir; ancak bu yol zorunlu değildir. Hastalar miyelofibrozla ilk kez başvurabilir, akselere veya blast faza önceki bir MF tanısı olmadan geçilebilir ve PV ile ET'de kronik faz onlarca yıl sürebilir. MPN'li hastaların %40'a varanında yaşam boyunca bir ilerleme görülür (5).




| *Model* | *Kullanım* | *Moleküler bileşenler* | *Diğer bileşenler* |
|---|---|---|---|
| MIPSS70 | PMF, ≤70 yaş | CALR tip 1/benzeri mutasyonun yokluğu; ≥2 HMR mutasyonu (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2) | Konstitüsyonel semptom, Hb <10 g/dL, lökosit >25 ×10$^9$/L, trombosit <100 ×10$^9$/L, dolaşan blast ≥%2, fibroz ≥MF-2 |
| MIPSS70+ v2.0 | PMF, ≤70 yaş | Aynı bileşenler; U2AF1 Q157 de HMR sayılır | Karyotip (yüksek ve çok yüksek risk), ayarlı Hb eşikleri |
| GIPSS | PMF | CALR tip 1/benzeri mutasyonun yokluğu; ASXL1, SRSF2, U2AF1 Q157 | Yalnızca karyotip; klinik değişken yok |
| MYSEC-PM | Post-PV/ET MF | CALR mutasyonunun yokluğu | Yaş, Hb <11 g/dL, dolaşan blast ≥%3, trombosit <150 ×10$^9$/L, semptom |

Akselere faz kan veya kemik iliğinde %10–19, blast faz ise ≥%20 blast ile tanımlanır (5)).

**İlerleme hızları.** Hız tahminleri kohorta ve takip süresine göre belirgin biçimde değişir. PV'de zaman içinde post-PV miyelofibroz yaklaşık %15 oranında, on yıl içinde akselere/blast faz ise yaklaşık %3 oranında bildirilmiştir; uzun dönemde ise PV'de sekonder lösemiye ilerleme %15'e, post-PV miyelofibrozda %25'e varan oranlarda belirtilmektedir (5). Klasik MPN'ler arasında blast transformasyon riski en yüksek grup miyelofibrozdur ve yaklaşık %20 düzeyindedir.

**Fibrotik ilerleme.** Retrospektif çalışmalarda homozigot veya yüksek allel yüklü JAK2 V617F taşıyan PV'li hastaların miyelofibroza ilerleme olasılığı daha yüksek, post-ET miyelofibrozda ise ASXL1 ve EZH2 gibi ek mutasyonlar daha sık bulunmuştur. Ancak miyelofibroza evrimle tek bir somatik mutasyon ilişkilendirilememiş, bu da mikroçevre değişikliklerine odaklanılmasına yol açmıştır (6).

**Lösemik transformasyon.** *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* ve *IDH1/2* mutasyonları PMF'de lösemik transformasyon riskini artırır (2). Blast fazda *IDH1/2* mutasyonları %19–31, *TP53* değişiklikleri transformasyon sırasında %35'e varan oranda saptanır; blastik hücreler sıklıkla JAK2 V617F için negatiftir. Bu, lösemik klonun ya JAK2 V617F'den önce edinilen mutasyonlar taşıyan bir alt klondan ya da bağımsız bir klondan doğabileceğini düşündürür; buna karşın sürücü pozitif lösemi, post-MPN AML olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur, yani doğrusal evrim daha sık görülen bir yoldur (5). Transformasyondan sorumlu klon çoğu kez kronik fazda düşük düzeyde zaten bulunur ve zamanla diğer klonların önüne geçer (1). Düşük allel yüklü *TP53* mutasyonları uzun süre sabit kalıp, kalan yabanıl alelin kaybından sonra genişleyerek geç AML transformasyonuna yol açabilir (5).

## Moleküler risk sınıflaması ve tedaviye yansımaları

Moleküler bulgular artık prognoz tahmininin ve tedavi seçiminin parçasıdır. Mutasyon sayısı, TP53 dışında, kronik, akselere ve blast fazda kötü sonucun en iyi genetik öngördürücüsüdür (5)).

PV ve ET için de moleküler modeller vardır: PV'de *ASXL1*, *SRSF2* ve *IDH2* mutasyonları genel ve lösemisiz sağkalımı kısaltır ve *SRSF2* MIPSS-PV'ye girmiştir; ET'de *SH2B3*, *SF3B1*, *U2AF1*, *TP53*, *IDH2* ve *EZH2* mutasyonları daha kötü genel sağkalımla ilişkilidir (5). Fransız MPN grubunun 479 miyelofibrozlu hastadan oluşan serisinde dört prognostik grup ayrılmıştır: *TP53* mutantlar (medyan genel sağkalım 20 ay), en az bir yüksek riskli mutasyon taşıyanlar (*EZH2*, *CBL*, *U2AF1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *NRAS*, *KRAS*; 49 ay), yalnızca *ASXL1* mutantlar (90 ay) ve diğerleri (116 ay)(5).

**Hedefe yönelik tedavi.** JAK2 inhibitörleri mutant alleli seçici olarak hedeflemez; bu nedenle *CALR* veya *MPL* mutant ve üçlü negatif hastalarda da JAK-STAT sinyalini baskılar (2). HMR mutasyonları ruksolitinib yanıtını engellemez ancak yanıtın süresini kısaltabilir.Çalışmalar arasında tutarsızlık vardır: COMFORT-II alt analizinde HMR mutasyonu taşıyanlar ruksolitinibden benzer yarar görmüş, başka bir seride *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* mutasyonları veya ≥3 mutasyon daha düşük dalak yanıtı ve daha kısa sağkalımla ilişkilenmiştir. *RAS* yolağı ve *CBL* mutasyonları ise JAK inhibitörü direncinde öne çıkar (5).

**Tedavinin klonal seçilime etkisi.** Kronik tedaviler klonal evrimi şekillendirebilir. 1.500 hastalık bir kohortta hidroksiüre *TP53* mutant klonların, interferon alfa ise *DNMT3A* mutant klonların genişlemesiyle ilişkilendirilmiştir (1). DALIAH çalışmasında 24. ayda hastaların %24'ünde tedaviyle ortaya çıkan mutasyon saptanmış; interferon alanlarda çoğunlukla DTA mutasyonları, hidroksiüre alanlarda *TP53* ve *PPM1D* edinilmiştir (5). Miyelofibrozda ruksolitinib ve hidroksiüre kollarında benzer klonal evrim oranları görülmüş, bu da evrimin tedaviden çok hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (5).

**Alojenik kök hücre nakli.** Halen MPN için potansiyel olarak küratif tek tedavidir. Nakil sonuçları üzerinde ≥3 ek mutasyon ve *ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *IDH2*, *U2AF1* mutasyonlarının olumsuz etkisi bildirilmiş, ancak her çalışma bunu doğrulamamıştır; MTSS modelinde *ASXL1* mutasyonu ve CALR/MPL dışı sürücü genotipi bağımsız belirleyicidir (5).

**Araştırılan hedefler.** Mutant CALR'nin klona özgü bir hedef olabilir; PRMT5 ve BRD4 inhibisyonu gibi epigenetik yaklaşımlar ve JAK inhibisyonu ile kombinasyonlar klinik öncesi veya erken aşamadadır (2). Fibrotik stromaya yönelik olarak TGF-β/WNT/HOXB7 ekseni (6) ve alarmin S100A8/S100A9 sinyalinin inhibisyonu (10) fare veya hücre modellerinde fibrozu azaltmıştır, bunlar henüz klinik doğrulanmış hedefler değildir.

## Sonuç

MPN'lerin gelişimi ve ilerlemesi birbirini izleyen ve birbirinden bağımsız ilerleyebilen aşamalarla açıklanır. İlk aşamada *JAK2*, *CALR* veya *MPL* sürücü mutasyonu hematopoetik kök hücrede, çoğu zaman tanıdan onlarca yıl önce edinilir; PV, ET veya PMF fenotipi mutant allel yükü, homozigotluk, mutasyon sırası ve hücre bağlamı gibi etmenlerle şekillenir. İkinci aşamada ek mutasyonlar (özellikle *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2* ve *TP53*) ve artan mutasyon yükü fibrotik ve lösemik ilerlemeyi belirler. Üçüncü aşamada mutant megakaryositler, TGF-β ve diğer sitokinler ve yeniden programlanan stromal hücreler, kemik iliği fibrozunu ve osteosklerozu oluşturur.

Bu bilgiler tanıda ve risk sınıflamasında yerini almıştır: sürücü mutasyon durumu tanı ölçütlerinin parçasıdır, HMR mutasyonları ise MIPSS70, MIPSS70+ v2.0 ve GIPSS gibi modellerle nakil ve tedavi kararlarına katkı sağlar. Moleküler izlemin hangi sıklıkta yapılması gerektiği, HMR taşıyan kronik faz hastalarının farklı tedavi edilip edilmeyeceği ve hangi tedavilerin hastalığı gerçekten değiştirdiği gibi cevaplanmamış sorular da vardır (5). Fibrozu önleyen veya geri döndüren tedaviler ve tedavinin klonal seçilim üzerindeki etkisi, önümüzdeki dönemin temel araştırma alanlarıdır.

## Kaynaklar

1. Maslah N, Benajiba L, Giraudier S, Kiladjian JJ, Cassinat B. Clonal architecture evolution in Myeloproliferative Neoplasms: from a driver mutation to a complex heterogeneous mutational and phenotypic landscape. Leukemia. 2023;37(5):957–63.
2. Szybinski J, Meyer SC. Genetics of Myeloproliferative Neoplasms. Hematol Oncol Clin North Am. 2021;35(2):217–36.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19.
4. Thiele J, Kvasnicka HM, Gianelli U, Arber DA, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Evolution of WHO diagnostic criteria in "Classical Myeloproliferative Neoplasms" compared with the International Consensus Classification. Blood Cancer J. 2025;15(1):31.
5. Ling VY, Heidel FH, Bywater MJ. Pathogenesis and management of high molecular risk myeloproliferative neoplasms. Haematologica. 2025;110(4):863–76.
6. Ganesan S, Awan-Toor S, Guidez F, Maslah N, Rahimy R, Aoun C, et al. Comprehensive analysis of mesenchymal cells reveals a dysregulated TGF-β/WNT/HOXB7 axis in patients with myelofibrosis. JCI Insight. 2024;9(23).
7. Varricchio L, Hoffman R. Megakaryocytes Are Regulators of the Tumor Microenvironment and Malignant Hematopoietic Progenitor Cells in Myelofibrosis. Front Oncol. 2022;12:906698.
8. Yao JC, Oetjen KA, Wang T, Xu H, Abou-Ezzi G, Krambs JR, et al. TGF-β signaling in myeloproliferative neoplasms contributes to myelofibrosis without disrupting the hematopoietic niche. J Clin Invest. 2022;132(11).
9. Vukotić M, Kapor S, Dragojević T, Đikić D, Mitrović Ajtić O, Diklić M, et al. Inhibition of proinflammatory signaling impairs fibrosis of bone marrow mesenchymal stromal cells in myeloproliferative neoplasms. Exp Mol Med. 2022;54(3):273–84.
10. Gleitz HFE, Fuchs SNR, Snoeren IAM, Boys C, Nagai J, Tejeda-Mora H, et al. Inhibiting the alarmin-driven hematopoiesis-stromal cell crosstalk in primary myelofibrosis ameliorates bone marrow fibrosis. Hemasphere. 2025;9(8):e70179.
11. Agarwal A, Morrone K, Bartenstein M, Zhao ZJ, Verma A, Goel S. Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF-β. Stem Cell Investig. 2016;3:5.

# Foliküler Lenfomada Yeni Neler Var?

**Dr. Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK**
*SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara*

Foliküler lenfoma (FL), en sık görülen indolent non-Hodgkin lenfomadır; modern tedavilerle medyan genel sağkalım (GS) 15–20 yılı aşmaktadır [1]. Buna karşın hastaların yaklaşık %20'si birinci basamak immünokemoterapiden sonraki 24 ay içinde progrese olur (POD24) ve bu grupta 5 yıllık GS yaklaşık %50'dir [2,3]. Progresyonsuz sağkalım (PFS) FL'de GS için zayıf bir vekil sonlanım noktası olduğundan asıl belirleyici erken tedavi başarısızlığıdır [4]. Bu nedenle güncel hedefler, yüksek riskli hastayı önceden tanımak ve nükste daha derin ve kalıcı yanıt elde etmektir.

## Sınıflama ve risk değerlendirmesi

WHO-HAEM5'te klasik FL'de derecelendirme zorunlu değildir ve eski derece 3B, foliküler büyük B hücreli lenfoma olarak ayrılmıştır; ICC ise 3A/3B ayrımını korumaktadır [5,6]. Derece 3B hastalık büyük B hücreli lenfoma gibi tedavi edilir. Yaş, hemoglobin, LDH, beta-2 mikroglobulin ve lökosit sayısına dayanan FLIPI24, 4.485 hastada geliştirilmiş ve faz 3 kohortlarında doğrulanmıştır; FLIPI ve PRIMA-PI'dan daha iyi ayırım gücü göstermektedir [7]. Tedavi sonunda PET tek başına yetersiz kalırken, PET ve dolaşımdaki tümör DNA'sının birlikte değerlendirilmesi POD24'ü daha erken ve isabetli öngörmektedir [8,9].

## Birinci basamak

Erken evrede küratif amaçlı radyoterapi, ileri evre asemptomatik hastalıkta ise izlem ya da tek ajan rituksimab standarttır [1]. Semptomatik hastalıkta BR ve R2 benzer etkinlik gösterir; 70 yaş üzerinde R2 tercih edilebilir [1,10,11]. GALLIUM'da obinutuzumab 7 yıllık PFS'yi artırmış ancak GS farkı yaratmamıştır; idame tedavisi de PFS yararı sağlayıp GS'yi değiştirmemektedir [12,13].

Bispesifik antikorlarla birinci basamakta erken veriler etkileyicidir: MorningSun'da subkutan mosunetuzumab ile yüksek tümör yüklü hastalarda yanıt oranı %87, 12. ay PFS %83; EPCORE NHL-2'de epkoritamab + BR ile tam yanıt (CR) %96 bulunmuştur [14,15]. OLYMPIA-1, MorningLyte, EPCORE FL-2, SOUNDTRACK-F1 ve düşük tümör yükünde SWOG S2308 faz 3 çalışmaları sürmekte olup sonuçlar alınana kadar bu ajanların birinci basamaktaki yeri klinik çalışmalardır [16,17].

## Nüks/refrakter hastalık: ikinci basamak

İkinci basamağın omurgası kemoterapisiz anti-CD20 temelli rejimlerdir. AUGMENT'te R2, rituksimab monoterapisine göre medyan PFS'yi 14,1 aydan 39,4 aya uzatmıştır [18]. Son dönemde R2 üzerine kurulan üçlüler randomize faz 3 çalışmalarda üstünlük göstermiştir. inMIND'de tafasitamab + R2 medyan PFS'yi 13,9 aydan 22,4 aya uzatmış (HR 0,43), anlamlı ek toksisiteye yol açmamıştır [19]. EPCORE FL-1'de sabit süreli epkoritamab + R2 progresyon/ölüm riskini %79 azaltmış (HR 0,21), CR oranı %74'e karşı %43 bulunmuştur; derece 3–4 nötropeni ve enfeksiyonlar daha sık olduğundan profilaksi, IgG izlemi ve tedavi öncesi aşılama önemlidir [20,21]. Eylül 2026'da mosunetuzumab + lenalidomid kombinasyonunun da birincil sonlanımı karşıladığı açıklanmıştır (CELESTIMO) [22]. Bu çalışmalar birbiriyle karşılaştırılmamış ve GS verileri henüz olgunlaşmamıştır.

## Üçüncü basamak ve ötesi

CD19 CAR-T tedavilerinde uzun dönem veriler olgunlaşmıştır: ZUMA-5'te 5 yıllık izlemde medyan PFS 62,2 ay, TRANSCEND FL'de yanıt oranı %97 ve CR %94'tür; eğrilerdeki plato bir alt grupta fonksiyonel kür olasılığını düşündürmektedir [23,24]. Bendamustin T hücre deplesyonuna yol açtığından lökaferez öncesinde kaçınılmalıdır [1]. CD20×CD3 bispesifik antikorlar (mosunetuzumab, epkoritamab, odronekstamab) %80 civarında yanıt ve %60–73 CR sağlamaktadır; mosunetuzumab ile 3 yıllık izlemde yanıtlar kalıcıdır [25,26]. Ajanlar arası seçimi çoğu zaman lojistik faktörler belirlemekte, CRS genellikle düşük dereceli ve ilk kürle sınırlı kalmaktadır [1]. T hücresine bağımlı olmayan zanubrutinib + obinutuzumab (ROSEWOOD'da yanıt %69'a karşı %46) ile lonkastuksimab tesirin + rituksimab ise T hücresi yönlendirici tedaviye uygun olmayan hastalarda seçenektir [1,27]. EZH2 inhibitörü tazemetostatın, SYMPHONY-1'de ikincil hematolojik malignite artışı nedeniyle Mart 2026'da piyasadan çekilmesi, uzun dönem güvenlik verisinin önemini hatırlatmıştır [28].

## Tedavi sıralaması ve sonuç

Her nükste önce transformasyon dışlanmalıdır. Geç (>24 ay) ve indolent nükste kemoterapisiz omurga (R2 ± tafasitamab/epkoritamab) tercih edilirken, erken veya agresif nükste T hücresi yönlendirici tedavilere erken geçiş önerilmektedir; fit ve POD24 hastalarda CAR-T, üçüncü basamakta ise çoğu hasta için bispesifik antikorlar öne çıkmaktadır [1]. Seçimde önceki antijen maruziyeti (CD20/CD19), kümülatif immünsüpresyon ve erişim belirleyicidir. Sıralamanın optimizasyonu, MRD/PET rehberliğinde tedavi süresinin uyarlanması ve kemoterapisiz birinci basamağın GS'ye etkisi yanıt bekleyen başlıca sorulardır.

### Kaynaklar

1. Fonseca R, Hilal T. Follicular lymphoma: novel therapies and strategies for optimal therapeutic sequencing. Curr Oncol Rep. 2026;28:77. doi:10.1007/s11912-026-01803-5
2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.
3. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood. 2022;139(11):1684-93.
4. Milrod CJ, Kim KW, Raker C, Ollila TA, Olszewski AJ, Pelcovits A. Progression-free survival is a weakly predictive surrogate endpoint for overall survival in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2024;204(6):2237-41.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
6. 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):1229-53.
7. Maurer MJ, Prochazka VK, El-Galaly TC, et al. FLIPI24: a modern prognostic model and clinical trial enrichment tool for newly diagnosed follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2026;44:117-28.
8. Trotman J, Barrington SF, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1530-42.
9. Claudel A, et al. Blood. 2025;146(8):913-25.
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.
11. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med. 2018;379(10):934-47.
12. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, et al. Obinutuzumab versus rituximab immunochemotherapy in previously untreated iNHL: final results from the GALLIUM study. HemaSphere. 2023;7(7):e919.
13. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42-51.
14. Flinn IW, et al. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):7014; Burke JM, et al. Blood. 2025;146(Suppl 1): Abstract 228 (MorningSun).
15. Vitolo U, et al. Epcoritamab plus bendamustine-rituximab in previously untreated follicular lymphoma: EPCORE NHL-2 arm 3. HemaSphere. 2026.
16. Ghosh N, Bellasea S, Li H, Olszewski AJ, Bryan L, Danilov A, et al. SWOG 2308: randomized phase III study of mosunetuzumab versus rituximab for low-tumor burden follicular lymphoma. JCO Oncol Adv. 2025;(2):e2500037.
17. Current landscape of frontline and relapsed follicular lymphoma trials. Blood Neoplasia. 2025;2(4):100131.
18. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(14):1188-99.
19. Sehn LH, Hübel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2025. doi:10.1016/S0140-6736(25)01778-7
20. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025. doi:10.1016/S0140-6736(25)02360-8
21. Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024;143(16):1565-75.
22. Roche/Genentech basın bülteni. CELESTIMO faz 3 çalışması (NCT04712097) birincil sonlanım noktasını karşıladı. 16–17 Eylül 2026.
23. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al. 5-year follow-up analysis from ZUMA-5: a phase 2 trial of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2025. doi:10.1200/JCO-25-00668
24. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med. 2024;30(8):2199-207.
25. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline SE, Giri P, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. Blood. 2025;145(7):708-19.
26. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, 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.
27. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, et al. ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(33):5107-17.
28. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: Tazverik (tazemetostat). Mayıs 2026.

# Kan ve Kan Ürünleri Tedarikinde Kriz Yönetimi: Pandemi, Deprem, Savaş Gibi Olağanüstü Durumlarda Ne Yapmalı?

**Dr. İbrahim EKER**
*Afyonkarahisar SBÜ Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar*

## Özet

Pandemi, deprem ve savaş gibi olağanüstü durumlar, kan tedarik zincirinin bağışçıdan hastaya uzanan halkalarının birçoğunu aynı anda zorlayabilir. Bu yazıda, 6 Şubat 2023 depremlerinin ardından Hatay'daki saha deneyimimiz ulusal ve uluslararası kanıtlarla birlikte değerlendirilmiştir. Afet transfüzyon tıbbının temel dersi, büyük afetlerde eksik olanın çoğu zaman kan değil dağıtım olduğu ve ilk saatlerde hayat kurtaranın rafta hâlihazırda bulunan kan olduğudur. Önceden tanımlanmış stok hedefleri, aşamalı kıtlık planları, yazılı ve şeffaf önceliklendirme ile afete uyarlanmış hemovijilans kriz yönetiminin omurgasını oluşturur. Hastane kan merkezi, kan bağış merkezi, Bölge Kan Merkezi, hematoloji kliniği ve hemovijilans birimine ait beş kurgusal senaryo üzerinden, kitapta yazan ilkelerin sahadaki koşullara nasıl uyarlanabileceği tartışılmıştır. Ortak ders şudur: Prensip aynı kalır, araç değişir.

**Anahtar kelimeler:** Afet, kan tedariki, transfüzyon tıbbı, hemovijilans, kriz yönetimi

## Giriş

Transfüzyon tıbbı açısından afet yalnızca fiziksel yıkımla tanımlanmaz; kan talebini ani olarak artıran, bağışçıya erişimi bozan, altyapıya zarar veren, elektriği ya da soğuk zinciri kesen veya kanın dağıtımını engelleyen her olay kan hizmetleri için bir afettir ve bu etkenler çoğu zaman aynı anda ortaya çıkar (1). Kan tedariki bağışçı, toplama, test ve işleme, depolama, dağıtım ve hastane içi kullanımdan oluşan bir zincirdir; tüm halkaların altında ise elektrik, su, bilişim, iletişim ve insan yatar. Afette en kırılgan halka çoğu zaman insandır, çünkü zinciri ayakta tutan çalışanlar da afetzededir.

6 Şubat 2023 depremlerinin ardından ekibimizle Hatay'a giderek transfüzyon hizmetlerinin yeniden işler hâle getirilmesi için kurulan kan merkezinde görev aldık. Sahada gördüğümüz en önemli gerçek, kongre salonlarında anlattığımız akış şemalarının sahada yazıldığı gibi işlemediğiydi: Koşullar bambaşkaydı, yardım edebilecek insanların önemli bir kısmı kendisi de afetzedeydi; hasta ise oradaydı ve kan bekliyordu. Bu yazıda kitapta yazanla sahada olan arasındaki boşluğu kapatmaya yönelik bir çerçeve sunulmaktadır.

## Afet paradoksu: eksik olan kan değil, dağıtımdır

Büyük afetlerde bağış, gereksinimden çok daha hızlı artar. 11 Eylül 2001 saldırılarının ardından ABD'de Eylül ve Ekim aylarında 475.000 ile 572.000 arasında fazladan ünite toplanmış, bunların yaklaşık üçte biri (yaklaşık 208.000 ünite) miadı dolarak imha edilmiş, saldırılardan etkilenenlerin tedavisinde ise 260'tan az ünite kullanılmıştır. Aynı dönemde bazı kan bankalarında bağışların %20'ye varan kısmı, büyük ölçüde sorgu formunun doğru doldurulmaması nedeniyle kullanılamamıştır (2). Paradoksun ikinci boyutu zamandır: Yeni bağışlanan bir ünitenin test ve işlemesi yaklaşık iki gün sürdüğünden, afetin ilk saatlerinde hastaya ulaşan kan, hastanede ve yerel kan merkezinde rafta bulunan kandır (2). Krizin saati bu nedenle üç pencerede düşünülmelidir: İlk 24 saatte yanıtı rafta bulunan stok verir, 24-72 saat bölgeler

arası transferin zamanıdır, yeni bağışlar ise ancak test ve işlemeden sonra devreye girer. 11 Eylül sonrasında oluşturulan görev gücü de kan gereksiniminin afetten sonra toplamayı artırarak değil, her zaman yeterli stok bulundurarak karşılanabileceği sonucuna varmış ve tüm kan gruplarında yedi günlük stok önermiştir (2).

## Stok hedefleri, kıtlık fazları ve önceliklendirme

Türk Kızılay'ın afete hazırlık planında stok hedefleri, hastanelerden gelen istemlerin gün sayısıyla tanımlanmıştır: minimum beş, kritik yedi, yönetilebilir on dört, maksimum yirmi bir gün. Yeniden yapılandırmanın kazanımları arasında, paniği önlemek için gereksiz kamuoyu bağış çağrılarından kaçınılması ve çağrı yapılsa bile gereksinim duyulmayan bağışın kabul edilmemesi yer almaktadır (3). Kıtlık planları fazlarla işler; olağan dönemden ağır kıtlığa ilerledikçe önce elektif kullanım kısıtlanır, en ağır fazda kan yalnızca hayati endikasyonlara ayrılır. İngiltere'de pandeminin sonlarına doğru eritrosit stoklarındaki gerileme, Ekim 2022'de kan hizmetinin tarihindeki ilk Amber Alarm'a yol açmıştır (4). İstemlerin aciliyete göre kademelendirilmesi tedarik kaynağının seçiminde de yol göstericidir: Dakikalar içinde kan gereken hastada hastanenin kendi kritik stoğuyla başlanır, bir saat içinde kan gereken hasta Bölge Kan Merkezi stoğuyla, birkaç saatlik süre tanıyan hasta ise bölge dışından transferle karşılanabilir.

## 6 Şubat 2023 depremleri: Türkiye deneyimi

Türk Kızılay depremin hemen ardından Acil Kriz Kurulunu etkinleştirmiş; iki kan bağış biriminin yıkılmasına ve birçok tesisin hasar görmesine karşın transfüzyon merkezlerinin istemlerini eritrositlerin bölgeler arası yeniden dağıtımı ve stratejik bağışçı yönetimiyle karşılamıştır. Depremi izleyen 15 günde ülke genelinde 250.708 ünite toplanmış ve bağışlar %129 artmıştır; ancak hastane ve Kızılay sistemleri arasındaki birlikte çalışabilirlik eksikliği, klinik kan kullanımının gerçek zamanlı izlenmesini sınırlamıştır (5). Artış kadınlarda, gençlerde ve ilk kez bağış yapanlarda belirgin olmuş; buna karşın ilk kez bağış yapanlarda da tekrarlayan bağışçılarda da enfeksiyon belirteçlerinin pozitiflik oranlarında anlamlı artış saptanmamıştır (6).

**Tablo 1.** Beş kurgusal senaryo, sahada üretilen çözümler ve dersler

| *Senaryo ve kriz* | *Sahada üretilen çözüm* | **Ders** |
|---|---|---|
| Hastane kan merkezi; deprem, ilk saatler. Elektrik ve jeneratör yok, teknisyenler kayıp, telefon çekmiyor; acilde hemoglobini 6 g/dL olan kimliksiz ezilme yaralısı. | Fayans, fener ve monoklonal serumlarla lam yöntemi; tek örnekte O grubu, iki ayrı örnekte aynı sonuçla gruba özgü kan; imzalı acil salım; O RhD negatifin doğurganlık çağındaki kadınlar ve çocuklara ayrılması; şartlandırılmış akülerle soğuk zincir; telsizle jeneratör; kâğıt kayıt; gönüllülere 15 dakikalık eğitim. | Prensip aynı kalır, araç değişir. |
| Kan bağış merkezi; deprem, 2. gün. Kapıda yaklaşık iki bin kişi, sosyal medyada yanlış çağrılar, personelin üçte biri depremzede, kuyrukta itişme. | Kolluk desteği ve bariyer; numaralı fiş; gereksinime göre kan grubu temelli çağrı; diğerlerine karekodla randevu; tek resmî mesaj; sorgu formundan ödün verilmemesi; afetzede çalışanın korunması. | Kalabalığı yönetmek de transfüzyon tıbbıdır. |
| Bölge Kan Merkezi; deprem, 3. gün. Kan rafta; ilçe hastanesinin yolu ve köprüsü yıkık; ameliyattaki hasta için üç saat var. | Yaralı almaya giden helikopterlere kan kutusu; AFAD eşgüdümünde dronla 2-4 ünite; arazi aracı ve gönüllü kurye; istem beklemeden O grubu eritrosit ve AB plazmadan acil paket; belgeli teslim. | Kan yolda değil, hastada işe yarar. |
| Hematoloji kliniği; pandemi, 3. hafta. Sarı faz, trombosit yok, 34 talasemi ailesinden mesaj, hemşireler karantinada. | Komiteyle yazılı ve şeffaf öncelik listesi; kalp tutulumu olan talasemi hastalarının korunması, diğerlerinde belgelenmiş kısa esneme; hasta kan yönetimi; randevulu transfüzyon; mobil bağış günü; hasta kriz kartı. | Kıtlıkta adalet, yazılı ve şeffaf önceliklendirmedir. |
| Hemovijilans; savaş, 12. gün. Sığınakta 40 kimliksiz yaralı, eriyen O grubu stok, olası yanlış hasta transfüzyonu, kapıda taze tam kan teklifi. | Transfüzyonu durdurma, izleme ve olay bildirimi; "Bilinmeyen-01" biçiminde afet numarası; iki kişilik yatak başı kontrol; tercüman ve resimli kart; son çare olarak taranmış bağışçıdan taze tam kan; günlük geriye dönük komite değerlendirmesi. | Kaos büyüdükçe kimlik doğrulama hayat kurtarır. |

## Beş senaryo, beş ders

Konuşmada kitapta yazan ilke ile sahadaki koşulu karşılaştırmak için beş kurgusal senaryo kullanılmıştır: aynı depremin üç masası (hastane kan merkezi, kan bağış merkezi ve Bölge Kan Merkezi), sessiz gelen bir afet olan pandemi ve savaş. Her senaryoda aynı soru sorulur: Şimdi ne yapabilirim? Senaryolar ve sahada üretilen çözümler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu çözümlerin her biri gerçek deneyimlerle desteklenmektedir. 2015 Chennai selinde bir hastane kan merkezi eritrositleri üst katlara, plazmayı ısı izlemli taşıma kutularına taşıyarak transfüzyon desteğini 48 saat sürdürmüştür (1). Ruanda'da 2016'dan bu yana kan bileşenleri dronla taşınmaktadır; ortalama teslim süresi 49,6 dakikadır, bu süre karayolu tahminlerinden 79 dakika kısadır ve uygulamanın 12. ayında kan bileşeni imhası %67 azalmıştır (7). COVID-19 pandemisinde en çok etkilenen bazı ülkelerde kan bağışları %30-70 oranında azalmıştır (8); bu koşullarda en güvenli ünite gereksiz yere verilmeyen ünitedir ve hasta kan yönetimi en güçlü araçtır. Olağan koşullarda bile yanlış tüpte kan hatası acil serviste 10.000 örnekte 1,23 sıklıkla görülür ve ayaktan hasta kliniklerindeki 0,24'lük sıklığın yaklaşık beş katıdır (9); kitlesel yaralanmada bu risk daha da artar. Ukrayna'da savaşın başında kan talebi yaklaşık %40 artmış, ülke kan hizmetlerini merkezîleştirerek ve bağışçı kazanımını genişleterek kan bileşenlerinde kendine yeterliliğini sürdürmüştür (10).

## Hazırlık önerileri

Senaryolarda tekrarlayan karar döngüsü beş adımda özetlenebilir: dur ve gör; elindekini say; prensibi hatırla; uyarla ve üret; kaydet ve paylaş. Sahada üretilen çözümlerin güvenli olabilmesi için ise hazırlık afetten önce yapılmalıdır; dayanıklılık afet sırasında değil, afetten önce inşa edilir (1). Kan merkezinin hastane afet planında yer alması, kritik stoğun tanımlanıp günlük izlenmesi, jeneratör, şartlandırılmış akü ve doğrulanmış taşıma kutularıyla soğuk zincir yedeği, lam ya da tüp yöntemi için malzeme ile basılı acil salım, kayıt ve afet hasta numaralandırma formları, alternatif iletişim kanalları, bağışçı akını planı, düzenli transfüzyon alan hastalar için kriz kartı, çalışan-

lara psikososyal destek ve senaryo temelli tatbikatlar bu hazırlığın temel unsurlarıdır (1,3). Her kurum kendine şu üç soruyu sormalıdır: Elektrik kesilse kan grubu hangi yöntemle belirlenecek? Kan merkezi tek bir çalışanla kaç saat hizmet verebilir? Bölge Kan Merkezine giden yol kapanırsa B planı nedir?

## Sonuç

Afet transfüzyon tıbbında prensipler değişmez, koşullar değişir. Büyük afetlerde eksik olan çoğu zaman kan değil dağıtımdır ve ilk saatlerde hayat kurtaran rafta bulunan kandır. 2023 deneyimi, merkezî koordinasyon ve stratejik bağışçı yönetiminin aşırı toplamayı önleyerek kan güvenliğini koruyabildiğini göstermiştir; hastane ve kan merkezi bilgi sistemlerinin birlikte çalışabilirliği ise öncelikli iyileştirme alanıdır. Her şey çöktüğünde sistemi ayakta tutan, prensibi bilen, durumu okuyan ve çözüm üreten hekimdir.

**Kaynaklar**

1. Sachan D, Krishna D. The critical role of disaster ready blood centres at India. Transfusion Times (AATM Newsletter). 2026;17(9):3-5.
2. U.S. General Accounting Office. Public health: maintaining an adequate blood supply is key to emergency preparedness. Statement of Janet Heinrich (GAO-02-1095T). Washington, DC: GAO; 2002.
3. Solaz NN. Disaster readiness of blood centers in Türkiye. Transfusion Times (AATM Newsletter). 2026;17(9):6-7.
4. Chowdhury F, Estcourt L, Murphy MF. Mitigating the impact of blood shortages in England. Br J Haematol. 2024;204(5):1660-71.
5. Sözmen NN, Çağlak Ş, Çetiner E, et al. Emergency blood supply management during natural disasters: lessons from the 2023 Turkey earthquake. Vox Sang. 2026. doi:10.1111/vox.70174.
6. Karaca A, Sağdur L, Günçıkan MN, et al. The experience of the Turkish Red Crescent blood banks in the 2023 Türkiye earthquake. Transfus Med. 2025;35(3):235-42.
7. Nisingizwe MP, Ndishimye P, Swaibu K, et al. Effect of unmanned aerial vehicle (drone) delivery on blood product delivery time and wastage in Rwanda: a retrospective, cross-sectional study and time series analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(4):e564-9.
8. García-Erce JA, Romón-Alonso Í, Jericó C, et al. Blood donations and transfusions during the COVID-19 pandemic in Spain: impact according to autonomous communities and hospitals. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(7):3480.
9. Dunbar NM, Delaney M, Murphy MF, et al. Emergency departments are higher-risk locations for wrong blood in tube errors. Transfusion. 2021;61(9):2601-10.
10. Chornenkyy Y, Jedrzejczak M, Malik M, et al. The blood system in Ukraine: experience in martial law conditions. Transfusion. 2026. doi:10.1111/trf.70372.

# Akut Lenfoblastik Lösemide Genetik ve Klinik Temelli Allojeneik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

**İbrahim Ethem PINAR**
*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa*

## Özet

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, akut lenfoblastik lösemide özellikle yüksek nüks riski taşıyan hastalar için küratif bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, nakil endikasyonu yalnızca tanı anındaki klinik veya genetik risk sınıflamasına dayandırılamaz. Ölçülebilir kalıntı hastalığın düzeyi, yanıtın elde edildiği zaman, moleküler alt tip, remisyon durumu ve hastanın nakille ilişkili riskleri birlikte değerlendirilmelidir. Philadelphia kromozomu negatif hastalıkta kalıcı veya tekrarlayan ölçülebilir kalıntı hastalık, nakil lehine en önemli belirleyiciler arasındadır. Bazı yüksek riskli genetik alt gruplarda erken negatiflik sağlansa da ilk remisyonda nakil değerlendirmesi sürdürülmelidir. Philadelphia kromozomu pozitif hastalıkta güçlü tirozin kinaz inhibitörleri ve blinatumomab ile derin, kalıcı moleküler yanıt elde edilen seçilmiş hastalarda nakilsiz tedavi mümkün hale gelmiştir. Relaps veya refrakter hastalıkta immünoterapiler remisyon sağlayarak nakle geçişi kolaylaştırırken, CAR T hücre tedavisi sonrası konsolidatif naklin yeri hastaya ve kullanılan ürüne göre değişmektedir. Bu bölümde erişkin ALL ağırlıklı olarak genetik ve klinik nakil endikasyonları ele alınmakta, çocukluk çağına özgü farklılıklar ayrıca tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi; allojeneik kök hücre nakli; ölçülebilir kalıntı hastalık; genetik risk; immünoterapi.

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin (allo-HKHN) amacı, hazırlama rejiminin sitotoksik etkisini donör kaynaklı graft versus lösemi etkisiyle birleştirerek nüksü önlemektir. Ancak bu yarar; nüks dışı mortalite, graft versus host hastalığı, enfeksiyonlar ve geç dönem komplikasyonlarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle nakil kararı, hastalığın nakilsiz tedaviyle beklenen seyrine ve uygulanabilecek alternatiflere göre verilmelidir [1,2].

Pediatrik esinli protokoller, moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapiler bazı hasta gruplarında nakilsiz uzun süreli hastalık kontrolünü mümkün kılmıştır. Buna karşılık yetersiz tedavi yanıtı, bazı yüksek riskli genetik özellikler ve relaps, allo-HKHN gereksinimini korumaktadır. Güncel yaklaşım, tanıda belirlenen riskin tedavi sırasında ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) sonuçlarıyla yeniden değerlendirilmesidir. İlk tam remisyonda (CR1) nakil planlaması ile ikinci veya sonraki tam remisyonda (CR2 ve sonrası) nakil planlaması bu nedenle ayrı ele alınmalıdır [1,2].

## MRD yanıtının nakil kararındaki yeri

Morfolojik tam remisyon, lösemik klonun ortadan kalktığını göstermez. MRD; çok parametreli akım sitometrisi, immünoglobulin veya T hücre reseptörü gen yeniden düzenlenmelerini hedefleyen moleküler yöntemler ve uygun hastalarda füzyon transkriptlerinin ölçümüyle araştırılabilir.

Sonuç; örnek türü, örnek kalitesi, yöntemin duyarlılığı ve ölçüm zamanı belirtilerek yorumlanmalıdır. İndüksiyon sonunda saptanan düşük düzey hastalık ile konsolidasyon sonrasında devam eden veya yeniden ortaya çıkan hastalık aynı klinik anlamı taşımaz [3,4].

Birçok erişkin protokolünde konsolidasyon sonrasında yaklaşık $10^{-4}$ düzeyinde veya üzerinde MRD persistanlığı nakil değerlendirmesini destekler. Bununla birlikte, evrensel bir eşik yoktur; karar kullanılan protokolün doğrulanmış zaman noktalarına ve yöntemine dayanmalıdır. Örneğin indüksiyon sonrası $10^{-3}$ eşiğini kullanan bir çalışmanın sonucu, farklı bir zamanda uygulanan daha duyarlı bir testle doğrudan eşdeğer kabul edilemez [1,4].

Nakil öncesi MRD pozitifliği, nakilden sonra daha yüksek nüks riskiyle ilişkilidir. EBMT'nin 2780 erişkin hastayı içeren analizinde bu ilişkinin genel ve lösemisiz sağkalıma da yansıdığı gösterilmiştir [5]. Yeni nesil dizileme (NGS) ile yaklaşık $10^{-6}$ duyarlılığa ulaşılması, daha düşük hastalık yüklerinin prognostik önemini ortaya koymaktadır [6]. Ancak yeterli hücre veya DNA içermeyen bir örnekte negatif sonuç güvenilir değildir. Ayrıca daha duyarlı bir yöntemle negatiflik saptanması, bütün yüksek riskli alt gruplarda naklin güvenle kaldırılabileceğini kanıtlamaz.

CD19 pozitif B-ALL'de kalıcı MRD saptandığında blinatumomab ile hastalık yükünün azaltılması önemli bir seçenektir. BLAST çalışmasında değerlendirilebilir hastaların %78'inde ilk kür sonrasında tam MRD yanıtı elde edilmiştir [7]. Bu yanıt, özellikle nakil adayı yüksek riskli hastada nakle daha uygun koşullarda geçiş sağlamak için kullanılabilir. Bununla birlikte blinatumomab sonrası MRD negatifliği, başlangıçtaki nakil endikasyonunu kendiliğinden ortadan kaldırmaz. Ek tedaviyle daha derin yanıt hedefi ile nakil fırsatının kaybedilmesi riski birlikte tartılmalıdır [1,7].

## Erişkin Philadelphia kromozomu negatif B ALL

Erişkin Philadelphia kromozomu negatif (Ph negatif) ALL'de, geleneksel yüksek risk özelliklerinin tümü aynı ölçüde nakil yararı öngörmez. GRAALL-2003 ve GRAALL-2005 analizinde, indüksiyon sonrası MRD düzeyi $\geq 10^{-3}$ olan hastalarda CR1'de allo-HKHN daha uzun relapssız sağkalımla ilişkili bulunurken, iyi MRD yanıtı verenlerde benzer bir yarar gösterilememiştir [8]. Bu bulgu, lökosit sayısı veya yaş gibi başlangıç değişkenlerinin MRD'den bağımsız, otomatik nakil gerekçeleri olarak kullanılmasını sınırlar.

PETHEMA ALL-HR-11 çalışmasında indüksiyon sonrasında MRD <%0,1 ve erken konsolidasyon sonrasında <%0,01 olan yüksek riskli hastalar kemoterapiyle izlenmiştir. Bulgular, yeterli MRD temizliği gösteren seçilmiş hastalarda nakilden kaçınılabileceğini desteklemiştir [9]. Ancak bu çalışma randomize bir nakil karşılaştırması değildir; farklı yanıt grupları arasındaki sağkalım farkı, naklin yararlı veya zararlı olduğunun doğrudan kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Genetik risk ile yanıtın birlikte kullanılmasının önemi, 2026 yılında yayımlanan PETHEMA LAL19 analizinde yeniden gösterilmiştir. Bu protokolde yüksek genetik risk, remisyon için iki indüksiyon gereksinimi veya indüksiyon sonunda MRD ≥%0,01 olması nakil grubuna atama ölçütleridir. İndüksiyon sonunda MRD <%0,01 olan hastalarda üç yıllık genel sağkalım, yüksek genetik risk bulunmayanlarda %81, bulunanlarda %50 olarak bildirilmiştir [10]. Bu sonuç, MRD negatifliğinin biyolojik riski her durumda ortadan kaldırmadığını gösterir; genetik olarak yüksek riskli bütün hastalarda naklin üstünlüğünü kanıtlayan randomize bir karşılaştırma değildir.

Blinatumomabın ilk basamak tedaviye eklenmesi nakilsiz tedavinin etkinliğini de artırmaktadır. E1910 çalışmasında, 30-70 yaş arası MRD negatif B hücre öncüllü ALL hastalarında konsolidasyona blinatumomab eklenmesiyle üç yıllık genel sağkalım %85'e karşı %68 bulunmuştur [11]. Bununla birlikte çalışmada nakil yapılmasına izin verilmiştir. Dolayısıyla bu sonuç, MRD negatif bütün hastalarda allo-HKHN'nin gereksiz olduğu şeklinde yorumlanamaz.

## Genetik alt grupların değerlendirilmesi

Genetik bir değişikliğin kötü prognozla ilişkili olması, naklin o alt grupta sağkalımı mutlaka artırdığı anlamına gelmez. Nakil değerlendirmesinde özgül alt tip, eşlik eden değişiklikler, tedavi protokolü ve MRD kinetiği birlikte kullanılmalıdır. Başlıca gruplar Tablo 1'de özetlenmiştir.

KMT2A yeniden düzenlenmeleri içinde erişkin KMT2A::AFF1 pozitif B-ALL için CR1'de allo-HKHN'yi destekleyen kayıt verileri vardır. EBMT analizinde nakil öncesi MRD negatifliği en güçlü olumlu belirleyicilerden biri olmuştur [12]. Bu nedenle uygun

**Tablo 1.** Genetik ve biyolojik özelliklere göre ilk remisyonda nakil değerlendirmesi

| *Özellik* | *Nakil açısından yaklaşım* | *Yorumun sınırı* |
|---|---|---|
| KMT2A::AFF1 pozitif erişkin B-ALL | CR1'de nakil güçlü biçimde değerlendirilir; MRD negatifliği hedeflenir [12]. | Kanıt ağırlıkla kayıt çalışmalarına dayanır. |
| TCF3::HLF | Erken nakil ve hücresel tedavi planlaması yapılır [13]. | Nadir hastalık; karşılaştırmalı kanıt sınırlıdır. |
| Erişkinde düşük hipodiploidi ve kompleks karyotip | MRD ve kullanılan protokolle birlikte CR1'de nakil düşünülür [3,10]. | Bütün sitogenetik alt gruplar aynı riski taşımaz. |
| Yüksek riskli TP53 veya IKZF1 ilişkili profil | Özgül değişiklik ve eşlik eden lezyonlar dikkate alınır [10]. | Her mutasyon veya delesyon tek başına aynı endikasyonu oluşturmaz. |
| Ph benzeri ALL | Özellikle MRD persistanlığı veya yetersiz yanıtta nakil değerlendirilir [14]. | Erken derin negatiflikte naklin ek yararı belirsizdir. |
| BCR::ABL1 pozitif ALL | Moleküler yanıt, TKI seçimi ve direnç özellikleriyle karar verilir [15-19]. | Derin yanıtlı seçilmiş hastalarda nakilsiz yaklaşım mümkündür. |
| Çocukluk çağında hipodiploidi veya iAMP21 | Pediatrik protokol ve MRD yanıtı esas alınır [20,21]. | Tek başına rutin CR1 nakli gerekçesi değildir. |

hastada donör araştırması erken başlatılmalı, mümkünse nakil öncesinde moleküler hastalık yükü azaltılmalıdır. Bununla birlikte bu alt gruptaki nakilli seriler, çağdaş immünoterapi içeren nakilsiz tedavilerle doğrudan karşılaştırma sağlamaz.

TCF3::HLF pozitif ALL, çok yüksek nüks riski taşıyan nadir bir alt tiptir. Blinatumomab ile moleküler remisyon sağlandıktan sonra nakil uygulanan küçük serilerde kalıcı remisyonlar bildirilmiştir [13]. Bu veriler erken hücresel tedavi ve nakil değerlendirmesini destekler; hasta sayısının azlığı nedeniyle kesin yarar büyüklüğü tanımlanamaz. TCF3::HLF ile TCF3::PBX1 aynı risk kategorisinde değerlendirilmemelidir.

Ph benzeri (Ph-like) ALL, farklı kinaz değişikliklerini içeren heterojen bir gruptur. Kalıcı MRD, yetersiz erken yanıt ve eşlik eden yüksek riskli özellikler nakil lehine değerlendirmeyi güçlendirir. Nakil uygulanan erişkin serilerinde sonuçların diğer yüksek riskli B-ALL gruplarıyla benzer olabilmesi olumlu olmakla birlikte, bu seriler erken ve derin MRD negatifliği sağlanan bütün hastalarda naklin gerekli olduğunu göstermez [14]. Moleküler hedefe yönelik tedaviler de ilgili alt gruba ve protokole göre ele alınmalıdır.

Erişkin düşük hipodiploid ALL, kompleks karyotip ve bazı TP53 veya IKZF1 ile ilişkili değişiklikler yüksek risk sınıflamalarında yer alır [3,10]. Bununla birlikte tek bir IKZF1 delesyonu ile IKZF1-plus profili veya eşlik eden CDKN2A/B kayıpları eşdeğer değildir. Ayrıca erişkinlerdeki hipodiploidi yaklaşımı çocukluk çağına doğrudan aktarılmamalıdır.

## T ALL ve erken T hücre öncüllü ALL

T-ALL'de allo-HKHN kararı, indüksiyon başarısızlığı ve MRD persistanlığı etrafında şekillenir. NOTCH1 veya FBXW7 mutasyonlarının, RAS/PTEN değişiklikleri bulunmadığında daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [22]. Bununla birlikte bu sınıflamanın prognostik değeri, her protokolde nakil yararını öngördüğü anlamına gelmez. Moleküler özellikler, tedavi yanıtının yerine geçen bağımsız bir karar kuralı olarak kullanılmamalıdır.

Erken T hücre öncüllü ALL'de (ETP-ALL) erişkin protokolleri arasında yaklaşım farklılıkları vardır. PETHEMA LAL19'da tüm ETP-ALL hastaları nakle yönlendirilmiştir [10]. Erişkin retrospektif serilerinde CR1'de nakil yapılan ETP-ALL hastalarının sonuçlarının diğer T-ALL hastalarına yaklaşabildiği bildirilmiştir [23]. Bu gözlem CR1'de nakil değerlendirmesini destekler; ancak ETP fenotipinin her yaşta ve her tedavi protokolünde mutlak nakil zorunluluğu oluşturduğunu kanıtlamaz.

## Philadelphia kromozomu pozitif ALL

Philadelphia kromozomu pozitif (Ph pozitif) ALL'de güçlü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve blinatumomab, CR1'de nakil yaklaşımını değiştirmiştir. Tanıdan sonraki 90 gün içinde tam moleküler remisyona ulaşan 230 erişkinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada allo-HKHN, nüksü azaltmış ancak nüks dışı mortaliteyi artırmış; genel sağkalım veya relapssız sağkalım üstünlüğü göstermemiştir [15]. Bu sonuç erken derin yanıtlı hastalarda seçici yaklaşımı destekler, fakat bütün Ph pozitif hastalara genellenemez.

Dasatinib ve blinatumomab içeren D-ALBA çalışmasının uzun dönem analizinde, 63 hastalık kohortta medyan 53 aylık izlemde genel sağkalım %80,7 olarak bildirilmiştir. Kemoterapi veya nakil almadan TKI ile izlenen 29 hastanın 28'i uzun süreli hematolojik remisyonda kalmıştır; IKZF1-plus grubunda ise sonuçlar daha olumsuzdur [16]. Ponatinib ve blinatumomab içeren 60 hastalık faz 2 çalışmada yalnızca iki hastaya nakil yapılmış, tahmini üç yıllık genel sağkalım %91 bulunmuştur [17]. Bu veriler seçilmiş hastalarda nakilsiz tedaviyi desteklemektedir; nakil ile nakilsiz tedavinin randomize karşılaştırması değildir.

Ekim 2026'da yayımlanan faz 3 GIMEMA ALL2820 çalışmasında 236 hasta, ponatinib ve blinatumomab veya imatinib ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Medyan 23,7 aylık izlemde tahmini 24 aylık olaysız sağkalım sırasıyla %86 ve %67 bulunmuştur. Ponatinib ve blinatumomab kolundaki hastaların yalnızca %19'una ilk hematolojik remisyon sonrasında nakil uygulanmıştır [19]. Bu çalışma, modern hedefli tedavi ve immünoterapi kombinasyonunun etkinliğine ilişkin randomize kanıt sağlar. Ancak randomizasyon nakil yapılması üzerinden gerçekleştirilmediğinden, bütün moleküler yanıtlı hastalarda naklin kaldırılabileceğini doğrudan kanıtlamaz.

Nakilsiz yaklaşım düşünülürken moleküler yanıtın derinliği ve sürekliliği, kullanılan TKI'ye tolerans ve direnç, eşlik eden genetik risk ve düzenli MRD takibinin uygulanabilirliği değerlendirilmelidir. Kalıcı veya yükselen lösemiye özgü MRD, moleküler yanıt kaybı, tedaviye direnç ve relaps nakil lehine gerekçeleri güçlendirir. IKZF1-plus gibi özellikler de yanıtla birlikte değerlendirilmelidir [15,16].

Ph pozitif ALL'de MRD yorumunun ayrıca teknik bir boyutu vardır. BCR::ABL1 RT-PCR ile lösemik klonun immünoglobulin/T hücre reseptörü temelli NGS ölçümleri uyumsuz olabilir. Düşük düzey BCR::ABL1 pozitifliği bulunan bazı hastalarda NGS ile lösemiye özgü MRD saptanmayabilir [18]. Bu durumda tek bir pozitif PCR sonucuna dayanarak tedavi başarısızlığı veya zorunlu nakil kararı verilmemeli; sonuç tekrarlanmalı ve tamamlayıcı yöntemlerle açıklanmalıdır. Kemik iliğinde derin yanıt sağlanması santral sinir sistemi profilaksisinin gerekliliğini de ortadan kaldırmaz [17,18].

Relaps ve refrakter hastalıkta nakil

Erişkin ALL'de relaps sonrası yeniden remisyon sağlanan uygun hastalar, allo-HKHN için önemli bir aday grubudur. Özellikle erken relaps, refrakter hastalık sonrası elde edilen yanıt ve CR2 veya sonrasında devam eden MRD, yüksek nüks riskine işaret eder. Hedef, mümkün olduğunda aktif hastalık yerine MRD negatif remisyonda nakle ilerlemektir. Bununla birlikte devam eden MRD mutlak nakil kontrendikasyonu değildir; etkisiz kurtarma tedavilerinin tekrarlanması nakil olanağını ortadan kaldırabilir [1,4,5].

B-ALL'de blinatumomab ve CD22'yi hedefleyen inotuzumab ozogamisin, yeniden remisyon sağlayarak nakle geçişi kolaylaştırabilir. INO-VATE çalışmasında inotuzumab ile standart tedaviye göre daha yüksek remisyon ve nakle geçiş oranları bildirilmiştir [24]. Ancak inotuzumab sonrası hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu riski, nakil planının parçasıdır. Tedavi maruziyeti, karaciğer durumu ve hazırlama rejimi birlikte değerlendirilmelidir [4,24]. İmmünoterapiye yanıt elde edilmesi, CR2'deki hastanın nakil gereksinimini tek başına ortadan kaldırmaz.

## CAR T hücre tedavisi sonrası nakil

Kimerik antijen reseptörü taşıyan T (CAR T) hücreleriyle tedavi sonrasında allo-HKHN

**Tablo 2** Klinik duruma göre allojeneik nakil yaklaşımı

| ***Klinik durum*** | ***Genel yaklaşım*** |
|---|---|
| CR1 ve protokole göre kalıcı veya tekrarlayan MRD | Etkili tedaviyle hastalık yükünü azaltma ve nakil planlaması birlikte yürütülür [1,7,8]. |
| CR1 ve erken kalıcı MRD negatifliği | Genetik risk ve kullanılan tedavi dikkate alınarak nakilsiz devam düşünülebilir [9-11]. |
| CR1 ve yüksek riskli genetik özellik | MRD negatifliğine rağmen nakil değerlendirmesi sürdürülür; alt tip ve protokol esas alınır [10,12-14]. |
| Ph pozitif ALL ve erken derin moleküler yanıt | Etkin TKI içeren tedavi ve güvenilir izlemle seçilmiş hastada nakilsiz yaklaşım değerlendirilebilir [15-19]. |
| Relaps sonrası CR2 veya sonraki remisyon | Uygun erişkinde nakil güçlü bir seçenektir; mümkünse MRD negatifliği sağlanır [1,4,5]. |
| CAR T sonrası remisyon | Ürün, MRD seyri, hücresel kalıcılık ve önceki nakil öyküsüne göre karar verilir [25]. |
| Aktif refrakter hastalık | Etkili kurtarma veya hücresel tedavi seçenekleri değerlendirilir; seçilmiş hastada nakil bireyselleştirilir [1,4]. |

kararı için bütün ürünlere ve yaş gruplarına uygulanabilen tek bir standart bulunmamaktadır. Erişkinlerde breksukabtajen otolöselin gerçek yaşam sonuçlarını inceleyen ROCCA çalışmasında, konsolidatif nakil yapılan hastalarda daha iyi progresyonsuz sağkalım ilişkisi bildirilmiştir [25]. Ancak retrospektif tasarım ve nakle ulaşabilen hastaların seçilmiş olması, nedensel yorumu sınırlar.

Değerlendirmede CAR T sonrası MRD'nin düzeyi ve seyri, ürünün kalıcılığı, B hücre aplazisinin süresi, önceki nakil öyküsü ve yeni bir naklin toksisitesi dikkate alınmalıdır. Erken hastalık saptanması veya hücresel tedavinin kalıcılığına ilişkin kaygılar nakil değerlendirmesini güçlendirir. Buna karşılık kalıcı derin yanıt gösteren hastalarda, özellikle uzun süreli hücresel kalıcılık beklenen ürünler sonrasında, rutin naklin ek yararı kesinleşmemiştir. B hücre aplazisinin kaybı tek başına relapsla eşdeğer kabul edilmemelidir [2,25].

## Çocukluk çağına özgü farklılıklar

Çocukluk çağı ALL'sinde CR1'de allo-HKHN daha dar bir hasta grubuna ayrılır; erişkin risk sınıflamaları doğrudan uygulanmamalıdır. Hipodiploid ALL'li çocukları inceleyen çok uluslu çalışmada, özellikle indüksiyon sonunda MRD negatifliği sağlananlarda, naklin kemoterapiye anlamlı üstünlüğü gösterilememiştir [20]. Dolayısıyla hipodiploidi tek başına rutin CR1 nakli gerekçesi sayılmamalıdır.

Kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21) bulunan pediatrik ALL'de sonuçları iyileştiren başlıca yaklaşım, uygun risk grubunda tedavi yoğunluğunun artırılmasıdır. UKALL deneyimi, ilk remisyonda herkese nakil yapılmasını desteklememektedir [21]. Pediatrik relapsta ise relapsın zamanı, bölgesi ve yeniden indüksiyon sonrası MRD birlikte belirleyicidir. ALL-REZ BFM yaklaşımında yetersiz MRD temizliği olan orta riskli relaps hastalarında nakil temelli stratejiyle daha iyi sonuçlar bildirilmiştir [26].

Hasta uygunluğu ve naklin zamanlaması

Nakil endikasyonu ile hastanın nakle uygunluğu farklı değerlendirmelerdir. Kronolojik yaşın yanında performans durumu, komorbiditeler, organ işlevleri, enfeksiyon kontrolü ve hastanın tercihleri değerlendirilmelidir. Beklenen sağkalım yararı kadar yaşam kalitesi ve geç dönem etkiler de görüşülmelidir [2]. Yüksek risk tanımlandığında HLA tiplemesi ve donör araştırması erken başlatılmalı; nihai karar yanıt verileriyle güncellenmelidir. Uygun akraba donör bulunmaması tek başına nakilden vazgeçme gerekçesi değildir [4].

Nakil öncesinde mümkün olan en derin remisyon hedeflenirken, daha fazla tedavinin yaratacağı toksisite ve progresyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. MRD pozitifliğinin olumsuz prognostik etkisi, hastanın nakil hakkını kaybettiği anlamına gelmez [5]. Ph pozitif ALL'de nakil sonrası TKI ve moleküler izlem planı da nakil stratejisinin bir parçasıdır [1]. Başlıca klinik karar noktaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Sonuç

ALL'de allo-HKHN endikasyonu, genetik risk ile tedaviye verilen yanıtın birlikte yorumlanmasına dayanır. Kalıcı veya tekrarlayan MRD ve relaps, nakil lehine başlıca klinik gerekçelerdir. Erken MRD negatifliği bazı hastalarda nakilsiz tedaviyi desteklerken, yüksek riskli biyolojinin etkisini her zaman ortadan kaldırmaz. Ph pozitif ALL'de TKI ve blinatumomab temelli tedavilerle nakil daha seçici hale gelmiştir. İmmünoterapi ve CAR T sonrası kararlar ise elde edilen yanıtın kalıcılığı ve nakille ilişkili risklere göre verilmelidir. Amaç, hastayı uygun remisyon döneminde nakle ulaştırırken nakilsiz tedaviyle kalıcı hastalık kontrolü mümkün olan hastaları da doğru belirlemektir.

## Kaynaklar

1. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143:1903-1930. doi:10.1182/blood.2023023568.
2. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant. 2025;60:1499-1525. doi:10.1038/s41409-025-02701-3.
3. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143:1891-1902. doi:10.1182/blood.2023020794.
4. Stelljes M, Marks DI, Giebel S. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al., editors. The EBMT Handbook. 8th ed. Cham: Springer; 2024. Chapter 72. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_72.
5. Pavlů J, Labopin M, Niittyvuopio R, et al. Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. J Hematol Oncol. 2019;12:108. doi:10.1186/s13045-019-0790-x.
6. Liang EC, Dekker SE, Sabile JMG, et al. Next-generation sequencing-based MRD in adults with ALL undergoing hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2023;7:3395-3402. doi:10.1182/bloodadvances.2023009856.
7. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131:1522-1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322.

8. Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125:2486-2496. doi:10.1182/blood-2014-09-599894.
9. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. Blood. 2021;137:1879-1894. doi:10.1182/blood.2020007311.
10. Ribera JM, Torrent A, Morgades M, et al. Genetics and MRD for therapy allocation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2026;148:939-956. doi:10.1182/blood.2025032645.
11. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. N Engl J Med. 2024;391:320-333. doi:10.1056/NEJMoa2312948.
12. Esteve J, Giebel S, Labopin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with t(4;11)(q21;q23) KMT2A/AFF1 B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: impact of pretransplant measurable residual disease (MRD) status. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Leukemia. 2021;35:2232-2242. doi:10.1038/s41375-021-01135-2.
13. Mouttet B, Vinti L, Ancliff P, et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. Haematologica. 2019;104:e244-e247. doi:10.3324/haematol.2018.210104.
14. Aldoss I, Yang D, Tomasian V, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with fusions associated with Ph-like ALL. Blood Adv. 2022;6:4936-4948. doi:10.1182/bloodadvances.2022007597.
15. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. Blood. 2022;140:2101-2112. doi:10.1182/blood.2022016194.
16. Foà R, Bassan R, Elia L, et al. Long-term results of the dasatinib-blinatumomab protocol for adult Philadelphia-positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42:881-885. doi:10.1200/JCO.23.01075.
17. Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG, et al. Results of the simultaneous combination of ponatinib and blinatumomab in Philadelphia chromosome-positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42:4246-4251. doi:10.1200/JCO.24.00272.
18. Short NJ, Jabbour E, Macaron W, et al. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. Am J Hematol. 2023;98:1196-1203. doi:10.1002/ajh.26949.
19. Chiaretti S, Piciocchi A, Skert C, et al. Ponatinib-blinatumomab or imatinib-chemotherapy for adult Ph-positive ALL. N Engl J Med. 2026;395:1483-1494. doi:10.1056/NEJMoa2606208.
20. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, et al. Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a retrospective multinational study. J Clin Oncol. 2019;37:770-779. doi:10.1200/JCO.18.00822.
21. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, et al. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. J Clin Oncol. 2013;31:3389-3396. doi:10.1200/JCO.2013.48.9377.
22. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. J Clin Oncol. 2013;31:4333-4342. doi:10.1200/JCO.2012.48.5292.
23. Yoon JH, Kim HS, Min GJ, et al. Cytogenetic and molecular characteristics and outcomes of adult patients with early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2023;110:137-148. doi:10.1111/ejh.13883.
24. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375:740-753. doi:10.1056/NEJMoa1509277.
25. Roloff GW, Aldoss I, Kopmar NE, et al. Outcomes after brexucabtagene autoleucel administered as a standard therapy for adults with relapsed/refractory B-cell ALL. J Clin Oncol. 2025;43:558-566. doi:10.1200/JCO.24.00321.
26. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol. 2013;31:2736-2742. doi:10.1200/JCO.2012.48.5680.

# Hemofili Tedavisinde Yeni Tedavi Seçenekleri mi? Gen Tedavisi mi?

**Dr. Kaan KAVAKLI**
*Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi, İzmir*

Hemofili hastalığının bilinen en eski "tek gen hastalığı" olmasından dolayı, gen tedavisi çok uzun yıllardır kalıcı bir tedavi için bilim insanlarının ve hastaların hayallerini süslemekteydi. İlk kez Nathwani ve ark.2014 yılında hemofili-B hastalarında başarılı bir şekilde başlatılan gen tedavisi çalışmaları daha sonra hemofili-A için de sürdürüldü. Sonuçta hemofili-B için FDA ve EMA onayları 2022 yılında, hemofili-A için ise 2023 yılında resmi onaylar alınarak gen tedavisi ürünleri Batı ülkelerinde ilaç piyasasına sunuldu. Tablo 1'de Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanmış ve FDA/EMA onayı almış olan ürünler sıralanmıştır.

**Tablo 1.** Hemofilide güncel hemofili gen tedavisi örnekleri

| ***Hemofili tipi*** | ***AAV-Vektörü*** | ***Endüstri*** | ***Onay durumu*** |
|---|---|---|---|
| **2026 (son durum)** | | | |
| HA | AAV-5 | Biomarin | FDA/EMA |
| Piyasadan geri çekildi. | | | |
| HA | AAV-6 | Pfizer | Faz 3 tamamlandı. |
| Piyasaya verilmedi | | | |
| HA | Spark-200 | Spark | Faz-3 başlatılmadı. |
| Faz-2B sürüyor | | | |
| HB | AAV-5 | CSL-Behring | FDA/EMA |
| Piyasada mevcut | | | |
| HB | Spark-100 | Pfizer | FDA/FDA |
| Piyasadan geri çekildi. | | | |

Bu dönemde ülkemizde 5 farklı merkezde hem hemofili A hem hemofili B için klinik ilaç araştırmaları çerçevesinde 47 hastaya gen tedavisi uygulaması yapıldı. Bu hastaların yaklaşık %75'inde oldukça başarılı sonuçların alındığı ve ciddi bir güvenlik sorunu da yaşanmadığı belirtilebilir. Tablo 2'de ise ülkemizde hemofili gen tedavisi uygulayan merkezler sıralanmıştır.

**Tablo 2.** Ülkemizde hemofili gen tedavisi uygulanan merkezler ve yapılan gen tedavisi sayıları

| | ***HEMOFİLİ-A*** | ***İnhibitör (+) Hemofili-A*** | ***HEMOFİLİ-B*** | **Hemofili hastaları toplamı** |
|---|---|---|---|---|
| Ege Çocuk Hematoloji – İzmir | 15 | 2 | 12 | **29** |
| Acıbadem Adana Çocuk Hematoloji | 6 | 0 | 2 | 8 |
| Ege Erişkin Hematoloji - İzmir | 3 | 0 | 1 | **4** |
| Gaziantep Erişkin Hematoloji | 2 | 0 | 2 | 4 |
| Istanbul Üniversitesi Onkoloji | 0 | 0 | 2 | 2 |
| TOPLAM | 26 | 2 | 19 | **47** |

## Hemofili gen tedavisinde adenovirus bazlı ve karaciğere yönelik invivo gen tedavisi

Gen tedavileri için farklı yöntemler tanımlanmıştır. Temel eksikliğin kemik iliği kaynaklı olduğu talasemi ve orak hücre anemisi gibi hastalıklarda "ex vivo gen tedavisi" tekniği uygulanmaktadır. Bu uygulamada hastadan alınan kök hücreler laboratuvar ortamında işlendikten sonra tekrar hastaya infüze edilmekte olup otolog kök hücre nakli konseptiyle uygulanmaktadır. Hemofilide ise temel genetik bozukluk kan hücrelerinde değil, karaciğerden salgılanan pıhtılaşma faktörleri olan FVIII ve FIX proteinlerindedir. Bu nedenle hemofili gen tedavisinde hedef organ karaciğer iken hedef hücre ise hepatositlerdir.

Faktör VIII ve IX karaciğerde sentez edildiği için gen tedavisinin etkin olabilmesi için sağlıklı FVIII veya FIX geninin hemofili hastasının karaciğerdeki hepatositlerin nükleusuna kadar ulaşabilmesi gerekir. Laboratuvar ortamında rekombinant olarak üretilen adenovirüs benzeri virüsler (AAV virüsler); bu süreçte taşıyıcı vektör olarak kullanılmaktadır. Hepatotrop özellikte olan AAV-5, AAV-6, AAV-8 vektörleri hemofili gen tedavisinde ön planda tercih edilmektedir. Uygulamanın güvenli olabilmesi için AAV virüsünün kendi DNA'sı çıkarılarak hücre içine sağlıklı FVIII veya IX geni yerleştirilmektedir. Gen tedavisinde kullanılan tüm AAV-bazlı ürünlerin tamamı ABD'de GMP kurallarına göre üretilmektedir. Bu tesisler özel sektör tarafından yönetilmekte olup Philadelphia, Memphis ve San Francisco'da kuruludur.

Merkezimizde de kullanılan AAV-bazlı in-vivo gen tedavisi uygulamasında hastaya intra-venöz yoldan 2-4 saat süreyle yapılan yavaş infüzyonla virüs partikülleri iletilmektedir. Söz konusu virüs partikülleri FVIII veya FIX DNA'sını içermektedir. Sağlıklı gen materyalinin hemofili hastasının hepatositlerine ulaşması için AAV-bazlı viral partiküler hayati rol oynamaktadır. Adenoviruslerin karaciğeri hedef almaları bu tekniğin temel konseptini oluşturmaktadır. Ancak virüs partiküllerinin güvenli olarak uygulanması için doğal adenovirus DNA'sının tamamen temizlenemsi gerekir ki bu durum rekombinant teknoloji ile sağlanmaktadır.

Günümüzde kullanılan in vivo gen tedavisi tekniği ile 18 yaş üstü hemofili hastalarında gen tedavisi uygulanmaktadır. Çocukluk yaş grubu için de gerekli klinik araştırmalar hazırlanmış olsa da günümüzde hepsi geri çekilmiş durumda olup inaktif durumdadır.

## Gen tedavisi için başarı kriterleri ve güvenlik takipleri:

Gen tedavisi uygulaması ve kısa süreli advers olay takibi için hastanın 24 saat hastanede izlenmesi yeterli olmaktadır. Gen tedavisi öncesi hayat boyu damar yoluyla haftada 2-3 gün IV yolla faktör infüzyonları uygulanan hastalarda gen tedavisi sonrası ilk hafta içinde gözlenen FVIII/FIX düzeyleri genellikle ilk 3 ay içinde %20-50 seviyesine ulaşır. Hemofili B'de ilk 6 ayda, Hemofili A'da ilk 12 ayda stabil düzeye (%30-100) ulaşılır. Özellikle ilk 3-6 ayda ayaktan yapılan poliklinik kontrollerinde AST-ALT değerleri ve FVIII/FIX düzeyleri haftalık olarak kontrol edilmektedir. Özellikle T hücresi bağımlı immün yanıtın ilk aydan itibaren yakından gözlenmesi, elde edilen başarının sürekli olması yönünden çok önemlidir. AST-ALT'de yükselmeler ve bunu takip eden FVIII/FIX düzeylerinin azalması T hücresi bağlantılı immün yanıtı desteklediği için kortizon kullanımının gecikmeden başlatılması büyük önem taşımaktadır. Günde 60 mg dozda başlanan prednizolon yaklaşık 2-4 ay kullanılarak kesilmektedir.

İlk 1 yılı başarıyla tamamlayan hastalarda genellikle 3 ayda bir yapılacak testler yeterli olmaktadır. FVIII düzeylerinin hem klotting hem de kromojenik olarak ifade edilmesi tavsiye edilmektedir. İlk 1 yıllık sık takip süreci sonrasında en az 5 yıl sürecek uzun dönem takipleri sürdürülmektedir. Yılda bir yapılan tetkiklerde karaciğer fonksiyon testlerine ek olarak karaciğer ultrasonu ve Alfa-FP testleriyle güvenlik kontrolleri yapılmaktadır.

Merkezimizde bugüne kadar 29 hastaya gen tedavisi uygulanmıştır. Bunlardan 15'i HA, 12'si HB ve kalan 2 hasta da inhibitörlü HA hastalarıdır.

Yaklaşık ortalama 4 yıldır devam eden takip sürecinde halen 24 hastada başarılı gen tedavisi izlemi sürmektedir. Bunun anlamı profilaksi gereksinmesinin ortadan kalkması ve herhangi bir kanama olmadığı için FVIII/FIX kullanımına gerek kalmamasıdır. ' HA ve 2 HB olmak üzere toplam 4 hastada gen tedavisi başarılı olmadığı için rutin profilaksi uygulamasına geri dönülmüştür.1 inhibitörlü HA ise emicizumab koruması ile takibine devam etmektedir. Bu tablo özetlenirse, gen tedavisi olan 29 hastanın 24'ünde, yani %80'in üzerinde, başarılı sonuç elde edilmiştir. Ciddi ve kalıcı bir yan etki de gözlenmemiştir.

## Batı ülkelerinde gen tedavisi sürecinde son durum ve geri ödemede karşılaşılan sorunlar

Gen tedavisi klinik araştırmalarında 10 yıllık bir sürenin geride kalması ve ABD ve Avrupa'da gen ürünlerine FDA/EMA onayı çıkması sonrası rutin ilaç olarak piyasaya çıkmalarından birkaç yıl sonra beklenmeyen gelişmelerle karşılaşılmıştır. HA ve HB gen ürünlerinin piyasadaki 2-3 milyon dolarlık fiyatları zengin Batı ülkelerinde bile yoğun kullanımını olumsuz etkilemiştir. Özellikle HA gen tedavisi sonrasında elde edilen FVIII değerlerinin değişkenlik göstermesi ve ilerleyen yıllarda %25 seviyelerine gerilemesi yani ömür boyu sürecek bir iyileşme umudunu verememesi, yanı sıra hastaların en az %50'sinin kısa süreli de olsa kortizon kullanmasının gerekli olması ciddi bir güvenlik sorunu yaşanmamasına karşın gen tedavisine olan ilgiyi azaltmıştır. Buna karşın son yıllarda son derece başarılı SC ürünlerin piyasaya çıkması ve bu ürünlerin HA hastaları ve aileleri yanı sıra hekimler tarafından da beğenilmesi sonrasında HA'da gen tedavisinin ivmesi hızla azalmıştır.

HB hastalarında ise durum çok daha farklıdır. Elde edilen FIX değerleri % 30'larda olmasına karşın çok stabil seyretmektedir. Gen tedavisinde kullanılan gen ürününün Padua mutasyonunu içermesi daha düşük bir virüs yüküne neden olduğu için kortizon kullanım oranı da oldukça azalmaktadır. HB'de 10 yıl önce gen tedavisi uygulanan hastalarda FIX seviyelerinin bile stabil durumda olduğu gözlendiği için elde edilen FIX seviyelerinin HB hastasını ömür boyu koruyacak seviyede olduğu algısı yaratmıştır. Ayrıca HB hastaları için kullanılan SC ürünler çok daha geç kullanıma girmiştir. Bu nedenle HB hastalarında gen tedavisine olan ilgi hâlen sürmekte olup ABD ve Avrupa ülkelerinde gerçek hayat deneyimlerinin sayısı 100'lerce hastaya ulaşmıştır.

## Ülkemizde gen tedavisiyle ilgili son durum

Ülkemizde biyolojik ürünlerin kullanılması için ABD'den farklı olarak Sağlık Bakanlığı ruhsatının alınması yeterli değildir. Resmi geri ödeme kurumu olan SGK tarafından ilgili ilacın geri ödeme listesine alınması gerekir. Örneğin son yılların en gözde SC ilacı Emicizumab, ülkemizde 7 yıl önce ruhsat almasına karşın, ancak geçen yıl geri ödemeye alınmıştır. Üstelik sadece 18 yaş altı çocuklarda söz konusu imkân geç de olsa sağlanmıştır. Gen tedavisi ürünleri FDA/EMA onayı almış olsalar bile ülkemizde ruhsat alıp SGK geri ödemeye girmeleri beklenmemektedir. Bazı hastaların yurt dışından gen tedavisi ürünü getirmek için Sağlık Bakanlığına yaptığı başvurular ülkemizde bu konuda onaylı tedavi ürünleri olması gerekçesiyle kabul edilmemiştir.

Buna karşın ülkemizde klinik ilaç araştırmaları çerçevesinde 50 civarında hemofili hastasında yapılan gen tedavilerinde % 70 civarında başarılı sonuç alınması ve önemli bir güvenlik sorunu yaşanmamış olması sevindiricidir. En azından 30 hemofili hastası gencimiz profilaksi uygulamak zorunluğundan kurtulmuş olup senelerdir kanamalardan uzak kalmış durumdadır. İleriki yıllarda farklı gen tedavisi modellerinin devreye girmesi sonucu yeni klinik araştırmaların da ülkemizde geleceğini düşünüyoruz.

## Yakın gelecekte yeni subkutan tedavi seçenekleri mi? Gen tedavisi mi?

Yakın gelecekte Batı ülkelerinde özellikle hemofili-A için gen tedavisinin devre dışı kaldığı, ancak hemofili-B için bir niş olarak tedavi seçeneklerinden biri olacağı gözlenmektedir. Son yıllardaki FDA/EMA onayları sonrası hemofili-A için emicizumab, hemofili-B için marstacimab, concizumab ve fitusuran subkutan uygulama seçeneklerinin günlük tedavi pratikleri içinde hızla ön plana çıktıkları görülmektedir. Özellikle Emicizumab batı ülkelerinde hemofili A hastalarının neredeyse %80'inde ön planda tercih edilmeye başlanmıştır. Ultra-uzun etkili FVIII ürünü olan Altuvio da FVIII uygulama seçenekleri arasında en çok tercih edilen ilaç olmaya başlamıştır. Hemofili-B'de ise uzun etkili FIX ürünleri ön planda tercih edilmekle birlikte subkutan seçenekler kullanım payını arttırmaya başlamıştır.

Ülkemiz açısından bakıldığında ise hemofili A'da 18 yaş altı çocuklarda ve her yaştaki inhibitörlü hemofili A hastalarında emicizumab hızla ilk tercih edilen ilaç olmaya başlamıştır. FVIII gerekli olduğunda ise uzun etkili FVIII ilaçları tercih edilmektedir. Hemofili-B'de ise uzun etkili FIX ilacı henüz 2026 yılında 18 yaş altı hemofili-B hastalarında geri ödemeye alındığı için rFIX ürünleri ile birlikte sık olarak tercih edilecek gibi durmaktadır. Ülkemizde henüz diğer subkutan ürünler geri ödemeye alınmadığı için ancak 2027 yılında kullanıma girecek gibi görünmektedir.

**Kaynaklar**

1. Cuker A, Kavakli K, Frenzel L, et al. BENEGENE-2 Trial Investigators. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1108-1118.
2. Kavakli K, Albayrak C, Antmen B,et al. The Dilemma of Providing Advanced Hemophilia Treatments in Developing Countries - For Whom, by Whom and Where? Clin Appl Thromb Hemost 2026 Jan-Dec:32:10760296261459710
3. Kavakli K, Frenzel L, Antmen B, et al. .Prospective collection of bleeding rate and factor usage in participants with hemophilia A and B in a non-investigational product study. RPTH 2026; 10(5): 106870.
4. Kavakli K, Cuker A, Frenzel L, et al. J Health-related quality of life in adults with hemophilia B after gene therapy with fidanacogene elaparvovec: results from the BENEGENE-2 trial. Thromb Haemost. 2026 Jan;24(1):132-145.

# Relaps/Refrakter T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemide Nakle Köprüleme

**Dr. Lale AYDIN KAYNAR**
*Ankara Etlik Şehir Hastanesi*

## Giriş ve Amaç

T-hücreli akut lenfoblastik lösemi/lenfoma (T-ALL/LBL), akut lenfoblastik lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturur.

Hematolenfoid tümörlerin 2022 WHO sınıflamasında T-ALL 'de , ETP-ALL'yi ayrı bir antite olarak tanınır ve immünfenotipe göre ETP-ALL ile non-ETP T-ALL'yi ayırır . 2022 Uluslararası Konsensüs Sınıflaması (ICC), ETP-ALL'yi BCL11B aktivasyonlu ve başka türlü tanımlanmamış erken T hücre öncüllü ALL şeklinde ayırır; ayrıca klonal sürücü değişikliklere ve transkriptomik özelliklere dayalı sekiz geçici genomik antite tanımlar.

**Tablo 1.** T-ALL için WHO ve ICC sınıflamaları

| ***WHO*** | ***ICC*** |
|---|---|
| T-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS | Erken T hücre öncüllü ALL, BCL11B aktivasyonlu |
| Erken T hücre öncüllü lenfoblastik lösemi/lenfoma | Erken T hücre öncüllü ALL, NOS |
| | T-ALL, NOS |
| | Geçici antiteler: TAL1/2-R; TLX1-R; TLX3-R; HOXA; LMO1/2-R; NKX2-R; SPI1-R; diğer BHLH ilişkili |

Modern pediatrik-esinli çoklu ajan tedavileriyle ilk basamak sonuçlar iyileşmiş olsa da primer refrakter veya relaps hastalıkta prognoz kötüdür. Kurtarma tedavisinin temel amacı, mümkün olduğunda derin remisyon sağlayarak uygun hastayı allojenik hematopoietik kök hücre nakline (AKHN) ulaştırmaktır. Relaps/refrakter T-ALL'de nakle köprüleme amacıyla intensif kemoterapiler (Flag-İda, FLAM, MEC, Augmented HyperCVAD), nelarabin temelli tedaviler ile yeni immünolojik ve hedefe yönelik seçenekleri klinik kanıtlarını karşılaştırmalı olarak özetlenmektir.

Nelarabin, T-lenfoblastlarına seçici aktivitesi nedeniyle relaps/refrakter T-ALL/LBL'de temel kurtarma ajanlarından biridir. CALGB 19801 çalışmasında 39 hastada nelarabin 1,5 g/m$^2$, 1., 3. ve 5. günlerde uygulanmış; tam remisyon (CR) %31, genel yanıt %41, ortanca genel sağkalım yaklaşık 20 hafta ve bir yıllık genel sağkalım %28 olarak bildirilmiştir. Grade 3–4 nötropeni (%37), trombositopeni (%26) ve nörolojik toksisite önemli güvenlilik başlıklarıdır. CAMPUS ALL çalışması, 118 erişkin hastada nelarabinin kurtarma tedavisi ve AKHN'ye köprüleme bağlamındaki gerçek yaşam deneyimini ele almıştır. Bu veriler nelarabinin klinik yerini desteklese de nakil öncesi hastalık kontrolü, daha önce kullanılan tedaviler ve hastanın nakil uygunluğu sonuçları belirleyen önemli değişkenlerdir.

AKHN e köprülemede kurtarma tedavisi olarak verilebilecek bir diğer ajan olan Bortezomib içeren çoklu ajan reindüksiyon, COG AALL07P1 çalışmasında relaps T-ALL alt grubunda yaklaşık %68 CR2 oranı sağlamıştır; ancak küçük alt grup ve kontrol kolunun olmaması nedeniyle bortezomibin bağımsız katkısı kesin değildir. Daratumumabın kemoterapiyle kombinasyonunu değerlendiren pediatrik DELPHINUS çalışmasında T-ALL kohortunda ikinci siklus sonunda yaklaşık %82,8 oranında CR veya CRi bildirilmiştir. Bu erken dönem

| *Yaklaşım* | *Nakle köprüleme açısından değerlendirme* |
|---|---|
| Nelarabin temelli tedavi | AYA R/R T-ALL'de kılavuzca koşullu önerilen seçenek; nörotoksisite izlenmeli. |
| Bortezomib + kemoterapi | Relaps T-ALL'de remisyon aktivitesi mevcut; kanıt pediatrik ağırlıklı. |
| Daratumumab + kemoterapi | Erken faz pediatrik veriler umut verici; erişkin doğrulaması gerekli. |
| Venetoklaks temelli kombinasyonlar | Özellikle ETP-ALL'de biyolojik gerekçe güçlü; prospektif kanıt sınırlı. |
| CD7 CAR-T | Klinik araştırma bağlamında umut verici; henüz standart kurtarma yaklaşımı değil. |

sonuçlar, CD38 hedeflemesinin nakle köprüleme potansiyelini düşündürmektedir; ancak erişkin hastalara genellenmesi sınırlıdır.Moleküler hedefler ve hücresel tedaviler

Erken T-hücre öncüllü ALL (ETP-ALL), kök hücre/miyeloid özellikleri ve BCL-2 bağımlılığı nedeniyle venetoklaks temelli tedavilere biyolojik açıdan uygun bir alt gruptur. Venetoklaksın hipometile edici ajanlarla veya kemoterapiyle kombinasyonlarında umut verici remisyonlar bildirilmiş olmakla birlikte hasta sayıları küçük, rejimler heterojen ve uzun dönem sonuçlar sınırlıdır. CD7 hedefli CAR-T hücre tedavisi de relaps/refrakter T-ALL'de erken faz çalışmalarda önemli aktivite göstermiştir. Bununla birlikte uzamış T-hücre aplazisi, enfeksiyon riski ve erişim sorunları rutin kullanımı sınırlayan başlıklardır.

Relaps/refrakter T-ALL'de farklı kurtarma rejimlerini karşılaştıran randomize kanıtların azlığı, en uygun tedavi sıralamasını belirsiz bırakmaktadır. Özellikle çalışmalardaki yaş dağılımı, önceki nelarabin maruziyeti, ETP fenotipi, remisyon tanımları ve nakle seçilme ölçütleri önemli heterojenlik yaratmaktadır. Yanıt oranlarının doğrudan karşılaştırılması bu nedenle yanıltıcı olabilir. Kurtarma tedavisi seçilirken hastanın performansı, önceki tedavi ve nörotoksisite öyküsü, ekstramedüller tutulum, hedef antijen ekspresyonu, moleküler özellikler, minimal ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) ve donör erişimi birlikte değerlendirilmelidir. ASH önerilerinde AYA relaps/refrakter T-ALL için nelarabin temelli rejim koşullu olarak önerilir; önceki birinci basamak nelarabin kullanımı tekrar kullanım için tek başına dışlama nedeni sayılmaz. CAR-T dahil yeni tedaviler için klinik araştırmaya katılım vurgulanmaktadır.

Relaps/refrakter T-ALL'de başarılı nakle köprüleme, yalnızca morfolojik remisyon değil, mümkünse MRD-negatif hastalık kontrolü ve zamanında AKHN planlamasını gerektirir. Nelarabin temelli tedaviler mevcut klinik yaklaşımın önemli bir parçası olmaya devam ederken, daratumumab, venetoklaks temelli kombinasyonlar ve CD7 hedefli hücresel tedaviler yeni fırsatlar sunmaktadır. Bu seçeneklerin uygun alt gruplarda prospektif olarak değerlendirilmesi, nakle ulaşma oranını ve uzun dönem sağkalımı iyileştirmek açısından önceliklidir.

**Kaynaklar**

1. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood. 2007;109(12):5136–5142.
2. Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: A CAMPUS ALL study. Am J Hematol. 2020;95(12):1466–1472.
3. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: A report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2019;186(2):274–285.
4. Bhatla T, Hogan LE, Teachey DT, et al. Daratumumab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: The DELPHINUS study. Blood. 2024;144(21):2237–2247.
5. Ju HY. Understanding and clinical approach to early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Res. 2026;61(1):64

# Antifosfolipid Sendromunda Tanıda Güncelleme: Eski ve Yeni Arasında Hangi Farklar Var?

**Dr. Mehmet BAYSAL**
*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ*

Antifosfolipid sendromu (AFS), kalıcı antifosfolipid antikor (aFL) pozitifliği zemininde gelişen sistemik bir otoimmün hastalıktır. Arteriyel, venöz veya mikrovasküler tromboz, gebelik morbiditesi ve trombotik olmayan bulgularla seyreder. Evrensel kabul görmüş bir tanı kriteri yoktur. Klinik pratikte uzun yıllardır Sapporo kriterleri tanıya yol gösterici olarak kullanılmaktaydı.

**Revize Sapporo (Sydney) kriterleri.** 1999'da yayımlanan ve 2006'da güncellenen kriterler, en az bir klinik ve bir laboratuvar ölçütünü birlikte arar. Klinik ölçütler iki gruptur. Birincisi, görüntüleme veya histopatolojiyle doğrulanmış arteriyel, venöz ya da küçük damar trombozudur. İkincisi gebelik morbiditesidir. Bu grupta üç durum sayılır: 10. haftadan sonra açıklanamayan fetal ölüm, 34. haftadan önce şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezliğe bağlı erken doğum ve 10. haftadan önce ardışık üç spontan düşük. Laboratuvar ölçütleri lupus antikoagülanı (LA), antikardiyolipin (aCL) IgG/IgM ve anti-β2-glikoprotein-I (aβ2GPI) IgG/IgM antikorlarıdır. aCL için eşik >40 GPL/MPL veya >99. Persentil, aβ2GPI için >99. persentildir. Pozitiflik en az 12 hafta arayla doğrulanmalıdır. Klinik olay ile test arasındaki süre 12 hafta ile 5 yıl arasında olmalıdır. Kriterlerin duyarlılıkları (%99-100), özgüllükleri ise %86-91 aralığındadır.

**Yeni kriterlere neden ihtiyaç duyuldu?** Revize Sapporo kriterlerinin bazı sınırlılıkları bu ihtiyacı doğurdu.

- Tek bir klinik ve tek bir laboratuvar ölçütü sınıflandırma için yeterlidir. Bu durum aFL pozitif, farklı risk profiline sahip heterojen bir grubu bir araya getirmektedir.
- Tromboz, eşlik eden VTE veya kardiyovasküler risk faktörlerine göre ağırlıklandırılmaz. Kriterlerde bu hastaların ayrı alt gruplar olarak raporlanması önerilmiştir. Bu öneri puanlamaya yansımamıştır.
- aFL ile ilişkili kapak hastalığı, livedo, trombositopeni ve nefropati gibi sık bulgular kriterlere girmemiştir.
- Orta-yüksek titre tanımında belirsizlikler mevcuttur. IgM ve IgG izotipleri aynı ağırlıkta değerlendirilir. Tek aFL pozitifliği ile üçlü pozitiflik arasındaki risk farkı yansıtılmaz.
- Obstetrik ölçütlerin özgüllüğü sınırlıdır. Erken gebelik kayıpları ve fetal ölüm için aFL ilişkisini gösteren verileri içeren çalışmalar heterojen hasta grupları ve metodolojilere sahiptir. Gebelik ve tromboz için yeni klinik çalışmalar daha homojen hasta grupları gerekmektedir.

Bu nedenlerle ACR ve EULAR, 2023'te yeni sınıflandırma kriterlerini yayımlamıştır. Amaç, özgüllüğü yüksek ve araştırmalar için karşılaştırılabilir hasta grupları oluşturmaktı.

**2023 ACR/EULAR kriterleri.** İki basamaklı bir derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Önce giriş kriteri değerlendirilir. En az bir klinik bulgu ve aFL pozitifliği birbirinden en fazla 3 yıl uzaklıkta olmalıdır. Ardından altı klinik ve iki laboratuvar alanında ağırlıklı puanlama yapılır. Her alanda yalnızca en yüksek puan sayılır. Sınıflandırma için hem klinik hem labo-

ratuvar alanlarından en az 3'er puan gerekir. Eşit veya daha olası bir neden varsa, klinik bulgu puanlanmaz. Başlıca yenilikler şunlardır:

- **Tromboz:** VTE ve kardiyovasküler risk profiline göre değerlendirilir. Yüksek riskli zeminde VTE 1, risksiz VTE 3 puandır. Arteriyel trombozda bu değerler 2 ve 4'tür. Risk verisi bilinmiyorsa en düşük sıfırdan büyük puan verilir.
- **Mikrovasküler tutulum:** Livedo racemosa, livedoid vaskülopati, aFL nefropatisi ve pulmoner kanama ilk kez kriterlere girmiştir. Şüpheli tutulum 2, patolojiyle doğrulanmış tutulum 5 puan alır. Yalnızca düzensiz ve kalıcı livedo racemosa puanlanmaktadır.
- **Kapak ve trombositopeni:** Kapak kalınlaşması 2, vejetasyon 4 puandır. Açıklanamayan ve tekrarla doğrulanmış trombositopeni (20-130 $\times 10^9$/L) 2 puandır.
- **Obstetrik:** Erken gebelik kayıpları ve preeklampsisiz fetal ölüm tek başına 1 puandır. Ağırlık, 34. haftadan önce şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezliğe verilmiştir (3-4 puan).
- **Laboratuvar:** Persistan LA 5 puan, tek seferlik LA 1 puan olarak değerlendirilir. IgG öne çıkmaktadır. Orta titre 4, yüksek titre 5, aCL ve aβ2GPI birlikte yüksekse 7 puandır. Tek başına IgM pozitifliği 1 puandır.
- **Eşikler:** Orta (40-79 U) ve yüksek (≥80 U) titreler yalnızca standardize ELISA için tanımlıdır. Otomatik platform değerleri doğrudan karşılaştırılamaz.
- **Kapsam dışı testler:** IgA izotipleri, antifosfatidilserin/protrombin ve domain-I antikorları kriterlere dahil edilmemiştir.

**Laboratuvar standardizasyonu.** LA testinde ISTH 2020 rehberi esas alınmalıdır. Rehber dRVVT ve silika aktivatörlü aPTT olmak üzere iki test sistemini önermektedir. Her sistemde tarama, karıştırma ve doğrulama basamakları uygulanır. Laboratuvar kendi eşik değerlerini en az 120 sağlıklı bireyle belirlemelidir. Antikoagülan kullanımı akut faz yanıtını ve gebelik sonucunu değiştirebilir. Pozitif sonuç 12 hafta sonra doğrulanmalıdır.

**Antikor testleri ne zaman hangi hastalardan istenmelidir**

AFS antikor testleri (LA, aCL, aβ2GPI) AFS olasılığı yüksek hastalarda birlikte istenmelidir. Bunlar 50 yaşından genç hastalarda provoke olmayan venöz tromboembolizm, olağandışı bölge trombozu, inme veya geçici iskemik atak, arteriyel ya da mikrovasküler tromboz ve yetersiz antikoagülasyonla açıklanamayan tekrarlayan trombozdur. Gebelik morbiditesi olan hastalar da bu gruba girmektedir.10. haftadan sonra fetal ölüm, 34. haftadan önce şiddetli preeklampsi, plasental yetmezlik veya HELLP ve tekrarlayan erken kayıplardır. İTP, livedo ve kriter dışı bulgularda test düşünülebilir. Pozitif sonuçlar en az 12 hafta sonra doğrulanmalıdır. Akut tromboz sırasında FVIII ve CRP gibi akut faz yanıtları, gebelikte ise artan pıhtılaşma faktörleri LA sonucunu yanıltabilir. Gebelikte yapılan test tanıyı ne doğrular ne dışlar. Doğumdan en az 6 hafta sonra, ideal olarak 3. ayda tekrar edilmelidir. LA için ideal olan, antikoagülan başlamadan veya kesildikten sonra örnek almaktır. Antikoagülan altında test gerekiyorsa, ISTH 2020 rehberine uyulmalı ve kullanılan ilaç istem formunda belirtilmelidir. VKA kullanan hastada, mümkünse ilaç kesildikten 1-2 hafta sonra, gerekirse DMAH köprülemesiyle test yapılmalıdır. DMAH kullanan hastada örnek, son dozdan en az 12 saat sonra alınmalı ve anti-Xa düzeyi birlikte bakılmalıdır. DOAK kullanan hastada ilaç düşük konsantrasyonda bile yanlış pozitifliğe yol açabilir. Mümkünse son dozdan en az 48 saat sonra (böbrek yetmezliğinde daha uzun süre beklenmelidir) ve ilaç düzeyi kontrol edilerek test yapılmalıdır. Antikoagülanı kesme kararı tromboz riskine göre bireysel olarak verilmelidir. aCL ve aβ2GPI ELISA testleri antikoagülandan etkilenmez.

**Performans ve klinik anlam.** Yeni kriterlerin özgüllüğü %99, duyarlılığı %84'tür. Revize Sapporo kriterlerinde bu değerler %86-91 ve %99-100'dür. Sapporo kriterlerini karşılayan 185 hastalık bir kohortta, hastaların %48,7'si yeni kriterleri karşılamadı. Yalnızca obstetrik bulgusu olan grupta sınıflanan oran %26,9'dan %3,2'ye gerilemiştir. Kriterleri karşılamayan hastaların yaklaşık üçte biri sonradan sınıflandırmayı sağlayan klinik olay geliştirdi. Türkiye'den bir kohortta duyarlılık %73, özgüllük %94 saptandı. Livedo retikülaris çıkarıldığında özgüllük %100'e, duyarlılık %62'ye değişti.

Bu kriterler araştırma amaçlıdır ve tanı kriteri olarak tasarlanmamıştır. Kriterleri karşılayan her hastaya AFS tanısı konmaz. Karşılamayan her hastada da AFS dışlanmış olmaz. Tanı ve tedavi kararı; aFL profili, klinik olayın niteliği ve diğer olası nedenler birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

**Kaynaklar**

1. 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.
2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023;82(10):1258-1270.
3. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the SSC for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the ISTH: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost. 2020;18(11):2828-2839.
4. Erkan D. Antiphospholipid syndrome: to classify or not to classify? Turk J Hematol. 2024;41(1):37-40.
5. Song AB, Leaf RK. New definitions for antiphospholipid syndrome: ready for clinical use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):222-226.
6. Mısırcı S, Ekin A, Yağız B, et al. The validation of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria in a cohort from Turkey. Diagnostics (Basel). 2024;14(19):2205.

# Erişkin Hastalarda Langerhans Hücreli Histiyositoz: Tedavide Nelere Dikkat Etmeliyiz?

**Dr. Mehmet Hilmi DOĞU**
*İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Istanbul*

Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) yolağında aktive edici mutasyonlar taşıyan klonal bir miyeloid neoplazidir. Erişkinde yıllık insidansı milyonda 1–1,5 olarak tahmin edilir. Lezyonların yaklaşık yarısında BRAF V600E mutasyonu bulunur; diğerlerinde MAP2K1 mutasyonu, BRAF delesyonları ve kinaz füzyonları saptanır. Erişkin hastalardaki tedavi yaklaşımı uzun süre pediatrik verilerden türetilmiştir. Ancak çocuklarda standart olan vinblastin-prednizon rejimi erişkinde yüksek nüks ve ciddi nöropati ile ilişkilidir.

## Tanı ve Evreleme

Klinik ve radyolojik bulgular çok tipik olsa bile doku tanısı önerilir. Tanıda CD1a ve langerin (CD207) pozitifliği esastır. Tüm hastalarda BRAF V600E mutasyonu test edilmeli, sonuç negatifse yeni nesil dizileme yapılmalıdır. Evrelemede verteksten ayak ucuna FDG-PET/BT tercih edilir. Hastalık unifokal, tek sistem pulmoner, tek sistem multifokal ve multisistem olarak sınıflanır. Diyabetes insipidus ve hipofiz fonksiyonları, pulmoner tutulumda HRCT, DLCO dahil solunum fonksiyon testi ve gerektiğinde ekokardiyografi değerlendirilmelidir.

## Tedavi

Unifokal hastalık çoğu zaman cerrahi eksizyon, küretaj, intralezyonel steroid veya düşük doz radyoterapi ile kür edilir. Ancak santral sinir sistemi, hipofiz, karaciğer veya dalak gibi kritik bölgelerdeki tek lezyonda sistemik tedavi gerekir. Tek sistem pulmoner LCH'de ilk basamak sigara, elektronik sigara ve esrar dahil tüm inhalasyonların bırakılmasıdır. Progresif hastalıkta kladribin tercih edilir. Multifokal kemik ve deri hastalığında radyoterapi, bifosfonatlar, düşük doz metotreksat ve hidroksiüre seçeneklerdir. Multisistem hastalıkta sitarabin veya kladribin tercih edilen sistemik ajanlardır. Prospektif faz 2 çalışmada sitarabin monoterapisiyle %93 genel yanıt elde edilmiş, ancak 3 yıllık olaysız sağkalım %58,5'te kalmıştır. Üç veya daha fazla organ tutulumu ile akciğer tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. Kritik organ tutulumu, nörodejeneratif LCH, sklerozan kolanjit ve refrakter hastalıkta BRAF ve MEK inhibitörleri neredeyse evrensel ve hızlı yanıt sağlar. Ancak tedavinin kesilmesinden sonra nüks sıktır (%77).

Genital tutulum nadirdir ve en sık vulvada görülür. Tedaviye dirençli, ülsere ve kaşıntılı kronik vulvar lezyonlarda LCH akılda tutulmalıdır. Genital lezyon multisistem hastalığın ilk bulgusu olabileceğinden tanı sonrası tam evreleme şarttır. Eksizyon sonrası nüks yaklaşık %50 oranında görülür; anogenital lezyonlarda oral metotreksat veya hidroksiüre alternatif olabilir. Gebelikte diyabetes insipidus semptomları artabileceğinden desmopressin dozu yakın izlenmelidir. Pulmoner LCH'li gebede vajinal doğum mümkündür. Kistik akciğer hastalığında lenfanjiyoleiomiyomatozis ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavide kullanılan ajanların çoğu teratojeniktir; bu nedenle kontrasepsiyon ve gebelik planlaması multidisipliner yürütülmelidir.

## Sonuç

Erişkin LCH, çocukluk çağı rejimleriyle değil; mutasyon durumu, tutulum kategorisi ve kritik organ varlığına göre bireyselleştirilmiş yaklaşımla tedavi edilmelidir. Hastalar ikincil maligniteler, endokrin sekeller ve kronik ağrı-yorgunluk açısından uzun süre izlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Langerhans hücreli histiyositoz; erişkin; BRAF V600E; sitarabin; kladribin; vulvar tutulum; gebelik

**Kaynaklar**

1. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139(17):2601–21.
2. Chang L, Lang M, Lin H, et al. Phase 2 study using low dose cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis. Leukemia. 2024;38:803–9.
3. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. PLoS One. 2012;7(8):e43257.
4. Reiner AS, Durham BH, Yabe M, et al. Outcomes after interruption of targeted therapy in patients with histiocytic neoplasms. Br J Haematol. 2023;203(3):389–94.
5. Beneder C, Kuhn A, ImObersteg J, et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the vulva: a case report and review of the literature. Gynecol Surg. 2008;5(2):165–8.
6. Martins I, Amorim Castro M, Vieira D, Raimundo A. Langerhans cell histiocytosis; managing an uncommon condition in pregnancy and labor. Anesth Pain Med. 2021;11(1):e110045.

# T-hücre Temelli Tedavilerde Yanıt Öngörülebilir mi?

**Dr. Murat ÖZBALAK**
*İstanbul Üniversitesi, İstanbul*

CD3×CD20 bispesifik antikorlar, T hücrelerini malign B hücrelerine yönlendirerek majör histokompatibilite kompleksinden bağımsız bir immün sinaps oluşturur. Mosunetuzumab, glofitamab, epcoritamab ve odronextamab ile nüks veya refrakter B hücreli lenfomalarda kalıcı remisyonlar elde edilebilmekle birlikte, hastaların bir bölümünde primer direnç veya erken nüks gelişmektedir. Bu değişkenlik, yalnızca hedef antijenin prezentasyon oranıyla değil; tümör biyolojisi, hastalık yükü, T hücrelerinin işlevsel kapasitesi ve önceki tedavilere bağlı olabilmektedir. Tedaviler ile yanıt elde edilmesinin yanı sıra yanıtın kalıcı olması da hedeflenmektedir. Mevcut belirteçlerin çoğu prognostiktir; belirli bir bispesifik tedavinin alternatif tedaviye üstünlüğünü öngören herhangi bir kriter henüz tanımlanamamıştır (1).

Yüksek LDH düzeyi, kötü performans durumu, son tedaviye refrakterlik ve yüksek metabolik tümör yükü, özellikle büyük B hücreli lenfomada olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. IPI ve FLIPI klinik riskin değerlendirilmesine katkı sağlasa da bispesifiklere özgün skorlar değildir (1). Magno ve arkadaşlarının 174 hastalık retrospektif serisinde, skorun hesaplanabildiği 119 hastada yüksek CAR-HEMATOTOX skoru (≥3) ile medyan progresyonsuz sağkalım 1,4 ay, düşük skor ile 7,4 ay bulunmuştur. InflaMix inflamatuvar grubu da olumsuz sağkalımla ilişkili olup sistemik inflamasyonun prognostik önemini göstermiştir (2). CAR-T sonrası nüksün zamanı da bispesifik tedavilere yanıtı öngörmemizi sağlayabilmektedir. Doksan iki hastalık bir seride, CAR-T hücre tedavisi sonrası ilk üç ayda nüks edenlerde bispesifik yanıt oranı %29, altıncı aydan sonra nüks edenlerde %60 bulunmuştur (3). Bu sonuçların agresif hastalık biyolojisi ve önceki tedavilerin etkisi ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

CD20 ekspresyonu biyolojik açıdan gerekli olsa da tek başına yeterli bir yanıt belirteci değildir. Mosunetuzumab çalışmasında çok düşük CD20 ekspresyonunda yanıt gözlenmediği; progrese olan hastaların biyopsilerinin bir bölümünde CD20 kaybı ve MS4A1 değişiklikleri saptandığı bildirilmiştir (4). Buna karşılık odronextamab ile tedavi edilen foliküler lenfomada immünohistokimyasal CD20 pozitifliği %10'un altında olan hastalarda da tam yanıtlar bildirilmiştir (5). Farklı histolojiler, örnekleme zamanları ve değerlendirme yöntemleri nedeniyle bu sonuçlardan geçerli bir CD20 eşiği belirlenememektedir. Seri biyopsileri inceleyen Duell ve arkadaşları, antijen kaybının dallanan klonal evrimle gelişebildiğini; aynı hastanın farklı lezyonlarında CD20 ekspresyonunun değişebildiğini göstermiştir. CD20'nin korunduğu nükslerde ise T hücre işlev bozukluğu gösterilmiştir (6). Bu nedenle güncel biyopsi örneklenmesi önemlidir ve tek bir örnek tüm hastalık alanlarını temsil etmeyebilir.

Periferik T hücre sayısı, tümör içindeki efektör kapasiteni tek başına gösterememektedir. Glofitamabın biyobelirteç analizleri, tümörün moleküler özellikleriyle birlikte efektör T hücre profili ve inhibitör reseptör ekspresyonlarının yanıtla ilişkili olabileceğini göstermiştir (7). Schmeing ve arkadaşlarının tam metabolik yanıt elde edilen 18 ve progresif metabolik hastalığı olan 12 hastayı karşılaştırdığı çalışmada, tedavinin erken döneminde naif benzeri özelliklerini koruyan sitotoksik T hücreleri varlığında klinik etkinlik artmıştır (8).

Tedavi maruziyeti de immün kapasiteyi değiştirebilmektedir. Philipp ve arkadaşları, sürekli CD19×CD3 uyarısının deneysel modelde sitotoksisite, proliferasyon ve sitokin üretimini azalttığını; tedavisiz aralıkların işlevi kısmen geri kazandırabildiğini göstermiştir (9).

Tedavi sırasında elde edilen dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) sonuçları, yanıtın derinliğini değerlendirmede kullanılabilmektedir. ELM-2 analizinde odronextamab alan folliküler ve diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında dördüncü siklusun 15. gününde ctDNA'nın saptanamaması daha uzun progresyonsuz sağkalımla ilişkili bulunmuştur (10). EPCORE NHL-1'in üçüncü siklus başlangıcından yapılan analizinde, epcoritamab ile ölçülebilir kalıntı hastalık negatifliği elde edilenlerde üç yıllık progresyonsuz sağkalım %52, pozitif kalanlarda %18 bulunmuştur (11). PET/BT ile ctDNA'nın birlikte değerlendirilmesi anatomik, metabolik ve moleküler yanıtın bir arada değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Ancak örnek alınabilen ve değerlendirme zamanına ulaşabilen hastaların seçilimi, test duyarlılığı ve örnekleme zamanı dikkate alınmalıdır. Bu çalışmalar, ctDNA sonucuna göre tedaviyi kesmenin veya değiştirmenin klinik yararını kanıtlamaya yönelik planlanmış çalışmalar değildir.

Bispesifik antikor yanıtı bugün tek bir biyobelirteçle güvenilir biçimde öngörülememektedir. Klinik risk ve inflamasyon, güncel antijen durumu, T hücre işlevi ve erken moleküler yanıtın birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Çoklu tümör antijenlerinin hedeflenmesi ve kostimülasyonun güçlendirilmesi, direnci ortadan kaldırmak için planlanmış stratejilerdir. Glofitamaba CD19 üzerinden 4-1BB kostimülasyonu sağlayan englumafusp alfanın eklendiği faz 1 çalışmada, seçilmiş agresif lenfoma kohortunda %56,6 tam metabolik yanıt bildirilmiştir. Ancak randomize karşılaştırma olmadan ek yarar sağladığı söylenememektedir (12). Gelecekte hasta seçimini optimize edecek skorların bağımsız kohortlarda doğrulanması ve biyobelirtece dayalı kararların prospektif çalışmalarda da kullanılması gereklidir. Amaç, ilk yanıt olasılığını kalıcı hastalık kontrolüyle ilişkilendiren ve klinik kararı değiştirebilen bir değerlendirme paradigması geliştirmektir.

**Kaynaklar**

1. Lewis CS, Barraclough A, Hawkes EA. Emerging biomarkers for CD3×CD20 bispecific antibodies in lymphoma. Blood. 2025;145(17):1850-1857. doi:10.1182/blood.2024025772.
2. Magno G, Rejeski K, Rappa G, Stock S, Holzem A, Landwehr M, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients with R/R LBCL treated with CD3×CD20 bispecific T-cell engagers. Blood Adv. 2026;10(5):1675-1686. doi:10.1182/bloodadvances.2025017766.
3. Shumilov E, Scholz JK, Seib M, Mazzeo P, Wurm-Kuczera R, Vucinic V, et al. Outcomes of bispecific antibody therapy after CAR T-cell failure in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2025;9(15):3955-3966. doi:10.1182/bloodadvances.2024015719.
4. Schuster SJ, Huw LY, Bolen CR, Maximov V, Polson AG, Hatzi K, et al. Loss of CD20 expression as a mechanism of resistance to mosunetuzumab in relapsed/refractory B-cell lymphomas. Blood. 2024;143(9):822-832. doi:10.1182/blood.2023022348.
5. Luminari S, Jiménez-Ubieto A, Chong G, Tucker D, Ambati S, Lin C, et al. Dynamics of complete responses (CRs) in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (R/R FL) treated with odronextamab in the ELM-2 study. HemaSphere. 2026;10(4):e70300. doi:10.1002/hem3.70300.
6. Duell J, Leipold AM, Appenzeller S, Fuhr V, Rauert-Wunderlich H, Da Via M, et al. Sequential antigen loss and branching evolution in lymphoma after CD19- and CD20-targeted T-cell-redirecting therapy. Blood. 2024;143(8):685-696. doi:10.1182/blood.2023021672.
7. Bröske AME, Korfi K, Belousov A, Wilson S, Ooi CH, Bolen CR, et al. Pharmacodynamics and molecular correlates of response to glofitamab in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2022;6(3):1025-1037. doi:10.1182/bloodadvances.2021005954.
8. Schmeing S, Nassiri S, Leclercq-Cohen G, Yángüez E, Hüsser T, Alberti Servera L, et al. Molecular features of response and resistance to glofitamab, a T-cell engager for treatment of large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2026;10(9):2977-2990. doi:10.1182/bloodadvances.2025016925.
9. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, Vick B, Wulf J, Straub T, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. Blood. 2022;140(10):1104-1118. doi:10.1182/blood.2022015956.
10. Arnason JE, Matasar M, Luminari S, Tucker D, Sun D, Tao W, et al. Early clearance of circulating tumor DNA and association with odronextamab response in relapsed/refractory FL and DLBCL. Blood Adv. 2025;9(23):6130-6140. doi:10.1182/bloodadvances.2025016332.
11. Karimi YH, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Farooq U, Feldman T, et al. Efficacy and safety of epcoritamab in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: 3-year update from the EPCORE NHL-1 trial. Ann Hematol. 2026;105(3):79. doi:10.1007/s00277-026-06798-4.
12. Hutchings M, Dickinson M, Gritti G, Carlo-Stella C, Townsend W, Bosch F, et al. Englumafusp alfa plus glofitamab in B cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 1 trial. Nat Med. 2026;32(9):3259-3267. doi:10.1038/s41591-026-04533-0.

# Klinik İzlem Yeterlidir: Tüm Hastalarda ADAMTS13-Temelli Müdahale Gerekli Değildir

**Dr. Müzeyyen ASLANER**
*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak*

İmmün trombotik trombositopenik purpura (iTTP) sonrası sağkalım, 1924'teki keşfinden günümüze kadar, terapötik plazma değişimi(TPE )ve immünosupresyonun birinci basamak tedavi olarak ortaya çıkması ve tanı testlerindeki son gelişmelerle desteklenerek önemli ölçüde iyileşmiştir(1). Nadir görülen bir otoimmün hastalık olan iTTP, Von Willebrand Faktörünün (VWF) A2 alanındaki Tyr1605-Met1606 peptit bağını parçalayan ADAMTS13'e (Trombospondin tip 1 motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz, üye 13) karşı yöneltilen otoantikorlardan kaynaklanır (2). İmmünoterapinin (örneğin rituximab ve caplacizumab) kullanımındaki son gelişmeler akut sağkalımı ve kısa vadeli alevlenme/nüks önlemesini önemli ölçüde iyileştirmiş olsa da, hastalığın uzun vadeli komplikasyonları hayatta kalanlar için endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.(2). iTTP'de klinik remisyonda olan bireyler, iTTP nüksü riski taşıyanların erken teşhisini kolaylaştırmak için ömür boyu klinik ve laboratuvar takibine ihtiyaç duyarlar(3). Klinik remisyon, sürekli trombosit sayısının >150 × $10^9$/L ve laktat dehidrogenazın normal üst sınırının <1,5 katı olması ve yeni veya ilerleyici organ hasarı belirtilerinin bulunmaması ile tanımlanır. ADAMTS13 remisyonu ayrıca kısmi (%20 aktivite seviyesi) veya tam (%20 normal referans aralığının üst sınırı) olarak sınıflandırılır (4). Bireyler tipik olarak ADAMTS13 remisyonuna ulaşmak için tedavi edilmezler; ancak, ADAMTS13 remisyonunun kaybı veya ADAMTS13 aktivite seviyelerinin > %20'ye ulaşamaması, yaklaşan nüks veya yüksek nüks riski açısından endişe verici olduğu kabul edilmektedir(5). TPE durdurulduktan sonraki ilk üç ay boyunca ADAMTS13 aktivitesi aylık olarak ölçülebilir. Steroidlerin kesilmesine kadar her 1-2 haftada bir tam kan sayımı alınabilir, ardından aylık takip yapılabilir. 3-24 ay arasında, ADAMTS13 aktivitesi her 3 ayda bir değerlendirilmelidir. 2 yıldan sonra, ADAMTS13 aktivite aralık değerlendirmeleri 6-12 aya kadar uzatılabilir, ancak yıllık izleme için 60 aydan sonra çok sınırlı kanıt mevcuttur(2). Scully ve ark. tarafından yürütülen Faz II randomize olmayan çalışmada, steroidlerle ve günlük terapötik plazma değişimiyle tedavi edilen 40 iTTP hastasına (6/40 (%15) tekrarlayan ve 34/40 (%85) yeni tanı konmuş) yatış ve tanıdan sonraki 72 saat içinde haftalık dört doz (375 mg/$m^2$) rituximab başlandı. Sonuçlar, benzer ırksal bileşime sahip (yaklaşık %60 beyaz, yaklaşık %30 Afro-Karayipli, yaklaşık %10 diğer) tarihsel bir kontrol grubu (n = 40) ile karşılaştırıldı. Yeni veya ilerleyici nörolojik veya kardiyak belirtileri olan hastalara günde iki kez TPE uygulandı. Hematolojik remisyona kadar yapılan plazma değişimi sayısı, beyaz olmayan hastalarda beyaz hastalara göre anlamlı derecede daha fazlaydı (21'e karşı 14; p = 0,0095). Rituximab grubunda, hayatta kalan 37 hastanın 4'ünde (%11) (bunlardan 2'si Afro-Karayipli) nüks görüldü; nükse kadar geçen ortalama süre 27 ay (17, 25, 28, 31 ay) iken, tarihsel kontrollerde bu oran %57 olup ortalama süre 18 ay (aralık 3-60 ay) idi. Yazarlar, Afro-Karayipli hastaların remisyona ulaşmak için daha fazla rituximab'a ihtiyaç duyduğunu belirtmiş olsa da, diğer gruplara kıyasla tam olarak ne kadar daha fazla olduğu belirtilmemiştir(6). TTP'li hastalarda ADAMTS13 aktivitesinin doğal seyri tam olarak anlaşılmamış olsa da, sürekli olarak saptanamayan ADAMTS13 aktivitesine sahip hastaların yüksek bir oranının potansiyel olarak ölümcül nüksler yaşayacağı giderek daha fazla kabul edilmektedir (%38'i 1 yıl sonra ve %59'u 5,4 yıl sonra)(7). Sürekli olarak saptanamayan ADAMTS13 aktivitesine sahip hastalarda rituximab'ın önleyici infüzyonlarının, çoğunda ADAMTS13 aktivitesinin hızlı bir şekilde iyileşmesine olanak sağladığı gösterilmiştir(8). Bununla birlikte, bu iyileşme sürdürülebilir olmayabilir ve önemli sayıda hasta, saptanabilir bir enzim

aktivitesini korumak için tekrarlanan rituximab infüzyonlarına ihtiyaç duyar ve bu da onları olası yan etkilere maruz bırakır. Sonuç olarak, iTTP'li hastaların tedavisinde rituximab'ın sistematik önleyici kullanımı hala tartışılmaktadır(8). Bu nedenle, daha kesin önerilerde bulunmak için bu hastaların uzun vadeli sonuçlarına ilişkin ek bilgiler edinmek çok önemlidir. Dahası, yakın zamanda ADAMTS13'ün iTTP'nin akut fazında anormal açık bir konformasyonda ve hastalar remisyondayken fizyolojik olarak kapalı bir konformasyonda (ADAMTS13 aktivitesi >%50) olduğu bildirilmiştir.(9). Bununla birlikte, ADAMTS13 konformasyon değişikliklerinin patofizyolojik rolü ve ilgili mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Rituximab'a bağlı yan etkiler 19 hastada (%20,7) bildirilmiştir. Bunların tümü iyi huyluydu ve hiçbiri rituximab tedavisinin kesilmesine yol açmadı. Özellikle, ciddi enfeksiyon komplikasyonu kaydedilmedi. Bir hastada iyi huylu, belgelenmemiş bir enfeksiyon görüldü. On iki hasta, ilk infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 3 gün içinde orta derecede intolerans reaksiyonları (kaşıntı, rinit, dispne, bulantı ve kusma, hipotansiyon ve aritmi) bildirdi. Tüm bunlar semptomatik tedavi sonrasında hızla kayboldu. İki hastada rituximab uygulamasından sonra birkaç gün boyunca baş ağrısı veya ishal görüldü. Rituximab infüzyonundan 1-2 hafta sonra 4 hastada serum hastalığı (ateş, yorgunluk, poliartralji ve deri döküntüsü) gözlendi. Bu 4 hastanın 2'sinde akut kompleman tüketimi belgelendi ve steroidlerle tedavi sonucu sistematik olarak olumlu oldu. Bu 4 hastanın 3'ünde, steroidlerle birlikte, önleyici olarak veya klinik nüksün ardından rituximab yeniden uygulandı. İki hasta tarafından iyi tolere edildi, diğer hastada ise serum hastalığı belirtileri tekrar ortaya çıktı ve bu da rituximab için kesin bir kontrendikasyon oluşturdu. Hipogammaglobulinemi, ilerleyici multifokal lökoensefalopati veya Kaposi sarkomu vakası kaydedilmedi(10). Rituximab'a bağlı infüzyon reaksiyonları sık görülür ve randomize çalışmalarda hastaların %80'inden fazlasında bildirilmiştir. Reaksiyon şiddeti genellikle hafif ila orta düzeydedir (Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterlerine [CTCAE] göre 1. ve 2. derece) ve sıklığı sonraki infüzyonlarla azalır.(11) Klinik remisyondaki iTTP hastalarında, ADAMTS13 enzim aktivitesinin düşük olması gelecekteki relaps)riskini önemli ölçüde artırsa da, remisyondaki her hastaya profilaktik ADAMTS13 odaklı bir müdahale (örneğin rituximab) yapılması mutlak surette gerekli değildir(12). Yapılan kohort çalışmalarında, klinik remisyonda olmasına rağmen ADAMTS13 aktivitesi %10 veya %15'in altında (şiddetli eksiklik) seyreden bazı hastaların yıllarca hiçbir klinik belirti göstermeden ve atağa geçmeden kalabildiği gözlemlenmiştir. Enzim aktivitesinin spontan olarak dalgalanabildiği ve müdahale edilmeksizin kendiliğinden normal seviyelere dönebildiği durumlar da mevcuttur(13). Yalnızca şiddetli ADAMTS13 eksikliği, akut bir TTP atağının başlaması için genellikle yeterli değildir. Klinik tablonun tam anlamıyla ortaya çıkması için enfeksiyon, gebelik veya cerrahi gibi ek bir inflamatuar tetikleyicinin varlığı gerekir. Tetikleyici bir faktörle karşılaşmayan hastalar, düşük enzim seviyeleriyle remisyonda kalmaya devam edebilir(14). Uluslararası kılavuzlar (örneğin ISTH Kılavuzları), remisyonda olup ADAMTS13 aktivitesi düşük seyreden asemptomatik hastalarda preemptif rituximab kullanımını kesin bir zorunluluk olarak değil, koşullu/zayıf bir öneri olarak sunar. Rituximab tedavisinin nüks oranını azalttığı bilinse de, genel sağkalım üzerinde doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir ve her hastanın klinik profili (örneğin geçmişteki atak sıklığı) ayrı değerlendirilmelidir(15). Her hastaya rutin preemptif müdahalede bulunulmaması; rituximab gibi immünsüpresif ilaçların getireceği enfeksiyon riskleri, yüksek tedavi maliyetleri ve hastaneye bağımlılık gibi faktörler göz önünde bulundurularak "izle-ve-bekle" (watch-and-wait) stratejisinin de masada tutulmasını sağlar. Düzenli ADAMTS13 seviyesi takibi yapamayan merkezlerde ezbere profilaksi uygulanması ise kılavuzlar tarafından kesinlikle önerilmemektedir(2). Sonuç olarak remisyondaki iTTP yönetiminde "tek bir kalıp tüm hastalara uyar" yaklaşımı yerine; hastanın nüks geçmişi, antikor titresi, laboratuvar imkanları ve hasta tercihlerini içeren bireyselleştirilmiş bir risk-fayda analizi tercih edilmelidir.

**Kaynaklar**

1. Kubo M, Matsumoto MJIjoh. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. 2023;117(3):331-40.
2. Tran M-H, Jones J, Qiao JJT, Science A. Relapse and beyond: navigating the long-term clinical impacts of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. 2025;64(4):104174.
3. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. 2023;118(5):529-46.
4. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de La Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. 2021;137(14):1855-61.
5. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. 2008;93(2):232-9.
6. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 2011;118(7):1746-53.
7. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JNJB, The Journal of the American Society of Hematology. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. 2016;127(24):3092-4.
8. Cuker AJB, The Journal of the American Society of Hematology. Adjuvant rituximab to prevent TTP relapse. 2016;127(24):2952-3.
9. Roose E, Schelpe A-S, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 2018;16(2):378-88.
10. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. 2018;132(20):2143-53.
11. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HSJCC. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab-a critical care perspective. 2012;16(4):231.
12. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JNJB, The Journal of the American Society of Hematology. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 2016;128(17):2175-8.
13. Robinson DH, Huang M, Baggio D, Kelsey G, Willcox A, Htun K, et al. ADAMTS13 testing during clinical remission of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a critical review. 2025;39(2):150896.
14. Sarig GJRMMJ. ADAMTS-13 in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies. 2014;5(4):e0026.
15. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. 2020;18(10):2496-502.

# Kan Grubu Tayininde Zorluklar, Nelere Dikkat Edelim?

**Dr. Neslihan ANDIÇ**
*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir*

## Giriş ve Temel İmmünohematolojik İlkeler

Eritrosit yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorlar; gerek ABO sisteminde olduğu gibi doğal antikorlar (izoaglütininler), gerekse Rh ve diğer minör sistemlerde olduğu gibi immün alloantikorlar aracılığıyla immün-aracılı hemolize yol açabilmektedir.[1,2] Günümüzde Uluslararası Kan Transfüzyon Derneği (ISBT) tarafından tanımlanmış 45 kan grubu sistemi ve 350'den fazla antijen bulunmaktadır.[3]

ABO kan grubu tayini için, hem eritrosit yüzeyindeki antijenlerin bilinen antiserumlarla saptandığı direkt (forward/ön) gruplama hem de serumdaki doğal antikorların bilinen $A_1$ ve B eritrositleriyle test edildiği karşıt (reverse/arka) gruplama yapılır. Direkt ve ters gruplama reaksiyonları birbirini mükemmel bir aynalama ile doğrulamak zorundadır. Bu iki test arasında uyumsuzluk varlığında hasta kan grubu kesinleşmiş kabul edilemez.[1,4]

## ABO Kan Grubu Tayininde Karşılaşılan Zorluklar ve Uyuşmazlıklar

ABO uyuşmazlıkları pratikte dört ana grupta sınıflandırılır:

### *Grup I: Ters Gruplamada Beklenen Antikorların Zayıflığı veya Yokluğu*

Serumdaki izoaglütininlerin (anti-A, anti-B) beklenen titrede olmaması nedeniyle ters gruplamada aglütinasyonun izlenememesi tablosudur.

- **Yenidoğan ve Bebekler:** Eritrosit antikorları postnatal 3. aydan itibaren sentezlenmeye başlar ve 5–10 yaş civarında erişkin düzeyine ulaşır. Bu nedenle yenidoğanlarda serumda saptanan antikorlar çoğunlukla maternal IgG yapısındadır; yenidoğan döneminde rutin ters gruplama güvenilmezdir.[1]
- **İmmün Yetmezlikler ve İleri Yaş:** İleri yaş, hipogammaglobulinemi, agammaglobulinemi, kemoterapi/immünsüpresif tedavi alan olgular, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve plazma hücre diskrazileri antikor titresini düşürebilir.
- **Hematopoetik Kök Hücre Nakli:** Kemik iliği/kök hücre nakli sonrası kimerizm dönemindeki hastalarda plazma antikor profili geçici dalgalanmalar gösterir.[4]

### *Grup II: Direkt Gruplamada Zayıf veya Eksik Antijen Ekspresyonu*

Eritrosit yüzeyindeki A veya B antijenlerinin standart monoklonal antiserumlarla beklenen +4 kuvvetinde aglütinasyon vermemesi durumudur.

- **Zayıf Alt Gruplar (Subgruplar):** A alt grupları ($A_2$, $A_3$, $A_x$, $A_m$, $A_y$, $A_{el}$) ve çok daha nadir olan B varyantları ($B_3$, $B_x$, $B_m$, $B_{el}$) bu tip reaksiyonlara yol açabilirler. Örneğin $A_2$ bireyler H antijeninin tamamını A yapısına dönüştüremez. Anti-$A_1$ lektini (*Dolichos biflorus*) ile $A_1$ pozitifleşirken $A_2$ negatif kalır; H lektini (*Ulex europaeus*) ise $A_2$'de kuvvetli (+3/+4) reaksiyon verir.[1,5]

**Tablo 1.** Rh D Varyantlar

| *Varyant Tipi* | *Moleküler / Yapısal Mekanizma* | *Anti-D Geliştirme Riski* | *Klinik Transfüzyon Yaklaşımı* |
|---|---|---|---|
| Zayıf D | D antijeninin sitozolik/intraselüler kısmında aminoasit değişimi. Epitoplar tamdır ancak yüzeyel antijen yoğunluğu düşüktür. | Yoktur (Tip 1, 2, 3 en sık tiplerdir ve anti-D geliştirmezler). | Hasta: Rh(D) Pozitif verilebilir.<br>Donör: Rh(D) Pozitif etiketlenir. |
| Parsiyel D | RhD proteininin ekstraselüler kısmında aminoasit değişimi veya RHCE gen hibritleri sonucu epitop kaybı mevcuttur. | Vardır! Normal D antijeni ile karşılaştığında eksik epitop nedeniyle immün anti-D geliştirir. | Hasta: Rh(D) Negatif kabul edilmeli ve Rh-negatif eritrosit transfüze edilmelidir.<br>Donör: Rh(D) Pozitif etiketlenir. |
| Parsiyel DVI | Antijenik olarak en fazla epitop kaybına uğramış varyanttır. Ticari anti-D monoklonalleriyle tipik olarak negatif reaksiyon verir. | Yüksek risklidir; gebelikte Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (YHH) veya transfüzyonda hemolitik reaksiyon yapabilir. | Hasta: Rh(D) Negatif kabul edilir.<br>Donör: İndirekt antiglobulin testi (IAT) ile Rh Pozitif olarak taranmalıdır. |

- **Cis-AB Fenotipi:** Tek ebeveynden kalıtılan tek bir genin hem A hem B transferaz aktivitesi göstermesi durumudur. Karşı allel O olduğunda serolojik olarak $A_2B_3$ fenotipi sergileyerek ciddi tipleme güçlüğüne yol açar.[5]
- **Edinilmiş Antijen Değişiklikleri:** Akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi hematolojik malignitelerde glikoziltransferaz ekspresyonu baskılanarak A ve B antijenleri zayıflayabilir veya geçici olarak kaybolabilir.

### *Grup III: Plazma Kaynaklı Yalancı Pozitiflikler ve Protein Bozuklukları*

- **Rulo (Rouleaux) Formasyonu:** Multipl miyelom, Waldenström makroglobulinemisi veya dekstran infüzyonu gibi durumlarda eritrositlerin rulo formasyonu oluşturması aglütinasyonla karışabilir. Serum fizyolojik ile yıkama sonrası rulo dağılırken gerçek aglütinasyon devam eder.[4]
- **Edinilmiş B Fenotipi (Acquired B):** Özellikle kolon obstrüksiyonu, gram-negatif sepsis veya *Clostridium* sepsisinde bakteriyel deasetilaz enzimi A antijeninin N-asetil-D-galaktozamin molekülünü D-galaktozamine çevirerek B benzeri antijene dönüştürür. Hastanın serumu kendi otolog eritrositini aglütine etmezken, anti-B reaktifiyle yalancı pozitiflik verebilir.[4,5]

### *2.4. Grup IV: Beklenmeyen Antikorlar ve Diğer Anomaliler*

- Anti-$A_1$ **Oluşumu:** $A_2$ bireylerin yaklaşık %2'sinde, $A_2B$ bireylerin ise %25'inde ters gruplamada $A_1$ hücreleriyle reaksiyon veren soğuk reaktif anti-$A_1$ antikorları saptanır.[1]
- **Soğuk Reaktif Allo/Otoantikorlar:** Anti-M, anti-N, anti-$P_1$, anti-Lewis veya potent anti-I gibi oda ısısında aktif soğuk allo/otoantikorlar, ters gruplama süspansiyonundaki test eritrositlerini aglütine ederek ABO grubunu maskeleyebilir.[2]
- Bombay Fenotipi ($O_h$)**:** *FUT1* genindeki homozigot inaktive edici mutasyonlar sonucu H antijeni sentezlenemez. Direkt gruplamada O grubu gibi görünürler; ancak serumlarında güçlü anti-H antikoru içerdiğinden rutin O grubu dahil tüm normal eritrositleri parçalarlar. Yalnızca başka bir Bombay bireyinden kan alabilirler.[1,3]

## 3. Rh Sisteminde Tanısal Güçlükler: Zayıf D ve Parsiyel D

Rh sisteminde en immünojenik antijen D antijenidir. Standart monoklonal anti-D antiserumu ile oda ısısında aglütinasyon vermeyen veya zayıf (≤+2) aglütinasyon gösteren olgular 'D varyantı' yönünden titizlikle ayrıştırılmalıdır.[1,6] D varyantların değerlendirilmesi tablo1 'de görülebilir.

## 4. Laboratuvarda ve Klinikte Nelere Dikkat Edelim?

Kan grubu uyuşmazlığı saptandığında izlenmesi gereken sistematik basamaklar transfüzyon güvenliğinin temelini oluşturur:[4,7]

**1. Preanalitik Kontrol ve Örnek Doğrulama:** Uyuşmazlıkların en sık nedeni preanalitik hatalardır. Örnek tüpü etiketi, istem formu, hasta kimliği, santrifüj süresi/hızı ve reaktif son kullanma tarihleri hemen doğrulanmalıdır. Şüpheli durumlarda hastadan derhal yeni örnek istenmelidir.[7]

**2. Yıkama ve Hücre Süspansiyonu:** Ön gruplamada kullanılan eritrositler serum proteinlerinden ve kordon kanındaki Wharton peltesinden arındırılmak amacıyla en az 3 kez serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Karışık alan (mixed-field) aglütinasyonu yakın zamanda yapılan transfüzyona veya kemik iliği transplantasyonuna işaret edebilir.[4]

**3. İnkübasyon ve Soğukta Zenginleştirme:** Zayıf veya eksik reaksiyonlarda (özellikle yaşlı ve immünsüpresiflerde), serum/hücre oranı artırılarak (2 yerine 4 damla plazma) veya reaksiyon karışımı 4°C'de 15–30 dakika inkübe edilerek (otolog kontrol eşliğinde) soğuk aglütinasyon kuvvetlendirilebilir.[4]

**4. Rulo Formasyonunun Ayrıştırılması:** Aglütinasyon şüphesi varsa mikroskop altında incelenmeli; gerekirse serum fizyolojik ile yıkama (salin replasmanı) uygulanmalıdır.[4]

**5. Lektin Testleri ve İleri İmmünohematolojik Yöntemler:** A alt gruplarını teyit etmek için Anti-A1 (Dolichos biflorus) ve Anti-H (Ulex europaeus) lektinleri kullanılmalıdır. Zayıf antijen ekspresyonlarında adsorpsiyon ve elüsyon yöntemlerine başvurulmalıdır.[4]

**6. Moleküler Genotipleme:** Serolojik yöntemlerle zayıf D/parsiyel D ayrımı yapılamadığında veya RhCE/Kell antijen baskılanmalarında RHD genotiplemesi yapılarak hastanın gereksiz anti-D immünglobulin veya gereksiz Rh-negatif eritrosit tüketimi engellenmelidir.[8,9]

Acil veya öncelikli transfüzyon gerektiği durumlarda, ABO veya Rh uyuşmazlığı kesin olarak çözülene kadar, O Rh(D) Negatif eritrosit süspansiyonu; plazma gerektiğinde ise AB grubu plazma tercih edilmelidir.[1,10]

**Kaynaklar**

1. Türk Hematoloji Derneği. Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı tanı ve tedavi kılavuzu 2024; Bölüm II: Kan grupları (ABO, Rh ve klinik önemi olan diğer kan grubu antijenleri). Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2024:12-20.
2. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. Transfus Med Rev 2007;21:58-71.
3. Daniels G, Bromilow I. Essential guide to blood groups. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014.
4. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, eds. Technical manual. 18th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2014.
5. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. Immunohematology 2009;25:48-59.
6. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. Transfusion 2004;44:1663-73.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management system: development and management of laboratory documents; approved guideline. CLSI document GP02-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
8. Daniels G. Variants of RhD — current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013;161:461-70.
9. Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. Blood 2009;114:248-56.
10. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, eds. Technical manual. 20th ed. Bethesda, MD: AABB; 2020.

# ADAMTS13-Temelli İzlem ve Pre-Emptif Rituksimab, iTTP Relapsını Önlemede Standart Yaklaşım Olmalıdır?

**Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI**
*Erciyes Üniversitesi, Kayseri*

İmmün trombotik trombositopenik purpurada (iTTP) klinik remisyon, hastalığın immünolojik olarak sustuğunu göstermez. Trombosit sayısı normalleşmiş, hemoliz bulguları kaybolmuş bir hastada ADAMTS13 aktivitesi yeniden ağır derecede azalabilir. Bu dönemi yalnızca klinik belirtileri bekleyerek geçirmek, yaşamı tehdit edebilen bir relapsı önleme fırsatını kaçırmak anlamına gelebilir. Benim savunduğum standart yaklaşım bütün hastalara koşulsuz rituksimab uygulanması değil; düzenli ADAMTS13 izlemi ve doğrulanmış biyolojik relapsta, hasta özelinde risk–yarar değerlendirmesiyle pre-emptif immünomodülasyondur [1,2,3].

iTTP, ADAMTS13 metalloproteazının otoantikor aracılığıyla ağır derecede azalması sonucu gelişir. Normalde ADAMTS13, endotel kaynaklı ultra-büyük von Willebrand faktör multimerlerini parçalayarak mikrodolaşımda kontrolsüz trombosit adezyonunu sınırlar. Otoantikorların enzim aktivitesini inhibe etmesi veya temizlenmesini artırması sonucunda ultra-büyük VWF multimerleri birikir, trombositten zengin mikrotrombüsler oluşur ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemisi ortaya çıkar. Bu nedenle ADAMTS13, yalnızca hastalığa eşlik eden bir belirteç değil, patogenezde doğrudan rol alan bir biyolojik hedeftir. CD20 pozitif B hücrelerini hedefleyen rituksimab, otoantikor yanıtını baskılayarak ADAMTS13 aktivitesinin toparlanmasını sağlayabilir [1,8].

Kritik ayrım klinik relaps ile ADAMTS13 relapsıdır. Klinik relaps, yeniden trombotik mikroanjiyopati tablosu ve trombositopeni ile ortaya çıkarken, biyolojik relapsta ADAMTS13 aktivitesi ciddi şekilde düşer fakat tam klinik tablo henüz oluşmamıştır. Çalışmalarda eşikler farklıdır: Jestin ve arkadaşları pre-emptif tedavi için <%10 aktiviteyi, Doyle ve arkadaşları ADAMTS13 relapsı için <%20 aktiviteyi kullanmıştır. Bu eşikler birbirine karıştırılmamalıdır. Tek bir sınır değeri, örnekleme ve laboratuvar değişkenliği, önceki seyir, antikor düzeyi ve hasta öyküsü dikkate alınmadan otomatik tedavi kararı anlamına gelmez [1,2].

Jestin ve arkadaşlarının Blood dergisinde 2018 yılında yayımlanan uzun dönem çalışması, bu yaklaşımın klinik temel taşlarından biridir. Klinik remisyonda ADAMTS13 aktivitesi <%10 saptanması üzerine pre-emptif rituksimab verilen 92 hastanın analizinde, tedavi öncesi medyan kümülatif klinik relaps insidansı yılda 0,33 ataktan tedavi sonrası yılda 0 atağa gerilemiştir (P<0,001). Hastaların 34'ünde (%37) tek kürden sonra kalıcı ADAMTS13 toparlanması gözlenmiş, bu alt grupta izlem sırasında klinik relaps bildirilmemiştir. Bununla birlikte toplam 92 hastanın 14'ünde (%15) klinik relaps gelişmiş ve iki hasta kaybedilmiştir. Bu son veri, rituksimabın mutlak koruma sağlamadığını ama gecikmenin sonuçlarının ağır olabileceğini aynı anda göstermektedir. [1].

Doyle ve arkadaşlarının 2023 Blood çalışmasında, uzun dönem izlenen 443 iTTP hastasında beş yıllık relaps oranı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir. Çalışma, klinik belirti olmadan gelişen ADAMTS13 relapslarının izlemde önemli bir pay oluşturduğunu ve anti-CD20 tedavisi verilen biyolojik relaps epizodlarında ADAMTS13 aktivitesinin >%20 düzeyine yükselmesi bakımından yaklaşık %96 yanıt elde edildiğini göstermiştir. İzlem ve pre-emptif tedavi uygulamalarının yaygınlaştığı daha yeni dönemde klinik relaps oranlarının %22,6'dan %11,1'e düştüğü bildirilmiştir. Bu dönemler arası gözlemsel karşılaştırma tek başına neden-

sellik kanıtı değildir; ancak klinik izlemi biyolojik izlemin yerine koymanın neden yetersiz kalabileceğine dair güçlü bir klinik sinyaldir [2].

ADAMTS13 düşüklüğünün yanına otoantikor bilgisini eklemek risk ayrımını güçlendirebilir. Schieppati ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımlanan çok merkezli çalışmasında, remisyonda ADAMTS13 aktivitesi ≤%20 ile anti-ADAMTS13 antikor titresinin ≥15 U/mL olmasının birlikteliği relaps riskinde artışla ilişkili bulunmuştur: HR 1,98; %95 güven aralığı 1,087–3,614; P<0,02. Ayrıca ilk basamak tedaviye yanıtın ≥13 gün sürmesi bağımsız bir öngördürücü olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu bize düşük aktivitenin yanında süren otoimmün yanıtın da önemli olduğunu gösterir. Bununla birlikte antikor ölçüm yöntemleri ve eşikleri merkezler arasında değişebilir; ≥15 U/mL değeri evrensel bir tedavi sınırı olarak sunulmamalıdır [3].

Tartışma konusu bakımından "ADAMTS13 düşen her hasta relaps geçirmez" ifadesi doğrudur. Ancak bu, izlem yapmamak için değil, izlemi akıllıca kullanmak için gerekçedir. Persistan ağır ADAMTS13 eksikliği klinik relapsın kusursuz bir öngördürücüsü değildir; biyolojik relaps ile klinik relaps arasında süre ve olasılık değişkendir. Pavenski ve arkadaşlarının derlemesi de bu sınırlılığı vurgularken, düzenli aktivite izlemini ve yüksek riskli remisyon hastalarında profilaktik immünosupresyon değerlendirmesini desteklemektedir. Dolayısıyla savunulması gereken yaklaşım herkese aynı tedaviyi vermek değil, tüm hastalarda standart biyolojik gözetim ve yüksek riskli hastalarda zamanında tedavidir [4].

Klinik relapsın bedeli yalnızca bir kez daha plazma değişimi yapılması değildir. Mikrotromboz özellikle serebral ve koroner dolaşımda ağır iskemiye yol açabilir. Tiscia ve arkadaşlarının altı İtalyan merkezinden bildirdiği 89 hastalık seride ilk atakla başvuran hastaların %70'inde nörolojik belirti veya bulgu görülmüş, takipte genel mortalite %5,4 olarak raporlanmış ve ölümlerin tümü tanısal gecikmeyle ilişkili bulunmuştur. Bu oranı yalnızca relaps mortalitesi gibi yorumlamak yanlış olur; ancak iTTP atağının gecikmeye tolerans göstermeyen potansiyel ölümcüllüğünü açıkça ortaya koyar [9].

Klinik tablonun ortaya çıkmasını beklemek özellikle nörolojik ve kardiyak açıdan risklidir. Akut iTTP'de baş ağrısı, bilinç değişikliği, fokal nörolojik defisit, nöbet, geçici iskemik atak veya inme gelişebilir; kardiyak tutulumda miyokard iskemisi ve ciddi komplikasyonlar görülebilir. Doyle ve arkadaşlarının ADAMTS13 relaps epizodlarına ilişkin analizinde epizodların %60'ında öncü semptom yoktu; bazı hastalarda baş ağrısı ve nörolojik belirtiler, nadiren de inme, geçici iskemik atak ve miyokard infarktüsü kaydedildi. Bu bulgu, klasik trombositopeni ve belirgin hemoliz yokken dahi yakın klinik değerlendirme gerektiren olayların görülebileceğini düşündürür. Ancak bu gözlemler, her izole ADAMTS13 düşüklüğünün doğrudan organ hasarı oluşturduğunu kanıtlamaz [2].

Uzun dönem sonuçlar da aynı derecede önemlidir. Tran ve arkadaşlarının 2025 derlemesi, iTTP sağ kalanlarında bilişsel işlev bozukluğu, anksiyete, depresyon, hipertansiyon ve iskemik kardiyovasküler olaylar gibi sorunların izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Hastaların fiziksel ve psikolojik yükü akut hematolojik tablonun sona ermesiyle mutlaka bitmez. Pulmoner yakınmalar veya göğüs ağrısı gibi semptomlar da akut değerlendirmeyi gerektirebilir; ancak yüklenen yayınlar izole düşük ADAMTS13'ün bağımsız olarak kronik bir akciğer hastalığına yol açtığını kanıtlamamaktadır. Bu nedenle pulmoner etkilenmeyi, olası mikrovasküler/akut trombotik komplikasyon bağlamında dikkatle tartışmak daha bilimsel olacaktır [8].

Rituksimabın relapsı geciktirebileceği farklı hasta gruplarında da desteklenmiştir. Kubo ve arkadaşlarının Japonya'dan 2020 retrospektif çalışmasında refrakter veya relaps iTTP epizodları incelenmiş, rituksimab alan grupta medyan relapsa kadar geçen süre 2,9 yıl, rituksimab almayan grupta 1,2 yıl bulunmuştur. Bu çalışma pre-emptif remisyon tedavisini doğrudan test etmediği için Jestin çalışmasıyla aynı kanıt kategorisine konmamalıdır; fakat anti-CD20 hedeflemesinin hastalığın nüks dinamikleri üzerinde etkili olabileceğine ek destek sunar [5].

2025 ASH toplantısında Thomas ve arkadaşları tarafından sunulan randomize, tek kör, çok merkezli doz karşılaştırması, pre-emptif rituksimabın nasıl optimize edileceği sorusunu gündeme getirmiştir. ADAMTS13 aktivitesi ≤%15 olan klinik olarak stabil hastalarda dört haftalık 200 mg ve 375 mg/m$^2$ rituksimab rejimleri karşılaştırılmıştır. Yeniden tedaviye kadar medyan süreler sırasıyla 19,7 ve 20,1 ay bulunmuş; düşük dozun non-inferior olduğu gösterilememiştir. İzlemde düşük doz kolunda 2/32 klinik relaps, standart doz kolunda 0/34 relaps bildirilmiştir. Bu bir kongre özeti olduğundan ve çalışma düşük dozun eşdeğerliğini kanıtlamadığından, düşük dozu kesin standart olarak sunmak uygun değildir [6].

Aynı yıl sunulan sistematik derleme özeti, pre-emptif rituksimab sonrası ADAMTS13 aktivitesinde toparlanma ve relaps sıklığında azalma yönünde verileri bir araya getirmiştir. Ancak yalnızca iki prospektif çalışma ve toplam 137 hastaya dayanan bu özet, daha büyük randomize çalışmalar gerektiğini de belirtmektedir. Bu çalışmayı bağımsız ve kesin bir mortalite yararı kanıtı gibi değil, mevcut bulguların tutarlılığını gösteren tamamlayıcı veri olarak kullanmalıyız [7].

Tekrarlayan relapsı olan hastalarda daha sıkı izlem gerekebilir. Fatola ve arkadaşlarının 2023 ASH özeti, 15 merkezli retrospektif kohortta sonraki rituksimab kürleri sonrasında klinik relapssız sağkalımın ilk kür sonrasına göre daha kısa olabildiğini bildirmiştir; medyan süre ilk kür sonrası 6,0 yıl, sonraki kürlerde 2,1 yıl olarak raporlanmıştır. Bu gözlemsel bulgu, her hastaya sabit aralıklarla rituksimab verilmesi gerektiği anlamına gelmez; ancak tekrarlayan atak öyküsünün risk değerlendirmesinde dikkate alınmasını destekler. Çoklu relapslı bir olguda idame rituksimabın başarılı kullanımı da bildirilmiştir, fakat tek olgudan rutin idame standardı çıkarılamaz [10,11].

Pratikte yaklaşımım, klinik remisyon sonrasında yaşam boyu hematolojik ve biyokimyasal izlemdir. Hemogram, hemoliz parametreleri ve ADAMTS13 aktivitesi düzenli değerlendirilmelidir; yaklaşık üç aylık aralıklar birçok uzman görüşünde önerilir, ancak optimal sıklık kesinleşmemiştir. Aktivite <%20'ye düştüğünde sonuç doğrulanmalı, düşüşün sürekliliği, <%10'a inip inmediği, anti-ADAMTS13 antikorları, önceki atak sayısı, organ hasarı, eşlik eden enfeksiyonlar, immünosupresyon riski ve hastanın tercihi birlikte değerlendirilmelidir. Klinik relaps düşündüren bulgular varsa pre-emptif yaklaşım değil, acil akut iTTP değerlendirme ve tedavisi gerekir [1,2,4,8].

Rituksimabın infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, hepatit B reaktivasyonu ve hipogammaglobulinemi gibi riskleri göz ardı edilmemelidir. Tekrarlayan kürlerde immünoglobulin düzeyleri, enfeksiyon öyküsü ve uygun taramalar önem taşır. Standart yaklaşım kavramı, tedavi kararının otomatikleşmesi değil, riskin sistematik değerlendirilmesi ve uygun hastada etkili müdahaleye erişimin güvenceye alınmasıdır. Ayrıca bugünkü kanıtlar pre-emptif rituksimabın mortaliteyi doğrudan azalttığını randomize bir çalışmayla göstermemiştir; daha güçlü biçimde gösterilen sonuç ADAMTS13 toparlanması ve klinik relaps sıklığının azalmasıdır [1,2,6,7].

Hastalığın nedensel biyobelirteci yeniden ağır derecede bozulmuşken, trombosit sayısının düşmesini ve mikroanjiyopatik hemolizin başlamasını neden bekleyelim? Özellikle önceki atakta nörolojik veya kardiyak hasar yaşamış bir hastada bu bekleyişin maliyeti çok yüksek olabilir. Klinik izlem elbette gereklidir; fakat tek başına klinik izlem, biyolojik relapsın sağladığı erken uyarı penceresini kullanmaz. Modern iTTP yönetiminde başarı yalnızca akut atağı tedavi etmek değil, önlenebilir atakları önlemektir [1,2,3,8,9].

Sonuç olarak klinik remisyonu yeterli saymayalım; ADAMTS13 aktivitesini sistematik olarak izleyelim. Biyolojik relapsı saptadığımızda risk–yarar değerlendirmesini geciktirmeyelim ve uygun hastalarda pre-emptif rituksimab uygulayalım. "Her hastaya rituksimab" değil, "her hastaya biyolojik izlem, yüksek riskli hastaya zamanında müdahale" standart yaklaşım olmalıdır. Çünkü iTTP'de relapsı tanımak değerlidir; relaps gerçekleşmeden önleyebilmek daha değerlidir.

**Kaynaklar**

1. Jestin M, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2018;132:2143–2153.
2. Doyle AJ, et al. Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. Blood. 2023;141:285–294.
3. Schieppati F, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: A multi-institutional study. Am J Hematol. 2020;95:953–959. doi:10.1002/ajh.25845.
4. Pavenski K, Huang SHS, Patriquin CJ. Predictors of relapse and preventive strategies in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. Expert Rev Hematol. 2021;14:1027–1040. doi:10.1080/17474086.2021.2003703.
5. Kubo M, et al. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. Int J Hematol. 2020;112:764–772. doi:10.1007/s12185-020-02974-y.
6. Thomas M, et al. Rituximab dosing to prevent clinical relapse in immune thrombotic thrombocytopaenic purpura. Blood. 2025;146(Suppl 1):847–848. ASH oral abstract.
7. Ashraf F, et al. Preemptive Rituximab in patients with ADAMTS13 relapse in thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review. Blood. 2025;146(Suppl 1):1333–1334. ASH poster abstract.
8. Tran M-H, Jones J, Qiao J. Relapse and beyond: Navigating the long-term clinical impacts of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfus Apher Sci. 2025;64:104174. doi:10.1016/j.transci.2025.104174.
9. Tiscia G, et al. Focus on Key Issues in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Italian Experience of Six Centers. J Clin Med. 2021;10:5702. doi:10.3390/jcm10235702.
10. Fatola A, et al. Response Duration and Relapse Free Survival Shorten after Each Episode of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) Treated in the Rituximab Era. Blood. 2023;142(Suppl 1):1257–1259. ASH abstract.
11. Saleem R, Rogers ZR, Neunert C, George JN. Maintenance rituximab for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. Transfusion. 2019;59:921–926. doi:10.1111/trf.15093.

# Genç Miyeloproliferatif Neoplazi Hastasında Yönetim: Fertilite, Gebelik, Uzun Dönem Riskler

**Dr. Nil GÜLER**
*Pamukkale Üniversitesi, Denizli*

Philedelphia negatif Myeloproliferatif Neoplaziler (MPN) olarak gruplandırılan Polistemia Vera (PV), Esansiyel Tromhositoz ve Myelofibrozis (MF) genelde 6. ve 7. on yıllarda görülür. Farklı olarak Esansiyel Trombositoz, üreme çağındaki genç kadınlarda 2. pikini gösterir ve genç kadınlar arasında en sık görülen MPN'tır. Genç hastalarda MPN tanısı artmaktadır, bunun olası sebepleri genetik testlere ulaşımın ve sağlık hizmetlerinin ulaştığı kişi sayısının artması olarak düşünülmektedir.

MPN hastalarının, driver (sürücü) mutasyonlarının özellikle, JAK2V617F'in teşhisten onlarca yıl öncesinden muhtemelen erken yaşlardan itibaren hatta çocukluk döneminden itibaren taşıyabilecekleri öngörülmektedir.

Genç MPN hastaların durumu düşünüldüğünde, bunun yönetilmesinin 6. ve 7. on yıllarında olan hastaların yönetiminden farklı olacağı aşikardır. MPN'ların mortalitesini belirleyen en önemli olaylardan biri tromboz olduğu için genç erişkinlerin ve genç insanların özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili belli bir yaşam düzenini oturtmuş olmasını sağlamak gerekecektir. Bunun için sağlıklı yaşam bilinci, egzersiz alışkanlığı, sigara ve obezite gibi risk faktörlerinden kaçınma, hidrasyonun sağlanması konularında eğitilmemeleri ve bu alışkanlıkları kazanmaları faydalı olacaktır.

MPN tanısı alan bir genç hastanın çocuk sahibi olmak veya bunu ertelemek konusunda bir plan dahilinde davranması olası maternal ve fetal komplikasyonları azaltacaktır.

## Gebelik öncesi

Çocuk sahibi olmayı ertelemek veya gündemlerine almak istemeyen hastaların uygun korunma yöntemlerini kullanması önerilir. Bu amaçla tromboz riskinden kaçınmak için östrojenden uzak durulması sadece progesteron içeren doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, implant, depot enjeksiyon, Mirena spiral ve bariyer uygulamaları önerilebilir.

Anne yaşının ilerlemesi ile olası gebelik komplikasyonlarının artması sebebiyle, MPN hastalarına mümkün olduğunca erken yaşata gebelik planlamaları önerilir.

Sitoredüktif amaçlı Hydroxycarbamide (Hidroksiüre) kullanımı var ise her iki ebeveyn için konsepsiyondan 3 ay önce hidroksiüre'nin kesilmesi ve İnterferona geçilmesi önerilir.

Eğer gebeliğin oluşumu, IFET (In Vitro Fertilization and Embryo Transfer) gibi yardomcı üreme teknikleri ile sağlanacaksa hormon indüklemesi başlar başlamaz DMAH'ın (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) başlanması, oosit toplanmasından 12 saat önce kesilmesi, DMAH'nin 12 hafta veya gebelik boyunca devam etmesi önerilir.

## Gebelik

Gebeliğin doğası normal şartlarda protrombotiktir ve maternal mortalite riski vardır. MPN hastasında ise bu risk 4-5 kat daha fazladır bu sebeple maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye yol açar. MPN ve gebelik birlikteliği, maternal tromboz ve kanama, Preeklampsi, plasental disfonksiyon, fetal büyüme geriliği ve erken doğum sıklığını arttırır. MPN hastalarında normal gebelere göre düşük riski fazladır %20-26 vs.%12'dir.

Canlı doğum oranı ise %45-78 vs %80-89. Bu riskler ET'de, PV ve PMF'göre daha yüksektir. MPN hastalarının gebeliklerinin yönetilmesinde her zaman risk durumu değerlendirmesi yapılmalıdır.

Yüksek riskli gebelik olarak kabul edilen durumlar: Önceki pre-eklampsi, kronik böbrek hastalığı, kronik hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Sistemik Lupus Eritematozis, Anti Fosfolipid Sendrom, yüksek Vücut Kitle indeksi (≥30), yardımcı üreme yöntemlerinin kullanılmasıdır.

Orta riskli gebelik: İlk gebelik, yaş ≥40 yaş, multifetal gebelik, daha önceki gebeliklerde plasental abruption olması, daha önce ölü doğum olması, fetal gelişimin geri kalması olarak kabul edilmiştir.

MPN tanılı hastanın gebeliği Hematolog ve Kadın Doğum Uzmanı ile birlikte düzenli bir takip süreciyle yürütülmelidir. Uterin Arter Dopler Ultrasonu 20., 26. ve 32. haftalarda yapılmalıdır. Plasentanın kanlanması düzenli olarak takip edilmelidir. Bu amaçla kan akışının sağlanması, tromboz oluşumunun engellenmesi için Flebotomi, Aspirin, Heparin, interferon veya bunların kombinasyonları ile hastalık yönetilmelidir. Gebelik sırasındaki immobilite venöz stazı arttırarak, hiperemezis ise dehidratasyon kaynaklı viskoziteyi arttırarak tromboz riskini arttırır. Gebeliğin risk durumuna göre gerekirse erken doğum planlanması yapılabilir.

## Aspirin

MPN tanılı hastalara Aspirin gebelik öncesi, sonrası ve doğum sonrası düşük doz 75 mg verilebilir. Preeklampsiden korunmak için, bir tane yüksek risk veya İki tane orta risk faktörü varsa, yüksek doz aspirin (150mg), geceleri 13. haftadan itibaren 36. hafta dahil verilebilir sonrasında, 37. haftadan itibaren tekrar doz, 75 mg'a düşülebilir.

## İnterferon

Sitoredüktif tedavi olarak (her zaman İnterferon) kullanılmalıdır. Hidroksiüre ve Anagralid önerilmemektedir. İnterferon kullanımı gebeliğin gidişatına olumlu etkilerde bulunur. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite üzerinde olumlu etkileri vardır. Yüksek riskli gebeliklerde, gebelikten önce düşük doz başlanıp doz arttırılabilir. İnterferon öncesi retina incelemesi, tiroid testleri yapılmalıdır.

Hangi İnterferonu kullanalım diye incelediğimizde, Pegile interferon alfa-2a, Ropeginterferon alfa-2b seçenekleri mevcuttur. Gebelik ve interferon kullanımı ile ilgili literatürde Pegile interferon alfa-2a ile takip edilmiş pek çok tecrübe mevcuttur. Artık kullanımı artmış olan Ropeginterferon alfa-2b de gebelikte kontrendike değildir.

## Emzirme

Pegile interferon alfa-2a'ya emzirme döneminde devam edebilir. Ropeginterferon alfa-2b'nin kısa ürün bilgisindeki resmi uyarıda 8 hafta emzirmemesi önerilmiştir, ancak anne sütünde ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur

## Kronik Miyelositer Lösemi

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI), gebelikteki teratojenik etkileri sebebiyle kesilmeleri ve interferon başlanması gerekmektedir. Özellikle ilk trimesterde TKI'ların, fetal anomalilere ve spontan abortusa sebep oldukları görülmüştür. Gebelik sonrası TKI'lar bir an önce başlanmalıdır ancak emzirme döneminde TKI kullanımı önerilmez.

Gebeliğin tespit edildiği, 4.,5. haftadan itibaren TKI'lar kesilmeli ve organogenezisin başladığı 5-12. haftaları kapsayan dönemde verilmemelidir. Bu dönemde KML tedavisi için interferona geçilmelidir. İmatinib ve Nilotinib'in, plasentaya çok az geçtiği bilgisine dayanarak, 16. haftadan sonra seçilmiş vakalar bu iki TKI'yı veren yayınlar mevcuttur. Ponatinib ve diğer yeni TKI'ların gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Dasatinib'in teratojenik ve gebelikte kullanımının hemostaz'ı bozduğuna dair veri vardır. Ayrıca Dasatinib'in plasentaya geçişi yüksektir.

Derin moleküler yanıt elde edilen TFR (Tedavisiz Remisyon) periyoduna geçilmesi planlanan hastalarda da gebelik başlamadan TKI'ların vücuttan temizlenme periyoduna da dikkat edilmelidir.

**Sonuç:** MPN tanılı genç hastaların ileri yaşlarında kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili sorun yaşamamaları için, kilo, egzersiz, sigar, stres yönetimi gibi sağlıklı bir yaşam döngüsü kurmaları gerekmektedir. Gebelik ve tromboz riski yaratacak östrojen kullanımı, dehidratasyon, immobilite gibi durumlar konusunda dikkatli olmalıdırlar. Hastanın klinik sorunlarına göre hematoloji, kadın doğum, cerrahi gibi ilgili dalların, hastayı ortaklaşa yönetmeleri faydalı olacak bir yaklaşımdır.

## Kaynaklar

1- Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Blood. 2024 Feb 29;143(9):777-785.

2- Sobas M, Kiladjian JJ, Beauverd Y et al. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. Blood Adv. 2022 Sep 13;6(17):5171-5183.

3- Foster HS, Kirschen GW, Bechard S et al. Budd-Chiari Syndrome Manifesting in Pregnancy: Case Report and Review of Management and Outcomes. Reports (MDPI). 2026 Aug 6;9(3):259.

4- Kiladjian JJ. Pegylated interferon: the who, why, and how. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024 Dec 6;2024(1):535-540.

5- Sobas M, Ianotto JC, Kiladjian JJ et al. Myeloproliferative neoplasms: young patients, current data and future considerations. Ann Hematol. 2024 Sep;103(9):3287-3291.

6- Amerikanou R, Lambert J, Alimam S. Myeloproliferative neoplasms in adolescents and young adults. Best Pract Res Clin Haematol. 2022 Jun;35(2):101374.

7- Ford M, Mauro M, Aftandilian C et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Children and Young Adults. Curr Hematol Malig Rep. 2022 Oct;17(5):121-126.

8- Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a, April 2015

9- Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W et al. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primers. 2023 Feb 16;9(1):8. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2023 Jul 3;9(1):35.

10- Kim H, Lee SE, Do YR et al. Efficacy and Safety of Ropeginterferon Alfa-2b in Pregnant Women With Myeloproliferative Neoplasms: Case Series of Three Subtypes and Review. J Korean Med Sci. 2026 Aug 31;41(34):e327.

11- Faisal MS, Rehman AU, Mohsin A et al. Pregnancy-Related Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Chronic Myeloid Leukemia: A FAERS Pharmacovigilance Analysis (2001-2024). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026 Feb;26(2):e229-e232.

12- Haddad FG, Croden J, Sasaki K et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy: Review of Evidence and Treatment Algorithm. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026 Jan;26(1):19-25.

13- Robertson HF, Milojkovic D, Butt N et al. Expectations and outcomes of varying treatment strategies for CML presenting during pregnancy. Br J Haematol. 2024 Sep;205(3):947-955.

14- Nesr G, Claudiani S, Milojkovic D et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on male fertility in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2024 Aug;65(8):1161-1166.

15- Chelysheva E, Apperley J, Turkina A et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia. 2024 Apr;38(4):788-795.

# Yüksek Riskli MDS'de Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri: Hipometile Edici Ajanların Ötesine Geçebildik mi?

**Dr. Nur Soyer**
*Ege Üniversitesi, İzmir*

MDS ortanca tanı yaşı 75 olan, klonal, heterojen, mutasyonlarla seyreden bir malignitedir. Klinikte sitopeniler karşımıza gelir. Somatik mutasyonlar vakaların % 85'inde bulunmaktadır. Yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Hastalığın tanısı sonrası prognostik risk sınıflamaları kullanılarak tedavi kararları alınmaktadır. En sık kullanılan prognostik risk sınıflamaları IPSS-R (Uluslararası prognostik skorlama sistemi-revize) ve IPSS-M (moleküler)'dir. Günümüzde IPSS-M henüz IPSS-R'nin yerini almadıysa da yapılan çalışmalar bu risk sınıflamasının hem toplam sağ kalım hem de lösemik dönüşümü öngörmede daha iyi olduğunu göstermiştir. IPSS-R'ye göre düşük ve yüksek riskli MDS alt grupları tedaviye yön vermek açısından kullanılmaktadır. IPSS-R'ye göre skor > 3.5 ise yüksek riskli MDS olarak değerlendirilmektedir.

Yüksek riskli MDS'de ilk sıra tedaviyi belirlerken öneri önce hastanın allo-nakile uygunluk açısından değerlendirilmesidir. Bunu yaparken hasta, hastalık ve nakil ilişkili faktörler değerlendirilmelidir. Çünkü hala tek küratif tedavi allo-nakildir. Özellikle ileri yaş hastalığı olan MDS'nin değerlendirilmesinde komorbiditeler de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer hasta 75 yaş altı ve allo-nakile uygun ise blast yüzdesi değerlendirilerek nakil süreci planlanır. Blast <% 10 ise herhangi bir tedavi verilmeden nakile ilerlenebilir. Ama blast > % 10 ise nakil öncesi hastanın özelliklerine göre intensif kemoterapi, hipometile edici ajanlar (HMA) veya HMA+/- venetoklaks kullanılabilir. Yüksek riskli MDS'si olan ve uygun bir vericisi bulunup azaltılmış yoğunluklu allo-nakil uygulanan ileri yaştaki bireylerde, vericisi olmayanlara kıyasla anlamlı bir sağ kalım avantajı olduğu gösterilmiştir.

Allo-nakile uygun olmayan hastalarda öneri azasitidin veya desitabin gibi HMA'ların kullanılmasıdır. Sistematik derlemelerde iki ajan arasında toplam yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt, tam yanıt- inkomplet ve hematolojik düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat desitabin, azasitidine kıyasla biraz daha yüksek tam remisyon oranı gösterirken yan etki olarak sitopeniler daha sıktır. Oral yolla verilen desitabin ve sedazuridin kombinasyonu da intravenöz desitabinle farmakolojik eşdeğerliği gösterildikten sonra FDA onayı almıştır. Ancak toplam sağ kalım yararına dair kanıt bulunmadığı için desitabinin ne intravenöz ne de oral formu EMA tarafından onaylanmıştır. Gerçek yaşam verileri azasitidin ile 13- 18 ay toplam sağ kalım bildirirken desitabin ile olaysız sağ kalım 12.1 aydır. HMA'lar küratif olmadığı için hedefe yönelik tedavilerin HMA'lara eklendiği çalışmalar yapılmıştır.

Venetoklaks ve azasitidin kombinasyonu daha önce tedavi almamış 107 yüksek risk MDS hastasında test edilmiştir. Hastaların %29,9'unda tam remisyon görülmüş, medyan toplam sağ kalım 26 ay olmuş ve kohortun %39,3'ü allo-nakile ilerlemiştir. Bu sonuçlar, bu rejimi tek başına azasitidinle karşılaştıran faz III VERONA çalışmasının yapılmasına yol açmıştır. Ancak VERONA'nın final analizi toplam sağ kalımda anlamlı bir iyileşme göstermemiştir.

Hedefe yönelik bir diğer yaklaşım, MDS hastalarının yaklaşık %5'inde bulunan IDH mutasyonlarına yöneliktir. Bu konuda relaps/ refrakter MDS hastalarında yapılan çalışma ile IDH-1 mutasyonu olan hastalarda ivosidenib kullanımı endikasyon almıştır. Ama ilk sırada henüz kullanılmamaktadır. IDH-2 mutasyonu olan relaps/refrakter MDS hastaları için enasidenib henüz endikasyon almamıştır ama çalışmalar devam etmektedir.

Günümüzde yüksek riskli MDS'de ilk sıra tedavide allojeneik kök hücre nakli halen tek küratif tedavidir. Nakile uygun olmayan hastalarda ise HMA'lar halen tedavideki yerini korumaktadır.

**Kaynaklar**

1. Bewersdorf JP, et al. A 2026 update on myelodysplastic neoplasms: current state, challenges and future directions. Nat Rev Clin Oncol. 2026; 23(7):481-500. doi: 10.1038/s41571-026-01141-2.
2. Garcia JS, et al. A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival. Leuk Res. 2021 May;104:106555. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106555.
3. Kantarjian H, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006;106(8):1794-803. doi: 10.1002/cncr.21792.
4. Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009 ;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
5. Bischof L, et al. Allogeneic stem cell transplantation for MDS-clinical issues, choosing preparative regimens and outcome. Leuk Lymphoma. 2025; 66(8):1362-1375. doi: 10.1080/10428194.2025.2476652.
6. Nakamura R et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol. 2021; 39(30):3328-3339. doi: 10.1200/JCO.20.03380.
7. Tentori CA, et al. Clinical and Genomic-Based Decision Support System to Define the Optimal Timing of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients With Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol 2024(42):2873-2886
8. Ma J, Ge Z. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021:12:701690. doi: 10.3389/fphar.2021.701690.

# Down Sendromunda Lösemi Biyolojisi, Tedavi Yönetimi ve Relapsta Güncel Yaklaşımlar

**Doç. Dr. Özlem ARMAN BİLİR**
*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

## Giriş ve Epidemiyoloji

Trizomi 21 (Down Sendromu - DS), çocukluk çağı hematopoetik neoplazilerine yatkınlık oluşturan en belirgin genetik anomalidir. Normal popülasyona kıyasla, Down sendromlu çocuklarda akut lösemi gelişme riski yaklaşık 10 ila 20 kat artmıştır. Bu yatkınlık özellikle hayatın ilk 5 yılında miyeloid lösemi (ML-DS) lehine 150 kata kadar çıkarken, çocukluk ve adölesan döneminde akut lenfoblastik lösemi (DS-ALL) riski yaklaşık 20-40 kat daha yüksektir.

Down sendromunda görülen lösemiler; kendilerine has onkogenetik yolakları, farklı kemoterapötik duyarlılıkları ve organ toksisitesi profilleri nedeniyle genel pediatrik popülasyondan tamamen ayrılır. Bu özet; miyeloid ve lenfoid kökenli DS lösemilerinin moleküler biyolojisini, güncel birinci basamak tedavi protokollerindeki optimizasyonları ve relaps/dirençli (R/R) hastalıktaki hedefe yönelik yaklaşımları derlemektedir.

## Down Sendromunda Miyeloid Lösemi (ML-DS) ve Geçici Abnormal Miyelopoez (TAM)

### *Hastalık Biyolojisi ve Çok Basamaklı Löpemogenez Modeli*

ML-DS patogenezi, çok basamaklı karsinogenezin hematoloji tarihindeki en somut modelini oluşturur:

- **Birinci Basamak (Fetal Trizomi 21 Zemininde Klon İnitiyasyonu):** Fetal karaciğerde hematopoetik kök/progenitör hücre havuzunda 21. kromozom dozaj etkisi (özellikle DYRK1A, RUNX1, CHAF1B, MIR125B2 ve interferon reseptör gen kümesi) megakaryositer ve eritroid progenitörlerin lehine klonal genişleme başlatır.
- **İkinci Basamak (GATA1 Mutasyonu ve TAM Gelişimi):** In utero dönemde GATA1 geninin 2. ekzonunda meydana gelen edinsel somatik mutasyonlar sonucu tam boy GATA1 sentezlenemez; bunun yerine N-terminal transaktivasyon alanından yoksun, 40-kDa trunkat GATA1s izoformu eksprese edilir. Bu durum yenidoğanların %10–30'unda Geçici Anormal Miyelopoez (TAM / TMD) tablosuna yol açar. Vakaların büyük kısmı fetal hematopoezin sonlanmasıyla spontan remisyona girer.
- **Üçüncü Basamak (Tersiyer Mutasyonlar ve ML-DS):** Spontan remisyona giren olguların %20–30'unda klon elimine olmaz. Hayatın ilk 4 yılında (medyan 1–2 yaş), persistan GATA1s pozitif prelösemik kök hücreler üçüncü basamak ek mutasyonları kazanarak aşikar ML-DS'ye (ağırlıklı olarak FAB M7 - Akut Megakaryoblastik Lösemi) progrese olur. Bu edinsel mutasyonlar başlıca Kohezin kompleksi genleri (STAG2, RAD21, SMC1A/3, NIPBL - %50'den fazla), epigenetik düzenleyiciler (CTCF, EZH2, KANSL1, ASXL1) ve sinyal iletim yolaklarını (JAK1/2/3, MPL, KRAS, NRAS) kapsar.

### *ML-DS'de Birinci Basamak Tedavi Yönetimi*

Non-DS AML olgularına kıyasla ML-DS blastları, sitozin arabinozid (Ara-C) ve antrasiklinlere olağanüstü kemosensitivite gösterir. Bunun temelinde; 21. Kromozomda kodlanan sistein-beta-sentaz (CBS) enzim dozaj artışı, düşük sitidin deaminaz ekspresyonu ve yüksek deoksisitidin kinaz aktivitesi yer alır.

- **Doz Azaltımı ve Azaltılmış Yoğunluklu Kemoterapi:** Geleneksel yoğun AML tedavileri DS popülasyonunda ağır kardiyotoksisite ve fatal nötropenik sepsis riski doğurur. COG, BFM ve NOPHO konsorsiyumları antrasiklin dozlarını kısıtlayan ve agresif destek tedavisini önceleyen protokollerle 5 yıllık olaysız sağkalımı (EFS) ve genel sağkalımı (OS) %85–90'ın üzerine taşımıştır.

### *ML-DS'de Relaps ve Refrakter Hastalığa Yaklaşım*

İlk basamaktaki yüksek kür başarısına karşın nüks eden ML-DS olgularının prognozu oldukça kötüdür. Relaps blastlar başlangıçtaki Ara-C duyarlılığını kaybetmiştir; standart FLAG-Ida benzeri yoğun reindüksiyon şemaları ölümcül toksisiteye rağmen yalnızca %20–30 ikinci remisyon (CR2) sağlar.

- **Allogeneik Kök Hücre Nakli (allo-HSCT):** R/R ML-DS'de uzun dönem sağkalım şansı yalnızca CR2 sağlandıktan sonra konsolidasyon amacıyla uygulanan allogeneik HSCT ile mümkündür. Toksik mortaliteyi azaltmak adına Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlama (RIC/Treosulfan-tabanlı) rejimleri tercih edilmelidir.
- **Hedefe Yönelik ve Kurtarma Terapileri:** JAK/STAT mutasyonu taşıyan klonlarda ruksolitinib kombinasyonları, BCL-2 inhibitörü venetoklaks + hipometilleyici ajanlar (azasitidin/desitabin) ve histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri kemodirenci kırmada öne çıkmaktadır.

## Down Sendromunda Akut Lenfoblastik Lösemi (DS-ALL)

### *3.1. Biyolojik Karakteristikler ve Sitogenetik Farklılıklar*

Down sendromlu ALL olgularının neredeyse tamamı prekürsör B hücreli (B-ALL) fenotipindedir; T-ALL son derece nadirdir (<%1). DS-ALL genetik altyapısıyla standart pediatrik gruptan ayrılır:

- **Favorable Sitogenetiklerin Yokluğu:** Pediatrik ALL'de mükemmel sonuçlar sağlayan yüksek hiperdiploidi (>50 kromozom) ve ETV6::RUNX1 füzyonları DS-ALL'de %10'un altındadır.
- **CRLF2 Aşırı Ekspresyonu:** Olguların %50–60'ında PAR1 delesyonuna bağlı P2RY8::CRLF2 translokasyonu saptanır (non-DS grupta bu oran sadece %5–7'dir).
- **JAK2 ve Sinyal Mutasyonları:** CRLF2'nin deregüle olması, hastaların yaklaşık üçte birinde eşlik eden aktive edici JAK2 (özellikle R683G) veya JAK1 mutasyonları bulunur. Bu birliktelik CRLF2/JAK2/STAT5 aksını sürekli uyararak kontrolsüz lenfoproliferasyonu tetikler.
- **Ek Genetik Alterasyonlar:** IKZF1 delesyonları, RAS mutasyonları ve histon demetilaz enzimlerini kodlayan KDM6A mutasyonları sıkça eşlik eder.

### *3.2. DS-ALL Birinci Basamak Tedavi Yönetimi ve Toksisite İkilemi*

Geniş COG 2024 kohort analizinde (Rabin et al., 743 DS-ALL hastası), DS-ALL olgularının non-DS çocuklara kıyasla hem anlamlı şekilde yüksek 5 yıllık kümülatif relaps insidansına (%14.5 vs %8.9, p=0.0008) hem de 3 kat artmış tedaviye bağlı toksik mortaliteye (TRM %5.6 vs %1.9) sahip olduğu gösterilmiştir.

- **Metotreksat (MTX) Toksisitesi:** 21. kromozomda yer alan SLC19A1 (redükte folat taşıyıcısı) geninin trizomik dozaj artışı, hücre içine aşırı MTX girişine yol açar. Ağır mukozit ve nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla Yüksek Doz MTX (HD-MTX) sonrası erken ve yüksek doz lökovorin kurtarması zorunludur.
- **Enfeksiyon ve Organ Kırılganlığı:** İmmünolojik yetersizlik ve kardiyak anomaliler nedeniyle indüksiyon/idame evrelerinde proaktif antibakteriyel, antifungal ve TMP-SMX (Pneumocystis jirovecii) profilaksisi hayati önem taşır.

### Relaps ve Refrakter DS-ALL'de Güncel Tedavi Algoritmaları

Geleneksel yoğun sitotoksik reindüksiyon rejimleri DS-ALL nükslerinde kabul edilemez enfeksiyöz mortalite ve düşük remisyon oranları doğurmaktadır. Güncel 2026 kılavuz önerilerine göre immünoterapi erken evrede devreye sokulmalıdır:

- **Kimerik Antijen Reseptör (CAR) T-Hücre Terapisi:** CD19 yönelimli CAR-T (Tisagenlecleucel vb.), relaps DS-ALL'de en etkili kurtarma seçeneğidir (>%80 CR). Erken dönemde lenfosit toplanması (lökaferez) esastır. Sitokin salınım sendromu (CRS) ve nörotoksisite (ICANS) takibi hassasiyetle yürütülmeli; uygun olgularda allogeneik nakilsiz kalıcı remisyon sağlayabilmektedir.
- **Bispesifik Antikorlar (Blinatumomab):** CD19/CD3 BiTE blinatumomab, kemoterapiye kıyasla minimal toksisite ile derin MRD negatifliği sağlar. Hem CAR-T öncesi köprü (hastalık yükünü azaltma) hem de allo-HSCT öncesi güvenli remisyon indüksiyonunda standarttır.
- **Antikor-İlaç Konjugatları (İnotuzumab Ozogamisin):** CD22 hedefli bu ajan yüksek antilösemik etkinlik sunar; ancak DS popülasyonunda hepatik kırılganlık nedeniyle sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS/VOD) riski yönünden dikkatle izlenmelidir.
- **JAK İnhibitörleri (Ruksolitinib):** CRLF2 ve JAK mutasyonlu nüks olgularda immünoterapi veya hedefe yönelik protokollerle kombine edilmektedir.

| Klinik Yönetimde Genel Prensipler ve Akademik Çıkarımlar | | | |
|---|---|---|---|
| ***Klinik Durum*** | ***Biyolojik Zemin*** | ***Temel Tedavi İlkesi*** | ***Kritik Uyarı / Kaçınılması Gereken*** |
| Yenidoğan TAM | Trizomi 21 + Somatik GATA1s | Yakın izlem; organ disfonksiyonunda düşük doz Ara-C | Agresif kombine kemoterapilerden kaçınılmalıdır. |
| Primer ML-DS | GATA1s + Kohezin / Sinyal Mutasyonları | Azaltılmış antrasiklin + Yüksek Doz Ara-C (HD-AraC) | HD-AraC kürleri protokolden çıkarılmamalıdır (AAML1531). |
| R/R ML-DS | Kemodirenç, klonal evrim | Hedefe yönelik rejimler (JAKi, Venetoklaks) + RIC Allo-HSCT | Geleneksel yoğun AML reindüksiyonu ölümcül toksisite taşır. |
| Primer DS-ALL | CRLF2 ekspresyonu, sinyal mutasyonları | Risk-adapte kemoterapi, agresif hidrasyon, lökovorin | HD-MTX toksisitesi ve nötropenik sepsise karşı proaktif takip. |
| R/R DS-ALL | Sitotoksik refrakterlik ve yüksek TRM | Erken lökaferez, CD19 CAR-T hücresi veya Blinatumomab | Transplantasyona köprülemede yoğun sitotoksik rejimlerden kaçınılmalıdır. |

## Özet ve Sonuç

Trizomi 21'in hematolojik onkolojideki yansıması, genomik yapı ile tedavi yanıtı arasındaki hassas dengeyi simgeler. ML-DS'de yüksek kemosensitivite, yüksek doz Ara-C'nin muhafaza edildiği azaltılmış toksisite rejimleriyle %90'a varan survival sunarken; DS-ALL grubu elverişsiz genetik alterasyonlar (CRLF2, JAK2) ve kümülatif toksisite baskısı nedeniyle halen pediatrik hematolojinin en zorlu klinik tablolarındandır.

Nüks/refrakter her iki lösemi antitesinde de geleneksel yoğun sitotoksik kemoterapilerden uzaklaşılmalı; biyolojik hedefler (JAK inhibitörleri, BCL-2 antagonistleri) ve çağdaş hücresel immünoterapiler (Blinatumomab, CD19 CAR-T hücreleri) morbiditeyi sınırlayan ana tedavi stratejisi olarak benimsenmelidir.

**Kaynaklar**

1. Rabin KR, Devidas M, Chen Z, et al. Outcomes in Children, Adolescents, and Young Adults with Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2024;42(12):1404-1414.
2. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, et al. High-dose AraC is essential for the treatment of myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML1531 trial. Blood. 2021;138(23):2337-2344.
3. Schore RJ, Kairalla JA, Rabin KR, et al. How I Approach Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Patients with Down Syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2026; e70467.
4. Miladinovic M, et al. Relapsed/Refractory Myeloid Leukemia of Down Syndrome: Clinical Practice and Consensus Management Recommendations. Pediatr Blood Cancer. 2024;71(10): e31141.
5. Barwe SP, et al. Down syndrome and leukemia: An insight into disease biology and therapeutic opportunities. Blood Rev. 2024; 64:101154.
6. Baruchel A, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. Cancer Metastasis Rev. 2025; 44:70.

# Richter Transformasyonunu Nasıl Tedavi Ederim?

**Dr. Özlem BEYLER**
*Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır*

## Giriş ve biyolojik temel

Richter transformasyonu (RT), kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) zemininde agresif lenfoma gelişmesidir. Olguların büyük çoğunluğu diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) morfolojisinde olup Hodgkin lenfoma varyantı daha nadirdir. KLL hastalarında DBBHL-tip transformasyon kümülatif olarak yaklaşık %2–10 oranında bildirilmiştir. KLL tedavisinde hedefe yönelik ajanlarla önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına ragmen RT, olumsuz prognozu ve sınırlı etkinliğe sahip mevcut tedavi seçenekleri nedeniyle önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Klonal olarak ilişkili RT ile KLL'den bağımsız gelişen DBBHL biyolojik ve prognostik açıdan farklıdır. Olguların yaklaşık %80'i KLL klonuyla ilişkili kabul edilir; bu nedenle mümkünse KLL ve lenfoma örneklerinde immünoglobulin gen yeniden düzenlenmelerinin karşılaştırılması tedavi stratejisinin temel parçalarındandır [1,2].

RT gelişiminde TP53 bozuklukları, kompleks karyotip ve NOTCH1 gibi moleküler özellikler önem taşımaktadır. Bununla birlikte KLL döneminde RT gelişme riski ile RT ortaya çıktıktan sonraki prognoz birbirinden ayrılmalıdır. Bugün için transformasyon riskini azaltmak amacıyla erken KLL tedavisi verilmesini destekleyen kanıt bulunmamaktadır [1].

## Tanısal yaklaşım ve risk değerlendirmesi

Hızla büyüyen veya birbirinden farklı hızlarda ilerleyen lenfadenopatiler, yeni gelişen B semptomları, yükselen laktat dehidrogenaz, performans durumunda ani bozulma ve KLL tedavisine diskordan yanıt RT şüphesini artırır. FDG-PET/BT, tanı koymak için değil en yüksek metabolik aktiviteye sahip ve biyopsiye uygun odağı seçmek için kullanılmalıdır. SUVmax >5 eşiği görece duyarlı ancak özgüllüğü sınırlı bir tarama yaklaşımıdır; SUVmax >10 daha özgül olmakla birlikte RT'yi dışlamak için yeterince duyarlı değildir. Özellikle Bruton tirozin kinaz inhibitörü (BTKi) kullanmış hastalarda PET bulguları değişken olabilir. Kesin tanı, tercihen eksizyonel veya yeterli doku sağlayan kor biyopsiyle konmalıdır [1,3].

Patolojik incelemede akselere KLL ile gerçek transformasyon ayrımı kritik olup geniş büyük B hücre tabakalarının gösterilmesi, immünfenotipleme ve uygun durumlarda moleküler karşılaştırma gereklidir. Evreleme ve tedavi öncesi değerlendirmede tam kan sayımı, biyokimya/LDH, enfeksiyon taraması, kardiyak rezerv, ECOG performans skoru ve önceki KLL/RT tedavileri birlikte incelenmelidir. Prognostik değerlendirmede yüksek LDH, trombositopeni, büyük tümör kitlesi, kötü performans durumu ve çoklu önceki KLL tedavisi olumsuz değişkenlerdir. TP53 aberasyonları ve KLL ile klonal ilişki kötü sonuçlarla bağlantılıdır. Bu özellikler, hastayı klinik araştırma ve erken konsolidasyon açısından değerlendirmeyi destekler [1,2].

## İlk basamakta tedavi seçimi

Tedavi kararı üç soruyla şekillenmelidir: (i) DBBHL, KLL klonuyla ilişkili mi; (ii) hasta yoğun tedavi ve olası konsolidasyona uygun mu; (iii) klinik araştırma veya yeni immünoterapilere erişim var mı? ERIC uzlaşısı, etkinliği kanıtlanmış tek bir standart rejim bulunmadığından uygun hastalarda klinik araştırmaya katılımı öncelikli önermektedir [1]. Klonal ilişkisiz DBBHL-RT, özellikle daha önce KLL tedavisi almamış hastalarda de novo DBBHL ilkeleriy-

le yönetilebilir. Klonal ilişkili, yüksek riskli RT'de ise yalnızca klasik DBBHL algoritmasını uygulamak çoğu zaman yeterli değildir.

Geleneksel kemoimmünoterapi rejimleri hızlı sitoredüksiyon sağlayabilse de uzun süreli hastalık kontrolü sınırlıdır. Tarihsel serilerde genel yanıt oranı (ORR) yaklaşık %39, tam yanıt (CR) %14 ve genel sağkalım çoğu kez bir yılın altındadır. Yoğun OFAR yaklaşımında ORR %38,7, CR %6,5 ve medyan genel sağkalım 6,6 ay olarak bildirilmiştir [2,4]. Venetoklaksın kemoimmünoterapiye eklenmesi dikkat çekici etkinlik göstermiştir. Venetoklaks–R-EPOCH çalışmasında (n=26) ORR %62, CR %50, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 10,1 ay ve medyan genel sağkalım (OS) 19,6 aydır; ancak derece ≥3 nötropeni %65'e ulaşmıştır. Venetoklaks–R-CHOP (VR-CHOP) erken faz verilerinde değerlendirilebilir 25 hastada ORR %68, CR %48, medyan PFS 7,2 ay ve OS 19,5 ay, derece ≥3 nötropeni %36 bildirilmiştir. Bu sonuçlar umut verici olmakla birlikte kısa izlemin etkileri göz önünde tutulmalıdır [5,6].

## Hedefe yönelik tedaviler ve immün kontrol noktası blokajı

Tek ajan BTK inhibisyonunda yanıtlar çoğunlukla geçicidir. Akalabrutinib çalışmasında (n=25) ORR %40, CR %8, medyan PFS 3,2 ay ve yanıt süresi 6,2 ay bulunmuştur. Daha önce yoğun tedavi görmüş 82 RT hastasını kapsayan BRUIN pirtobrutinib alt grubunda ORR %50, CR %13, medyan yanıt süresi 7,4 ay ve OS 12,5 aydır. Bu veriler, özellikle sonraki hatlarda BTK inhibitörlerini kalıcı tedaviden çok hastalık kontrolü veya hücresel tedaviye köprü olarak konumlandırmaktadır [7,8].

Check point inhibitörü monoterapisinin sonuçları heterojendir. KEYNOTE-170 çalışmasında pembrolizumabın 23 RT hastasındaki ORR'si %13, medyan PFS 1,6 ay ve OS 3,8 aydır. Buna karşılık kombinasyonlar daha belirgin aktivite göstermiştir. Nivolumab–ibrutinib faz II kohortunda (n=24) RT tedavisi almamış hastalarda ORR %50, önceden RT tedavisi almışlarda %30, tüm kohortta medyan OS 13 ay bulunmuştur [9,10]. Faz II RT1 çalışmasında tislelizumab–zanubrutinib ile değerlendirilebilir 48 hastada ORR yaklaşık %58, CR %19 ve medyan PFS 10 ay bildirilmiştir. 2025 uzun dönem verilerinde medyan yanıt süresi 17,1 ay, iki yıllık OS %63,3 olarak sunulmuştur. BTK/PLCG2 direnç değişiklikleri erken yanıtların neden her zaman kalıcı olmadığını gösterirken, PD-1/PD-L1 ekspresyonu güvenilir prediktif belirteç olarak doğrulanmamıştır [11,12].

Kemoimmünoterapisiz üçlü stratejilere örnek MOLTO faz II çalışmasında atezolizumab–venetoklaks–obinutuzumab ile ORR %67,9, CR %28,6, medyan PFS 13,8 ay ve OS 31,6 ay raporlanmıştır. Çalışma büyüklüğünün küçük olması ve tek kollu tasarım, karşılaştırmalı üstünlük çıkarımını sınırlar. Benzer şekilde pirtobrutinib–venetoklaks–obinutuzumab kombinasyonuna ait 2025 ASH verileri (n=12; ORR %67, tam metabolik yanıt %58), hipotez üretici niteliktedir [13,14].

## Bispesifik antikorlar ve CAR-T hücre tedavisi

CD20×CD3 bispesifik antikorlar, özellikle transplantasyon için uygun olmayan veya relaps/refrakter hastalarda önemli seçenekler olarak gelişmektedir. EPCORE CLL-1 faz Ib/II araştırmasında epcoritamab verilen 42 hastada ORR %47,6 ve CR yaklaşık %40'tır. İlk RT tedavi hattında ORR %57 ve medyan OS 27,5 ay iken daha ileri RT tedavi hatlarında sırasıyla %38 ve 9,8 ay bildirilmiştir. Sitokin salınım sendromu (CRS) yaygın (%86) ancak çoğunlukla derece 1–2; ICANS %12 olarak gözlenmiştir. Küçük bir faz I glofitamab RT kohortunda (n=11) ORR %64 ve CR %46 olup bazı tam yanıtların uzun sürmesi dikkat çekmektedir; buna karşın tüm kohort için medyan PFS yalnızca 3,5 aydır. Bu da erken progresyon gösteren hastalar ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanan hastalar arasında belirgin bir heterojenite bulunduğunu düşündürmektedi. [15,16].

Anti-CD19 CAR-T hücre tedavisinin uluslararası retrospektif 69 hastalık analizinde ORR %63, CR %46, medyan PFS 4,7 ay, OS 8,5 ay; iki yıllık OS %38 bulunmuştur. CR elde edenlerde medyan yanıt süresi 27,6 aya ulaşmıştır. Derece ≥3 CRS %16 ve ICANS %37 bildirilmiştir. Liso-cel için 30 hastalık gerçek yaşam serisinde ORR %76, CR %66 ve 12 aylık OS %67 raporlanmıştır; ancak hasta seçimi, takip süresi ve retrospektif tasarım nedeniyle çalışmalar arasında doğrudan etkinlik karşılaştırması yapılmamalıdır. CAR-T, seçilmiş relaps/refrakter hastalarda düşünülmelidir [17,18].

## Remisyon sonrası konsolidasyon ve Hodgkin varyantı

Klonal ilişkili RT'de indüksiyonla sağlanan remisyonun sürdürülebilirliği temel sorundur. İlk yanıt değerlendirmesinde PET/BT ile metabolik yanıt ve rezidüel KLL birlikte ele alınmalı; uygun hastalarda HLA ve donör değerlendirmesi geciktirilmemelidir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, özellikle tedaviye duyarlı ve yüksek riskli olgularda potansiyel küratif yaklaşımdır; ancak transplant ilişkili mortalite ve relaps riski nedeniyle evrensel bir konsolidasyon değildir. Bazı çalışmalarda üç yıllık OS otolog nakil sonrası %59, allojenik nakil sonrası %36 olup gruplar karşılaştırılabilir değildir. Klonal ilişkisiz RT'de antrasiklin temelli tedaviyle tam remisyon ve elverişli klinik özellikler varsa yakın izlem düşünülebilir. Nakil kararı klonalite, yanıtın derinliği, önceki tedaviler, komorbidite ve donör durumuyla bireyselleştirilmelidir [1,19].

Hodgkin varyant RT, DBBHL-tip RT'den ayrı değerlendirilmelidir. Çok merkezli 94 hastalık seride medyan PFS 21 ay, medyan OS 65 ay ve iki yıllık OS %72'dir. ABVD/AVD gibi Hodgkin lenfoma temelli rejimler yaygın kullanılmıştır; ilk tam remisyon sonrası rutin transplantasyonu destekleyen güçlü veri bulunmamaktadır. Önceki KLL tedavileri ve özellikle pürin analoğu maruziyeti olumsuz sonuçlarla ilişkili izlenmiştir [20].

## Pratik tedavi yaklaşımı ve sonuç

Klinik pratiğimde RT şüphesinde önce PET/BT eşliğinde uygun biyopsi, kapsamlı patolojik doğrulama ve mümkünse klonal ilişki tayini yaparım. Ardından performans durumu, TP53/kompleks karyotip, önceki BTKi/BCL2 inhibitörü kullanımı ve transplant/CAR-T uygunluğunu değerlendiririm. Klinik araştırma mevcutsa ilk tercihim olur. Klonal ilişkisiz DBBHL'de standart DBBHL temelli tedaviyi; klonal ilişkili hastalıkta ise erişilebilirlik ve toksisite profiline göre venetoklaks içeren kemoimmünoterapi veya çalışma kapsamındaki immünoterapi kombinasyonlarını değerlendiririm. İlk basamak yanıtıyla birlikte konsolidasyon planını gecikmeden yeniden gözden geçiririm. Relaps/refrakter hastalıkta bispesifik antikorlar, pirtobrutinib temelli seçenekler ve CAR-T tedavisinin klinik araştırma/erişim koşullarını araştırırım.

RT'de güncel yaklaşımın hedefi yalnızca yüksek ORR elde etmek değil, derin ve kalıcı remisyon sağlayan tedavi dizilimini belirlemektir. Küçük, tek kollu ve seçilmiş kohortlardan elde edilen sonuçlar umut verse de uzun dönem izlem, randomize karşılaştırmalar, klonaliteye göre tabakalandırma ve biyobelirteç temelli hasta seçimi halen temel araştırma gereksinimleridir.

**Kaynaklar**

1. Kittai AS, et al. International consensus statement on diagnosis, evaluation, and research of Richter transformation: the ERIC recommendations. Blood. 2025;146:291–303. doi:10.1182/blood.2024028064.
2. Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117:3391–3401.
3. Albano D, et al. PET/CT in Richter transformation. Cancers (Basel). 2024;16:1778.
4. Tsimberidou AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter syndrome. J Clin Oncol. 2006;24:2343–2351.
5. Davids MS, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood. 2022.
6. Davids MS, et al. Initial results of venetoclax plus R-CHOP in Richter syndrome. Hematol Oncol. 2023;41(S2):466–468. doi:10.1002/hon.3164_343.
7. Acalabrutinib monotherapy for Richter transformation: ACE-CL-001 study. Lancet Haematol. 2021.
8. Pirtobrutinib in Richter transformation: BRUIN subgroup. Lancet Haematol. 2024.
9. Pembrolizumab in relapsed/refractory Richter syndrome: KEYNOTE-170. Br J Haematol. 2020.
10. Nivolumab plus ibrutinib in diffuse large B-cell Richter transformation. Blood Adv. 2023.
11. Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: RT1 trial. Nat Med. 2024.
12. RT1 trial long-term follow-up. 67th ASH Annual Meeting. 2025. Kongre bildirisi.
13. Atezolizumab, venetoclax and obinutuzumab in Richter transformation: MOLTO. Lancet Oncol. 2024.
14. Pirtobrutinib, venetoclax and obinutuzumab in Richter transformation. 67th ASH Annual Meeting. 2025. Kongre bildirisi.
15. Kater AP, et al. Epcoritamab monotherapy for Richter transformation: EPCORE CLL-1. Lancet Haematol. 2026;13:e8–e21. doi:10.1016/S2352-3026(25)00327-8.
16. Carlo-Stella C, et al. Glofitamab monotherapy in Richter transformation. Blood Adv. 2026;10:4375–4378. doi:10.1182/bloodadvances.2025018159.
17. Anti-CD19 CAR T-cell therapy for Richter transformation: international retrospective study. J Clin Oncol. 2024.
18. Lisocabtagene maraleucel in Richter transformation: CIBMTR real-world outcomes. ASCO Annual Meeting. 2024. Kongre bildirisi.
19. Alex F. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma–type Richter syndrome. Blood Adv 2021; 5 (18): 3528–3539.
20. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: multicenter outcomes. Haematologica. 2021.

# NK/T Hücreli Lenfomada Tedavinin Evrimi ve Güncel Yaklaşımlar

**Dr. Ramazan ÖCAL**

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (ENKTL), hemen daima Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkili, anjiyodestrüktif özellikler gösteren ve çoğunlukla nazal bölgede ortaya çıkan agresif bir lenfomadır. Doğu Asya ve Latin Amerika'da daha sık görülmesi, Batı ülkelerinde ise nadir olması, hastalığa ilişkin klinik kanıtların belirli coğrafyalarda yoğunlaşmasına yol açmıştır. Klinik seyir; hastalığın yaygınlığı, primer yerleşimi, tümör yükü ve tedaviye erken yanıtla yakından ilişkilidir. Son yirmi yılda tedavi yaklaşımı, radyoterapi ve antrasiklin içeren kemoterapilerden, asparaginaz temelli rejimlere ve immün kontrol noktası inhibitörlerine doğru önemli ölçüde değişmiştir.

## Tanı, evreleme ve risk değerlendirmesi

Tanıda morfolojik inceleme ve immünfenotipleme birlikte yapılmalıdır. Anjiyodestrüktif infiltrasyon ve nekroz tipik bir özelliktri. Sitoplazmik CD3, CD56 ve sitotoksik moleküllerin ekspresyonu sık izlenir. EBER in situ hibridizasyonu ile EBV ilişkisi gösterilebilir. Evrelemede PET/BT, nazal ve ekstranazal yayılımın değerlendirilmesinde yararlıdır. Prognostik değerlendirmede 60 yaş üzeri olma, evre III–IV hastalık, uzak lenf nodu tutulumu ve nazal dışı yerleşimi içeren PINK (Prognostic Index of Natural Killer Cell Lymphoma) skoru kullanılmaktadır. PINK-E ise başlangıç plazma EBV-DNA pozitifliğini eklemektedir. Plazma EBV-DNA düzeyi, tedavi yanıtının ve olası nüksün izlenmesinde yardımcıdır; ancak örnekleme ve ölçüm yöntemleri arasında farklılık bulunduğundan klinik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirme yapılmalıdır.

## Tarihsel tedaviler: radyoterapi ve CHOP

ENKTL oldukça radyosensitif bir hastalıktır. Lokalize nazal tutulumlu hastalarda radyoterapi yüksek tam yanıt ve lokal kontrol oranları sağlamış, ancak sistemik nüks riskinin devam etmesi tek başına lokal tedavinin yetersizliğini ortaya koymuştur. Li ve arkadaşlarının erken evre hastaları inceleyen serisinde, başlangıç radyoterapisi uygulanan hastalarda tam yanıt oranı %83 olarak bildirilmiştir. CHOP ve benzeri antrasiklin içeren rejimlerin sonuçları da sistemik kontrolde tatmin edici olmamıştır. Tarihsel serilerde düşük yanıt oranları, erken progresyon ve planlanan kemoradyoterapinin tamamlanmasında güçlükler dikkat çekmiştir. Bu gözlemler, ENKTL'nin klasik agresif B hücreli lenfomalardan farklı bir tedavi biyolojisine sahip olduğunu göstermiştir.

## Antrasiklin dışı kemoradyoterapi

Erken evre hastalıkta radyoterapinin sistemik tedaviyle birleştirilmesi önemli bir dönüm noktası olmuştur. Japon JCOG0211 çalışmasında 50 Gy radyoterapiyle eşzamanlı DeVIC (Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin) rejimi uygulanmış; tam yanıt %77, iki yıllık genel sağkalım yaklaşık %78 bulunmuştur. Kore CISL çalışmasında ise radyoterapi ve haftalık sisplatini takiben VIPD (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin, Dexamethasone) verilmiş; tam yanıt %80, üç yıllık progresyonsuz sağkalım %85 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalar, antrasiklin içermeyen eşzamanlı veya ardışık kemoradyoterapinin erken evrede uygulana-

bilirliğini göstermektedir. Ancak, örneklem büyüklükleri sınırlıdır ve rejimler birbirleriyle randomize olarak karşılaştırılmamıştır.

## Tedavi direncinin biyolojik temeli

ENKTL'de klasik kemoterapi direncinin önemli açıklamalarından biri, ABCB1 geninin kodladığı P-glikoprotein aracılığıyla bazı sitotoksik ilaçların hücre dışına taşınmasıdır. Bu mekanizma antrasiklin ve vinka alkaloidlerine duyarlılığı azaltabilir. JAK/STAT sinyalindeki aktivasyon ve apoptoz düzenlenmesindeki değişiklikler tümör hücresinin sağkalımını destekler. EBV ile ilişkili sinyallerin PD-L1 ekspresyonunu artırması ise immün kaçış için biyolojik bir zemin oluşturmaktadır. ENKTL hücrelerinin dış ortamdan sağlanan asparajine bağımlılığı, dirençten çok tedavi edilebilir bir metabolik kırılganlık olarak görülmelidir. L-asparaginazın asparajini tüketerek etki göstermesi, bu biyolojik özelliğin klinik tedaviye çevrilmesinin başarılı örneklerinden biridir. Hastalıkta tanımlanan TSIM, MB ve HEA moleküler alt tipleri biyolojik heterojeniteyi ortaya koymaktadır, fakat rutin tedavi seçiminde etkileri yoktur.

## Asparaginaz temelli sistemik tedavi

Asparaginaz içeren rejimler özellikle ileri evre ve nüks/refrakter ENKTL tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. Prospektif faz II SMILE çalışmasında 38 uygun hastada iki kür sonrasında genel yanıt oranı %79, tam yanıt oranı %45 bulunmuştur. Ancak grade 3–4 enfeksiyon oranının %61 kadar yüksek olması, bu rejimin etkinliği kadar toksisitesinin de dikkate alınmasını gerektirir. Daha düşük yoğunluklu seçenekler arasında pegaspargaz, gemsitabin ve oksaliplatinden oluşan P-GEMOX ile deksametazon, sisplatin, gemsitabin ve pegaspargazdan oluşan DDGP öne çıkmaktadır. Küçük bir randomize çalışmada DDGP, SMILE'a kıyasla daha yüksek yanıt ve sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur; ancak hasta sayısı ve çalışma tasarımı nedeniyle bu sonuçların genellenmesi mümkün değildir. P-GEMOX'un retrospektif serilerdeki aktivite sonuçları, uygulanabilir bir seçenek olduğuna işaret etmektedir. Rejim seçimi yapılırken hastalık evresi, performans durumu, organ fonksiyonları ve enfeksiyon riski birlikte değerlendirilmelidir.

## PD-1/PD-L1 blokajı ve kombinasyon tedavileri

ENKTL'de EBV ilişkili immün kaçış, PD-1/PD-L1 eksenini güçlü bir tedavi hedefi hâline getirdi. Kwong ve arkadaşlarının asparaginaz sonrası başarısızlık gelişen yedi hastalık pembrolizumab serisinde beşinde tam yanıt olacak şekilde tüm hastalarda yanıt gözlenmiştir. Az sayıda hastada izlenen bu sonuç daha geniş katılımlı çalışmalar için dayanak olmuştur. Tek kollu faz II ORIENT-4 çalışmasında 28 nüks/refrakter hastada sintilimab ile genel yanıt %75, tam yanıt %21,4 ve 24 aylık genel sağkalım %78,6 olarak bildirilmiştir. Anti-PD-L1 antikoru sugemalimabın değerlendirildiği GEMSTONE-201 çalışması da önceden tedavi görmüş hastalarda klinik aktiviteyi göstermiştir. Bu çalışmalar, immün kontrol noktası blokajının özellikle nüks/refrakter hastalıkta önemli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

İmmünoterapinin ilk basamak tedaviye taşınması da araştırılmaktadır. SPIRIT faz II çalışmasında, tedavi edilmemiş ileri evre 34 hastaya sintilimab ile P-GEMOX kombinasyonu uygulanmıştır. Toplam yanıt %100, tam yanıt %85 ve 24 aylık ilerlemesiz sağkalım %64 olarak bildirilmiştir. Daha geniş retrospektif karşılaştırmalarda anti-PD-1 eklenmesiyle daha iyi sonuçlar gözlenmiş olsa da farklı değişkenler nedeniyle bu veriler randomize edilmiş üstünlük kanıtı olarak Kabul edilememelidir. İmmünoterapi altında gelişen erken radyolojik büyüme de dikkatle değerlendirilmelidir çünkü psödoprogresyon olasılığı vardır, fakat gerçek progresyonu dışlanmadan tedaviye devam edilmemelidir. Klinik durum, seri görüntüleme ve EBV-DNA birlikte değerlendirilmelidir.

### Evreye göre yaklaşım

Lokalize ENKTL'de küratif tedavilerin en temel bileşeni radyoterapidir. Genellikle yaklaşık 50–56 Gy dozunda, uygun alan planlamasıyla uygulanan radyoterapi; hastanın risk özelliklerine göre antrasiklin dışı sistemik tedaviyle eşzamanlı, ardışık veya "sandviç" modeliyle birleştirilir. İleri evrede asparaginaz temelli sistemik rejimler tedavinin omurgasını oluşturur; PD-1 inhibitörü eklenmesi umut verici olmakla birlikte tedavi seçimi kanıt düzeyi ve erişilebilirlik çerçevesinde yapılmalıdır. Nüks/refrakter hastalıkta önceki asparaginaz ve kontrol noktası inhibitörü maruziyeti, yanıt süresi ve hastanın genel durumu sonraki basamağı belirler. Uygun hastalarda klinik araştırmalara katılım özellikle önemlidir.

## Kök hücre nakli ve gelişmekte olan tedaviler

Otolog hematopoietik kök hücre naklinin ilk remisyonda rutin kullanımı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur; yüksek riskli, ileri evre veya seçilmiş yanıtlı hastalarda bireyselleştirilmiş olarak değerlendirilebilir. Allojeneik nakil ise uygun nüks/refrakter hastalarda uzun süreli hastalık kontrolü şansı sunarken nakil ilişkili mortalite ve komplikasyon riski taşımaktadır. Nakil kararında hastalık duyarlılığı, komorbiditeler, donör uygunluğu ve alternatif tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. EBV'ye özgül sitotoksik T hücreleri, CAR-T/CAR-NK yaklaşımları ve yeni ilaç kombinasyonları henüz araştırma aşamasındadır. Kontrol noktası inhibitörü sonrası direnç gelişen hastalarda selinexor veya liposomal mitoksantron içeren kombinasyonlara ilişkin erken faz veriler de yayımlanmıştır; bunlar henüz yerleşik standartların yerini almamaktadır.

### Sonuç

ENKTL tedavisindeki ilerleme, hastalığın biyolojisinin anlaşılmasıyla yakından ilişkilidir. Antrasiklin direncinin testpit edilmesi antrasiklin dışı kemoradyoterapiye; asparajin bağımlılığının tanımlanması asparaginaz temelli rejimlere; EBV ilişkili immün kaçışın ortaya konması ise PD-1/PD-L1 blokajına kapı açmıştır. Bugün erken evrede radyoterapi, ileri evrede asparaginaz temelli sistemik tedavi ve nüks/refrakter hastalıkta immünoterapi başlıca klinik dayanaklardır. Bununla birlikte nadir hastalık yapısı, küçük örneklemli ve tek kollu çalışmaların ağırlığı nedeniyle tedavilerin en uygun sıralaması ve kombinasyonu hâlâ açıklığa kavuşturulması gereken alanlardır.

**Kaynaklar**

1. d'Amore F, et al. ESMO–EHA Clinical Practice Guideline for peripheral T- and NK-cell lymphomas. HemaSphere. 2025;9:e70128.
2. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. J Hematol Oncol. 2017;10:85.
3. Kim SJ, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: PINK. Lancet Oncol. 2016;17:389–400.
4. Li YX, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24:181–189.
5. Kim WS, et al. Failure of CHOP-based chemotherapy for nasal NK/T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2001;12:349–352.
6. Yamaguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: JCOG0211. J Clin Oncol. 2009;27:5594–5600.
7. Kim SJ, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD in localized nasal ENKTL. J Clin Oncol. 2009;27:6027–6032.
8. Xiong J, et al. Genomic and transcriptomic characterization of natural killer T cell lymphoma. Cancer Cell. 2020;37:403–419. e6.
9. Kwong YL, et al. NK/T-cell lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. Blood. 2018;132:136–147.
10. Yamaguchi M, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory ENKTL. J Clin Oncol. 2011;29:4410–4416.
11. Li X, et al. DDGP versus SMILE in newly diagnosed advanced NK/T-cell lymphoma: randomized study. Clin Cancer Res. 2016;22:5223–5228.
12. Wang JH, et al. Efficacy of P-GEMOX in advanced-stage or relapsed/refractory ENKTL. Oncotarget. 2016;7:29092–29100.
13. Kwong YL, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma. Blood. 2017;129:2437–2442.
14. Tao R, et al. Sintilimab for relapsed/refractory ENKTL: ORIENT-4. Signal Transduct Target Ther. 2021;6:365.
15. Huang H, et al. Sugemalimab in relapsed/refractory ENKTL: GEMSTONE-201. J Immunother Cancer. 2023;11:e006951.
16. Tian X, et al. Sintilimab plus P-GEMOX in untreated advanced ENKTL: SPIRIT. Lancet Haematol. 2024;11:e336–e344.
17. Schmitz N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma: an international collaborative analysis. Leukemia. 2023;37:1563–1570.

# Yaşlanan Hemofili Hastalarında Klinik Yönetim, Komorbiditeler ve Kanser Yönetimi

**Dr. Salih AKSU**
*Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

## Giriş ve Epidemiyolojik Dönüşüm

Gelişen faktör replasman tedavileri, uzun yarı ömürlü Faktör VIII/IX konsantreleri ve non-faktör ajanlar (örneğin Emicizumab) sayesinde hemofili hastalarının yaşam beklentisi belirgin şekilde uzamış ve genel popülasyon düzeylerine ulaşmıştır. Bu epidemiyolojik başarı, hematoloji kliniklerinde önceden nadir karşılaşılan geriatrik sendromların, kardiyovasküler hastalıkların ve malignitelerin yönetimini ana gündem maddesi haline getirmiştir.

- **Ortalama Yaşam Süresi:** 20. yüzyılın başlarında 11-13 yıl olan ortalama yaşam beklentisi, modern profilaksi protokolleri ve güvenilir faktör konsantreleri ile genel popülasyona eşitlenmiştir.
- **Yaşlı Popülasyon Oranı:** Günümüzde hemofili hastalarının yaklaşık %13-15'i 45-64 yaş arasında, %3-5'i ise 65 yaş ve üzerindedir.
- **Kırılganlık ve Geriatrik Parametreler:** Yaşlanma ile birlikte kas kütlesinde azalma (sarkopeni), denge bozuklukları ve düşme riski artmaktadır. Düşmeler, kronik hemofilik artropatisi olan hastalarda majör intrakraniyal ve retroperitoneal kanama riski taşır.

## Yaşlanan Hemofili Popülasyonunda Kanser Epidemiyolojisi

Hemofili hastalarının yaşlanmasıyla birlikte kanser insidansı belirgin şekilde artmaktadır. Maligniteler bu popülasyonda iki ana etiyolojik grupta incelenmektedir:

### *A. Virüs İlişkili Maligniteler (Tarihsel Kan Ürünleri Maruziyeti)*

1985 öncesinde plazma kaynaklı faktör konsantreleri kullanan yaşlı hemofili hastalarında Hepatit C (HCV)ve HIV prevalansı oldukça yüksektir:

- **Hepatosellüler Karsinom** (**HSK**):Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı siroz gelişen hemofili hastalarında risk genel popülasyona göre katlanarak artmaktadır. Primer karaciğer kanserleri, bu yaş grubunda majör mortalite nedenlerinden biridir.
- **Non-Hodgkin Lenfoma** (**NHL**)**ve Kaposi Sarkomu:** HIV ile enfekte yaşlı hemofili hastalarında immün yetmezliğe ikincil lenfoproliferatif hastalıkların ve AIDS ilişkili malignitelerin görülme oranı yüksek seyretmektedir.

### *B. Virüs Dışı Solit ve Hematolojik Maligniteler*

Yaş uyumlu (age-matched) çalışmalar, hemofili hastalarında virüs dışı solit tümör riskinin genel erkek popülasyonuna benzer olduğunu göstermektedir:

- **Sık Görülen Solit Tümörler:** Kolorektal kanser, akciğer kanseri, prostat kanseri, mesane/üriner sistem tümörleri ve cilt kanserleri (BCC, SCC, Melanom).
- **Hematolojik Maligniteler:** Akut ve kronik lösemiler (AML, ALL, KML), Multipl Myelom ve Hodgkin Lenfoma.

## Kanser Hastası Hemofili Bireylerde Klinik Yönetim

Malignite tanısı alan bir hemofili hastasında antineoplastik tedavi yönetimi, yüksek kanama ve tromboz riski nedeniyle çok hassas bir denge gerektirir.

### *I. İnvaziv Tanısal İşlemler ve Cerrahi*

- **Biyopsi ve Endoskopi:** Karaciğer, akciğer, kolon biyopsisi veya tanısal girişimler (kolonoskopi, bronkoskopi) öncesinde faktör seviyeleri en az %50-80 düzeyine çıkarılmalıdır.
- **Onkolojik Cerrahi:** Majör kanser cerrahilerinde operasyon öncesi faktör düzeyi %100'e ulaştırılmalı ve ameliyat sonrası en az 7-14 gün boyunca doku iyileşmesi tamamlanana kadar yüksek düzeyde tutulmalıdır.

### *II. Kemoterapi ve Radyoterapi Yönetimi*

- **Kemoterapiye Bağlı Trombositopeni:** Antineoplastik ilaçlar myelosüpresyon yarattığında trombosit sayısı <50.000/µL altına düşebilir. Trombositopeni gelişen hemofili hastalarında kanama riski katlanarak artar. Bu dönemde faktör profilaksisi dozu/frekansı artırılmalı, gerekirse trombosit süspansiyonu verilmelidir.
- **Mukozit ve GİS Kanamaları:** Kemoterapiye bağlı gastrointestinal mukozit, hemofili hastalarında masif kanamalara yol açabilir. Proflaktik faktör desteği ve mukozit koruyucu ajanlar kritik önem taşır.

### *III. Tromboz Riski ve Antikoagülasyon Dengesi*

Kanser, doğası gereği protrombotik bir durumdur. Yeterli faktör replasmanı altında olan hemofili hastalarında dahi venöz tromboemboli (VTE)gelişebilir. VTE gelişmesi durumunda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)kullanılırken taban faktör seviyesinin en az %20-30 civarında tutulması gereklidir.

**Önemli Klinik Uyarı**: **Kanser Tedavisinde Trombositopeni** Trombosit sayısı <50.000/µL olan hemofili hastalarında kanama riskini önlemek için günlük FVIII/FIX replasman taban düzeyi >%30-50 arasında tutulmalı ve haftalık trombosit takibi yapılmalıdır.

## Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) ve Komorbiditeler

Yaşlanan hemofili hastalarında hipertansiyon, genel popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir. Kardiyovasküler olay yönetimi özel algoritmalar gerektirir.

- **Akut Koroner Sendrom** (**AKS**)**& PKG**:İşlem sırasında FVIII/FIX düzeyleri >%80-100 tutulmalıdır. Yalın metal stent (BMS)veya kısa süreli İkili Antiplatelet (DAPT)gerektiren yeni nesil DES tercih edilir.
- **Atriyal Fibrilasyon** (**AF**):$CHA_2DS_2$-VASc skoru yüksek hastalarda antikoagülan verilirken taban faktör düzeyi >%20 -30 tutulmalı; invaziv girişim alternatifi olarak Sol Atriyal Apendiks Kapatılması (LAAC)değerlendirilmelidir.
- **Hipertansiyon Yönetimi:** Hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon, hemofili hastalarında intrakraniyal kanama riskini katlayarak artırır.

## İskelet Sağlığı, Osteoporoz ve Kronik Artropati

- **Osteoporoz Sıklığı:** Hemofili hastalarında kemik mineral yoğunluğu (KMY) belirgin şekilde düşük olup kırık riski genel popülasyona göre 4 kat daha yüksektir.
- **Tarama ve Tedavi:** 50 yaş üzeri tüm hemofili hastalarında DEXA taraması önerilir. D vitamini ve kalsiyum desteğinin yanı sıra bisfosfonatlar güvenle kullanılabilir.
- **Ağrı Yönetimi:** Kronik artropati ağrılarında trombosit disfonksiyonu ve GİS kanama riski yaratan klasik NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol ve selektif COX-2 inhibitörleri (faktör desteği altında) tercih edilmelidir.

## Kanser Taramaları ve İzlem Protokolü

Yaşlanan hemofili hastalarında yaşa uygun rutin kanser taramaları aksatılmadan yürütülmelidir:

1. **Hepatosellüler Karsinom:** HCV veya HBV öyküsü olan tüm hastalarda 6 ayda bir Karaciğer Ultrasonografisi ve Serum Alfa-Fetoprotein (AFP)takibi yapılmalıdır.
2. **Kolorektal Kanser:** 45-50 yaşından itibaren gaitada gizli kan ve biyopsi/faktör hazırlığı yapılarak kolonoskopi takibi yapılmalıdır.
3. **Prostat Kanseri:** 50 yaş üzeri erkek hastalarda yıllık serum PSA takibi ve rektal muayene yapılmalıdır.
4. **Akciğer Kanseri:** Sigara öyküsü olan yaşlı hemofilik bireylerde yıllık düşük doz akciğer BT taraması önerilmektedir.

| *Klinik Durum / Girişim* | *Hedef Taban Faktör Düzeyi (FVIII/FIX)* | *Ek Yönetim ve Önlemler* |
|---|---|---|
| Biyopsi & Endoskopik Girişimler | %50 - %80 | İşlem öncesi bolus doz; girişim sonrası 24-48 saat izlem |
| Majör Onkolojik Cerrahi | %80 - %100 | Postop 7-14 gün yüksek düzey; kademeli doz azaltımı |
| Trombositopeni (<50.000/µL) | >%30 - %50 | Günlük replasman, haftalık trombosit takibi |
| VTE ve Antikoagülan Kullanımı | >%20 - %30 | DMAH tercih edilmeli, yakın kanama takibi |

| *Malignite Türü* | *Hedef Popülasyon / Risk Grubu* | *Tarama Yöntemi* | **Sıklık** |
|---|---|---|---|
| Hepatosellüler Karsinom | HCV/HBV pozitif, sirotik hastalar | Karaciğer USG + Serum AFP | 6 Ayda Bir |
| Kolorektal Kanser | 45-50 yaş üzeri tüm hastalar | GGK ve/veya Kolonoskopi | Kolonoskopi: 10 Yılda Bir … |
| Prostat Kanseri | 50 yaş üzeri erkekler | Serum PSA + Rektal Muayene | Yıllık |
| Akciğer Kanseri | Yüksek sigara öyküsü olan yaşlılar | Düşük Doz Akciğer BT | Yıllık |

## Multidisipliner Bakım Modeli

Yaşlanan ve malignite/kardiyovasküler komorbiditesi olan hemofili hastalarının takibi, tek bir branşın sınırlarını aşmaktadır. Hasta yönetimi şu branşların yer aldığı bir konsey tarafından yürütülmelidir:

- **Hematoloji:** Faktör/non-faktör profilaksisi, faktör düzeyi izlemi ve antikoagülan uyumunun denetlenmesi.
- **Tıbbi Onkoloji & Radyasyon Onkolojisi:** Antineoplastik protokollerin hemofili kanama riskine göre uyarlanması.
- **Kardiyoloji:** Antiplatelet ve antikoagülan tedavilerinin faktör desteğiyle güvenli planlanması.
- **Geriatri & Fizik Tedavi:** Sarkopeni engelleme, düşme önleme protokolleri, kırılganlık değerlendirmesi ve rehabilitasyon.
- **Gastroenteroloji / Hepatoloji:** Siroz takibi, HSK taraması ve GİS kanama riski yönetimi.

# Geriatrik Hematoloji Hastasında Transfüzyon: Kısıtlama mı, Optimizasyon mu?

**Dr. Selim SAYIN**
*SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*

Altmış beş yaş üzerindeki her on kişiden biri anemiktir ve bu anemilerin yaklaşık üçte birinde belirgin bir neden bulunamaz. Hematoloji pratiğinde tablo farklıdır: aneminin kaynağı çoğunlukla kemik iliği yetersizliğidir, kendiliğinden düzelmez ve hasta aylar, bazen yıllar boyunca ayaktan transfüzyon alır. Trombositopeni ve nötropeni sıklıkla tabloya eşlik eder; hipometile edici ajanlar ve kemoterapi de sitopeniyi en azından geçici olarak derinleştirir.

Son on beş yılda transfüzyon pratiğini biçimlendiren kısıtlayıcı yaklaşım ise bu hastaların pek temsil edilmediği çalışmalara dayanır. 2021 Cochrane analizi 48 randomize çalışmayı ve 21.433 hastayı kapsar; kısıtlayıcı eşik en az bir ünite transfüzyon alma riskini göreceli olarak %41 azaltmış (RR 0,59), 30 günlük mortaliteyi değiştirmemiştir [1]. Bu çalışmaların büyük kısmı yoğun bakım, kalp cerrahisi, ortopedi ve gastrointestinal kanama hastalarında yapılmıştır. Hematolojik malignitede eşik karşılaştıran çalışmalarda toplam hasta sayısı 644'tür ve kanıt kesinliği düşük ya da çok düşüktür. En çok kan kullanan hastalar, eşik çalışmalarında en az dahil edilenlerdir.

Kronolojik yaş da tek başına yol gösterici değildir. Yoğun indüksiyon tedavisi alan yaşlı AML hastalarında bilişsel bozukluk ve düşük fiziksel performans, sağkalımı yaştan bağımsız olarak öngörür. Kırılganlık, tedavinin amacı ve hastanın beklentisi kararı en az eşik değer kadar etkiler.

## Kanıt ve kılavuzlar

Yatan erişkinde 7 g/dL eşiği güvenlidir. AABB 2023 kılavuzu bunu güçlü öneri olarak verir; kalp cerrahisinde 7,5, önceden kardiyovasküler hastalığı olan ya da ortopedik cerrahi geçiren hastada 8 g/dL önerir [2]. Hematoloji-onkoloji hastası için aynı öneri koşulludur ve kanıt kesinliği düşüktür. Hiçbir kılavuz yaşlıya özgü ayrı bir eşik tanımlamaz; Sağlık Bakanlığı'nın 2023 Hasta Kan Yönetimi Rehberi de bu açıdan farklı değildir. NICE ise düzenli transfüzyon alan kronik anemide bireysel eşik ve hedef belirlenmesini, her durumda tek ünite verip hastayı yeniden değerlendirmeyi önerir.

Akut miyokart enfarktüsünde kanıtın yönü son verilerle değişti. MINT çalışmasında (n=3504, ortalama yaş 72) ölüm ya da yeniden enfarktüs kısıtlayıcı kolda %16,9, liberal kolda %14,5 bulunmuştur (RR 1,15; %95 GA 0,99–1,34) [3]. REALITY'de 30 günlük sonuçlar kısıtlayıcı stratejinin non-inferior olduğunu göstermiş, 2026'da yayımlanan düzeltme de bu sonucu değiştirmemiştir; ancak bir yıllık izlemde non-inferiorite korunamamıştır [4]. Aynı çalışmada kısıtlayıcı strateji toplam kan kullanımını 758 üniteden 342 üniteye indirmişti. AABB 2025 kılavuzu bu verilere dayanarak akut MI'da Hb 10 g/dL'nin altında liberal stratejiyi koşullu olarak önerir [5]. Her iki çalışmada da hematolojik malignite dışlama ölçütüdür.

Hematolojik malignitede doğrudan kanıt sınırlıdır. Nakil hastalarında yapılan TRIST çalışmasında 7 g/dL eşiği yaşam kalitesi açısından 9 g/dL'den geri kalmamış, hasta başına kullanılan ünite 5,02'den 2,73'e inmiştir; ancak ortalama yaş 57'dir [6]. Hastanede yatan AML hastalarında da 7 g/dL güvenli görünmektedir. Buna karşılık 75 yaş üzerinde, düşük yoğunluklu tedavi alan ayaktan AML hastası için randomize veri yoktur.

MDS'de soru başka bir yere kayar. REDDS pilot çalışmasında (n=38) liberal kol iki katın üzerinde ünite almış, yaşam kalitesi keşifsel analizde bu kolda daha iyi seyretmiştir [7]. 2026 tarihli bir meta-analiz, liberal eşiğin yaşam kalitesine orta düzeyde katkı sağladığını, bunun bedelinin hasta başına yaklaşık dört ünite fazla kan ve daha yüksek ferritin olduğunu bildirir [8]. Kronik bağımlılıkta belirleyici olan sayısal bir eşikten çok, belirtiye göre konmuş bireysel hedeftir.

Trombosit transfüzyonunda kanıt daha sağlamdır. 2025 AABB/ICTMG kılavuzu, kemoterapi ya da allojenik nakil sırasında kanaması olmayan hipoproliferatif trombositopenide profilaktik eşiği $10\times10^9$/L olarak önerir; otolog nakil ve aplastik anemide rutin profilaksi önerilmez. Yaşlı hastada sık görülen antiplatelet kullanımı bu eşiklerin de bireyselleştirilmesini gerektirir.

## Transfüzyonun bedeli

Yaşlı hastada en sık ciddi komplikasyon, transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesidir (TACO). Aktif sürveyans verilerinde yatan hastada yaklaşık her 100 transfüzyon epizodundan birinde görülür. İngiltere'nin hemovijilans raporlarında TACO, transfüzyona bağlı ölüm ve majör morbiditenin önde gelen nedenidir ve olguların yarısından fazlası 70 yaşın üzerindedir. Kronik böbrek yetmezliği riski 27 kat, kalp yetersizliği öyküsü 6,6 kat artırır; her ek ünite riske %11 ekler [9]. Bu hastalarda tek ünite, yavaş infüzyon ve gerektiğinde diüretik planı, eşik seçiminden daha az önemli değildir.

Uzun dönem bedel de küçük değildir. Her eritrosit ünitesi 200–250 mg demir taşır. Düşük riskli MDS'de TELESTO çalışması, deferasiroksun olaysız sağkalımı uzattığını göstermiştir (HR 0,64). Yaşam sonu dönemde transfüzyon bağımlılığı bakımın biçimini değiştirir. ABD'de 66 yaş üzeri lösemi hastalarını kapsayan bir analizde transfüzyon bağımlı hastaların hospiste geçirdiği medyan süre 6 gün, bağımsızlarda 11 gündür. Ülkemizde hospisin yerini palyatif bakım servisleri ve evde sağlık hizmetleri tutar, fakat sorun aynıdır: transfüzyon ihtiyacı hastayı son haftalarında hastaneye bağlar. Palyatif transfüzyonda amaç hemoglobin değil belirtidir. Yanıt kaydedilmeli, yanıt alınamıyorsa bırakma kararı hasta ve aileyle konuşulmalıdır.

## Kısıtlamadan optimizasyona

Kısıtlayıcı yaklaşım "Transfüzyon yapalım mı?" sorusuna cevap arar. Geriatrik hematoloji hastasında daha verimli soru, aneminin nedeni ve transfüzyon dışında ne yapılabileceğidir. Demir, B12 ve folat eksikliği, böbrek yetmezliği ve hipotiroidi araştırılmalıdır; yaşlıda intravenöz demir çoğu zaman oral demirden daha uygundur. İyatrojenik kan kaybı küçük hacimli tüplerle ve gereksiz testlerden kaçınarak azaltılabilir.

Hastalığa özgü tedaviler ihtiyacı doğrudan azaltır. ESA yanıtı, serum eritropoetini 500 U/L'nin altında ve aylık transfüzyon ihtiyacı iki üniteden az olan hastada daha olasıdır; bu da tedaviye erken başlamayı gerektirir. COMMANDS çalışmasında ESA almamış düşük riskli MDS hastalarında luspatersept, epoetin alfaya göre transfüzyonsuzluk ve hemoglobin yanıtını %35'ten %60'a çıkarmıştır [10]. IMerge'de ESA'ya dirençli hastalarda imetelstat ile sekiz haftalık transfüzyonsuzluk %40, plaseboda %15'tir; derin sitopeniler yakın izlem gerektirir.

## Sonuç

Başlıktaki soruya verilecek cevap ikisinden birini seçmek değildir. Stabil yatan hastada 7 g/dL, kardiyovasküler hastalıkta 8 g/dL, akut MI'da 10 g/dL'nin altında liberal strateji makul başlangıç noktalarıdır; her durumda tek ünite verilip hasta yeniden değerlendirilmelidir. Kronik bağımlılıkta hedef yaşam kalitesidir. Eşik, geriatrik değerlendirme, TACO riski, demir yükü ve hastanın beklentisi birlikte düşünülerek konmalıdır. Optimizasyon, gerekli transfüzyonu geciktirmek değil, gereksiz olanı baştan ortadan kaldırmaktır.

## Kaynaklar

1. Carson JL, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2021;12:CD002042.
2. Carson JL, et al. Red blood cell transfusion: 2023 AABB international guidelines. JAMA. 2023;330:1892–902.
3. Carson JL, et al. Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia (MINT). N Engl J Med. 2023;389:2446–56.
4. Ducrocq G, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events (REALITY). JAMA. 2021;325:552–60. Düzeltme: JAMA. 2026;336:262.
5. Pagano MB, et al. Red cell transfusion in acute myocardial infarction: AABB international clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2025;178:1469–77.
6. Tay J, et al. Transfusion of red cells in hematopoietic stem cell transplantation (TRIST). J Clin Oncol. 2020;38:1463–73.
7. Stanworth SJ, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes (REDDS). Br J Haematol. 2020;189:279–90.
8. Mandal S, et al. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion thresholds in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2026;105:61.
9. Murphy EL, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. Am J Med. 2013;126:357.e29–38.
10. Platzbecker U, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa (COMMANDS). Lancet. 2023;402:373–85.

# T Hücreyi Anlamak: T Hücre Yorgunluğu, Bellek T Hücreleri ve İmmünoterapi Başarısındaki Rolleri

**Dr. Serhat ÇELİK**
*Ankara Üniversitesi, Ankara*

T hücrelerinin antijenik uyarıya verdikleri yanıtın niteliği, antitümör bağışıklığın ve immünoterapilerin etkinliğinin temel belirleyicilerindendir. Antijenin tanınmasını izleyen aktivasyon, efektör farklılaşma ve bellek oluşumu, uyarının süresi ve şiddeti ile mikroçevreden gelen sinyaller tarafından şekillendirilir. Kronik enfeksiyonlarda ve kanserde devam eden antijen maruziyeti ise T hücrelerinin yorgunluk olarak adlandırılan özgün bir farklılaşma programına yönelmesine neden olabilmektedir. T hücre belleği ile yorgunluğu arasındaki ilişkinin anlaşılması, immün kontrol noktası inhibitörleri, kimerik antijen reseptörlü T hücreleri (CAR-T) ve bispesifik antikorlarla sağlanan yanıtların sürekliliğini açıklamak açısından önemlilik arz etmektedir. [1,2]

## T hücre aktivasyonu ve bellek gelişimi

Naif T hücrelerinin aktivasyonu, T hücre reseptörü aracılığıyla antijenin tanınması, kostimülatör sinyaller ve sitokinlerin birlikte etkisiyle gerçekleşir. $CD8^+$ T hücreleri sitotoksik efektörlere farklılaşırken $CD4^+$ T hücreleri yanıtın düzenlenmesine ve sürdürülmesine katkı sağlar. Akut yanıt sonrasında efektör hücrelerin büyük bölümü azalırken bir kısmı uzun ömürlü bellek havuzunu oluşturur. Kök hücre benzeri bellek (TSCM) ve santral bellek (TCM) hücreleri yüksek çoğalma ve kendini yenileme potansiyeli taşır. Efektör bellek (TEM) hücreleri hızlı efektör yanıt, doku yerleşik bellek (TRM) hücreleri ise bulundukları dokuda yerel koruma sağlar. Bu alt gruplar arasındaki işlevsel çeşitlilik, antijenle yeniden karşılaşmada etkili yanıt oluşturulmasını mümkün kılar. [2,3]

## T hücre yorgunluğunun biyolojik temeli

T hücre yorgunluğu, özellikle $CD8^+$ T hücrelerinde kronik antijenik uyarı altında gelişen; proliferasyonun azalması, sitokin üretiminin ve bazı efektör işlevlerin bozulmasıyla karakterize bir durumdur. PD-1, LAG-3, TIM-3 ve TIGIT gibi inhibitör reseptörlerin birlikte ve kalıcı ekspresyonu sık görülür. Bununla birlikte PD-1 ekspresyonu fizyolojik aktivasyonda da artabildiğinden, tek başına yorgunluğu tanımlamaz. Değerlendirmede reseptör örüntüsü, işlevsel kapasite ve moleküler özellikler birlikte ele alınmalıdır. Yorgunluk, yetersiz kostimülasyonla ilişkili anerjiden ve hücresel yaşlanmadan ayrılan bir farklılaşma durumudur. [1,2]

Bu programın oluşumunda TOX ve NR4A gibi transkripsiyon faktörleri ile kromatin yapısındaki değişiklikler rol oynar. Hipoksi, besin kısıtlılığı, baskılayıcı hücreler ve sitokinler tümör mikroçevresinde işlev kaybını derinleştirir. Mitokondriyal bozukluklar ve metabolik esnekliğin azalması da çoğalma ve sitotoksisiteyi sınırlar. Yorgunluk antitümör kontrolü zayıflatırken, sürekli uyarı sırasında aşırı inflamasyonu ve doku hasarını sınırlayan bir uyum mekanizması olarak da işlev görür. [1-3]

## Yorgun T hücrelerinin heterojenliği

Yorgun T hücreleri farklı çoğalma ve tedaviye yanıt kapasitelerine sahip alt gruplardan oluşur. $TCF1^+$ öncül yorgun T hücreleri (TPEX), kendini yenileme özelliklerini koruyarak

daha ileri farklılaşmış hücrelere kaynak sağlar. Terminal yorgun hücrelerde ise proliferatif kapasite ve işlevsel esneklik daha sınırlıdır; bazı sitotoksik işlevler korunabilir. TPEX hücrelerinin bellek benzeri özellikleri bulunmakla birlikte, bu hücreler klasik bellek T hücreleriyle eşdeğer değildir. PD-1 blokajına bağlı çoğalma yanıtının önemli bir bölümü, öncül yorgun hücre havuzunun genişlemesi ve farklılaşması üzerinden gelişir. Yorgunluğa ait epigenetik programın kalıcılığı ise işlevlerin tam ve sürekli olarak geri kazanılmasını sınırlar. [3,4]

## İmmünoterapi başarısı açısından sonuçlar

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt, tümörün özellikleri ve mikroçevresi yanında tümöre özgü, çoğalma kapasitesini koruyan T hücrelerinin varlığıyla ilişkilidir. CAR-T tedavisinde başlangıç hücrelerinin ve infüzyon ürününün farklılaşma durumu da önem taşır. Erken bellek özelliklerinin korunması, çeşitli çalışmalarda daha iyi hücresel genişleme ve kalıcılıkla ilişkilendirilmiştir. Kronik antijen maruziyeti ve antijenden bağımsız sürekli CAR sinyali ise yorgunluk programlarını destekleyebilir. Bu nedenle üretim koşullarının ve reseptör tasarımının iyileştirilmesi ile metabolik ve transkripsiyonel programların düzenlenmesi araştırılmaktadır. [3,5]

Bispesifik antikorlarda sürekli T hücre uyarısının işlev kaybına katkıda bulunabileceğini gösteren deneysel ve translasyonel veriler bulunmaktadır. Tedavisiz aralıklarla işlevsel toparlanma sağlanması, uygulama takvimlerinin T hücre biyolojisi açısından incelenmesine gerekçe oluşturur; klinik yararı ise hastalık ve tedavi bağlamında doğrulanmalıdır. [6]

## Sonuç

Kalıcı immünoterapi yanıtı için güçlü başlangıç aktivasyonunun, kendini yenileyebilen ve işlevini sürdürebilen bir T hücre havuzuyla desteklenmesi gerekir. Bellek farklılaşmasının korunması, öncül yorgun hücrelerin biyolojisinin anlaşılması ve mikroçevresel baskının azaltılması, tedavi başarısını artırmaya yönelik araştırmaların temelini oluşturur. T hücre yorgunluğunun tek bir yüzey belirteciyle tanımlanamayacağı ve inhibitör sinyallerin kaldırılmasının her hücrede tam işlevsel düzelme sağlamayacağı dikkate alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** T hücre yorgunluğu; bellek T hücreleri; TCF1; immün kontrol noktaları; CAR-T; bispesifik antikorlar.

**Kaynaklar**

1. Baessler A, Vignali DAA. T Cell Exhaustion. Annu Rev Immunol. 2024;42:179–206. doi:10.1146/annurev-immunol-090222-110914.
2. Luxenburger H, Thimme R, Hofmann M. T cell adaptation in chronic infections and tumors. Cell Mol Immunol. 2026;23:440–456. doi:10.1038/s41423-026-01405-y.
3. Chen Z, Zhu Z, Hu T, et al. Regulation of T cell exhaustion and stemness: molecular mechanisms and implications for cancer immunotherapy. Cell Mol Immunol. 2026;23:1–14. doi:10.1038/s41423-025-01378-4.
4. Miller BC, Sen DR, Al Abosy R, et al. Subsets of exhausted CD8$^+$ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade. Nat Immunol. 2019;20:326–336. doi:10.1038/s41590-019-0312-6.
5. Tao Z, Chyra Z, Kotulová J, et al. Impact of T cell characteristics on CAR-T cell therapy in hematological malignancies. Blood Cancer J. 2024;14:213. doi:10.1038/s41408-024-01193-6.
6. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. Blood. 2022;140:1104–1118. doi:10.1182/blood.2022015956.

# Sekonder Hemostazı Nasıl Değerlendiririm?

**Dr. Sevil SADRİ**
*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

## Giriş ve hemostazın temel bileşenleri

Hemostaz, kanama ve trombozun önlenmesini sağlayan prokoagülan ve antikoagülan mekanizmaların dinamik dengesidir. Trombositler, von Willebrand faktörü (VWF), endotel, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistem birlikte çalışır. Primer hemostazda VWF'nin kollajen ve trombosit GPIb reseptörüyle etkileşimi trombosit tıkacını oluştururken, sekonder hemostazda trombin aracılığıyla fibrinojen fibrine dönüşür; faktör XIII pıhtıyı stabilize eder. Antitrombin, protein C ve protein S aşırı koagülasyonu sınırlar. Bu dengenin bozulması hemofili ve von Willebrand hastalığı (VWH) gibi kanamalara veya doğal antikoagülan eksiklikleri gibi trombotik durumlara yol açabilir. Travma, enfeksiyon, malignite, cerrahi ve beslenme değişiklikleri hemostatik dengeyi ayrıca etkileyebilir.

## Rutin ve özelleşmiş laboratuvar testleri

Protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalize oran (INR), ekstrinsik ve ortak yolun değerlendirilmesinde ve vitamin K antagonisti tedavisinin izlenmesinde kullanılır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), intrinsik ve ortak yol hakkında bilgi verir; fraksiyone olmayan heparin izlemi ve lupus antikoagülanı araştırmasında da önemlidir. Trombin zamanı, Clauss yöntemiyle fibrinojen ve D-dimer, sırasıyla fibrin oluşumu ve fibrin yıkımının farklı yönlerini değerlendirir. D-dimer venöz tromboembolinin uygun klinik olasılık çerçevesinde dışlanmasında ve dissemine intravasküler koagülasyon değerlendirmesinde kullanılır. Özel testler arasında tek aşamalı veya kromojenik faktör aktiviteleri, faktör XIII, antitrombin, protein C/S, VWF antijen ve fonksiyon testleri, ADAMTS13, lupus antikoagülanı ve trombosit fonksiyon analizleri bulunur. Antikoagülan ilaçların birçok pıhtılaşma temelli teste girişimi, sonuçların klinik yorumunda mutlaka dikkate alınmalıdır.

## INR standardizasyonu ve gelişmiş analizörler

Warfarin etkisinin izlenmesinde INR, tromboplastin reaktifleri arasındaki duyarlılık farkını azaltmak için geliştirilmiştir. Bununla birlikte ortalama normal PT ve uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) farklılıkları laboratuvarlar arasında değişkenliğe neden olabilir. Yazarlar, reaktif değişimlerinde doğrusal regresyona dayalı karşılaştırmalarla harmonizasyonu vurgulamaktadır. FII ve FX aktivitesine odaklanan Fiix-PT ve kromojenik FX ölçümü, geleneksel INR'ye alternatif yaklaşımlar olarak tartışılmıştır. Modern analizörler mekanik ve optik pıhtı tespiti, lateks immünoassay, kromojenik ölçüm ve kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemlerini tek platformda birleştirebilmektedir. Pıhtı dalga formu analizi (CWA), aPTT sırasında oluşan optik sinyali daha ayrıntılı değerlendirerek hiperkoagülabilite, ilaç etkisi ve faktör replasmanının araştırılmasına katkı sağlayabilecek bir yöntemdir.

## Von Willebrand hastalığında yenilikçi tanı

VWH tanısı yalnızca VWF antijen düzeyine dayanmaz; trombosit GPIb'ye bağlanma, kollajen bağlama, faktör VIII'e bağlanma ve gerektiğinde VWF propeptidi gibi farklı özellikler

değerlendirilir. Klasik ristosetin kofaktör (VWF:RCo) yönteminin sınırlılıklarını azaltmak amacıyla rekombinant GPIb kullanan VWF:GPIbR ve ristosetin gerektirmeyen mutant GPIb kullanan VWF:GPIbM testleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler özellikle düşük VWF düzeylerinde daha iyi duyarlılık ve daha düşük analitik değişkenlik sağlayabilir. Lateks temelli otomatik sistemler ve CLIA platformları tanıyı hızlandırırken, aynı testler VWF/FVIII replasmanının etkinliğini ve aşırı tedaviye bağlı trombotik riski değerlendirmede de yararlıdır.

## Trombosit fonksiyon testleri ve antiplatelet tedavi

Geleneksel ışık transmisyon agregometrisi trombositten zengin plazma hazırlanmasını gerektirir ve zaman alıcıdır. Tam kan agregometrisi ve tek kullanımlık kartuşlarla çalışan Multiplate sistemleri iş akışını kolaylaştırsa da maliyet ve bazı tanısal ayrıntıların kaybı söz konusudur. Otomatik agregometri ve 96 kuyucuklu Optimul yaklaşımı çok sayıda örneğin daha düşük hacimle analizine olanak tanır. Akım sitometrisi özellikle trombositopenik örneklerde, düşük örnek hacmi ve trombositten zengin plazma gerektirmemesi açısından avantajlıdır. VerifyNow ve diğer hasta başı testler antiplatelet tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir. PFA-100/PFA-200, tam kanda kısa sürede kapanma zamanı ölçerek primer hemostaz bozuklukları için tarama sağlar; ancak anormal sonuç tek başına özgül bir trombosit bozukluğu tanısı koydurmaz.

## Viskoelastik ve global hemostaz testleri

Tromboelastografi ve diğer viskoelastik sistemler tam kanda pıhtı oluşumu ve pıhtı özelliklerini birlikte değerlendirir. Özellikle travma ve cerrahide plazma, fibrinojen veya trombosit replasmanını yönlendirmek için kullanılmaktadır. TEG 6s, TEG 5000 ve Quantra sistemleri bu teknolojilerin örnekleridir. Trombin jenerasyon testleri sekonder hemostazı daha bütüncül biçimde ölçerken, Global Thrombosis Test yüksek akım koşullarında trombüs oluşumu ve endojen fibrinolizi araştırır. Overall Hemostasis Potential, Overall Coagulation Potential ve Overall Fibrinolysis Potential testleri de global değerlendirme seçenekleridir; ancak bunların çoğu henüz rutin klinik kullanımdan çok araştırma ortamındadır.

## Hemofili tedavisinde laboratuvar izlemi

Hemofili A ve B'de faktör VIII ve IX replasmanı geleneksel olarak tek aşamalı pıhtılaşma ve kromojenik testlerle izlenmiştir. Rekombinant ve uzatılmış yarı ömürlü faktör ürünleri, bypass ajanları, FVIII mimetikleri ve gen tedavisiyle birlikte ölçüm stratejileri karmaşıklaşmıştır. Aynı hastada kullanılan ürün ve test reaktifine göre tek aşamalı ve kromojenik sonuçlar farklılık gösterebilir. Özellikle emisizumab varlığında insan veya insan dışı kaynaklı bileşenler içeren kromojenik testlerin seçimi önem kazanır. Bu nedenle test seçimi kullanılan tedaviye, inhibitör varlığına ve klinik soruya göre bireyselleştirilmelidir.

## TTP tanısında hızlı ADAMTS13 testleri

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), ağır ADAMTS13 aktivite eksikliğiyle ilişkili yaşamı tehdit eden trombotik mikroanjiyopatidir. ADAMTS13 eksikliği, ultra büyük VWF multimerlerinin parçalanmasını azaltarak mikrotromboza yol açar. Geleneksel yöntemlerin uzun sonuçlanma süreleri, acil tanı ve tedavi izlemini zorlaştırmıştır. Otomatize CLIA ve floresans rezonans enerji transferi (FRET) yöntemleriyle ADAMTS13 aktivitesi yaklaşık yarım saat içinde ölçülebilmektedir. İnhibitör ve antikor araştırması, özellikle immün TTP'nin ayırt edilmesinde tamamlayıcıdır. Daha hızlı sonuç elde edilmesi tanısal kararları ve tedavi yanıtının izlenmesini destekler; klinik olarak güçlü TTP şüphesinde acil tedavi kararları laboratuvar sonucu beklenerek geciktirilmemelidir.

## Lupus antikoagülanı ve antikoagülan girişimi

Antifosfolipid sendromu değerlendirmesinde lupus antikoagülanı için farklı prensiplere dayanan iki test, tipik olarak LA-duyarlı aPTT ve dilüe Russell engerek zehri zamanı (dRVVT), önerilmektedir. Tarama ve yüksek fosfolipidli doğrulama reaktiflerinin karşılaştırılması fosfolipide bağımlı inhibisyonu gösterir. Ancak doğrudan oral antikoagülanlar (DOAK), heparin ve vitamin K antagonistleri yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Özellikle rivaroksaban ve dabigatran dRVVT'de yalancı pozitif, apiksaban ise bazı koşullarda yalancı negatif patern oluşturabilir. Taipan yılan zehri zamanı ve ecarin zamanı gibi alternatifler, seçilmiş antikoagülan girişimlerinin azaltılmasında araştırılmıştır. Aktif kömür temelli DOAC-Stop gibi nötralizanlar örnekten ilacı uzaklaştırarak faktör ve lupus antikoagülanı testlerinin yorumlanmasını iyileştirebilir; işlem basamakları ve olası rezidüel girişim göz önünde bulundurulmalıdır.

## Standardizasyon ve gelecek perspektifi

Çok merkezli laboratuvar ağlarında aynı reaktif lotlarının, ortak referans aralıklarının, INR kalibrasyon parametrelerinin ve heparin tedavi aralıklarının kullanılması karşılaştırılabilirliği artırabilir. Gelecekte santrifüj gerektirmeyen antikoagülan nötralizasyonu, faktör XI hedefli yeni antikoagülanların ölçümü ve yeni hemostatik ajanların izlenmesi önemli gelişim alanlarıdır. Akım ve endotel etkileşimini taklit eden fizyolojik testler, trombosit transkriptomiği, primer ve sekonder hemostazı birlikte değerlendiren global platformlar ve yapay zekâ destekli yorumlama umut vadetmektedir. Bununla birlikte klinik geçerlilik, standardizasyon, maliyet ve erişilebilirlik sorunlarının çözülmesi gereklidir.

## Sonuç

Derleme, hemostaz laboratuvarının yalnızca klasik pıhtılaşma sürelerini ölçen bir yapıdan, kanama ve trombozun mekanizmasını açıklayan ve kişiselleştirilmiş tedaviyi destekleyen bütüncül bir tanı alanına dönüştüğünü göstermektedir. Özellikle yeni VWF fonksiyon testleri, hızlı ADAMTS13 ölçümü, trombosit fonksiyon analizleri ve tedaviye özgü koagülasyon testleri klinik açıdan öne çıkmaktadır. Yeni teknolojilerin yaygınlaşması, sonuçların analitik doğruluğunun ve klinik yararlılığının birlikte değerlendirilmesine bağlıdır.

**Kaynaklar**

1. Favaloro EJ, Pasalic L. Innovative Diagnostic Solutions in Hemostasis. Diagnostics. 2024;14:2521. doi:10.3390/diagnostics14222521.
2. Platton S, et al. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease. Br J Haematol. 2024;204:1714–1731.
3. James PD, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:280–300.
4. Jourdi G, et al. Consensus report on flow cytometry for platelet function testing in thrombocytopenic patients. J Thromb Haemost. 2023;21:2941–2952.
5. Depasse F, et al. Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis. J Thromb Haemost. 2021;19:2907–2917.
6. Favaloro EJ, Chapman K, Mohammed S, Vong R, Pasalic L. Automated and Rapid ADAMTS13 Testing Using Chemiluminescence. Methods Mol Biol. 2023;2663:487–504.
7. Devreese KM, et al. Guidance for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost. 2020;18:2828–2839.
8. Favaloro EJ, Pasalic L. Lupus anticoagulant testing during anticoagulation, including direct oral anticoagulants. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6:e12676.
9. Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, Pasalic L. Harmonization of Hemostasis Testing Across a Large Laboratory Network. M

# Von Willebrand Hastalığında Cerrahi Yönetimi

**Dr. Sinan AKBAYRAM**
*Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep*

Von Willebrand hastalığı (VWH), von Willebrand faktörünün (VWF) miktarında azalma veya fonksiyonunda bozukluk sonucu gelişen, en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. VWF, trombositlerin damar hasarı bölgesine adezyonunda ve faktör VIII'in (FVIII) dolaşımdaki stabilitesinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Hastalığın klinik bulguları hafif mukokutanöz kanamalardan ciddi kanama komplikasyonlarına kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Cerrahi girişimler, VWH olan hastalarda kanama riskinin belirginleştiği önemli klinik durumlardan biridir. Bu nedenle cerrahi öncesinde kanama riskinin değerlendirilmesi, uygun hemostatik tedavinin planlanması ve perioperatif dönemde yeterli hemostazın sağlanması büyük önem taşımaktadır [1,2].

Majör cerrahi girişimlerde, postoperatif en az üç gün boyunca hem FVIII hem de VWF aktivite düzeylerinin ≥0,50 IU/mL düzeyinde tutulması önerilmektedir. İncelenen olgu serilerinde mükemmel hemostatik etkinlik oranları %74–100 arasında bildirilmiştir. Minör cerrahi girişimlerde ise VWF aktivitesinin ≥0,50 IU/mL düzeyine yükseltilmesine traneksamik asit eklenmesi, yalnızca faktör düzeyinin artırılmasına kıyasla postoperatif kanama riskini azaltabilir. Hafif kanama fenotipine sahip, bazal VWF aktivitesi >0,30 IU/mL olan tip 1 VWH hastalarında minör mukozal girişimler için tek başına traneksamik asit seçeneği de değerlendirilebilir [1,2].

VWH'ı olan bireylerde cerrahi girişimlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için uygun perioperatif hemostatik yönetim çok önemlidir. Bununla birlikte, tedavi yaklaşımlarına ilişkin kanıtların kesinlik düzeyinin düşük olması, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin gerekliliğini göstermektedir. Bu doğrultuda, hastalığın tipi ve şiddeti, hastanın kanama öyküsü, bazal faktör düzeyleri ve cerrahi girişimin özellikleri birlikte değerlendirilerek hemostatik tedavi planlanmalıdır. Hematoloji, anestezi ve cerrahi ekipleri arasındaki multidisipliner yaklaşım, perioperatif kanama komplikasyonlarının önlenmesi ve hasta güvenliğinin artırılması açısından önem taşımaktadır.

**Kaynaklar**

1. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N, et al. Surgical management of patients with von Willebrand disease: summary of 2 systematic reviews of the literature. Blood Adv. 2022;6(1):121–128. doi:10.1182/bloodadvances.2021005666.
2. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301–325. doi:10.1182/bloodadvances.2020003264.

# Pediatrik febril nötropenide antibiyotiklerin kesilmesi ve ayaktan yönetim

**Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç**
*SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

## Tanım

Febril nötropeni (FN), tek ölçümde ≥38,3 °C veya bir saat içinde en az iki ölçümde ≥38,0 °C ateş ile birlikte mutlak nötrofil sayısının (ANC) <500/mm$^3$ olması ya da ANC <1.000/mm$^3$ iken 48 saat içinde <500/mm$^3$'e düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanır.

Başvuruda hemodinamik durum, solunum, bilinç, oral alım, mukozit, karın bulguları ve kateter bölgesi değerlendirilir. Hipotansiyon, hipoksi, kapiller dolumda uzama, oligüri ve bilinç değişikliği sepsis açısından hızlı değerlendirme gerektirir. Kültür almak ampirik antibiyotik uygulamasını geciktirmemelidir.

| ***Tetkik*** | ***Yaklaşım*** |
|---|---|
| Santral kan kültürü | Kateterin tüm lümenlerinden alınır. |
| Periferik kan kültürü | Santral kateter kültürüyle eş zamanlı alınması düşünülebilir. |
| İdrar tetkiki ve kültürü | Temiz orta akım örneği kolay alınabiliyorsa tetkik ve kültür düşünülebilir. |
| Akciğer grafisi | Solunum semptomu veya bulgusu varsa çekilir. |

## Risk sınıflaması ve başlangıç tedavisi

Çocuklarda geçerliliği doğrulanmış bir risk sınıflaması kullanılmalıdır. Malignite ve kemoterapinin yoğunluğu, nötropeninin beklenen süresi, klinik instabilite, ağır mukozit, enfeksiyon odağı ve sitopeniler birlikte değerlendirilir. ANC tek başına düşük risk tanımlamaz.

Yüksek riskte antipsödomonal β-laktam, dördüncü kuşak sefalosporin veya antipsödomonal karbapenem ile monoterapi temel yaklaşımdır. Antibiyotik seçimi yerel duyarlılık verileri ve direnç öyküsüne göre yapılmalıdır. Klinik instabilite veya dirençli enfeksiyon şüphesinde, gerektiğinde ek antibiyotik kapsamı sağlanır. [1]

## Tedavinin yeniden değerlendirilmesi ve kesilmesi

Klinik olarak stabil hastada yalnızca ateşin devam etmesi antibiyotik spektrumunu genişletme gerekçesi değildir. Enfeksiyon odağı ve alternatif nedenler araştırılmaya devam edilir. Başlangıç tedavisine yanıt veren hastada, kombinasyonu sürdürmek için mikrobiyolojik endikasyon yoksa çift Gram-negatif kapsama sağlayan ek ajan veya ampirik glikopeptid 24–72 saatte kesilir. [1] Persistan ateşe instabilite eşlik ederse dirençli Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerob etkenleri kapsayacak şekilde tedavi genişletilir.

2023 pediatrik kılavuzunda ampirik antibiyotiğin kesilmesi için ortak koşullar; klinik iyilik, en az 24 saat ateşsizlik ve başlangıç kan kültürlerinin 48. saatte negatif kalmasıdır. Kesme kararı ayrıca risk grubu ve kemik iliği toparlanmasına göre verilir. [1]

Düşük riskli uygun hastada ANC'nin >500/mm$^3$ olmasını beklemek zorunlu değildir. Kemik iliği toparlanmasının standart tanımı belirsizdir. Belgelenmiş enfeksiyonda ampirik tedavi kesme ölçütleri yerine etken ve odağa özgü tedavi süresi uygulanır.

| *Risk grubu* | *Kemik iliği toparlanması* | *Ampirik antibiyotik kararı* |
|---|---|---|
| Düşük veya yüksek | Var | Kesilir. Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi. |
| Düşük | Yok | Kesilmesi düşünülebilir. Koşullu öneri, orta kanıt kalitesi. |
| Yüksek | Yok | 2023 pediatrik kılavuzu erken kesme önerisi vermemektedir. |

ECIL 10 önerilerine göre, nedeni bilinmeyen ateşte, başlangıçtan beri hemodinamik olarak stabil ve en az 48 saattir ateşsiz hastada, ampirik antibakteriyel tedavinin en az 72. saatinde nötrofil sayısı ve beklenen nötropeni süresinden bağımsız kesilmesi düşünülebilir. [13]

ECIL kılavuzundaki risk grupları genel hematolojik malignite ve nakil popülasyonunu kapsar. Beklenen derin nötropeni >10 gün olduğunda allo-HSCT ve akut lösemi indüksiyonu gibi gruplar yüksek riskli; 7–10 gün olduğunda oto-HSCT ve bazı lenfoma grupları orta riskli olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflama pediatrik FN risk gruplamasıyla aynı değildir.

Persistan ateşli stabil hastada ampirik tedavi ve tanısal araştırma sürdürülür. Bakteriyel kaynak mikrobiyoloji sonuçları ve görüntülemeyle dışlandıktan sonra kesme ayrıca değerlendirilebilir. Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonda ECIL 10 kılavuzu, planlanan enfeksiyona özgü tedavi süresinin tamamlanması koşuluyla hemodinamik stabilite, ≥72 saat ateşsizlik, klinik bulguların düzelmesi ve mümkünse mikrobiyolojik eradikasyon koşullarını vurgular. [13]

Antibiyotik kesilmesi sonrası, hastada nötropeni sürüyorsa yakın yatarak veya ayaktan gözlem gerekir. Ateş yeniden gelişirse klinik değerlendirme ve kan kültürleri sonrasında antibiyotiklere derhal yeniden başlanır. Antibiyotik kesilmesi, hastanın eş zamanlı taburcu edilmeye uygun olduğu anlamına gelmez.

## Erken antibiyotik kesilmesine ilişkin çalışmalar

DALFEN 2021, düşük riskli FN olan 75 çocukta yapılan açık etiketli randomize bir çalışmadır. En az 24 saat ateşsiz hastalarda, ANC toparlanmadan antibiyotiği kesme ile oral tedaviye devam karşılaştırılmıştır. Tedavi başarısı sırasıyla %94,7 ve %94,6'dır. Mutlak fark 0,1 yüzde puan olup %95 güven aralığı −10,0 ile +10,3 yüzde puandır. Her iki kolda da tedavi başarısızlığı nedeniyle yeniden yatış bildirilmemiştir. Bulgular, seçilmiş düşük riskli çocuklarda erken kesmeyi destekler. [2]

Hindistan'da 2025 yılında yayımlanan randomize çalışmada, akut lösemi indüksiyonu sırasında yüksek riskli FN gelişen 278 çocuk değerlendirilmiştir. Randomizasyon sırasında hastalar klinik olarak stabil, en az 72 saattir ateşsiz, ANC <500/µL ve belgelenmiş enfeksiyonu olmayan çocuklardır. Erken kesme ve ANC ≥500/µL'ye kadar devam kollarında ateş tekrarlama oranları sırasıyla %52,1 ve %47,1, randomizasyon sonrası medyan antibiyotik süreleri ise 4,2 ve 11 gündür. Ateş tekrarlaması açısından fark 5,0 yüzde puandır (%90 güven aralığı −4,8 ile 14,8 yüzde puan). Tek merkezli tasarım ve geniş kabul sınırı genellenebilirliği sınırlar. Mortalite ve diğer ikincil sonuçlarda anlamlı fark bulunmaması, nadir olaylar için kesin güvenlik kanıtı değildir. [3]

Danimarka'da 2026 yılında yayımlanan randomize çalışmada, uzamış nötropeni beklenen 70 çocukta 88 FN epizodu üç merkezde değerlendirilmiştir. ANC <500/µL ve en az 7 gün daha nötropeni beklentisi olan çocuklar çalışmaya alınmış, mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonu olanlar dışlanmıştır. Antibiyotik kesilmesi için 48 saat ateşsizlik ve klinik stabilite aranmıştır. Düzeltilmiş antibiyotik süresi farkı −4,0 gündür (%95 güven aralığı −6,0 ile −1,9 gün). Ölüm bildirilmemiştir. Çalışmanın nadir güvenlik sonuçlarını değerlendirme gücü sınırlıdır. Uzamış nötropeni, bu koşulları karşılayan seçilmiş hastalarda erken kesmenin tek başına mutlak engeli olarak değerlendirilmemelidir. [4]

2026 yılında yayımlanan bir meta-analizde 15 randomize çalışma ve 1.692 erişkin ve çocuk katılımcı değerlendirilmiştir. Tedaviye devam ile karşılaştırıldığında erken kesme antibiyotik maruziyetini toplamda 3,43 gün, pediatrik alt grupta 5,04 gün azaltmıştır. Ateş rekürrensi için RR 1,08 (%95 GA 0,88–1,33), mortalite için Peto OR 1,23 (%95 GA 0,64–2,36) bulunmuştur. Heterojen protokoller ve geniş güven aralıkları vardır. İnvaziv fungal enfeksiyon, direnç kazanımı ve C. difficile için kanıt sınırlıdır. [5]

## Ayaktan tedavi için hasta seçimi

2023 pediatrik kılavuzu, uygun izlem altyapısı olan merkezlerde seçilmiş düşük riskli FN hastalarında başlangıçtan ayaktan yönetimi veya erken ayaktan geçişi destekler. Güvenilir oral alım varsa oral antibiyotik düşünülebilir. Her iki öneri koşullu ve orta kalitede kanıta dayanır.

AUS (Australian–UK–Swiss) risk kuralı:

| *Başvurudaki değişken* | *Puan* |
|---|---|
| Önceki kemoterapinin ALL idamesinden daha yoğun olması | 1 |
| Toplam lökosit <300/µL | 1 |
| Trombosit <50.000/µL | 1 |

Toplam puan 0–3'tür. Düşük puan daha düşük bakteriyel enfeksiyon riskiyle ilişkilidir. Skor tek başına taburculuk kararı vermez. Klinik ve sosyal uygunluk ile yerel doğrulama da gerekir. [6, 7]

## Klinik ve sosyal uygunluk

- Klinik stabilite ve yatış gerektiren enfeksiyon odağı ya da komplikasyon bulunmamalıdır.
- Yeterli oral alım, oral ilaç toleransı ve ağır mukozit bulunmaması önemlidir.
- Evde 24 saat bakım verebilecek bir kişinin bulunması, telefon erişimi, tedaviye uyum, aile eğitimi ve gerektiğinde hızla hastaneye dönüşün sağlanması gerekir.
- 24 saat sağlık ekibine erişim, yazılı izlem protokolü, kültür takibinden sorumlu ekip ve hızlı yeniden yatış olanağı bulunmalıdır.

AML, relaps/yoğun lösemi tedavisi ve erken allo-HSCT için başlangıçtan evde yönetim verileri daha sınırlıdır.

## Oral tedavi ve ayaktan izlem

Aşağıdaki oral tedavi seçenekleri Teh ve ark. uzlaşısına dayanmaktadır. [6] Amoksisilin/klavulanat dozu amoksisilin bileşenine göredir. İlk iki seçenek alternatiftir ve her birine siprofloksasin eklenir. İlaç seçimi yerel direnç, alerji ve hastanın önceki antibiyotik maruziyetiyle birlikte değerlendirilir.

| *İlaç veya formülasyon* | *Doz başına* | *Aralık* |
|---|---|---|
| Amoksisilin/klavulanat 4:1 | 15 mg/kg<br>En çok 500/125 mg | 8 saat |
| VEYA amoksisilin/klavulanat 7:1 | 22,5 mg/kg<br>En çok 875/125 mg | 12 saat |
| Her iki seçeneğe ek siprofloksasin | 15 mg/kg<br>En çok 750 mg | 12 saat |
| Penisilin alerjisinde klindamisin + siprofloksasin | Klindamisin 10 mg/kg<br>En çok 600 mg<br>Siprofloksasin yukarıdaki dozda | Klindamisin 8 saat<br>Siprofloksasin 12 saat |

Ashford and St. Peter's Hospitals NHS protokolünde, ayaktan tedaviye uygun hastalar için beş günlük amoksisilin/klavulanat + siprofloksasin; penisilin alerjisinde ise klaritromisin + siprofloksasin örneği yer alır. Bu, yukarıdaki uzlaşı tablosundan farklı bir yerel protokoldür. [12]

## İzlem ve yeniden yatış

Teh ve ark. uzlaşısında, ilk dozdan sonra klinik stabilite sağlanana kadar gözlem, evde günde 3–4 kez ateş ölçümü ve taburculuk sonrası ilk 48 saat içinde yüz yüze veya uzaktan kontrol önerilir. Ateş sürüyorsa kontrol ve kan tetkiklerinin en geç 72 saatte bir yapılması önerilir. [6] İlk beş gün günlük telefon görüşmesi ise NHS merkez protokolünün bir uygulamasıdır. [12]

Ateşin tekrarı, klinik kötüleşme/sepsis, pozitif kan kültürü, yeni yatış gerektiren odak, oral intolerans veya IV sıvı gereksinimi acil yeniden değerlendirme ve gerektiğinde yatış gerektirir. Aileye belirtiler ve başvuru yolu yazılı verilmelidir.

## Persistan FN ve antifungal yaklaşım

≥96 saat devam eden FN'de invaziv fungal hastalık riski ayrıca değerlendirilir. İnvaziv fungal hastalık açısından yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıtsızlıkta kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B önerilir. Bu grupta akciğer BT ve fungal hastalık değerlendirmesi gerekir. [1]

Preemptif yaklaşım, HCT dışı, fungal hastalık açısından yüksek riskli ve küf aktif profilaksi almayan seçilmiş hastalarla sınırlıdır. Klinik veya radyolojik bulgular fungal hastalığı düşündürüyorsa mikrobiyolojik doğrulama beklenmeden tedavi başlanabilir. Fungal hastalık açısından düşük riskli hastalarda ampirik antifungal tedavi vermeme düşünülebilir. [1]

## Viral PCR ve biyobelirteçler

2024 Şili randomize çalışması, virüs saptanan, bakteriyel kanıtı olmayan ve 48–72 saatte iyi seyreden 139 epizodda kesme stratejisini destekler. ProFenC, 46 düşük riskli çocukta PCT eşliğinde kesmeyi inceleyen küçük bir uygulanabilirlik çalışmasıdır. Viral PCR pozitifliği ilk antibiyotiği erteleme gerekçesi değildir. PCT ve CRP tek başına standart kesme veya rutin risk sınıflaması aracı değildir.

## Özet

- Çocuklarda geçerliliği doğrulanmış risk sınıflaması, klinik seyir ve enfeksiyon değerlendirmesi tedavi kararlarının temelidir.
- Düşük riskte klinik iyilik, ≥24 saat ateşsizlik ve 48 saatte negatif kültür varsa kemik iliği toparlanmadan antibiyotik kesilmesi düşünülebilir.
- 2025–2026 çalışmaları seçilmiş yüksek riskli çocuklarda erken kesmeyi destekler. Çalışmalardaki 48–72 saat ateşsizlik eşikleri farklı araştırma protokolleridir, tek bir yeni pediatrik kılavuz eşiği değildir.
- Klinik instabilite, belgelenmiş enfeksiyon, ağır mukozit, enterokolit veya organ komplikasyonu ayrı değerlendirme gerektirir. Erken allo-HSCT ve dirençli patojen öyküsünde erken kesmeye ilişkin verilerin genellenebilirliği sınırlıdır; karar hasta ve merkez protokolüne göre bireyselleştirilmelidir.
- Antibiyotik kesme ve taburculuk ayrı kararlardır. Ayaktan yönetim için uygun hasta seçimi, bakım verenin uyumu, kültür takibi ve hastanın hastaneye hızla dönebilmesi önemlidir.
- Nadir ciddi enfeksiyon ve ölüm sonuçlarında kesin güvenlik kanıtı sınırlıdır. Yeni çalışma bulguları, araştırma popülasyonları ve yerel protokollerle birlikte yorumlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Lehrnbecher T ve ark. J Clin Oncol. 2023;41:1774–1785. doi:10.1200/JCO.22.02224.
2. Kumar ve ark. DALFEN. Indian J Pediatr. 2021;88:240–245. doi:10.1007/s12098-020-03377-x.
3. Chellapuram ve ark. eClinicalMedicine. 2025;90:103610. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103610.
4. Vissing ve ark. Lancet Child Adolesc Health. 2026;10:418–428. doi:10.1016/S2352-4642(26)00039-8.
5. Wang ve ark. Front Microbiol. 25 Eylül 2026;17:1925996. doi:10.3389/fmicb.2026.1925996.
6. Teh JSK ve ark. Consensus guidelines for ambulatory care for neutropenic fever. Intern Med J. 2025;55(Suppl 7):95–114. doi:10.1111/imj.70251.
7. Haeusler GM ve ark. EClinicalMedicine. 2020;23:100394. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100394.
8. Bourgeois ve ark. Pediatr Qual Saf. 2024;9:e771. doi:10.1097/pq9.0000000000000771.
9. Torres ve ark. Clin Microbiol Infect. 2024;30:1029–1034. doi:10.1016/j.cmi.2024.04.007.
10. Srinivasan ve ark. ProFenC. Pediatr Hematol Oncol. 2024;41:89–102. doi:10.1080/08880018.2023.2249940.
11. Royal Children's Hospital. Low Risk FN Program Policy. Sürüm 2.0, 14 Ocak 2020.
12. Ashford and St. Peter's Hospitals NHS Foundation Trust. Febrile Neutropenia and Non-neutropenia in Paediatric Oncology Patients. Temmuz 2026
13. European Conference on Infections in Leukaemia. ECIL 10 bacterial group final recommendations. Eylül 2024. https://ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/ECIL_10_-_bacterial_group_final_recommendations.pdf

# Hipereozinofiliye Yaklaşım; Tanısal Algoritma ve Tedavi

**Dr. Şerife SOLMAZ**
*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir*

## Tanımlar ve temel kavramlar

Eozinofili, mutlak eozinofil sayısının (MES) ≥0,5×$10^9$/L olmasıdır. Hipereozinofili (HE), en az iki hafta arayla iki ölçümde MES ≥1,5×$10^9$/L saptanması ve/veya doku hipereozinofilisi varlığı ile tanımlanır. Doku HE; kemik iliğinde eozinofillerin %20'yi aşması, dokuda yaygın eozinofilik infiltrasyon veya eozinofil granül proteinlerinin belirgin birikimi ile gösterilebilir. Hipereozinofilik sendrom (HES), HE ile ilişkili organ hasarı/disfonksiyonu bulunması ve bunu açıklayan alternatif nedenin olmamasıdır. Kan HE eşiğini karşılamadan doku hasarıyla seyreden organ-sınırlı HES de tanımlanır. Önemi belirsiz HE (HEUS), açıklanamayan kalıcı HE varlığında organ hasarının bulunmadığı durumdur.

Tarihsel HES tanımlarında altı aylık süre aranırken güncel yaklaşım, organ hasarı gelişmiş hastalarda beklemeyi uygun görmez. ICOG-EO/Valent konsensusu HES'i nedenden bağımsız, organ hasarı üzerinden tanımlayan geniş bir çerçeve sunar; WHO/ICC ise klonal ve tirozin kinaz füzyonlu neoplazileri ayrı hematolojik tanılar içinde değerlendirir.

## Patofizyoloji ve epidemiyoloji

Eozinofil artışı primer/klonal mekanizma ile (PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 veya ABL1 füzyonları) ya da sekonder/sitokin aracılı mekanizma ile (IL-5, IL-3, GM-CSF artışı; aberan T hücreleri, alerji, parazit veya tümörler) gelişebilir. Eozinofiller CCL11–CCR3 ekseni üzerinden dokuya göç ederek degranülasyonla MBP, ECP, EPX ve EDN gibi toksik proteinler salar. Endotel-epitel hasarı, tromboz ve TGF-β aracılı fibrozis gelişebilir. Kan eozinofil düzeyi organ hasarının şiddetini tek başına yansıtmaz.

Sunumda genel popülasyonda eozinofili sıklığı %1–2; ABD'de HE/HES için bildirilen tahmini sıklık 100.000'de 0,3–6,3 olarak verilmektedir. Klinik belirtilerle tanı arasında ortalama yaklaşık 21 ay olabilmesi, sistematik değerlendirmenin önemini göstermektedir.

## Sınıflandırmanın klinik önemi

HE, familyal (HE-FA), önemi belirsiz (HE-US), reaktif (HE-R) ve neoplastik (HE-N) gruplara ayrılır. HES'in başlıca klinik biçimleri myeloid (M-HES), lenfositik (L-HES), reaktif/ilişkili, organ-sınırlı veya overlap, familyal ve idiopatik tiplerdir. EGPA, ABPA ve IgG4 ilişkili hastalıkların konumu sınıflandırmalar arasında değişebilir; bu nedenle kullanılan sistem belirtilmelidir. İdiopatik tanı, ayrıntılı reaktif ve klonal incelemeler tamamlandıktan sonra konmalıdır.

## Klinik spektrum ve organ tutulumu

HES tek bir hastalık görünümünden çok, asemptomatik HE'den ağır çoklu organ disfonksiyonuna uzanan bir spektrumdur. Sunumda aktarılan 188 hastalık seride hastalık seyri boyunca deri tutulumu %69, akciğer %44, gastrointestinal sistem %38, kalp %20 ve nörolojik tutulum %20 olarak bildirilmiştir. İlk başvuruda kalp tutulumu %5 düzeyinde olsa da erken kardiyak hasar sessiz ilerleyebilir. Deride ürtiker, anjiyoödem, ekzema, papül ve nodüller; akciğerde dispne, öksürük, hışıltı, infiltrasyon veya plevral efüzyon görülebilir.

Gastrointestinal tutulum özofajit, gastrit, enterit veya kolit; nörolojik tutulum periferik nöropati, inme ya da ensefalopati şeklinde olabilir. Tromboembolik ve vasküler olaylar farklı alt tiplerde gelişebilir. Alt tipe ilişkin ipuçları değerlidir: M-HES'te splenomegali, sitopeni, artmış vitamin B12/triptaz ve erkek predominansı; L-HES'te baskın deri bulguları, lenfadenopati, artmış IgE/IgM ve TARC; idiopatik HES'te değişken çoklu organ tutulumu öne çıkar. Bununla birlikte hiçbir klinik bulgu tek başına alt tip tayin ettirmez.

## Kardiyak değerlendirme önceliklidir

Kardiyak eozinofilik tutulum üç evrede ilerleyebilir: akut nekrotik evrede endokard/miyokard infiltrasyonu, trombotik evrede endokardiyal trombüs ve embolik olaylar, fibrotik evrede endomiyokardiyal fibrozis, restriktif kardiyomiyopati ve kapak yetersizlikleri görülebilir. Akut evrede EKO normal olabilir. Bu nedenle semptom olsun veya olmasın tüm HE hastalarında troponin, NT-proBNP, EKG ve ekokardiyografi değerlendirmesi önerilmektedir. Şüpheli bulgular varsa kontrastlı kardiyak MR subendokardiyal geç gadolinyum tutulumu ve trombüsün gösterilmesinde önemlidir. Endomiyokardiyal biyopsi tanısal referans yöntem olmakla birlikte yamalı infiltrasyon nedeniyle negatif sonuç hastalığı kesin olarak dışlamaz.

## Tanısal yaklaşım: aciliyet, neden ve hasar

İlk aşama hemogramı tekrarlayarak HE'yi doğrulamak, periferik yaymayı değerlendirmek ve hayatı tehdit eden bulguları belirlemektir. Miyokardit, akut kalp yetmezliği, tromboemboli, yaygın akciğer tutulumu, lökostaz ve aşırı yüksek MES acil müdahale gerektirir. Stabil hastalarda altta yatan etiyoloji ile organ hasarı aynı anda araştırılmalıdır. Asemptomatik ve hasarsız HEUS hastalarında ise yakın izlem tercih edilir; yalnızca MES yüksekliği çoğu durumda otomatik tedavi endikasyonu değildir.

Öykü; önceki kan sayımları, ilaç/bitkisel ürün ve takviye maruziyeti, DRESS olasılığı, seyahat ve parazit riski, astım/atopi, B semptomları, kanser ve aile öyküsünü kapsamalıdır. Özellikle Strongyloides maruziyeti değerlendirilmelidir: glukokortikoid tedavisi hiperenfeksiyon riskini artırabileceğinden riskli hastalarda uygun test ve koruyucu/empirik yaklaşım geciktirilmemelidir. Aciliyet izin veriyorsa steroid öncesi gerekli hematolojik ve moleküler örnekler alınmalıdır.

## Laboratuvar, görüntüleme ve reaktif nedenlerin dışlanması

Temel inceleme; tam kan sayımı ve periferik yayma, böbrek-karaciğer fonksiyonları, CK/LDH, idrar tetkiki, immünoglobulinler ve protein elektroforezi, B12 ve triptaz, T hücre alt grupları ve TCR klonalitesi, kardiyak belirteçler/EKG/EKO ile toraks-abdomen-pelvis görüntülemesini içerir. Maruziyete göre helmint serolojileri ve dışkı incelemesi ile HIV, hepatit testleri değerlendirilir. Tutulan organdan ulaşılabilir doku biyopsisi tanıyı destekler. Seçilmiş olgularda kemik iliği aspirasyon-biyopsisi, sitogenetik, FISH/RT-PCR, NGS, otoimmün testler, PET-BT ve organ odaklı ileri tetkikler kullanılır.

Reaktif HE nedenleri arasında helmint enfeksiyonları (özellikle Strongyloides, Toxocara, Trichinella), ilaç reaksiyonları (allopurinol, bazı antibiyotikler, antiepileptikler ve diğer ajanlar), alerjik hastalıklar, Hodgkin ve T hücreli lenfomalar, solid maligniteler, EGPA ve diğer otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler ve adrenal yetmezlik yer alır. Bu nedenlerin belirlenmesi tedaviyi doğrudan değiştirdiği için incelemenin erken evresinde sistematik olarak araştırılmalıdır.

## Klonal/myeloid ve lenfositik ayrım

Sitopeni, displastik eozinofiller, immatür hücreler, splenomegali, yüksek B12 ve triptaz M-HES olasılığını artırır. Kemik iliği morfolojisi, konvansiyonel sitogenetik ve PDGFRA/B, FGFR1, JAK2, FLT3, ABL1 gibi füzyonlara yönelik moleküler testler gereklidir. FIP1L1::PDGFRA füzyonu 4q12 bölgesindeki kriptik delesyona bağlı olabileceğinden normal karyotip tanıyı dışlamaz; CHIC2 delesyonuna yönelik FISH ya da RT-PCR/NGS kullanılabilir. Diğer neoplaziler dışlandıktan sonra kronik eozinofilik lösemi (KEL) değerlendirmesi yapılır. NGS'de saptanan düşük varyant alel frekanslı mutasyonların yaşla ilişkili klonal hematopoez olabileceği unutulmamalı, kemik iliği ve klinikle birlikte yorumlanmalıdır.

L-HES, IL-5 salgılayan klonal veya aberan T hücreleriyle ilişkili olup en sık CD3–CD4+ fenotipiyle tanınır; başka fenotipler de görülebilir. Akım sitometrisi ile geniş T hücre fenotiplemesi ve TCR gen yeniden düzenlenmesi analizi birlikte yorumlanır; tek başına TCR klonalitesi tanı için yeterli değildir. Lenfadenopati veya klon büyümesi varsa PET-BT ve uygun lenf nodu biyopsisi önemlidir. Uzun vadede bazı olgularda T hücreli lenfomaya ilerleme olabileceğinden sürekli takip gerekir.

## Çift kollu değerlendirme ve organ taraması

Sunumun iki kollu ("two-tailed") algoritması, bir kolda HE etiyolojisinin; diğerinde klinik olarak sessiz olabilen organ hasarının araştırılmasını savunur. Kalp taramasına ek olarak akciğerde görüntüleme ve gerektiğinde HRCT/SFT-DLCO/BAL; gastrointestinal semptomlarda endoskopi ve çoklu biyopsi; nörolojik şüphede beyin MR veya EMG; böbrekte kreatinin-idrar analizi ve tromboz şüphesinde vasküler görüntüleme planlanır. Etiyoloji saptanmasa da hasta takipsiz bırakılmaz.

## Tedavi prensipleri ve acil yönetim

Tedavinin hedefi yalnızca eozinofil sayısını azaltmak değil, semptomları kontrol etmek, organ hasarını önlemek ve ilerlemeyi durdurmaktır. Sunum MES $<1{,}5\times10^9$/L düzeyini izlenebilecek hematolojik hedeflerden biri olarak verir; tedavi kararının temel belirleyicisi organ tutulumunun aciliyeti ve etiyolojik alt tiptir. Organ hasarı bulunmayan HEUS'ta çoğunlukla tedavisiz yakın takip uygundur.

Hayatı tehdit eden tabloda örnekler mümkünse tedavi öncesinde alınır; ardından sunumdaki yaklaşımda prednizon yaklaşık 1 mg/kg/gün veya ağır olgularda intravenöz yüksek doz metilprednizolon kullanılır. Strongyloides riski bulunan hastalarda steroidle bağlantılı hiperenfeksiyona karşı antiparaziter önlem önemlidir. Myeloid neoplazi olasılığı güçlü ise moleküler sonuç beklenirken imatinib düşünülebilir. İlk 24–48 saatte yeterli yanıt yoksa klinik senaryoya göre hidroksiüre, siklofosfamid veya seçilmiş durumlarda lökaferez gibi ek seçenekler değerlendirilir. Bu müdahaleler uzman ve hastane koşullarında bireyselleştirilir.

## Myeloid neoplazilerde hedefe yönelik tedavi

PDGFRA ilişkili hastalıkta imatinib belirgin etkilidir; sunum başlangıç dozunu 100 mg/gün olarak, hematolojik yanıtın sıklıkla günler içinde ve tam moleküler yanıtın aylar içinde geliştiğini belirtir. RT-PCR ile moleküler izlem önemlidir. Tam moleküler yanıttan sonra doz azaltma veya dikkatle tedavi kesme bazı hastalarda gündeme gelebilse de relaps sık görüldüğünden yakın takip gerekir. PDGFRB füzyonlarında başlangıç imatinib dozu sunumda 400 mg/gün olarak verilmiştir.

FGFR1 füzyonlarında pemigatinib, JAK2 ilişkili formlarda JAK inhibitörleri, FLT3 füzyonlarında FLT3 inhibitörleri ve ABL1 füzyonlarında uygun ABL tirozin kinaz inhibitörleri gündeme gelebilir. Bu daha agresif formlarda hedefe yönelik tedavi sıklıkla allojenik hematopoetik kök hücre nakline köprü olarak kullanılır. KEL'de hidroksiüre, pegile interferon-α ve seçilmiş olgularda AML tipi tedavi/nakil değerlendirilir.

## İdiopatik HES ve steroid koruyucu stratejiler

İdiopatik HES'te ilk basamak genellikle 0,5–1 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri glukokortikoiddir. Yanıt alındıktan sonra etkili en düşük doza yavaş azaltılır; hastaların bir bölümünde steroid bağımlılığı veya direnç ortaya çıkar. İkinci basamakta sunum, HES için onaylı mepolizumabı (300 mg subkutan, dört haftada bir) vurgular. Hidroksiüre, peg-IFN-α ve seçilmiş PDGFRA-negatif olgularda imatinib alternatifleri bulunur. Refrakter hastalıkta benralizumab ve diğer yeni ajanlar, immünmodülatörler ve çok seçilmiş olgularda kök hücre nakli tartışılabilir.

## Biyolojik ajanlar ve diğer alt tiplerin tedavisi

Mepolizumab IL-5'i hedefler; sunumda aktarılan faz III çalışmada alevlenme oranı aktif tedavide %28, karşılaştırma kolunda %56'dır. Benralizumab IL-5 reseptör α üzerinden eozinofil deplesyonu sağlar ve HES için araştırılan seçeneklerdendir. Uzun etkili anti-IL-5 depemokimab, IL-4Rα hedefli dupilumab, Siglec-8 hedefli lirentelimab ve oral deksramipeksol geliştirme/araştırma başlıkları arasında yer alır. Ajanların ruhsat ve araştırma aşamaları farklıdır; sunumda verilen durumlar 2026 materyalindeki bilgilerdir. L-HES'te biyolojik yanıt idiopatik HES'e kıyasla daha sınırlı olabilir.

L-HES'te glukokortikoidler ilk basamaktır; interferon-α veya siklosporin klon/sitokin eksenini kontrol etmek için kullanılabilir. Tedavi sırasında T hücre klonu ve lenfoma gelişimi izlenmelidir. Overlap/EGPA'da organ tutulumunun ağırlığına göre kortikosteroid, ağır hastalıkta siklofosfamid; idamede metotreksat, azatioprin veya mepolizumab seçenekleri bulunur. Organ-sınırlı eozinofilik hastalıkta lokal veya kısa süreli sistemik tedavi ön plandadır. Reaktif HES'te esas yaklaşım neden olan ilacın kesilmesi, enfeksiyon veya malignitenin tedavisidir; ciddi organ hasarında ek immünsupresyon gerekebilir.

## İzlem ve prognoz

İzlem klinik alt tipe göre düzenlenir. Seri hemogram ve MES, B12, triptaz, immünoglobulinler ile semptom/organ bulguları takip edilir; tutulan organlarda periyodik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri veya görüntüleme gerekebilir. PDGFRA füzyonlu hastalıkta RT-PCR ile moleküler yanıt, L-HES'te T hücre klonunun boyutu ve olası lenfoma, HEUS'ta HES'e dönüşüm, idiopatik HES'te yeni bir bulgu ya da yanıt kaybı gelişirse tekrarlanan moleküler inceleme önemlidir. Prognozu belirleyen temel riskler kardiyak hasar, tromboemboli ve enfeksiyonlardır. Sunumdaki beş yıllık sağkalım tahminleri PDGFRA'da %92, PDGFRB'de %78 ve FGFR1'de %57 olarak aktarılmıştır; değerler ilgili serilere aittir.

## Sonuç

Hipereozinofili yaklaşımının özü; kalıcı MES artışını doğrulamak, ilk görüşmede yaşamı tehdit eden durumları belirlemek, reaktif ve klonal nedenleri araştırırken semptomdan bağımsız organ taraması yapmak ve tedaviyi moleküler/klinik alt tipe göre seçmektir. Normal karyotip FIP1L1 PDGFRA'yı dışlamaz; kortikosteroid öncesi Strongyloides riski ve tanısal örnekleme düşünülmelidir. HES ve HEUS tanıları dinamik olup uzun süreli multidisipliner izlem gerektirir.

### Kaynaklar

Valent ve ark., Allergy 2023; Klion, Hematology ASH Educ Program 2022; Helbig & Czachor, Eur J Haematol 2025; Nicola ve ark., Front Immunol 2026; Taurisano ve ark., Curr Opin Allergy Clin Immunol 2025; Nguyen ve ark., Cancers 2024; Roufosse ve ark., J Allergy Clin Immunol 2020.

# DBBHL'de CAR-T'ye Giderken: Hasta Seçimi, Zamanlama ve Köprü Tedavisi

**Dr. Şule Mine BAKANAY ÖZTÜRK**
*Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) %30 oranla B hücreli non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen tipidir. DBBHL, kendi içerisinde heterojen özellikler gösteren ve biyolojik olarak birbirinden farklı grupları içeren agresif bir lenfomadır. Bu farklılığa lenfoma hücresinin köken aldığı hücre orijininin yanısıra gen ifade farklılıkları ve tümör mikroçevresi de katkıda bulunmaktadır. 5 yıllık toplam yaşam süresi IPI'ye göre düşük riskli hastalıkta %80-90, yüksek riskli hastalıkta ise sadece %25-50'dir. DBBHL'nin 1. basamak tedavisinde standart yaklaşım olan Rituksimab + CHOP ile %60-70 hastada uzun süreli sağkalım mümkün olabilmektedir. Ancak %30 kadar hasta ilk tedaviye direnç göstermekte veya nüks etmektedir. Bu hastaların prognozu oldukça kötü ve yönetimi çok zordur.

Nüks/dirençli DBBHL'de tedavi seçiminde hastalığın nüks zamanı, kemosensitif olup olmadığı, hastanın kök hücre nakline uygunluğu (fit, kırılgan) ve hücresel tedavilere erişim durumu rol oynamaktadır. Birinci sıra tedavi bitiminden sonraki 12 aydan daha uzun süre sonra nüks eden kemosensitif hastalıkta eğer hasta kök hücre nakline uygunsa kurtarma tedavisi ardından yüksek doz tedavi (YDT) ve otolog kök hücre nakli (OKHN) standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda rituksimab ile kombine edilen platinum bazlı kemoimmünoterapiler (DHAP/ICE/GDP/GemOx) ile otolog nakil öncesinde %40-65 oranında toplam yanıt ve %20-30 oranında tam yanıt (TY) sağlanmaktadır. Otolog ile devam edilebilmesi için hastalığın kemosensitivitesi (en azından kısmi yanıt, KY) gösterilmelidir. Ancak, dirençli veya erken nüks eden, kemosensitif olmayan, hastalık kinetiği, komorbiditeler, organ disfonksiyonu nedeniyle nakil için uygun olmayan önemli bir hasta grubu bu tedaviyi alamamaktadır.

Kimerik antijen reseptör T (CAR-T) hücre tedavisi DBBHL tedavisinde çığır açmış, sağkalımı uzatan tedavi modalitesi olarak artık tedavi algoritmasında güçlü bir yer edinmiştir. DBBHL'da kullanılan CD19 hedefli CAR-T ürünleri Axi-cel, Liso-cel ve Tisa-cel öncesinde yoğun tedaviler almış hastalarda etkinlik ve güvenliklerini kanıtlayarak 3.sıra tedavi olarak onay aldılar. Bunlardan Axi-cel (ZUMA-7) ve Liso-cel (TRANSFORM) faz 3 çalışmaları ile erken nüks/dirençli hastalarda sağkalım açısından YDT+OKHN'ye üstünlükleri gösterilebilmiştir. Bu nedenle, primer dirençli veya birinci sıra tedavi bitiminden sonraki 12 aydan daha erken nüks eden hastalar için CD19 hedefli CAR-T hücre tedavisi 2. Sıra tedavi önerisi olarak yerini almış bulunmaktadır. CAR-T tedavisiyle bu hastaların %70-80'inde TY ve %40'ında 4-yıllık PFS sağladığı gösterilmiştir.

CAR-T hücre tedavisinin etkinliği sadece CAR-T ürününe değil tedavinin ne zaman uygulandığına, hastanın infüzyona ulaşabilmesine, üretim sırasında hastalığın nasıl kontrol altında tutulabildiğine, infüzyon sonrası toksisitelerin yönetimine ve sonuçlarının nasıl yorumlandığına da bağlıdır. Yani, hastanın CAR-T'ye refere edilmesinden infüzyona kadar geçen sürenin doğru yönetilmesi ürünün biyolojik etkinliği kadar önemlidir. Agresif BBHL'de tedavinin sürati hastalığın gidişatını belirleyen biyolojik bir değişkendir. Gecikme klonal evrime olanak tanır, tümör kitlesi büyür, organ fonksiyonları bozulur, hastanın kortikosteroid ve diğer tedavilere maruziyeti artar ve bunun sonucunda CAR-T için kullanılacak T hücrelerin uygunluğu (fitness) azalır.

Eğer DBBHL hastası daha önce CAR-T olmayan 2 sıra tedavi almışsa 3. Sıra tedavi olarak Axi-cel, Liso-cel ve Tisa-cel onaylıdır ve CAR-T tedavisi tercih edilmelidir. Ancak CAR-T ye uygun

olmayan, CAR-T ye erişimi olmayan veya CAR-T veya YDT/OKHN sonrasında nüks eden hastalarda uzun süreli sonuçlar çok kötüdür. Bu hastalar için onaylanmış yeni tedavi modaliteleri bulunmaktadır. CD19'u hedef alan Tafasitamab(Tafa) ve Loncastuximab-tesirine(Lonca-T), CD79b'yi hedef alan Polatuxumab vedotinin bendamustin rituksimab ile kombinasyonu (Pola-BR) ve CD30'u hedefleyen brentuksimab vedotinin lenalidomid ve rituksimab kombinasyonunun (BV-R2) dikkat çekici yanıt oranları bulunmaktadır. CD20 x CD3 bispesifik antikorlar Glofitamab (Glofi) ve Epcoritamabın (Epcor), R/R DBBHL'de CAR-T hücre tedavisi sonrası dahi etkinlikleri belirgindir.

Nüks/dirençli DBBHL'de tedavileri sıralarken hastanın 1. basamakta ve kurtarmada ne aldığı bir sonraki basamaktaki tedavi kararını etkileyecektir. Örneğin, 1.basamakta Pola alan hastaya nüks/dirençli durumda benzer yapıda antikor-ilaç konjugatı olan BV veya tekrardan Pola içeren bir kombinasyon nörotoksisite nedeniyle tercih edilmemektedir. Diğer bir önemli seçim ise CD19'u hedefleyen antikorların CAR-T tedavisi öncesi ve sonrası nasıl konuşlandırılacağıdır. Gerek Lonca-T gerekse Tafa, CD19'u hedefleyerek malign hücrelerde CD19'un azalmasına yol açar. CAR-T tedavisiyle sıralama yapılırken T hücre yorulması riski dikkate alınmalıdır. Buna karşılık CD20XCD3 bispesifik antikor tedavileri (Glofit ve Epcor) hem kurtarma protokolü olarak hem de CAR-T tedavisinde köprü amacıyla kullanılabilirler.

Hastaların güvenli bir şekilde lökaferez, köprü, lenfodeplesyon ve infüzyon sürecini tamamlayebilmesi için çok boyutlu değerlendirilmeleri gerekmektedir. Bunu yaparken lenfomanın biyolojisi, hastalığın ilerleme hızı kadar hastaya ait klinik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır: Organ fonksiyonları, inflamatuvar durum, kemik iliği rezervi, nörolojik toksisiteye yatkınlık durumu, infeksiyon riski, bakım veren desteği, hastanın yaşadığı coğrafya önemli hale gelmektedir. Burada altı çizilmesi gereken nokta, primer refrakter veya erken relaps hastada CAR-T tedavisi ancak ve ancak *hızlıca ulaşılabiliyorsa* YDT+OKHN'e üstündür. CAR-T tedavisi için hasta seçiminde statik kriterler yerine hastalık kinetiğini belirleyen özellikler ön plana çıkmaktadır. Yüksek LDH, kitlesel hastalık, hızlı ilerleyici hastalık, ekstranodal tutulum, kötü performans statusu ve yüksek inflamasyon yükü gibi belirteçler tedavi başarısını azaltmakta ve toksisiteyi arttırmaktadır.

CAR-T hücre tedavisinde gerçek yaşam verileri pivot çalışmalardaki hasta dahil etme kriterlerini genişletmiştir. Örneğin, A.B.D. Lenfoma CAR-T Sempozyumuna dahil olan hastaların %43'ü ZUMA-1 seçim kriterlerini karşılamadığı halde TYO %82 ve TY %64 ve ZUMA-1 ile benzer 5 yıllık sağkalım oranları bulunmaktadır.

CD20 x CD3 Bispesifik antikorlar ile CAR-T birbiri yerine kullanılabilecek olan değil birbirini tamamlayıcı tedaviler olarak düşünülmelidir. CAR-T başarısız olduğunda glofitamab ve epcoritamab ile yanıtlar sağlanabilmektedir. Bu tedaviler, CAR-T hücre tedavisi tek seferde küratif potansiyel hedeflendiğinde güvenle verilebilecek tedavidir. Buna karşılık, eğer hastalık hızlı ilerleme gösteriyorsa ve tedavi bir an önce başlanması gerekiyorsa, CAR-T ulaşımı mümkün değilse veya CAR-T üretimi zaman alacaksa ve hasta hücresel tedaviyi kaldıramayacak derecede kırılgansa ve CAR-T tedavisi sonrası nüks etmişse tercih edilmelidir.

CAR-T hücre tedavilerinin kanıtlanmış etkinlik ve güvenlik profiline rağmen, aday hastaların zamanında belirlenmeleri ve tedavi merkezlerine refere edilmeleri önemli zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bir çalışmada CAR-T tedavisi adayı olan hastaların %41'inin bu tedaviye ulaşamadığı bildirilmiştir. Hastaların nüks/dirençli kabul edildiklerinde bir sonraki tedaviye başlamadan önce vakit kaybetmeden refere edilmeleri lökaferez başarısı ve optimum CAR-T ürünü elde edilebilmesi açısından önemlidir.

## Hasta Seçimi

ASCTC CAR-T hücre tedavisi için klinik pratik önerilerini yayınladığı halde birçok merkez hasta seçiminde YDT+OKHN için kullanılan kriterleri kullanmaktadır. Burada hastalığa ait özellikler (Tanı, hastalığın durumu ve daha önce aldığı tedaviler) ile hastaya ait faktörler (Yaş, kırılganlık, komorbiditeler, psikolojik sağlık ve sosyal destek) göz önünde bulundurulmalıdır. *YDT+OKHN'ye uygun olmamak CAR-T'ye uygun olmamak anlamına gelmemektedir.*

Klinik araştırmalar ve gerçek yaşam verileri CAR-T hücre tedavisinin ≥80 yaş dahil geriatrik popülasyonda da etkin ve yönetilebilir yan etki profiliyle uygulanabilir bir tedavi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kronolojik yaş CAR-T tedavisi için kontraendike değildir, seçimin kapsamlı geriatrik değerlendirme ile yapılması önerilmektedir. Yaşlı hastalarda dikkat edilecek durumlar deliryuma yatkınlık, kolay dekompansasyon, artmış enfeksiyon riski, uzamış sitopeniler, geç non-relaps mortalitedir. Faz 2 PILOT Çalışması yaşlı veya komorbiditesi olan ancak yeterli fonksiyonel rezervi olan hastalarda 2. sıra tedavi olarak uygulanan Liso-cel ile ORR %80 ve CR %54 sağlandığını bildirmiştir. CAR-T tedavisi için belirli bir performans statusu şartı bulunmamaktadır. Eğer kısıtlanmış performans durumu hastalığın kendisine bağlı ise ve tedavi ile düzelmesi bekleniyorsa bu hastalar da CAR-T'ye refere edilebilirler.

YDT+OKHN'nin aksine CAR-T tedavisi için "kemosensitivite" şartı yoktur. Ancak, şu da bilinmelidir ki CAR-T infüzyonu öncesinde yüksek hastalık yükü bulunan hastalarda tedavi sonuçları daha kötü olmaktadır ve bu hastaların köprüleme tedavisine ihtiyacı olabilir. Bu nedenle hastalar vakitlice CAR-T hücre tedavileri konusunda uzman merkezle konsülte edilmelidir.

YDT+OKHN aksine, CAR-T tedavisine kontraendikasyon oluşturacak belirli bir kardiyovasküler, pulmoner, renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu derecesi bulunmamaktadır. Organ disfonksiyonu olan hastaların CAR-T tedavi yönetiminde erken dönemde ilgili branşlara danışılması, ve gerekli tedavi düzenlemelerinin yapılması ve tedavi sürecinin multidisipliner şekilde sürdürülmesi gerekmektedir. Aktif ve ağır enfeksiyonlar CAR-T için kontraendikasyon oluşturmaktadır. Ancak kontrol altında tutulan ve organ disfonksiyonu yaratmayan enfeksiyonlarda infeksiyon hastalıkları uzmanının takibiyle gerekli profilaksilerin verilmesi şartıyla CAR-T tedavisine ilerlenebilir. Sınırlı veri göstermektedir ki mental sağlık sorunu yaşayan bireyler hastalıklarının kontrol altında olması şartıyla yoğun psikiyatri desteği ve güvenlik takibi ile CAR-T hücre tedavisinden faydalanabilirler. Özellikle tedavinin ilk 2 haftasında olmak üzere hastalar için sosyal destek gerekmektedir. Ayrıca, otoimmün hastalık varlığı, obezite, solid organ transplantasyon öyküsü ve santral sinir sistemi tutulumları CAR-T tedavisi için dışlama nedeni değildir.

## Köprü Tedavileri

Önceki klinik deneyimler hastaların %7'sinin henüz CAR-T üretim sürecinde hastalık ilerlemesi veya ölüm riski taşıdıklarını göstermiştir. Ayrıca, CAR-T öncesinde yüksek tümör yükü azalmış tam yanıt ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. *Köprü tedavisi* lökaferez ile lenfodeplesyon tedavisi arasında CAR-T üretimi sürecinde hastaya verilen lenfoma tedavisidir. Bu tedavinin ana amacı, hastalığı kontrol altında tutmak, tümör yükünü azaltmak ve hastalığın hızlı ilerlemesini engelleyerek hastayı CAR-T infüzyonuna ulaştırabilmektir. Bu sırada, ağır enfeksiyonlar, kanama ve organ dekompansasyonu gibi CAR-T uygulamasını geciktirecek ağır komplikasyonlara neden olmamalıdır. İyi seçilmiş bir köprü tedavisi immün mikroçevreyi kontrol ederek CAR-T toksisitesini hafifletebilir ve tedavinin etkinliğini arttırabilir. Köprü tedavisi sonrasında en azından PR olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi ve PFS/OS süreleri daha uzundur. En sık kullanılan köprü yaklaşımı kemoterapidir. Bunlar arasında kurtarma tedavisi olarak kullanılan platinum bazlı tedavilere (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx gibi) yanıt oranının %30-50'lerde olduğu ve belirgin hematolojik ve organ toksisitelerinin bulunduğu bilinmektedir. Lenfotoksik olması nedeniyle lökaferez öncesi kullanımı önerilmeyen *bendamustinin* köprü tedavisinde kullanımının güvenli ve uygulanabilir olduğunu gösterir çalışmalar bulunmaktadır. Bendamustin alan hastanın lökaferez öncesinde en az 9 ay temizlenme (wash-out) süresi bulunduğu akılda tutulmalıdır. CD20 x CD3 bispesifik antikorların lökaferez öncesinde veya köprü tedavisi olarak kullanımında temizlenme süresine dikkat edilmelidir. Bu ilaçlar endojen T hücreleri aktive ederek, immün yorgunluğa neden olarak lökaferez için T hücre kalitesini ve CAR-T hücrelerinin proliferasyon kapasitesini azaltabilir. Buna rağmen öncesinde BsAb tedavisi almış hastalarda CAR-T tedavisinin başarılı kullanımını gösteren retrospektif klinik veriler mevcuttur. Bruton tirozin kinaz inhibitörlerinin (BTKi) sinerjistik etkiyle CAR-T ekspansiyonunu ve antitümör etkinliğini arttırdığı, tedavi ilişkili toksisiteyi azalttığına dair klinik veriler gittikçe artmaktadır. Bu ilaçların ne zaman başlanacağı ve ne zaman durdurulacağına dair net bir öneri olmamakla birlikte çalışmaların çoğunluğunda lökaferez öncesinde başlanmış ve infüzyon sonrasında da çeşitli sürelerde kullanılmaya devam edilmiştir. CD79b'ye karşı antikor-ilaç konjugatı olan *Pola* köprü tedavisi olarak konvansiyonel kemoterapilerin yerine geçebilecek iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Ancak ilacın etkinliğinin daha önce Pola almış olan hastalarda daha düşük olması nedeniyle bu ilacın CAR-T köprü tedavisinde yeniden kullanımı konusunda yeterli klinik veri henüz bulunmamaktadır. CD19 hedefli monoklonal antikorların (Tafa ve Lonca-T) köprü tedavisinde kullanıma uygunlukları, zamanlama ve temizlenme süreleri ile ilgili öneriler net değildir. CAR-T öncesinde CD19 ekspresyonunun değerlendirilmesi rutin olarak önerilse de bu konuda standart metod veya eşik değer belirlenmemiştir. İmmünmodülatör ilaç lenalidomidin preklinik çalışmalarda CAR-T hücre fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir ve köprü tedavisi stratejilerinde kullanılabilecek potansiyel bir ilaç olarak çalışmaları devam etmektedir. Köprüleme radyoterapisinin tek başına veya kemoterapiye eklenerek uygulanmasının sadece sistemik kemoterapiye göre daha iyi sağkalım sonuçlarının bulunduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Radyoterapi özellikle lokalize hastalıkta tümör azaltımı için tek başına uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca, birden çok lenf nodülü lokalizasyonunda CAR-T ile birlikte kullanıldığında tümör mikroçevresini etkileyerek hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış lenf nodüllerinde antitümör etkiyi arttırdığı gösterilmiştir. Yaygın hastalıkta birden çok lenf nodülünün ışınlanmasının lokal ışınlamaya üstün olduğu bildirilmekle beraber radyasyon dozu ve fraksiyasyonu konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, günümüzde DBBHL'de CAR-T'ye giderken gerçek yaşamda hasta seçim kriterleri klinik araştırmalara göre daha kapsayıcı olma eğilimindedir, köprü tedavi seçimi ise kişiselleştirilmelidir.

### Kaynaklar

1. Lv J, Xie Y, Zhang C, Deng J, Song Y, Zhu J. Current evidence and strategies for bridging therapy in CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphomas. Ann Hematol. 2026 Mar 23;105(4):197. doi: 10.1007/s00277-026-06950-0. PMID: 41870590; PMCID: PMC13009102.
2. Shadman M, Ahmed S, Byrne MT, Chavez JC, Kamdar M, Sorror ML, Perales MA, Hill JA, Moslehi J, Miklos DB. Who Is Eligible for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy? Expert Perspectives on Overcoming Referral Barriers. Transplant Cell Ther. 2026 Mar;32(3):277-287. doi: 10.1016/j.jtct.2025.10.025. Epub 2025 Oct 23. PMID: 41138816.
3. Wang JF, Salles G, Luttwak E. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Sequencing Therapies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Evidence, Challenges, and Opportunities for Cure. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026 May;26(5):273-284. doi: 10.1016/j.clml.2026.02.008. Epub 2026 Feb 17. PMID: 41826193.
4. Wang C, Zhu J, Qiao J, Wang H, Liang X. CD19 CAR-T cell therapy in large B-cell lymphoma: clinical evidence, resistance, toxicity, and precision strategies. Front Immunol. 2026 Jul 24;17:1903457. doi: 10.3389/fimmu.2026.1903457. PMID: 42568509; PMCID: PMC13447258.
5. Falade AS, Ansell SM. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Mayo Clin Proc. 2026 Jun;101(6):992-1012. doi: 10.1016/j.mayocp.2026.01.017. Epub 2026 Apr 10. PMID: 41961024.
6. Pasha A, Velingkar A, Sharma R, Tiwari P, Mundada M, Tewani R, Jochum DT, Mir R, Ahmed F, Vuree S, Gopisetty G, Rajappa SJ, Al-Khinji AA, Saumyaranjan M, Bi C, Lone WG. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: From Molecular Stratification to Precision Immunotherapy. Cells. 2026 Jun 30;15(13):1188. doi: 10.3390/cells15131188. PMID: 42439665; PMCID: PMC13359758.

# Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi'de Oküler ve Diğer Nadir Ekstramedüller Relapslar

**Dr. Tekin AKSU**
*Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

## Giriş ve Amaç

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde (ALL) ve akut myeloid lösemilerinde (AML) birincil tedavi protokollerindeki başarılara rağmen, hastaların ALL'de %10–15'i, AML'de ise %30–40'ı relaps olmaktadır. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve testis dışındaki ekstramedüller relapslar tüm nükslerin %2 ila %5'ini oluşturmakla birlikte, tanısal gecikmeler ve standartlaşmış tedavi kılavuzlarının eksikliği nedeniyle klinik pratikte ciddi bir yönetim güçlüğü yaratmaktadır. Güncel birincil protokollerde radyasyona bağlı ikincil beyin tümörlerini, endokrinolojik ve nörobilişsel sekelleri önlemek amacıyla profilaktik kraniyal radyoterapinin azaltılması veya kaldırılması ve standart kraniyal radyoterapi alanlarının nörokraniyum ile retrobulbar mesafeyi kapsarken ön segmenti dışarıda bırakabilmesi, farmakolojik sığınak bölgelerin önemini artırmıştır. Bu sunumda; güncel literatür, uluslararası tedavi protokolleri ve merkezimizin klinik deneyimi ışığında pediatrik ALL ve AML'de oküler ve nadir ekstramedüller relapsların patofizyolojisi, klinik-radyolojik spektrumu ve hücresel tedaviler çağındaki güncel tedavi algoritmalarının tartışılması amaçlanmıştır.

## Klinik Spektrum ve Patofizyoloji

Oküler relapslar; sistemik kemoterapi geçişinin kısıtlı olduğu bir "sığınak" (sanctuary) bölge nüksüdür. Klinikte en sık ön segmentte üveit, konjonktival hiperemi, korneal ödem, pödohipopyon ve iris nodülü/infiltrasyonu veya arka segmentte koroidal infiltrasyon, glob duvarında plak tarzı kalınlaşma, pitozis ve optik sinir kılıfı tutulumu ile prezente olabilir. Oküler relapslı olgularda eşzamanlı aşikar veya subklinik merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu bulunduğu gösterilmiştir. Akut lösemi relapslarında MSS-dışı ekstramedüller hastalığın (EMD) hepatosplenik, renal, kutanöz, kemik, lenf nodu, oküler, yumuşak doku ve testiküler bölgeleri tutabildiği bildirilmektedir. Göz dışındaki nadir relapslar özellikle T-hücreli ALL'de öne çıkmakta olup, pediatrik AML'de ise miyeloid sarkom formundaki nadir relapslar sıklıkla t(8;21) ve *KMT2A* yeniden düzenlemeleri ile ilişkilidir. Allojenik HKHN sonrasında gelişen izole ekstramedüller relapslar ise kemik iliğinde Graft-versus-Lösemi (GvL) etkisi sürerken, ekstramedüller dokularda efektör T-hücre yetersizliği, dokuya geçiş güçlüğü ve immünosüpresif tümör mikroçevresi kaynaklı lokal immün kaçış mekanizmalarıyla açıklanmaktadır.

## Tanı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Tanıda şüphe eşiğinin düşük tutulması esastır. Ponte di Legno konsensus kriterleri ekstramedüller relapslarda tutulum başka bölgelerle kombine ise görüntülemeyi tanısal kabul ederken, tek potansiyel relaps bölgesi (izole) olması durumunda biyopsiyi şart koşmaktadır. Oküler tutulumda ön kamara parasentezi ile aköz hümörde akım sitometrik inceleme ve orbital/kraniyal MRG; diğer nadir bölgelerde ise F-FDG-PET/BT görüntülemesi ve doku biyopsisi altın standarttır. Ancak merkezimizdeki olgularda da gözlemlendiği üzere, globun nazal ve inferior duvarına uzanan plak tarzı derin infiltrasyonlarda biyopsi; kanama, görme kaybı ve glob kaybı riski nedeniyle yapılamayabilmekte, tanı orbital MRG ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akım sitometrisi/sitomorfolojisi ile konulabilmektedir. İzole oküler

veya nadir ekstramedüller relaps, sistemik hastalığın öncüsü kabul edilmeli ve kemik iliği ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) negatif olsa dahi mutlaka sistemik kurtarma tedavisi ile kombine edilmelidir.

İmmünoterapi çağında bispesifik CD3/CD19 T-hücre (BiTE) molekülü olan blinatumomab; yüksek riskli ilk relaps B-ALL'de HKHN öncesi konsolidasyonda kemoterapiye kıyasla 24 aylık olaysız sağkalımı, MRD remisyonunu anlamlı artırmış ve kümülatif relaps insidansını düşürmüştür; ancak bu çalışmada ilk relapsta diğer ekstramedüller bölge tutulumu olan hasta sayısı kesin çıkarım yapmak için düşük kalmıştır. Düşük riskli ilk relaps B-ALL'de yürütülen Children's Oncology Group (COG) AALL1331 faz 3 çalışmasında ise blinatumomab, kemik iliği ve ekstramedüller relapslarda 4 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı anlamlı iyileştirirken; geç izole ekstramedüller relapslarda 4 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı açısından kemoterapiye üstünlük sağlayamamıştır. Özellikle izole MSS relapslarında 4 yıllık hastalıksız sağkalım her iki kolda da çok düşük kalmış ve hastaların %66.7'sinde ikinci relaps gelişmiştir. Buna karşın, CD19 hedefli kimerik antijen reseptör (CAR) T-hücre tedavileri kan-beyin/kan-göz bariyerini ve ekstramedüller dokuları aktif olarak aşabilmektedir. Çok merkezli güncel CAR-T kohort analizinde, infüzyon sırasında aktif oküler ve diğer MSS-dışı ekstramedüller hastalığı olanlarda %82.4 tam yanıt ve aktif MSS hastalığı olanlarda %87.5 MSS klirensi (CNS1) elde edilmiştir. Bu nedenle, yüksek tümör yükü olan oküler ve izole ekstramedüller kitlelerde görme fonksiyonunun korunması ve tümör yükünün azaltılması (bridging/debulking) amacıyla sistemik kemoterapi ve düşük doz hedefe yönelik radyoterapi ile CAR-T/allojenik HKHN'nin entegrasyonu en etkili yaklaşımı oluşturmaktadır.

## Sonuç

Pediatrik akut lösemilerde oküler ve nadir ekstramedüller relapslar, moleküler MRD takibinin ötesinde dikkatli fizik muayene, erken biyopsi/parasentez (kontrendike olduğu intraoküler olgularda ileri MRG ve BOS akım sitometrisi) ve özellikle daha önce HKHN veya blinatumomab almış yüksek riskli hastalarda hücresel tedavi öncesi tüm aktif odakları saptamak için FDG-PET/BT taraması gerektirir. İzole ekstramedüller kompartmanlarda tek başına blinatumomab'ın etkinliği kısıtlı olduğundan; kemik iliği ve ekstramedüller tümör yükünü azaltan yoğunlaştırılmış sistemik/intratekal kemoterapi, lokal radyoterapi, dokuya nüfuz edebilen hücresel immünoterapiler (CD19-CAR-T) ve allojenik HKHN'nin multidisipliner entegrasyonu hem fonksiyonel organ korunması hem de uzun dönem sağkalım için belirleyicidir.

### Kaynaklar

1. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood. 2022;139(12):1785-1793.
2. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(9):843-854.
3. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(9):833-842.
4. Hogan LE, Brown PA, Ji L, et al. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. J Clin Oncol. 2023;41(25):4118-4129.
5. Rankin AW, Myers RM, Lamble AJ, et al. CD19 CAR T-cell outcomes in relapsed/refractory extramedullary B-ALL: a multisite, retrospective cohort review. Blood Adv. 2026;10(10):3467-3479.
6. Friedes BD, DiNofia AM, Iannone E, et al. Therapies and outcomes following extramedullary relapse of pediatric and young adult ALL after CD19 CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2025;9(2):354-359.
7. Holland EM, Yates B, Ling A, et al. Characterization of extramedullary disease in B-ALL and response to CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2022;6(7):2167-2182.
8. Fabrizio VA, Phillips CL, Lane A, et al. Tisagenlecleucel outcomes in relapsed/refractory extramedullary ALL: a Pediatric Real World CAR Consortium Report. Blood Adv. 2022;6(2):600-610.
9. Cario G, Biondi A, Attarbaschi A, et al. AIEOP-BFM ALL 2025: International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (Master Protocol v0.2, Subprotocol Standard-Risk B-ALL v0.3, Subprotocol Venetoclax in T-ALL v0.2).
10. Rizzari C, Szczepanski T, Ampatzidou M, et al. SIOP Europe / ERN PaedCan Standard Clinical Practice Recommendations: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Türk Pediatrik Hematoloji Derneği [TPHD] Akut Lösemiler Alt Çalışma Grubu Önerileri V3).

# Geriatrik Hastaların Farkı Nedir? Niçin Ayrı Değerlendirilmelidir?

**Tuba BULDUK**
*SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*

Geriatrik hematolojide temel soru yalnızca hastanın kaç yaşında olduğu değil, hastalığı ve tedaviyi hangi fizyolojik rezervle karşılayabildiğidir. Geleneksel sınıflamada 65–74 yaş "genç yaşlı", 75–84 yaş "yaşlı", 85 yaş ve üzeri "ileri yaşlı" olarak adlandırılsa da sağlıklı yaşlanma yaklaşımı işlevsel yeteneği öne çıkarır. Aynı kronolojik yaştaki iki hastanın komorbiditeleri, bilişsel ve fiziksel kapasiteleri, beslenme durumu ve sosyal desteği farklı olabilir. Tedavi hedefi yalnızca en derin yanıt veya en uzun sağkalım değil; yaşam kalitesini ve bağımsızlığı koruyarak anlamlı yaşam süresi kazandırmak olmalıdır.

Hematolojik maligniteli hastaların yaklaşık %60'ının 65 yaş üzerinde olduğu; ortanca tanı yaşlarının non-Hodgkin lenfomada 67, akut miyeloid lösemide (AML) 68, multipl miyelomda 69 ve kronik lenfositik lösemide 70 olduğu bilinmektedir. Miyelodisplastik neoplazili hastaların yaklaşık %80'i 70 yaşın üzerindedir. Yaşlanan nüfusla birlikte bu hasta grubunun klinik yükü artmaktadır. Yaşlı hastayı farklı kılan 6 ana alan; hastalık biyolojisi, tedavi toleransı, komorbidite, çoklu ilaç kullanımı, kırılganlık ve klinik araştırmalarda yetersiz temsiliyettir.

## Yaşlanmanın Biyolojisi ve Hematopoetik Sistem

Yaşlanma, hematopoetik kök hücrelerin (HSC) işlevini ve farklılaşma özelliklerini yeniden şekillendirir. Kemik iliği hücreselliği, homing ve hematopoezi kapasitesi azalırken; farklılaşma miyeloid yöne kayar. DNA hasarının birikimi, epigenetik değişiklikler, mitokondriyal/metabolik bozukluklar ve kronik inflamasyon bu dönüşümün başlıca mekanizmalarıdır. DNMT3A, TET2 ve ASXL1 gibi genlerdeki değişiklikler epigenetik düzenleme ve klonal seçilimle ilişkilidir. İmmünsenesans; doğal ve adaptif bağışıklığın hücresel bileşimi, çeşitliliği ve fonksiyonunun yaşla yeniden şekillenmesidir. Timik involüsyon, naif T hücrelerinin ve T hücre reseptör çeşitliliğinin azalmasına katkıda bulunur. Senesan hücrelerin salgısal fenotipi (SASP) ve düşük dereceli kronik inflamasyon (inflammaging) birbirini besleyebilir. İnflamatuvar stres bazı TET2/DNMT3A-mutant klonlara seçilim avantajı sağlayabilir.

## Klonal Hematopoez ve Hastalık Biyolojisi

Belirsiz potansiyelli klonal hematopoez (CHIP) ile ilişkili somatik mutasyonların görülme oranları <50 yaşta yaklaşık %1; 60–69 yaşta %5,6; 70–79 yaşta %9,5; 80–89 yaşta %11,7 ve >90 yaşta %18,4 olarak bildirilmektedir. Yaşlı AML hastalarında olumsuz sitogenetik özellikler, bazı moleküler değişiklikler ve ilaç direnci mekanizmaları daha sık görülebilir. Dolayısıyla yaşlanma yalnızca hastanın fizyolojik rezervini değil, hematolojik malignitenin biyolojisini de etkileyebilir.

## Farmakokinetik Değişiklikler ve Tedavi Toleransı

İleri yaşta renal ve hepatik klirensin azalması, albümin düzeyindeki değişiklikler, yağ dokusu artışı ve kas kütlesi kaybı ilaç maruziyetini etkiler. Yağda çözünen ilaçların dağılım hacmi artabilir; sarkopenisi olan hastada normal serum kreatinini korunmuş böbrek fonksiyonunu garanti etmez. Kemik iliği, kardiyovasküler ve mukozal rejenerasyon rezervlerindeki azalma toksisiteyi artırabilir: aynı doz, aynı maruziyet anlamına gelmez. Yaşla birlikte home-

ostatik rezervin daralması, malnütrisyon, fonksiyonel bağımlılık ve bilişsel bozukluklar tedaviyi tamamlamayı zorlaştırabilir.

## Tedavinin Uygulanabilirliği:

>80 yaş DLBCL hastalarını içeren 530 kişilik seride hastaların %36'sının antrasiklin aldığı, antrasiklin alanlarda planlanan doz yoğunluğunun en az %85'ine ulaşanların %14 olduğu bildirilmektedir. Standart DBBHL tedavisi verilen yaşlı hastalarda morbidite ve mortalite artışını ortaya koyan çalışmalar mevcut olup; 2011 yılından beri >80 yaş DLBCL'de azaltılmış yoğunluklu R-mini-CHOP ideal tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Öte yandan AML'de yoğun indüksiyona uygun olmayan hastalarda azasitidin-venetoklaks yaklaşımının kanıt temelini oluşturan VIALE-A çalışması bize "düşük yoğunluklu tedavinin "zayıf tedavi" anlamına gelmediği; tedavinin yoğunluğunun hasta rezervi ve hastalık biyolojisiyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini açık şekilde göstermiştir.

## Komorbidite ve Polifarmasi

Yaşlı hastada malignite tek sağlık sorunu değildir. 311 hematolojik maligniteli onkogeriatri hastasını değerlendirien bir çalışmada hastalarda medyan 3 komorbidite bulunduğu (0-8), yalnızca %6'sında herhangi bir geriatrik sorun saptanmadığı aktarılmıştır. ≥75 yaş 785 kanser hastasının değerlendirldiği başka bir çalışmada, hastaların %77'sinin en az beş, %54'ünün en az sekiz ilaç kullandığı; her ek ilaçla kırılganlık olasılığında yaklaşık %8 artışın tespit edilidği belirtilmektedir. Polifarmasi; ilaç etkileşimi, toksisite, hastaneye yatış ve mortalite açısından önemlidir. İlaç uygunluğu için Beers, STOPP/START ve onkogeriatriye özgü GO-PIM gibi değerlendirme araçları kullanılabilir.

## Kırılganlık ve ECOG'un Sınırları

Kırılganlık azalmış fizyolojik rezerv ve stresörlere karşı artmış duyarlılığa neden olur; kırılaganlık yalnızca ileri yaş veya kötü ECOG performans olarak tanımlanamaz. Toplumda yaşayan 65 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %15–25'inde kırılganlık görülebilir. Kırılganlık dinamik ve kısmen değiştirilebilir bir durumdur. Scheepers ve arkadaşlarının 44 çalışmayı kapsayan sistematik derlemesinde, hastaların yaklaşık %71'inin WHO performans durumu 0–1 olmasına rağmen kapsamlı geriatrik değerlendirmenin gözden kaçan sorunları saptadığı, geriatrik bozuklukların sağkalım, toksisite ve tedavi tamamlanmasıyla ilişkili bulunduğunu ortaya koymuştur.

## Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme:

Kapsamlı geriatrik değerlendirme (GA/CGA) işlevsel durum (temel günlük yaşam aktiviteleri, (ADL), araçsal günlük yaşam aktiviteleri (IADL), mobilite/yürüme hızı, komorbiditeler, bilişsel işlev, depresyon, beslenme, görme-işitme, ilaç kullanımı ve sosyal desteği birlikte ele alır. G8 ve VES-13 hızlı tarama araçlarıdır; G8 ≤14 saptanan hastalarda ileri değerlendirme gereksinimini vardır. Clinical Frailty Scale (CFS) klinik kırılganlığı, Fried fenotipi fiziksel kırılganlığı derecelendirir. Hematolojiye özgü GAH ölçeği sekiz alan ve 30 soru içerir. RETROGAH çalışmasında yürüme hızı, ADL ve beslenme durumu tedavi toksisitesiyle ilişkili bulunmuştur. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ≥65 yaş "tüm" kanser hastalarında geriatrik değerlendirme yapılmasını önermektedir. Geriatrik değerlendirmenin amacı fit hastaları eksik tedavi etmekten, kırılgan hastaları ise gereğinden yoğun tedaviye maruz bırakarak morbidite ve mortaliteden kaçınmaktır.

## Geriatrik Değerlendirmenin Kliniğe Uygulanması

≥75 yaş, lösemi/lenfoma/miyelom hastalarını içeren bir randomize kontrollü çalışmada standart bakım verilen hastaların sonuçları (n=100); geriatri konsültasyonu yapılan (n=60) hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır: Gruplar arasında acil başvuru, hastane yatışı ve bir yıllık sağkalım bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, taramanın tek başına yeterli olmadığını; saptanan sorunlara yönelik zamanında, sürdürülebilir ve multidisipliner müdahalenin gerekli olduğunu gösterir.

## Klinik Araştırmalarda Temsiliyet Azlığı

İleri yaştaki hastalar yalnızca yaş sınırlarıyla değil, organ işlevi, performans durumu, komorbidite ve çoklu ilaç kullanımına ilişkin dışlama ölçütleri nedeniyle klinik araştırmalarda yetersiz temsil edilir. ≥60 yaş NHL hastalarına ilişkin sistematik bir derlemede hastaların; klinik araştırmaların yaklaşık %25'inde doğrudan yaş, %54'ünde eşlik eden geriatrik sorunlar nedeniyle dışlandığı bildirilmektedir. Bu durum, yaşlı popülasyon için kanıta dayalı tedavi kararlarının verilmesini zorlaştırmaktadır.

## Sonuç

Yaşlı hematoloji hastası, genç hastanın yalnızca "yaşlanmış versiyonu" değildir. Hem hastanın, hem hastalığın biyolojisi, fizyolojik rezerv ve tedavi toleransı farklılaşmaktadır. Tedavi kararını tek başına kronolojik yaş veya ECOG değil; sistematik olarak değerlendirilen işlevsel kapasite, kırılganlık, komorbiditeler, beslenme, biliş ve hastanın hedefleri yönlendirmelidir. Hematolog, geriatrist, eczacı, hemşire, fizyoterapist, ergoterapist, beslenme uzmanı, sosyal hizmet uzmanı ve gerektiğinde palyatif bakım ekibi arasında koordinasyon esastır. Nihai hedef, etkin tedaviyi yaşam kalitesi ile dengelemektir.

## Kaynaklar

Scheepers ERM ve ark. Haematologica. 2020;105:1484–1493

Appelbaum FR ve ark. Blood. 2006;107:3481–3485

DiNardo CD ve ark. N Engl J Med. 2020;383:617–629

Carson KR ve ark. J Geriatr Oncol. 2015;6:211–218

Hounsome L ve ark. Br J Cancer. 2022;126:134–143

Dale W ve ark. J Clin Oncol. 2023;41:4293–4312

Fujino T ve ark. Cell Mol Life Sci. 2022;79:473

Wall SA ve ark. Front Oncol. 2021;11:775050

Rubia J ve ark. RETROGAH, 2023

Friend R ve ark. Cancer. 2026;132(7)

# Periferik T Hücreli Lenfomada Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Relaps Eden Hastayı Nasıl Tedavi Ederim?

**Dr. Tuba ERSAL**
*Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa*

Otolog kök hücre nakli (OKİT) sonrası relaps eden periferik T hücreli lenfomada (PTCL) tedavi planı, hastanın allojenik kök hücre nakline (allo-KİT) uygunluğunun değerlendirilmesiyle başlar. OKİT sonrası relapsa özgü veriler sınırlı olduğundan tedavi seçimi, genel relaps/refrakter (R/R) PTCL verileri ve önceki tedaviler birlikte değerlendirilerek yapılır. Uygun hastada amaç allo-KİT'e geçişi sağlayacak yanıtı elde etmek; nakle uygun olmayan hastada ise toksisiteyi sınırlayarak hastalık kontrolü ve yaşam kalitesini korumaktır. Her iki grupta da uygun klinik araştırmalara katılım öncelikle değerlendirilmelidir.

## Relapsı doğrulama ve tedavi hedefini belirleme

Relaps, mümkün olduğunda yeni veya büyüyen lezyondan biyopsiyle doğrulanmalıdır. Nodal foliküler yardımcı T hücreli lenfomanın (nTFHL) anjiyoimmünoblastik tipinde, eş zamanlı veya sonradan gelişen B hücreli lenfoma olasılığı nedeniyle yeniden biyopsi özellikle önemlidir. PET-BT ile hastalık yaygınlığı belirlenmeli; OKİT'ten relapsa kadar geçen süre, önceki tedavilere yanıt ve toksisiteler, performans durumu, organ fonksiyonları ve kemik iliği rezervi değerlendirilmelidir.

Allo-KİT'e uygunluk tedavinin başında nakil ekibiyle birlikte ele alınmalı ve donör araştırması kurtarma tedavisiyle eş zamanlı başlatılmalıdır. Karar yalnız yaşa dayanmamalı; komorbiditeler, önceki OKİT'e bağlı toksisiteler, hastalık yükü ve hastanın tercihleri birlikte değerlendirilmelidir. Nakil hedefi, hem kurtarma tedavisinin seçimine hem de yanıt sonrasında izlenecek yola yön verir.

## Nakil adayında kurtarma tedavisini seçme

Klinik araştırma seçeneği yoksa, önceki tedavilere yanıt vermiş ve yoğun tedaviye uygun hastalarda kombinasyon kurtarma kemoterapisi kullanılabilir. ICE, DHAP, ESHAP, GDP ve gemsitabin–oksaliplatin seçenekler arasındadır; herhangi birinin açık üstünlüğü gösterilmemiştir. Rejim; önceki ilaç maruziyeti, organ fonksiyonları ve beklenen toksisiteye göre seçilmelidir. LY.12 çalışmasının PTCL alt grubunda yanıt oranının yaklaşık üçte bir düzeyinde olması, kurtarma kemoterapisinin sınırlı etkinliğini göstermektedir. Yanıt elde edilen uygun hastada nakle geçiş geciktirilmemelidir.

Erken relaps eden veya önceki kurtarma tedavilerine direnç gösteren hastada, benzer sitotoksik rejimleri art arda uygulamak yerine farklı etki mekanizmasına sahip ajanlar ve klinik araştırmalar öncelikle değerlendirilmelidir. Seçim yalnız relaps zamanına göre yapılmamalı; histolojik alt tip ve önceki tedaviye yanıt da dikkate alınmalıdır.

## Alt tipe ve önceki tedaviye göre seçim

Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomada (ALCL), daha önce brentuksimab vedotin (BV) almamış hastada BV, nakle köprü amacıyla da kullanılabilen önemli bir seçenektir. Daha önce BV'ye yanıt verip uzun bir tedavisiz dönem sonrasında relaps eden hastada yeniden kullanım değerlendirilebilir. BV altında progresyon veya kullanımı sınırlayan toksisite gelişmiş hastada ise farklı bir tedavi seçilmelidir.

Anaplastik lenfoma kinazı (ALK) pozitif ALCL'de, özellikle BV'ye direnç durumunda krizotinib ve alektinib gibi ALK inhibitörleri değerlendirilebilir. Küçük çalışmalarda yüksek yanıt oranları bildirilmiştir. Krizotinib kesildikten sonra hızlı relapslar görülebildiğinden tedavinin süresi ve allo-KİT'e geçiş zamanı birlikte planlanmalıdır.

nTFHL'de epigenetik tedaviler ön planda değerlendirilebilir. Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri romidepsin ve belinostat, özellikle anjiyoimmünoblastik tipte seçeneklerdir. Oral HDAC inhibitörü chidamid için de bu alt tipte etkinlik sinyali vardır. Ajan seçimi; sitopeniler, enfeksiyon riski, organ toksisiteleri ve erişim koşullarına göre yapılmalıdır.

Başka türlü sınıflandırılamayan PTCL'de (PTCL-NOS) pralatreksat, HDAC inhibitörleri veya önceki tedaviden farklı bir kurtarma rejimi değerlendirilebilir. Pralatreksat seçiminde mukozit ve hematolojik toksisite gözetilmeli; mukoziti azaltmak için lökovorin desteği değerlendirilebilir. CD30-pozitif, ALCL dışı PTCL'de BV de seçenek olabilir; ancak ALCL'deki sonuçlar bu gruba doğrudan genellenmemelidir.

Nadir intestinal alt tiplerde kanıtlar sınırlıdır. R/R enteropati ilişkili T hücreli lenfomada (EATL) ICE, DHAP veya IVAC–metotreksat; monomorfik epitelyotropik intestinal T hücreli lenfomada (MEITL) ICE veya DHAP değerlendirilebilir. Kurtarma tedavisine yanıt veren ve nakle uygun hastalar, allo-KİT ile konsolidasyon açısından değerlendirilmelidir.

## Yeni ajanlar ve kombinasyonların yeri

PI3K-δ/γ inhibitörü duvelisibin PRIMO çalışmasında genel yanıt oranı %48 bulunmuş ve anjiyoimmünoblastik alt grupta etkinlik daha belirgin olmuştur. İkili EZH1/EZH2 inhibitörü valemetostat, Janus kinaz 1 (JAK1) inhibitörü golidocitinib ve çift dalak tirozin kinazı/Janus kinaz (SYK/JAK) inhibitörü cerdulatinib de araştırılan seçeneklerdir. Kanıtlar çoğunlukla erken faz çalışmalara dayanmaktadır. Kullanım, klinik araştırma olanağı ile ülkeye özgü ruhsat ve erişim koşulları çerçevesinde değerlendirilmelidir.

BV–bendamustin, romidepsin–azasitidin ve romidepsin–duvelisib kombinasyonları hastalık kontrolü ve nakle köprü açısından umut vericidir. Oral azasitidin–romidepsinin küçük faz II çalışmasında TFH fenotipli alt grupta yanıt oranı %80'e ulaşmıştır. Ancak çalışma hem tedavi almamış hem R/R hastaları içerdiğinden bu oran OKİT sonrası relapsa özgü değildir. Kombinasyonların monoterapiye üstünlüğü randomize karşılaştırmalarla kanıtlanmış değildir. Oral azasitidin monoterapisinin ORACLE çalışmasında birincil progresyonsuz sağkalım (PFS) sonlanımını karşılamaması da tek ajan ve kombinasyon verilerinin ayrı yorumlanmasını gerektirir.

## Yanıt sonrası allo-KİT kararı

Kurtarma tedavisinin 2–4 kürü sonrasında PET-BT ile yanıt değerlendirilerek nakle geçiş planı güncellenmelidir. Değerlendirme zamanı, kullanılan rejime ve hastalığın klinik seyrine göre uyarlanmalıdır. Tam yanıt hedeflenmekle birlikte, kısmi yanıt elde edilen uygun hastada yalnızca yanıtı derinleştirmek için ardışık kurtarma tedavileri verilmesi toksisiteyi artırabilir ve nakil fırsatının kaybedilmesine yol açabilir. Kararda yanıtın derinliği ve kalıcılığı ile ek tedavi sırasında hastalığın ilerleme riski birlikte değerlendirilmelidir.

Allo-KİT, OKİT sonrası relapsta uzun süreli remisyon ve kür potansiyeli taşıyan temel konsolidasyon yaklaşımıdır. Enfeksiyonlar, greft-versus-host hastalığı (GVHD) ve relaps dışı mortalite önemli risklerdir. Aktif veya progresif hastalıkla nakil, alternatifleri sınırlı seçilmiş hastalarda deneyimli nakil merkezinin değerlendirmesiyle ele alınmalıdır.

Geniş bir retrospektif PTCL analizinde, nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) temelli haploidentik nakillerle uyumlu kardeş ve uyumlu akraba dışı donör nakilleri arasında belirgin sağkalım farkı gösterilmemiştir. Donör seçimi; HLA uyumu, donör yaşı, donöre özgü anti-HLA antikorları, bulunabilirlik ve merkezin deneyimine göre bireyselleştirilmelidir. Uygun eşleşmiş donörün zamanında sağlanamadığı hastalarda haploidentik donör önemli bir alternatiftir. Donör seçimi GVHD profilaksisiyle birlikte planlanmalıdır.

PTCL-NOS, ALCL ve anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma hastalarını içeren geniş bir retrospektif kayıt analizinde, azaltılmış yoğunluklu/nonmiyeloablatif (RIC/NMA) ve miyeloablatif (MAC) hazırlama rejimleri arasında çok değişkenli analizde genel ve progresyonsuz sağkalım, relaps ve relaps dışı mortalite açısından anlamlı fark gösterilmemiştir. Bu sonuçlar rejimlerin eşdeğerliğini kanıtlamaz. Hazırlama yoğunluğu; önceki OKİT, komorbiditeler, organ fonksiyonları ve hastalık durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Allo-KİT sonrası rutin ilaç idamesi için yerleşik bir standart bulunmamaktadır. Romidepsin gibi ajanlarla erken faz çalışmalar yürütülmüş olmakla birlikte relapsı azaltma ve sağkalımı iyileştirme yararı kesinleşmemiştir. İdame tedavisi tercihen klinik araştırma kapsamında; hastalık riski, hematolojik toparlanma, enfeksiyonlar ve GVHD dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

## Nakle uygun olmayan hastada yaklaşım

Nakle uygun olmayan hastada ardışık tek ajanlar, toksisiteyi sınırlayarak hastalık kontrolü sağlamak amacıyla tercih edilebilir. Bendamustin, gemsitabin, pralatreksat veya alt tipe uygun hedefe yönelik ve epigenetik tedaviler değerlendirilebilir. Seçilmiş nTFHL hastalarında siklosporin de düşünülebilir. Kombinasyonlar kullanılabilse de daha yüksek yanıt oranının mutlaka daha uzun sağkalım veya daha iyi yaşam kalitesi anlamına gelmediği gözetilmelidir.

Tedavinin sürdürülmesine semptomlarda düzelme, yanıtın kalıcılığı, toksisite ve hastanın tercihleri birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir. Sınırlı semptomatik odaklarda radyoterapi, enfeksiyon profilaksisi, beslenme desteği ve semptom kontrolü tedavi planının parçasıdır. Kimerik antijen reseptörlü T hücresi (CAR-T) ve doğal öldürücü (NK) hücre temelli yaklaşımlar ise henüz klinik araştırma aşamasındadır.

## Sonuç

OKİT sonrası relaps eden PTCL'de tedavi, nakle uygunluk ve histolojik alt tip temelinde planlanmalıdır. Uygun hastada etkili kurtarma tedavisiyle yanıt elde edilerek allo-KİT'e zamanında geçiş hedeflenir. ALCL'de önceki BV kullanımı ve ALK durumu, nTFHL'de ise epigenetik tedavilere duyarlılık seçimde yol göstericidir. Nakle uygun olmayan hastada amaç, kabul edilebilir toksisiteyle hastalık kontrolü ve yaşam kalitesini korumaktır. Özellikle ALCL'de BV ile ek tedavi gerektirmeyen uzun süreli remisyonlar elde edilebilir. Yeni ajanlar ve kombinasyonlar umut verici olmakla birlikte kanıt düzeyleri ve erişim koşulları gözetilerek kullanılmalıdır.

# Hemofagositik Lenfohistiyositozda (HLH) Tedavi

**Tuğcan Alp KIRKIZLAR**
*Trakya Üniversitesi, Edirne*

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), kontrolsüz T-lenfosit ve makrofaj aktivasyonu sonucunda gelişen, sitokin aracılı sistemik hiperinflamasyon, sitopeniler, koagülopati ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden, yaşamı tehdit eden bir sendromdur. Primer (genetik) HLH, sitotoksik lenfosit işlevindeki kalıtsal bozukluklarla ilişkiliyken, erişkinlerde daha sık görülen sekonder HLH enfeksiyon, malignite, otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar, immün yetmezlik veya tedavi ilişkili nedenlerle tetiklenir. Klinik seyir ve tedavi yanıtı heterojendir; bu nedenle tek bir rejim tüm hastalara uygulanamaz.

Tedavi eş zamanlı üç hedefe yönelmelidir: (i) hiperinflamasyonun ve gelişen organ hasarının hızla kontrolü, (ii) tetikleyici nedenin araştırılması ve özgül tedavisi, (iii) kalıcı immünolojik bozukluğu veya dirençli/nüks hastalığı olanlarda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) gereksiniminin değerlendirilmesi. Kritik hastada tedavi, tüm tanısal kriterlerin tamamlanmasını beklememelidir. Bununla birlikte, olası lenfoma/lösemi varlığında steroid veya sitotoksik tedavi öncesinde mümkünse kemik iliği, lenf nodu ya da ilgili dokudan örnek alınması önemlidir; tanısal işlemler yaşam kurtarıcı tedaviyi geciktirmemelidir.

## HLH-94 ve HLH-2004: klasik immünokemoterapi

HLH-94, özellikle primer HLH'de halen temel referans rejimdir. İndüksiyon, deksametazonun 10 mg/m$^2$/gün başlangıç dozundan sekiz hafta içinde azaltılması ve etoposidin ilk iki hafta haftada iki, sonraki 3–8. haftalarda haftada bir 150 mg/m$^2$ uygulanmasına dayanır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu veya persistan anormal beyin omurilik sıvısı bulgularında seçilmiş hastalarda intratekal metotreksat değerlendirilebilir. Genetik HLH veya dirençli hastalıkta dokuzuncu haftadan itibaren etoposid/deksametazon ile idame-köprü tedavisi ve siklosporin, allo-HKHN'ne kadar kullanılabilir. HLH-2004 protokolünde siklosporinin başlangıçtan verilmesi, HLH-94'e göre anlamlı bir sağkalım üstünlüğü göstermemiştir.

Erişkin sekonder HLH'de HLH-94'ün doğrudan uygulanması, özellikle ileri yaş, karaciğer/böbrek disfonksiyonu, aktif enfeksiyon ve belirgin sitopeniler nedeniyle yüksek toksisite taşıyabilir. Bu nedenle etoposid sıklığı ve dozu hastanın klinik durumu, organ işlevleri ve tedavi yanıtına göre uyarlanır. Özellikle hızla kötüleşen, SSS tutulumu veya yaklaşan organ yetmezliği bulunan hastalarda etoposidin geciktirilmemesi önemlidir.

## Sekonder HLH'de nedene göre tedavi

Malignite ilişkili HLH: En sık hematolojik maligniteler, özellikle lenfomalar ile ilişkilidir ve prognozu olumsuzdur. Temel hedef altta yatan neoplazinin etkin tedavisidir. Ağır sitokin fırtınası ve organ disfonksiyonu başlangıç kemoterapisini engelliyorsa glukokortikoid, seçilmiş hastalarda azaltılmış doz etoposid, intravenöz immünoglobulin (IVIG) veya hedefe yönelik immünomodülasyon ile geçici stabilizasyon sağlanabilir. Etoposid içeren antineoplastik rejimler, uygun histolojilerde hem maligniteyi hem HLH'yi hedefleyebilir. Yalnızca HLH baskılaması, maligniteye yönelik tedavinin yerini tutmaz.

Enfeksiyon ilişkili HLH: Etkenin hızla saptanması ve uygun antibakteriyel, antiviral, antifungal veya antiparaziter tedavinin başlanması esastır. Enfeksiyonun kontrolü bazı olgularda HLH'nin gerilemesi için yeterli olabilir. Tüberküloz, leishmaniasis ve riketsiyal enfeksiyonlar gibi hücre içi patojenlerde özgül antimikrobiyal tedavi ön plandadır; yoğun immünosupresyon dikkatle tartılmalıdır. Ağır veya ilerleyici hiperinflamasyonda HLH'ye yönelik tedavi, enfeksiyon tedavisiyle birlikte bireyselleştirilir.

EBV ilişkili HLH: Tedavi, EBV'nin hangi hücre popülasyonunda bulunduğuna ve eşlik eden immün yetmezlik ya da lenfoproliferatif hastalığa bağlıdır. B-hücre rezervuarının baskın olduğu olgularda rituksimab EBV yükünü azaltabilir; ancak T/NK-hücre ilişkili EBV-HLH'de tek başına etkili değildir. Ağır EBV-HLH'de deksametazon ve etoposid önemli seçeneklerdir. Kronik aktif EBV veya dirençli EBV ilişkili lenfoproliferasyonda çoklu ajan tedavisi ve seçilmiş olgularda allo-HKHN gündeme gelebilir. Kontrol noktası inhibitörleri ve EBV'ye özgü hücresel tedaviler araştırılmaktadır; rutin standart kabul edilmemelidir.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS): Still hastalığı ve sistemik juvenil idiyopatik artrit başta olmak üzere romatolojik hastalıklarla ilişkili MAS'ta yüksek doz glukokortikoidler ve IL-1 reseptör blokajı (anakinra) öne çıkar. Ağır olgularda intravenöz metilprednizolon 30 mg/kg/gün (en fazla 1 g/gün) 3–5 gün uygulanabilir; IVIG, siklosporin veya anakinra klinik duruma göre eklenebilir. Refrakter MAS'ta emapalumab veya JAK inhibitörleri değerlendirilebilir; etoposid ise yaşamı tehdit eden, diğer yaklaşımlara dirençli olgularda seçilmiş bir seçenektir.

## Yeni ve hedefe yönelik tedaviler

Ruksolitinib: JAK1/2 inhibisyonuyla IFN-γ, IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin aşağı akım sinyalini azaltır. Yeni tanı veya dirençli HLH'de, özellikle deksametazon ile kombinasyonda erken faz ve retrospektif çalışmalarda umut verici yanıtlar bildirilmiştir. Bununla birlikte farklı etiyolojiler, küçük örneklemler ve kontrol kollarının yokluğu nedeniyle HLH-94'e üstünlüğü kanıtlanmış değildir. Sitopeni, transaminaz yüksekliği ve enfeksiyon gelişimi konusunda izlenmelidir. Ağır erişkin sekonder HLH'de köprü veya ek tedavi olarak giderek daha sık düşünülmektedir.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. En güçlü klinik dayanak MAS ve seçilmiş sepsis ilişkili hiperinflamatuvar fenotiplerdedir. Özellikle malignite tanısı henüz netleşmemiş veya enfeksiyon olasılığı devam eden hastalarda, sitotoksik ajanlara göre daha kontrollü bir immünomodülasyon seçeneği olabilir. Ancak otoimmün dışı sekonder HLH'de kanıtlar sınırlıdır ve fulminan hastalıkta tek başına yeterli olmayabilir.

Emapalumab: IFN-γ'yı nötralize eden monoklonal antikordur. Dirençli/nüks primer HLH'de, ayrıca glukokortikoidlere yetersiz yanıt veya intolerans gösteren ya da tekrarlayan Still hastalığı ilişkili MAS'ta ABD FDA onayı bulunmaktadır. Pediatrik primer HLH'de yanıt ve nakle köprü olma verileri mevcuttur. Erişkin sekonder HLH'de etkinlik kanıtı henüz sınırlıdır. Özellikle mikobakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar yönünden dikkatli değerlendirme gerekir.

Diğer ajanlar: Alemtuzumab (anti-CD52) ve antitimosit globulin, seçilmiş refrakter olgularda aktive immün hücreleri azaltmak amacıyla kullanılabilir; belirgin viral reaktivasyon, infüzyon reaksiyonu ve uzun süreli immünosupresyon riskleri vardır. Tosilizumab (IL-6 blokajı) için sekonder HLH verileri sınırlı ve çelişkilidir; ağır enfeksiyon varlığında özellikle dikkat gerektirir. Bu yaklaşımlar uzman merkezlerde, hasta özelinde değerlendirilmelidir.

## Allojeneik HKHN, destek tedavisi ve izlem

Allojeneik HKHN, perforin-granzim yolak bozuklukları gibi birçok genetik primer HLH formunda kalıcı tedavinin temelidir. Dirençli/nüks HLH ve persistan EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıkta da düşünülür. Nakil öncesinde inflamasyonun kontrol altında olması sonuçları iyileştirir; buna karşılık gereksiz uzun bekleme yeniden aktivasyon ve enfeksiyon riskini artırabilir. Erişkin sekonder HLH'de nakil endikasyonu daha seçicidir ve altta yatan hastalığın biyolojisi belirleyicidir.

Tedavi boyunca yoğun destek bakımı zorunludur: enfeksiyonların aktif taranması ve tedavisi, gerektiğinde yoğun bakım desteği, transfüzyon ve koagülopati yönetimi, ilaç toksisiteleri ve viral reaktivasyon izlemi. Klinik yanıt; ateş, hemodinami, organ fonksiyonları ve nörolojik durumla birlikte tam kan sayımı, ferritin, fibrinojen, trigliserid, karaciğer testleri ve diğer inflamasyon göstergelerinin seri değerlendirilmesiyle izlenmelidir. Ferritin tek başına karar verdirici değildir. Tedavi yoğunluğu ve süresi, özellikle sekonder HLH'de, düzenli aralıklarla yeniden gözden geçirilmelidir.

## Sonuç

HLH'de başarılı tedavi, tetikleyici nedenin gecikmeden kontrolü ile hiperinflamasyonun hastalığın şiddetine uygun baskılanmasının birlikte yürütülmesine dayanır. Etoposid-deksametazon, primer HLH ve fulminan/dirençli seçilmiş olgularda önemini korurken, erişkin sekonder HLH'de neden odaklı ve risk uyarlanmış yaklaşım esastır. Anakinra, ruksolitinib ve emapalumab tedavi seçeneklerini genişletmiştir; ancak farklı alt gruplarda kanıt düzeyleri eşit değildir. Genetik veya tekrarlayan dirençli hastalıkta uygun zamanda allo-HKHN değerlendirilmelidir.

### Kaynaklar

Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med. 2025 Feb 6;392(6):584-598.

Coffey K, Minnicozzi S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update in diagnostics, criteria, and treatment considerations. Curr Opin Pediatr. 2025 Dec 1;37(6):619-624.

Verkamp B, Jordan MB, Allen CE. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: current conceptualization, diagnosis, and treatment. Blood. 2026 Mar 5;147(10):1019-1036.

Hsu JI, Nikiforow S, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2026 Mar 5;147(10):1037-1047.

# Multipl Miyelom Olgularında Yüksek Risk Tanımlaması Yapılmalı mı? Tedaviyi Etkiler mi?

**Dr. Utku ILTAR**
*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*

Multipl miyelomda proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve anti-CD38 monoklonal antikorlarını içeren tedavilerle sağkalım belirgin biçimde uzamıştır. Bununla birlikte, erken progresyon gelişen bir hasta grubu her tedavi döneminde olduğu gibi bugün de **v**arlığını korumaktadır. Bu hastaların belirlenmesini amaçlayan risk sınıflamaları da tedavideki gelişmelere paralel olarak evrilmiş; tümör yükünü temel alan evreleme sistemlerinden sitogenetik ve genomik özelliklerin birlikte değerlendirildiği modellere geçilmiştir. Günümüzde tek bir anomalinin varlığı kadar, anomalilerin birlikteliği ve ortaya çıktıkları genomik bağlam da önem kazanmıştır. Uluslararası Miyelom Derneği/Uluslararası Miyelom Çalışma Grubunun (IMS/IMWG) 2025 konsensüsü, bu doğrultuda yüksek riskli miyelom tanımını güncelleyerek hastalığın biyolojik özelliklerini daha kapsamlı biçimde yansıtan bir sınıflama çerçevesi sunmuştur.

Ancak başlangıçtaki genomik özellikler hastalığın seyri boyunca değişen riski tek başına açıklayamaz. Tedaviye yanıt, ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) düzeyi ve negatifliğinin sürekliliği, ekstramedüller tutulum ve erken progresyon gibi özellikler risk değerlendirmesini tamamlayan yapbozun diğer parçalarıdır. MRD negatifliği güçlü bir olumlu prognostik gösterge olmakla birlikte, özellikle birden fazla yüksek riskli sitogenetik anomali taşıyan hastalarda olumsuz biyolojik riski bütünüyle ortadan kaldırmayabilir. MASTER çalışmasında, MRD temelli tedavi kesilmesinin ardından birden fazla yüksek riskli sitogenetik anomali taşıyan hastalarda gözlenen yüksek progresyon sıklığı, tanıdaki sitogenetik riskin derin yanıta rağmen prognostik önemini koruyabildiğine işaret etmektedir.

Yüksek riskin tedaviye etkisi, tedavi aşamasına ve mevcut kanıtın gücüne göre değişmektedir. Anti-CD38 temelli dörtlü rejimler yanıt derinliğini artırırken, yüksek riskli hastalarda elde edilen derin yanıtların kalıcı hastalık kontrolüne dönüşmesi temel hedef olmaya devam etmektedir. FORTE, GMMG-CONCEPT, OPTIMUM/MUKnine ve IsKia çalışmaları; tedavi yoğunluğunun artırılması, derin yanıtların sağlanması ve kombinasyon idamesi gibi stratejilere ilişkin destekleyici veriler sunmaktadır. Bununla birlikte, tek kollu çalışmalar, dış kontrol karşılaştırmaları ve keşifsel alt grup analizleri, risk temelli tedavi seçimini doğrudan sınayan randomize çalışmalarla aynı kanıt düzeyinde kabul edilmemelidir. Güncel yaklaşımlarda risk bilgisi özellikle idame tedavisinin seçimini, seçilmiş hastalarda nakil stratejisini ve klinik araştırmaya yönlendirme kararını etkilemektedir.

Mevcut tedavilerle yeterli veya kalıcı hastalık kontrolü sağlanamayan hastalar için daha etkili seçeneklerin araştırılması, multipl miyelom tedavisindeki ilerlemelerin önemli bir itici gücü olmuştur. Günümüzde de yüksek riskli hastalarda süregelen karşılanmamış tedavi gereksinimi, yeni tedavilerin hastalığın daha erken evrelerinde değerlendirilmesine gerekçe oluşturmaktadır. Bu doğrultuda, relaps/refrakter miyelomda etkinlik göstermiş bispesifik antikorların ilk basamakta ve nakil çevresinde kullanımı ile CAR-T hücre tedavilerinin daha erken tedavi basamaklarına taşınması klinik araştırmalar kapsamında incelenmektedir.

Sonuç olarak, multipl miyelomda yüksek risk tanımlaması yapılmalı ve risk değerlendirmesi izlem boyunca güncellenmelidir. Genomik özelliklerin tedavi yanıtı ve MRD kinetiğiyle bütünleştirilmesi, başlangıç tedavisinden idameye uzanan bireyselleştirilmiş bir tedavi yol

haritası oluşturulmasını sağlar. Risk sınıflamasının prognostik değeri güçlü olmakla birlikte, belirli bir genomik özelliğin hangi tedaviden daha fazla yarar sağlanacağını öngörmedeki rolü henüz tüm alt gruplar için netleşmemiştir. Bu nedenle risk bilgisi, mevcut kanıtların sınırları gözetilerek tedavi kararlarına yansıtılmalı; her genomik alt grup için en uygun yaklaşım, ileriye dönük ve risk temelli çalışmalarla belirlenmelidir.

**Kaynaklar**


- Avet-Loiseau H, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2025 Aug 20;43(24):2739-2751. doi: 10.1200/JCO-24-01893.
- Costa LJ, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023 Nov;10(11):e890-e901. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00236-3.
- Dimopoulos MA, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025 Sep;22(9):680-700. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x.

# Multisistemik Tip 1 Plazminojen Eksikliği: Bir Çocuk Olgu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

**Dr. Veysel GÖK**
*Erciyes Üniversitesi, Kayseri*

## Özet

Tip 1 plazminojen eksikliği, PLG genindeki bialelik patojenik varyantlar sonucunda plazminojen antijen ve fonksiyonel aktivitesinin azaldığı, nadir görülen kalıtsal bir fibrinoliz bozukluğudur. Yetersiz ekstravasküler fibrin temizliği, konjonktiva başta olmak üzere çok sayıda mukozal yüzeyde ligneöz psödomembranlara yol açar; hava yolu, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumu ciddi morbidite oluşturabilir. Burada yenidoğan döneminde hidrosefali, erken bebeklikte ligneöz konjonktivit ve sonraki süreçte trakeobronşiyal tıkaçlar ile gastrointestinal komplikasyonlar gelişen, plazminojen aktivitesi %14 ve homozigot PLG c.385_391delTCCACTT (p.Ser129LeufsTer99) varyantı saptanan erkek çocuk olgu sunulmaktadır. Konvansiyonel tedaviler ve tekrarlayan girişimlere rağmen semptomlar sürerken intravenöz insan plazminojen konsantresiyle göz, ağız, kulak ve perianal lezyonlarda belirgin gerileme elde edilmiştir. Olgu, aktif lezyonların replasmanla kontrol altına alınabildiğini, ancak yerleşik darlıklar için ek müdahalelerin gerekebildiğini göstermektedir. Güncel derleme, uzun dönem tedavi verileri ve ruhsat bilgileri temelinde çocuk ve erişkin hematologların tanısal yaklaşımı, kişiselleştirilmiş replasmanı, perioperatif yönetimi ve yaşam boyu izlemi tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital plazminojen eksikliği; ligneöz konjonktivit; fibrinoliz; plazminojen konsantresi; pediatrik olgu; multisistemik tutulum.

## Giriş: Plazminojen eksikliğinin klinik önemi

Plazminojen, başlıca karaciğerde sentezlenen ve plazminin dolaşımdaki öncülü olan glikoproteindir. Doku tipi ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri aracılığıyla plazmine dönüşür; plazmin, fibrin yıkımı yanında ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesi, inflamatuvar yanıt ve doku onarımında görev üstlenir. Tip 1 eksiklik (hipoplazminojenemi), hem antijen miktarında hem aktivitede azalmayla karakterizedir. Tip 2 eksiklikte (displazminojenemi) antijen görece korunurken fonksiyonel aktivite düşer; fenotip ve klinik önem farklı olabilir.

Semptomatik tip 1 hastalık için yaklaşık 1,6/milyon prevalans bildirilmiştir; tanı almamış hastalar nedeniyle gerçek sıklık daha yüksek olabilir. Klinik başlangıç sıklıkla çocukluktadır; buna karşılık hastalık tanısı erişkin döneme kadar gecikebilir. Aynı ailede farklı organ tutulumları ve değişken şiddette hastalık gözlenmesi, yalnızca genetik sonuca dayanarak prognoz öngörülmesini güçleştirir.

## Patofizyoloji: Neden ligneöz lezyon gelişir?

Fibrin pıhtısının oluşması ile ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması, özellikle mukozal yüzeylerde fibrinden zengin, kalın ve tekrarlayıcı psödomembranların birikmesine neden olur. Histopatolojide subepitelyal eozinofilik fibrin materyali ile inflamatuvar değişiklikler görülebilir. Cerrahi eksizyon veya mekanik temizleme, sistemik eksiklik giderilmediğinde lokal iyileşme yüzeyinde yeniden fibrin birikimine yol açabilir. Uzun süren inflamasyon fibrozis ve stenoz gibi kalıcı anatomik sonuçlara ilerleyebilir. Bu neden-

le replasman tedavisinin hedefi sadece mevcut psödomembranı geriletmek değil, yeni birikimi ve organ fonksiyon kaybını önlemektir.

## Olgu sunumu

Yayımlanmış olgumuz sekiz yaşında erkek hastadır. Yenidoğan döneminde hidrosefali nedeniyle ventrikülöperitoneal şant takılmıştır. İki aylıkken başlayan bilateral göz akıntısı ve konjonktival membranlar üzerine yapılan biyopsi ile ligneöz konjonktivit tanısı konmuştur. İzleyen yıllarda tekrarlayan solunum sıkıntısı atakları gelişmiş; toraks görüntülemelerinde kronik fibrotik değişiklikler ve bronkoskopilerde trakea ile bronşları dolduran fibrinden zengin, odunsu tıkaçlar görülmüştür. Fonksiyonel plazminojen aktivitesi %14 (laboratuvar referans aralığı %70–130) ölçülmüş, genetik incelemede PLG geninde homozigot c.385_391delTCCACTT (p.Ser129LeufsTer99) varyantı saptanmıştır.

Çoklu organ tutulumu yalnızca göz ve solunum sistemiyle sınırlı kalmamıştır. Üç yaşında anal polip/apse, dört yaşında fibrinle ilişkili intestinal obstrüksiyon ve şant ucu psödokisti nedeniyle cerrahi müdahaleler gerekmiştir. İntravenöz taze donmuş plazma (yaklaşık 10 mL/kg/10 gün), konjonktival topikal tedaviler, bronkoskopik taze donmuş plazma ve doku plazminojen aktivatörü lavajları uygulanmış; bazı lokal tıkaçlar gerilese de solunum yakınmaları tekrarlamıştır. Bu seyir, aralıklı veya bölgesel yaklaşımların yaygın ve aktif hastalıkta sınırlı kalabileceğini göstermektedir.

Aralık 2024'te insan plazma kaynaklı plazminojen konsantresi intravenöz 6,6 mg/kg, haftada iki kez başlanmıştır. İlk sekiz uygulamadan sonra konjonktival, oral, kulak ve perianal lezyonlarda dikkat çekici klinik gerileme izlenmiştir. Tedavinin dördüncü ayında kusma ve disfaji gelişmesi üzerine endoskopide distal özofagusta darlık saptanmış; endoskopik balon dilatasyonu uygulanmıştır. Replasman sürdürülürken gastrointestinal semptomlarda iyileşme bildirilmiştir. Aktif fibrinöz birikime yanıt ile yerleşmiş yapısal komplikasyonların tedavi gereksinimi birbirinden ayrılmalıdır.

## Klinik spektrum: Pediatri ve erişkin hematolojiyi birleştiren bulgular

Ligneöz konjonktivit en tanınan fenotip olmakla birlikte ağız–diş eti (ligneöz gingivit), kulak ve nazofarenks, alt hava yolu, gastrointestinal kanal, genitoüriner sistem ve kadın genital traktusu etkilenebilir. Çocuklarda yenidoğan/erken bebeklikte konjonktivit, otit, hava yolu obstrüksiyonu veya hidrosefali ilk ipucu olabilir. Erişkin hastada periodontitis benzeri gingival lezyonlar, kronik göz yakınmaları, dismenore/genital psödomembranlar, üriner yakınmalar, üst veya alt solunum yolu problemleri ya da cerrahi sonrası inatçı fibrin birikimi dikkat çekebilir. Her hastada tüm organların aynı anda etkilenmesi beklenmemelidir.

Hava yolu tutulumu bronşiyal obstrüksiyon, atelektazi, tekrarlayan enfeksiyon ve solunum yetmezliği açısından önemlidir. Gastrointestinal tutulum obstrüksiyon veya stenozla seyredebilir. Merkezi sinir sisteminde konjenital oklüzif hidrosefaliyle ilişki tarif edilmiştir. Erişkin takipte kadın doğum, gastroenteroloji, diş hekimliği ve göğüs hastalıkları ile ortak izlem; çocukluktan erişkin hematolojiye yapılandırılmış geçiş planı önemlidir.

## Tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanı

Tekrarlayan ligneöz konjonktivit veya gingivit, açıklanamayan fibrinöz psödomembran, bronkoskopide fibrin tıkacı ve eşlik eden çoklu mukozal tutulumda ilk hedef test fonksiyonel plazminojen aktivitesidir. Plazminojen antijeni ile birlikte değerlendirme tip 1–tip 2 ayrımına yardım eder. Yaşa özgü referans aralıkları, akut sistemik hastalık, karaciğer fonksiyonları, örnekleme koşulları ve yakın zamanda plazma/plazminojen infüzyonu sorgulanmalıdır. Klinik şüphe sürüyorsa ölçüm tekrarlanmalı; bialelik PLG patojenik varyantlarının gösterilmesi tanı ve aile danışmanlığını güçlendirir. PT, aPTT veya rutin trombofili panellerinin normal olması plazminojen eksikliğini dışlamaz.

Psödomembranlı konjonktivitin enfeksiyöz/immün nedenleri; gingival tutulumun periodontal, inflamatuvar ve diğer nadir nedenleri; bronşiyal lezyonların enfeksiyöz, inflamatuvar ve anatomik obstrüksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kesin tanı sonrasında semptom odaklı oftalmoloji, diş hekimliği, KBB, göğüs hastalıkları, nöroloji/beyin cerrahisi ve gastroenteroloji değerlendirmeleri planlanmalıdır. Erişkin hematolog açısından önemli ayrım, ekstravasküler fibrin birikiminin klasik venöz tromboembolizm yatkınlığıyla eş anlamlı olmamasıdır: yalnızca tip 1 plazminojen eksikliği tanısı rutin antikoagülasyon endikasyonu oluşturmaz.

## Tedavi seçenekleri ve güncel kanıtlar

### *Destekleyici ve lokal tedavilerin yeri*

Sistemik plazminojen konsantresinin bulunmadığı dönemlerde intravenöz/topikal taze donmuş plazma, lokal fibrinolitik ajanlar, heparinli uygulamalar ve cerrahi temizleme gibi yöntemler kullanılmıştır. Bunların kanıt düzeyi büyük ölçüde olgu serileriyle sınırlıdır; plazma volüm yükü, sık uygulama gereksinimi ve membran nüksleri önemli kısıtlılıklardır. Hava yolu obstrüksiyonu gibi acil durumlarda endoskopik girişim hayat kurtarıcı olabilir; ancak lokal işlem sistemik hastalığın kontrolünün yerini tutmaz. Traneksamik asit gibi antifibrinolitiklerin fibrin uzaklaştırılmasını daha da engelleyebilmesi nedeniyle rutin kullanımdan kaçınılmalı; zorunlu kanama endikasyonlarında bireysel değerlendirme yapılmalıdır.

### *İntravenöz plazminojen konsantresi*

İnsan plazma kaynaklı plazminojen (plasminogen, human-tvmh; Ryplazim) 2021 yılında ABD FDA tarafından tip 1 plazminojen eksikliği tedavisi için onaylanmıştır. Ruhsatlı doz 6,6 mg/kg IV, iki–dört günde birdir; başlangıçta üç günde bir uygulama ve ikinci doz öncesi trough plazminojen aktivitesine göre doz aralığının düzenlenmesi tarif edilir. Olgumuzdaki haftada iki kez uygulama klinik deneyim olarak sunulmalı, prospektüsteki başlangıç şemasıyla aynı kabul edilmemelidir. Organ tutulumunun şiddeti, klinik nüks ve ölçülen aktivite, tedavi aralığının kişiselleştirilmesinde birlikte değerlendirilir.

Tedavi başlangıcında özellikle hava yolunda büyük fibrinöz lezyonları bulunan hastaların yakından izlenmesi gerekir: lezyon çözülmesine eşlik eden sekresyon ve materyalin yer değiştirmesi, solunum semptomlarının geçici değişimi ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar açısından ekip

hazırlıklı olmalıdır. Plazma kaynaklı ürünlere özgü enfeksiyon güvenliği, aşırı duyarlılık ve ilaç lojistiği de hastaya açıklanmalıdır. Tedavi hedefleri görünür lezyonların gerilemesi, organ fonksiyonunun korunması, yeni lezyon gelişiminin önlenmesi ve hasta yaşam kalitesidir.

## Uzun dönem tedavi verileri ve tedavi sürekliliği

2025 yılında yayımlanan 12 hastalık uzun dönem seride medyan takip 41 ay, toplam maruziyet medyan 68 ay olarak bildirilmiş; düzenli replasman dönemlerinde hastalığın kontrol altına alınabildiği ve doz aralarının istem dışı uzadığı dönemlerde lezyonların tekrarlayabildiği gösterilmiştir. Bu sonuç, replasmanın biyolojik etkinliği kadar erişim ve tedavi uyumunun da organ sonuçlarını etkileyebildiğini düşündürür. Buna karşın küçük örneklem büyüklüğü, seçilmiş hasta profili ve kontrollü karşılaştırmanın yokluğu nedeniyle her hastaya tek tip yaşam boyu şema önermek uygun değildir. Sürekli profilaksi ile aktif lezyon döneminde aralıklı replasman kararı hastalık şiddeti, geçmiş organ hasarı ve nüks eğilimine göre verilmelidir.

## Çocuk ve erişkin hematologlar için uygulamaya dönük notlar

**1. Klinik ipuçlarını erken tanıyın:** Dirençli konjonktivit, gingivit, açıklanamayan ligneöz lezyon ve bronşiyal fibrin tıkacı plazminojen aktivitesi istemek için yeterli klinik gerekçe olabilir. Olası olgularda sonuç beklenirken hayatı tehdit eden hava yolu obstrüksiyonunun tedavisi geciktirilmemelidir.

**2. Tanıyı tek laboratuvar sayısına indirgemeyin:** Aktivite/antijen birlikte, klinik fenotip, genetik ve yakın dönem replasman öyküsüyle yorumlanmalıdır. Aile bireylerinin test edilmesi ve genetik danışmanlık uygun olgularda gündeme alınmalıdır.

**3. Tromboz ile mukozal fibrin birikimini ayırın:** Tip 1 eksiklik tek başına standart antikoagülan profilaksi gerektirmez. Eşlik eden santral venöz kateter, malignite, immobilizasyon, gebelik veya geçirilmiş venöz tromboembolizm varsa tromboz riski genel ilkelerle ayrıca değerlendirilir.

**4. Cerrahi öncesi bir plan oluşturun**: Elektif göz, diş, gastrointestinal veya hava yolu girişimlerinden önce hematoloji ve ilgili branş lezyon nüksünü, replasman gereksinimini, aktivite izlemini ve operasyon sonrası organ takibini birlikte planlamalıdır. Cerrahi tek başına sistemik hastalığı tedavi etmez; net standart perioperatif protokol için kanıt henüz sınırlıdır.

**5. Kadın hastada genital ve obstetrik öyküyü sorgulayın:** Vajinal/servikal mukozal tutulum, fertilite ile ilgili sorunlar ve doğumla ilişkili müdahaleler için hematoloji–kadın doğum iş birliği gerekir. Gebelikte plazminojen konsantresi kullanımına ilişkin veri kısıtlı olduğundan karar olgu temelinde verilmelidir.

**6. Sürekli veya aralıklı tedaviyi bireyselleştirin:** Çoklu organ tutulumu, sık nüks, hava yolu tehlikesi ve önceden kalıcı organ hasarı olan hastada sürekli replasman lehine güçlü klinik gerekçeler bulunabilir; daha sınırlı tutulumda aralıklı stratejiler tartışılabilir. Her durumda izlem protokolünde klinik muayene, organ bazlı inceleme, plazminojen aktivitesi ve tedaviye erişim düzenli gözden geçirilmelidir.

**7. Erişkin yaşa geçişi planlayın:** Hastanın PLG genotipi, başlangıç aktivitesi, önceki obstrüksiyon ve cerrahiler, replasman öyküsü, infüzyon reaksiyonları ve acil başvuru planı yazılı olarak erişkin merkeze devredilmelidir.

## Sonuç

Tip 1 plazminojen eksikliği, görünürde oftalmolojik bir membran hastalığı gibi başlayabilen ancak ağır hava yolu, gastrointestinal ve nörolojik sonuçlara ulaşabilen sistemik bir fibrinoliz bozukluğudur. Sunulan çocuk olguda tekrarlayan girişimlerin ardından plazminojen replasmanıyla çoklu mukozal lezyonların gerilemesi, eksikliğe yönelik tedavinin klinik değerini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte özofagus darlığı örneği, yerleşmiş yapısal hasar için multidisipliner girişimlerin sürebileceğini hatırlatır. Çocuk ve erişkin hematoloji pratiğinde ortak hedef erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi, güvenli perioperatif yaklaşım ve yaşam boyu organ fonksiyonunun korunması olmalıdır.

### Kaynaklar

1. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen deficiency. Haemophilia. 2008;14:1261–1268.
2. Shapiro AD, Nakar C. How I treat type 1 plasminogen deficiency. Blood. 2025;145:2954–2965. doi:10.1182/blood.2024026973.
3. Koçak Göl D, Gök V, Yılmaz E, ve ark. Human plasma-derived plasminogen replacement in type 1 plasminogen deficiency: a pediatric case with multisystemic manifestation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2025;36:386–388. doi:10.1097/MBC.0000000000001391.
4. RYPLAZIM (plasminogen, human-tvmh). ABD resmi ürün bilgisi. DailyMed/FDA; erişim: Ekim 2026.
5. Shapiro AD, McDaniel H, Decker RW, ve ark. Safety and efficacy of long-term treatment of type 1 plasminogen deficient patients with intravenous plasminogen replacement therapy. Haemophilia. 2025;31:477–484. doi:10.1111/hae.70019.
6. Nakar C, ve ark. Sustained therapeutic efficacy of intravenous plasminogen concentrate in pediatric patients with type 1 plasminogen deficiency: an analysis of dosing parameters and clinical outcomes. Pediatr Blood Cancer. 2026. PMID:42528055.

# Konjenital Nötropenide Klonal Dönüşüm: AML,MDS

**Dr. Yasemin IŞIK BALCI**
*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın*

Nötropeni, nötrofil sayısının;1 yaş altı çocuklarda <1000/mm$^3$, 1 yaş üstü çocuklarda <1500/mm$^3$ olarak tanımlanır.1500-1000/mm$^3$-Hafif nötropeni, 1000-500/mm$^3$- Orta nötropeni, <500/mm$^3$- Ağır nötropeni diye adlandırılır. Ağır konjenital nötropeni (AKN), kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit aşamasında miyeloid farklılaşmanın durması ve sık enfeksiyonlar ile karakterize kemik iliği yetmezliğidir. AKN, 3-8.5/ milyon sıklıktadır.

Genetik nedenlerin %30'u bilinmemektedir. En sık, nötrofil elastazı kodlayan ELANE genindeki otozomal dominant veya sporadik mutasyonlar (%50) görülürken, 2. sıklıkta G-CSF sinyal yolunun aktivasyonunda katkıda bulunan HAX1 geninde otozomal resesif mutasyonlar saptanmıştır. Genetik mutasyonların indüklediği konjenital nötropeni (KN), lösemi gelişimine yol açabilir. Büyük çoğunluk AML (AML M0, M1 M4), daha nadiren ALL, KML görülür. Lösemiye dönüşüm, ELANE mutasyonu %11 (AML M0), HAX1 mutasyonu %12.7 oranındadır. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), koloni uyarıcı faktör3 (CSF3) olarak da bilinir ve miyeloid öncü hücrelerin nötrofillere farklılaşmasını ve proliferasyonunu kontrol eden ana büyüme faktörüdür. G-CSF, KN de deri altı uygulamaları nötrofil sayısını artırıp, enfeksiyondan koruma ve yaşam kalitesinde artış nedeni ile tercih edilen tedavidir. G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörünün (G-CSFR) birinci ligandı olup, koloni uyarıcı faktör3 reseptörü (CSF3R) geni tarafından kodlanır. CSF3R geni, ilk defa 1995 yılında keşfedilmiştir. CSF3R mutasyonu KN olgularının yalnızca 1/3'de vardır. G-CSF uygulamaları, CSF3R mutasyonlarını artırmakta, eklenen diğer mutasyonlar ile malinite dönüşüm sürecini başlatmaktadır. CSF3R mutasyonu-AML dönüşüm süreci oldukça değişkendir. CSF3R mutasyonu AML gelişmeyen KN olgularının %35'inde vardır. AML gelişen KN olgularının da %80 inde saptanmıştır. Fransız nötropeni kayıt sistemi AKN de 20'li yaşlarda AML/MDS görülme sıklığı: %10.8, AKN kayıt sistemine göre G-CSF başlandıktan 15 yıl sonra AML/MDS riski %22 olarak saptanmıştır. Yüksek doz G-CSF (>8 mikrogram/kg) gerektiren ve nötrofil yanıtı azalmış olgularda lösemik dönüşüm riski en yüksek olduğu görülmüştür. Son çalışmalar, lösemiye dönüş için CSF3R bialellik mutasyonunun yeterli olmadığı, RUNX1,ASXL1, SUZ12, EP300, CREBBP, CCDC155, FBXO18, monozomi7, trizomi8, 21. kromozom anomalisi vs gerekli olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, nötrofil sayısının 21-28 günde bir azaldığı siklik nötropeni olgularında maliniteye dönüşüm olmadığı biliniyordu. 2016 da 2 olguda CSF3R mutasyonu saptanmış, 1 tanesinin AML ye dönüştüğü görülmüştür. AML olgusunda ek olarak RUNX1 mutasyonu saptanmıştır. İtalya KİY grubu siklik nötropeni olgularına, yıllık kemik iliği sitogenetik-CSF3R, RUNX1 analizi yapılmasını önermektedir.

Shwachman Diamond Sendromu(SDS) ve Diamond Blackfan Anemisinde(DBA) nötropeni, ribozomal genetik anormalliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. SDS, AML gelişimi yüksek olan bir OR hastalıktır. SDS aksine, DBA de AML gelişme olasılığı daha düşüktür. Fankoni Aplastik Anemisinde, ALL çok nadir. 40 yaşında AML kümülatif sıklık %15-20, 50 yaşında MDS sıklığı %40 gibidir.

**Kaynaklar**

1. Skokowa J, Dale CD, TouwPI et al. Nat Rev Dis Primers. 2017;3.17032
2. Shahrabi S, Maleknia M, Tavakolifar Y et al.Leukemia Lymphoma. 2019; 60:3363-3374
3. Olafsen PA, Touw PI. MollCells. 2020; 43:139-144
4. Warre JT, LinkDC. Haematology. 2021; 514-520
5. Connely AJ, Mody JY, Wu MY et el. Molecular Case Studies. 2018; 1-16
6. Klimiankou M, Heineke SM, Zeidler C et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2016; 119-125
7. Savage SA, Dufour C. Seminars in Hematology. 2017; 105-114
8. Dwievdi P, Greis DK. Experimental Hematology. 2017;46:9-20
9. Link DC. Curr Opin Hematol. 2019; 26:34-40

# Tip 1 Von Willebrand Hastalığı Tanısında Zorluklar

**Dr. Yılmaz AY**
*SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul*

Von Willebrand hastalığı (VWH) en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur ve olguların yaklaşık %70–80'ini kısmi kantitatif von Willebrand faktörü (VWF) eksikliği ile karakterize tip 1 VWH oluşturur. Popülasyon tabanlı çalışmalarda düşük VWF düzeyi ile kanama öyküsü birlikteliği yaklaşık %1 oranında bildirilmiş olsa da (1,2), klinik olarak tanı alan hasta sayısı bunun çok altındadır. Hafif kanama fenotipi, sağlıklı popülasyonla örtüşen VWF düzeyleri ve çok sayıda preanalitik ve biyolojik değişken, tip 1 VWH'yi hem eksik hem de aşırı tanıya en açık kanama bozukluğu haline getirmektedir.

## Güncel tanım

American Society of Hematology (ASH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), National Hemophilia Foundation (NHF) ve World Federation of Hemophilia (WFH) tarafından 2021'de yayımlanan ortak kılavuza göre VWF düzeyinin 0,30 IU/mL'nin altında olması kanama öyküsünden bağımsız olarak, 0,30–0,50 IU/mL arasında olması ise anormal kanama öyküsü varlığında tip 1 VWH tanısı için yeterlidir (3). Böylece önceden "düşük VWF" olarak adlandırılan grup, kanama fenotipi varlığında tip 1 VWH kapsamına alınmıştır. Tip 1 tanısı için VWF aktivite/antijen oranının 0,7 ve üzerinde olması gerekir; daha düşük oranlar kalitatif (tip 2) defektlerin araştırılmasını gerektirir (3).

## Çocukta kanama öyküsünün değerlendirilmesi

Çocuklarda kanama öyküsünün tanısal değeri, cerrahi girişim, diş çekimi ya da menstrüasyon gibi hemostatik zorlanmaların henüz yaşanmamış olması nedeniyle sınırlıdır; epistaksis ve kolay morarma sağlıklı çocuklarda da sıktır. ISTH Kanama Değerlendirme Aracı (ISTH Bleeding Assessment Tool, ISTH-BAT) için çocuklarda anormal skor eşiği ≥3'tür (4); çocuklara özgü Pediatrik Kanama Anketi de kullanılabilir (5). Kılavuz, ISTH-BAT'ın yalnızca düşük ön-test olasılığı olan hastalarda tarama amacıyla kullanılmasını, hematoloji kliniğine sevk edilen ya da birinci derece akrabasında VWH bulunan hastalarda ise test kararının ISTH-BAT sonucuna bırakılmamasını önermektedir (3).

## Preanalitik ve biyolojik değişkenlik

VWF bir akut faz reaktanıdır; stres, ağlama, zor venöz giriş, enfeksiyon, inflamasyon, egzersiz ve östrojen maruziyeti (oral kontraseptif, gebelik) VWF düzeyini yükselterek yalancı normal sonuçlara yol açabilir. Buna karşılık tam kanın soğukta bekletilmesi, gecikmiş örnek işlemi, yetersiz dolu tüp ve hipotiroidi yalancı düşük sonuçlara neden olabilir. O kan grubunda VWF düzeyleri yaklaşık %25 daha düşüktür (6); ancak kılavuz ABO kan grubuna özgü referans aralıklarının kullanılmamasını önermektedir (3). VWF yenidoğan döneminde yüksektir ve yaşla artar; çocuklukta tanı alıp ileri yaşta düzeyleri normale yaklaşan hastalarda tanının silinmesi yerine yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (3). Bireyiçi değişkenlik nedeniyle tek bir normal sonuç VWH'yi dışlamaz ve klinik şüphe sürüyorsa ölçümler farklı zamanlarda tekrarlanmalıdır.

## Laboratuvar testlerinin sınırlılıkları

Ristosetin kofaktör aktivitesi (VWF:RCo) yüksek analitik değişkenliğe sahiptir ve düşük düzeylerde güvenilirliği azalır. VWF geninin p.D1472H polimorfizmi, gerçek bir fonksiyonel defekt olmaksızın yalancı düşük VWF:RCo değerlerine ve aktivite/antijen oranına yol açabilir (7). Kılavuz, VWF'nin trombosit glikoprotein Ib (GPIb) reseptörüne bağlanmasını ristosetinsiz olarak mutant GPIb ile (VWF:GPIbM) ya da ristosetin varlığında rekombinant GPIb ile (VWF:GPIbR) ölçen yeni testlerin VWF:RCo yerine tercih edilmesini önermektedir (3). Hafif tip 1 VWH'de faktör VIII koagülan aktivitesi (FVIII:C) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) sıklıkla normaldir, trombosit fonksiyon analizörünün (PFA-100) duyarlılığı ise sınırlıdır; bu testlerin normal bulunması tanıyı dışlamaz.

## Alt tip ayrımı ve tip 1C

Tip 1 tanısı, kalitatif defektlerin ve artmış klirensin dışlanmasını da gerektirir. Aktivite/antijen oranı 0,7'nin altında olan hastalarda multimer analizi ve ristosetinle indüklenen trombosit agregasyonu (RIPA) ile tip 2 alt tipleri araştırılmalıdır. Artmış VWF klirensi ile karakterize tip 1C'de VWF propeptidi (VWFpp)/VWF antijeni (VWF:Ag) oranı yüksektir ve desmopressin sonrası 1. saatteki iyi yanıtı 4. saatte hızlı bir düşüş izler (8). Kılavuz, tip 1C şüphesinde 1. ve 4. saat ölçümlerini içeren desmopressin testini önermektedir (3). İki yaş altındaki çocuklarda hiponatremi ve nöbet riski nedeniyle desmopressin önerilmez.

## Genetik testin yeri

Avrupa (Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 VWD, MCMDM-1VWD) ve Kanada kohortlarında tip 1 VWH indeks olgularının yaklaşık üçte ikisinde VWF geninde varyant saptanmıştır; bu oran VWF düzeyi 0,30 IU/mL'nin altında olan hastalarda belirgin olarak yüksek, 0,30–0,50 IU/mL aralığında ise düşüktür (9,10). Bu aralıktaki hastalarda ABO kan grubu ve diğer genetik modifiye edicilerin katkısıyla poligenik bir yapı söz konusudur. İnkomplet penetrans ve değişken ekspresivite nedeniyle aynı aile içinde farklı fenotipler görülebilir; negatif genetik sonuç tip 1 VWH tanısını dışlamaz.

## Gri bölge: 0,30–0,50 IU/mL

Bu aralıktaki hastaları inceleyen Low VWF in Ireland Cohort (LoVIC) çalışmasında kanama fenotipinin VWF düzeyi ile ilişkili olmadığı, hastaların çoğunda VWF gen varyantı bulunmadığı ve düşük VWF düzeyinin klirens artışından çok azalmış sentezden kaynaklandığı gösterilmiştir (11). Bu aralıkta tanıyı belirleyen esas unsur kanama öyküsünün niteliğidir. Aşırı tanı ömür boyu sürecek bir hastalık etiketine ve gereksiz kısıtlamalara yol açarken, eksik tanı menoraji, demir eksikliği ve cerrahi ya da postpartum kanama riskini artırır.

## Ergen kızlar ve demir eksikliği

Ağır menstrual kanama, ergen kızlarda tip 1 VWH'nin sıklıkla ilk ve tek belirgin bulgusudur ve bu hastalarda altta yatan kanama bozukluklarının taranması önerilmektedir (12). Pratikte demir eksikliği anemisinin tedavi edilip menstrual öykünün sorgulanmaması ve VWF ölçümünün akut kanama sırasında ya da hormonal tedavi başlandıktan sonra yapılması sık karşılaşılan hatalardır. Demir eksikliği anemisi olan ergen kızlarda yapılandırılmış menstrual kanama değerlendirmesi (ör. Pictorial Blood Assessment Chart, PBAC) yapılmalı ve VWF paneli hormonal tedavi öncesinde istenmelidir.

## Sonuç

Tip 1 VWH tanısı tek bir laboratuvar eşiğine dayanmaz; kanama öyküsü, preanalitik koşullar, test seçimi ve biyolojik değişkenlerin birlikte yorumlanmasını gerektirir. Şüpheli olgularda ölçümlerin tekrarlanması, aktivite/antijen oranının değerlendirilmesi, gerektiğinde desmopressin testi yapılması ve VWH dışlandığında diğer kanama bozukluklarının araştırılması önerilir.

**Anahtar kelimeler:** von Willebrand hastalığı, von Willebrand faktörü, tanı, çocuk, kanama değerlendirme aracı

**Kaynaklar**

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood. 1987;69(2):454-9.
2. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr. 1993;123(6):893-8.
3. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
4. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. Haemophilia. 2014;20(6):831-5.
5. Bowman M, Riddel J, Rand ML, et al. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost. 2009;7(8):1418-21.
6. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood. 1987;69(6):1691-5.
7. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. Blood. 2010;116(2):280-6.
8. Haberichter SL, Castaman G, Budde U, et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: MCMDM-1VWD. Blood. 2008;111(10):4979-85.
9. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, MCMDM-1VWD. Blood. 2007;109(1):112-21.
10. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. Blood. 2007;109(1):145-54.
11. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood. 2017;130(21):2344-53.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. ACOG Committee Opinion No. 785. Obstet Gynecol. 2019;134(3): e71-e83.

# K Vitamini Eksikliğine Bağlı Kanama, K Vitamini Karşıtlığı ve Reddi

**Dr. Zeliha Güzelküçük**
*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara*

K vitamini, yağda çözünen bir vitamin olup normal hemostazın sürdürülmesi için gereklidir. K vitamini, pıhtılaşma faktörleri II,VII, IX ve X ile doğal antikoagülan proteinler C ve S'nin gama-karboksilasyonu aracılığıyla kalsiyum bağlayabilmelerini ve koagülasyon sisteminde etkin biçimde görev yapabilmelerini sağlar. K vitamini eksikliğinde karaciğerde sentezlenen bu pıhtılaşma faktörleri mevcut olsalar bile yeterli biyolojik etkinliği gösteremezler. Sonuç olarak, protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) uzayabilir. Dahası daha ciddi vakalarda koagülopati ve spontan kanamalar ortaya çıkabilir. Kvitamininin transplasental geçişinin sınırlı olması, anne sütünde düşük konsantrasyonda olması, yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyotasının henüz olgunlaşmamış olması özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde K vitamini eksikliğinin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. K vitamini eksikliğine bağlı kanama, başlangıç zamanına göre üç grupta değerlendirilir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde görülen kanama bulguları erken başlangıçlı vitamin K eksikliği kanaması olarak isimlendirilir. Gebelik sırasında annenin K vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçlara maruz kalmasıyla ilişkili olabilir ve ciddi kanama riski taşır. Klasik başlangıçlı vitamin K eksikliği kanaması**,** genellikle yaşamın ikinci ile yedinci günleri arasında ortaya çıkar. Gastrointestinal kanama, göbek kordonu çevresinden kanama, cilt kanamaları ve girişim bölgelerinden uzamış kanama görülebilir. Geç başlangıçlı vitamin K eksikliği kanaması, genellikle yaşamın ikinci haftasından sonra gelişir ve altıncı aya kadar ortaya çıkabilir. Özellikle doğumda Kvitamini profilaksi almamış, yalnızca anne sütüyle beslenen veya kolestaz gibi emilim bozukluğuna yol açan hastalıkları bulunan bebeklerde görülme riski artabilir. Profilaksi uygulanmadığında, erken vitamin K eksikliği kanaması için 100.000 doğum başına insidansı 250 ile 1700 arasında, geç vitamin K eksikliği kanaması için ise 10,5 ile 80 arasında değişmektedir.

Klinik bulgular etkilenen organ veya sistemle ilgili olabilir. Mukozal kanama, hematemez, melena, açıklanamayan solukluk, huzursuzluk, letarji, nöbet ve bilinç değişikliği görülebilir. Özellikle nörolojik bulguların ortaya çıkması, intrakraniyal kanama açısından acil değerlendirme gerektirir.

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulguları tanı için büyük önem taşır. Kanama öyküsü, doğum sonrası K vitamini uygulamasına ilişkin kayıtlar, beslenme şekli, ilaç maruziyeti ve altta yatan hastalıklar titizlikle sorgulanmalıdır. PT/INR uzaması tipik laboratuvar bulgusudur ancak ayırıcı tanıda karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşma ve kalıtsal koagülasyon faktör eksikliklerinin değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Doğumda uygulanan K vitamini profilaksisinin temel amacı, yenidoğanın fizyolojik olarak düşük K vitamini depolarını desteklemek ve eksikliğe bağlı gelişebilecek kanama olaylarını önlemektir. Uluslararası sağlık otoriteleri, yenidoğanlara doğumdan sonraki ilk saatlerde intramüsküler K vitamini uygulanmasını önermektedir. Bununla birlikte, uygulama dozunun, uygulama yolunun ve uygulama tarihinin kayıt altına alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Ağızdan uygulanan K vitamini rejimlerinin hiçbiri intramüsküler K vitamini kadar etkin görülmemiştir.

Ebeveynler enjeksiyonun ağrıya neden olması, yenidoğana gereksiz müdahalede bulunulduğu düşüncesi veya uzun dönem yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle uygulamayı reddedebilirler. Bazı ebeveynler bebeğin fizyolojik süreçlerinin kendi kendine olgunlaşması gerektiğini düşünebilirler. Ancak K vitamini profilaksisinin, yenidoğan dönemindeki fizyolojik eksikliği gidermek ve buna bağlı oluşabilecek kanama riskini azaltmayı amaçlayan koruyucu bir uygulama olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle klinik yararın büyüklüğü göz ardı edilmemelidir. Sağlık çalışanlarının öneriyi açıklama biçimi, ebeveynlerin sorularına ayırdığı zaman ve karar sürecinde kurulan güven ilişkisi, profilaksinin kabulünü etkileyebilir. Ebeveyn reddinin nedenlerini anlamak, yanlış bilgileri düzeltmek, güven ilişkisini güçlendirmek ve çocuğun önlenebilir bir riskten korunmasını sağlamaktır.

K vitamini profilaksisinin uygulanmaması, özellikle geç başlangıçlı K vitamini eksikliğine bağlı kanama açısından risk oluşturur. Profilaksi almayan bebeklerde ilk başvuru intrakraniyal hemoraji gibi ciddi bir tablo nedeni ile olabilir. Bununla birlikte, profilaksi uygulanmış olması kanama olasılığını ortadan kaldırmayabilir. Özellikle kolestaz veya yağ emilim bozukluğu gibi altta yatan hastalıklar, K vitamini eksikliği riskinin devam etmesine neden olabilir. Bu nedenle yaşamın ilk altı ayında kanama bulguları görülen bir bebekte, doğumda profilaksi uygulanmış olsa bile K vitamini eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yenidoğanlara profilaktik olarak K vitamini uygulamasının zamansal değişimini ve bunun bebeklik dönemindeki kanama tanılarıyla ilişkisini değerlendirmek üzere İsveç'te ulusal çapta bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, doğumda kanama olaylarını önlemek için kas içi K vitamini uygulaması almayan bebek sayısının düşük olduğu ancak zaman içinde artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca K vitamini uygulanmayan bebeklerin kafa içi kanamalar da dahil olmak üzere kanama olayları açısından diğer bebeklere göre önemli ölçüde daha yüksek risk taşıdığı vurgulanmaktadır.

K vitamini profilaksisinin reddini azaltmak için yalnızca doğum anında verilen kısa bilgilendirme yeterli olmayabilir. Bilgilendirme materyalleri, K vitamininin aşıdan farklı bir biyolojik işleve sahip olduğu ve profilaksinin temel amacının kanama riskini azaltmak olduğu gibi sık karşılaşılan sorular açık biçimde açıklanmalıdır.

Sonuç olarak; K vitamini eksikliğine bağlı kanama, özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde ciddi sonuçlara yol açabilen, ancak uygun profilaksiyle büyük ölçüde önlenebilen bir tablodur. K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin işlevsel hâle gelmesindeki bozulma, hafif kanama belirtilerinden yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişen bir klinik spektrumda olabilir. Doğumda uygulanan intramüsküler K vitamini profilaksisi, mevcut kanıtlar ve kılavuzlar doğrultusunda en güvenilir koruyucu yaklaşımdır. Profilaksinin ebeveynler tarafından reddedilmesi, çok yönlü ele alınması gereken bir konudur. Bilimsel kanıtların açık biçimde paylaşılması, ebeveynlerin kaygılarının öğrenilmesi, karar sürecinin belgelenmesi ve çocuğun üstün yararının gözetilmesi ebeveyn reddi ile karşılaşılması durumunda işlenmesi gereken konulardır. Bu yaklaşım ile, profilaksiye ilişkin güveni güçlendirerek önlenebilir ciddi kanama komplikasyonlarının azaltılmasını sağlamak mümkün olabilir.

**Kaynaklar**

1. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, ve ark. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016;63(1):123–129. doi:10.1097/MPG.0000000000001232.
2. Hand I, Noble L, Abrams SA; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Breastfeeding, Committee on Nutrition. Vitamin K and the Newborn Infant. Pediatrics. 2022;149(3):e2021056036. doi:10.1542/peds.2021-056036.
3. Ng E, Loewy AD. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. Paediatrics & Child Health. 2018;23(6):394–397. doi:10.1093/pch/pxy082.
4. Loyal J, Taylor JA, Phillipi CA, ve ark. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. Hospital Pediatrics. 2020.
5. Simatou E, Tsamantioti E, Hallström A, ve ark. Vitamin K Prophylaxis in Newborns and Bleeding in Infancy. JAMA Pediatrics. 2026;180(9):995–1004. doi:10.1001/jamapediatrics.2026.2606.

# Primer Hemostazı Nasıl Değerlendiririm?

**Dr. Zühre KAYA**
*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Trombositler, vücudumuzda kanamanın durdurulmasında primer hemostazda görev alan en temel kan hücrelerinden biridir. Trombositlerle ilgili hastalıklar genel olarak iki şekilde karşımıza çıkar: Hücrelerin sayısının yetersiz olması (sayısal azlık) ya da sayıları normal olsa bile görevlerini yapamamaları (fonksiyonel bozukluk) durumudur. Bir hastada sayısal azlık olup olmadığını anlamak çok kolaydır; rutin bir tam kan sayımı (hemogram) testiyle trombositlerin düştüğünü görebiliriz. Ancak fonksiyonel bozukluklarda durum farklıdır; bu hastaların tam kan sayımındaki trombosit sayıları tamamen normal çıkabilir. Bu nedenle, trombosit hastalıklarının doğru teşhis edilebilmesi için sadece sayıya bakmak yetmez; hücrelerin ne kadar iyi çalıştığını ölçen fonksiyon testlerine de ihtiyaç duyulur. Bu yazıda, primer hemostazı değerlendirmede tam kan sayımı yanında trombositlerin fonksiyonel işlevlerini inceleyen laboratuvar testlerini detaylıca ele alacağız.

**Trombosit fizyolojisi**: Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki normal trombosit sayısı 150–400 × $10^9$/L aralığındadır. Hemostatik dengenin sürdürülebilmesi için kemik iliğindeki megakaryositlerin her birinden ortalama 2000–3000 adet trombosit salınır; bu çekirdeksiz trombositlerin periferik dolaşımdaki ortalama ömürleri 7–10 gündür. Periferik kandaki trombosit popülasyonu; boyut, yoğunluk, metabolik aktivite ve fonksiyonel kapasite açısından belirgin bir heterojenite sergiler. Genç trombositler, senesans (yaşlanma) evresindeki trombositlere kıyasla daha büyük, metabolik olarak daha aktif ve granül içeriği bakımından daha denstir. Trombosit yıkım hızının arttığı veya kemik iliğinden erken salınımın tetiklendiği patolojik durumlarda, dolaşımdaki genç trombosit fraksiyonunun artışına bağlı olarak makrotrombositoz ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) artışı gözlenir.

### A. Trombositopeni klinik ve laboratuvar değerlendirmesi

Trombositopeni; genellikle kanama diatezi (semptomları) sergileyen klinik tablolarda, periferik trombosit konsantrasyonunun erişkinlerde 100.000/$mm^3$, çocuklarda ise 150.000/$mm^3$ eşik değerlerinin altına gerilemesi olarak tanımlanan kantitatif bir bozukluktur.Psödotrombositopeni dışlandıktan sonra, trombositopeni patogenezi üç temel mekanizma üzerinden sınıflandırılır:

**-Trombosit Yapım Yetersizliği:** Megakaryosit hipoplazisi/aplazisi (Aplastik anemi), inefektif trombopoez (Akut lösemiler) ve herediter trombositopeniler (TAR sendromu, Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni - CAMT).

**-Artmış Trombosit Yıkımı:** Etiyopatogenezinde immünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmaların rol oynadığı gerçek trombositopeni olguları arasında, klinikte en yüksek insidansa sahip ve en yaygın izlenen spesifik bozukluk "İmmün Trombositopeni (İTP)" başlığı altında değerlendirilmektedir.

İki mekanizma ile gelişir.

*İmmün Aracılı:* Primer ITP, sekonder enfeksiyonlar, ilaca bağlı immün yıkım, Evans sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), neonatal alloimmün trombositopeni.

*Non-immün Aracılı Tüketim.*

**-Sekestrasyon ve Dağılım Bozuklukları:** Hipotermi ve hipersplenizm (neoplastik, konjestif veya infiltratif süreçlere bağlı).

## İmmün Trombositopeni (ITP)

ITP; geçici veya persistan izole trombositopeni ve buna sekonder gelişen kanama diyatezi ile karakterize, immün mekanizmalı edinsel bir hematolojik tablodur. Uluslararası Çalışma Grubu konsensüs kararları doğrultusunda, patofizyolojideki immün süreçleri netleştirmek adına "idiopatik" ibaresi yerini "immün" terimine bırakmıştır. Klinik tablonun heterojenliği ve purpurik lezyonların her olguda eşlik etmemesi nedeniyle "purpura" kelimesinin kullanımı sınırlandırılmış, literatürde alışılageldiği için ITP kısaltması muhafaza edilmiştir. ITP tanısı için güncel eşik değer $100 \times 10^9$/L'nin altı olarak kabul edilmektedir.

- **Primer ITP:** Altta yatan herhangi bir etiyolojik ajan veya immün/non-immün sekonder neden bulunmaksızın gelişen, dışlama mekanizmasına dayalı bir klinik tablodur.
- **Sekonder ITP:** Primer ITP kapsamı dışındaki tüm immün mekanizmalı trombositopenileri içerir. İlaçlar (penisilin, kinin vb.), PNH, otoimmün patolojiler (SLE, antifosfolipid sendromu), lenfoproliferatif hastalıklar (KLL) veya kronik enfeksiyonlar (H. pylori, HIV, HCV) bu tablonun gelişiminden sorumludur. Heparin Kaynaklı Trombositopeni (HIT) ve transfüzyon sonrası purpura özgün klinik yapıları nedeniyle bu grupta ayrıca değerlendirilir.

Prognozdaki belirsizlikler nedeniyle "akut" terminolojisi terk edilmiş, hastalığın süresine dayalı yeni bir evreleme modeli kabul edilmiştir:

- **Yeni Tanı Almış ITP:** Tanı anından itibaren ilk 3 aylık süreci kapsayan akut evredir.
- **Kalıcı (Persistan) ITP:** Tanıyı takip eden 3 ila 12 ay arasındaki, terapötik yanıtsızlık veya relaps ile seyreden evredir. Bu dönemde spontan remisyon potansiyeli devam ettiğinden, splenektomi gibi invaziv ve agresif cerrahi/tıbbi girişimlerin ertelenmesi önerilir.
- **Kronik ITP:** Klinik tablonun 12 aydan daha uzun süre sebat ettiği olguları tanımlar.
- **Şiddetli ITP:** Mevcut trombosit kantitatif değerinden bağımsız olarak, yalnızca klinik açıdan majör veya anlamlı aktif kanama semptomları gösteren hastalar için kullanılan terimdir.

**Trombositopenide Tanısal yöntemler**

Çocukluk çağında izole trombositopeni (tek başına trombosit düşüklüğü) ile başvuran hastalarda ITP ön tanısı; ayrıntılı hasta ve aile öyküsü, sendromik bulgular açısından kapsamlı fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik kan yayması kombinasyonuyla konulur. Klinik pratikte ITP tanısını kesin olarak doğrulayan tek başına yeterli bir "altın standart" laboratuvar testi bulunmadığı için süreç bir dışlama tanısı olarak yürütülür. İzole trombositopenisi olan, diğer laboratuvar ve fiziksel bulguları normal seyreden çocuklarda invaziv bir işlem olan kemik iliği aspirasyonuna genellikle ihtiyaç duyulmaz. Ancak kanda birden fazla hücre serisinde azalma (anemi, lökopeni vb.) saptanması, hastada dalak büyümesi (splenomegali) veya lenf bezi büyümesi (lenfadenopati) gibi atipik bulguların varlığı durumunda, lösemi gibi diğer ciddi hematolojik maligniteleri ekarte etmek amacıyla, özellikle steroid gibi maskeleyici ilaç tedavilerine başlanmadan önce kemik iliği incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Tanısal netlik kazanana veya spontan remisyon (iyileşme) gerçekleşene kadar çocuk hastalar, kemik iliği yetmezlikleri veya diğer ciddi hematolojik bozuklukların gelişimini kaçırmamak adına belli aralıklarla tam kan sayımı ve periferik yayma kontrolleriyle yakından izlenmelidir.

Herhangi bir semptom göstermeyen (asemptomatik) bireylerin rutin tam kan sayımlarında tesadüfen trombosit düşüklüğü saptandığında, öncelikle in vitro (laboratuvar ortamında) gelişen yapay düşük sonuçların Psödotrombositopeni (yalancı trombositopeni) mutlaka dışlanması gerekir. Bu durum daha çok, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) maruziyetiyle in vitro koşullarda gelişen aglütinasyonun indüklediği klinik olarak trombosit kümelerinin gözlenmesi nedeniyle sitratlı ya da heparinli tüplerle yapılan eş zamanlı sayımlarda normal trombosit değerlerin saptanmasıyla doğrulanır.Ayrıca hematoloji analizörünün histogram verilerinde küme trombosit, trombosit satellitizmi (lökositlerin etrafına dizilme) veya dev trombosit (makrotrombosit) uyarı sinyalleri (flag) yer almıyorsa ve bu durum eş zamanlı yapılan periferik kan yaymasında hücresel kümelenmelerin görülmemesiyle de destekleniyorsa, klinik tablo "gerçek trombositopeni" olarak doğrulanır.

İleri ve ek tanısal incelemeler kapsamında; ayırıcı tanı ve etiyolojinin aydınlatılması amacıyla kan grubu, direkt coombs testi, retikülosit sayımı ve immünoglobulin düzeylerinin yanı sıra viral etkenler (Parvovirüs, CMV vb.) PCR yöntemiyle araştırılır. Klinik şüpheye göre tiroid fonksiyon testleri, antitiroid antikorları, TPO (trombopoetin) düzeyi ile ANA (antinükleer antikor), APLA (antifosfolipid antikorlar), ACA (antikardiyolipin antikor) ve lupus antikoagülanı (LAC) gibi otoimmüniteyi gösteren panellerin incelenmesi büyük önem taşır. ITP patofizyolojisinde rol oynayan trombosit membranına özgü otoantikorların gösterilmesinde günümüzde ELISA, RIA ve antikor saptamada en duyarlı/yaygın yöntem kabul edilen ancak kantitatif (sayısal) özelliği sınırlı olan MAIPA testi kullanılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen akım sitometrik testi birden fazla antikora eş zamanlı bakabilen hızlı ve yüksek tanısal değere sahip bir alternatif sunsa da yüksek maliyeti ve sınırlı erişimi nedeniyle rutin kullanımı kısıtlıdır. Bu otoantikorların tespiti hem hastalığın ayırt edilmesinde hem de uygulanan immün modülasyon tedavilerinin etkinliğinin izlenmesinde kritik bir kılavuzdur.

## B.Trombosit Fonksiyon Testleri ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tarihsel süreç in vivo kanama zamanı ölçümlerinden in vitro yöntemlere doğru belirgin bir evrim geçirmiştir. Geleneksel yöntemler olan Duke (normali <6 dakika, >10 dakika patolojik) ile IVY lanset veya template teknikleri (normali 1-6 dakika, >6 dakika patolojik), yerini çok daha hassas ve tekrarlanabilir in vitro sistemlere bırakmıştır. Bu kapsamda 1990'ların ortasında geliştirilen PFA-100 ve 2010'larda kullanıma giren PFA-200 sistemleri; Collagen-Epinefrin (CEPI), Collagen-ADP (CADP) ve ek olarak ADP-PGE1-$CaCl_2$ (PFA P2Y) kartuşlarını kullanarak primer adhezyon ve

agregasyonu değerlendirir. Normal koşullarda CEPI ve CADP kartuş kapama süreleri yaklaşık 80-150 saniye aralığında iken, 200-300 saniyenin üzerindeki değerler uzamış kabul edilir.

PFA testlerinin analitik güvenilirliği açısından preanalitik değişkenlerin yönetimi kritik önem taşır. Örnek tüpündeki sitrat oranı uygun olmalı ve numuneler alındıktan sonra en geç 4 saat içinde çalışılmalıdır. Tam kan sayımı parametrelerinden hematokritin %30'un altında olması veya trombosit sayısının 100.000/µL'nin altına düşmesi test sürelerini yalancı olarak uzatırken, yüksek hematokrit değerleri aksine ölçüm sürelerini kısaltır. Ayrıca O kan grubuna sahip bireylerde fizyolojik VWF düzeylerinin düşük olmasına bağlı uzamalar görülebilir. Aspirin, klopidogrel, NSAİ, anestezikler, kontrast maddeler, SSRI, beta-blokörler ve bazı antibiyotiklerin yanı sıra sarımsak, zencefil, yeşil çay (matcha), ginkgo biloba, ginseng ve çikolata gibi gıdalar da trombosit fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle ilgili ilaç ve takviyelerin testten en az 1 hafta önce kesilmesi gerekmektedir. Üremi, karaciğer yetmezliği ve kardiyopulmoner bypass gibi akkiz klinik durumlar da sonuçları etkileyebilmektedir.

PFA kartuş yanıtları hastalıkların ve antiplatelet ilaç kullanımının ayırt edilmesinde yol göstericidir. Yalnızca CEPI kartuşunda uzama görülürken CADP'nin normal kalması tipik olarak aspirin kullanımına işaret eder. Buna karşın Glanzmann Trombastenisi, Bernard-Soulier Sendromu, von Willebrand Hastalığı (VWH) ve Platelet Tipi VWH / Gri Platelet Sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda hem CEPI hem de CADP kartuş süreleri uzar. Klopidogrel etkisi PFA-200 P2Y kartuşu ile tespit edilebilirken, Dense Granül Defektlerinde değişken yanıtlar alınır; Scott Sendromunda ise PFA süreleri genellikle normaldir. Preoperatif PFA-100 kullanımı erişkin kardiyak cerrahide yararlı bir tarama aracı sunarken, nöroşirürji ve böbrek cerrahisinde yanıltıcı sonuçlara ve gereksiz antifibrinolitik (Transamin) tedavisine yol açabileceğinden rutin olarak önerilmez. Pediatrik popülasyonda ise çocukların trombositlerinin hiporeaktif olması nedeniyle kanama eğilimi erişkinlere göre daha fazladır; bu doğrultuda epistaksis, ekimoz, diş eti veya cerrahi kanama öyküsü bulunan çocuklarda preoperatif PFA-100 taraması VWH ve kalıtsal disfonksiyonları yakalamada oldukça faydalıdır. Kanama riskini değerlendirmede kullanılan kanama skorlama sistemlerinde (PBQ / ISTH-BAT), Türk çocuklarında VWH ve trombosit disfonksiyonları için patolojik sınır değeri ≥2 olarak tanımlanmıştır. Erişkin ISTH-BAT skorunda ise patolojik eşik değer erkeklerde ≥4, kadınlarda ≥6 olarak kabul edilmektedir.

Trombosit Agregasyon Paneli, LTA (Işık Transmitans Lumiagregometrisi) ve tam kanda impedans yöntemiyle çalışan Multiplate® sistemleri olmak üzere iki ana yöntemle gerçekleştirilir. LTA uygulamasında PRP (trombositten zengin plazma, 800 devirde 10 dakika) ve PPP (trombositten fakir plazma, 3000 devirde 10 dakika) kullanılır. Agonistlerden kollajen, araşidonik asit, trombin ve tromboksan A2 (TxA2) güçlü; ADP ve epinefrin ise zayıf agonistler sınıfındadır. Agregasyon profillerinde ristosetin yanıtı normalken ADP, epinefrin ve kollajene yanıtsızlık Glanzmann Trombastenisini; ristosetin yanıtının olmaması ancak diğer agonist yanıtlarının korunması Bernard-Soulier Sendromu veya VWH'yi gösterir. ADP ve epinefrinde ikinci dalganın azalması, kollajen ve araşidonik asit yanıtının bulunmaması ise depo havuzu defektleri veya aspirin benzeri salınım bozukluklarını yansıtır. Antiplatelet ilaç direncinin değerlendirilmesinde LTA'da ADP veya kollajen ile maksimum agregasyonun ≥%70 olması Aspirin direncini gösterir. Klopidogrel direnci ADP uyarılı agregasyon düzeyine göre %70-100 normal, %50-69 hafif disfonksiyon, %40-49 orta disfonksiyon ve ≤%39 ağır disfonksiyon olarak sınıflandırılır; ikili antiplatelet (Aspirin + Klopidogrel) tedavisinde ise ADP uyarılı yanıtın ≥%70 olması direnç göstergesidir. Tüm rutin testlerin normal sonuçlandığı şüpheli vakalarda ileri tanısal testler olarak akım sitometrisi (CD41, CD61, CD42b vb. membran glikoproteinlerinin analizi), moleküler genetik mutasyon analizleri ve granül yapılarının (dense/δ ve alfa/α) hücresel düzeyde incelenmesini sağlayan Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) kullanılır.

Sonuç olarak; primer hemostatik bozuklukların değerlendirilmesi için, en temel tanısal test olan tam kan sayımında trombositopeni saptanması durumunda, immün veya non-immün patolojilerin ayrımı için kapsamlı bir ayırıcı tanı algoritması düşünülmelidir. Bu süreçte, periferik kan yaymasında trombosit agregatlarının (kümeleşmelerinin) gösterilmesiyle psödotrombositopeni öncelikle ekarte edilmeli; anamnez ve fizik muayene bulgularında malignite şüphesi uyandıran kriterlerin varlığında ise kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Ek olarak, kronik seyrili trombositopenilerde konjenital-edinsel ayırımının doğru yapılabilmesi adına hastalar sendromik bulgular açısından taranmalı, edinsel etiyolojilerin aydınlatılması amacıyla ise spesifik ileri laboratuvar testleri planlanmalıdır.

Aksine, trombosit sayısının normal referans aralıklarda saptandığı klinik tablolarda, trombositlerin kantitatif yetersizliğe bağlı nedenler dışlanırken kalitatif trombosit fonksiyon bozukluklarının tespiti hedeflenmelidir. Bu doğrultuda, trombosit işlevsel kapasitesinin ve sekresyon/agregasyon kinetiğinin analizi amacıyla in vitro kanama zamanını yansıtan PFA-100 (Platelet Function Analyzer) ve trombosit agregometri panellerinin yanı sıra, ileri evre değerlendirmelerde akım sitometri ve moleküler/genetik testlerden yararlanılmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. Blood. 2022;140(6):542-55.
2. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. Eur J Intern Med. 2023; 108:18- 24.
3. Kirchmaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders. Transfus Med Hemother. 2010;37(5):237-46.
4. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. Semin Thromb Hemost.2016;42(3):292-305.
5. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia-A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. J ClinMed. 2021;10(4):594.
6. Dönmez E, Kaya Z. Interpretation of pseudothrombocytopenia using platelethistograms and flags in a hematology autoanalyzer in a healthy child: a casereport. Turk J Pediatr. 2024;66(5):666-71.
7. Gresele P, Falcinelli E, Bury L, et al. Association of laboratory test results with thebleeding history in patients with inherited platelet function disorders (the BleedingAssessment Tool- Laboratory tests substudy): communication from the Platelet Physiology ISTH-SSC. Res Pract Thromb Haemost. 2023;8(1):102305.
8. Alhaj D, Hagedorn N, Cuntz F, et al. ISTH bleeding assessment tool andplatelet function analyzer in children with mild inherited platelet function disorders.Eur J Haematol. 2024;113(1):54-65.

9. Shahbazi M, Ahmadinejad M, Teimourpour A. Utility of the international society on thrombosis and hemostasis-bleeding assessment tool in the diagnosis of patients who suspected of platelet function disorders. Blood Coagul Fibrinolysis. 2024;35(1):8-13.
10. Belen B, Kocak U, Isik M, et al. Evaluation of Pediatric Bleeding Questionnaire in Turkish Children With Von Willebrand Disease and Platelet Function Disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(6):565-9.
11. Allegra A, Cicero N, Mirabile G, Giorgianni CM, Gangemi S. Novel Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Immune Thrombocytopenia. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4438.
12. Kaya Z. Bernard-Soulier Syndrome: A Review of Epidemiology,Molecular Pathology, Clinical Features, Laboratory Diagnosis, and TherapeuticManagement. Semin Thromb Hemost. Published online August 27,2024.
13. Israels SJ. Laboratory testing for platelet function disorders. Int J Lab Hematol.2015;37.
14. Pai M, Wang G, Moffat KA, et al. Diagnostic usefulness of a lumi-aggregometer adenosine triphosphate release assay for the assessment of Platelet function disorders. Am J Clin Pathol. 2011;136(3):350-358.
15. Frelinger AL 3rd, Rivera J, Connor DE, et al. Consensus recommendations on flow cytometry for the assessment of inherited and acquired disorders of platelet number and function: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. J Thromb Haemost. 2021;19(12):3193- 202.
16. Mezzano D, Harrison P, Frelinger AL 3rd, et al. Expert opinion on the use of platelet secretion assay for the diagnosis of inherited platelet function disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. J Thromb Haemost. 2022;20(9):2127-35.
17. Kaya Z. Inherited platelet function disorder. Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics. 2014;7(2):34-40.

52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026, ANTALYA

# Bildiri Özetleri

## Başkanın Seçtikleri

**BS-01** **Referans Numarası : 453**

## PROSPEKTİF TÜRK LENFOMA VERİTABANI BİRİNCİ YIL VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ, THD-LENFOMA BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ORTAK ÇALIŞMASI

**Umut Yılmaz[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Murat Özbalak[3], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[4], Gökhan Sami Aydın[5], Fatma Arıkan[6], Selin Küçükyurt Kaya[7], Şükrü Tansuhan Çetiner[8], Cem Selim[9], Pınar Tığlıoğlu[10], Ebru Pekgüç[11], Emine Merve Savaş[12], Meral Uluköylü Mengüç[13], Fatma Tuğba Çatan Erdekli[14], Esra Terzi Demirsoy[15], Olgu Erkin Çınar[16], Deniz Gören[17], Zeynep Türkmen[18], Fatma Aykaş[19], Engin Kelkitli[20], Serhat Çelik[21], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Tuğba Mermer Aydın[2], Metban Mastanzade[3], Fehmi Hindilerden[5], Işık Atagündüz[6], Aytek Peker[7], Ünal Ataş[8], Rafiye Çiftçiler[9], Ahmet Şeyhanlı[12], Ümit Yavuz Malkan[14], İstemi Serin[18], Hüseyin Saffet Beköz[16], Volkan Karakuş[19], Simge Erdem[3], Emine Gültürk[5], Ozan Salim[8], Meltem Kurt Yüksel[21], Mehmet Turgut[20], Ahmet Kürşad Güneş[7], Ahmet Emre Eşkazan[1], Güray Saydam[2], Erman Öztürk[10], Tayfur Toptaş[6], İrfan Yavaşoğlu[4], Burhan Ferhanoğlu[11], Muhlis Cem Ar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[13], Özgür Mehtap[15]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi*
*[4]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[5]Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[7]Ankara Etlik Şehir Hastanesi*
*[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[9]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[10]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Şehir Hastanesi*
*[11]Amerikan Hastanesi*
*[12]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[13]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[14]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[15]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[16]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[17]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[18]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*
*[19]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[20]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[21]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Lenfoma biyolojisinin ve epidemiyolojik özelliklerinin coğrafi ve etnik değişkenlerle farklılık gösterdiği bilinmektedir. Klinik araştırmalarda daha az temsil edilen populasyonlarda lenfoma epidemiyolojisi, risk sınıflamaları, hastalığın doğal seyri, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçlarıyla ilgili bilgi sınırlıdır ve bu bilgiler çoğunlukla geriye dönük verilere dayanmaktadır. Türk Lenfoma Veritabanı, tıbbi literatürdeki bu eksikliklerin ele alınması, ülkemizde lenfomaların daha iyi anlaşılması ve karşılanmamış ihtiyaçların kanıt düzeyi yüksek, prospektif verilerle tanımlanması amacıyla 2025 yılında kurulmuştur.

Türk Hematoloji Derneğinin yürütücülüğüyle kurulan Türk Lenfoma Veritabanı, İtalya kökenli Angella Serra Araştırma Derneği'nin sağladığı teknik altyapı ve uluslarası kordinasyonla sürdürülen; İtalya, Ukrayna, Moldova, Romanya ve Kazakistan'ın da dahil olduğu uluslarası platformla işbirliği yapmaktadır. Bu abstraktta, Türk Lenfoma Veritabanı'nın ilk yıl verileri incelenerek ülkemizdeki olguların epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve erken dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

**Yöntem ve Amaçlar:** Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflandırmasında tanımlanan tüm lenfoma histolojik sınıflarına sahip hastaların ve kronik lenfoproliferatif bozuklukları olan hastaların ardışık olarak veritabanına kaydedilmesi planlanmıştır. Akut lösemiler (ALL, lenfoblastik lenfoma vb.) ve ilk lenfoma tanısı Ocak 2025 tarihinden öncesine uzanan hastalar veritabanının dışında bırakılmıştır. Uygun olgular prospektif olarak kaydedilmekte ve kurumsal protokollere göre uygulanan takip ve tedavi verileri sisteme işlenmektedir.

Kayıt esnasında tüm veriler anonimleştirilmekte ve kişisel tanımlayıcı nitelikte hiçbir bilgi veya görsel (görüntü, fotoğraf vb.) sisteme yüklenmemektedir. Veriler REDCap yazılımının 17.1.4 sürümünde kaydedilmekte ve saklanmakta olup, bu verilere yalnızca kullanıcı adı ve kişisel şifre ile korunan kayıtlı araştırmacılar erişebilmektedir. Tüm THD üyeleri veritabanına dahil olmak üzere davet edilmiştir. Tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formları alınmakta ve bu formlar yerel araştırmacılar tarafından saklanmaktadır. Kayıt çalışmasının protokolü, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu ilk yıl analizinde Türkiye'deki lenfoma olgularının epidemiyolojik, klinik, prognostik özelliklerinin tanımlayıcı verileriyle ilgili ortanca, çeyrekler arası aralık (IQR) ve frekans bilgileri sunulmuştur. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier yöntemi kullanılmış, sağkalım eğrileri ve 6 aylık sağkalım tahminleri bu analiz sonuçlarıyla ifade edilmiştir.

**Bulgular:** Türkiye'nin beş coğrafi bölgesini ve 10 ilini temsil eden 21 merkez veri girişi yapmaktadır. Analiz tarihinde 973 olgu kaydedilmiştir. Veritabanına katılan merkez sayısı Haziran 2026 – Ağustos 2026 arasında 11'den 21'e çıkmıştır. Olguların histolojik olarak dağılımı Şekil 1'de özetlenmiştir. 23 Temmuz 2026 itibariyle ortanca takip süresi 5,6 ay olup, tüm grup için tahmini 6 aylık toplam sağkalım (OS) %92,1'dir (Şekil 2) .

Büyük B Hücreli Lenfoma (BBHL) olguların %30,9'unu oluşturmaktadır. Difüz büyük B hücreli lenfoma, yüksek dereceli B hücreli lenfomalar, EBV+ BBHL, T hücre/histiyositten zengin B hücreli lenfoma, primer mediastinal lenfoma, folliküler büyük B hücreli lenfoma ve bacak tipi BBHL bu grupta sınıflandırılmıştır. Tanı anında ortanca yaş 61'dir (IQR: 47-71) ve hastaların %55,9'u erkektir. Olguların %35,1'inde ECOG≥ 2 ve %30.8'inde B semptomları bildirilmiştir. Evrelemede olguların %94,9'unda PET/BT kullanıldığı, ortanca SUVmax değeri 21,1 (IQR: 14,5-35,9) olduğu, hastaların %69,1'inin ileri evrede tanı aldığı belgelenmiştir. Olguların %19.3'ünde bulky kitle (>7.5 cm) saptanmış, %56,3'üne kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bunların %10'unda tutulum saptanmıştır. Sekonder MSS tutulumu %4,2 olguda tespit edilmiştir. Ekstranodal/ekstramedüller tutulum alanlarında en sık kortikal kemik (%14,6) ve gastrointestinal system görülmüştür (%12,6). Olguların %0,4'ünde HCV, %1,4'ünde HIV eşlik etmektedir. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru, olguların %48,2'sinde düşük risk (0-1), %36,9'unda orta risk (2-3) ve %15,3'ünde yüksek risk (4-5) olarak bildirilmiştir. Analiz tarihinde hastaların %75,4'ünün birinci basamak tedaviyi tamamladığı, bunların %9,2'sinde yan etki nedeniyle birinci sıra tedavinin erken sonlandırıldığı gözlenmiştir. R-CHOP (%70,9), DA-R-EPOCH (%10,2) ve R-miniCHOP (%9,3) en sık uygulanan tedavilerdir. İlk sıra tedaviyi tamamlayan olguların %73,3'ünde tam metabolik yanıt (TMY), %12,2'sinde kısmi yanıt (KY) sağlanmıştır. Olguların %17,6'sına MSS profilaksisi (%53,3'ü sadece intratekal), %7,1'ine konsolidasyon radyoterapisi verilmiştir. Ortanca 6,3 aylık takipte 33 OS ve 52 PFS olayı kaydedilmiştir. Tahmini 6 aylık OS ve PFS sırasıyla %89,7 ve %81,1'dir (Şekil 3). En sık ölüm nedenleri lenfoma progresyonu veya enfeksiyon olmuştur. Hayatını kaybeden 33 olgudan 23'ünde lenfoma progresyonu belgelenmiştir. Kurtarma tedavisine başlayan 31 olgu arasında 19'u rituksimab ile birlikte platin bazlı kemoterapi almış ve bunlardan sadece 5'i otolog nakle ilerleyebilmiştir.

Klasik Hodgkin Lenfoma (HL)olguların %17,4'ünü oluşturmaktadır. Tanı anında ortanca yaş 43,5'tir (IQR: 28-58). HL grubunda erkek hasta oranı %61,5'tir. Olguların %18'inde ECOG≥ 2 ve %45.1'inde B semptomları bildirilmiştir. Hastaların %58,4'ünde ileri evre hastalık ve %25,3'ünde ekstranodal tutulum tespit edilmiştir. Tanı anındaki PET/BT'de ortanca SUVmax değeri 13'tür (IQR: 10,2-16,9). Olguların %58,9'una kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bunların %7,5'inde tutulum saptanmıştır. En sık görülen ekstranodal/ekstramedüller tutulum alanları kortikal kemik (%13,1) ve karaciğerdir (%7,8). Olguların %3'ünde tanı anında hemofagositoz olduğu ve %0,6'sının HCV, %1,8'i ise HIV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Hastaların %58,8'i birinci basamak tedaviyi tamamlamış ve bunların %19,2'sinde birinci basamak tedavi yan etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır. İleri evre hastalıkta ABVD en sık tercih edilen protokol olmuş (%62,9), bunu BV-AVD (%24,7) izlemiştir. Birinci basamak tedaviyi tamamlayan olguların %80.1'inde TMY, %6,8'inde KY sağlanmış, %20,1'ine radyoterapi uygulanmıştır. Ortanca 4,6 aylık takipte 7 OS, 19 PFS olayı kaydedilmiştir. Tahmini 6 aylık OS ve PFS sırasıyla %93,6 ve %88,5'tir (Şekil 4). Kurtarma tedavisine başlayan 11 olgudan 5'ine bendamustin, 5'ine platin bazlı tedaviyle brentuksimab uygulanmış ve bu hastalardan 5'ine otolog nakil yapılmıştır.

Folliküler Lenfoma (FL) en yaygın indolen lenfoma olarak dikkat çekmektedir. Tüm lenfoma tanılarının %13,1'ini klasik FL (derece 1-3a) oluşturmaktadır. Tanı anında ortanca yaş 58 (IQR: 49-67) ve erkek hasta oranı %56,8 saptanmıştır. Tanı anında B semptomları %12,6 ve paraprotein %4.2 olguda saptanmıştır. Hastaların %75,2'sinde ileri evre hastalık ve %30,6'sında ekstranodal/ekstramedüller tutulum gösterilmiştir. Tanıdaki PET/BT'de ortanca SUVmax değeri 11 (IQR: 7,2-15) olup en sık görülen ekstranodal/ekstramedüller tutulum alanı kortikal kemiktir (%11,8). IPI skoru olguların %60,6'sında düşük risk (0-1), %34,6'sında orta risk (2-3) olarak belirlenmiştir. Kayıtlı 127 FL olgusunun 82'sinde birinci basamak tedaviye

başlanmıştır (6'sı radyoterapi). 27 hastada tedavisiz izlenmektedir. İlk sırad tedavide R-CHOP (%52,6) ve R-Bendamustin (%31,7) en sık uygulanmış rejimlerdir. Analiz tarihinde, hastaların %73,2'si birinci basamak tedaviyi tamamladığı ve %75,1'inde TMY, %16,1'inde KY'ye ulaşıldığı gözlenmiştir. Birinci basamak tedaviyi tamamlayan hastaların %41,3'ü idame tedavisi almaktadır. Ortanca 6,9 aylık takip süresinde 2 OS ve 8 PFS olayı kaydedilmiştir. Tahmini 6 aylık OS ve PFS sırasıyla %98 ve %95,4'tür (Şekil 3).

Kronik Lenfositik Lösemi tanısıyla 109 olgu kaydedilmiştir. KLL tanılarının %65,7'sini erkek hastalar oluşturmaktadır. Tanı anında ortanca yaş 65,5'tir (IQR: 59-73). RAI evrelemesine göre olguların %60,7'si evre 0-1, %16,9'u evre 2 ve %22,5'i tanı anında evre 3-4 hastalıktır. Olguların %68,6'sında lenf nodu tutulumu ve %29,5'inde splenomegali bildirilmiştir. Tanı anındaki ortanca lökosit (WBC) sayısı 21x10^9/L olup, olguların %29,1'i 50x10^9/L üzerinde lökosit sayısı ile başvurmuştur. Sırasıyla %20.6 ve %15,9 olguda anemi ve trombositopeni bildirilmiştir. PET/BT olguların %22,9'unda istenmiştir ve ortanca SUVmax değeri 3,5'tir (IQR: 2,7-5,1). Paraprotein %4,6 olguda gözlenmiştir. Kayıtlı 109 KLL olgusunun 30'unda birinci basamak tedaviye başlanmıştır. En sık uygulanan birinci basamak rejim Venetoklaks-obinutuzumab'dır (n:16). 10 hastaya R-bendamustin, iki hastaya rituksimab-venetoklaks ve iki hastaya akalabrutinib başlanmıştır. 53 hasta tedavisiz izlemle takibe alınmıştır. Tedavi başlananlarda yanıt oranı %70,6 olup, yedi olgu (R-bendamustin: 5, Ven-obi: 2) yan etkiler nedeniyle ilk sıra tedavi sonlandırılmıştır. Ortanca 8,2 aylık takip süresinde 5 OS ve 11 PFS olayı kaydedilmiştir ve tahmini 6 aylık OS ve PFS sırasıyla %90,1 ve %86,4'tür (Şekil 3). Sekiz olguya kurtarma rejimi başlanmıştır (7'si venetoklaks).

**Sonuç:** Türk Lenfoma Veritabanı'nın ilk yılında prospektif olarak 973 hasta kaydedilmiş ve takipleri devam etmektedir. Epidemiyolojik veriler batılı kaynaklara benzerlik göstermektedir. Yenilikçi tedavilere (bispesifik, CAR-T) ve klinik çalışmalara ulaşımın kısıtlı olduğu dikkat çekmektedir. 2027 yılında kayıtlı hasta sayısının ve merkez çeşitliliğin artması, kayıtlı hastaların takip sürelerinin uzamasıyla birlikte, Türkiye'de lenfoma biyolojisi ve yönetimiyle ilgili bilginin olgunlaşması ve karşılanmamış ihtiyaçların somut olarak tanımlanması hedeflenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Lenfoma, KLL, Hodgkin, Hodgkin-dışı, Veritabanı, Prospektif

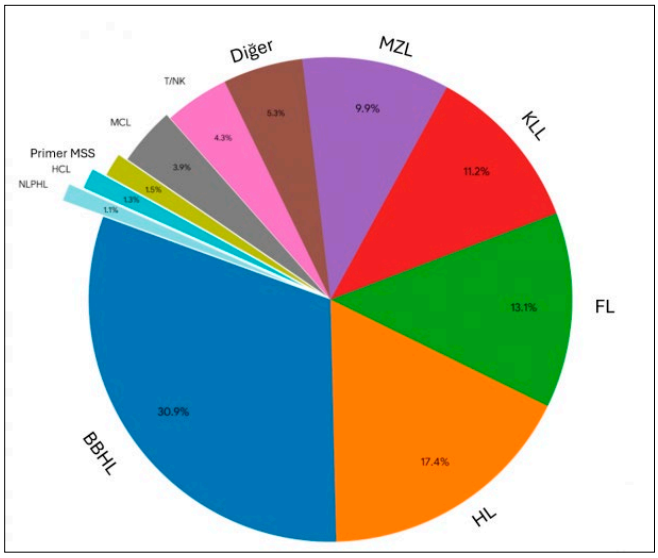
**Kaynaklar**

1- Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015;90(9):790-795. doi:10.1002/ajh.24086

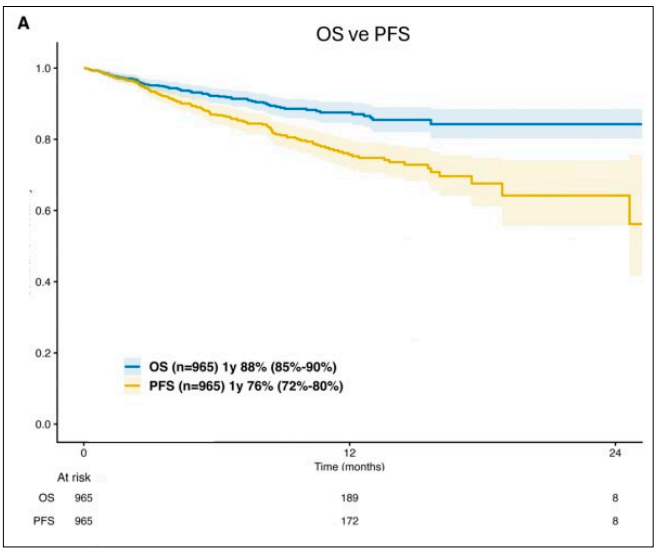
2- Cerhan JR, Maurer MJ, Link BK, et al. The Lymphoma Epidemiology of Outcomes cohort study: Design, baseline characteristics, and early outcomes. Am J Hematol. 2024;99(3):408-421. doi:10.1002/ajh.27202

3- Yılmaz U, Dal MS, Ulaş T, et al. A Large Room for Improvement in the Management of Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in Türkiye: Real-World Outcomes in a Setting Without Access to T-Cell Redirecting Therapies. Turk J Haematol. 2025;42(4):265-280. doi:10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0352

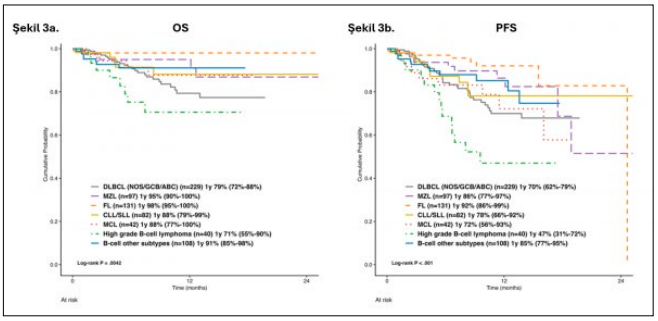
4- Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. Hematol Oncol. 2023;41(4):663-673. doi:10.1002/hon.3174



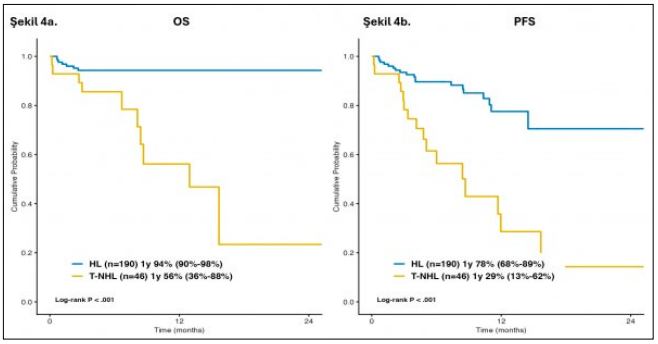

**Şekil 1.** Lenfoma tanılarının oransal dağılımı




**Şekil 2.** Erken dönem sağkalım eğrileri




**Şekil 3 B-NHL Sağkalım Eğrileri**




**Şekil 4.** HL ve T lenfoma Sağkalım Eğrileri

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**BS-02** **Referans Numarası: 256**

## MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SON ON YILDAKİ SONUÇLARI: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLER USTALIK SINIFI ULUSAL ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

**Olgu Erkin Çınar[1], Cemre Gönenç Arslan[2], Züleyha Can Erdi[3], Yüksel Aslı Öztürkmen[4], Hayrunnisa Albayrak[5], Seval Akpınar[6], Gülçin Miyase Sönmez[7], Gülten Korkmaz[8], Emel İşleyen Kaya[8], Zeynep Saraç Pehlivan[9], Şerife Emre[10], Salih Sertaç Durusoy[11], Ebru Kılıç Güneş[12], Gülsüm Akgün Çağlıyan[13], Nevin Alayvaz Aslan[13], Serhat Çelik[14], Tarık Onur Tiryaki[4], Ajda Güneş[15], Osman Kara[16], Beyza Oluk[17], Ayşegül Ezgi Çetin[18], Emel Gürkan[18], Emel Merve Yenihayat[17], Filiz Vural[15], Meltem Aylı[12], Mehmet Baysal[6], Mihriban Yıldırım[10], Gülşah Akyol[10], İpek Yönal Hindilerden[9], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[9], Gülsüm Özet[8], Ömer Ekinci[19], Mehmet Yılmaz[20], Esra Terzi Demirsoy[5], Ayfer Gedük[5], Emine Gültürk[21], Fehmi Hindilerden[21], Asena Dikyar[22], Şahika Zeynep Akı[22], Elçin Erdoğan Yücel[3], Zehra Narlı Özdemir[3], Oktay Bilgir[3], Filiz Yavaşoğlu[2], Eren Gündüz[2], Leylagül Kaynar[1], Meltem Kurt Yüksel[14]**

*[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[3]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[4]Şişli Hamidiye Etfal Eah Hematoloji Bölümü*
*[5]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[6]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[7]Siirt Eah Hematoloji Bölümü*
*[8]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[9]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü*
*[10]Kayseri Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[11]Bursa Medicana Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[12]Ankara Gülhane Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü*
*[13]Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[14]Ankara Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[15]Ege Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[16]Ataşehir Medicana Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[17]Kocaeli Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[18]Çukurova Üniversitesi Hematoloji Bölümü*
*[19]Şişli Kolan International Hospital Hematoloji Bölümü*
*[20]Gaziantep Sanko Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[21]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eah Hematoloji Bölümü*
*[22]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

**Giriş ve Amaç:** Multipl miyelom (MM) tedavisinde indüksiyon rejimleri, mobilizasyon stratejileri ve idame yaklaşımları son on yılda köklü biçimde değişmiş; anti-CD38 monoklonal antikor, proteozom inhibitörü ve immün modülatör ilaç içeren dörtlü rejimler nakle uygun yeni tanı hastalarda standart tedavi hâline gelmiştir (1,2). Otolog kök hücre nakli (OKİT) uygun hastalarda standart konsolidasyon olmayı sürdürmekte ve uluslararası kayıtlarda sonuçlar zaman içinde iyileşmektedir (3,4). Bu değişimlerin Türkiye'de OKİT yapılan hasta sonuçlarına yansıyıp yansımadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada ulusal çok merkezli kayıt verisiyle, ardışık nakil dönemleri arasında hasta özellikleri, uygulama örüntüsü ve sağkalım sonlanımlarının değişimini inceledik.

**Hastalar ve Yöntem:** Türk Hematoloji Derneği (THD) MM-OKİT Ulusal Kayıt Çalışması'na, THD e-posta listesi ve dijital kanallardan yapılan duyuru sonrası çalışmaya katılan 21 merkezden bildirilen ve 2015–2026 arasında ilk OKİT uygulanan 907 erişkin MM hastası retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar, nakil yılına göre indüksiyon ve idame tedavilerinin geri ödeme koşullarıyla hızlı değişiklik göstermesi ve COVID-19 pandemisi bağlamında üç döneme ayrıldı: 2015–2018 (n=159), 2019–2022 (n=329), 2023–2026 (n=419). OS ve PFS nakil tarihinden itibaren Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı, dönemler log-rank testiyle karşılaştırıldı. Nakil öncesi değişkenlerle çok değişkenli Cox modelleri kuruldu; nakil sonrası değişkenler (100. gün yanıtı, idame) immortal time bias'ı önlemek için 6. ay landmark analiziyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Medyan yaş 59,6 (IQR 53,0–65,0), %55,8 erkek, %25,2 ≥65 yaş; %82,4 upfront nakil. Ters Kaplan-Meier analizine göre medyan takip 37,2 ay idi. Tüm kohortta 5 yıllık OS %66,5, medyan PFS 37,0 ay ve 5 yıllık PFS %34,9 bulundu; medyan OS 115,2 ay olarak tahmin edilmekle birlikte bu noktada risk altındaki hasta sayısı 23'e indiğinden medyan OS'ye henüz güvenilir biçimde ulaşılamadı. 100. gün mortalitesi %2,9, 1 yıllık nakil ilişkili mortalite %4,7 idi. Nedeni bilinen 165 ölümün %50,3'ü enfeksiyon/sepsis, %37,6'sı miyelom progresyonu kaynaklı olarak kaydedildi. Uygulama örüntüsü belirgin değişiklik gösterdi: idame tedavi %24,7'den %88,4'e, nakil öncesi anti-CD38 maruziyeti %0,6'dan %16,9'a, PI+IMiD+deksametazon indüksiyonu %3,8'den %35,3'e yükseldi (tümü p<0,001).

OS dönemler arasında farklı değildi (3 yıllık OS %81,1 / %77,4 / %74,4; log-rank p=0,875). PFS son dönemde daha iyiydi (3 yıllık PFS %49,1 / %48,8 / %60,6; p=0,045) ve nakil öncesi risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra da korundu (2023–2026 vs 2015–2018 HR 0,67; %95 GA 0,50–0,90; p=0,008). Çok değişkenli modelde R-ISS III (OS HR 2,12), ECOG (OS HR 1,66/puan) ve ≥2 basamak tedavi (OS HR 1,50) bağımsız olumsuz belirteçlerdi. Altı ay landmark modelinde dönem etkisi kayboldu; idame almama (PFS HR 1,73) ve 100. günde <CR (PFS HR 1,79; her ikisi p<0,001) baskın belirleyicilerdi.

**Tartışma ve Sonuç:** Türkiye'de MM'de OKİT düşük erken mortaliteyle güvenle uygulanmaktadır; bununla birlikte 100. gün mortalitemiz (%2,9) uzman merkez serilerinde bildirilen ≤%1 düzeyinin üzerinde (3), 3 yıllık OS'imiz (%78,8) ise CIBMTR'nin otolog nakil için bildirdiği %82,6'nın (4) bir miktar gerisindedir. Ölüm nedeni analizimiz dikkat çekicidir: uluslararası kayıtlarda nakil sonrası ölümlerin çoğunluğu primer hastalığa bağlıyken (4), kohortumuzda enfeksiyon/sepsis miyelom progresyonunun önünde yer almıştır; bu bulgu nakil sonrası enfeksiyon izlemi, profilaksisi ve aşılama politikalarının ulusal ölçekte gözden geçirilmesi gereğine işaret eder.

PFS'teki iyileşme büyük ölçüde idame kullanımının yaygınlaşması ve daha derin yanıtla açıklanmıştır; OS'de fark izlenmemesi güncel dönemin kısa takip süresi ile ilişkili olabilir. Toplum düzeyinde SEER verisinde miyelom mortalitesi çalışmamızla aynı dönemde azalma eğilimi göstermektedir (5). 2019–2022 döneminin göreli kötü seyri, 2020 ve 2022 kohortlarında yoğunlaşan erken mortalite artışı ve enfeksiyöz ölümlerin bu dönemde zirve yapması (%60,3) ile pandemi etkisini düşündürmektedir (6,7,8); kaydımızda COVID-19 ayrı kodlanmadığından bu ilişki zamansal örüntüye dayalıdır.

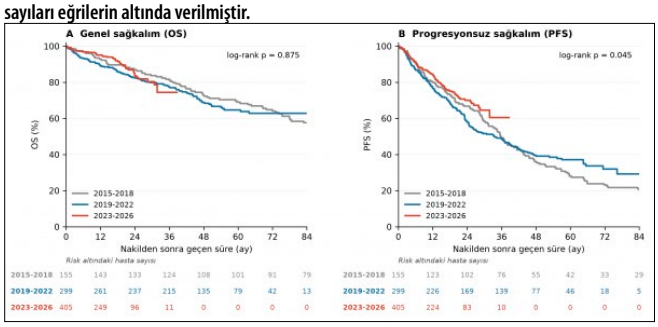
İdame kullanımı (%88,4) uluslararası standarda yaklaşmışken, birinci basamakta anti-CD38 kullanımının %16,9'da kalması ve indüksiyonun %57,7'sinin hâlâ PI+alkilleyici ajan temelli olması dikkat çekicidir; referans serilerde bu dönemde hastaların %74'ü PI+IMiD içeren üçlü tedavi almıştır (3). Dörtlü rejimlerin PFS ve MRD negatifliğinde tutarlı üstünlük sağladığı gösterilmişken (1,2,9), ülkemizde modern indüksiyon ve idame rejimlerine erişimin genişletilmesi ve erken mortalite risk faktörlerini daha iyi yönetecek eylem planlarının belirlenmesi OKİT sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşıyan somut hedeflerdir (10).

**Anahtar kelimeler:** multipl miyelom, otolog kök hücre nakli, progresyonsuz sağkalım, idame tedavi, ulusal kayıt

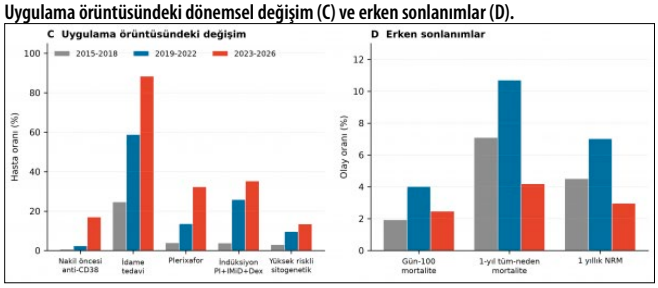
**Kaynaklar**

1. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;390(4):301-313.
2. Channar A, Naqvi SAA, Khan MA, et al. Efficacy and Safety of Quadruplet Therapy in Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Rep (Hoboken). 2025;8(4):e70171.
3. Trends in Outcomes After Upfront Autologous Transplant for Multiple Myeloma Over Three Decades. Transplant Cell Ther. 2024;30(8):772.e1-772.e11.
4. Current Activity Trends and Outcomes in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy: A Report from the CIBMTR. Transplant Cell Ther. 2025;31(8):505-532.
5. Targeted therapeutics and U.S. population-level mortality trends in multiple myeloma: A SEER-based analysis from 1975 to 2023. Oncotarget. 2026;17(1):216-225.
6. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Bone Marrow Transplant. 2025;60(4):519-528.
7. Ehsan H, Britt A, Voorhees PM, et al. Retrospective Review of Outcomes of Multiple Myeloma Patients With COVID-19 Infection (Two-Center Study). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(4):273-278.
8. Jin D, He J, Wu W, et al. Outcomes of COVID-19 in multiple myeloma patients treated with daratumumab. Cancer Sci. 2024;115(1):237-246.
9. Landgren O, Biran N, O'Donnell EK, et al. Current and future role of carfilzomib-based quadruplet combinations as therapy for newly diagnosed multiple myeloma. HemaSphere. 2025;9(7):e70178.
10. Tiwari B, Sapkota S. Optimising multiple myeloma therapy in resource-limited settings: current perspectives and challenges. Ecancermedicalscience. 2025;19:2005.

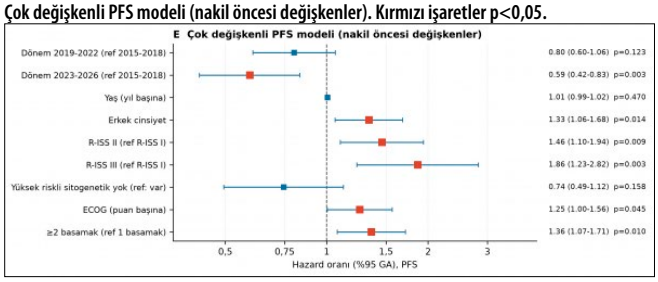
Dönemlere göre genel sağkalım (A) ve progresyonsuz sağkalım (B). Risk altındaki hasta sayıları eğrilerin altında verilmiştir.




Uygulama örüntüsündeki dönemsel değişim (C) ve erken sonlanımlar (D).




Çok değişkenli PFS modeli (nakil öncesi değişkenler). Kırmızı işaretler p<0,05.




Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**BS-03** **Referans Numarası : 420**

## MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞININ EPİTEL-MEZENKİMAL GEÇİŞ (EMT) İLİŞKİLİ GEN EKSPRESYON PROFİLİ İLE İLİŞKİSİ

**Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Fahir Özkalemkaş[2], Vildan Özkocaman[2], Tuba Ersal[2], Vildan Gürsoy[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Halime Sena Ekmekçi[3], Ayşen Sağanak[3], Elif Ertürk Bakır[4], Hülya Öztürk Nazlıoğlu[5], Oğuzhan Akgün[3], Ferda Arı[3]**

*[1]Bursa Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği*
*[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı*
*[4]Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu*
*[5]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı*

**Amaç:** Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, klinik ve moleküler açıdan heterojen bir hematolojik malignitedir. Plazmositomlar, MM'nin klinik seyrinde daha agresif ve invaziv bir fenotipi yansıtan, kemik iliği dışına veya kortikal kemiğin ötesine uzanan klonal plazma hücre kitleleridir ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. MM hücrelerinin adezyon, migrasyon ve invazyon kapasitesi kazanarak mikroçevreden bağımsızlaşması, epitel kökenli olmayan malignitelerde de tanımlanan epitel-mezenkimal geçiş (EMT) benzeri moleküler programları akla getirmektedir. Bu çalışmada, plazmositomu bulunan ve hiçbir kemik lezyonu ve plazmositomu bulunmayan MM olguları arasında EMT ile ilişkili gen ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi, bu iki fenotipi ayırt edebilecek potansiyel moleküler belirteçlerin araştırılması ve bulguların bağımsız transkriptomik verilerle doğrulanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada öncelikle MM'de EMT ile ilişkili aday genlerin belirlenmesi amacıyla KEGG, Gene Ontology (GO), Reactome, dbEMT2 ve EMTome veri tabanları tarandı ve EMT ile ilişkili gen veri seti oluşturuldu. EMT ilişkili genler arasından MM ile ilişkili adayların seçilmesi amacıyla NCBI GEO veri tabanındaki GSE125364 veri setinde yer alan 45 MM hastasına ait mRNA ekspresyon verileri analiz edildi. Diferansiyel ekspresyon analizi R ortamında DESeq2 paketi kullanılarak gerçekleştirildi ve FDR q<0,05 anlamlılık eşiği olarak kabul edildi. Diferansiyel eksprese olan moleküller EMT ilişkili veri seti ile karşılaştırıldı ve *degree scoring* yaklaşımı kullanılarak MM ile ilişkili en anlamlı 20 aday gen belirlendi.

Bu genlerin ekspresyon düzeyleri MM tanılı hastalarda, tanı anındaki parafine gömülü doku örneklerinde incelendi (n=80). Hastalar tanı anındaki klinik özelliklerine göre; paraossöz ve/veya ekstramedüller plazmositomu bulununan (n=40), plazmositom ve litik kemik lezyonu bulunmayan (n=40) olarak 2 ayrı gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki gen ekspresyon farklılıkları değerlendirildi ve plazmositomu olan hastaları ayırt etme performanslarının belirlenmesi amacıyla ROC eğrisi analizleri gerçekleştirildi. Bulguların bağımsız ve geniş ölçekli bir hasta kohortunda değerlendirilmesi amacıyla ayrıca MMRF-CoMMpass çalışmasına ait 995 MM hastasının RNA-sekans verileri analiz edildi.

**Bulgular:** Veri tabanlarının bütünleştirilmesi sonucunda EMT ile ilişkili 963 gen tanımlandı. GSE125364 veri setindeki 45 MM hastasına ait ekspresyon verilerinin analiz edilmesi ve elde edilen diferansiyel ekspresyon sonuçlarının EMT veri seti ile degree scoring yöntemiyle bütünleştirilmesi sonucunda CCL18, CXCL12, LOXL1, CDH1, ANGPTL4, VCAM1, FGFR1, FXYD3, CTNND1, KRT7, ITGA3, VIM, MAPK13, CDKN1A, RHOB, CAV1, LSR, IGF1, SDC1 ve PERP olmak üzere 20 aday gen belirlendi. Hasta örneklerinde gerçekleştirilen ekspresyon analizlerinde LSR, KRT7, CDH1, FXYD3, IGF1, CXCL12 ve CAV1 genlerinin plazmositomu bulunan ve bulunmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (p<0.05). Plazmositomu bulunan hastalarda IGF1 ve CXCL12 ekspresyonlarının arttığı, buna karşılık LSR, KRT7, CDH1, FXYD3 ve CAV1 ekspresyonlarının azaldığı belirlendi. ROC analizlerinde KRT7, CAV1, CXCL12 ve MAPK13 genlerinin plazmositomu bulunan hastaları anlamlı düzeyde ayırt edebildiği belirlendi. En yüksek AUC değeri KRT7 için saptanırken (AUC=0,800; %95 GA: 0,649–0,951; FDR p=0,026), CAV1 (AUC=0,787), CXCL12 (AUC=0,784) ve MAPK13 (AUC=0,759) için de anlamlı ayırt edici performans gözlendi. CAV1 %95 duyarlılık, CXCL12 %93,8 özgüllük ve MAPK13 %100 özgüllük gösterdi. MMRF-CoMMpass RNA-sekans verilerinde gerçekleştirilen bağımsız değerlendirmede ise özellikle KRT7 ve CXCL12 ekspresyonunun gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi, hasta örneklerinden elde edilen bulguları desteklemektedir.

**Tartışma:** Bulgularımız, MM'de plazmositom varlığı ile birlikte EMT ile ilişkili gen ekspresyon profilinde belirgin değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir. Özellikle CDH1, KRT7 ve CAV1 ekspresyonlarındaki azalma ile CXCL12 ve IGF1 ekspresyonlarındaki artış, hücre adezyonu, kemik iliği mikroçevresi ile etkileşim ve hücresel hareketlilikle ilişkili mekanizmaların plazmositom gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hematopoetik kökenli MM hücrelerinde klasik EMT'den ziyade EMT-benzeri moleküler bir programın, plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresinden bağımsızlaşarak invaziv bir fenotip kazanmasına ve plazmositom formasyonuna katkıda bulunabileceği değerlendirilmektedir. ROC analizlerinde KRT7, CAV1, CXCL12 ve MAPK13'ün anlamlı ayırt edici performans göstermesi, bu genlerin plazmositom gelişimi açısından potansiyel biyobelirteç adayları olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca KRT7 ve CXCL12 bulgularının bağımsız MMRF-CoMMpass kohortunda desteklenmesi, özellikle bu iki genin klinik ve biyolojik önemini güçlendirmektedir. Bununla birlikte, söz konusu belirteçlerin klinik kullanım potansiyelinin ortaya konabilmesi için daha geniş ve bağımsız hasta kohortlarında, plazmositomlu ve plazmositomsuz olguları ayrı ayrı içeren prospektif tasarımlarla doğrulanmaları gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, EMD (Ekstramedüller Hastalık), Plazmositom, Epitelyal- Mezenkimal Geçiş (EMT)

**Kaynaklar**

Abraham, J., Salama, N. N. ve Azab, A. K. (2015). The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma, 56(1), 26-33

American Cancer Society. (2016). Cancer facts & figures. American Cancer Society. Erişim adresi:

Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al. CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. Blood 2009;113:4341–51.

Barrio S,Stühmer T,Da-Viá M,et al. Spectrum and functionalvalidation of PSMB5mutations in multiple myeloma[J].Leukemia,2019,33(2):447-456

Bianchi, G., Richardson, P. G. ve Anderson, K. C. (2015). Perspectives Promising therapies in multiple myeloma. Bladé, J., Beksac, M., Caers, J., Jurczyszyn, A., von Lilienfeld-Toal, M., Moreau, P., Rasche, L., Rosiñol, L., Usmani, S. Z., Zamagni, E., & Richardson, P. (2022). Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood cancer journal, 12(3), 45. https://doi.org/10.1038/s41408-022-00643-3

**Tablo 1.** Plazmositomu olan ve olmayan multipl miyelom hastalarında EMT ilişkili gen ekspresyon farklılıkları ve ayırt edici performans

*Plazmositom (+) n = 40; Plazmositom (−) n = 40; tepken n = 80.*

| Gen | Fonksiyonel grup | p | AUC | Duyarlılık | Özgüllük |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Plazmositomda grupta ekspresyonu ARTAN genler*** | | | | | |
| CXCL12 | Kemokin / mikroçevre etkileşimi | < 0,05 | 0,784 | — | %93,8 |
| IGF1 | Büyüme faktörü sinyali | < 0,05 | AD | — | — |
| ***Plazmositomda grupta ekspresyonu AZALAN genler*** | | | | | |
| KRT7 | Epitelyal ara filaman | 0,026* | 0,800 | — | — |
| CAV1 | Kaveola / adezyon sinyali | < 0,05 | 0,787 | %95 | — |
| CDH1 | Hücre–hücre adezyonu (E-kaderin) | < 0,05 | AD | — | — |
| FXYD3 | İyon transport regülatörü | < 0,05 | AD | — | — |
| LSR | Sıkı bağlantı (tight junction) | < 0,05 | AD | — | — |
| ***Ekspresyon farkı anlamlı değil, ROC analizinde ayırt edici*** | | | | | |
| MAPK13 | MAPK sinyal yolağı | AD | 0,759 | — | %100 |

AD: anlamlı değil; AUC: eğri altında kalan alan; EMT: epitel–mezenkimal geçiş.
Tüm ekspresyon farklılıkları için p < 0,05. *KRT7 için FDR düzeltilmiş p değeri.
KRT7 ve CXCL12 bulguları bağımsız MMRF-CoMMpass kohortunda (n = 995) doğrulanmıştır.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-04** **Referans Numarası : 76**

## KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİDE BTK İNHİBİTÖRLERİNİN ÇOKLU İNHİBİTÖR RESEPTÖR EKSPRESE EDEN T HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ DOĞRUDAN ETKİLERİ

**Murat Özbalak[1,2], Fatih Akboğa[2], Ayşenur Kökoğlu[2], Metban Mastanzade[1], Simge Erdem[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Metin Yusuf Gelmez[2], Günnur Deniz[2], Suzan Çınar[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Kronik lenfositer lösemide (KLL) T hücreleri, birden fazla inhibitör reseptörün birlikte ekspresyonuyla karakterize işlev bozukluğu ve tükenmişlikle ilişkili yüzey belirteç artışı gösterebilir. Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörlerinin KLL'de T-hücre kompartımanını yeniden şekillendirdiği bilinmekle birlikte, bu değişimin ne ölçüde lösemik hücre yükünün azalmasından, ne ölçüde T hücreleri üzerindeki doğrudan ilaç etkilerinden kaynaklandığı açık değildir. Ayrıca interlökin-2 ile indüklenebilir T-hücre kinazı (ITK) üzerinde etkili BTK inhibitörleri ile daha seçici BTK inhibisyonunun çoklu inhibitör reseptör taşıyan T-hücre alt grupları üzerindeki etkileri farklılık gösterebilir.

**Amaç:** Bu çalışmada, tedavi almamış KLL hastalarından izole edilen CD3+ T hücrelerinde ibrutinib, akalabrutinib ve vecabrutinibin PD-1, TIM-3 ve TIGIT'i birlikte eksprese eden CD4+ ve CD8+ T-hücre alt grupları üzerindeki doğrudan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. İkincil olarak, ITK inhibisyon potansiyeli bulunan ibrutinib ve vecabrutinib ile ITK üzerindeki etkisi daha sınırlı olan akalabrutinibin oluşturduğu fenotipik değişiklikler karşılaştırıldı.

**Yöntem:** Çalışmaya daha önce tedavi almamış 12 KLL hastası ve 5 sağlıklı kontrol dahil edildi. Periferik kan mononükleer hücrelerinden negatif seçilim yöntemiyle izole edilen CD3+ T hücreleri, lösemik B hücrelerinin bulunmadığı bir kültür sisteminde değerlendirildi. Hücreler uyarılmamış koşulda veya CD3/CD28 aktivasyon boncukları ve IL-2 ile uyarılarak; ilaçsız ya da ibrutinib (1mM), akalabrutinib (1mM) veya vecabrutinib (1mM) varlığında beş gün süreyle kültürde bırakıldı. İbrutinib ve vecabrutinib ITK inhibisyon potansiyeli bulunan BTK inhibitörleri, akalabrutinib ise daha seçici BTK inhibisyonu koşulu olarak değerlendirildi. CD4+ ve CD8+ T-hücre kompartımanlarında PD-1, TIM-3 ve TIGIT ekspresyonu multiparametrik akım sitometrisiyle incelendi. PD-1+TIM-3+TIGIT+ hücrelerin sıklığı, sırasıyla toplam CD4+ veya CD8+ T hücreleri içindeki oran olarak hesaplandı. Koşullar arasındaki karşılaştırmalarda verilerin dağılımına göre tek yönlü varyans analizi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı; p<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** KLL hastalarına ait CD4+ T hücrelerinde uyarım, PD-1+TIM-3+TIGIT+ alt popülasyonunda belirgin ve örnekler arasında heterojen bir artışa yol açtı. Yalnızca uyarım uygulanan koşulla karşılaştırıldığında bu hücrelerin sıklığı ibrutinib varlığında anlamlı olarak azaldı (p=0,0043) (Şekil 1). Vecabrutinib altında da benzer yönde azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (p=0,0670). Akalabrutinib koşulunda ise üçlü pozitif CD4+ T hücreleri ibrutinib ve vecabrutinibe göre daha yüksek düzeylerde kalmakla birlikte, BTK inhibitörü uygulanan koşulların doğrudan karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KLL hastalarına ait CD8+ T hücrelerinde ilaçlar arasındaki ayrım daha belirgindi (Şekil 1). Uyarımla artan PD-1+TIM-3+TIGIT+ hücrelerin sıklığı hem ibrutinib (p=0,0177) hem de vecabrutinib (p=0,0030) varlığında azaldı. Buna karşılık akalabrutinib koşulunda üçlü pozitif hücreler görece korundu veya arttı. Akalabrutinib altındaki PD-1+TIM-3+TIGIT+ CD8+ T-hücre sıklığı, ibrutinib (p=0,0007) ve vecabrutinib (p=0,0040) koşullarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca akalabrutinib ile vecabrutinib arasındaki fark, tüm deney koşullarının birlikte değerlendirildiği analizde de anlamlıydı (p=0,0118). Uyarılmış koşulla akalabrutinib arasındaki fark ise istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı (p=0,0594).

Sağlıklı kontrollerde uyarım sonrasında üçlü pozitif CD8+ T hücrelerinde artış gözlendi (uyarılmamış koşula göre p=0,0129). İbrutinib ve vecabrutinib altında azalma, akalabrutinib altında ise görece korunma yönündeki dağılım KLL grubuyla benzer olmakla birlikte, örnek sayısının sınırlı olması nedeniyle ilaçlar arasındaki farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Sağlıklı kontrol CD4+ T hücrelerinde de uyarımla artış ve ibrutinib ile vecabrutinib altında azalma yönünde sayısal bir eğilim izlendi (Şekil 1).

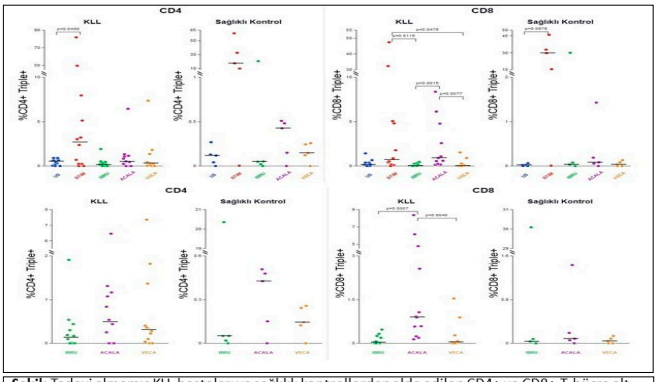
**Sonuç:** Lösemik B-hücre ve tümör yükündeki azalmanın dolaylı etkilerinden arındırılmış bu kültür modelinde, BTK inhibitörleri KLL kaynaklı T hücrelerinde çoklu inhibitör reseptör ekspresyonuyla tanımlanan fenotipleri ilaçlara göre farklı biçimde yeniden düzenledi. ITK inhibisyon potansiyeli bulunan ibrutinib ve vecabrutinib, özellikle CD8+ T-hücre kompartımanında PD-1+TIM-3+TIGIT+ hücreleri baskılarken, daha seçici BTK inhibitörü akalabrutinib bu alt popülasyonun görece korunması veya artışıyla ilişkiliydi. Bulgular, BTK inhibitörlerinin T-hücreleri üzerindeki doğrudan immün düzenleyici etkilerinin yalnızca BTK inhibisyonuyla açıklanamayabileceğini ve ITK üzerindeki ek etkinliğin çoklu inhibitör reseptör taşıyan T-hücre fenotiplerinin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, üçlü inhibitör reseptör ekspresyonu tükenmişlikle ilişkili bir fenotipi göstermekte olup, işlevsel tükenmişliğin kesin kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Bu ilaçlar arasındaki immünolojik farklılıkların KLL'de hücresel tedaviler, bispesifik antikorlar ve diğer bağışıklık temelli kombinasyonlar açısından klinik önemi daha geniş ve işlevsel doğrulama içeren çalışmalarla araştırılmalıdır.

**Destekler:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından tez projesi olarak (Proje No: 40638) ve araştırma projesi olarak (Proje No:41220, K12-149071) desteklenmiştir. Bu doktora tezi ayrıca T.C. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Başkanlığı (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı ve 1002-B Acil Destek Modülü (Proje No:324S940) kapsamında desteklenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositer lösemi, T-hücre tükenmişliği, BTK inhibitörleri, ITK, PD-1, TIM-3, TIGIT

**Kaynaklar**

1) Riches JC, et al. Blood. 2013;121:1612–1621.
2) van Bruggen JAC, et al. Blood. 2019;134:44–58.
3) Dubovsky JA, et al. Blood. 2013;122:2539–2549.
4) Jebaraj BMC, et al. Blood. 2022;139:859–875.
5) Blackburn SD, et al. Nat Immunol. 2009;10:29–37.
6) Beltra JC, et al. Immunity. 2020;52:825–841.e8.




**Şekil:** Tedavi almamış KLL hastaları ve sağlıklı kontrollerden elde edilen CD4+ ve CD8+ T-hücre alt gruplarında PD-1+TIM-3+TIGIT+ hücrelerin sıklıkları; uyarılmamış, uyarılmış ve BTK inhibitörü uygulanmış koşullar altında gösterilmektedir. Üst paneller tüm deney koşullarını, alt paneller ise yalnızca BTK inhibitörü uygulanan koşulları göstermektedir. İbrutinib ve vecabrutinib, ITK inhibisyon potansiyeli bulunan BTK inhibitörlerini; akalabrutinib ise daha seçici BTK inhibisyonu koşulunu temsil etmektedir. Her bir nokta ayrı bir örneği, yatay çizgiler ise medyan değerleri göstermektedir.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**BS-05** **Referans Numarası : 48**

## ULUSLARARASI METABOLİK PROGNOSTİK İNDEKSİNİN GERÇEK YAŞAMDA KAPSAMLI İNCELEMESİ : ÇOK MERKEZLİ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA KOHORT ANALİZİ

**Umut Yılmaz[1], Hülya Seymen[2], Bedriye Büşra Demirel[3], Gülin Uçmak[3], Mehmet Sinan Dal[3], Esra Terzi Demirsoy[4], Fatma Keklik Karadağ[5], Deniz Gören[6], Serkan İşgören[4], Tuğrul Elverdi[1], Fatih Tamer[5], Hayrunnisa Albayrak[4], Deniz Özmen[1], Ebru Pekgüç[7], Hakan Demir[4], Onur Erdem Şahin[1], Cengiz Demirkürek[7], Uğur Hatipoğlu[3], Ayşe Salihoğlu[1], Sinem Civriz Bozdağ[2], Olga Meltem Akay[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[8], Özgür Mehtap[4], Turgay Ulaş[3], Güray Saydam[5], Onur Demirkol[2], Fevzi Altuntaş[3,9], Burhan Ferhanoğlu[7]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi -*
*[3]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[6]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[7]Amerikan Hastanesi*
*[8]Yeditepe Üniversitesi Hematoloji Kliniği*
*[9]Ankara Yildirim Beyazit Universitesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Bugüne kadar, büyük B-hücreli lenfomada (BBHL) tanı anındaki riski değerlendirmek amacıyla çok sayıda prognostik model tasarlanmıştır. Ancak, BBHL'nin biyolojik heterojenitesi nedeniyle tüm hastalara uygun ideal bir model henüz bulunmamaktadır. Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), BBHL'de standart risk değerlendirme aracı olmayı devam etse de, klinik karar sürecine katkısı sınırlıdır. Uluslararası Metabolik Prognostik İndeks (IMPI), 2022 yılında BBHL'de risk sınıflandırmasını iyileştirmek amacıyla geliştirilmiş ve klinik çalışma popülasyonlarında IPI'den daha üstün performans göstermiştir. IMPI, toplam metabolik tümör hacmi (TMTV), yaş ve evre değişkenlerini kullanarak 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) olasılığını öngörmektedir. Sürekli bir değişken olması ve bireyselleştirilmiş veri sağlaması bakımından mevcut prognostik modeller arasında benzersiz olan IMPI, araştırma veya klinik uygulamaların gereksinimlerine göre esnek risk gruplarının tanımlanmasına olanak tanımakta ve aynı zamanda 3 yıllık PFS projeksiyonu sunmaktadır. Bununla birlikte, gerçek yaşam verilerinde IMPI'nin performansı beklenenden düşük bulunmuştur. Ancak, tedavi yoğunluğunun prognostik performansa etkisi, farklı risk tanımlarının uygulanabilirliği ve IMPI tarafından öngörülen 3 yıllık PFS'nin doğruluğu henüz araştırılmamıştır.

**Amaç ve Yöntem:** Bu çalışmada, IMPI'nin adapte edilebilen bir risk sınıflandırma aracı olarak rolü incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası olarak örneklem dağılımına göre önceden belirlenmiş dört farklı model değerlendirilmiştir: üçte birlik dilimler, %10–30–60 persentilleri, IMPI tarafından öngörülen 3 yıllık PFS aralıkları (>85, %85–75, %65–74,99 ve <%65) ve IPI örneklem boyutuna göre dağılım. İkincil sonlanım noktası, IMPI tarafından öngörülen 3 yıllık PFS ile klinik sonuçlardan hesaplanan tahmini 3 yıllık PFS arasındaki uyumun değerlendirilmesidir.

Gerçek yaşam BBHL kohortuna ait tedavi öncesi PET görüntüleri, nükleer tıp alanında deneyimli iki araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. TMTV, SUV 4,0 eşik değeri kullanılarak metabolik olarak aktif tüm lezyonların toplam hacmi şeklinde hesaplanmış, fizyolojik tutulum alanları segmentasyon işlemiyle analiz dışı bırakılmıştır.

Kohort, başlanan birinci basamak tedavi rejimine göre önceden tanımlanmış iki gruba ayrılmıştır. Standart tedavi grubu, tam doz R-CHOP veya daha yoğun rejimlerle tedaviye başlayan hastalarla sınırlandırılmıştır. Düşük yoğunluklu tedavi grubu ise azlatılmış dozlarda uygulanan R-CHOP (örneğin R-miniCHOP) veya antrasiklin içermeyen tedavi uygulanan hastaları kapsamıştır.

Risk sınıflandırma modellerinin (IPI ve IMPI kullanılarak oluşturulan önceden belirlenmiş dört yaklaşımın) ayırt edici performansı Harrell'in c-indeksi ile değerlendirilmiştir. IMPI tarafından öngörülen 3 yıllık PFS ile gözlenen 3 yıllık PFS tahminleri arasındaki uyum ise beşte birlik dilimler kullanılarak oluşturulan kalibrasyon grafikleri ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan altı merkezde 2014–2024 yılları arasında tanı alan toplam 967 BBHL olgusunun 904'ünde başlangıç PET görüntülemesi mevcuttu. Bunlardan 419 olgunun görüntülerine yeniden değerlendirme amacıyla ulaşılabilmiş, 382 olgu ise TMTV hesaplaması açısından teknik olarak uygun bulunarak çalışma popülasyonunu oluşturmuştur. Ortanca yaş 60 yıl olup, hastaların %51'i erkekti ve %80,9'u standart tedavi almıştı. Ortanca takip süresi 33 ay olarak saptandı. Ortanca TMTV 330 mL (çeyrekler arası aralık [IQR]: 75,1–927,2 mL) idi.

Düşük yoğunluklu tedavi alan hastalarda (n=73), IMPI önceden belirlenmiş risk sınıflandırma yaklaşımlarının hiçbirinde anlamlı risk ayrımı sağlayamadı (Şekil 1a, c-indeksi: 0,54; log-rank p>0,3).

Standart tedavi grubunda ise IMPI, önceden belirlenmiş dört risk sınıflandırma modelinin hepsinde (üçlük dilim, %10–30–60 persentilleri, tahmin aralıkları ve IPI dağılımı) IPI'den sayısal olarak daha iyi performans gösterdi. İlgili c-indeksi değerleri sırasıyla 0,664; 0,654; 0,670 ve 0,674 iken, IPI için bu değer 0,618 olarak bulundu (Şekil 1b-d).

Çalışma popülasyonunda IMPI tarafından öngörülen ortanca 3 yıllık PFS %78,4 (%95 GA: %75,0–80,5), klinik takiplerle hesaplanan tahmini 3 yıllık PFS %66,2 (%95 GA: %61,2–71,1) olarak hesaplandı. Beşlik dilimlerde analiz edilen kalibrasyon grafiklerinde (Şekil 1e) tutarlı orta düzeyde bir uyumsuzluk olduğu gözlendi. Tüm grup analizinde IMPI temelli beklentilerin klinik sonuçlara kıyasla iyimser olduğu saptandı.

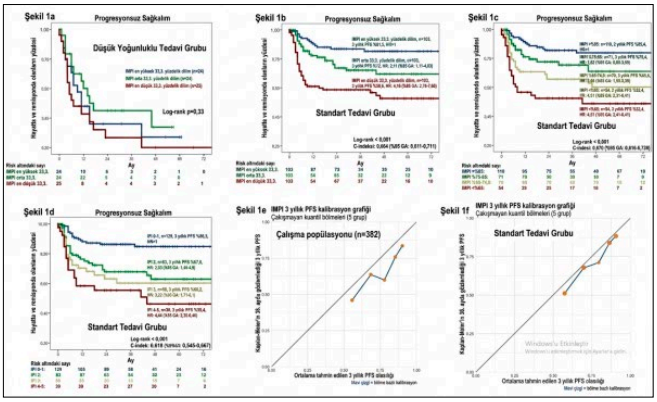
Standart tedavi grubunda IMPI ile gözlenen PFS oranları arasındaki uyumsuzluk sınırlıydı. Kalibrasyon grafiğinde her beş dilimlik grupta tutarlı ancak hafif düzeyde uyumsuzluk gözlendi (Şekil 1f). Bu grupta IMPI tarafından öngörülen ortanca 3 yıllık PFS %79,8 (%95 GA: %76,2–82,4), klinik takiplerle hesaplanan tahmini 3 yıllık PFS ise %72,7 (%95 GA: %67,5–77,8) olarak bulundu. Standart tedavi grubunda güven aralıklarının örtüştüğü ancak IMPI'nin iyimser tahmin yaptığını düşündüren bir eğilim saptandı.

**Sonuç:** Bu gerçek yaşam çalışmasında IMPI hesaplamasının uygulanabilir ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Kırılgan ve/veya ileri yaşlı hasta popülasyonunu temsil eden, tedaviye azaltılmış yoğunluklu rejimlerle başlanan hastalarda, IMPI hem risk sınıflandırmasında hem de 3 yıllık PFS tahmininde yetersiz kalmıştır. Buna karşın, standart yoğunlukta tedavi alan hastalarda IMPI temelli, farklı örneklem büyüklüklerine uyarlanabilen prognostik modeller, IPI'ye kıyasla daha başarılı ve klinik açıdan anlamlı bir risk sınıflandırması sağlamıştır. Bununla birlikte, IMPI tarafından öngörülen 3 yıllık PFS oranlarının gerçek yaşam koşullarında iyimser olabileceği görülmektedir. Bu nedenle, gerçek yaşam verilerinde kesin ve güvenilir bir 3-yıl PFS tahmini yapılabilmesi için ek doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** PET, Lenfoma, Metabolik Tümor Volümü, IMPI, DBBHL

**Kaynaklar**

1. Mikhaeel NG, Heymans MW, Eertink JJ, et al. Proposed New Dynamic Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: International Metabolic Prognostic Index. J Clin Oncol. 2022;40:2352-2360. doi:10.1200/JCO.21
2. Ikeda D, Oura M, Uehara A, et al. Real-world applicability of the International Metabolic Prognostic Index in DLBCL: a validation cohort study. Blood Adv. 2024;8(8):1893-1897. doi:10.1182/bloodadvances.2023012165
3. Vergote VKJ, Verhoef G, Janssens A, et al. International Metabolic Prognostic Index Is Superior to Other Metabolic Tumor Volume–Based Prognostication Methods in a Real-Life Cohort of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of Nuclear Medicine. 2024;65(12):1876-1883. doi:10.2967/jnumed.124.268152




**Şekil 1.**

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**BS-06** **Referans Numarası : 64**

## DÜŞÜK RİSKLİ MDS ANEMİSİNDE BRD4: HÜCRE BİLEŞİMİNDEN ARINDIRILMIŞ CD34+ GEN İMZASININ İŞARET ETTİĞİ HEDEF

**Ali Turunç[1], Ayşegül Ezgi Çetin[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Burak Demir[1]**

*[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye*

**Amaç:** Düşük riskli miyelodisplastik sendromda (MDS) aneminin nedeni etkisiz eritropoezdir. Kırmızı kan hücreleri olgunlaşamadan ölür. Bu hastalık grubunda anemi tedavisinde eritropoezi uyaran ilaçlar ile luspatersept dışında seçenek bulunmamaktadır [1].

Yeni ilaç adayı aramanın yaygın bir yolu vardır. Hastalığın gen imzası, binlerce ilacın hücrelerde yarattığı değişikliklerle karşılaştırılır. İmzayı tersine çeviren ilaç aday sayılır [2]. Bu yolun MDS'de yapısal bir zayıflığı vardır. İmza, kemik iliğinden ayrıştırılan CD34+ hücrelerden çıkarılır. Ancak bu hücre kümesindeki alt tiplerin oranı hastalarda ve sağlıklı kişilerde aynı değildir. Bu yüzden taramanın hastalığı mı, yoksa hücre karışımındaki kaymayı mı okuduğu belirsiz kalır.

Çalışmamızın üç amacı vardır. Birincisi, taramanın bilinen etkili ilaç sınıflarını yakalayıp yakalamadığını önceden tanımlanmış bir sınama yöntemiyle ölçmektir. İkincisi, sınama başarısız olursa nedenini sayılarla göstermektir. Üçüncüsü, düzeltilmiş imzayla taramayı yinelemektir.

**Yöntem:** Kemik iliği CD34+ hücrelerinin gen anlatım verileri üç bağımsız hasta grubundan alındı. Bunlar GSE19429 (103 hasta, 17 sağlıklı kişi) [3], GSE4619 (37 hasta, 11 sağlıklı kişi) [4] ve yalnızca doğrulamaya ayrılan GSE58831 (159 hasta, 17 sağlıklı kişi) [5] veri kümeleridir.

Her örnekte hücre alt tiplerinin göreli miktarı, o hücrelere özgü belirteç genlerin anlatımından öngörüldü [6]. Hasta ile sağlıklı kişi karşılaştırması iki kez yapıldı. İkinci karşılaştırmada hücre oranları eş değişken olarak eklendi.

İki imza clue.io L1000 kitaplığında ayrı ayrı sorgulandı. Her sorguda 136 bin ilaç uygulaması ve 155 bin gen değişikliği tarandı. İmzayı tersine çeviren uygulamalar en negatif yüzde beşlik dilim olarak tanımlandı. İlaç sınıfları Fisher testiyle sınandı.

Geçerlilik testi için üç bilinen etkili düzenek önceden belirlendi. Bunlar TGF-β/aktivin (luspatersept) [1,7], telomeraz (imetelstat) [8] ve Fas yolağı üzerinden programlı hücre ölümü (asunersept) düzenekleridir. Üçü de yakalanamazsa tarama geçersiz sayılacaktı. Adaylar ayrıca dört farklı süzgeçten geçirildi. Bu süzgeçler sınıf düzeyinde zenginleşme, kan kökenli hücrelerde geçerlilik, hedef genin susturulmasıyla doğrulanma ve ulaşılabilir dozda etki şeklindeydi.

**Bulgular:** Hasta CD34+ hücrelerinde B öncül hücreler üç grupta da belirgin biçimde azdı (Tablo 1, Şekil 1). Bu kayıp daha önce akım sitometrisiyle de gösterilmiştir [4].

Ham haldeki imzada anlamlı genlerin yüzde yirmisi B hücre gelişim genleriydi. Önceden belirlenen üç düzeneğin hiçbiri arka plan düzeyini aşamadı (Tablo 2). Nedenini gen düzeyindeki tarama ortaya koydu. Taranan 2.978 gen içinde imzayı en güçlü tersine çeviren gen, B hücre gelişiminin ana düzenleyicisi EBF1 idi (Şekil 2). Tarama hastalığı değil, hücre karışımındaki kaymayı okuyordu.

Hücre oranları eş değişken olarak eklendiğinde imzadaki B hücre geni oranı yüzde dörde indi ve 407 genlik yeni bir imza elde edildi. Bu imza, çözümlemeye hiç katılmayan bağımsız hasta grubunda doğrulandı (n=176). 515 genin 513'ü aynı yönde çıktı (yüzde 99,6, Şekil 4A).

İki sorgunun ilk 100 ilaç adayı yalnızca iki molekülde örtüşmekteydi. 12.723 molekülün sıralaması arasındaki uyum da düşük saptandı (Spearman rho=0,25, Şekil 3). Düzeltilmemiş bir tarama, uygulamada bambaşka bir aday listesi üretmektedir.

Düzeltilmiş imzanın iki ekseni vardır. Birincisi eritroid programdaki artıştır (hemoglobin genleri, hem sentezi, mitokondriye demir taşınması). İkincisi TGF-β yolağının kendi frenlerinin topluca kaybıdır (SMAD7, SKIL, SKI, PMEPA1, LDLRAD4) [7]. Ayrıca NR4A ailesi baskılıdır [9] (Şekil 4B-C).

Düzeltilmiş imzayla yinelenen tarama geçerlilik testini bu kez geçti. TGF-β/aktivin inhibitörleri ile Fas yolağı aktivatörleri arka plan düzeyinin iki katına çıktı. Ham taramanın tek bulgusu olan glukokortikoidler ise kayboldu (Tablo 2). Gen düzeyinde TGF-β reseptörünün (TGFBR1) susturulması artık imzayı tersine çeviriyordu.

Dört süzgeci birden geçen tek sınıf BET inhibitörleri oldu [10]. Statinler ile mTOR/PI3K inhibitörleri yalnızca ilk süzgeci geçti ve sonraki süzgeçlerde elendi.

Bu sinyal BET ailesine ve BRD4'e özgüdür. Bromodomaine bağlanan her molekülün ortak etkisi değildir. BET dışı bromodomain inhibitörleri arka plan düzeyinde kalmış, aradaki fark 13,3 kata ulaşmıştır (p<0,0001, Tablo 3). Genetik tarama aynı özgüllüğü verdi. BRD4 susturulması imzayı tersine çevirdi. BRD2, BRD3 ve BRDT susturulması ise etkisiz kaldı. BRD4'ün başlıca aracısı MYC de imzayı tersine çevirdi (Tablo 3).

Öngörümüz bağımsız klinik veriyle örtüşmektedir. Miyelofibrozis hastalarında yapılan MANIFEST-2 Faz-3 çalışmasında bir BET inhibitörü olan pelabresib eklenen hastalarda kemik iliğindeki eritroid öncül oranı yüzde 40,2'ye çıkmış, karşılaştırma kolunda yüzde 18,5'te kalmıştır. Aynı çalışmada hemoglobin yanıtı ikiye katlanmış ve anemi azalmıştır [11].

**Sonuç:** CD34+ gen imzasına dayanan ilaç adayı taramaları, hücre bileşimi düzeltilmeden yanlış yanıt vermektedir. Bu çalışma yanılgıyı göstermiş ve nedenini adlandırmıştır. Neden B öncül hücrelerin kaybıdır. En güçlü sahte aday EBF1'dir. İlk 100 adayın 98'i düzeltmeyle değişmiştir.

Aynı veride ve aynı yöntemde yapılan tek bir düzeltme, bilinen etkili düzenekleri yakalanır hale getirmiş ve sahte adayları elemiştir. Bu nedenle benzer çalışmalarda iki adımın zorunlu tutulmasını öneriyoruz. Birincisi hücre bileşimi düzeltmesidir. İkincisi bilinen etkili ilaçlarla yapılan geçerlilik testidir.

İmzada görülen TGF-β frenlerinin topluca kaybı, luspatersept deneyimiyle uyumludur [1,7]. Tedavi hedefi olarak, dört bağımsız kanıt katmanıyla desteklenen BRD4 öne çıkmıştır.

Klinik fırsat, hedefin değil hasta grubunun ve son noktanın değişmesindedir. BET inhibisyonu MDS'de daha önce yüksek riskli hastalarda denenmiş, güvenli bulunmuş, ancak yanıt sınırlı kalmıştır [12]. Bulgularımız ve MANIFEST-2'nin eritroid verileri [11] ise düşük riskli hastalarda anemi eksenini işaret etmektedir. Buna karşın bugün MDS'de sürdürülen bir BET inhibitörü çalışması yoktur. Belirlenmiş dozu ve MDS güvenlilik verisi bulunduğundan pelabresib bu boşluk için öncelikli ilaçtır. Başlıca çekince trombositopenidir.

**Kısıtlılıklar:** Çalışma yalnızca bilgisayar ortamında yürütülmüştür. Hücre oranları belirteç genlerden kestirilmiş, akım sitometrisiyle doğrulanmamıştır. Pelabresib ilaç kitaplığında bulunmadığından hedefi üzerinden önerilmiştir. İmzayı tersine çevirmek kısmen eritroid programı baskılamak anlamına gelebileceğinden adayların eritroid farklılaşma modellerinde sınanması gerekir.

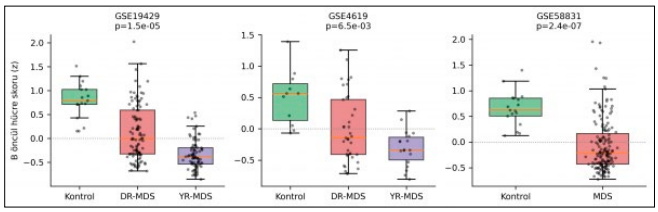
**Beyanlar:** Çalışmanın tümü Türkiye'de, yazarlarca yürütülmüştür. Kamuya açık ve kimliksizleştirilmiş veriler kullanıldığından etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam gerekmemiştir. Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Çalışma destek almamıştır.

**Anahtar kelimeler:** miyelodisplastik sendrom, anemi, ilaç yeniden konumlandırma, BRD4, BET inhibitörleri

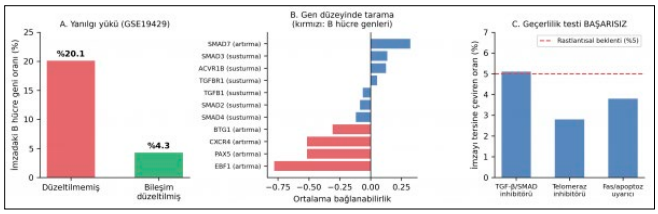
**Kaynaklar**

1. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, ve ark. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020;382(2):140-151.
2. Subramanian A, Narayan R, Corsello SM, ve ark. A Next Generation Connectivity Map: L1000 Platform and the First 1,000,000 Profiles. Cell. 2017;171(6):1437-1452.
3. Pellagatti A, Cazzola M, Giagounidis A, ve ark. Deregulated gene expression pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cells. Leukemia. 2010;24(4):756-64.
4. Sternberg A, Killick S, Littlewood T, ve ark. Evidence for reduced B-cell progenitors in early (low-risk) myelodysplastic syndrome. Blood. 2005;106(9):2982-91.
5. Gerstung M, Pellagatti A, Malcovati L, ve ark. Combining gene mutation with gene expression data improves outcome prediction in myelodysplastic syndromes. Nat Commun. 2015;6:5901.
6. Newman AM, Steen CB, Liu CL, ve ark. Determining cell type abundance and expression from bulk tissues with digital cytometry. Nat Biotechnol. 2019;37(7):773-782.
7. Zhou L, Nguyen AN, Sohal D, ve ark. Inhibition of the TGF-β receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. Blood. 2008;112(8):3434-43.
8. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, ve ark. Efficacy and safety of imetelstat in patients with IPSS-R low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (IMerge). Lancet. 2024;403(10423):249-260.

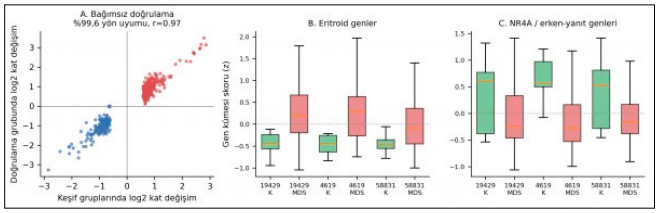
9. Mullican SE, Zhang S, Konopleva M, ve ark. Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and Nr4a1 leads to development of acute myeloid leukemia. Nat Med. 2007;13(6):730-5.
10. Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, ve ark. Selective inhibition of BET bromodomains. Nature. 2010;468(7327):1067-73.
11. Rampal RK, Grosicki S, Chraniuk D, ve ark. Pelabresib plus ruxolitinib for JAK inhibitor-naive myelofibrosis: a randomized phase 3 trial (MANIFEST-2). Nat Med. 2025;31(5):1531-1538.
12. Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, ve ark. Results from phase 1 of the MANIFEST clinical trial to evaluate the safety and tolerability of pelabresib in patients with myeloid malignancies. Leuk Lymphoma. 2024;65(4):503-510.



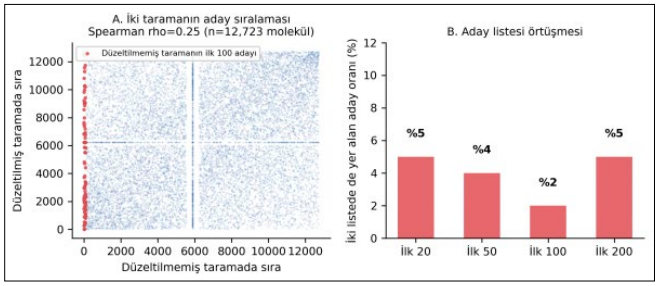

**Şekil 1.** Hasta CD34+ hücrelerinde B öncül hücre kaybı — üç bağımsız hasta grubu.




**Şekil 2.** Düzeltilmemiş taramanın sinyali B hücre kaybından geliyor. (A) İmzadaki B hücre geni oranı. (B) Gen düzeyinde tarama; EBF1 en güçlü tersine-çevirici. (C) Önceden belirlenen üç düzenek yakalanamadı.




**Şekil 3.** Düzeltmenin aday listesine etkisi. (A) İki taramanın sıralaması arasındaki uyum düşüktür; kırmızı noktalar düzeltilmemiş taramanın ilk 100 adayının düzeltilmiş taramadaki yerini gösterir. (B) İlk 100 adayın yalnızca 2'si her iki listede yer almaktadır.




**Şekil 4.** Düzeltilmiş imza. (A) Bağımsız hasta grubunda doğrulama. (B) Eritroid genler. (C) NR4A/erken-yanıt genleri.

**Tablo 1.** Hasta ve sağlıklı gruplarda B öncül hücre oranı

| *Veri kümesi* | *Hasta (n)* | *Sağlıklı (n)* | *B öncül hücre skoru farkı* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| GSE19429 | 103 | 17 | −1,4 (belirgin azalma) | 0,000015 |
| GSE4619 | 37 | 11 | −1,0 (belirgin azalma) | 0,0065 |
| GSE58831 (doğrulama) | 159 | 17 | −1,7 (belirgin azalma) | 0,00000024 |

**Tablo 2.** İlaç sınıflarının yakalanması, düzeltme öncesi ve sonrası

| *İlaç sınıfı* | *Taranan uygulama* | *Düzeltilmemiş imza* | *Düzeltilmiş imza* |
|---|---|---|---|
| TGF-β/aktivin inhibitörleri (luspatersept sınıfı) | 138 | %5,1, zenginleşme yok (OR=1,01) | %10,1, 2,2 kat zenginleşme (OR=2,15) |
| Fas yolağı aktivatörleri (asunersept sınıfı) | 239 | %3,8, arka planın altında (OR=0,67) | %10,9, 1,9 kat zenginleşme (OR=1,85) |
| Telomeraz inhibitörleri (imetelstat sınıfı) | 36 | %2,8, arka planın altında (OR=0,49) | %8,3, anlamlı değil (OR=1,37) |
| BET (bromodomain) inhibitörleri | 192 | %6,2, zenginleşme yok (OR=1,15) | %32,3, 7,3 kat zenginleşme (OR=7,31) |
| HDAC inhibitörleri | 656 | %5,6, zenginleşme yok (OR=1,03) | %10,5, 1,8 kat zenginleşme (OR=1,79) |
| Glukokortikoidler | 741 | %9,4, 1,8 kat zenginleşme (OR=1,82) | %1,6, arka planın altında (OR=0,24) |

**Tablo 3.** BRD4 hedefini destekleyen kanıt katmanları

| *Kanıt katmanı* | *Sonuç* |
|---|---|
| BET ailesini hedefleyen moleküller (7 molekül, 150 imza) | %40,0 tersine çevirici (rastlantısal beklenti %5,0) |
| BET dışı bromodomain inhibitörleri (BRD9, CBP/p300, BAZ2, 6 molekül, 42 imza) | %4,8, arka plan düzeyinde. Fark 13,3 kat (p<0,0001) |
| En güçlü tek moleküller | OTX-015 %61,5, I-BET-151 %45,5, PFI-1 %45,0, I-BET-762 %37,1 |

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**BS-07** **Referans Numarası : 391**

### Bİ-ALLELİK CSF3R İLİŞKİLİ AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ: ULUSAL KOHORT ÇALIŞMASI

**Deniz Yılmaz Karapınar[1], Nihal Karadaş[1], Tuğba Hilkay Karapınar[2], Mehmet Fatih Orhan[3], Ekrem Kayserili[4], Ayşenur Bahadır[5], Yeşim Oymak[2], Hatice Esra Durukan[1], Cihan Önder[1], Deniz Tuğcu[6], Alper Genç[7], Hüseyin Tokgöz[8], Arzu Akyay[9], Burak Durmaz[10], Derya Demir[11], Nazan Özsan[11], Ayşegül Ünüvar[6]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[2]İzmir Dr.behçet Uz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[3]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[4]Hasan Kalyoncu Üniversitesi Tıp Fakultesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[5]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[6]İstanbul Çapa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[7]Kayseri Erciyes Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[8]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[9]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[10]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd*
*[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Abd*

**Giriş:** Bi-allelik *CSF3R* eksikliği, ağır konjenital nötropeninin (AKN) son derece nadir bir nedenidir ve bu hastalığa ilişkin bilgiler çoğunlukla olgu sunumları ve küçük aile serileriyle sınırlıdır. Bu çalışmada, genetik olarak doğrulanmış çift allelik *CSF3R* varyantı bulunan hastaların klinik, hematolojik, genetik, kemik iliği, tedavi ve uzun dönem takip özelliklerinin tanımlanması amaçlandı.

**Metot:** Türkiye Ağır Konjenital Nötropeni Kayıt Sistemi kullanılarak ülke çapında, çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışması yürütüldü. Patojenik veya olası patojenik çift allelik *CSF3R* varyantları saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri, enfeksiyonları, kemik iliği bulguları, sitokin tedavilerine yanıtları ve uzun dönem sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** On bir akraba olmayan aileden toplam 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda kalıcı ağır nötropeni gözlendi; ancak klinik şiddet hastalar arasında belirgin farklılık gösterdi. Kemik iliği incelemelerinde granülopoezin korunduğu ve klasik erken promiyelosit-miyelosit maturasyon arestinin bulunmadığı saptandı. Altı farklı genotip tanımlandı. G-CSF tedavisine yanıt yanıtsızlıktan klinik olarak anlamlı hematolojik düzelmeye kadar değişkenlik gösterdi. G-CSF'e yanıt vermeyen bir hasta dahil olmak

üzere GM-CSF tedavisi uygulanan üç hastanın tümünde klinik yarar gözlendi. Medyan 82,6 aylık takipte hiçbir hastada miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi gelişmedi; genel sağkalım %93,8 idi.

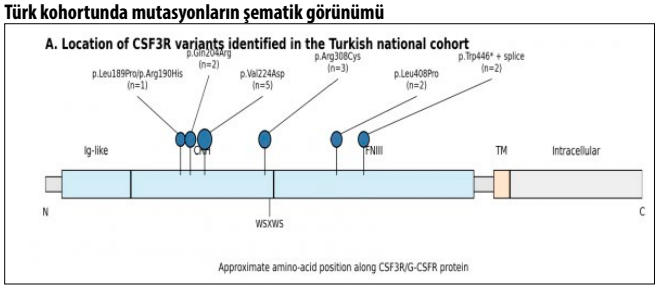
**Tartışma:** Bi-allelik *CSF3R* eksikliği, daha önce düşünülenden daha heterojen bir klinik tabloya sahiptir. G-CSF başlangıç tedavisi olarak kullanılmalı, yetersiz yanıt veren hastalarda GM-CSF, mevcutsa, düşünülmelidir. Tedavi ve uzun dönem izlem, yalnızca mutlak nötrofil sayısına değil, hastanın genel klinik fenotipine ve sitokin yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Ayrıca, erken moleküler tanı, özellikle akrabalık oranının yüksek olduğu toplumlarda, uygun tedavi seçimi ve genetik danışmanlık açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Bi-allelik CSF3R mutasyonu, konjenital nötropeni, GM-CSF

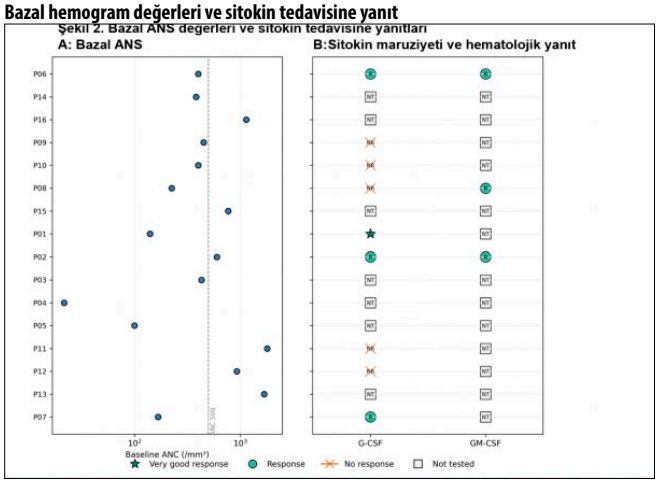
**Kaynaklar**


1. Arreba-Tutusaus P, Borbaran-Bravo N, Doll L, Ritter M, Kretschmer D, Haaf J, Hellmuth AS, Zeidler C, Klimiankou M, Welte K, Skokowa J. Inherited disorder of granulopoiesis: understanding pathogenesis to advance new therapies. Exp Hematol 2026;158:105418. Doi: 10.1016/j.exphem.2026.105418
2. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almedia A, Guardo D, Höglund P, Newburger PE, Plamblad J, Touw I, Zeidler C, Warren AJ, Dale DC, Welte K, Dufour C, Papadaki HA. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet: INNOCHRON COST Action. Hemasphere 2023;7:e872. doi:10.1097/HS9.0000000000000872.eCollection 2023 Apr
3. 20. Fioredda F, Spanoudakis M, Skokowa J, Tamary H, Faruggia P, Almedia A, Guardo D, Palmblad J, Höglund P, Touw IP, Zeidler C, Warren AJ, Csenar M, Skoetz N, Castagnola E, Ricci E, Dale DC, Newburger PE, Welte K, Papadaki HA, Dufour C. European guidleines on treatment and supportive measures in chronic neutropenias: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST action based on a systematic evidence review. Hemasphere 2025;9:e70113.doi:10.1002/hem3.70113. eCollection 2025 Apr


**Türk kohortunda mutasyonların şematik görünümü**




**Bazal hemogram değerleri ve sitokin tedavisine yanıt**






**BS-08** **Referans Numarası : 267**

## İLERİ YAŞ KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HEDEL12 PROGNOSTİK MODELİNİN VALİDASYONU

**Selin Küçükyurt Kaya[1], Oğuzhan Koca[2], Elif Koca[2], Umut Yılmaz[3], Ebru Sinem Bilgin[4], Turhan Köksal[4], Melis Mammacıoğlu[5], Serkan Akın[6], Ahmet Alparslan Ceran[7], Ahmet Kürşad Güneş[1], Mesut Ayer[5], İbrahim Barışta[6], Ahmet Şeyhanlı[7], Mehmet Sönmez[4], Ahmet Emre Eşkazan[3]**

*[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon*
*[5]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[6]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

**Giriş:** HEDEL12 (*Hodgkin Lymphoma Early Death in the Elderly within 12 months*) skoru, ileri evre klasik Hodgkin lenfoma tanılı (kHL) yaşlı hastalarda erken mortaliteyi öngörmek amacıyla yakın zamanda geliştirilmiştir. Skorda kadın cinsiyet, serum albümin düzeyinin <3,5 g/dL olması ve ECOG performans durumunun 2–4 olması koşulunda her bir parametreye birer puan verilmekte ve toplam skor 0 ile 3 arasında değişmektedir. Modelin orijinal çalışmasında hem internal hem de eksternal validasyonu yapılmış olmakla birlikte, farklı gerçek yaşam kohortlarında bağımsız olarak doğrulanması halen gereklidir. Bu çalışmada, HEDEL12 skorunun bağımsız bir kohortta eksternal validasyonunu yapmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu geriye dönük, çok merkezli çalışmaya erken evre olumsuz risk faktörü olan veya ileri evre kHL tanısı bulunan ≥60 yaş hastalar dahil edildi. HEDEL12 skorları orijinal modele göre hesaplandı ve hastalar düşük riskli (skor 0–1) ve yüksek riskli (skor 2–3) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birincil sonlanım noktası 12 aylık genel sağkalım (OS) olarak belirlendi. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle analiz edildi ve gruplar log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tehlike oranlarının (HR) hesaplanmasında Cox orantısal risk regresyon analizi kullanıldı; modelin ayırt edicilik performansı ise Harrell konkordans indeksi (C-index) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Altı merkezden toplam 190 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anındaki ortanca yaş 67 (aralık, 60–91) olup hastaların %9,5'i 80 yaş ve üzerindeydi (Tablo 1). Hastaların 85'i (%44,7) kadın, 62'si (%32,6) ECOG performans skoru ≥2 olan hastalardı. B semptomları hastaların %55,3'ünde, ekstranodal tutulum %30,0'ında ve *bulky* hastalık %4,7'sinde mevcuttu. Hastaların %58,4'ü (n=111) ileri evre, %41,6'sı (n=79) ise erken evre olumsuz risk faktörü olan hastalığa sahipti (Tablo 1).

Hastaların %71,6'sında en az bir, %46,3'ünde ise iki veya daha fazla komorbidite bulunmaktaydı; en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%58,1) ve diabetes mellitus (%43,4) idi. İleri evre hastalar IPS-3'e göre değerlendirildiğinde %78,4'ü orta, %21,6'sı yüksek risk grubunda yer alırken; IPS-7'ye göre hastaların %27,9'u düşük, %55,9'u orta ve %16,2'si yüksek risk grubundaydı (Tablo 1).

Birinci basamak tedavide hastaların %73,2'sine ABVD, %15,8'ine A-AVD uygulanırken, %18,4'ü konsolidatif radyoterapi almıştı. Yirmi üç hastada (%12,1) ise nükseden veya dirençli hastalık vardı.

Ortanca 23 aylık (çeyrekler arası aralık [IQR], 7–63) takip süresi sonunda 29 hasta (%15,3) ilk 12 ay içinde kaybedildi ve 12 aylık OS oranı %83,9 olarak saptandı. Erken ölümlerin başlıca nedenlerini lenfoma ile ilişkili olaylar ve tedaviye bağlı komplikasyonlar oluşturdu.

Bir hastada serum albümin düzeyi mevcut olmadığından, HEDEL12 skoru 189 hasta için hesaplanabildi. HEDEL12 skoruna göre 140 hasta (%74,1) düşük riskli (skor 0–1), 49 hasta (%25,9) ise yüksek riskli (skor 2–3) olarak sınıflandırıldı. On iki aylık OS oranları düşük ve yüksek riskli gruplarda sırasıyla %88,5 ve %70,0 idi ($p$<0,001) (Şekil 1). HEDEL12'ye göre yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda 12 aylık OS, düşük riskli hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı (log-rank $p$<0,001) (Şekil 1). Cox regresyon analizinde, HEDEL12 skorunun 2–3 olması, ilk 12 ay içindeki ölüm riskinde üç kattan fazla artışla ilişkili bulundu (HR 3,29; %95 güven aralığı [GA], 1,59–6,83; $p$=0,001). Ayrıca, HEDEL12 skoru OS açısından orta düzeyde ayırt edicilik performansı gösterdi (C-index 0,648; %95 GA, 0,558–0,737); bu bulgu, skorun erken mortalite riski yüksek hastaları ayırt edebilme yeteneğini desteklemekteydi.

HEDEL12 skorunun yanı sıra ileri evre hastalık (HR 3,020; %95 GA, 1,229–7,421; *p*=0,016), ekstranodal tutulum (HR 2,472; %95 GA, 1,192–5,125; *p*=0,015), hemoglobin <10,5 g/dL (HR 2,276; %95 GA, 1,094–4,733; *p*=0,028) ve lökosit sayısının >15×$10^9$/L olması (HR 3,599; %95 GA, 1,463–8,858; *p*=0,005) da daha kısa 12 aylık OS ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Orijinal HEDEL12 çalışmasının bulgularıyla uyumlu olarak, HEDEL12 skoru bağımsız, çok merkezli bir kohortta başarıyla valide edildi ve erken mortalite riski yüksek yaşlı kHL hastalarını güvenilir biçimde belirleyebildi. Bugüne kadar bildirilen en geniş HEDEL12 dış validasyon çalışması olan bu çalışmanın bulguları, HEDEL12 skorunun prognostik değerini ve farklı hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini destekleyen kanıtları güçlendirmekte ve rutin klinik uygulamada risk sınıflandırması amacıyla kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Klasik Hodgkin lenfoma; ileri yaş; HEDEL12; erken mortalite; prognostik model; eksternal validasyon.

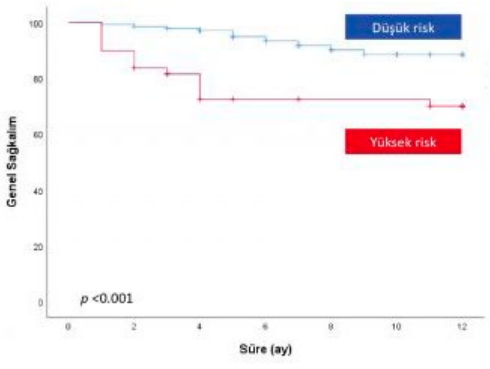
**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=190) (DM, diabetes mellitus; ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; HEDEL12, Yaşlı Hodgkin lenfoma hastalarında 12 ay içinde erken ölüm; HT, hipertansiyon; IPS, Uluslararası Prognostik Skor; KAH, koroner arter hastalığı; KBH,kronik böbrek hastalığı).

*Sadece ileri evre hastalarda hesaplanmıştır ve yüzdeler bu alt gruba göre elde edilmiştir (N=111)

**Sadece komorbiditesi olan hastalar üzerinden hesaplanmıştır ve yüzdeler bu alt gruba göre elde edilmiştir (N=136)

***HEDEL12 skoru 189 hastada hesaplanmıştır ve yüzdeler bu hasta sayısına göre hesaplanmıştır (N=189)

| Özellikler | Sonuç |
|---|---|
| **Cinsiyet, n (%)** | |
| Erkek | 105 (55.3) |
| Kadın | 85 (44.7) |
| **Tanı yaşı, yıl** | |
| Ortanca (aralık) | 67 (60 – 91) |
| **Yaş kategorileri, n (%)** | |
| ≥ 60 yaş | 126 (66.3) |
| ≥ 70 yaş | 46 (24.2) |
| ≥ 80 yaş | 18 (9.5) |
| **ECOG performans skoru, n (%)** | |
| 0-1 | 128 (67.4) |
| ≥2 | 62 (32.6) |
| **Evre, n (%)** | |
| Erken evre, olumsuz risk (Evre I-II) | 79 (41.6) |
| İleri evre (Evre III-IV) | 111 (58.4) |
| **İleri evre, n (%)*** | |
| IPS-3 | |
| 1 puan | 37 (33.3) |
| 2 puan | 50 (45.0) |
| 3 puan | 24 (21.6) |
| IPS-7 | |
| 1-2 puan | 31 (27.9) |
| 3-4 puan | 62 (55.9) |
| 5-7 puan | 18 (16.2) |
| **B semptomu, n (%)** | 105 (55.3) |
| **Bulky hastalık, n (%)** | 9 (4.7) |
| **Ekstranodal tutulum, n (%)** | 57 (30) |
| **Komorbiditeler, n (%)**** | 136 (71.6) |
| DM | 59 (43.4) |
| HT | 79 (58.1) |
| KAH | 30 (22.1) |
| KBH | 5 (3.7) |
| **≥2 komorbidite varlığı, n (%)** | 88 (46.3) |
| **HEDEL12, n (%)***** | |
| 0 puan | 55 (29.1) |
| 1 puan | 85 (45) |
| 2 puan | 40 (21.2) |
| 3 puan | 9 (4.7) |




**Şekil 1.** HEDEL12 risk gruplarına göre 12 aylık genel sağkalımın karşılaştırılması.

**Sekil 1**

52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026, ANTALYA

# Bildiri Özetleri

## Sözel Bildiriler

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-01** **Referans Numarası: 451**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## MASTOSİTOZ HASTALARINDA DİJİTAL PCR İLE SAPTANAN KIT D816V MUTASYON ALLEL YÜKÜNÜN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

**Hazel Taş[1], Aynur Dağlar Aday[2], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Ali Yılmaz Altay[4], Zeynep Yegin Katran[5], Osman Ozan Yegit[6], Derya Ünal[6], Semra Demir[6], Aslı Gelincik[6], Şükrü Öztürk[2], Simge Erdem[7]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Alerji Ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
*[6]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Alerji Ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[7]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Mastositoz, mast hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. *KIT* D816V mutasyonu sistemik mastositoz olgularının büyük çoğunluğunda saptanmakta olup mutasyon allel yükü hastalık yükü ve prognozla ilişkili önemli bir biyobelirteçtir. Konvansiyonel moleküler yöntemlerin duyarlılığı, özellikle düşük *KIT* D816V allel yüküne sahip olgularda sınırlı kalabilmektedir. Bu çalışmada, mastositoz hastalarında dijital PCR (dPCR) ile *KIT* D816V, D816H ve D816Y mutasyonlarının araştırılması; *KIT* D816V varyant allel frekansının (VAF) hastalık alt tipi, klinik ve laboratuvar özellikler ve sağkalımla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif analitik gözlemsel çalışmaya, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'nda DSÖ 2022 kriterlerine göre mastositoz tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri 124 hasta dahil edildi. Tanı sırasında alınan periferik kan örneklerinden izole edilerek -20°C'de saklanan DNA örneklerinde *KIT* D816V, D816H ve D816Y mutasyonları dPCR yöntemiyle (GeneMAP dKIT-D816 Digital PCR Kit, QuantStudio Absolute Q sistemi) analiz edildi. Üç hastada DNA materyalinin yetersiz olması nedeniyle dPCR analizi gerçekleştirilemedi ve moleküler analizler 121 hasta üzerinden yapıldı. Pozitif bölmelerden Poisson istatistiği ile mutlak kopya sayıları hesaplandı ve varyant allel frekansı (VAF) yüzdesi (mutant kopya sayısı/referans gen kopya sayısı) × 100 formülüyle belirlendi. dPCR sonuçları, aynı hastalarda daha önce rutin olarak çalışılmış *KIT* D816V PCR sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda uygun parametrik olmayan ve kategorik veri testleri, korelasyon analizinde Spearman testi ve yöntemler arası uyumun değerlendirilmesinde Kappa analizi kullanıldı. Mortalite ile ilişkili VAF eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi, sağkalım analizinde Kaplan–Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 25.0 ile gerçekleştirildi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı ve çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (Proje No: TTU-2025-41770).

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 63'ü (%50,8) erkek, 61'i (%49,2) kadın olup ortalama tanı yaşı 42,96±12,50 yıldı. Üç hastada DNA materyalinin yetersiz olması nedeniyle dPCR analizi gerçekleştirilemedi. dPCR ile değerlendirilebilen 121 hastanın 103'ünde (%85,1) *KIT* D816V pozitif, 18'inde (%14,9) negatif saptandı; medyan VAF %0,2 (0–31,4) idi. *KIT* D816V negatif olgularda ayrıca araştırılan D816H ve D816Y varyantlarının hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Rutin RT-PCR ile *KIT* D816V negatif bulunan 23 hastanın 11'inde (%47,8) dPCR ile mutasyon saptandı (Tablo 1).

dPCR analizi gerçekleştirilen hastalar kutanöz mastositoz (KM; n=22), ileri olmayan sistemik mastositoz (İSM/SSM; n=72) ve ileri sistemik mastositoz (ASM/SM-AHN/MHL; n=27) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. dPCR ile *KIT* D816V pozitiflik oranları KM, ileri olmayan SM ve ileri SM gruplarında sırasıyla %59,1, %94,4 ve %81,5 olup gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p<0,001) (Resim 1). Medyan *KIT* D816V VAF değerleri ise aynı gruplarda sırasıyla %0,025, %0,207 ve %0,862 olarak saptandı (p<0,001).

ROC analizinde mortalite ayrımı açısından KIT D816V VAF için optimal eşik değer %0,26 olarak belirlendi (AUC=0,623; %95 GA: 0,440–0,805; p=0,048; duyarlılık %68,8, özgüllük %65,1). Medyan 3 yıllık (1–26 yıl) takip süresinde 17 hasta eksitus oldu. VAF <%0,26 olan hastalarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %97,3 ve %94,5 iken, VAF ≥%0,26 olanlarda bu oranlar %88,6 ve %81,8 olarak saptandı; gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (log-rank p=0,049) (Resim 2). VAF ≥%0,26 olan hastalarda serum triptaz ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri daha yüksek; splenomegali, lenfadenopati ve gastrointestinal sistem semptomları daha sık saptandı (Tablo 2).

Literatürde prognostik eşik olarak bildirilen VAF ≥%2 kullanıldığında hemoglobin ve albümin düzeyleri daha düşük; ALP, β2-mikroglobulin ve inflamatuvar belirteçler daha yüksek bulundu. Gastrointestinal sistem semptomları, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve B semptomları da VAF ≥%2 olan hastalarda anlamlı olarak daha sıktı (Resim 3).

DSÖ 2022 kriterlerinde B bulgusu olarak kabul edilen VAF ≥%10 eşiği dikkate alındığında, İSM tanılı beş hastada ek bir B bulgusu saptandı ve iki hastanın SSM olarak yeniden sınıflandırılabileceği görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada dPCR ile mastositoz hastalarının %85,1'inde *KIT* D816V saptanmış ve rutin RT-PCR ile negatif bulunan 23 hastanın 11'inde (%47,8) dPCR ile mutasyon gösterilmiştir. Bu bulgular, dPCR'ın özellikle düşük allel yüküne sahip olgularda *KIT* D816V'nin saptanmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, rutin RT-PCR ile *KIT* D816V pozitif olan altı hastada dPCR ile mutasyon saptanamamıştır. Bu uyumsuzluğun uzun süreli örnek saklanmasına bağlı olası DNA degradasyonu ve/veya çok düşük allel yükü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

*KIT* D816V allel yükünün KM'den ileri SM'ye doğru artması ve yüksek VAF değerlerinin daha belirgin klinik ve laboratuvar hastalık özellikleriyle ilişkili bulunması, VAF'ın mastositozda hastalık yükünü yansıtan kantitatif bir biyobelirteç olarak önemini desteklemektedir. Mortalite ayrımı açısından belirlenen %0,26 VAF eşiği literatürde bildirilen eşik değerlerden daha düşük olmakla birlikte, bu farklılık çalışmanın tüm mastositoz alt tiplerini içeren heterojen kohort yapısı ve ileri hastalık grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir. AUC'nin 0,623 olması, VAF'ın tek başına güçlü bir ayırt edici belirteç olmadığını, ancak klinik ve laboratuvar özelliklerle birlikte prognostik değerlendirmeye katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. VAF ≥%2 olan hastalarda daha belirgin klinik ve laboratuvar hastalık özelliklerinin saptanması da yüksek allel yükü ile hastalık fenotipi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Klinik açıdan dikkat çekici olarak, DSÖ 2022 kriterlerinde B bulgusu olarak kabul edilen VAF ≥%10 eşiğinin değerlendirilmesi, beş İSM hastasında ek bir B bulgusunun tanımlanmasını sağlamış ve iki hastanın SSM olarak yeniden sınıflandırılabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, dPCR ile kantitatif *KIT* D816V analizi özellikle düşük allel yüklerinin saptanmasına katkı sağlamakta; VAF ise hastalık alt tipi, klinik fenotip ve sağkalımla ilişkili kantitatif bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bulgularımız, *KIT* D816V VAF'ın mastositozda hastalık yükünün değerlendirilmesi ve klinik risk sınıflamasında tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** sistemik mastositoz, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), allel frekansı, c-KIT proteini, mutasyon, prognoz

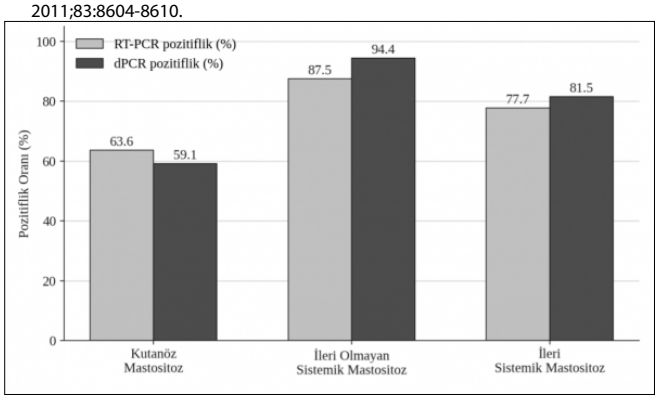
**Kaynaklar**

1. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, et al. Digital PCR: A Sensitive and Precise Method for KIT D816V Quantification in Mastocytosis. Clin Chem. 2018;64:547-555.
2. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, et al. Molecular quantification of tissue disease burden is a new biomarker and independent predictor of survival in mastocytosis. Haematologica. 2020;105:366-374.
3. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis. Allergy. 2014;69:810-813.
4. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1953-1963.
5. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. Am J Hematol. 2014;89:493-498.
6. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Frequency and prognostic impact of KIT and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. Blood. 2019;134:456-468.
7. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703-1719.

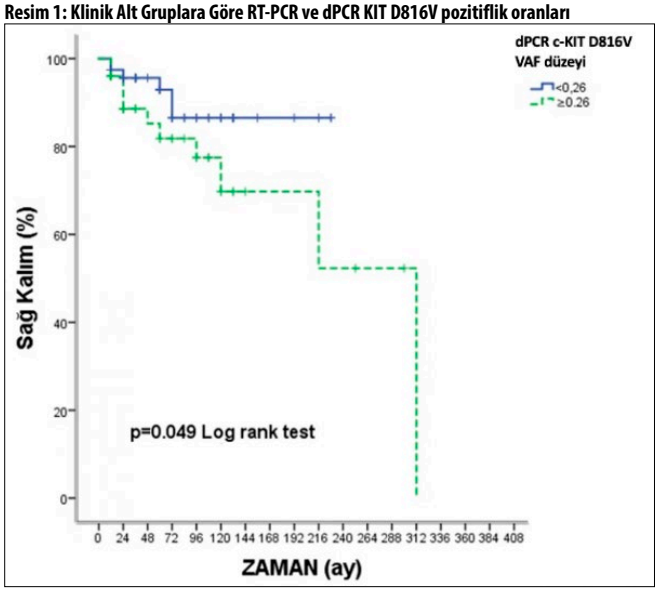
8. Cilloni D, Maffeo B, Savi A, et al. Detection of KIT Mutations in Systemic Mastocytosis: How, When, and Why. Int J Mol Sci. 2024;25:10885.

9. Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. Mod Pathol. 2015;28:1138-1149.

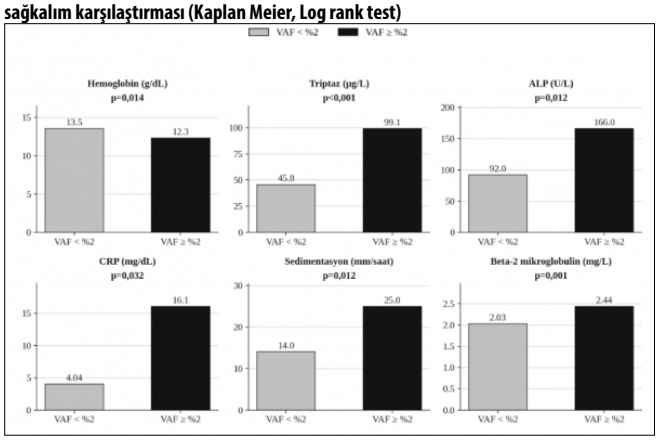
10. Hindson BJ, Ness KD, Masquelier DA, et al. High-Throughput Droplet Digital PCR System for Absolute Quantitation of DNA Copy Number. Anal Chem. 2011;83:8604-8610.




**Resim 1: Klinik Alt Gruplara Göre RT-PCR ve dPCR KIT D816V pozitiflik oranları**




**Resim 2: dPCR KIT D816V %0,26 VAF eşik değerine göre gruplanan hastalar arasındaki sağkalım karşılaştırması (Kaplan Meier, Log rank test)**




**Resim 3: KIT D816V VAF %2 Eşiğine Göre Ortalama Laboratuvar Değerleri Karşılaştırması (CRP:C-reaktif protein, ALP: Alkalen fosfataz)**

**Tablo 1.** Mastositoz hastalarında dPCR KIT D816V testinin RT-PCR testine göre uyum analizi

| | | RT-PCR | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Negatif | | Pozitif | | Total | |
| | | N | % | N | % | N | % |
| dPCR | Negatif | 12 | %52,2 | 6 | %6,1 | 18 | %14,9 |
| | Pozitif | 11 | %47,8 | 92 | %93,9 | 103 | %85,1 |
| Total | | 23 | %100 | 98 | %100 | 121 | %100 |

**Tablo 2.** dPCR KIT D816V %0,26 VAF eşik değerine göre anlamlı klinik ve laboratuvar farklılıklar

| *Parametre* | *<%0,26 VAF n=71* | *≥%0,26 VAF n=50* | *p değeri* |
|---|---|---|---|
| Triptaz (µg/L) Ort±SS (min-maks) | 21,8±24,6 (1,3-148) | 78,6±112,4 (4,2-486) | <0,001 |
| Alkalen fosfataz (U/L) Ort±SS (min-maks) | 88,11±51,35 (33-354) | 133,82±135,13 (42-781) | 0,046 |
| Splenomegali n (%) | 8 (11,3) | 13 (26,0) | 0,035 |
| Lenfadenopati n (%) | 3 (4,2) | 10 (20,0) | 0,008 |
| Gastrointestinal sistem semptom n (%) | 8 (11,3) | 20 (40,0) | <0,001 |
| Genel sağkalım (5 yıllık) (%) | 94,5 | 81,8 | 0,049 |

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-02** **Referans Numarası: 172**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*

### DALAK YANITI ELDE EDİLEN HASTALARDA RUKSOLİTİNİB İLE DAHA UZUN GENEL SAĞKALIM: HİDROKSİÜRE İLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

**Fatma Temiz[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuğcan Alp Kıvrak[3], Ünal Ataş[4], Baran Yavuz[5], Derya Demirtaş[1], Onur Kıvrak[3], Hayri Özsan[5], Ozan Salim[4], Işık Atagündüz[1], Muzaffer Demir[3], Ahmet Emre Eşkazan[2], Tayfur Toptaş[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Miyelofibroz (MF), splenomegali, konstitüsyonel semptomlar, sitopeniler ve azalmış sağkalım ile seyreden kronik bir miyeloproliferatif neoplazidir. JAK1/JAK2 inhibitörü ruksolitinib (RUX), MF'de splenomegali ve hastalık ilişkili semptomların kontrolünde standart tedavi seçeneklerinden biri olmakla birlikte, genel sağkalım üzerine etkisi sınırlıdır. Bu çalışmada, RUX ve hidroksiüre (HU) ile tedavi edilen MF hastalarında dalak yanıtı, genel sağkalım (OS), genel sağkalımın belirleyicileri ve güvenlilik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Türkiye'den beş merkezin katıldığı bu retrospektif çok merkezli çalışmada primer veya sekonder MF tanılı hastalar değerlendirildi. Demografik ve hastalık özellikleri, tedavi öyküsü, DIPSS-plus risk grubu, dalak yanıtı, OS ve tedavi sırasında bildirilen advers olaylar incelendi. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı; prognostik faktörler ve dalak yanıtının OS ile ilişkisi Cox regresyon modelleriyle analiz edildi.

**Bulgular:** Araştırmaya 95'i primer MF, 57'si sekonder MF olmak üzere toplam 152 hasta dahil edildi. Hastaların 85'i RUX, 67'si HU ile tedavi edilmişti. RUX grubunda 27 hastaya doğrudan RUX başlanmış, 55 hasta ise RUX öncesinde HU tedavisi almıştı. RUX grubundaki hastalar HU grubuna göre daha ileri yaştaydı (medyan 65,4'e karşı 60,7 yıl; p=0,014) ve başlangıç dalak boyutları daha büyüktü (210'a karşı 184 mm; p<0,001); MF alt tiplerinin dağılımı da gruplar arasında farklılık gösteriyordu (Tablo 1).

OS analizine dahil edilen 151 hastanın 104'ünde ölüm gözlendi. Medyan OS, HU ve RUX gruplarında sırasıyla 62,8 ay (%95 GA 52,9–139,0) ve 49,7 ay (%95 GA 40,1–60,5) idi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde RUX kullanımı daha yüksek mortalite hazardı ile ilişkiliydi (HR 1,52; p=0,039); ancak çok değişkenli analizde RUX ile OS arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı (HR 1,02; %95 GA 0,65–1,61; p=0,917) (Şekil 1). İleri yaş (HR 1,92/10 yıl; p<0,001), erkek cinsiyet (HR 1,83; p=0,004) ve daha büyük başlangıç dalak boyutu (HR 1,06/10 mm; p=0,040) daha kısa OS ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Primer MF hastalarında artan DIPSS-plus risk kategorisi de daha kısa OS ile ilişkiliydi (HR 1,43; p=0,040).

Tüm kohortta herhangi bir dalak küçülmesi, çok değişkenli analizde daha uzun OS ile ilişkiliydi (HR 0,62; %95 GA 0,39–0,98; p=0,041). RUX grubunda dalak küçülmesi olan hastaların medyan OS'si 56,3 ay, olmayanların ise 24,2 ay idi; dalak yanıtı daha uzun OS ile anlamlı olarak ilişkiliydi (HR 0,36; %95 GA 0,20–0,66; p<0,001) (Şekil 2). Bu ilişki primer MF'de (HR 0,32; %95 GA 0,13–0,81; p=0,016) ve sekonder MF'de (HR 0,32; %95 GA 0,12–0,81;

p=0,017) benzer şekilde gözlendi. Primer MF'de DIPSS-plus için yapılan ek düzeltme sonrasında da ilişki devam etti (HR 0,40; %95 GA 0,17–0,99; p=0,047). HU grubunda ise dalak yanıtı ile OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Dalak yanıtının OS ile ilişkisi tedavi gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi (etkileşim p=0,011).

En sık bildirilen advers olaylar HU altında anemi (%26,2), yorgunluk/asteni (%13,9) ve trombositopeni (%10,7); RUX altında ise anemi (%32,9), trombositopeni (%24,7) ve pnömoni (%8,2) idi.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çok merkezli gerçek yaşam çalışmasında RUX, HU'ya kıyasla daha belirgin dalak küçülmesi ile ilişkili bulunmasına karşın, başlangıçtaki hasta ve hastalık özellikleri dikkate alındığında iki tedavi arasında bağımsız bir OS farkı saptanmadı. Tek değişkenli analizde gözlenen sağkalım farkının çok değişkenli analiz sonrasında kaybolması, gerçek yaşamda tedavi seçiminin hasta özelliklerinden güçlü biçimde etkilendiğini ve tedaviler arasındaki sağkalım karşılaştırmalarında bu farklılıkların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. ERNEST çalışmasında RUX ile HU'ya kıyasla daha uzun OS bildirilmiş olmakla birlikte, hasta seçimi, tedavi sıralaması ve indeks zamanındaki farklılıklar gerçek yaşam çalışmalarındaki sonuçların heterojenliğine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, RUX tedavisi sırasında dalak küçülmesinin daha uzun OS ile ilişkili olmasıdır. Bu ilişki primer ve sekonder MF'de benzer yönde gözlenmiş, primer MF'de DIPSS-plus için ek düzeltme sonrasında da korunmuştur. Bulgularımız, COMFORT-I/II ortak analizinde RUX altında dalak küçülmesinin daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmasıyla uyumludur. Benzer şekilde MYNERVA gerçek yaşam çalışmasında da RUX ile elde edilen dalak yanıtının DIPSS'den bağımsız olarak daha iyi OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. RUX altında dalak yanıtı ile sağkalım arasındaki ilişkinin farklı klinik alt gruplarda tutarlı olması, dalak yanıtının gerçek yaşam pratiğinde prognostik bilgi taşıyabilecek bir tedavi yanıt göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Miyelofibroz, ruksolitinib, hidroksiüre, dalak yanıtı, genel sağkalım, gerçek yaşam verisi.

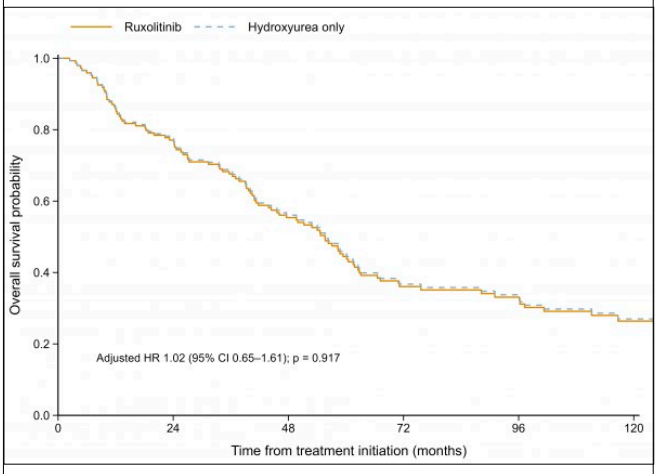
**Kaynaklar**

Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807.

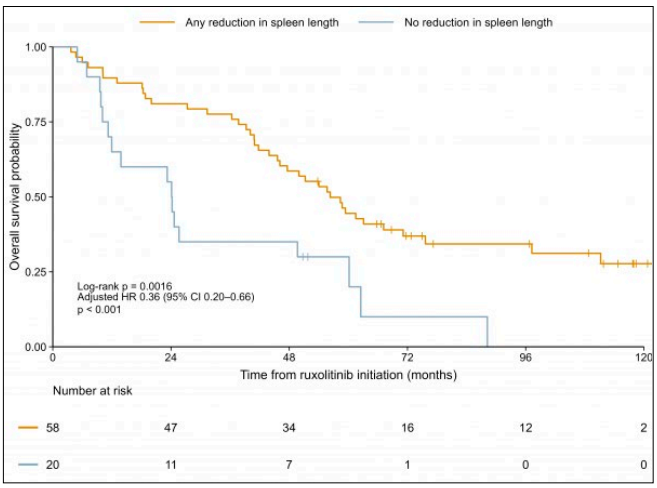
Guglielmelli P, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. Blood Adv. 2022;6(2):373-375. doi:10.1182/bloodadvances.2021006006.

Vannucchi AM, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Haematologica. 2015;100(9):1139-1145. doi:10.3324/haematol.2014.119545.

Coltro G, et al. Assessment of the efficacy and tolerability of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis patients in a real-life setting: An Italian MYNERVA Project. Cancer Med. 2023;12(7):8166-8171. doi:10.1002/cam4.5618.




**Şekil 1.** Ruksolitinib ve yalnızca hidroksiüre ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalım.




**Şekil 2.** Ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda dalak küçülmesine göre genel sağkalım.

**Tablo 1.** Ruksolitinib ve hidroksiüre tedavi gruplarının başlangıç klinik, hastalık ve moleküler özellikleri

| | *HU (n=67)* | *RUX (n=85)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Yaş, yıl, medyan (IQR) | 60,7 (53,0–70,6) | 65,4 (60,4–72,2) | 0,014 |
| Erkek cinsiyet, n (%) | 38 (56,7) | 53 (62,4) | 0,509 |
| MF alt tipi, n (%) | | | 0,006 |
| Primer MF | 48 (71,6) | 47 (55,3) | |
| Post-PV MF | 5 (7,5) | 23 (27,1) | |
| Post-ET MF | 14 (20,9) | 15 (17,6) | |
| DIPSS-plus risk kategorisi, n (%) | | | |
| Düşük | 11 (16,4) | 3 (3,5) | |
| Orta-1 | 26 (38,8) | 40 (47,1) | |
| Orta-2 | 25 (37,3) | 33 (38,8) | |
| Yüksek | 5 (7,5) | 9 (10,6) | |
| Başlangıç dalak uzunluğu, mm, medyan (IQR) | 184 (163–201) | 210 (185–230) | <0,001 |
| JAK2 V617F pozitifliği, n/N (%) | 40/60 (66,7) | 58/82 (70,7) | 0,714 |
| CALR pozitifliği, n/N (%) | 9/21 (42,9) | 12/28 (42,9) | 1,000 |
| Kompleks karyotip, n/N (%)* | 8/40 (20,0) | 9/46 (19,6) | 1,000 |

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-03** **Referans Numarası: 641**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİSİNİN TEK ALAN GÖRÜNTÜSÜNDEN KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ: DOĞRULANMIŞ LİF ÖLÇÜMÜNE DAYALI DİKKAT HARİTALARI VE DSÖ DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

**Eyüp Naci Tiftik[1], Sinan Mersin[1], Hüseyin Yanık[2], Evren Değirmenci[3], Bensu Beğenilmiş[3], Mehmet Yaldız[4], Muhammed Ay[4], Mahmut Bakır Koyuncu[1]**

*[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye*
*[2]Mersin Üniversitesi Uygulamalı Teknoloji Ve İşletmecilik Yüksekokulu, Bilişim Sistemleri Ve Teknolojileri Bölümü, Mersin*
*[3]Mersin Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Elektrik-elektronik Mühendisliği Bölümü, Mersin*
*[4]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin*

**Amaç:** Kemik iliği retikülin fibrozisinin derecelendirilmesi, Philadelphia-negatif miyeloproliferatif neoplazilerin (MPN) tanı ve prognozunda merkezi bir yer tutar: esansiyel trombositemi ile prefibrotik primer miyelofibrozis ayrımı büyük ölçüde MF-0/MF-1 sınırında yapılmakta, yüksek dereceler sitopeni ve kısalmış sağkalım ile ilişkilendirilmekte ve fibrozis yanıtı JAK inhibitörü tedavisi ile allojeneik nakil sonrası izlemde kullanılmaktadır. Bununla birlikte DSÖ/Avrupa konsensus derecesi, kesitin tamamının taranmasını gerektiren ve gözlemciler arası uyumu orta düzeyde kalan (κ 0,41–0,70) yarı-kantitatif bir görsel değerlendirmedir; değişkenliğin önemli bir bileşeninin nihai sınıflamadan çok tarama aşamasından — dikkatin tek bir belirgin odakta yoğunlaşması, periferik perivasküler ağın

gözden kaçması — kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, rutin uygulamada hasta başına elde edilen tek bir temsili görüntüden (i) lif dağılımının yoğunlaştığı bölgeleri patoloğa gösteren, ölçüm doğruluğu bilinen bir dikkat haritasının üretilebilirliğini ve (ii) bu tür bir görüntünün dört basamaklı DSÖ derecesini ne ölçüde yansıtabildiğini, çoklu karşılaştırma için düzeltilmiş bir değerlendirme protokolü ile incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezde MPN ve reaktif kemik iliği tanılarıyla değerlendirilen 56 hastanın Gomori gümüş boyalı trefin biyopsilerinden hasta başına bir temsili düşük büyütmeli alan fotoğraflandı. DSÖ derecesi, iki deneyimli hematopatolog tarafından kesitin tamamı değerlendirilerek konsensus ile belirlendi; görüntülenen alanlar derecelendirme sonrasında seçildi. Boya kalitesi, odaklanma ve doku oranına ilişkin önceden tanımlanmış kalite ölçütlerini 53 hasta karşıladı (MF-0: 13, MF-1: 11, MF-2: 15, MF-3: 14; Tablo 1). Her görüntüde ilik dokusu kemik, yağ ve lam zemininden ayrıldıktan sonra birbirinden bağımsız üç ölçüm yaklaşımı uygulandı: (A) konsensus ölçütlerindeki tanımların sayısal karşılıkları — birim test-çizgisi uzunluğu başına lif kesişimi ("yaygın kesişimler"), dallanma noktası yoğunluğu, lif kalınlığı (ince retikülin ağı ile kaba kolajen demetlerinin ayrımı) ve iliğin ≥%30'unu kaplayan en yüksek yoğunluk düzeyi; (B) yalnızca ince argirofilik fibrilleri seçen, deneysel miyelofibrozis modeli için yayımlanmış bir protokolden insan dokusuna uyarlanmış morfolojik maske; (D) önceden eğitilmiş bir derin öğrenme ağından elde edilen doku öznitelikleri. Lif tanıma doğruluğu, gerçek lif haritası tam olarak bilinen sentetik referans görüntüleri (fantomlar) üzerinde lif kalibresi ve boya şiddeti sistematik olarak değiştirilerek ölçüldü. Dikkat haritaları için her görüntü 576 yamaya bölündü ve en yüksek sıralı yamaların saptanan toplam lifin ne kadarını kapsadığı hesaplandı. Tanısal değer, hasta düzeyinde tekrarlı çapraz doğrulama ile dört-derece uyumu (karesel ağırlıklı κ, karışıklık matrisleri) ve klinik gerekçeyle önceden belirlenmiş ikili ayrım (düşük dereceli MF-0/1 ile belirgin MF-2/3 fibrozis; eğri altı alan, EAA) açısından değerlendirildi; her sonuç, etiket permütasyonu ile oluşturulan sıfır dağılımına karşı ve incelenen konfigürasyon sayısı için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yorumlandı. Çalışma Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (2026/202).

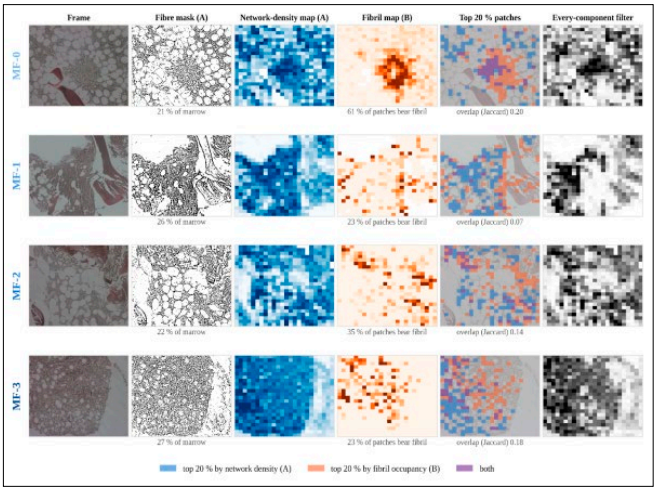
**Bulgular:** Görüntü analizi yazılımlarında retikülin ölçümü için yaygın olarak uygulanan, uzamış yapıları koruyup yuvarlak debrisi dışlayan şekil filtresinin, retikülinin ağ oluşturduğu — fibrozisin en ileri olduğu — bölgelerde ağın tamamını dışladığı gösterildi: gerçek lif alanının yalnızca %19'u tanınmaktaydı. Filtrenin yalnızca debris boyutundaki nesnelerle sınırlandırılması tanıma doğruluğunu Dice 0,04'ten 0,87'ye yükseltti ve ölçümü boya şiddetinden bağımsız hale getirdi. Fibril-özgül maskenin işaretlediği piksellerin %99,9'u gerçek life karşılık geliyordu. Hasta görüntülerinde fibril dağılımı belirgin biçimde heterojendi: en yüksek sıralı yamaların %20'si saptanan ince fibrilin %83'ünü, %8'i ise yarısını kapsıyordu (Şekil 1); tüm haritalar grafik işlemci gerektirmeksizin görüntü başına yaklaşık 5 saniyede üretildi. Konsensus ölçütlerinin sayısal karşılıkları arasında yalnızca maksimum kesişim yoğunluğu derece ile anlamlı bir artış gösterdi (ρ = 0,345; p = 0,011; MF-0 ile MF-3 arasında p = 0,037); görüntü analizi yazılımlarının çoğunun raporladığı lif alan yüzdesi ise derece ile ilişkili bulunmadı (ρ = 0,036) (Şekil 2). Buna karşın hiçbir yaklaşım klinik olarak kullanılabilir bir dört-derece uyumuna ulaşmadı (en yüksek κ 0,296; %95 GA 0,025–0,488). Karışıklık matrisleri bu değerin de sınırlı bir anlam taşıdığını ortaya koydu: en yüksek κ'ya ulaşan model hiçbir hastayı MF-1 veya MF-2'ye atamamış, ordinal ölçeği uç kategorilere indirgemişti; ara dereceleri kullanan modeller ise uç derecelerde doğruluk kaybetti (Tablo 2). Düşük dereceli ile belirgin fibrozis ayrımında üç bağımsız yaklaşım da grupları beklenen yönde sıraladı (EAA 0,59–0,69; derin öğrenme ile 0,71); ancak incelenen konfigürasyon sayısı için düzeltme uygulandığında hiçbiri şans düzeyinden anlamlı biçimde ayrılmadı (Şekil 3).

**Sonuç:** Farklı ölçüm ilkelerine dayanan üç bağımsız yaklaşımın aynı sınırlı sonuçta birleşmesi, kısıtlılığın algoritmadan çok materyalden kaynaklandığını düşündürmektedir: kesitin tamamı değerlendirilerek verilen bir derece, tek bir düşük büyütmeli alan tarafından temsil edilememektedir; kohort büyüklüğünün (n = 53) katkısı dışlanamamaktadır. Bulguların hematoloji uygulaması açısından üç çıkarımı vardır. Birincisi, tek bir temsili görüntüden otomatik MF derecesi öneren yaklaşımlar ihtiyatla değerlendirilmelidir; esansiyel trombositemi ile prefibrotik primer miyelofibrozis ayrımının yapıldığı MF-1 basamağı bu materyalden hiçbir yaklaşımla ayırt edilememiştir. İkincisi, yaygın kullanılan şekil filtresi ileri fibroziste ağ yapısını dışladığından, görüntü analizi yazılımlarıyla üretilen fibrozis skorlarının bu açıdan doğrulanması gerekmektedir. Üçüncüsü, tek alanın sağlayabildiği katkı, doğruluğu bilinen bir ölçüme dayanarak patoloğun dikkatini fibrilin yoğunlaştığı bölgelere yönlendiren bir haritadır; derecelendirme kararı patoloğa ait kalmak üzere, bu haritaların okuma süresi ve gözlemciler arası uyum üzerindeki etkisinin bir okuyucu çalışmasıyla ölçülmesi ve hasta başına çoklu alan ile alan düzeyinde derece içeren prospektif verilerin toplanması planlanmıştır.

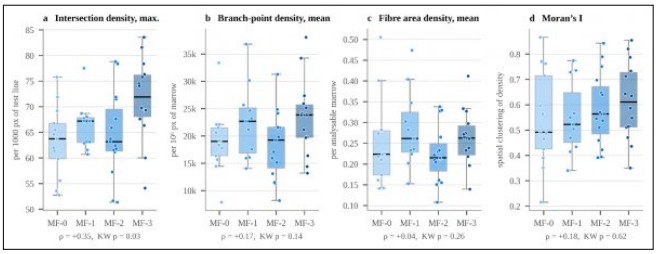
**Anahtar kelimeler:** miyeloproliferatif neoplazi; miyelofibrozis; retikülin fibrozisi; kemik iliği trefin biyopsisi; DSÖ derecelendirmesi; dijital patoloji; karar destek

**Kaynaklar**

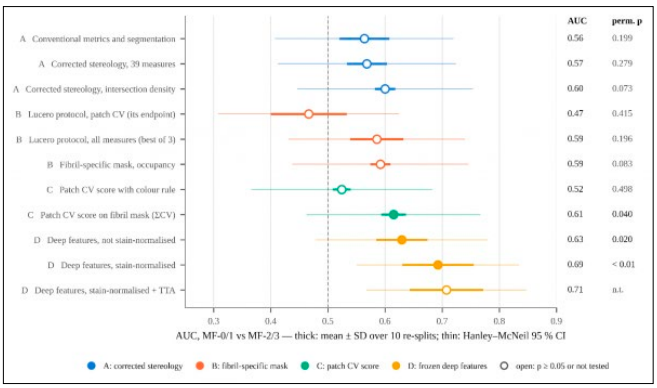
1. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005;90:1128-32.
2. Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, et al. Problems and pitfalls in grading of bone marrow fibrosis, collagen deposition and osteosclerosis—a consensus-based study. Histopathology 2016;68:905-15.
3. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol 2018;36:310-8.
4. Ryou H, Sirinukunwattana K, Aberdeen A, et al. Continuous Indexing of Fibrosis (CIF): improving the assessment of reticulin fibrosis in myeloproliferative neoplasms. Leukemia 2023;37:120-9.
5. D'Abbronzo G, D'Antonio A, Ronchi A, et al. Development of an automated artificial intelligence-based tool for reticulin fibrosis assessment in bone marrow biopsies. Virchows Arch 2025; doi:10.1007/s00428-025-04122-5.




**Şekil 1.** Her derecenin medyanına en yakın hastada dikkat haritaları. Sütunlar: orijinal görüntü; lif maskesi; retikülin ağının en yoğun olduğu bölgeler (A); ince fibrilin bulunduğu bölgeler (B); iki haritanın en yüksek %20'lik yamaları (mavi A, turuncu B, mor her ikisi); geleneksel şekil filtresiyle üretilen harita — ağ oluşturmuş bölgelerin silindiğine dikkat ediniz




**Şekil 2.** Konsensus ölçütlerinin sayısal karşılıklarının DSÖ derecesine göre dağılımı (hasta düzeyi, n = 53). Kutular medyan ve çeyrekler arası aralık; noktalar hastalar. Kesişim yoğunluğu dereceyle yükselirken lif alan yüzdesi yükselmemektedir.




**Şekil 3.** Düşük dereceli (MF-0/1) ve belirgin (MF-2/3) fibrozis ayrımında üç bağımsız yaklaşımın eğri altı alanları. Kalın çubuklar tekrarlar arası ± SS, ince çubuklar %95 güven aralığı; dolu işaretler düzeltilmemiş p < 0,05. Tüm yaklaşımlar aynı dar bantta toplanmaktadır.

**Tablo 1.** Çalışma kohortu: DSÖ/Avrupa konsensus derecesine göre hasta dağılımı ve kalite eşiği. Bir MF-3 hastası iki alanla temsil edildi ve tüm analizlerde tek hasta olarak ele alındı.

| *DSÖ derecesi* | *Tanım* | *Gönderilen görüntü* | *Dışlanan* | *Analiz edilen hasta* |
|---|---|---|---|---|
| MF-0 | Dağınık lineer retikülin, kesişim yok | 14 | 1 (odak dışı) | 13 |
| MF-1 | Çok sayıda kesişimli gevşek ağ | 13 | 2 (boya başarısızlığı) | 11 |
| MF-2 | Yaygın ve yoğun artış, yer yer kolajen | 15 | 0 | 15 |
| MF-3 | Yoğun artış, kaba kolajen demetleri | 14 | 0 | 14 |
| Toplam | | 57 | 3 | 53 |

**Tablo 2.** Tek alandan derece tahmini: üç bağımsız ölçüm yaklaşımının hasta düzeyinde çapraz doğrulama sonuçları (n = 53).

| *Yaklaşım* | *Ne Ölçer* | *κ (4 derece)* | *Ara derece doğru* | *Uç derece doğru* | *EAA (%95 GA)* |
|---|---|---|---|---|---|
| A – Geleneksel lif alan yüzdesi | Maske üzerindeki lif alanı, geleneksel şekil filtresi | 0,04 | 14/26 | 5/27 | 0,56 (0,41–0,72) |
| A – Kesişim yoğunluğu (düzeltilmiş) | "Yaygın kesişimler" ifadesinin sayısal karşılığı | 0,30 | 0/26 | 20/27 | 0,60 (0,45–0,75 |
| B – Fibril-özgül maske | İnce argirofilik fibril doluluğu | 0,09 | 0/26 | - | 0,59 (0,44–0,75) |
| D – Derin öğrenme (boya normalize) | Öğrenilmiş doku özellikleri | 0,26 | 6/26 | 14/27 | 0,69 (0,55–0,83) |
| Çoğunluk sınıfı (MF-2) | Referans | 0,00 | 15/26 | 0/27 | 0,50 |

κ: karesel ağırlıklı kappa (dört derece); ara derece: MF-1/MF-2 hastalarından (n = 26) doğru atanan sayı; uç derece: MF-0/MF-3 hastalarından (n = 27) doğru atanan sayı; EAA: düşük dereceli (MF-0/1) ve belirgin (MF-2/3) fibrozis ayrımı için eğri altı alan, Hanley–McNeil %95 GA ile. Tüm konfigürasyonlar için düzeltilmiş anlamlılık eşiğini hiçbir satır geçmemiştir.

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-04** **Referans Numarası: 569**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ESANSİYEL TROMBOSİTEMİYİ TAKLİT EDEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ: ÇOK MERKEZLİ KOHORTTA İZOLE TROMBOSİTOZUN SIKLIĞI, FENOTİPİ VE MOLEKÜLER YANITI

**Fatih Yaman[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Güleycan Parça[3], Güldane Zülfeliyeva[4], Ezel Elgün[2], Betül Güler[2], Vildan Özkocaman[2], Vedat Aslan[3], Ömür Gökmen Sevindik[5], Fatma Keklik Karadağ[6], Erdal Kurtoğlu[3], Güray Saydam[7], Hava Üsküdar Teke[8], Fahir Özkalemkaş[2], Ahmet Emre Eşkazan[4], Volkan Karakuş[3]**

*[1]Tokat Devlet Hastanesi, Tokat*
*[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa*
*[3]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*
*[5]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi*
*[6]İzmir Şehir Hastanesi*
*[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[8]Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi*

**Giriş ve Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML) çoğunlukla lökositoz, sola kayma, bazofili ve splenomegali ile tanınır. Bununla birlikte, nadir bir hasta grubu belirgin lökositoz olmaksızın ileri trombositozla başvurur ve esansiyel trombositemi (ET) ya da reaktif trombositozla karışabilir. Literatürün büyük ölçüde olgu bildirimleri ve küçük serilerden oluşması nedeniyle bu fenotipin gerçek sıklığı, ayırt edici özellikleri ve tedavi yanıtı belirsizdir [1-3]. Bu çalışmada izole trombositozla başvuran KML'nin prevalansını, tanı fenotipini, prognostik sınıflamasını, tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) yanıtını ve klinik sonuçlarını eş zamanlı bir KML referans grubuyla karşılaştırmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Türkiye'deki 6 hematoloji merkezinin katıldığı geriye dönük kohort çalışmasında izole trombositoz, tedavi öncesi tanı hemogramında trombosit ≥450.000/mm$^3$ ve lökosit <12.000/mm$^3$ olarak tanımlandı. Bursa Uludağ Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa ardışık tüm *BCR::ABL1*-pozitif KML hastalarını sağlayarak prevalans paydasını ve referans grubunu oluşturdu; diğer 4 merkez yalnızca izole trombositoz olgularını sundu. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U, kategorik değişkenler Fisher kesin testiyle karşılaştırıldı; mutlak risk farkları %95 güven aralıklarıyla verildi. 12. ay majör moleküler yanıt (MMY) ayrıca yaş, cinsiyet ve ELTS riskine göre Firth cezalı lojistik regresyonla değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 281 hastanın 13'ü izole trombositoz, 268'i referans KML grubundaydı. Ardışık 2 tam kohortta prevalans 4/272 (%1,47; %95 GA, %0,40-%3,72) olup yaklaşık her 68 KML hastasından 1'inde saptandı. Olgular daha sık kadındı (%84,6'ya karşı %44,8; p=0,008) ve daha az semptomatikti (%15,4'e karşı %65,9; p<0,001). Hemoglobin daha yüksek, laktat dehidrogenaz daha düşük; splenomegali ve periferik blast yoktu (tümü p<0,001). Relatif bazofili ayırt edici ipucuydu: bazofil ≥%2, olguların %84,6'sında ve referans grubunun %48,9'unda saptandı (p=0,02). Ayrıntılı tanı profili Tablo 1'de sunuldu.

Tüm olgular JAK2 V617F negatifti. *BCR::ABL1* başlangıç düzeyi farklı değildi (Tablo 1). Olguların tamamı ELTS düşük riskteyken referans grubunda bu oran %67,2 idi (p=0,027); buna karşın Sokal dağılımı benzerdi. Tüm olgular ilk basamakta imatinib aldı. 12. ayda *BCR::ABL1* ortancası daha düşüktü (p=0,044) ve MMY 11/12 (%91,7) olguda, 154/254 (%60,6) referans hastasında sağlandı (mutlak risk farkı 31,0 yüzde puan; %95 GA, 3,4-40,2; p=0,034). Ancak fark çoklu karşılaştırma düzeltmesinden sonra anlamlı değildi (p=0,065); yaş, cinsiyet ve ELTS için düzeltilmiş OR 4,00 (%95 GA, 0,91-37,75; p=0,070) idi.

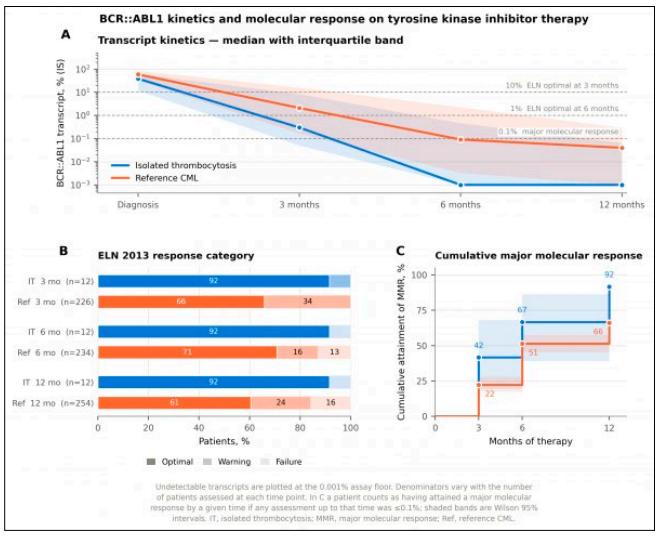
Moleküler kinetik ve yanıt kategorileri Şekil 1'de, tedavi ve yanıt verileri Tablo 2'de gösterildi. Ana ikili sonuçların mutlak risk farkları Şekil 2'de özetlendi. İzole trombositoz grubunda tedavi başarısızlığı, progresyon ya da ölüm görülmedi; genel ve olaysız sağkalım farkları anlamlı değildi (sırasıyla p=0,513 ve p=0,490; Tablo 2). Bununla birlikte takip süresi belirgin biçimde daha kısaydı (medyan 30'a karşı 136 ay; p<0,001) ve 13 olgunun 9'u olgu-seçimli merkezlerden geldi; bu nedenle sağkalım ve olumlu moleküler yanıt bulguları nedensel ya da doğrulayıcı kabul edilemez.

**Sonuç:** İzole trombositozla başlayan KML seyrek fakat klinik olarak tanınabilir bir fenotiptir. ET benzeri kalıcı trombositozda, özellikle JAK2 negatifliği veya relatif bazofili varlığında *BCR::ABL1* araştırılması tanısal gecikmeyi önleyebilir [4]. 12. aydaki olumlu moleküler yanıt sinyali dikkat çekicidir; ancak küçük ve kısmen seçilmiş olgu grubu, çoklu karşılaştırma düzeltmesi ve tüm olguların ELTS düşük riskte olması nedeniyle hipotez oluşturucu olarak değerlendirilmelidir. Daha büyük ardışık kohortlar ve standartlaştırılmış bir lökosit eşiği gereklidir.

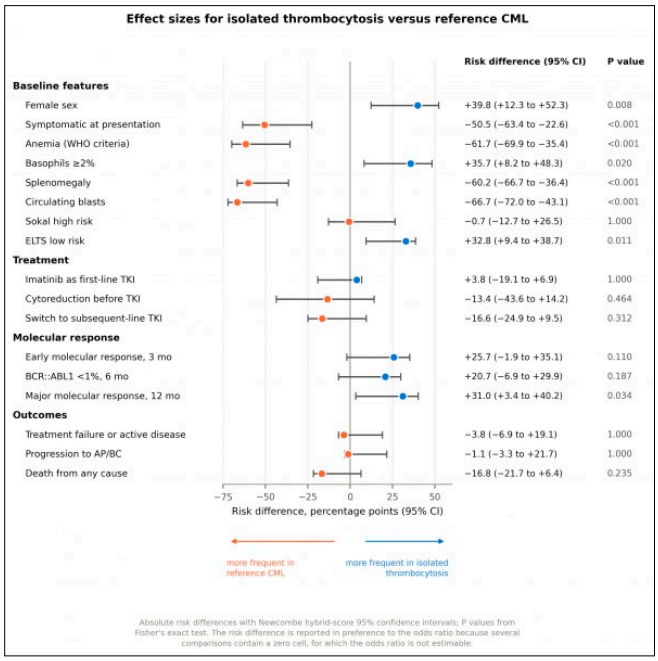
**Anahtar kelimeler:** Kronik miyeloid lösemi, izole trombositoz, esansiyel trombositemi, BCR::ABL1, bazofili, majör moleküler yanıt

**Kaynaklar**

1. Findakly D, Arslan W. Clinical features and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia presenting with isolated thrombocytosis: a systematic review and a case from our institution. Cureus. 2020;12(6):e8788. doi:10.7759/cureus.8788
2. Liu Z, Fan H, Li Y, Liu C. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. Onco Targets Ther. 2017;10:3515-3520. doi:10.2147/OTT.S142587
3. Jajosky AN, Lichtman MA. Uncommon phenotypes of BCR::ABL1-positive chronic myelogenous leukemia. Haematologica. 2025;110(8):1912-1920. doi:10.3324/haematol.2025.287792
4. Godfrey A, Khan AA, McGregor A, et al. Investigation and management of thrombocytosis without JAK2, CALR or MPL mutations: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2025;208(2):471-485. doi:10.1111/bjh.70260

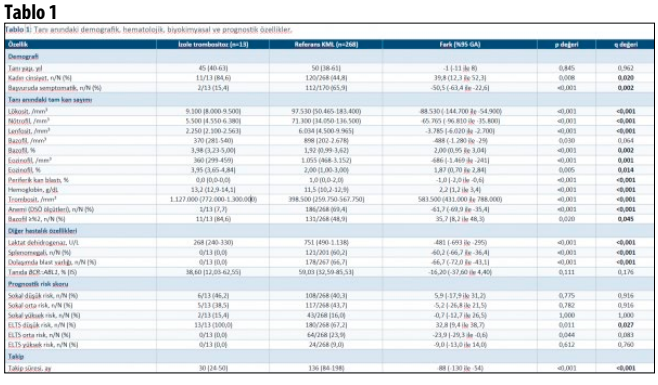



**Şekil 1.** TKİ tedavisi sırasında BCR::ABL1 kinetiği ve moleküler yanıt. (A) Medyan transkript düzeyi ve çeyrekler arası bant. (B) ELN 2013 yanıt kategorileri. (C) Kümülatif majör moleküler yanıt; gölgeli alanlar %95 güven aralıklarıdır.

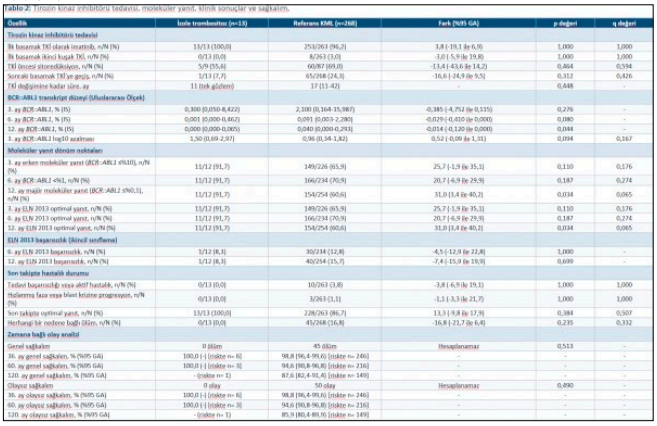



**Şekil 2.** İzole trombositoz ile referans KML arasındaki etki büyüklükleri. Newcombe hibrit-skor %95 güven aralıklarıyla mutlak risk farkları ve Fisher kesin testi p değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 1**



**Tablo 2.**



## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-05** **Referans Numarası: 149**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### POLİSİTEMİLİ HASTALARDA TROMBOZ RİSKİNİN GÜNCEL YAKLAŞIMLAR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Ceren Deveci, Emel Gürkan, Berrak Çağla Şenol Arslan**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi*

**Giriş ve Amaç:** Eritrositoz ya da polisitemi, hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun ve/veya hematokrit (Hct) seviyesinin belirli bir popülasyon için belirlenen normal aralığın üzerinde olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 kriterlerine göre polisitemi; erkeklerde Hb'nin 16.5 g/dL ya da Hb'nin %49 üzerinde olması, kadınlarda ise Hb'nin 16.0 g/dL ya da Hct'nin %48 üzerinde olması durumudur. Polisitemi altta yatan nedene göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır.[1] Primer polisiteminin en sık nedeni polisitemi veradır. Hala 2022 DSÖ tanı kriterlerine göre polisitemi vera (PV) tanısı konulmaktadır.[2] Tanı kriterlerini karşılamayan hastalar sekonder etiyolojiler açısından araştırılmakta polisiteminin belirli bir sebebe bağlanması halinde sekonder polisitemi tanısı almakta ve bir etiyoloji bulunamamış hastalar idiyopatik polisitemi olarak değerlendirilmektedir.[1]

Polisitemi hastalarında tromboz görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış olup bu hastalarda sağkalımı da etkileyen faktörlerden biridir. Özellikle PV hastalarında tromboz, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Trombotik olaylar tanı öncesi, tanı anı ya da tanı sonrasında görülebilir. Hastalarda tedavi yaklaşımlarının en önemli hedefi tromboz gelişimini engellemektir.[2] Güncel risk sınıflamalarında yaş ve tromboz öyküsü olmak üzere iki risk faktörü bulunmakta ancak bu faktörler tek başına tromboz riskini belirlemede tek başına yeterli olmamaktadır. Yapılan son çalışmalarda hastalık biyolojisi, kardiyovasküler risk faktörleri, JAK2 alel yükü ve kronik enflamatuvar süreçlerin de tromboz oluşumunda rol oynadığı görülmüştür.[3] Önceden PV'de trombozun sadece eritrositoz ve hiperviskozite ilişkili olduğu düşünülürken bu görüş günümüzde geçerliliğini büyük ölçüde yitirmiştir. Miyeloproliferatif neoplazilerde tromboz gelişiminin kronik enflamasyon, nötrofil ve trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon sisteminde aktivasyon gibi multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir. JAK2 V617F mutasyonunun proinflamatuvar ve protrombotik hücresel yanıtları artırabildiği ve trombosit-lökosit etkileşimleri üzerinden trombo-enflamatuvar sürece katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu göz önünde bulundurularak tam kan sayımı bazlı enflamatuvar endeksler geliştirilmiştir ve bu endekslerin PV'de sistemik enflamasyon yükünü ve trombotik eğilimi dolaylı olarak yansıtabilecek yardımcı belirteçler olabileceğine inanılmaktadır.[4,5]

Çalışmamızın amacı, polisitemi vera (PV) dahil olmak üzere polisitemi tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmak; tam kan sayımı temelli enflamatuvar belirteçlerin polisiteminin ayırıcı tanısındaki tanısal değerini değerlendirmek; ayrıca JAK2 alel yükü ile enflamatuvar belirteçlerin tromboz gelişimi ve hastalık prognozu ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu doğrultuda elde edilecek bulgularla, tromboz açısından yüksek riskli hastaların daha erken belirlenmesine ve polisitemi

hastalarında trombotik komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2010–2025 yılları arasında merkezimizde polisitemi tanısıyla izlenen 265 hasta dahil edildi. Hastalar PV (n=124), idiyopatik polisitemi (n=58) ve sekonder polisitemi (n=83) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Demografik özellikler, tam kan sayımı parametreleri, serum eritropoietin (EPO) düzeyi, JAK2 V617F mutasyon durumu ve mutant allel yükü, kemik iliği bulguları, splenomegali, flebotomi gereksinimi, tanı öncesi ve tanı sonrası tromboz verileri, miyelofibrotik dönüşüm ve sağkalım bilgileri kaydedildi. NLR, PLR ve SII hesaplandı. Sürekli değişkenler ortanca (%25–%75), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi ve Dunn–Bonferroni post hoc analizi ile Pearson Ki-kare veya Fisher kesinlik testi kullanıldı. İnflamatuvar belirteçler ile tromboz ve sağkalım arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildi. Tromboz riskinin değerlendirilmesinde tek değişkenli lojistik regresyon, trombozu ayırt etme performansında ROC analizi, sağkalım değerlendirmesinde Kaplan–Meier ve log-rank analizleri kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 265 hastanın 124'ü (%46,8) PV, 58'i (%21,9) idiyopatik polisitemi ve 83'ü (%31,3) sekonder polisitemi grubundaydı. PV hastalarının ortanca yaşı 65,0 yıl, idiyopatik polisitemi hastalarının 43,5 yıl ve sekonder polisitemi hastalarının 61,0 yıl olup gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p<0,001). Aktif sigara kullanımı sekonder polisitemi grubunda daha sıktı (%61,4; p<0,001). Tanı öncesi tromboz öyküsü PV grubunda %21,0, idiyopatik polisitemide %3,4 ve sekonder polisitemide %13,3 oranında saptandı (p=0,007).

Hematolojik parametreler karşılaştırıldığında PV grubunda lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları daha yüksek, lenfosit sayısı ise daha düşüktü. NLR, PLR ve SII değerleri PV grubunda sırasıyla 4,0 (2,6–6,5), 241,7 (145,3–380,4) ve 1885,0 (1050,5–3660,0) iken; idiyopatik polisitemi grubunda 1,9 (1,5–3,1), 102,2 (81,8–131,1) ve 473,0 (333,8–649,5), sekonder polisitemi grubunda ise 2,5 (1,9–3,5), 105,2 (80,5–156,6) ve 639,0 (378,0–944,0) idi (tümü p<0,001). NLR >4,5 eşik değeri PV için %76,1 pozitif prediktif değer, %41,1 duyarlılık ve %88,7 özgüllük gösterirken; NLR <1,5 eşik değeri %81,6 negatif prediktif değer, %94,4 duyarlılık ve %22,0 özgüllüğe sahipti.

Tanı sonrası takipte 239 hastada (%90,2) tromboz gelişmezken 19 hastada (%7,2) arteriyel ve 7 hastada (%2,6) venöz tromboz gelişti. Tromboz dağılımı tanı grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,006). Arteriyel tromboz PV grubunda %12,9, idiyopatik polisitemi grubunda %0 ve sekonder polisitemi grubunda %3,6; venöz tromboz ise sırasıyla %3,2, %1,7 ve %2,4 oranında görüldü.

Tüm kohort birlikte değerlendirildiğinde NLR yüksekliği (rho=0,136; p=0,027), NLR ≥4,5 olması (rho=0,126; p=0,040), PLR yüksekliği (rho=0,123; p=0,046), PLR ≥200 olması (rho=0,163; p=0,008), SII yüksekliği (rho=0,166; p=0,007), trombosit yüksekliği (rho=0,143; p=0,020) ve trombosit sayısının ≥500×$10^9$/L olması (rho=0,152; p=0,013) ile tanı sonrası tromboz arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Buna karşılık SII ≥1764 olması ve flebotomi sıklığı ile tromboz arasında anlamlı ilişki bulunmadı. PV ve sekonder polisitemi alt grupları ayrı değerlendirildiğinde enflamatuvar belirteçlerin tromboz ile ilişkisi istatistiksel anlamlılığını kaybetti.

ROC analizinde NLR, PLR, SII ve trombosit sayısının trombozu ayırt etme performansı istatistiksel olarak anlamlıydı. En yüksek AUC SII için saptandı (AUC=0,635; %95 GA: 0,543–0,727; p=0,007); bunu trombosit sayısı (AUC=0,617; p=0,020), NLR (AUC=0,611; p=0,027) ve PLR (AUC=0,600; p=0,046) izledi. SII için duyarlılık %84,6, özgüllük %38,5; trombosit sayısı için duyarlılık %51,3 ve özgüllük %73,5 idi. Bu sonuçlar, enflamatuvar indekslerin istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte trombozu tek başına ayırt etme gücünün sınırlı olduğunu gösterdi.

ELN yüksek risk grubunda tromboz oranı sayısal olarak daha yüksek olsa da düşük ve yüksek risk grubu arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. (p=0,155) ELN grupları arasında ölüm ve miyelofibrozis gelişimi açısından da anlamlı fark saptanmadı.

Sağkalım analizinde tüm kohortta NLR, PLR, SII ve trombosit yüksekliği ile sağkalım arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Kaplan–Meier analizinde tromboz öyküsü olan hastalarda ortalama sağkalım 13,9 yıl, tromboz öyküsü olmayanlarda 16,6 yıl idi (p=0,006). NLR ≥4,5 olan hastalarda ortalama sağkalım 14,3 yıl, NLR <4,5 olanlarda 16,8 yıl (p=0,005); SII ≥1764 olanlarda 14,9 yıl, SII <1764 olanlarda 17,0 yıl olarak bulundu (p=0,038). Buna karşılık JAK2 pozitifliği, ELN risk grubu, PLR ve trombosit kategorileri, splenomegali, yaş grubu, cinsiyet gruplarına göre Kaplan–Meier sağkalım dağılımlarında anlamlı fark saptanmadı.

JAK2 V617F homozigot PV hastalarında NLR ≥4,5 oranı heterozigot hastalara göre daha yüksekti (%62,7'ye karşı %25,7; p<0,001). Ölüm oranı da homozigot grupta heterozigot gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (%37,3'e karşı %13,5; p=0,002); buna karşın arteriyel ve venöz tromboz dağılımı açısından fark yoktu (p=0,981).

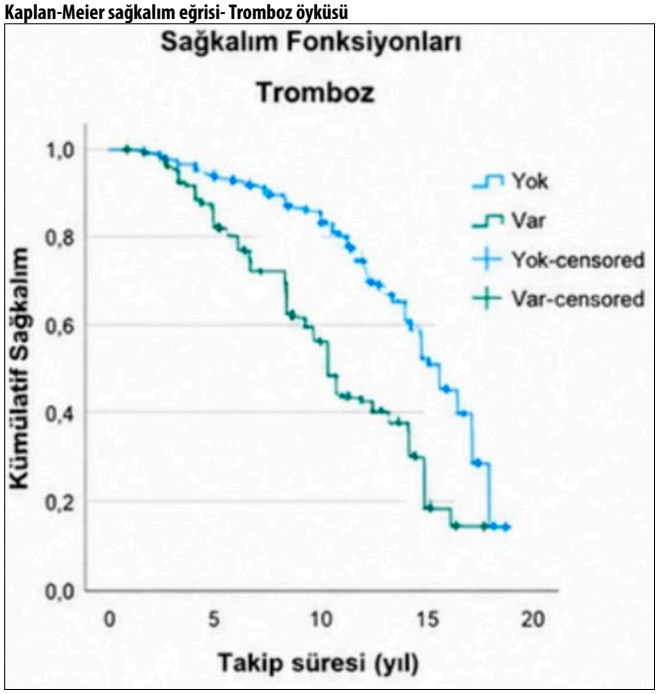
**Sonuç:** Polisitemi, etiyolojiye göre klinik ve hematolojik özellikleri ile trombotik risk profili farklılık gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Çalışmamızda tanı sonrası tromboz özellikle PV grubunda daha sık görülmüş ve arteriyel olaylar ön planda olmuştur. Tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen NLR, PLR ve SII değerleri PV grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş; bu indeksler hem etiyolojik ayrımda hem de tüm polisitemi kohortunda tromboz riskinin değerlendirilmesinde yardımcı sinyal sağlamıştır. Bununla birlikte korelasyonların zayıf ve ROC performanslarının sınırlı olması, bu belirteçlerin tek başına karar verdirici olmadığını göstermektedir. ELN sınıflaması da tromboz açısından yararlı bir klinik çerçeve sunar; fakat tek başına tüm trombotik riski açıklayamamaktadır. Yüksek NLR ve SII düzeylerinin daha düşük sağkalımla ilişkili bulunması enflamatuvar yükün uzun dönem klinik sonuçlarla ilişkisini desteklemektedir. PV alt grubunda JAK2 alel yükünün daha yüksek NLR ve mortalite ile ilişkili olması da artmış klonal yük ile enflamatuvar fenotip arasındaki olası bağlantıya işaret etmektedir. Bu bulgular, enflamatuvar indekslerin mevcut klinik, hematolojik ve moleküler risk faktörlerinin yerine geçmekten ziyade onları tamamlayıcı, kolay erişilebilir parametreler olarak değerlendirilmesinin uygun olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Polisitemi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, sistemik immün-enflamasyon endeksi, prognoz

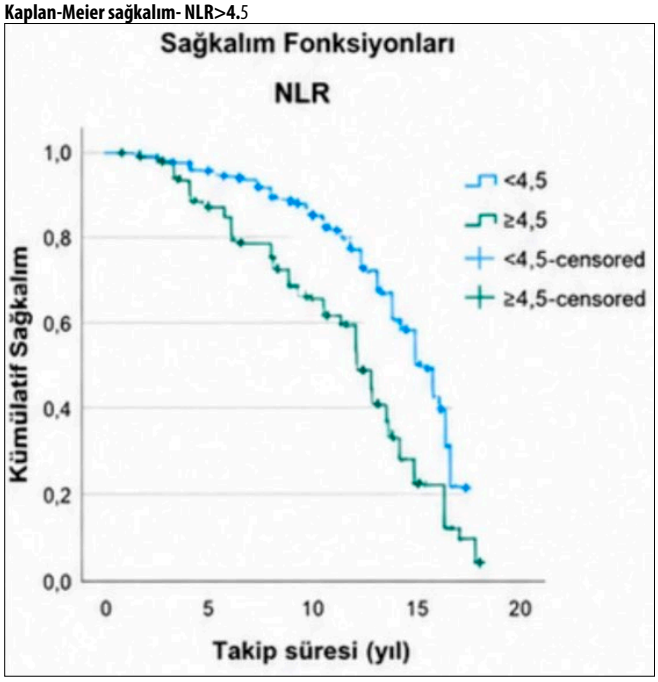
**Kaynaklar**

1. Noumani I, Harrison, CN, McMullin MF. Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. International Journal of Laboratory Hematology, 2024; 46(1):55-62.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology, 2023; 98(9):1465-1487.
3. De Stefano V, Passamonti F, Palandri F, et al. Exploring thromboembolic risk factors in polycythemia vera: from current evidence to PROSPERO study design. Ann Hematol, 2025; 104:3553-3566.
4. Bhuria V, Baldauf CK, Schraven B, Fischer T. Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN)-A puzzle still to be solved. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(6):3206.
5. Reeves BN, Beckman JD. Novel pathophysiological mechanisms of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Current Hematologic Malignancy Reports, 2021; 16(3):304-313.
6. Kim MJ, Kwon SS, Ji YS, Lee M, Kim KH, Lee N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as new possible minor criteria for diagnosis of polycythemia vera. International Journal of Laboratory Hematology, 2025; 45(6):853-859.
7. Yoon SY, Kwon SS, Jeong SY, Lee M, Kim KH, Kim SH, et al. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio identifies secondary polycythemia in patients with erythrocytosis. Scientific Reports, 2025; 15(1):42043.
8. Cvetković M, Arsenović I, Smiljanić M, Sobas M, Bogdanović A, Leković D. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as novel prognostic biomarkers in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms. Annals of Hematology, 2024; 103(11):4545-4556.
9. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, Fenili F, Finazzi MC, Castelli M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator of mortality in Polycythemia Vera: insights from a prospective cohort analysis. Blood Cancer Journal, 2024; 14(1):195.
10. Krecak I, Lekovic D, Arsenovic I, Bogdanovic A, Holik H, Zekanovic I, et al. Systemic inflammatory Index in polycythemia Vera and its prognostic implications. Journal of Clinical Medicine, 2024; 13(15):4459.
11. Krečak I, Holik H, Perić MM, Zekanović I, Coha B, Krečak MV, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in polycythemia vera. International Journal of Laboratory Hematology, 2021; 44(4):145-148.

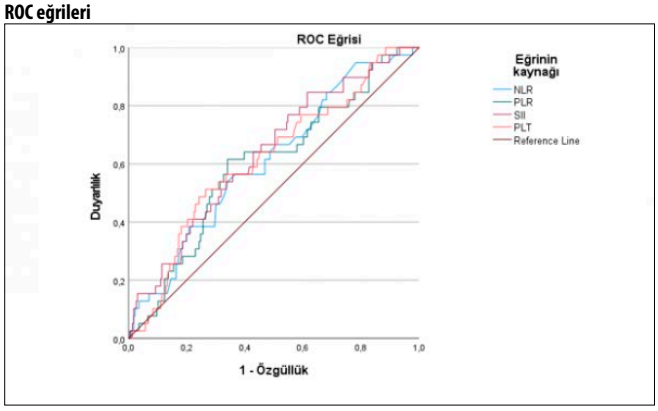
**Kaplan-Meier sağkalım eğrisi- Tromboz öyküsü**



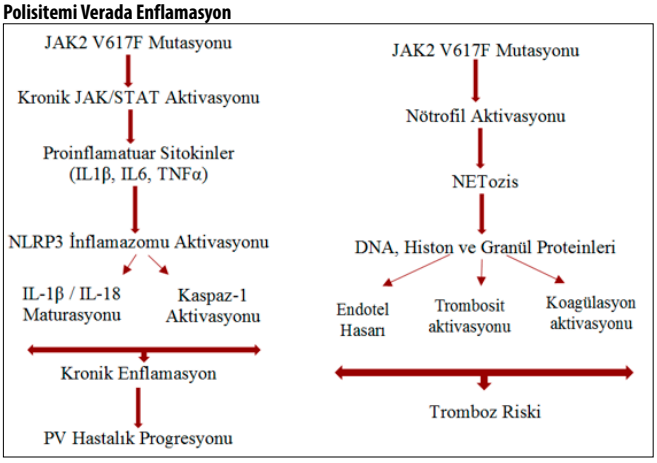

**Kaplan-Meier sağkalım- NLR>4.5**



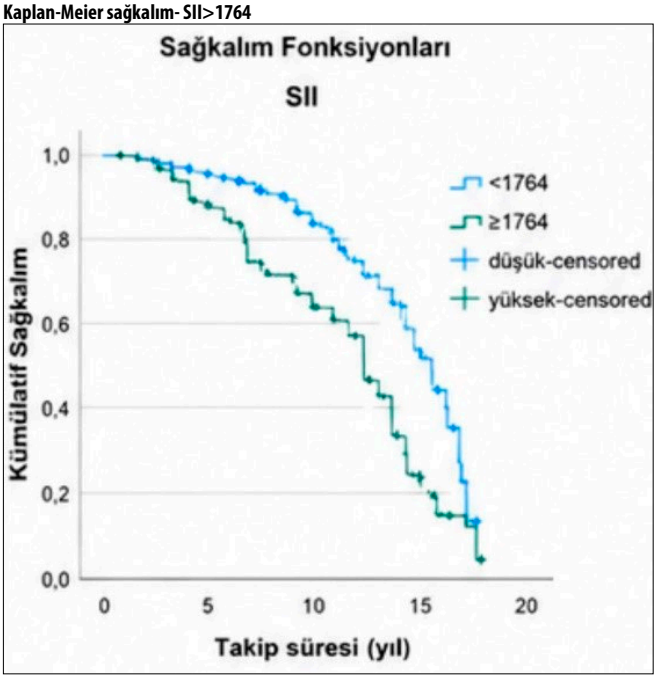

**PV hastalarında Enflamatuvar belirteçler ve trombosit sayısının trombozu öngörmedeki ROC eğrileri**




**Polisitemi Verada Enflamasyon**




**Kaplan-Meier sağkalım- SII>1764**



■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-06** **Referans Numarası: 490**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İNSAN–YAPAY ZEKâ KARAR AYRIŞMASI: AÇIKLANABİLİR, ELN 2025-ÇAPALI, POLİTİKA-DUYARLI BİR RETRİEVAL-AUGMENTED GENERATİON (RAG) SİSTEMİNİN HEMATOLOG KARARLARIYLA VİNYET-TEMELLİ KARŞILAŞTIRILMASI

**Hilmi Erdem Gözden[1], Olgu Erkin Çınar[2], Damla Ortaboz[3], Zeynep Tuğba Güven[4], İlknur Nizam Özen[5], Özlem Candan[6], Betül Kübra Tüzün[7], Ünal Ataş[8], Fatih Yaman[9], Derya Demirtaş[6], Şeyma Yavuz[10], Ahmet Yiğitbaşı[11], Gürsel Güneş[12], Nergiz Erkut[13], Özlen Balta[13], Özgür Mehtap[14]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa*
*[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[4]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Adana*
*[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya*
*[6]Marmara Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa*
*[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya*
*[9]Tokat Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Tokat*
*[10]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Balıkesir*
*[11]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne*
*[12]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[13]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon*
*[14]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*

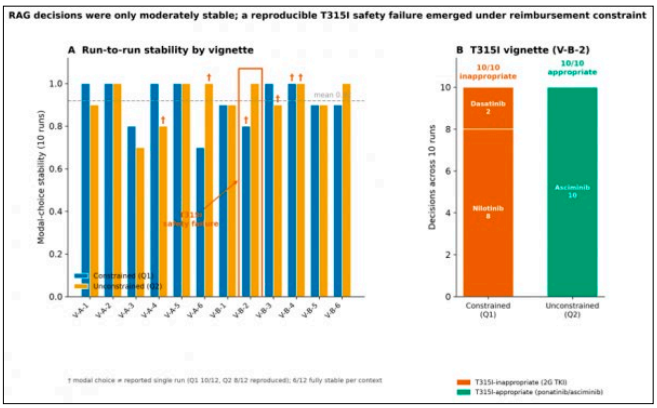
**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisi; çok sayıda tirozin kinaz inhibitörü (TKİ), moleküler yanıt kilometre taşları, komorbidite-toksisite dengeleri ve gerçek-dünya geri-ödeme kısıtları içeren, karar-yoğun bir alandır. Genel amaçlı büyük dil modelleri (LLM) klinik kararda güvenilmezdir (kaynak uydurma, zayıf temellendirme). Açıklanabilir, kılavuz-çapalı bir retrieval-augmented generation (RAG) sisteminin hematolog kararlarıyla nerede örtüştüğü/ayrıştığı ve güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Amacımız, doğruluk/üstünlük değil, insan–yapay zekâ karar ayrışmasını haritalamaktır.

**Yöntem:** 15 hematoloji uzmanının kararları (180 yanıt) ile ELN 2025 kılavuzuna çapalı, kaynak-gösteren bir RAG sistemi (BAAI/bge-m3 retrieval; Claude Opus 4.8, zorunlu yapılandırılmış çıktı), 12 sentetik kronik-faz KML vinyetinde (Set-A: ilk basamak, yüksek-ELTS, n=6; Set-B: 12. ay BCR::ABL1(IS) %1–10, n=6) ve iki karar bağlamında (Türkiye/SGK-kısıtlı ve kısıtsız) karşılaştırıldı. ELN 2025 yalnız karar-kategori çerçevesi, hekim-çoğunluğu uzlaşı karşılaştırıcısı, RAG ise açıklanabilir karşılaştırıcı olarak kullanıldı; "doğru cevap anahtarı" kurulmadı. Uyum molekül/sınıf/strateji düzeyinde (küme-bootstrap %95 GA); hekimler-arası uyum (Gwet AC1, Fleiss κ, Krippendorff α); ortak-ölçek karşılaştırması (Brennan–Prediger); politika-duyarlılığı; kanıt-zinciri (atıf) denetimi; ve ön-tanımlı tekrarlı-çalıştırma stabilitesi (her vinyet, bağlam başına 10 kez; ayrıca çok-model doğrulaması: Opus 4.8, Sonnet 5, Haiku 4.5) ile değerlendirildi.

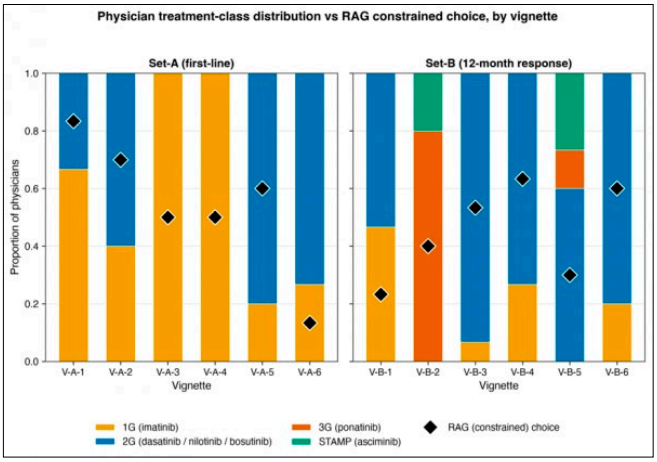
**Bulgular:** RAG–hekim uyumu çözünürlükle arttı: molekül 0,25; sınıf 0,69; strateji 0,71. RAG, hekim-çoğunluğunun sınıfını 9/12 vinyette tutturdu. Hekimler kendi aralarında orta düzeyde uyumluydu (Gwet AC1 0,43/0,51). Ortak ölçekte RAG–hekim uyumu, hekimler-arası uyumla karşılaştırılabilir düzeydeydi (ham 0,69'a karşı 0,66; Brennan–Prediger 0,59'a karşı 0,54; örtüşen güven aralıkları) ve klinik olarak boş bir "en sık sınıfı seç" kuralını (0,59) yalnızca +0,10 aştı (istatistiksel olarak ayırt edilemez). Geri-ödeme katmanı kaldırıldığında RAG 7/12 kararı asciminib'e kaydırdı (kontrollü prompt manipülasyonu; molekül-seçim entropisi 1,78→1,61 bit). Alıntılanan 7/7 PMID kapalı-korpusta izlenebilirdi; uydurma atıf yoktu. En kritik bulgu: tekrarlı çalıştırmada kararlar yalnız orta düzeyde stabildi (ortalama modal stabilite 0,92; bağlam başına 6/12 tam stabil) ve T315I vinyetinde geri-ödeme kısıtı altında sistem 10/10 çalıştırmada T315I'ye uygunsuz bir ikinci nesil TKİ seçti — tek çalıştırmanın maskelediği ve her üç modelde de (Opus, Sonnet, Haiku) tekrarlanan bir güvenlik hatası. Retrieval denetimi hatanın kök nedenini gösterdi: karar-ilgili ELN bölümü 12/12 vinyette getirilirken tek ıskalama tam da T315I vinyetindeydi (Şekil 2). Deterministik bir güvenlik-bariyeri (T315I varsa imatinib/2G'yi veto eden kural) 240 tekrar-kararının 10/10 uygunsuz seçimini yakaladı, sıfır yanlış-pozitifle.

**Sonuç:** Açıklanabilir, politika-duyarlı RAG; denetlenebilir ve kılavuz-bağlı KML kararları üretti. Hekimlerden ayrışması uzman uyuşmazlığı aralığında kaldı ve açık kanıt zincirine izlenebilirdi (bir "skor tablosu" değil). Ancak tekrarlı çalıştırma, retrieval-düzeyinde ve üç modelde de tekrarlanan bir T315I güvenlik hatası ortaya çıkardı; bu, tek-çalıştırma LLM değerlendirmelerinin yanıltıcı olduğunu ve bu sistemlerin insan gözetimi gerektiren, denetlenebilir bir karar yoldaşı olarak konumlanması gerektiğini gösterir. Küçük örneklem (12 vinyet, 15 hekim) nedeniyle bulgular hipotez-üreticidir.

**Anahtar kelimeler:** kronik miyeloid lösemi, yapay zekâ, klinik karar desteği, retrieval-augmented generation, ilaç güvenliği, T315I




**Şekil 2.** Çalıştırmalar-arası stabilite (bağlam başına 10 tekrar) ve T315I güvenlik hatası. Sol: vinyet-bazlı modal-seçim stabilitesi (ortalama 0,92; yalnız 6/12 tam stabil; † = modal seçim tek-çalıştırmadan farklı). Sağ: T315I vinyetinde (V-B-2) geri-ödeme kısıtı altında 10/10 çalıştırmada T315I'ye uygunsuz ikinci nesil TKİ seçilmiş; kısıtsız bağlamda 10/10 asciminib.




**Şekil 1.** Vinyet-bazlı tedavi-sınıfı dağılımı: hematologlar (yığın çubuklar) ve RAG'in SGK-kısıtlı seçimi (elmas), set bazında. Molekül düzeyindeki ayrışma, sınıf düzeyindeki belirgin örtüşmeyle birlikte görülür.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-07** **Referans Numarası: 330**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## BCR-ABL1-NEGATİF MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE JAK2 V617F VARYANT ALLEL FREKANSININ KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ GEREKSİNİMİ VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Elis Özakay[1], Nazlı Tuğba Şentürk[1], Eren Arslan Davulcu[2], Emine Gültürk[2], Fehmi Hindilerden[2], Öykü Arslan[2]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
[2]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

**Giriş:** JAK2 V617F, BCR-ABL1-negatif miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) en sık görülen sürücü mutasyonlardan biridir. Mutasyonun tanısal ve trombotik risk açısından önemi iyi bilinmekle birlikte, JAK2 V617F varyant allel frekansının (VAF) klinik fenotip, komplikasyonlar ve tedavi gereksinimi ile ilişkisi tam olarak ortaya konmamıştır. Farklı çalışmalarda yüksek JAK2 V617F VAF daha belirgin miyeloproliferatif fenotip, splenomegali, tromboz ve fibrotik progresyonla ilişkilendirilmiş; ancak kullanılan eşik değerler ve klinik sonuçlar heterojen bulunmuştur. Bu çalışmada JAK2 V617F-pozitif polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), prefibrotik primer miyelofibroz (pre-PMF) ve primer miyelofibroz (PMF) hastalarında VAF'nin klinik-laboratuvar özellikler, splenomegali, sitoredüktif tedavi gereksinimi, trombotik ve hemorajik komplikasyonlar ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada JAK2 V617F-pozitif PV, ET, pre-PMF ve PMF hastalarının demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve takip verileri değerlendirildi. JAK2 V617F VAF analizi kantitatif gerçek zamanlı PCR (qPCR) yöntemiyle gerçekleştirildi. VAF ile hemogram parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eritropoietin (EPO), laktat dehidrogenaz (LDH) ve dalak boyutu arasındaki ilişkiler korelasyon analizleriyle incelendi. Hastalık alt tipleri ile splenomegali, sitoredüktif tedavi, tromboz ve hemoraji durumlarına göre VAF karşılaştırmaları yapıldı. Yaş, tromboz öyküsü ve tanı sırasındaki hastalık riski için düzeltme yapılarak VAF'nin sitoredüktif tedavi gereksinimiyle bağımsız ilişkisi çok değişkenli lojistik regresyonla değerlendirildi. Genel sağkalım (GS) Kaplan-Meier yöntemiyle analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmadaki Toplam 369 hastanın %45,5'i PV, %41,5'i ET, %7,9'u PMF ve %5,1'i pre-PMF idi. Medyan yaş 60 (48–69) yıl ve kadın oranı %52,8 idi. Hastaların %34,7'sinde fizik muayenede splenomegali saptandı ve %81,3'üne sitoredüktif tedavi uygulanmıştı. Tromboz 59 (%16,0), hemoraji 4 (%1,1), sekonder MF transformasyonu 10 (%2,7) ve AML transformasyonu 1 (%0,3) hastada izlendi. Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de sunuldu.

Tüm kohortta medyan JAK2 V617F VAF %19,3 (0,0271-100) idi ve hastalık alt tipleri arasında anlamlı farklılık gösterdi; medyan VAF PV'de %25,00, ET'de %14,90, PMF'de %23,37 ve pre-PMF'de %19,51 olarak saptandı (p<0,001). Tüm olgularda VAF ile NLR (r=0,490), nötrofil sayısı (r=0,407), ultrasonografik dalak boyutu (r=0,365), lökosit sayısı (r=0,343), LDH (r=0,330) ve hematokrit (r=0,249) arasında pozitif; EPO ile negatif korelasyon saptandı (r=-0,356; p<0,001). İstatistiksel olarak anlam taşıyan bulgular tablo 2'de özetlenmiştir.

Splenomegalisi olan hastalarda medyan VAF, splenomegalisi olmayanlara göre daha yüksekti (%29,00'a karşı %16,39; p<0,001). Bu fark PV (%30,20'ye karşı %21,39; p=0,001) ve ET (%19,00'a karşı %13,00; p=0,006) alt gruplarında da korundu. Sitoredüktif tedavi alanlarda medyan VAF tedavi almayanlara göre daha yüksekti (%21,00'a karşı %10,95; p<0,001); benzer ilişki PV (%26,23'e karşı %17,90; p=0,005) ve ET (%17,00'a karşı %9,41; p=0,008) gruplarında da görüldü (Tablo 3). Yaş ve tromboz öyküsü için düzeltme sonrasında VAF tüm kohortta sitoredüktif tedavi gereksinimiyle bağımsız ilişkili bulundu (p=0,010); PV grubunda da ilişki devam etti (OR:1,034; %95 GA:1,009–1,060; p=0,007). VAF ile tromboz veya hemoraji arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kohort medyanı olan %19,3 eşik alındığında VAF grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,189). Olguların genel sağkalım grafiği Şekil 1'de belirtilmiştir.

**Sonuç:** JAK2 V617F VAF, BCR-ABL1-negatif MPN'lerde lökositoz, nötrofili, artmış NLR ve LDH düzeyleri ile splenomegali gibi daha belirgin miyeloproliferatif hastalık fenotipiyle ilişkili bulundu. Hem PV hem de ET'de splenomegalisi bulunan ve sitoredüktif tedavi gereksinimi olan hastalarda VAF'nin daha yüksek saptanması, allel yükünün bu hastalıklarda daha belirgin miyeloproliferatif fenotip ve artmış tedavi gereksinimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle PV grubunda, klasik risk faktörleri için düzeltme sonrasında da VAF ile sitoredüktif tedavi gereksinimi arasındaki ilişkinin devam etmesi, JAK2 V617F VAF'nin hastalık yükünü ve tedavi gereksinimi ile ilişkili nicel ve tamamlayıcı bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık bu kohortta VAF ile tromboz, hemoraji veya genel sağkalımla doğrudan ilişki gösterilememektedir. Bulgularımız, JAK2 V617F VAF'nin klasik risk faktörlerine ek olarak hastalık fenotipinin değerlendirilmesinde klinik açıdan tamamlayıcı bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** JAK2 V617F, varyant allel frekansı, miyeloproliferatif neoplazi, sitoredüktif tedavi

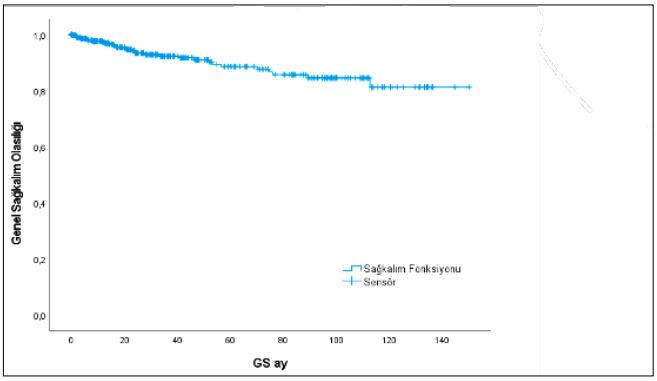
**Kaynaklar**

1- Lee AJ, Kim SG, Nam JY, et al. Clinical features and outcomes of JAK2 V617F-positive polycythemia vera and essential thrombocythemia according to the JAK2 V617F allele burden. Blood Res. 2021;56(4):259-265.

2- Yonal Hindilerden İ, Şahin E, Hindilerden F, et al. Clinical Impact of JAK2V617F Allele Burden in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Turk J Hematol. 2023;40(3):174-182.

3- Kanduła Z, Janowski M, Więckowska B, et al. JAK2V617F variant allele frequency, non-driver mutations, single-nucleotide variants and polycythemia vera outcome. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(8):4789-4803.

4- Loscocco GG, Guglielmelli P, Gangat N, et al. Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients. Am J Hematol. 2021;96(11):1472-1480.




**Şekil 1.** Olguların Genel Sağkalım Kaplan Meier Grafiği

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve temel klinik özellikleri

| *Özellik* | *Değer* |
|---|---|
| Toplam hasta sayısı, n | 369 |
| Yaş (yıl), medyan [Ç1–Ç3] | 60 [48–69] |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Kadın | 195 (52,8) |
| Erkek | 174 (47,2) |
| Tanı, n (%) | |
| PV | 168 (45,5) |
| ET | 153 (41,5) |
| PMF | 29 (7,9) |
| Pre-PMF | 19 (5,1) |
| Kardiyovasküler risk faktörü, n (%) | |
| Var | 271 (73,4) |
| Yok | 98 (26,6) |
| Splenomegali, n (%) | |
| Var | 128 (34,7) |
| Yok | 241 (65,3) |
| Sitoredüktif tedavi, n (%) | |
| Evet | 300 (81,3) |
| Hayır | 69 (18,7) |
| Tromboz, n (%) | |
| Evet | 59 (16,0) |
| Hayır | 310 (84,0) |
| Hemoraji, n (%) | |
| Evet | 4 (1,1) |
| Hayır | 365 (98,9) |
| MF transformasyonu, n (%) | |
| Evet | 10 (2,7) |
| Hayır | 359 (97,3) |
| AML transformasyonu, n (%) | |
| Evet | 1 (0,3) |
| Hayır | 368 (99,7) |
| Sağkalım durumu, n (%) | |
| Yaşıyor | 338 (91,6) |
| Ölen | 31 (8,4) |

**Tablo 2.JAK2** V617F VAF ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

| *Değişken* | *n* | *Spearman r* | *p* |
|---|---|---|---|
| Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) | 365 | 0,490 | <0,001 |
| Nötrofil sayısı | 366 | 0,407 | <0,001 |
| USG ile dalak boyutu | 189 | 0,365 | <0,001 |
| Eritropoietin (EPO) | 146 | -0,356 | <0,001 |
| Lökosit sayısı | 366 | 0,343 | <0,001 |
| LDH | 349 | 0,330 | <0,001 |
| Hematokrit | 366 | 0,249 | <0,001 |

**Tablo 3.** JAK2 V617F VAF'nin splenomegali ve sitoredüktif tedavi ile ilişkisi

| *Özellik* | *PV* | *ET* | *PMF* | *Pre-PMF* | *Tüm olgular* |
|---|---|---|---|---|---|
| Splenomegali | | | | | |
| Var | 30,20 [19,70–48,80] | 19,00 [11,80–35,00] | 32,00 [7,00–46,45] | 16,25 [9,07–31,63] | 29,00 [13,60–46,72] |
| Yok | 21,39 [6,25–35,87] | 13,00 [5,86–21,90] | 17,69 [7,97–30,64] | 22,17 [17,78–71,00] | 16,39 [6,30–27,80] |
| p | 0,001 | 0,006 | 0,521 | 0,167 | <0,001 |
| Sitoredüktif tedavi | | | | | |
| Evet | 26,23 [13,20–48,80] | 17,00 [8,10–27,80] | 23,37 [7,00–45,00] | 20,00 [10,00–42,24] | 21,00 [10,05–40,43] |
| Hayır | 17,90 [2,00–27,13] | 9,41 [5,86–14,00] | - | 13,62 [7,73–19,51] | 10,95 [5,29–25,00] |
| p | 0,005 | 0,008 | - | 0,421 | <0,001 |

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-08** **Referans Numarası: 283**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## ERİTROSİTOZ NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTALARDA POLİSİTEMİA VERA TEŞHİSİNDE SERUM ERİTROPOİETİN DÜZEYİNİN BELİRLEYİCİ ROLÜ

**Nazlı Tuğba Şentürk[1], Elis Özakay[1], Eren Arslan Davulcu[2], Fehmi Hindilerden[2], Emine Gültürk[2], Öykü Arslan[2]**

*[1]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,iç Hastalıkları Kliniği*
*[2]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Polisitemia vera (PV), eritroid seri başta olmak üzere miyeloid hücrelerde klonal artış ile karakterize kronik miyeloproliferatif bir neoplazidir. Tanıda hemoglobin/hematokrit yüksekliği, kemik iliği morfolojisi ve JAK2 mutasyonunun yanı sıra serum eritropoietin (EPO) düşüklüğü destekleyici kriter olarak kullanılmaktadır (1,2). Bununla birlikte PV tanısında optimal serum EPO eşik değeri konusunda literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir (3-8). Bu çalışmada eritrositoz nedeniyle değerlendirilen geniş bir hasta kohortunda serum EPO düzeyinin PV tanısındaki performansı, klinik kullanım açısından optimal eşik değeri ve JAK2 V617F ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada eritrositoz nedeniyle hematoloji polikliniğinde değerlendirilen hastalar incelendi. Çalışmanın ana amacı, serum EPO düzeyi ile PV tanısı arasındaki ilişkiyi belirlemek, EPO'nun PV ile PV dışı eritrositozların ayrımındaki tanısal performansını değerlendirmek ve PV tanısını öngörmede optimal EPO eşik değerini saptamaktır. İkincil olarak PV, sekonder, idiyopatik ve herediter eritrositoz gruplarını demografik, hematolojik, biyokimyasal ve klinik özellikler açısından karşılaştırmak hedeflenmiştir. Ayrıca PV tanılı hastalarda JAK2 V617F pozitif ve negatif olgular karşılaştırılarak, JAK2 V617F pozitif olgularda varyant allel frekansı (VAF) ile EPO arasındaki ilişkinin incelenmesi ve farklı eritrositoz alt grupları için EPO eşik değerleri araştırılması planlanmıştır. Çalışmamızda toplanan veriler SPSS 25.0 ile analiz edildi. PV, sekonder, idiyopatik ve herediter eritrositoz grupları uygun parametrik/nonparametrik testlerle karşılaştırıldı. EPO'nun tanısal gücü ROC ile, VAF-EPO ilişkisi Spearman korelasyonla, PV ile bağımsız ilişkili faktörler lojistik regresyonla değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 1.286 hasta dahil edildi. Hastaların 190'ında (%14,8) PV, 1.096'sında (%85,2) PV dışı eritrositoz saptandı. Kohortun %88,3'ü erkekti ve ortanca yaş 49 (36-59) yıldı. Eritrositoz nedenlerine göre dağılımda sekonder eritrositoz 829 (%65,0), idiyopatik eritrositoz 244 (%19,1) ve herediter eritrositoz 12 (%0,9) hastada izlendi. Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortanca serum EPO düzeyi PV grubunda 2,80 (<1,00-19,30) U/L iken herediter eritrositozda 6,40 (2,55-37,10) U/L, sekonder eritrositozda 7,60 (<1,00-6511) U/L ve idiyopatik eritrositozda 6,50 (<1,00-189) U/L idi (p<0,001). Düşük EPO görülme oranı PV grubunda %64,7 olup diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). PV grubunda trombosit, hematokrit, laktat dehidrogenaz (LDH) ve dalak boyutu da diğer eritrositoz gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (tümü p<0,001) (Tablo 2).

Tüm kohortta ROC analizinde PV tanısını öngörmede optimal serum EPO eşik değeri <4,32 U/L olarak belirlendi. Bu eşik değer için eğri alındaki alan (AUC) 0,817 (%95 güven aralığı (GA):0,779-0,855; p<0,001), duyarlılık %65,8, özgüllük %84,2, pozitif prediktif değer (PPV) %41,9, negatif prediktif değer (NPV) %93,4 ve doğruluk %81,4 idi. Sekonder eritrositoz ile PV ayrımında optimal eşik değer <4,30 U/L (AUC 0,816; duyarlılık %65,8; özgüllük %84,2; NPV %91,6), idiyopatik eritrositoz ile PV ayrımında <3,06 U/L (AUC 0,791; özgüllük %94,7), herediter eritrositoz ile PV ayrımında ise <4,55 U/L (AUC 0,813; %95 GA:0,720-0,905; p<0,001; duyarlılık %67,4; özgüllük %91,7; PPV %99,2; NPV %15,1; doğruluk %68,8) olarak saptandı (Şekil 1).

PV hastalarının %41,6'sında (n=79) EPO <2 U/L, %30,5'inde (n=58) 2-5 U/L, %22,1'inde (n=42) 5-10 U/L ve %5,8'inde (n=11) >10 U/L idi. 4,32 U/L eşik değerine göre hastaların %65,8'inde (n=125) EPO <4,32 U/L, %34,2'sinde (n=65) ise >4,32 U/L bulundu. Çalışma kapsamında belirlenen 4,32 U/L eşik değerine göre yapılan değerlendirmede ise PV hastalarının %65,8'inin

(n=125) EPO düzeyinin <4,32 U/L olduğu, geriye kalan %34,2'lik kesiminin (n=65) ise >4,32 U/L değerine sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 2).

JAK2 V617F pozitif PV hastaları negatiflere göre daha ileri yaşta olup kadın oranı daha yüksek saptandı. JAK pozitif grupta EPO düzeyi anlamlı olarak daha düşük; lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit, LDH ve dalak boyutu ise daha yüksek görüldü (tümü p<0,05). Hemoglobin ve hematokrit açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3). JAK2 V617F VAF ile serum EPO arasında negatif yönde orta-güçlü korelasyon bulundu (r=-0,673; p<0,001).

Tek değişkenli analizde kadın cinsiyet, >49 yaş, EPO<4,32 U/L, lökosit>8500/mm$^3$, nötrofil>5080/mm$^3$, lenfosit<2440/mm$^3$, NLR>2,08, trombosit>237500/mm$^3$, hematokrit>%51,4, LDH>186 U/L, dalak boyutu>123 mm ve JAK2 V617F pozitifliği PV ile anlamlı ilişkili olduğu görüldü (tümü p<0,05). Çok değişkenli analizde EPO<4,32 U/L (OR:0,192; %95 GA:0,072-0,512; p<0,001), NLR>2,08 (OR:3,088; %95 GA:1,063-8,966; p=0,038) ve JAK2 V617F pozitifliği (OR:0,143; %95 GA:0,045-0,451; p<0,001) PV ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı (Şekil 4).

**Sonuç:** Serum EPO, PV ile PV dışı eritrositozların ayrımında iyi tanısal performans göstermiş ve <4,32 U/L optimal eşik değer olarak belirlenmiştir. Bu eşikte %84,2 özgüllük ve %93,4 NPV elde edilmesi, EPO'nun özellikle PV olasılığının dışlanmasında yararlı bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızdaki <4,32 U/L eşik değeri güncel literatürle uyumludur. Yoon ve ark. EPO eşiğini 3,1 IU/L bildirirken 4,3 IU/L düzeyinin duyarlılık ve NPV'yi artırabildiğini göstermiştir (7). Eren ve ark. ise PV için ≤4,68 U/L eşik değerinde yüksek tanısal performans bildirmiştir (8). Bulgularımız yaklaşık 4-5 U/L aralığındaki EPO düzeylerinin klinik karar sürecinde anlamlı olabileceğini desteklemektedir.

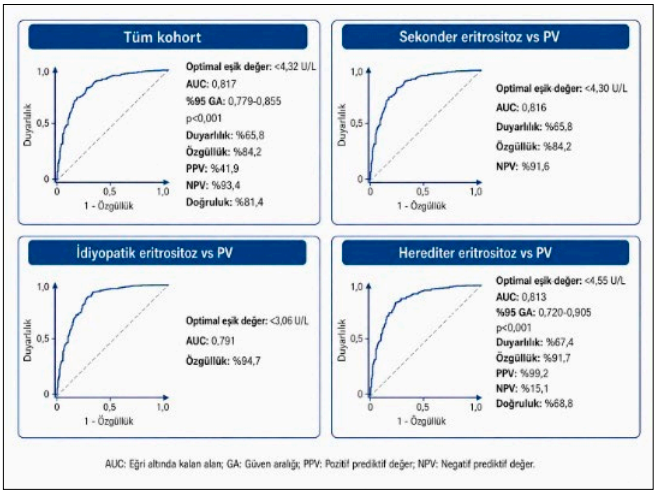
JAK2 V617F pozitif PV hastalarında düşük EPO ile yüksek lökosit, nötrofil, NLR, trombosit, LDH ve dalak boyutu daha belirgin miyeloproliferatif fenotipe işaret etmektedir. JAK2 V617F VAF ile EPO arasındaki negatif korelasyon, artan klonal yük ile endojen EPO baskılanması arasındaki ilişkiyi desteklemekte ve literatürle uyum göstermektedir (4). Bu bulgu EPO'nun yalnızca tanısal değil, PV'nin biyolojik özellikleriyle ilişkili tamamlayıcı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak serum EPO tek başına PV tanısını kesinleştiren veya dışlayan bir test olarak kullanılmamalı, JAK2 mutasyon analizi, hemogram, kemik iliği morfolojisi ve klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmamızda ortaya çıkan EPO <4,32 U/L eşik değerinin farklı merkezlerde ve prospektif kohortlarda doğrulanması, laboratuvar yöntemlerine özgü karar sınırlarının belirlenmesi ve eritrositoz tanı algoritmalarının standardizasyonuna katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

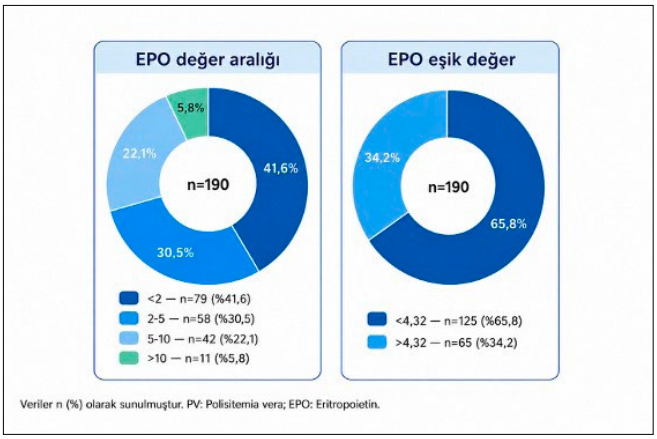
**Anahtar kelimeler:** Polisitemia vera, eritrositoz, eritropoietin, EPO, JAK2 V617F

**Kaynaklar**


1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, 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.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487. doi:10.1002/ajh.27002.
3. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. Haematologica. 2004;89(10):1194-1198.
4. Ancochea A, Alvarez-Larran A, Morales-Indiano C, Garcia-Pallarols F, Martinez-Aviles L, Angona A, et al. The role of serum erythropoietin level and JAK2 V617F allele burden in the diagnosis of polycythaemia vera. Br J Haematol. 2014;167(3):411-417. doi:10.1111/bjh.13047.
5. Davila-Gonzalez D, Barrios-Ruiz A, Fountain E, Cheng L, Masarova L, Verstovsek S, et al. Diagnostic performance of erythropoietin levels in polycythemia vera: experience at a comprehensive cancer center. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(4):224-229. doi:10.1016/j.clml.2020.11.002.
6. Maslah N, Ravdan O, Drevon L, Verger E, Belkhodja C, Chomienne C, et al. Revisiting diagnostic performances of serum erythropoietin level and JAK2 mutation for polycythemias: analysis of a cohort of 1090 patients with red cell mass measurement. Br J Haematol. 2022;196(3):676-680. doi:10.1111/bjh.17848.
7. Yoon JS, Kang H, Jekarl DW, Lee SE, Oh EJ. Diagnostic performance of serum erythropoietin to discriminate polycythemia vera from secondary erythrocytosis through established subnormal limits. Diagnostics (Basel). 2024;14(17):1902. doi:10.3390/diagnostics14171902.
8. Eren R, Karismaz A, Arslan C, Terzi Demirsoy E, Gemici A, Serin I. Serum erythropoietin level in polycythemia vera: is a new cut-off possible? Indian J Hematol Blood Transfus. 2025;41(4):951-955. doi: 10.1007/s12288-025-01990-4.


**Şekil 1.** Serum EPO Düzeyi İçin ROC Analiz Sonuçları

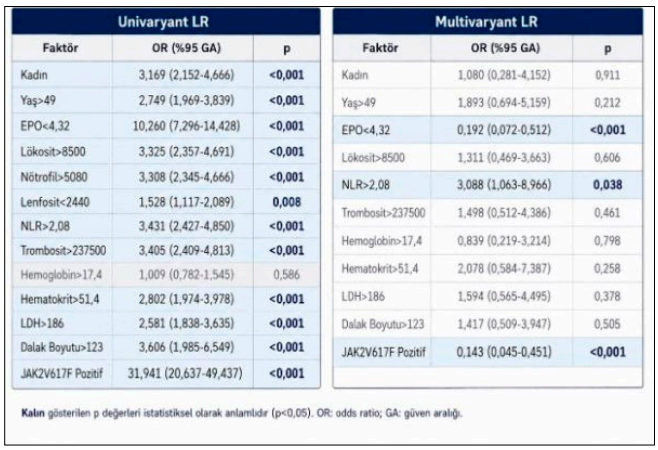



**Şekil 2.** EPO Değer Aralığına Göre PV Görülme Oranları

**Pozitif (n=122) ve Negatif (n=64)**

| JAK2 V617F pozitif | Değişken | JAK2 V617F negatif |
|---|---|---|
| 59,39±12,48 yıl ↑ | Yaş p<0,001 | 50,73±12,05 yıl ↓ |
| %29,5 ↑ | Kadın oranı p=0,019 | %14,1 ↓ |
| 1,78 [<1-19,30] ↓ | EPO (U/L) p<0,001 | 4,90 [<1-19,30] ↑ |
| 11180,49±3329,54 ↑ | Lökosit (/mm³) p=0,002 | 9523,28±3566,11 ↓ |
| 7530 [1760-16330] ↑ | Nötrofil (/mm³) p<0,001 | 5525 [2340-20910] ↓ |
| 3,44 [0,32-17,02] ↑ | NLR p<0,001 | 2,12 [0,91-11,12] ↓ |
| 466892,62±234919,91 ↑ | Trombosit (/mm³) p<0,001 | 243593,75±65907,76 ↓ |
| 242,41±84,43 ↑ | LDH (U/L) p=0,010 | 207,71±82,54 ↓ |
| 142,92±27,36 ↑ | Dalak boyutu (mm) p<0,001 | 119,45±16,83 ↓ |
| | Hemoglobin (g/dL) Anlamlı fark yok | |
| | Hematokrit (%) Anlamlı fark yok | |

**Şekil 3.** PV Olgularında JAKV617F Pozitif ve Negatif Olguların Karşılaştırılması



| Univaryant LR | | | Multivaryant LR | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Faktör | OR (%95 GA) | p | Faktör | OR (%95 GA) | p |
| Kadın | 3,169 (2,152-4,666) | **<0,001** | Kadın | 1,080 (0,281-4,152) | 0,911 |
| Yaş>49 | 2,749 (1,969-3,839) | **<0,001** | Yaş>49 | 1,893 (0,694-5,159) | 0,212 |
| EPO<4,32 | 10,260 (7,296-14,428) | **<0,001** | EPO<4,32 | 0,192 (0,072-0,512) | **<0,001** |
| Lökosit>8500 | 3,325 (2,357-4,691) | **<0,001** | Lökosit>8500 | 1,311 (0,469-3,663) | 0,606 |
| Nötrofil>5080 | 3,308 (2,345-4,666) | **<0,001** | NLR>2,08 | 3,088 (1,063-8,966) | **0,038** |
| Lenfosit<2440 | 1,528 (1,117-2,089) | **0,008** | Trombosit>237500 | 1,498 (0,512-4,386) | 0,461 |
| NLR>2,08 | 3,431 (2,427-4,850) | **<0,001** | Hemoglobin>17,4 | 0,839 (0,219-3,214) | 0,798 |
| Trombosit>237500 | 3,405 (2,409-4,813) | **<0,001** | Hematokrit>51,4 | 2,078 (0,584-7,387) | 0,258 |
| Hemoglobin>17,4 | 1,009 (0,782-1,545) | 0,586 | LDH>186 | 1,594 (0,565-4,495) | 0,378 |
| Hematokrit>51,4 | 2,802 (1,974-3,978) | **<0,001** | Dalak Boyutu>123 | 1,417 (0,509-3,947) | 0,505 |
| LDH>186 | 2,581 (1,838-3,635) | **<0,001** | JAK2V617F Pozitif | 0,143 (0,045-0,451) | **<0,001** |
| Dalak Boyutu>123 | 3,606 (1,985-6,549) | **<0,001** | | | |
| JAK2V617F Pozitif | 31,941 (20,637-49,437) | **<0,001** | | | |

**Kalın** gösterilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). OR: odds ratio; GA: güven aralığı.

**Şekil 4.** Olgularda PV Gelişiminin Belirleyicilerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

**Tablo 1.** Tüm Olguların Klinik ve Demografik Özellikleri

| ***Değişken*** | ***Değer*** |
|---|---|
| ***Demografik Ve Tanısal Özellikler*** | ***Demografik Ve Tanısal Özellikler*** |
| Cinsiyet | n (%) |
| Erkek | 1136 (%88,3) |
| Kadın | 150 (%11,7) |
| Tetkik yaşı, yıl | 49 [36-59] |
| PV / PV dışı | n (%) |
| PV | 190 (%14,8) |
| PV dışı | 1096 (%85,2) |
| Tanı alt grubu | n (%) |
| PV | 190 (%14,9) |
| Sekonder Eritrositoz | 829 (%65,0) |
| Herediter Eritrositoz | 12 (%0,9) |
| İdiyopatik Eritrositoz | 244 (%19,1) |
| HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER | HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER |
| Lökosit (/mm$^3$) | 8999,49 ± 2737,20 |
| Nötrofil (/mm$^3$) | 5080 [910-20910] |
| Lenfosit (/mm$^3$) | 2533,35 ± 880,62 |
| NLR | 2,08 [0,32-17,02] |
| Trombosit (/mm$^3$) | 259234,99 ± 120840,80 |
| Hemoglobin (g/dL) | 17,71 ± 4,52 |
| Hematokrit (%) | 51,40 [45,1-75,50] |
| EPO (U/L) | 6,8 [<1-6511] |
| LDH (U/L) | 197,80 ± 58,55 |
| MOLEKÜLER VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI | MOLEKÜLER VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI |
| JAK2 V617F | n (%) |
| Pozitif | 163 (%12,7) |
| Negatif | 751 (%58,4) |
| Bilinmiyor | 371 (%28,9) |
| JAK2 V617F VAF (%) | 17,47 ± 22,47 |
| USG dalak boyutu (mm) | 123 [80-205] |
| USG'de splenomegali, n (%) | 63 (%8,0) |
| KEMİK İLİĞİ BULGULARI | KEMİK İLİĞİ BULGULARI |
| Kemik iliği biyopsisi yapılan, n (%) | 328 (%25,5) |
| Biyopsi yapılanlarda PV ile uyumlu, n (%) | 102 (%31,1) |

**Tablo 2.** Eritrositoz Nedenleri ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkiler

| ***Değişken*** | ***PV (n=190)*** | ***Herediter (n=12)*** | ***Sekonder (n=829)*** | ***İdiyopatik (n=244)*** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Erkek, n (%) | 143 (75,3) | 9 (75,0) | 755 (91,1) | 220 (90,2) | <0,001 |
| Yaş (yıl) | 56,43±12,99 | 38,17±20,72 | 46,72±15,00 | 42,72±15,48 | <0,001 |
| Lökosit (/mm$^3$) | 10571,32±3476,26 | 8806,67±4947,59 | 8946,18±2508,82 | 7970,08±2127,24 | <0,001 |
| Nötrofil (/mm$^3$) | 6565 (1760-20910) | 3905 (2790-15900) | 5045 (910-17700) | 4430 (1990-10690) | <0,001 |
| NLR | 2,78 (0,32-17,02) | 1,85 (0,82-7,68) | 2,03 (1,57-2,70) | 1,94 (0,35-13,83) | <0,001 |
| Trombosit (/mm$^3$) | 387913,68±219568,89 | 263000±115081,79 | 235687,94±76860,10 | 237095,90±56150,55 | <0,001 |
| Hemoglobin (g/dL) | 17,92±1,44 | 18,08±0,86 | 17,69±5,57 | 17,58±0,89 | 0,879 |
| Hematokrit (%) | 53,75 (46,8-75,5) | 53,95 (47,5-58,4) | 51,20 (45,1-73,4) | 51,05 (45,3-64,0) | <0,001 |
| EPO (U/L) | 2,80 (<1,00-19,30) | 6,40 (2,55-37,10) | 7,60 (<1,00-6511) | 6,50 (<1,00-189) | <0,001 |
| Düşük EPO, n (%) | 123 (64,7) | 1 (8,3) | 117 (14,1) | 46 (18,9) | <0,001 |
| JAK2 V617F (+), n (%) | 122 (64,2) | 0 (0,0) | 16 (1,9) | 25 (10,3) | <0,001 |
| JAK2 V617F VAF (%) | 23,54±23,37 | — | 3,43±9,12 | 25 (10,3) | <0,001 |
| LDH (U/L) | 230,55±84,51 | 203,64±59,54 | 191,12±51,32 | 190,65±41,55 | <0,001 |
| Dalak boyutu (mm) | 135 (85-205) | 113 (98-135) | 115,50 (82-195) | 120 (80-153) | <0,001 |
| Splenomegali, n (%) | 33 (21,3) | 0 (0,0) | 22 (4,7) | 7 (4,9) | <0,001 |
| Kİ biyopsisi PV ile uyumlu, n (%) | 102 (92,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | <0,001 |

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-09** **Referans Numarası: 506**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Hüseyin Seymen Dobur[1], Zeynep Aslı Durak[1], Guldana Zulfalıyeva[2], Dide Uğurlu[1], Kaan Kökcü[1], Burak Dudu[1], Yusuf Talha Kaya[1], Ahmet Torun[3], Şenol Turan[3], Ahmet Emre Eşkazan[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Giriş:** Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi henüz net değildir (1). TKI tedavisi alan KML hastalarında yorgunluk, insomnia şiddeti ve depresif belirtilerin de sık bildirilen semptomlar olduğu gösterilmiştir (2). Bu semptomların antikanser tedavi alan bireylerde subjektif bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu göz önüne alındığında (3), TKI tedavisi alan KML hastalarında bu semptomların hem objektif hem de subjektif bilişsel işlevlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

**Amaç:** Bu çalışmada TKİ tedavisi alan KML hastalarında bellek, dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirerek, kronik hematolojik hastalık ve sistemik inflamasyonun ötesinde TKİ'lerin özgün bir bilişsel profil gösterip göstermediklerini araştırmayı hedefledik.

**Yöntem:** Çalışmaya hematoloji polikliniğinde takip edilen, TKİ tedavisi alan erişkin KML hastaları gönüllülük temelinde dahil edildi; Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazisi (MPN) olan hastalar ve sağlıklı bireyler kontrol grupları olarak alındı. Nörolojik hastalığı, ağır psikiyatrik bozukluğu veya düzeltilmemiş duyu kusuru bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılara Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), İz Sürme Testi (TMT) A ve B, Stroop testi ile İleri ve Geri Sayı Menzili testlerinin Türkçe sürümleri uygulandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi, çarpıklık ve basıklık değerleri ile Q–Q grafikleri kullanılarak değerlendirildi. Her iki grupta da n≥8, Shapiro–Wilk $p \geq 0,05$ ve |çarpıklık|≤1 koşullarını karşılayan sonuçlar Welch-t testleriyle, çarpık dağılımlı veya ayrık sonuçlar ise Mann–Whitney U testleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Analize 66 kişi dahil edildi (KML, n=34; MPN, n=18; sağlıklı kontrol [SK], n=14). Grupların ortalama yaşları benzerdi. Grupların yaş ortalaması, hastalık süresi, KML hastalarının halen kullandıkları TKİ dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Keşifsel MoCA alt alan analizlerinde, dil skorları yalnızca KML hastaları ile SK'ler arasında anlamlı farklılık gösterdi (KML=1,4 ± 1,1; MPN=1,8 ± 1,0; SK=2,2 ± 0,9; KML ve MPN, *p*=0,301; MPN ve SK, *p*=0,200; KML ve SK, *p*=0,027) (Tablo 2). Diğer MoCA alt alanlarının hiçbirinde grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için *p*=NS) (Şekil1).

TMT-A'da ortanca tamamlama süresi KML hastalarında 41,0 sn (ÇAA, 28,2–58,0), MPN hastalarında 45,0 sn (ÇAA, 37,0–75,0) ve SK'lerde 35,5 sn (ÇAA, 27,8–43,8) idi. MPN hastaları SK'lere kıyasla anlamlı olarak daha yavaş performans gösterirken (*p*=0,049), KML grubu ile MPN ve SK grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla *p*=0,389 ve *p*=0,322). TMT-B'yi 300 saniye içinde tamamlayamama oranı KML grubunda %27,3 (9/33), MPN grubunda %5,9 (1/17) ve SK grubunda %7,1 (1/14) idi. TMT-B'yi tamamlayan katılımcılar arasında ortalama tamamlama süresi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (KML: 127,0 ± 74,6 sn; MPN: 137,6 ± 70,2 sn; SK: 110,8 ± 28,8 sn; tüm ikili karşılaştırmalar için *p*=NS) (Tablo 3)

Hem ileri sayı menzili hem de geri sayı menzili açısından KML grubunda sağlıklı kontrol arasında anlamlı bir fark yoktu (*p*=0,094 ve *p*=0,808) (Şekil 2).

Stroop testinin 1.–3. Bölümleri açısından hiçbir ikili grup karşılaştırmasında fark saptanmadı (veriler gösterilmemiştir; tümü için *p*=NS); bununla birlikte KML hastalarında 3. bölüm süreleri SK'lere göre sayısal olarak daha uzundu (104.7 ± 39.1 ve 90.6 ± 20.1 sn) (Şekil 3).

**Tartışma ve sonuç:** KML ve MPN hastaları SK'lere kıyasla sayısal olarak daha düşük genel bilişsel performans gösterirken, KML hastalarında ayrıca azalmış anlık dikkat ve daha yavaş yürütücü görev performansı yönünde bir eğilim izlendi. KML hastalarının MoCA dil alanı skorları SK'lerden anlamlı olarak daha düşüktü; ancak bu tekil bulguya global MoCA skorlarında veya diğer karşılaştırmalarda fark eşlik etmedi ve genel profilleri MPN kontrol grubuyla büyük ölçüde benzerdi. Nitekim Hyland ve ark., TKİ tedavisi alan KML hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla genel nöropsikolojik performansın ve özellikle sözel belleğin daha düşük olduğunu bildirmiştir (4).

Sonuç olarak, TKİ maruziyetinin bilişsel işlev bozukluğuna bağımsız olarak katkıda bulunup bulunmadığını açıklığa kavuşturmak için yaş ve eğitim açısından yakın eşleştirilmiş, daha büyük boylamsal kohortlara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik myeloid lösemi, tirozin kiraz inhibitörleri, bilişsel işlev bozukluğu

**Kaynaklar**

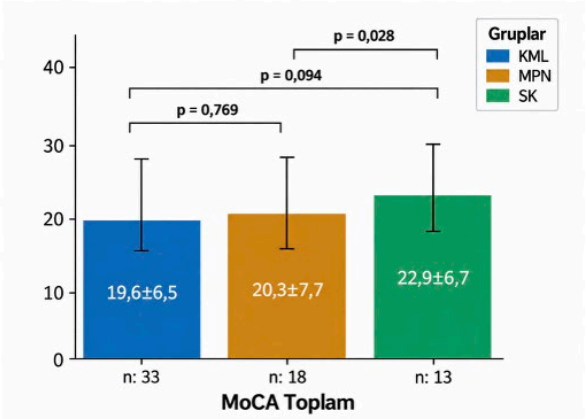
1-Kelly L. Schoenbeck, Sirisha Tummala, Neha G. Goyal, Catherine C. Smith, Neil P. Shah; Cognitive Dysfunction Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with CML in Chronic Phase. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 2–3. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-142997

2- Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. Support Care Cancer. 2013;21(4):1097–1103.

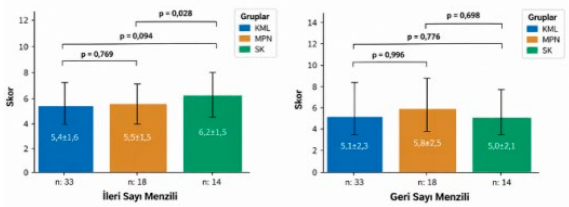
3- Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. J Natl Cancer Inst. 2013;105(11):791–801.

4- Hyland KA, et al. Cognition in patients treated with targeted therapy for chronic myeloid leukemia: a controlled comparison. Leuk Lymphoma. 2023;64(2):415-423. doi:10.1080/10428194.2022.2148208.

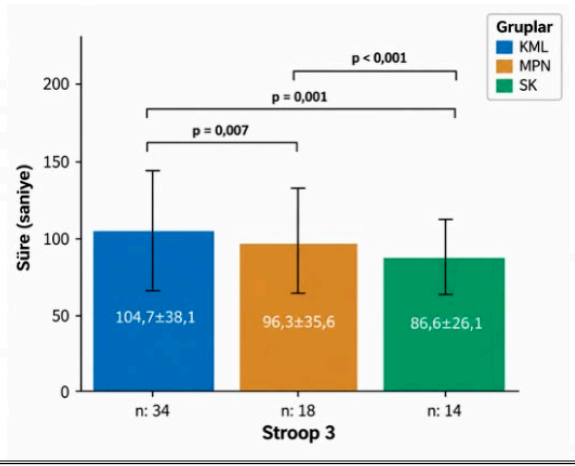
**Şekil 1.** MoCA test analiz sonuçları.




**Şekil 2.** İleri ve geri sayı menzili sonuç analizleri.




**Şekil 3.** Stroop 3. Bölüm sonuç analizleri.




**Tablo 1.** Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

| Özellik | KML (n=34) | MPN (n=18) | Sağlıklı kontroller (n=14) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş, yıl** | 53,1 ± 11,8 | 52,4 ± 10,1 | 46,5 ± 13,6 | 0,135* |
| **Hastalık süresi, yıl** | 12,0 (7,3–17,0) | 3,0 (2,0–5,0) | — | — |
| **Güncel TKİ tedavisi, n (%)** | | | | |
| İmatinib | 25 (73,5) | — | — | — |
| Dasatinib | 3 (8,8) | — | — | — |
| Nilotinib | 3 (8,8) | — | — | — |
| Asciminib | 2 (5,9) | — | — | — |
| Ponatinib | 1 (2,9) | — | — | — |

**Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.** KML: kronik miyeloid lösemi; MPN: miyeloproliferatif neoplazm; SK: sağlıklı kontrol; TKİ: tirozin kinaz inhibitörü.

**Tablo 2. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) sonuçları**

| MoCA ölçümü | KML (n=34) | MPN (n=18) | SK (n=14) | KML–MPN p | MPN–SK p | KML–SK p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Toplam skor | 21,6 ± 5,4 | 21,4 ± 4,1 | 23,4 ± 4,1 | 0,880 | 0,205 | 0,244 |
| Dil | 1,4 ± 1,1 | 1,8 ± 1,0 | 2,2 ± 0,9 | 0,301 | 0,200 | **0,027** |

**Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.** KML: kronik miyeloid lösemi; MPN: miyeloproliferatif neoplazm; SK: sağlıklı kontrol; MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

**Tablo 3. TMT A ve B test sonuçları**

| TMT ölçümü | KML (n=34) | MPN (n=18) | SK (n=14) | p |
|---|---|---|---|---|
| TMT-A, ortanca (ÇAA), sn | 41,0 (28,2–58,0) | 45,0 (37,0–75,0) | 35,5 (27,8–43,8) | 0,049* |
| KML–MPN | — | — | — | 0,389 |
| KML–SK | — | — | — | 0,322 |
| MPN–SK | — | — | — | **0,049** |
| TMT-B'yi tamamlayamayan, n (%) | **9 (27,3)** | 1 (5,9) | 1 (7,1) | — |
| TMT-B, ortalama ± SS, sn† | 127,0 ± 74,6 | 137,6 ± 70,2 | 110,8 ± 28,8 | >0,05 |

ÇAA: çeyrekler arası aralık; SS: standart sapma; sn: saniye.
†Yalnızca TMT-B'yi 300 saniye içinde tamamlayan katılımcılar analiz edilmiştir.

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**SS-10** **Referans Numarası: 514**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

# KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTALARINDA TANI ANI LİPİD PROFİLİNİN MYELOFİBROZİSE DÖNÜŞÜM VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

**Vildan Gürsoy[1], Fahir Özkalemkaş[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[2], Esra Çelik[1], Ezel Elgün[1], Ulaş Akgün[1], Merve Nur Akyol Yaşar[1], Şebnem Şentürk[1], Şule Demir Hızlıer[1], Melis Ardıç[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Kronik myeloproliferatif neoplaziler (KMP) —polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer myelofibrozis (PMF) — kronik bir inflamatuar tabloyla seyreder ve bu inflamasyon lipid metabolizmasını etkileyerek sekonder hipokolesterolemiye yol açabilir; bu durum ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [1,2]. Myelofibroziste (MF) hipokolesterolemi tanımlanmış bir bulgu olsa da [3,4], PV ve ET'de kolesterolün MF'ye dönüşümü öngörmedeki yeri net değildir. Bu çalışmada PV, ET ve PMF hastalarımızda tanı anı lipid profilinin hastalık alt tipi, MF'ye dönüşüm ve genel sağkalımla (OS) ilişkisi araştırıldı; kolesterolün yaş, lökosit sayısı ve JAK2 V617F durumundan bağımsız prognostik değeri çok değişkenli analizle test edildi.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasında, 2016 WHO tanı kriterlerine göre PV (n=87), ET (n=112) ve PMF (n=74) tanısı almış toplam 273 hasta değerlendirildi. Tanı anı total kolesterol (n=170), LDL (n=108) ve trigliserit (n=165) değerleri elde edildi; istatin kullananlar analiz dışı bırakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi (eşik p<0,017) kullanıldı. Lipid düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyonuyla değerlendirildi. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı; medyan kolesterole göre oluşan gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Kolesterolün bağımsız prognostik değeri, yaş, lökosit sayısı ve JAK2 V617F durumunu içeren çok değişkenli Cox regresyonuyla test edildi; hastalık alt tipi ve komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) ayrı modellerde ek değişken olarak eklendi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

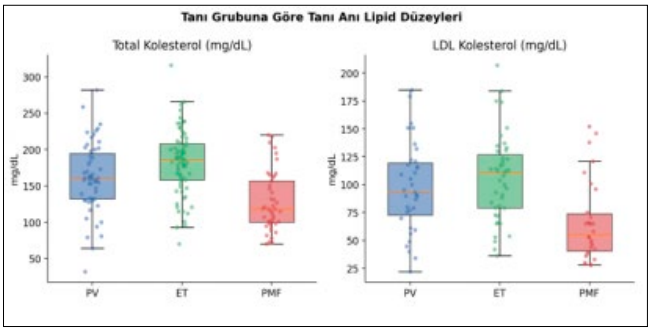
**Bulgular:** Tanı anı total kolesterol ve LDL, PMF'de PV ve ET'ye göre anlamlı düşüktü (medyan kolesterol: PMF 118, PV 161, ET 186 mg/dL; p<0,001) (Tablo 1); ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi sonrası da anlamlıydı. Trigliserit gruplar arasında farklılık göstermedi (p=0,147). PV/ET kohortunda MF'ye dönüşen hastaların (n=37) tanı anı kolesterolü, dönüşmeyenlere (n=87) göre daha düşüktü (161 vs 183 mg/dL, p=0,022) — düşük kolesterolün erken evrede de bir progresyon işareti olabileceğini gösteriyor. Exitus olan hastaların (n=52) kolesterol (132,5 vs 172,5 mg/dL, p<0,001) ve LDL (68,5 vs 100,0 mg/dL, p=0,008) düzeyleri sağ kalanlara göre düşüktü (Tablo 2, Tablo 3). Medyan kolesterole göre ayrılan gruplarda (n=169) sağkalım anlamlı farklıydı: düşük kolesterol grubunda 36 exitus (beklenen 22,8), yüksek grupta 15 (beklenen 28,2) (log-rank $\chi^2$=14,50, p=0,0001) (Şekil 2). Kolesterol; dalak boyutu (rho=-0,34), LDH (rho=-0,26) ve lökosit (rho=-0,19) ile negatif, albumin (rho=0,28) ve trombosit sayısı (rho=0,35) ile pozitif korele idi (tümü p<0,02); CRP ve ferritin ile ilişki yoktu. Çok değişkenli Cox modelinde (n=149, 42 event; JAK2 durumu bilinmeyen 20 hasta dışlandı), kolesteroldeki her 10 mg/dL azalma exitus riskini bağımsız olarak artırdı (HR=1,12; %95 GA 1,04-1,21; p=0,003); bu ilişki diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı için ayrıca düzeltildiğinde de korundu (HR=1,14; p<0,001). Modele hastalık alt tipi eklendiğinde kolesterolün etkisi anlamını yitirdi (p=0,27), PMF alt tipi ise tek başına güçlü bir mortalite belirleyicisiydi (HR=7,38; p<0,001) — kolesterol-mortalite ilişkisinin bir kısmının PMF üzerinden geçtiğini düşündürüyor. Alt gruplarda ayrı bakıldığında (PMF n=45; PV/ET n=124) etki yön olarak korundu ama anlamlılığa ulaşmadı.

**Sonuç:** KMP hastalarında tanı anı düşük total kolesterol düzeyi; PMF alt tipi, PV/ET'den MF'ye dönüşüm ve azalmış genel sağkalım ile tutarlı biçimde ilişkilidir. Kolesterolün yaş, lökosit sayısı ve JAK2 mutasyon durumundan bağımsız olarak sağkalımla ilişkili bulunması, bu bulgunun rastlantısal olmadığını desteklemektedir; ancak hastalık alt tipi modele eklendiğinde etkinin anlamını kaybetmesi, kolesterolün muhtemelen hastalık alt tipiyle ilişkili kaşeksi/hastalık yükü sürecini yansıtan bir ara değişken (mediator) olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Kolesterolün dalak boyutu, LDH ve lökosit sayısı ile negatif, albumin ile pozitif korelasyon göstermesi de bu inflamasyon/kaşeksi temelli mekanizmayı desteklemektedir. Ucuz, rutin ve kolay erişilebilir bir parametre olan total kolesterol düzeyi, KMP hastalarında özellikle PV ve ET gibi erken evre hastalarda MF'ye progresyon riskini öngörmede ek bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmeyi hak etmektedir. Çalışmamızın retrospektif tasarımı, sağkalım süresinin tanı tarihinin yıl düzeyinde kaydına bağlı olarak yıl hassasiyetiyle hesaplanması ve LDL ölçümünün hastaların ~%40'ında eksik olması, sonuçların yorumunda dikkate alınmalıdır. Bulgularımızın, daha büyük örneklem büyüklüklü, ay/gün düzeyinde takip verisi içeren prospektif çok merkezli kohortlarda ve mümkünse mutasyon allel yükü ile birlikte doğrulanması, kolesterolün klinik pratikte bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini netleştirecektir.

**Anahtar kelimeler:** Miyeloproliferatif neoplazi; polisitemia vera; esansiyel trombositemi; primer myelofibrozis; hipokolesterolemi; lipid profili; prognoz; sağkalım

**Kaynaklar**

1. Leiva O, Soo S, Liu OC, You V, Palmer AS, Kahla JA, Murtaza Y, Odenike O, Patel AA, DeCara J, Dubielecka PM, Petersen M, Lee MH, How J, Hobbs GS. Low serum cholesterol is a biomarker of advanced disease and poor outcomes in myeloproliferative neoplasms. Blood Adv. 2026;10(10):3746-3755.
2. Găman MA, Srichawla BS, Chen YF, Roy P, Dhali A, Nahian A, Manan MR, Kipkorir V, Suteja RC, Simhachalam Kutikuppala LV, Găman AM, Diaconu CC. Overview of dyslipidemia and metabolic syndrome in myeloproliferative neoplasms. World J Clin Oncol. 2024;15(6):717-729.
3. Mesa RA, Huang J, Schwager S, et al. Hypocholesterolemia is independently associated with decreased survival in patients with primary myelofibrosis: an analysis of lipid profiles in 558 myeloproliferative patients. Blood. 2007;110(11):2548 (ASH Annual Meeting Abstract).
4. Kiss A, Telek B, Rak K. Hypocholesterolemia and other lipoprotein disorders in myelofibrosis. Orv Hetil. 1994;135(48):2643-2646.




**Şekil 1.** Tanı grubuna göre tanı anı total kolesterol ve LDL düzeyleri.

**Tablo 1.** Tanı grubuna göre tanı anı lipid düzeyleri

| *Parametre* | *PV medyan (IQR)* | *ET medyan (IQR)* | *PMF medyan (IQR)* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Total Kolesterol (n=55/70/45) | 161 (132–195) | 186 (158–208) | 118 (100–157) | <0,001 |
| LDL (n=35/43/30) | 93 (73–120) | 111 (79–127) | 56 (41–74) | <0,001 |
| Trigliserit (n=52/68/45) | 144 (95–190) | 115 (86–161) | 131 (94–177) | 0,147 |

**Tablo 2.** MF'ye dönüşüme göre tanı anı lipid düzeyleri (PV+ET kohortu)

| *Parametre* | *Dönüşen (n=37)* | *Dönüşmeyen (n=87)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Total Kolesterol | 161 | 183 | 0,022 |
| Trigliserit | 143,5 | 116,0 | 0,153 |
| LDL | 97,5 | 106,5 | 0,454 |

**Tablo 3.** Sağkalım durumuna göre tanı anı lipid düzeyleri (tüm kohort)

| *Parametre* | *Exitus (n=52)* | *Sağ (n=118)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Total Kolesterol | 132,5 | 172,5 | <0,001 |
| LDL (n=30/78) | 68,5 | 100,0 | 0,008 |
| Trigliserit | 143,5 | 120,0 | 0,169 |

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-11** **Referans Numarası: 651**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### 23 VAKALIK KALITSAL TİP 1 PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKA SERİSİ: TAZE DONMUŞ PLAZMADAN PLAZMİNOJEN PREPARATINA TARİHİ SÜREÇ

**Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]**

*[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü*
*[2]Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü*

Kalıtsal tip 1 plazminojen eksikliği, vücutta pıhtı erimesini (fibrinoliz) sağlayan plazminojen proteininin eksikliği nedeniyle mukoza yüzeylerinde lignöz (odunsu) sert fibrin membranlarının birikmesiyle bulgu veren, otozomal resesif geçişli çok nadir bir sistemik hastalıktır. Plazminojen aktivitesi düşük bulunarak hastalara tanı konulur ve hemen uygun tedavi sürecine başlanması gereklidir.

Plazminojen eksikliğinin tedavisinin tarihi geçmişinde; öncelikle bulgu veren organlara cerrahi tedaviler uygulanmıştır. Plazminojen kaynağı olarak çoğunlukla yerel ve bazen sistemik taze donmuş plazma uygulamaları yapılmıştır. Son dönemde plazminojen konsantresi preparatının onay almasıyla sistemik tedavi edici ve koruyucu tedavinin yapılabildiği yeni döneme ulaşılmıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde 22 yıllık bir süreçte tanı alan ve takip ve tedavi gören 23 hastanın bulguları, tedavi şekilleri ve takip sonuçları sunulmuştur.

**Metod:** Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümünde plazminojen eksikliği tanısı alan ve tedavi edilen hastalar ve semptomatik olan diğer aile bireyleri dahil edildi. Kliniğimizde 2005 yılından 2018 yılına kadar plazminojen düzeyi çalışılabiliyordu. Bu dönemde 40 farklı hastanın plazminojen düzeyi normalin altında bulunmuş, bunlardan altı hasta tekrar eden plazminojen aktivitelerine bakılarak ve klinik bulguları ile beraber değerlendirilerek plazminojen eksikliği tanısı kesinleşmiştir. Kendi hastanemizde plazminojen düzeyi bakamadığımız 2018 ve sonrasında şüphe edilen vakalardan özel bir laboratuvara test gönderilmiştir. Hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

Son bir yıl için hastalarımız kontrole çağrıldı. Geniş bir aile ağacı çizildi. Ulaşılabilen kardeşlere plazminojen düzeyi bakıldı. Hastaların sistemik bulguları yeniden sorgulandı. Tanı almamış hastalar araştırıldı. Takipsiz hastaların klinik bulguları multidisipliner olarak değerlendirildi. Semptomatik bireylerde kesin tanı alamamış (ölen vakalar) hastalar dahil, bütün sistemlerin tutulumu sorgulandı. Oluşan sekeller ve ölüm sebepleri araştırıldı.

**Bulgular:** Kesin tanı almış 16 vaka ve onların çok yakın akrabası olan fakat kesin tanı konulmayan ancak plazminojen eksikliği için tipik bulguları olan yedi vakadan oluşan toplam 23 vaka ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların bulguları sistemlere göre incelendi. Bulgular, sıklık sırasına göre sıralandı.

1. Göz bulguları: Hastaların genel olarak erken yaşlarda gözyaşı kanalı tıkanıklığı, lignöz konjunktivit bulguları ile göz kliniklerine başvurduğu, çok sayıda ameliyat olduğu, iki hastada glokom ameliyatları olduğu, dört hastanın bir gözlerinin kör olduğu tespit edilmiştir.

2. Diş eti bulguları: İkinci sıklıkla diş etlerinde lignöz jinjivit bulgularının olmasıdır. Hastaların çoğunda önemli sayıda diş kaybı vardır. Erken yaşta protez gereksinimleri oluşmuş, çok sayıda ameliyat geçirmişlerdir.

3. Santral sinir sistemi: Bizim hidrosefali dört hastamızda vardı. Bir hastamız yedi günlükken şant ameliyatı olmuş sonrasında 30 kez şant tıkanıklığı nedeniyle opere edilmiştir. Bu hasta ve diğer hidrosefalisi geç tespit edilen şant ameliyatı olmayan üç vaka nörolojik olarak sekelli rehabilitasyon desteğine ihtiyaç göstermektedir. Biri akut akciğer yetmezliği ile ölmüştür. Erken çocukluk döneminden sonra tanı koyduğumuz hastalarda hidrosefali tespit etmedik.

Hidrosefali erken başlayan, nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilen önemli bir bulgudur. Erken dönemde nöbet bulguları ile başvuran hidrosefali tespit edilen hastalarda plazminojen düzeyine mutlaka bakılmalı, tekrarlayan şant ameliyatı ihtiyacı bu hastalarda sıklıkla olmaktadır.

4. Böbrek bulguları: Bir hastamızda böbrek taşları vardı. Tedavi ile düzeldi.

Böbrek tutulumu bazı hastalarda kolik tarzı ağrılarla hastanın eğitim almasına ve sosyal uyumunu bozmaktadır. Semptomatik hastalarda tek taraflı veya bilateral renal taş tespit edilmektedir. Asemptomatik hastalarda da adölesan yaşlarda renal taş tespit edilebilmektedir.

5. Genital organlar: Bir hastamızda imperfore hymen, iki hastamızda prostatit tespit edildi.

Servisit, kadınlarda infertiliye bulguları olabilir.

5. Cilt bulguları: Bir hastamızda el parmaklarında ve ayak palmar alanda sert papüler lezyonlar cerrahi olarak çıkarılmış patolojik değerlendirmesinde kalsinosiz kutis olarak rapor edilmiştir. Lezyonlar halen devam etmektedir.

Jüvenil kolloid milium, ciddi yara iyileşmesi bozuklukları, akne ve akne benzeri lezyonlar, siğiller ve deri lezyonları: cilt yüzeyinde nonspesifik siğil benzeri yapılar veya kalınlaşmış odunsu cilt plakları gözlenebilir.

Bizim son iki yılda düzenli plazminojen preparatı kullanan 5 vakamız var.

Bir hastamız, 10 yaşında ileri düzeyde lignöz konjunktivit, lignöz jinjivit, tekrarlayan şant ameliyatı gerektiren hidrosefali bulguları olan bir hasta idi. Hasta 20 aydır plazminojen preparatı kullanıyor, Tedavi döneminde şant ameliyatı tekrarlamadı, daha önce tekerlekli sandalyede olan hastamız bağımsız olarak yürüyebiliyor, okula gidebiliyor, konjunktivit ve gingivit bulguları iyileşiyor, menarş oldu, büyüme ve gelişmesinde belirgin düzelme izlendi.

İkinci hastamız üç aylıkken glokom ve lignöz konjunktivit bulgularıyla başvuran ve 8 göz ameliyatı geçiren hasta, 18 aydır plazminojen preparatı kullanıyor. Tedavi döneminde glokomu ve konjunktivit bulguları tamamen düzeldi.

Üçüncü hastamız lignöz konjunktivit bulguları ile başvuran lokal ve sistemik taze donmuş plazma kullanan, bir süre takipsiz kalan ve şiddetli böbrek ağrıları sebebiyle her gün acile başvurup serum ve ağrı kesici alan 16 yaşında bir hastamızdı. Hasta 12 aydır plazminojen preparatı kullanıyor, ağrıları hızla düzeldi, kilo aldı, büyümesi arttı, okula devam ediyor, başarısı arttı. Batın ultrasonografide bilateral renal taşlar kayboldu.

Dördüncü hastamız 14 yaşında lignöz konjunktivit ve jingivit bulguları olan hastamız 12 aydır plazminojen kullanıyor, Tedavi döneminde şikayetleri düzeldi.

Beşinci hastamız 6 yaşında lignöz konjunktivit bulguları ile başvuran 6 ameliyat olan ağır göz iltihabı nedeniyle kör olma riski taşıyan bir hasta idi. Plazminojen preparatını 6 aydır kullanıyor. Bulguları düzeldi.

Vaka serimizdeki bir hastanın 12 yaşında barsak tıkanıklığı nedeniyle, bir hastanın 19 yaşında akut akciğer yetmezliği nedeniyle, bir hastanın

45 yaşında kalın barsak adenokarsinomu nedeniyle toplam üç hastanın öldüğü tespit edilmiştir.

**Tartışma:** Plazminojen eksikliği körlük, nörolojik bozukluklar, tüm dişlerin kaybedilmesi, akut ve kronik akciğer yetmezliği, böbrek hastalıkları ve ölüm gibi komplikasyonları olan ağır bir sistemik hastalıktır. Belki kanser gelişimine zemin hazırlayan bir hastalık bile olabilir.

Bundan önceki dönemde tanı alamayan ve/veya uygun tedaviyi alamayan hastalar muhtemelen ölmüştür. Yeni dönemde ilgili kliniklerin bilgilendirilmesi ve şüpheli vakaların hematolojiye yönlendirilmesi sayesinde tanı almaları ve uygun tedaviye ulaşmaları mümkündür.

Plazminojen eksikliği vakaları hematoloji bölümlerinde ve hemofili merkezlerinde izlenmelidir. Her bir hasta için geniş bir aile ağacı çizilmeli ailede benzer bulguları olan vakalar tetkik edilmelidir. Kardeşlere asemptomatik bile olsa mutlaka plazminojen aktivitesi bakılmalıdır. Tüm sistemik bulgular dikkate alınmalıdır. Belirli aralıklarla sistemik muayeneler ve görüntülemeler yapılmalıdır. Hematologlar bir orkestra şefi gibi diğer tüm bölümleri bu hastalık açısından bilgilendirmelidir.

Hastalığın çoklu sistem bulgularına yol açması sebebiyle plazminojen preparatları sistemik olarak uygulanmalıdır. Göz için ayrıca lokal tedavi uygulanabilir.

Tanı alan her hasta tedavi almalı mıdır?

Semptomatik olmayan kardeşlere koruyucu olarak intermitant olarak plazminojen preparatları verilebilir. İnterminant tedaviye üç ayda bir hafta, haftada iki doz plazminojen verilmesi önerilebilir. Semptomlar açısından altı ayda bir göz, diş hekimliği, nöroloji, göğüs hastalıkları, nefroloji, üroloji, kadın doğum, dermatoloji, kulak burun boğaz klinikleri tarafından kontrolleri yapılmalıdır. Semptomatik hastalar sistematik tedavi almalı, tedavi süresi semptomların tamamen kaybolmasına kadar sürdürülmelidir. Sonra intermitant tedaviye geçilebilir.

**Anahtar kelimeler:** plasminojen eksikliği, lignöz konjunktivit, lignöz jinjivit, hidrosefali

**Kaynaklar**

1. Celkan T. Plasminogen deficiency. J Thromb Thrombolysis. 2017 Jan;43(1):132-138.
2. Shapiro AD, Menegatti M, Palla R, et al. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). Haematologica. 2020 Mar;105(3):554-561.
3. Shapiro AD, Nakar C. How I treat type 1 plasminogen deficiency. Blood. 2025 Jun 19;145(25):2954-2965.
4. Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, Thibaudeau K, Crea R, Sandset PM. Plasminogen, human-tvmh for the treatment of children and adults with plasminogen deficiency type 1. Haemophilia. 2023 Nov;29(6):1556-1564.

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

### SS-12 Referans Numarası: 135

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### TROMBOFİLİ TESTLERİNİN KLİNİK UYGULAMADAKİ KULLANIMINA YÖNELİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HEMOSTAZ VE TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ DELPHİ UZLAŞI ÇALIŞMASI

**Ufuk Demirci[1], Mehmet Baysal[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[3], Sevil Sadri[4], Ünal Ataş[5], Muhlis Cem Ar[6], Reyhan Diz Küçükkaya[7], Ahmet Muzaffer Demir[8], Elif G. Ümit[8]**

*[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[3]Bakırçay Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[4]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[5]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[6]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*
*[7]İstanbul Hemostaz Ve Tromboz Enstitüsü, Hematoloji Bölümü*
*[8]Trakya Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü*

**Amaç:** Trombofili testleri, venöz tromboembolizm riskinin değerlendirilmesinde önemli olmakla birlikte uygun endikasyonlarda kullanılmadığında gereksiz test istemlerine ve sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bu çalışmada, trombofili testlerinin endikasyonları, uygulanma zamanı ve klinik kullanımına ilişkin Türk hematologları arasında ulusal uzman görüş birliğinin oluşturulması amaçlandı.

**Yöntem:** Türk Hematoloji Derneği Hemostaz ve Tromboz Bilimsel Alt Komitesi tarafından Delphi yöntemiyle çok merkezli bir uzlaşı çalışması gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında hazırlanan 31 maddelik anket, farklı kurumlarda görev yapan erişkin hematoloji uzmanlarına uygulandı. Anket; tromboz risk faktörleri, tromboz öyküsü bulunan hastalarda trombofili testlerinin kullanımı ve asemptomatik bireylerde tarama yaklaşımlarını değerlendiren üç bölümden oluştu. Katılımcılar her ifadeyi 5'li Likert ölçeği ile puanladı. "Katılıyorum" ve "Kesinlikle katılıyorum" yanıtlarının toplamı uzlaşı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 235 hematoloji uzmanı çalışmaya katıldı. Tromboz risk faktörlerinin sınıflandırılması ve trombofili testlerinin uygun kullanım alanlarına ilişkin birçok ifadede yüksek düzeyde uzlaşı sağlandı. Solid organ malignitesinin persistan venöz tromboembolizm risk faktörü olduğu ifadesi için uzlaşı oranı %92,8, östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı için %89,4, gebelik için %84,5 ve 40 yaş üzeri hastalarda üç günden uzun hastane yatışı için %81,3 olarak bulundu. İlk turda daha düşük uzlaşı sağlanan bazı ifadelerde ikinci tur sonrasında uzlaşı oranlarının arttığı gözlendi (Tablo- 1).

**Sonuç:** Bu Delphi uzlaşı çalışması, trombofili testlerinin klinik uygulamada uygun endikasyonlarla kullanılmasına yönelik ulusal uzman görüşünü ortaya koymaktadır. Elde edilen bulguların trombofili testlerinin daha rasyonel kullanılmasına, gereksiz test istemlerinin azaltılmasına ve klinik karar verme süreçlerinin standardizasyonuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Trombofili, Venöz tromboz, Delphi

**Tablo 1.** Sorular ve uzlaşılar

| *Klinik durum / öneri* | *Uzlaşı (%)* | *İkinci tur (%)* | *Klinik durum / öneri* |
|---|---|---|---|
| >40 yaş ve >3 gün hastanede yatış majör geçici VTE risk faktörü olarak kabul edilmelidir | 81,3 | - | Uzlaşı |
| Östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı minör geçici VTE risk faktörüdür | 89,4 | - | Güçlü uzlaşı |
| Gebelik minör geçici VTE risk faktörüdür | 84,5 | - | Güçlü uzlaşı |
| Postpartum dönem minör geçici VTE risk faktörüdür | 75,2 | 89,5 | İkinci turda üçlü uzlaşı |
| ≥3 gün süren hareket kısıtlılığı minör geçici VTE risk faktörüdür | 62,6 | 81,5 | İkinci turda uzlaşı |
| Solid organ malignitesi persistan VTE risk faktörüdür | 92,8 | - | Güçlü uzlaşı |
| Açıklanamayan VTE geçiren hastalarda trombofili taraması yapılmalıdır | 80,8 | - | Uzlaşı |
| <45 yaşında açıklanamayan VTE geçiren hastalarda antifosfolipid sendromu taranmalıdır | 94,9 | - | Çok güçlü uzlaşı |
| Cerrahi sonrası gelişen VTE'de trombofili taraması yapılmalıdır | 69,4 karşı | 78,9 karşı | Uzlaşı |
| Serebral venöz tromboz geçiren hastalarda trombofili taraması yapılmalıdır | 76,6 | - | Uzlaşı |
| Kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında gelişen VTE sonrası trombofili taraması yapılmalıdır | 47,3 karşı | 48,1 karşı | Uzlaşı sağlanmadı |
| Sirozu olmayan splanknik venöz trombozlu hastalarda trombofili taraması yapılmalıdır | 93,5 | - | Çok güçlü uzlaşı |
| Splanknik venöz trombozda herediter trombofili taramasına PNH ve MPN taraması eklenmelidir | 97 | - | Çok güçlü uzlaşı |
| Genç hastalarda santral retinal ven trombozunda trombofili taraması yapılmalıdır | 54,5 | 59,2 | Uzlaşı sağlanmadı |
| Ailede tromboz öyküsü ve Faktör V Leiden, Faktör V Leiden + protrombin gen mutasyonu heterozigotluğu veya antitrombin eksikliği bulunan kadınlarda gebelik/postpartum dönemde trombofili taraması yapılmalıdır | 82,1 | 85,2 | Güçlü uzlaşı |
| Tekrarlayan birinci trimester gebelik kaybında trombofili taraması yapılmalıdır | 52,7 karşı | 62,7 karşı | Uzlaşı sağlanmadı |

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

## SS-13 Referans Numarası: 116

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİNDE UZMAN YAKLAŞIMLARI: İKİ TURLU MODİFİYE DELPHİ ÇALIŞMASI

**Sibel Akpınar Tekgündüz[1], Şule Ünal Cangül[2], Namık Yaşar Özbek[3], Ayşegül Ünüvar[4], Deplhi Çalışma Grubu[5]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Bölümü*
*[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı*
*[5]Delphi Çalışma Grubu*

**Amaç:** Çocukluk çağı primer immun trombositopeni (İTP) yönetiminde Türkiye'deki çocuk hematoloji uzmanlarının tanı, tedavi ve izlem yaklaşımlarını belirlemek, güçlü uzlaşı bulunan alanları ve klinik uygulama farklılıkları bulunan başlıkları ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Türk Pediatrik Hematoloji Derneği çatısı altında oluşturulan Pediatrik İTP Delphi Çalışma Grubu tarafından iki turlu modifiye Delphi çalışması yürütüldü. Her iki tura 77 çocuk hematoloji ve onkoloji uzmanı katıldı; soru bazında yanıt sayıları eksik yanıtlara bağlı olarak değişebildi. İlk turda tanı, tedavi başlama ve yatış ölçütleri, ilk basamak/acil tedaviler, persistan-kronik İTP, ikinci basamak seçenekleri ve özel durumlar değerlendirildi. İkinci tur; ilk turda uzlaşı sağlanmayan ifadeleri, birbiriyle klinik olarak çelişkili görünen sonuçları ve birden fazla seçeneğin benzer biçimde yüksek puan aldığı durumlarda gerçek birincil tercihi netleştirmek üzere 14 yeniden yapılandırılmış Likert veya zorunlu tek-seçim sorusundan oluşturuldu. Aynı yöndeki yanıtların en az %75 olması uzlaşı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Birinci turda periferik yaymanın trombositopeni değerlendirmesindeki gerekliliği (%97–100), tedavi kararında kanama şiddeti (%99) ve semptom varlığının (%97) belirleyiciliği konusunda güçlü uzlaşı sağlandı. Asemptomatik/minimal kanamalı yeni tanı olgularda gözlem (%90), tedavi kararı verilen yeni tanı hastalarda IVIG (%91) ve birinci basamak tedavilere dirençli persistan/kronik İTP'de TPO-reseptör agonistleri (%97) öne çıktı. İkinci tur, ilk turdaki belirsizlikleri önemli ölçüde ayrıştırdı. Tipik İTP'de ilk başvuruda KİA/KİB yapılmaması ilk turda %65 ile uzlaşı sağlamazken, steroid öncesi KİA/KİB yapılması %79 ile uzlaşı göstermişti; bu klinik çelişki yeniden oylamada sırasıyla %85,7 ve %75,3 pozitif uzlaşı ile sonuçlandı. Kronik İTP'de akut ciddi fakat hayatı tehdit etmeyen kanamada ilk turda hem steroid (%91,4) hem IVIG (%94,3) yüksek puan aldığından ikinci turda zorunlu tek seçim yapıldı ve IVIG %67,5 ile öncelikli tercih oldu. Yeni tanıda trombosit sayısının tek başına kritik tedavi eşiği için <20×10$^9$/L en sık seçilen eşik olmakla birlikte yalnızca %41,9 oranında kaldı; bu nedenle sayısal eşik konusunda ortak yaklaşım oluşmadı. Mukozal kanamalarda antifibrinolitiklerin rutin eklenmesi ilk turdaki %65,2 eğilimden ikinci turda %82,2 pozitif uzlaşıya yükseldi. Buna karşılık 30–50×10$^9$/L'de minör girişimlerin ek sistemik tedavisiz yapılması (%56,2), aile kaygısının tedavi kararına etkisi (%41,3) ve asetaminofene yanıtsız ateşte ibuprofen kullanımı (%54,8) için uzlaşı sağlanamadı. Eltrombopag-demir etkileşiminde iki doz stratejisi uzlaşı sağlamazken (%57,5), akşam eltrombopag kullananlarda demir tedavisinin sabah aç karnına tek doz verilmesi %90,3 uzlaşıya ulaştı. Menorajide zorunlu seçimde kombine östrojen-progesteron preparatları %66,7 ile öne çıktı. Kronik İTP'de TPO-RA seçimini netleştiren zorunlu seçimde oral kullanım kolaylığı nedeniyle eltrombopag %91,7 ile baskın tercih oldu. Splenektomi zamanlamasında %53,5 tüm medikal seçenekler sonrasında son çare yaklaşımını, %38 ise pediatrik yaşta neredeyse hiç kullanmamayı seçti.

**Sonuç:** İki turlu Delphi süreci yalnızca uzlaşı oranlarını değil, ilk turda benzer veya çelişkili görünen tercihlerin klinik anlamını da netleştirmiştir. Pediatrik İTP'de tedavi kararının kanama fenotipi ve klinik bağlamla şekillendiği; hafif olgularda gözlem, tedavi gereken yeni tanıda IVIG ve persistan/kronik İTP'de TPO-RA kullanımının ortak yaklaşım olduğu görülmüştür. Buna karşın salt trombosit eşikleri, bazı destek tedavileri ve özel durumlarda uygulama farklılıkları sürmektedir. Bulgular, Türkiye'ye özgü pediatrik İTP önerilerinin güncellenmesi için gerçek yaşam uzman görüşünü yansıtan bir zemin sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni; çocuk; Delphi; konsensüs; TPO-reseptör agonisti

**Tablo 1.** İkinci tura taşınma gerekçesi ve klinik netleşme örnekleri

| *Klinik alan* | *1. turda neden 2. tura taşındı?* | *2. tur sonucu* | *Yorum* |
|---|---|---|---|
| Kemik iliği inceleme | Tipik İTP'de KİA %65 oranda yapmam; steroid öncesi KİA %79: klinik çelişki saptandı. | Tipik İTP'de %85,7 yapmam. Steroid vereceksem %75,3 yaparım; ikisi de uzlaşı | Rutin KİA'dan kaçınma ile steroid öncesi maligniteyi dışlama refleksi ayrıştı. |
| Kronik İTP, akut, ciddi, hayatı tehdit etmeyen kanamada tedavi | Steroid %91,4 ve IVIG %94,3; gerçek ilk tercih ayırt edilemedi | Soru ilk tercih olarak sorulduğunda IVIG %67,5; steroid %32,5 | Zorunlu seçim, yüksek kullanım sıklığından farklı olarak ilk tercih önceliğini gösterdi. |
| Yeni tanı İTP hastasında (klinik kanama skorundan bağımsız olarak), tedavi için trombosit eşiği | <30 ve <20×10$^9$/L sınırlarında görüşler dağınıktı | <20×10$^9$/L %41,9 <10×10$^9$/L %33,8 | Tek bir sayısal eşikte ulusal ortak karar oluşturmadı. |
| Hayatı tehdit etmeyen mukozal kanamada antifibrinolitik tedavisi | İlk tur pozitif eğilim %65,2; eşik altında | Kullanırım (%82,2). | Mukozal kanamada destek tedavisine ilişkin görüşler yakınlaştı. |
| Eltrombopag + demir tedavisi | Demir düzeyi takibi kabul görürken doz/zamanlama belirsizdi. | Demir tedavisini sabah tek doz kullanırım (%90,3). | Uyum ve etkileşim penceresini tek zamana indirme yaklaşımı netleşti. |
| TPO-RA seçimi | Eltrombopag ve romiplostim ikisi de yüksek kabul gördü. | Eltrombopag (%91,7) | Erişim kısıtı yokken oral kullanım kolaylığı belirleyici tercih oldu. |
| Splenektomi | Geçerli tedavi olduğu kabul edilse de zamanlama gri alandı | %53,5 son çare; %38 neredeyse hiç | Pediatrik pratikte splenektomi belirgin biçimde geç ve sınırlı bir seçenek olarak konumlandı. |

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

## SS-14 Referans Numarası: 133

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### BCR-ABL1 IŞIĞINDA KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNDE TROMBOTİK FENOTİPLERİN MOLEKÜLER HARİTALANMASI: MAKİNE ÖĞRENMESİ VE SHAP İLE MEKANİSTİK ÖRÜNTÜLERİN TANIMLANMASI

**Özlen Balta[1], Nergiz Usta[1]**

*[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Kinaz inhibitörlerinde trombotik toksisite ajan ve hedef profiline göre heterojendir. Özellikle BCR-ABL1 inhibitörlerinde arteriyel trombotik olaylar ön plana çıkmakta ve bu farklılık çeşitli vasküler ve hemostatik mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (1). Bu çalışmada amaç, kinaz inhibitörlerinde trombotik raporlama sinyallerinin ve altta yatan moleküler örüntülerin arteriyel ve venöz fenotipler arasında nasıl farklılaştığını ortaya koymak ve BCR-ABL1 sınıfındaki arteriyel sinyal yoğunlaşmasına yönelik mekanistik hipotezler üretmekti.

**Yöntem:** 2012Q4-2025Q2 dönemindeki FAERS kayıtlarından (2) 133 kinaz inhibitörüne ait 1.102.939 benzersin vaka-ilaç kaydı analiz edildi. FAERS bildirimleri, önceden tanımlanmış 157 tromboz teriminden oluşan bir liste kullanılarak tarandı. Primer endpointler arteriyel tromboz, venöz tromboz ve herhangi bir spontan tromboz olarak tanımlandı. Arteriyel olaylar ayrıca miyokard infarktüsü (MI), iskemik inme/geçici iskemik atak (SVO/GİA) ve PAOD/visseral/oküler alt fenotiplerine ayrıldı. Reporting odds ratio (ROR) analizleri tüm kinaz inhibitörü kohortu üzerinden yürütüldü. Stringent sinyal ≥3 olay, ROR %95 güven aralığı alt sınırı >1 ve endpoint bazında BH-FDR <0.05 olarak tanımlandı.

İlaç düzeyindeki moleküler prediktörler 115 ADMET (3), 190 ChEMBL (4) hedef/potens ve 2460 intrinsik RDKit (5) özelliğinden oluştu. Stringent sinyal sınıflandırması ve sürekli logROR modellemesi için veri sızıntısını önleyen iç içe çapraz doğrulama kullanıldı (dış 5 kat x 10 tekrar, iç 4 kat). Moleküler yorum, tek değişkenli ilişki analizi, çapraz doğrulanmış lineer katkı analizi ve dış-kat test verilerinden elde edilen TreeSHAP sonuçlarının entegrasyonuna dayandırıldı. Çoklu kanıtla desteklenen özellikler, en az

iki bağımsız kanıt katmanının aynı yönü desteklemesi ve yön çatışması bulunmaması temelinde tanımlandı ve sonuçların tek bir ilaca bağımlı olup olmadığı leave-one-drug-out (LODO) analizleriyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Stringent sinyal kriterleri herhangi bir spontan tromboz için 17, arteriyel tromboz için 14 ve venöz tromboz için 19 ilaç tarafından karşılandı. En güçlü sınıf düzeyi bulgu BCR-ABL1 inhibitörlerinde görüldü. 6 BCR-ABL1 inhibitörünün 5'inde stringent arteriyel tromboz sinyali saptanırken, bu oran diğer 127 kinaz inhibitöründe 9/127 idi (OR= 65.56, FDR q=0.00011). Bu artmış sinyal sıklığı klasik sinyal tanımında da korundu. Venöz tromboz için benzer bir sınıf artışı saptanmadı. İlaç düzeyinde nilotinib ve ponatinib özellikle yüksek arteriyel raporlama disproportionalitesi gösterdi (sırasıyla ROR/logROR 6.84/1.92 ve 4.46/1.50) (Tablo 1).

Tahmin performansı genel olarak sınırlı ve endpoint spesifikti. Stringent sonuç için en yüksek PR-AUC venöz trombozda RDKit/Logistic ElasticNet modeliyle elde edildi (0.303, %95 GA 0.174-0.463), arteriyel ve herhangi bir spontan trombozda ChEMBL tabanlı Random Forest modelleri öne çıktı. Arteriyel alt fenotiplerde en yüksek sürekli performans SVO/GİA için RDKit/ElasticNet ile gözlendi (Spearman ρ=0.229, %95 GA 0.120-0.363) (Şekil 1).

Toplam 50.040 tek değişkenli moleküler testin hiçbiri BH_FDR eşiğini geçmedi. Buna karşın çok katmanlı entegrasyon, birden fazla kanıt katmanında tutarlı bulunan 257 endpoint-sonuç-özellik kombinasyonu tanımladı. Bunların 211'i artış, 46'sı azalış yönünde tutarlı moleküler katkı gösterdi ve 257/257 kombinasyon tüm 133 LODO analizinde yönünü korudu. Tekrarlayan hedef / potens eksenleri arasında ABL1, MAP2K5, ABL ailesi, BCR, DDR1/DDR2, PDGFR, LCK, CDK ve P38 ailesi yer aldı. Arteriyel, venöz, MI, SVO/GİA ve PAOD/visseral/oküler fenotipler farklı hedef/potens, moleküler yapı ve ADMET profilleri gösterdi (Şekil 1). Primer trombotik endpointlerdeki yönsel TreeSHAP profilleri Şekil 2'de gösterildi. TreeSHAP etkileşim analizinde değerlendirilen 1.890 özellik çiftinin 1.244'ü yönsel tutarlılık açısından çoklu test düzeltmesi sonrasında anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Kinaz inhibitörleriyle ilişkili trombotik sinyallerin belirgin biçimde fenotip spesifik olduğu gözlendi. BCR-ABL1 inhibitörleri arteriyel tromboz için güçlü ve LODO analizlerinde kararlı bir sınıf düzeyi sinyal artışı gösterirken, venöz trombozda benzer bir örüntü gözlenmedi. Moleküler tahmin performansı sınırlı olmakla birlikte, farklı analiz katmanlarının birlikte değerlendirilmesi endpointlere özgü hedef/potens, moleküler yapı ve ADMET örüntülerini ortaya koydu. Tek değişkenli analizlerde hiçbir bireysel moleküler özellik çoklu test düzeltmesi sonrasında anlamlı kalmadığından, birden fazla kanıt katmanında tutarlı bulunan bulgular doğrulanmış biyobelirteçler olarak değil, bağımsız klinik ve deneysel çalışmalarda sınanması gereken mekanistik adaylar olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Makine öğrenmesi, SHAP, tromboz, kinaz inhibitörleri

**Kaynaklar**

1. Butel-Simoes, L. E.; Albayati, A.; Yu, J.; Quirk, T.; Sritharan, S.; French, M.; Bennetts, J. D.; Ngo, D. T. M.; Sverdlov, A. L., Tyrosine kinase inhibitors - balancing the haemostatic scales: a review of associated thrombosis and bleeding. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2026, 59 (2), 393-410.
2. NBoE., R. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. NBER; 2025 [cited 2026 Jun 22]. https://www.nber.org/research/data/fda-adverse-event-reporting-system.
3. Fu, L.; Shi, S.; Yi, J.; Wang, N.; He, Y.; Wu, Z.; Peng, J.; Deng, Y.; Wang, W.; Wu, C.; Lyu, A.; Zeng, X.; Zhao, W.; Hou, T.; Cao, D., ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. Nucleic Acids Res 2024, 52 (W1), W422-W431.
4. Zdrazil, B.; Felix, E.; Hunter, F.; Manners, E. J.; Blackshaw, J.; Corbett, S.; de Veij, M.; Ioannidis, H.; Lopez, D. M.; Mosquera, J. F.; Magarinos, M. P.; Bosc, N.; Arcila, R.; Kizilören, T.; Gaulton, A.; Bento, A. P.; Adasme, M. F.; Monecke, P.; Landrum, G. A.; Leach, A. R., The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. Nucleic Acids Res 2024, 52 (D1), D1180-d1192.
5. RDKit:. Open-source cheminformatics. https://www.rdkit.org.

**Tablo 1.** Primer tromboz endpointlerinde seçilmiş stringent sinyal veren ilaçlar

| *Endpoint* | *İlaç* | *ROR* | *Endpoint Olayı* |
|---|---|---|---|
| Herhangi bir spontan tromboz | Selonsertib | 31,78 | 7 |
| | Nilotinib | 3,9 | 1942 |
| | Ponatinib | 3,18 | 737 |
| | Nintedanib | 2,01 | 1195 |
| Arteriyel tromboz | Selonsertib | 55,92 | 7 |
| | Nilotinib | 6,84 | 1.844 |
| | Ponatinib | 4,46 | 590 |
| | Asciminib | 3,16 | 89 |
| | Temsirolimus | 2,17 | 55 |
| Venöz Tromboz | Parsaclisib | 7,25 | 5 |
| | Selpercatinib | 2,51 | 27 |
| | Crizotinib | 2,36 | 249 |
| | Abemaciclib | 2,07 | 337 |
| | Nintedanib | 2,04 | 545 |
| | Ponatinib | 1,52 | 166 |

## Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**SS-15** **Referans Numarası: 118**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE DAYALI HEPCİDİN AKTİVİTE İNDEKSİNİN TANISAL PERFORMANSI

**Şeyma Şenocak[1], İlyas Ethem Şenocak[2], Cenk Sunu[3], Taner Demirci[4], Tuba Hacıbekiroğlu[3]**

*[1]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı*
*[3]Sakarya Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı*

**Amaç:** Hepsidin, demir metabolizmasının temel düzenleyicisi olup intestinal demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını ferroportin üzerinden kontrol etmektedir [1]. Bununla birlikte doğrudan hepsidin ölçümü; biyolojik değişkenlik, yüksek maliyet ve laboratuvarlar arası standardizasyon eksikliği nedeniyle rutin klinik uygulamada sınırlıdır [2,3]. Bu çalışmada, rutin laboratuvar parametrelerinden oluşturulan Hepsidin Aktivite İndeksi'nin (HAİ) yüksek serum hepsidin düzeylerini belirlemedeki tanısal performansının değerlendirilmesi ve HAİ'nin hepsidin ile kemik morfogenetik protein-6 (BMP-6) arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlandı. BMP-6, hepsidin sentezinin temel endojen düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir [4].

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif, tek merkezli gözlemsel çalışmaya demir eksikliği anemisi bulunan 105 erişkin hasta dahil edildi. Katılımcılar diabetes mellitus, ülseratif kolit, çölyak hastalığı, romatolojik hastalık ve kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı bulunmayan karşılaştırma grubu olmak üzere beş klinik grupta değerlendirildi. HAİ, rutin olarak ölçülebilen üç laboratuvar kriterinin her birine 1 puan verilerek 0–3 arasında hesaplandı: serum demiri <60 µg/dL, C-reaktif protein (CRP) >5 mg/L ve transferrin satürasyonu (TSAT) <%20 ile birlikte ferritinin kadınlarda ≥200 ng/mL veya erkeklerde ≥300 ng/mL olması. İnflamatuvar durumlarda ferritinin akut faz reaktanı olması ve fonksiyonel demir kısıtlanmasının değerlendirilmesinde ferritin ile TSAT'ın birlikte yorumlanmasının gerekliliği dikkate alındı [5,6]. Serum hepsidin ≥15 ng/mL, yüksek hepsidin düzeyi için keşifsel ve teste özgü operasyonel eşik olarak kabul edildi. HAİ ile serum hepsidin ve BMP-6 arasındaki ilişkiler korelasyon analizleriyle değerlendirildi. HAİ'nin yüksek hepsidin düzeylerini ayırt etme performansı ROC analizi ile incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın yaş ortalaması 45,3±13,8 yıl olup %83,8'i kadındı. Serum hepsidin ve BMP-6 düzeyleri beş klinik grup arasında anlamlı farklılık gösterdi (her ikisi için p<0,001). Serum hepsidin düzeyi ile ordinal HAİ arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Pearson r=0,432; p<0,001). Serum hepsidin ile BMP-6 arasında ise güçlü pozitif korelasyon bulundu (Pearson r=0,688; p<0,001). HAİ skoru 2–3 olan hastalarda serum hepsidin düzeyi, HAİ skoru 0–1 olanlara göre anlamlı

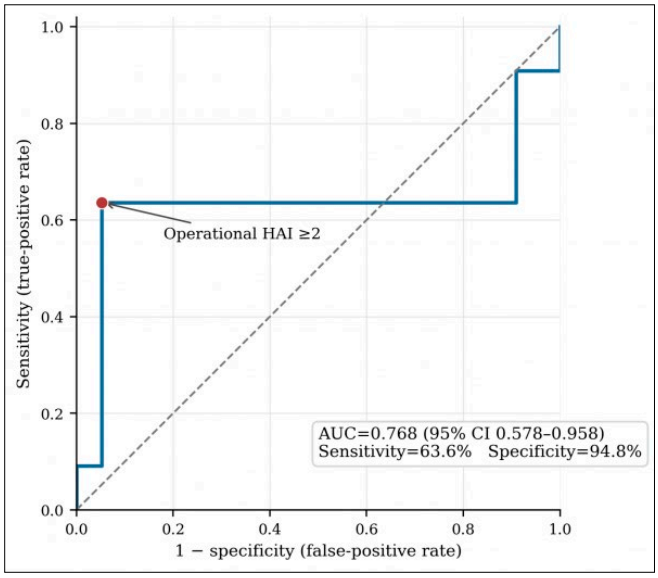
olarak daha yüksekti (medyan [çeyrekler arası aralık]: 85,5 [8,9–86,0] ng/mL'ye karşı 9,9 [8,4–11,5] ng/mL; p=0,028). Ordinal HAİ'nin serum hepsidin ≥15 ng/mL düzeyini ayırt etmedeki ROC eğrisi altında kalan alanı 0,768 (%95 güven aralığı [GA]: 0,578–0,958) olarak saptandı. HAİ ≥2 eşik değerinde duyarlılık %63,6, özgüllük %94,8, pozitif prediktif değeri %63,6, negatif prediktif değeri %94,8 ve genel doğruluk %90,9 olarak bulundu. Pozitif olabilirlik oranı 12,25 (%95 GA: 4,27–35,13), negatif olabilirlik oranı ise 0,38 idi.

**Sonuç:** Rutin laboratuvar parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen HAİ, serum hepsidin düzeyi ile anlamlı ilişki göstermiş ve HAİ ≥2 eşik değeri yüksek hepsidin düzeylerinin belirlenmesinde yüksek özgüllük sağlamıştır. Özellikle yüksek pozitif olabilirlik oranı, HAİ'nin yüksek hepsidin düzeyini destekleyen pratik ve düşük maliyetli bir yardımcı araç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte HAİ, doğrudan hepsidin ölçümünün yerine geçen bir test olarak değerlendirilmemelidir. Klinik kullanıma geçmeden önce indeksin bağımsız kohortlarda dış doğrulamasının ve klinik sonlanımlarla ilişkisinin prospektif olarak değerlendirilmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, hepsidin, Hepsidin Aktivite İndeksi, BMP-6, fonksiyonel demir kısıtlanması

**Kaynaklar**

1. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. Annu Rev Med. 2023;74:261-277. doi:10.1146/annurev-med-043021-032816.
2. Hare DJ. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need. Metallomics. 2017;9(6):606-618. doi:10.1039/C7MT00047B.
3. Lefebvre T, Beaumont C, Puy H, et al. LC-MS/MS method for hepcidin-25 measurement in human and mouse serum: clinical and research implications in iron disorders. Clin Chem Lab Med. 2015;53(10):1557-1567. doi:10.1515/cclm-2014-1093.
4. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. Nat Genet. 2009;41(4):482-487. doi:10.1038/ng.335.
5. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. Int J Chronic Dis. 2018;2018:9394060. doi:10.1155/2018/9394060.
6. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: GA²LEN consensus. Am J Hematol. 2017;92(10):1069-1078. doi:10.1002/ajh.24820.




**Serum hepsidin düzeyi ≥15 ng/mL olan hastaları belirlemede tam ordinal HAİ skorunun (0–3) ROC eğrisi. AUC 0,768 (%95 GA: 0,578–0,958) olarak bulundu. Operasyonel HAİ ≥2 eşik değeri %63,6 duyarlılık ve %94,8 özgüllük sağladı. HAİ: Hepsidin Aktivite İndeksi.**

**Tablo 1.** Serum hepsidin ≥15 ng/mL düzeyini belirlemede ordinal HAİ ve HAİ ≥2 eşik değerinin tanısal performansı

| *Tanısal Ölçüt* | *Değer* | *%95 Güven Aralığı* |
|---|---|---|
| Ordinal HAİ ROC AUC | 0,768 | 0,578–0,958 |
| Duyarlılık | %63,6 | %30,8–89,1 |
| Özgüllük | %94,8 | %87,2–98,6 |
| Pozitif prediktif değeri | %63,6 | %30,8–89,1 |
| Negatif prediktif değeri | %94,8 | %87,2–98,6 |
| Genel doğruluk | %90,9 | %82,9–96,0 |
| Pozitif olabilirlik oranı | 12,25 | 4,27–35,13 |
| Negatif olabilirlik oranı | 0,38 | 0,18–0,84 |
| Dengelenmiş doğruluk | 0,792 | 0,649–0,935 |

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-16** **Referans Numarası: 428**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA HLA SINIF II RİSK VARYANTI RS6903608'İN HASTALIK YATKINLIĞI VE KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN TÜRK POPULASYONUNDA DEĞERLENDİRİLMESİ

**Semra Cemre Atalar[1], Dilan Karaca[1], Hayriye Şentürk Çiftçi[2], Demet Kıvanç[2], Cevat İlteriş Kıkılı[3], Muhlis Cem Ar[4], Fatma Oğuz[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*
*[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*
*[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** İmmün aracılı trombotik trombositopenik purpuranın (iTTP) patogenezinde genetik immün yatkınlığın önemli bileşenlerinden biri HLA sınıf II sistemidir. Özellikle HLA-DRB1*11 ve HLA-DQB1*03 allelerinin iTTP gelişimi ile ilişkili olduğu, buna karşılık HLA-DRB1*04 alelinin koruyucu özellik taşıdığı farklı popülasyonlarda gösterilmiştir. Bu ilişkinin temelinde, ADAMTS13'ten türeyen peptitlerin HLA sınıf II molekülleri aracılığıyla CD4+ T hücrelerine sunulması ve bunun sonucunda ADAMTS13-spesifik T hücre yanıtının B hücrelerini aktive ederek anti-ADAMTS13 antikorlarının gelişimini kolaylaştırması yatmaktadır. Nitekim ADAMTS13'ün özellikle CUB2 bölgesinden türeyen peptitlerinin HLA molekülleri tarafından sunulabildiği ve ADAMTS13-spesifik CD4+ T-hücre yanıtını tetikleyebildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla HLA sistemi, iTTP'de yalnızca bir genetik yatkınlık belirteci değil, ADAMTS13'e karşı immün toleransın kaybını ve otoimmün yanıtın şekillenmesini etkileyebilecek potansiyel bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

HLA sınıf II bölgesinde yer alan rs6903608 polimorfizmi, iTTP yatkınlığı ile ilişkilendirilmiş genetik belirteçlerden biridir. Avrupa kökenli olgularda gerçekleştirilen Immunochip analizinde rs6903608, edinilmiş TTP ile genomik düzeyde anlamlı biçimde ilişkili bulunmuş ve hastalık gelişme riskinde yaklaşık 2,6 kat artışla ilişkilendirilmiştir. HLA genlerinin imputasyonu ve koşullu analizler, rs6903608 ile HLA-DQB1*05:03 alelinin HLA bölgesindeki hastalık ilişkisinin önemli bir bölümünü açıklayabileceğini göstermiştir. Daha sonraki bir İtalyan kohort çalışmasında rs6903608'in ayrıca İTTP relaps riskiyle de ilişkili olduğu; risk alelinin homozigot taşıyıcılarında altıncı yıldaki kümülatif relaps riskinin %46 olduğu bildirilmiştir.

rs6903608 ile iTTP arasındaki ilişki farklı etnik popülasyonlarda aynı ölçüde tekrarlanmamıştır. Japon popülasyonunda rs6903608 ile iTTP arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılıklar, iTTP'ye genetik yatkınlığın popülasyona özgü HLA haplotipleri ve genetik arka plan tarafından şekillendirilebileceğini düşündürmektedir. Türk popülasyonunda HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 alelleri ile iTTP arasındaki ilişkilere ilişkin veriler bulunmaktadır.

Bu çalışmada, rs6903608 polimorfizminin Türk iTTP hastalarında hastalık yatkınlığı ile ilişkisi ve hastalığın klinik özellikleri ve seyri üzerindeki olası etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya geriye dönük İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi ve İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dallarında iTTP tanısı almış 71 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu, yaş ve cinsiyet açısından benzer 100 sağlıklı kemik iliği vericisi oluşturdu.

rs6903608 polimorfizmi çevre kanından elde edilen DNA örneklerinde real-time PCR yöntemi ile genotiplendirildi. Hasta ve kontrol gruplarında rs6903608 genotip ve alel dağılımları karşılaştırıldı.

Hasta grubunda rs6903608 genotipleri ile başlangıç yaşı, ADAMTS13 aktivitesi, ADAMTS13 antijen düzeyi, anti-ADAMTS13 inhibitör düzeyi, relaps sıklığı, trombotik komplikasyonlar, renal ve nörolojik tutulum, uygulanan plazma değişimi sayısı ve rituksimab kullanımı arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Genotip gruplarına göre relapssız sağkalım analizleri gerçekleştirildi.

Kontrol grubunda rs6903608 genotip dağılımının Hardy-Weinberg dengesi ile uyumu değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve uygun olduğunda Fisher kesin olasılık testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. rs6903608 polimorfizmi ile iTTP yatkınlığı arasındaki bağımsız ilişkinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi uygulandı. Relapssız sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Tüm istatistiksel testlerde iki yönlü p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hasta grubunda heterozigot genotip oranı %85,9 (n=61), homozigot genotip oranı %14,1 (n=10) iken, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %88,0 (n=88) ve %12,0 (n=12) idi. Gruplar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,688). Alel frekansları da gruplar arasında benzerdi (p=0,912). Lojistik regresyon analizinde rs6903608 polimorfizmi iTTP gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilemedi.

Genotip grupları karşılaştırıldığında başlangıç yaşı, ADAMTS13 aktivitesi, ADAMTS13 antijen düzeyi, inhibitör düzeyi, nörolojik tutulum, tromboz öyküsü, plazma değişimi gereksinimi ve diğer laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte, homozigot genotipi taşıyan hastalarda heterozigotlara kıyasla relaps (%60'a karşı %41), renal tutulum (%50'ye karşı %26,2), rituksimab kullanımı (%60'a karşı %40) ve kreatinin düzeyleri sayısal olarak daha yüksekti. Kaplan-Meier analizinde homozigot genotip taşıyan hastalarda medyan relapssız sağkalım süresi daha kısa olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (132 aya karşı 192 ay; log-rank p=0,278).

Kontrol grubunda rs6903608 genotip dağılımının Hardy-Weinberg dengesinden anlamlı olarak saptığı görüldü ($\chi^2$=76,4; p<0,001).

**Sonuç ve Tartışma:** Bu çalışma, Türk iTTP hastalarında rs6903608 polimorfizminin hastalık yatkınlığı ve klinik özelliklerle ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda Türk popülasyonunda rs6903608 polimorfizmi ile iTTP yatkınlığı arasında ilişki bulunmamıştır. Öte yandan, homozigot genotipi taşıyan hastalarda relaps, renal tutulum ve rituksimab kullanımı açısından gözlenen sayısal farklılıklar ile daha kısa relapssız sağkalım süresi, rs6903608'in hastalık başlangıcından ziyade klinik fenotip veya hastalık seyri ile ilişkili olabileceğine yönelik hipotez oluşturucu bulgular sunmaktadır.

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları örneklem büyüklüğünün görece küçük olması, homozigot genotipi taşıyan hasta sayısının sınırlı olması ve yalnızca tek bir SNP'nin değerlendirilmiş olmasıdır. Bu durum özellikle relaps ve diğer klinik sonlanımlara ilişkin analizlerin istatistiksel gücünü sınırlamış olabilir. Ayrıca kontrol grubunda rs6903608 genotip dağılımının Hardy-Weinberg dengesinden belirgin biçimde sapması, hasta-kontrol karşılaştırmalarının yorumlanmasında önemli bir metodolojik sınırlılık oluşturmaktadır.

Gelecekteki çalışmalarda rs6903608'in yanı sıra doğrudan yüksek çözünürlüklü HLA tiplendirmesinin ve mümkünse ADAMTS13-spesifik T-hücre yanıtının değerlendirilmesi, HLA ile iTTP arasındaki ilişkinin biyolojik temelinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

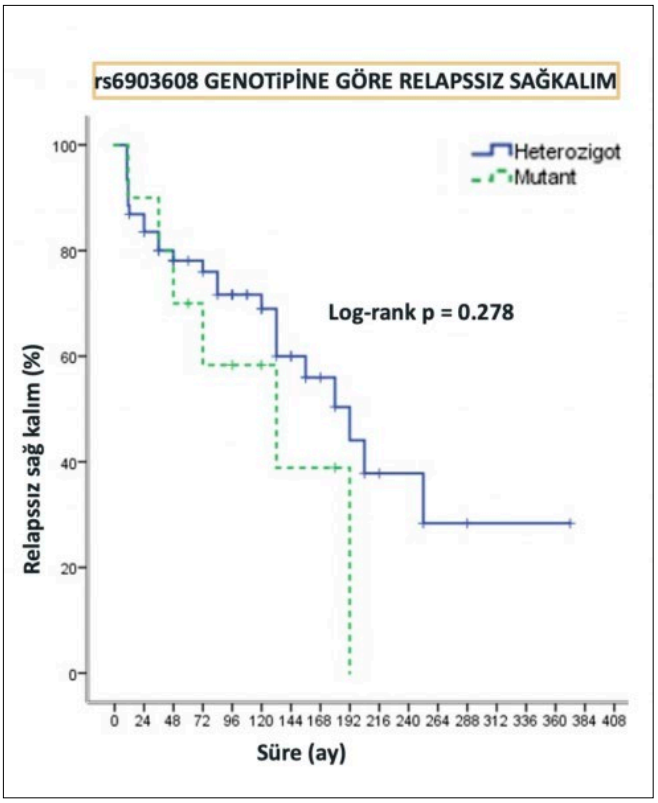
**Anahtar kelimeler:** İmmün trombotik trombositopenik purpura, ADAMTS13, rs6903608, HLA sınıf II, trombotik mikroanjiyopati

**Kaynaklar**

1. Mancini I, Ricaño-Ponce I, Pappalardo E, et al. Immunochip analysis identifies novel susceptibility loci in the human leukocyte antigen region for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2016;14(12):2356-2367.
2. Mancini I, Giacomini E, Pontiggia S, et al. The HLA variant rs6903608 is associated with disease onset and relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. J Clin Med. 2020;9(10):3379.
3. Kikili Cİ, Kivanç D, Ortaboz D, et al. Identification of HLA alleles involved in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients from Turkey. Blood Coagul Fibrinolysis. 2024;35(6):307-315.
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2486-2495.w




**Şekil 1.** Başlangıç kohortunun demografik ve klinik özellikleri.




**Şekil 3.** Genotipe göre relapssız sağkalım




**Şekil 2.** rs6903608 genotip dağılımı ve genotipe göre klinik özellikler.

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-17** **Referans Numarası: 204**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

# ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ROMİPLOSTİM KULLANIMININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Esin Oğuz Kozan[1,2], Anıl Tombak[3], Pelin Aytan[1], Gülsüm Akgün Çağlıyan[4], Ayşe Uysal[5], Vildan Özkocaman[6], Fahir Özkalemkaş[6], Şebnem Şentürk[6], Gunel Musayeva[7], Fatih Yaman[8], Damla Hazal Sucu[9], Ferda Can[10], Beytullah Altınkaynak[10], Ömer Ekinci[11], Mehmet Can Uğur[12], Nermin Bal[13], Fadime Nurcan Alhan[14], Damla Ortaboz[15], Aslı Kum[16], Metban Mastanzade[17], Mehmet Baysal[18], Seval Akpınar[18], Zeynep Tuğba Güven[19], Tahsin Akbaş[20], Emel Gürkan[21], Şebnem İzmir Güven[22], Mehmet Yılmaz[23], Hande Tuğba Karayel[24], Mehmet Fatih Orhan[25], Şerife Emre Ünsal[26], Eyüp Naci Tiftik[1]**

*[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Adıyaman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi*
*[6]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi*
*[7]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[8]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[9]Mersin Üniversitesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı*
*[10]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[11]Şişli Kolan Hastanesi*
*[12]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[13]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[14]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[15]Sultan Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[16]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[17]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[18]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[19]Adana Şehir Hastanesi*
*[20]Van Yüzüncüyıl Üniversitesi , Hematoloji Bilim Dalı*
*[21]Çukurova Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[22]Hisar Hospital*
*[23]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[24]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi*
*[25]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji*
*[26]kayseri Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim*

**Amaç:** İmmün trombositopeni (ITP), artmış trombosit yıkımı ve yetersiz trombosit üretimi ile karakterize, kronikleşebilen edinilmiş otoimmün bir hematolojik hastalıktır. Kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobulin gibi ilk basamak tedavilere rağmen önemli bir hasta grubunda kalıcı yanıt sağlanamamakta veya tedavi sonrası relaps gelişmektedir. Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA), özellikle kronik ve tedaviye dirençli ITP'de önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Romiplostim, megakaryosit proliferasyonunu ve trombosit üretimini artırarak etki gösteren Fc-peptid füzyon proteinidir. Randomize kontrollü çalışmalar romiplostimin trombosit yanıtını belirgin şekilde artırdığını ve uzun süreli kullanımda etkinliğini koruduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, gerçek yaşam koşullarındaki hasta özellikleri, önceki tedavi yükü, doz değişiklikleri, kurtarma tedavisi gereksinimi, kanama ve advers olay profili randomize çalışmaların hasta popülasyonlarından farklılık gösterebilir. Bu çalışmada, farklı merkezlerden elde edilen gerçek yaşam verileri kullanılarak erişkin ITP hastalarında romiplostim tedavisinin etkinliği, doz gereksinimi, tedavi sürekliliği, kanama olayları ve güvenlilik profilinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çok merkezli retrospektif çalışmaya romiplostim tedavisi almış 25 farklı merkezden, 88 erişkin ITP hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ITP tipi, hastalık süresi, romiplostim öncesi uygulanan tedavi yöntemleri, eşlik eden otoimmün hastalıklar, romiplostime geçiş nedeni, başlangıç ve maksimum romiplostim dozları, tedavi süresi, doz değişiklikleri, tedavi kesilmesi, yanıt elde etme süresi, kurtarma tedavisi gereksinimi, tedavi sırasında gelişen kanama ve advers olaylar ile son klinik durum retrospektif olarak değerlendirildi. Eksik veriler ilgili değişkenin mevcut kayıtları üzerinden analiz edildi. Romiplostim tedavisine yanıt, tedavi sırasında trombosit sayısının ≥30×$10^9$/L'ye ulaşması şeklinde kabul edildi. Sürekli değişkenler dağılıma göre ortalama±standart sapma veya medyan, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 88 hastanın 47'si (%53,4) kadın, 41'i (%46,6) erkekti. Medyan yaş 50 yıl (IQR, 32,75–64), tanı yaşı ise 39 yıl (IQR, 23–56,5) idi. Hastaların 75'i (%85,2) primer, 13'ü (%14,8) sekonder ITP olarak sınıflandırıldı. Medyan ITP takip süresi 52,5 ay (IQR, 21,25–126,75) idi. Hastaların 30'unda (%34,1) splenektomi öyküsü bulunurken, 24 hastada (%27,3) ITP tanısı boyunca majör kanama öyküsü vardı. Kortikosteroid kullanımı tüm hastalarda (%100) mevcutken, 84 (%95,5) hasta daha önce intravenöz immünoglobulin, 56 (%63,6) hasta rituksimab ve 85 (%97,7) hasta eltrombopag kullanmıştı. Azatioprin, mikofenolat mofetil veya siklosporin kullanımı 28 (%31,8) hastada mevcuttu.

Romiplostim tedavisine geçişin en sık nedeni önceki tedavilere yanıtsızlıktı ve 58 (%65,9) hastada bu nedenle romiplostim başlandı; 30 (%34,1) hastada ise daha önce elde edilen yanıtın kaybı nedeniyle tedaviye geçildi. Hastalar romiplostim başlanmadan önce medyan 3 (IQR, 3–5) farklı tedavi basamağı almıştı. Romiplostim başlama zamanı tanıdan sonra medyan 2 ay (IQR, 1–8) iken, tedavi öncesi trombosit sayısı medyan 9.500 olarak kaydedildi. Başlangıç romiplostim dozu medyan 1 µg/kg/hafta (IQR, 1–3), maksimum ulaşılan doz ise medyan 6 µg/kg (IQR, 4–10) idi. Hastaların 82'sinde (%93,2) tedavi sırasında doz artışı gerekti; 40 (%46,5) hastada ise doz azaltımı yapıldı.

Yanıt değerlendirmesi yapılabilen 86 hastanın 71'inde (%82,6) romiplostim tedavisine yanıt elde edildi. Yanıt elde etme süresi medyan 3 hafta (IQR, 1–4) idi. Bu sonuç, romiplostimin klinik etkinliğinin kısa sürede ortaya çıktığını ve gerçek yaşam koşullarında da yüksek oranda trombosit yanıtı sağladığını göstermektedir. Daha önceki randomize çalışmalarda da romiplostim ile trombosit yanıtlarının çoğunlukla tedavinin ilk haftalarında ortaya çıktığı ve genel yanıt oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Kuter ve arkadaşlarının faz III çalışmalarında genel trombosit yanıtı splenektomi geçirmemiş hastalarda %88, splenektomi geçirmiş hastalarda %79 olarak bildirilmiştir.1

Çalışmamızda romiplostim tedavisinin medyan süresi 28 hafta (IQR, 16–55) idi. Hastaların 82'sinde (%93,2) tedavi sırasında doz artışı gerekmesi, gerçek yaşam pratiğinde bireysel doz titrasyonunun oldukça sık olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 40 (%46,5) hastada doz azaltımına ihtiyaç duyulması, bazı hastalarda trombosit yanıtının yüksek doz gereksinimi olmadan sürdürülebildiğini düşündürmektedir. Tedavi 45 (%51,1) hastada en az bir kez kesilmiş ve tedavisi kesilen hastaların 25'inde (%55,6) daha sonra romiplostim yeniden başlanmıştır. Tedavi kesilmesinin en sık kaydedilen nedeni trombosit sayısında ani ve kontrolsüz yükselme (%42,0), ikinci en sık neden ise yanıtsızlık (%26,0) idi.

Romiplostim sırasında 42 (%48,8) hastada steroid, IVIG veya benzeri kurtarma tedavisine ihtiyaç duyuldu. Tedavi sırasında kanama 24 (%27,6) hastada görüldü. Kanamaların büyük çoğunluğu mukokutanöz karakterdeydi (%79,2); gastrointestinal kanama %16,7 ve intrakraniyal kanama %4,2 oranında görüldü. Kanama olaylarının WHO derecelendirmesine göre %30,4'ü Grade 1, %43,5'i Grade 2, %21,7'si Grade 3 ve %4,3'ü Grade 4 olarak kaydedildi. Kanama nedeniyle 18 (%23,1) hastada hastaneye yatış, 18 (%22,0) hastada ise trombosit aferezi gereksinimi bildirilmiştir.

İlaçla ilişkili herhangi bir advers olay 20 (%23,0) hastada gözlendi. En sık bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%30), artralji (%20) ve tromboz (%15) idi. Çalışma veri setinde romiplostim tedavisiyle ilişkili kemik iliği fibrozisi

veya karaciğer enzim yüksekliği kaydedilmedi. Advers olayların %53,3'ü tedavinin ikinci haftasında ortaya çıktı. Advers olay nedeniyle tedavinin kesilmesi yalnızca 9 (%10,3) hastada gerekli oldu.

Çalışmanın son değerlendirmesinde 62 (%71,3) hastanın romiplostim tedavisine devam ettiği, 25 (%28,7) hastanın ise tedaviyi bırakmış olduğu görüldü. Son takipte 82 (%94,3) hasta hayattaydı ve 5 (%5,7) hasta kaybedilmişti. Kayıtlı ölümlerin 3'ü (%60) hastalıkla ilişkili değilken, 2'si (%40) hastalık ilişkili olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın bulguları, gerçek yaşam koşullarında romiplostimin daha önce çok sayıda tedavi almış, önemli bir kısmında splenektomi uygulanmış ve büyük oranda kronik ITP özellikleri taşıyan hastalarda yüksek oranda trombosit yanıtı sağlayabildiğini göstermektedir. Yanıt oranının %82,6 olması, randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen %74–96 arasındaki yanıt oranlarıyla uyumludur.[2] Bununla birlikte çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında kurtarma tedavisine ihtiyaç duyulması ve yaklaşık dörtte birinde tedavi sırasında kanama görülmesi, trombosit sayısındaki artışın klinik olayları tamamen ortadan kaldırmadığını göstermektedir. Öte yandan romiplostim tedavisi sırasında ciddi kanama olaylarının görece düşük oranda olması ve advers olay nedeniyle tedavi kesilme oranının %10,3 ile sınırlı kalması, tedavinin genel olarak yönetilebilir bir güvenlilik profiline sahip olduğunu düşündürmektedir.

Romiplostimin güvenlilik profili daha önceki uzun dönem çalışmalarında da değerlendirilmiştir. Gernsheimer ve arkadaşlarının uzun süreli takip çalışmasında romiplostim kullanan kronik ITP hastalarında orta veya daha ciddi şiddetteki kanama olaylarının zaman içinde azaldığı, trombotik olayların ise tedavi süresince düşük bir insidansa sahip olduğu bildirilmiştir. Faz III çalışmalarda da romiplostim ile plasebo karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı kanama olaylarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte TPO-RA tedavisi sırasında tromboz ve trombosit sayısında aşırı yükselme gibi klinik açıdan önemli olayların izlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda dikkat çekici bir diğer bulgu, tedavi sırasında doz değişikliklerinin oldukça sık olmasıdır. Bu durum, romiplostim tedavisinin sabit dozdan ziyade trombosit yanıtına göre bireyselleştirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Romiplostimin klinik çalışmalarda trombosit sayısını genellikle 50–200×10$^9$/L aralığında tutacak şekilde doz titre edilmesi önerilmiş ve gerçek yaşam çalışmalarında da doz optimizasyonunun tedavinin önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir.

**Sonuç:** Bu çok merkezli gerçek yaşam çalışması, romiplostimin daha önce çoklu tedaviler almış erişkin ITP hastalarında yüksek oranda trombosit yanıtı sağlayan, yanıtı genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkan ve uzun süre kullanılabilen etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Hastaların %82,6'sında ≥30×10$^9$/L düzeyinde trombosit yanıtı elde edilmiş, medyan yanıt süresi 3 hafta olarak bulunmuştur. Tedavi sırasında doz artışı gereksiniminin yüksek olması, bireyselleştirilmiş doz titrasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Kanama olayları hastaların %27,6'sında görülmüş, advers olaylar %23,0 oranında kaydedilmiş ve advers olay nedeniyle tedavi kesilmesi %10,3 ile sınırlı kalmıştır. Bulgularımız, romiplostimin gerçek yaşam koşullarında etkin ve genel olarak yönetilebilir bir güvenlilik profiline sahip olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmanın retrospektif tasarımı, eksik veriler ve kontrol grubunun bulunmaması sonuçların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Daha geniş prospektif çok merkezli çalışmalar, romiplostim yanıtını öngören klinik faktörlerin ve uzun dönem güvenlilik sonuçlarının daha iyi belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Immune Thrombocytopenic Purpura,Thrombopoietin, Platelet Count

**Kaynaklar**

1. Cooper N, Terrinoni I, Newland A. The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia. Therapeutic Advances in Hematology. 2012;3(5):291-298. doi:10.1177/2040620712453596
2. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. The Lancet. 2008;371(9610):395-403. doi:10.1016/S0140-6736(08)60203-2
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812
4. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(6):1372-1382. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x

**Tablo 1.** Demografik Özellikler ve Klinik Geçmiş

| | |
|---|---|
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 47 (%53,4) / 41 (%46,6) |
| Tanı yaşı (Ortalama ± SS)(yıl) | 41,07 ± 20,07 |
| ITP tanı takip süresi (Ortalama ± SS)(ay) | 85,32 ± 92,20 |
| Splenektomi öyküsü (evet/hayır)(n/%) | 30 (%34,1) / 58 (65,9) |
| ITP tanı süresi boyunca majör kanama öyküsü (evet/hayır)(n/%) | 24 (%27,3) / 64 (%72,7) |
| Eşlik eden otoimmün hastalık (evet/hayır)(n/%) | 7 (%8,0) / 81 (%92,0) |

**Tablo 2.** Geçmişte Kullanılan ITP Tedavileri

| | |
|---|---|
| Kortikosteroid n (%) | 88 (%100) |
| IVIG n (%) | 84 (%95,5) |
| Rituksimab n (%) | 56 (%63,6) |
| Eltrombopag n (%) | 85 (%97,7) |
| Azatioprin/MMF/Siklosporin n (%) | 28 (%31,8) |

**Tablo 3.** Romiplostim Tedavi Süreci, Yanıt ve Güvenilirlik Verileri

| ***Romiplostime Geçiş Nedeni*** | ***Önceki tedavilere yanıtsızlık n:58 (%65,9)*** | ***Sonradan gelişen yanıt kaybı n:30 (%34,1*** |
|---|---|---|
| Romiplostim Tedavisine Yanıt (≥30×10$^9$/L) | Evet: 71 (%82,6) | Hayır: 15 (%17,4) |
| Yanıta Ulaşma Süresi (Ortalama ± SS) | 3,361 ± 2,3635 hafta | |
| Doz Artışı Gereksinimi | Evet n:82 (%93,2) | Hayır n:6 (%6,8) |
| Tedavinin Kesilme Durumu | Evet n:45 (%51,1) | Hayır n:43 (%48,9) |
| En Sık Tedavi Kesilme Nedeni | Trombositin ani ve kontrolsüz yükselmesi n: 21 (%42,0) | Yanıtsızlık n:13 (%26,0) |

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-18** **Referans Numarası: 186**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### EMİSİZUMAB PROFİLAKSİSİ ALAN İNHİBİTÖR NEGATİF HEMOFİLİ A TANILI ÇOCUKLARDA GLOBAL HEMOSTAZIN TROMBOELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRMESİ: ÇOK MERKEZLİ PROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Harun Kasapoğlu[1], Mehmet Fatih Orhan[4], Barış Yılmaz[5], Emine Çalışkan Güden[3], Sema Haliloğlu[2], Berkin Berk Akbeyaz[1], Aslı Turgutoğlu Yılmaz[1], Firdevs Yılmaz[4], Neslihan Çalışkan[1], Yılmaz Ay[1]**

*[1]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi*
*[2]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*
*[3]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyoloji*
*[4]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi*
*[5]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

**Amaç:** Emisizumab profilaksisi, inhibitörlü ya da inhibitörsüz hemofili A hastalarında kanama sıklığını belirgin biçimde azaltmıştır [1]. Ancak ilaç pıhtılaşma temelli testlerle etkileşmekte; aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve standart reaktifli tek aşamalı faktör VIII (FVIII) ölçümleri gerçek hemostatik kapasiteyi yansıtmamaktadır [2]. Emisizumab tedavisi alan hastalardaki FVIII aktivitesi ölçümleri ve inhibitör testi bovin kromojenik FVIII yöntemi ile ölçülebilir. Ancak Türkiye'de bu testi yapabilecek çok az merkez bulunmaktadır. Ayrıca bu ölçüm yapılabilse dahi emisizumab profilaksisi esnasında uygulanacak faktör replasmanının kümülatif hemostatik etkisini öngörmek zordur. Sonuç olarak, travma veya cerrahi girişim durumlarında hemostatik durumu değerlendirerek FVIII replasmanının dozunu ve uygulama sıklığını belirlemeye yardımcı olabilecek, rutin klinik kullanıma uygun, kolay erişilebilir ve doğrulanmış araçlar sınırlıdır.

Bu çalışmada amaç; emisizumab profilaksi alan inhibitör negatif Hemofili A hastalarında global hemostazı TEG ile değerlendirmek, üç onaylı farklı idame rejimleri arasında TEG parametrelerini karşılaştırmak ve prospektif olarak emisizumab profilaksisinin ABR, AJBR, HJHS ve HEAD-US sonuçlarına etkilerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çok merkezli prospektif kohort çalışmasının önceden planlanmış ara analizidir. Eklem sağlığı 0., 6. ve 12. ayda değerlendirilmek üzere tasarlandı; 12. ay verileri tamamlanmadığından 0. ve 6. ay karşılaştırıldı.

Üç merkezden, inhibitör negatif hemofili A tanılı ve emisizumab alan 12 çocuk hasta dâhil edildi; tümü öncesinde uzatılmış yarı ömürlü rekombinant FVIII profilaksisi almaktaydı. Emisizumab dört hafta 3 mg/kg/hafta yüklemeyi takiben üç onaylı idame şemasından biriyle sürdürüldü [3,4]. Şema, hastanın kanama fenotipine veya hastalık ağırlığına göre değil, vücut ağırlığının flakon içeriğine denk gelmesi gözetilerek belirlendi; bu, rejim atamasını hemostatik fenotipten bağımsız kılmaktadır.

Hasta toplama çok merkezli olmakla birlikte tüm TEG ölçümleri tek merkezde, aynı cihazla, kaolin ile ve çukur düzeyde yapıldı. R, K, alfa açısı, maksimum amplitüd (MA) ve koagülasyon indeksi (CI) değerlendirildi; G, MA'nın deterministik dönüşümü olduğundan analiz dışı bırakıldı. Normal aralıktaki parametre sayısı kompozit skor (0-5) olarak tanımlandı. Eş zamanlı tam kan sayımı ve fibrinojen tüm hastalarda normaldi. TEG örneklemesini izleyen dönemde faktör replasmanı gerektiren kanama epizodları kaydedildi; ölçüm-olay sırası öngörü değerlendirmesine uygundur. Klinik ve eklem sağlığı son noktaları protokol uyarınca ABR, AJBR, HJHS ve HEAD-US ile 0., 6. ve 12. ayda değerlendirilmek üzere planlandı; bu ara analizde 0. ve 6. ay verileri karşılaştırıldı.

Eşleştirilmiş karşılaştırmalarda Wilcoxon işaretli sıralar testi (tam yöntem), gruplar arasında Kruskal-Wallis kullanıldı; çoklu karşılaştırmalarda Benjamini-Hochberg düzeltmesi uygulandı (q).

**Bulgular:** Medyan yaş 8,25 yıl (IQR 6,02-10,96), medyan tedavi süresi 8,50 ay (IQR 6,75-10,00); 10 hasta (%83) ağır, 2 hasta (%17) orta hemofili A tanılıydı. İdame şeması 3 hastada (%25) haftalık, 7'sinde (%58) iki, 2'sinde (%17) dört haftada birdi.

Klinik son noktalarda tutarlı iyileşme saptandı. Medyan yıllık kanama oranı (ABR) 4,50'den (IQR 1,68-8,25) 0,51'e (IQR 0,00-1,00) geriledi (p<0,001; q=0,002); azalma 12 hastanın tamamında gözlendi. Medyan yıllık eklem kanama oranı (AJBR) 0,75'ten 0,00'a düştü (p<0,001; q=0,002). Medyan HJHS skoru 1'den 0'a geriledi (p=0,031; q=0,031). Medyan HEAD-US skoru 1,50'den 0,00'a geriledi (p=0,008; q=0,010); başlangıçta HEAD-US skoru sıfırdan farklı olan 8 hastanın tamamında 6. ayda azalma gözlendi. Hiçbir hastada hiçbir göstergede kötüleşme saptanmadı.

TEG'de baskın örüntü tek yönlü hipokoagülabilite değildi: R 9/12 hastada normal üst sınırın üzerinde iken MA 10/12 hastada normal aralıkta veya üzerindeydi. Bu bulgular pıhtı başlangıcında gecikmeye karşın pıhtı gücünün korunduğunu gösterdi; eş zamanlı tam kan sayımı ve fibrinojen değerleri tüm hastalarda normaldi.

Üç idame rejimi arasında TEG parametreleri (tüm p>0,05) ve kompozit skor (H=0,75; p=0,686) açısından anlamlı fark saptanmadı.

TEG ölçümünü izleyen dönemde 4 hastada (%33) faktör replasmanı gerektiren travmatik kanama gelişti; spontan kanama gözlenmedi. Başlangıç TEG değerleri bu hastaları ayırt etmedi; aksine kanama gelişenlerin profilleri daha iyiydi (kompozit skor medyanı 3,5'e karşı 2,0). R değeri normal olan 3 hastanın 2'sinde kanama gelişmişken, kompozit skoru sıfır olan iki hastada hiç kanama kaydedilmedi. Kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların TEG parametreleri açısından hipotez üretici nitelikteki karşılaştırmasında nominal anlamlılığa ulaşan parametreler, çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında anlamlılığını yitirdi (q=0,068-0,154).

**Sonuç ve Tartışma:** Standart doz emisizumab alan bu kohortta çukur düzey TEG, gecikmiş pıhtı başlangıcı ile korunmuş pıhtı gücünden oluşan tutarlı bir örüntü gösterdi. Uzamış R, literatürde ağırlıklı olarak standart altı doz kohortlarında bildirilmiş ve yetersiz ilaç maruziyetinin göstergesi sayılmıştır [5]. Aynı örüntünün onaylı standart dozlarda da korunması, bulgunun yetersiz dozdan çok kaolin ile aktive edilen TEG'in emisizumab altındaki içsel davranışını yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Üç idame rejimi arasında global hemostatik fonksiyon düzeyinde anlamlı fark saptanmadı. Ancak alt grup büyüklüklerinin küçük olması ve grup içi değişkenliğin gruplar arası farktan belirgin biçimde büyük olması nedeniyle bu bulgu eşdeğerlik kanıtı olarak değil, TEG'deki dağılımın dozlama şemasından çok bireysel farklılıklarla belirlendiğine işaret eden bir gözlem olarak yorumlanmalıdır [6].

Kısıtlılıklar örneklem büyüklüğü ve TEG'in tek zaman noktasında ölçülmesidir. Epizodların tamamının travmatik olması ve spontan kanama gözlenmemesi nedeniyle kanama gelişen/gelişmeyen karşılaştırması spontan hemostatik eğilimden çok travmaya maruz kalmayı yansıtmaktadır. Bu nedenle tek bir çukur TEG ölçümünün hemostatik rezervi öngörme kapasitesi bu veriyle kesin olarak değerlendirilemez.

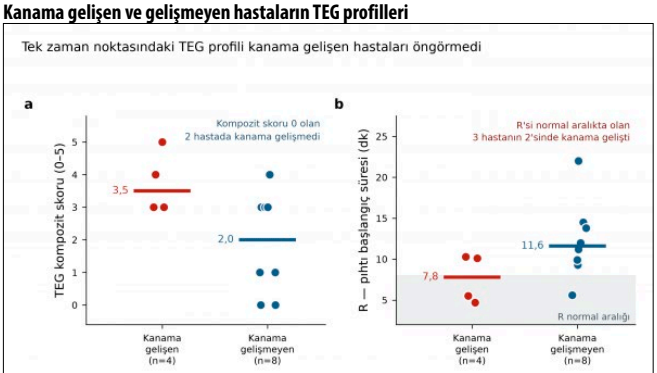
Bu bulgular, hastalarda TEG parametrelerin farklı bireysel profiller çizdiğini işaret etmektedir. Emisizumab profilaksisi sırasında elde edilecek bazal TEG profili sonrası, hastaların izlemlerinde gelişebilecek kanama ve/veya cerrahi girişimlerde tedavinin monitorizasyonu için TEG parametrelerinin faydalı olup olamayacağı konusunda daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hemofili A, emisizumab, tromboelastografi, global hemostaz testleri, çocuk, laboratuvar izlemi

**Kaynaklar**

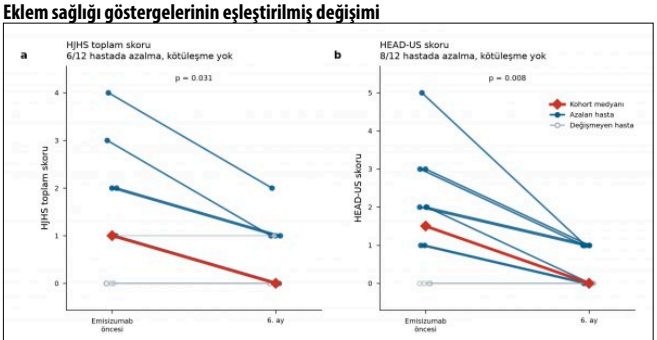
1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379(9):811-822.
2. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. Thromb Haemost. 2019;119(9):1384-1393.
3. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019;25(6):979-987.
4. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138.
5. Mao Q, Li Z, Yin Q, et al. The R and CI values from thromboelastography may be the risk predictors for low-dose emicizumab in Chinese pediatric hemophilia patients. Blood. 2024;144(Suppl 1):3971.
6. Kiialainen A, Adamkewicz JI, Petry C, et al. Pharmacokinetics and coagulation biomarkers in children and adults with hemophilia A receiving emicizumab prophylaxis every 1, 2, or 4 weeks. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8(1):102306.

**Kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların TEG profilleri**



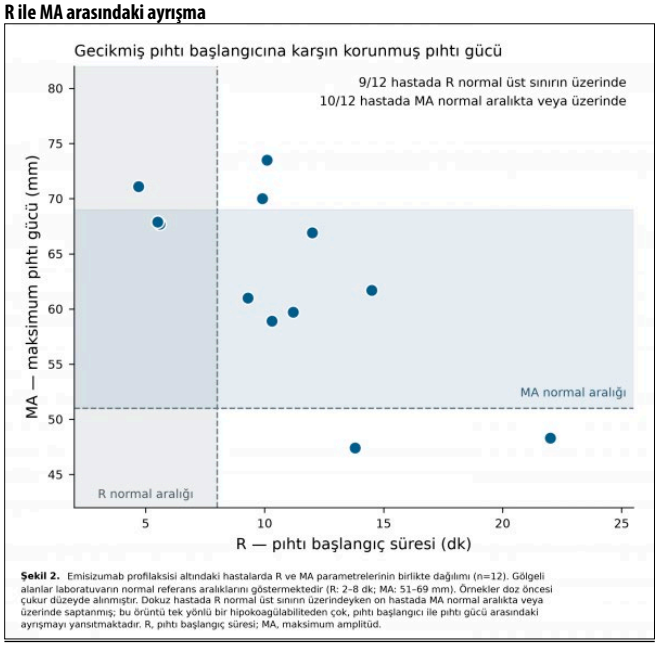

**Şekil 3.** Travma sonrası faktör replasmanı gerektiren kanama gelişen (n=4) ve gelişmeyen (n=8) hastalarda TEG bulguları. (a) TEG kompozit skoru, (b) R süresi. Her nokta bir hastayı, yatay çizgi grup medyanını göstermektedir; gölgeli alan R için normal referans aralığıdır. Kompozit skor, beş TEG parametresinden kaçının normal referans aralığında olduğunu göstermektedir (0–5). Kanama gelişen hastalarda kompozit skor daha yüksek ve R daha kısa bulunmuştur; bu örüntü kanama epizodlarının hemostatik yetersizlikten çok travmanın şiddeti ve doğasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

**Eklem sağlığı göstergelerinin eşleştirilmiş değişimi**




**Şekil 1.** Emisizumab öncesi ve 6. ayda eklem sağlığı göstergelerinin hasta düzeyinde eşleştirilmiş değişimi. (a) HJHS toplam skoru, (b) HEAD-US skoru. Her ince çizgi bir hastayı, kalın kırmızı çizgi kohort medyanını göstermektedir. Değişmeyen hastalar açık daireyle işaretlenmiştir. p değerleri Wilcoxon işaretli sıralar testine aittir. Hiçbir hastada hiçbir göstergede kötüleşme saptanmamıştır. HJHS, Hemophilia Joint Health Score; HEAD-US, Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound.

**R ile MA arasındaki ayrışma**




**Şekil 2.** Emisizumab profilaksisi altındaki hastalarda R ve MA parametrelerinin birlikte dağılımı (n=12). Gölgeli alanlar laboratuvarın normal referans aralıklarını göstermektedir (R: 2–8 dk; MA: 51–69 mm). Örnekler doz öncesi çukur düzeyde alınmıştır. Dokuz hastada R normal üst sınırın üzerindeyken on hastada MA normal aralıkta veya üzerinde saptanmış; bu örüntü tek yönlü bir hipokoagülabiliteden çok, pıhtı başlangıcı ile pıhtı gücü arasındaki ayrışmayı yansıtmaktadır. R, pıhtı başlangıç süresi; MA, maksimum amplitüd.

**Tablo 1.** Kohortun demografik, klinik ve tedavi özellikleri (n=12)

| *Özellik* | *Değer* |
|---|---|
| Demografik özellikler | |
| Yaş, yıl | 8,25 (6,02–10,96) |
| Tanı yaşı, ay | 8 (6–18) |
| Cinsiyet, erkek | 12 (%100) |
| Hastalık özellikleri | |
| Bazal FVIII aktivitesi, % | 0,60 (0,40–0,75) |
| Ağır hemofili A (FVIII <%1) | 10 (%83) |
| Orta hemofili A (FVIII %1–5) | 2 (%17) |
| Hedef eklem varlığı | 4 (%33) |
| Emisizumab öncesi profilaksi | |
| Primer profilaksi | 7 (%58) |
| Sekonder profilaksi | 5 (%42) |
| Emisizumab idame dozlaması | |
| Haftada bir, 1,5 mg/kg | 3 (%25) |
| İki haftada bir, 3 mg/kg | 7 (%58) |
| Dört haftada bir, 6 mg/kg | 2 (%17) |
| İzlem | |
| Emisizumab tedavi süresi, ay | 8,50 (6,75–10,00) |
| Faktör replasmanı gerektiren kırılma kanaması | 4 (%33) |

**Tablo 2.** Emisizumab öncesi ve 6. ay klinik son noktalarının eşleştirilmiş karşılaştırması

| *Gösterge* | *Emisizumab öncesi* | *6. ay* | *Azalma / Değişmez / Artış, n* | *r* | *p* | *q* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ABR | 4,50 (1,68–8,25) | 0,51 (0,00–1,00) | 12 / 0 / 0 | 1,00 | <0,001 | 0,002 |
| AJBR | 0,75 (0,20–5,25) | 0,51 (0,00–1,00) | 11 / 1 / 0 | 1,00 | <0,001 | 0,002 |
| HJHS toplam skoru | 1 (0–2) | 0 (0–1) | 6 / 6 / 0 | 1,00 | 0,031 | 0,031 |
| HEAD-US skoru | 1,50 (0,00–2,25) | 0,00 (0,00–1,00) | 8 / 4 / 0 | 1,00 | 0,008 | 0,010 |

**Tablo 3.** Emisizumab idame rejimlerine göre TEG parametreleri ve gruplar arası karşılaştırma

| *Parametre* | *Normal aralık* | *Haftalık (n=3)* | *2 haftada bir (n=7)* | *4 haftada bir (n=2)* | *H* | *p* | *ε²* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R (dk) | 2–8 | 13,80 (9,65–17,90) † | 10,3 (10,0–11,6) † | 7,0 (4,7–9,3) | 3,12 | 0,211 | 0,124 |
| K (dk) | 1-3 | 6,1 (3,8–6,4) † | 2,20 (2,05–2,55) | 5,4 (1,2–9,6) † | 0,45 | 0,798 | -0,172 |
| Angle (°) | 55-78 | 31,3 (30,2–50,2) † | 60,00 (54,85–63,85) | 47,6 (22,7–72,5) † | 0,45 | 0,799 | -0,172 |
| MA (mm) | 51-69 | 48,30 (47,85–58,10) † | 66,90 (60,70–68,85) | 66,05 (61,00–71,10) | 2,01 | 0,366 | 0,001 |
| CI | -3-+3 | −11,30 (−13,70 – −4,85) † | −3,1 (−4,0 – −1,2) † | −2,7 (−8,3 – 2,9) | 1,07 | 0,585 | -0,103 |
| Kompozit skor (0–5) | - | 0,0 (0-5) | 3,0 (1–4) | 2,5 (1–4) | 0,75 | 0,686 | -0-139 |

■ Pediatrik Akut Lösemiler

## SS-19 Referans Numarası: 404

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN REAKTİF BOS PLEOSİTOZU

Arzu Çalışkan[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Giriş:** Blinatumomab, minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitifliği ve relaps/refrakter hastalık durumlarında kullanılan CD19/CD3 bispesifik T-hücresi bağlayıcısıdır. BOS'a geçişi olmadığı için SSS tutulumu varlığında tedavide kullanılamamaktadır. Blinotumomab tedavisi uygulanırken 0,15 ve 28. Günlerde bu nedenle intratekal Mtx önerilmektedir.Biz bu çalışmada Blinatumomab tedavisi verilen hastalarımızın BOS bulgularını değerlendirmeyi hedefledik

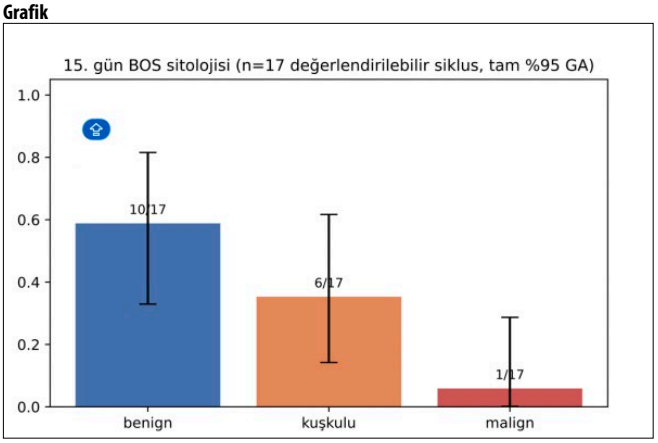
**Yöntem:** Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji BD'da B-ALL tanısı ile izlenen ve Blinatumomab tedavisi alan olguların dosyaları ve elektronik kayıtları retrospektif olarak tarandı. Demografik verileri, tanı anındaki ve takipteki SSS tutulumu açısından değerlendirmeleri ile Blinotumomab uygulanırken ve sonrası BOS bulguları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 4 tane kız, 11 erkek olmak üzere toplam 15 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Toplam 15 hastanın 12'sinde (%80) 15. gün BOS sitoloji sonucu mevcuttu. Değerlendirilen BOS patolojilerinin 10'unda (%58) benign, 6'sında(%35) kuşkulu ve 1'inde (%5) malign sitoloji saptandı. Dolayısıyla 15. gün değerlendirmesi bulunan hastaların 7'sinde (%40) benign olmayan bir sitoloji raporlandı (%95 güven aralığı: %18.4–%67.1). Başlangıç BOS sitolojisi tüm hastalarda benign iken, 15. günde altı hastada benign → kuşkulu/malign yönde değişiklik izlendi. Mevcut örneklemdeki küçük hasta sayısı nedeniyle sonuçlar keşfedici niteliktedir.

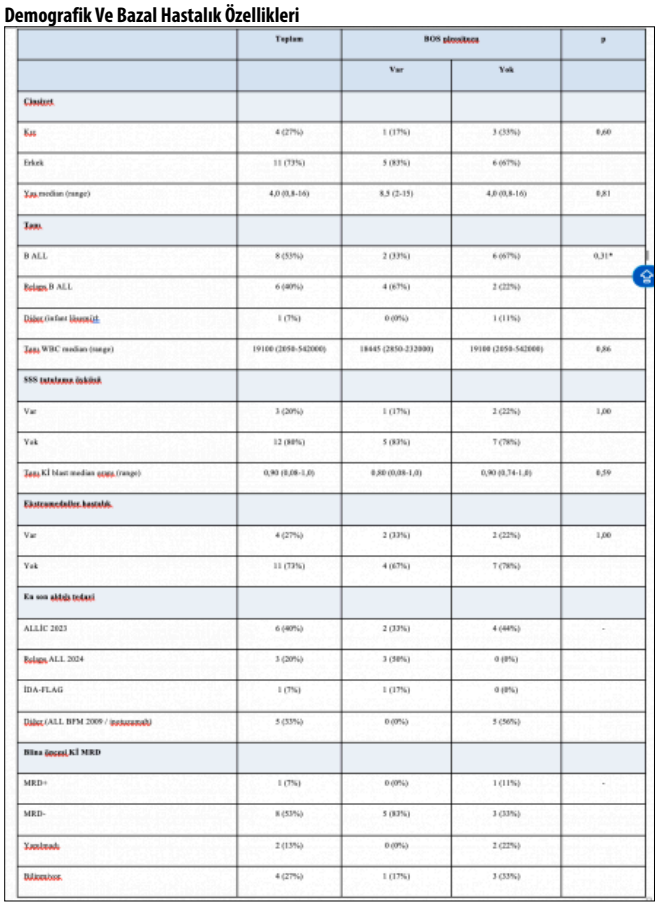
**Sonuç:** Blinatumomab tedavisi sırasında BOS'ta ortaya çıkan hücresel değişiklikler SSS lösemik tutulumu açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Ancak blinatumomabın güçlü T-hücresi aktivasyonu oluşturması ve aktive T hücrelerinin kan-BOS bariyerini geçerek BOS'a göç edebilmesi nedeniyle, tedavi sırasında saptanan her hücresel artış veya atipik lenfoid hücre lösemik infiltrasyon olarak yorumlanmamalıdır. Sitomorfoloji, akım sitometrisi, klinik bulgular ve gerektiğinde seri BOS değerlendirmeleri birlikte ele alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** blinatumomab, B-ALL, BOS, pleositoz, T hücresi, santral sinir sistemi, nörotoksisite, minimal rezidüel hastalık

**Grafik**



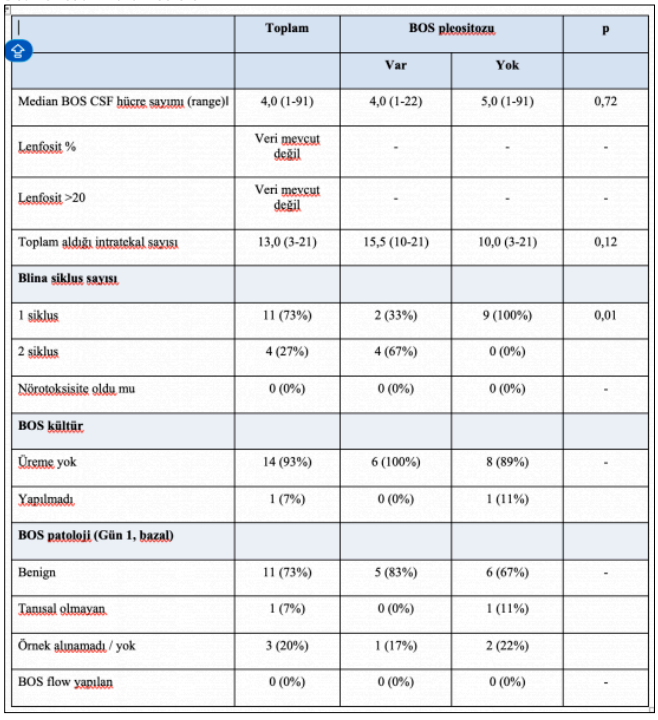
**Demografik Ve Bazal Hastalık Özellikleri**



| | Toplam | BOS pleositozu | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Var | Yok | |
| Cinsiyet | | | | |
| Kız | 4 (27%) | 1 (17%) | 3 (33%) | 0,60 |
| Erkek | 11 (73%) | 5 (83%) | 6 (67%) | |
| Yaş median (range) | 4,0 (0,8-16) | 8,5 (2-15) | 4,0 (0,8-16) | 0,81 |
| Tanı | | | | |
| B ALL | 8 (53%) | 2 (33%) | 6 (67%) | 0,31* |
| Relaps B ALL | 6 (40%) | 4 (67%) | 2 (22%) | |
| Diğer (infant lösemi) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| Tanı WBC median (range) | 19100 (2050-542000) | 18445 (2850-232000) | 19100 (2050-542000) | 0,86 |
| SSS tutulumu öyküsü | | | | |
| Var | 3 (20%) | 1 (17%) | 2 (22%) | 1,00 |
| Yok | 12 (80%) | 5 (83%) | 7 (78%) | |
| Tanı Kİ blast median oranı (range) | 0,90 (0,08-1,0) | 0,80 (0,08-1,0) | 0,90 (0,74-1,0) | 0,59 |
| Ekstramedüller hastalık | | | | |
| Var | 4 (27%) | 2 (33%) | 2 (22%) | 1,00 |
| Yok | 11 (73%) | 4 (67%) | 7 (78%) | |
| En son aldığı tedavi | | | | |
| ALLIC 2023 | 6 (40%) | 2 (33%) | 4 (44%) | - |
| Relaps ALL 2024 | 3 (20%) | 3 (50%) | 0 (0%) | |
| IDA-FLAG | 1 (7%) | 1 (17%) | 0 (0%) | |
| Diğer (ALL BFM 2009 / inotuzumab) | 5 (33%) | 0 (0%) | 5 (56%) | |
| Blina öncesi Kİ MRD | | | | |
| MRD+ | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | - |
| MRD- | 8 (53%) | 5 (83%) | 3 (33%) | |
| Yapılmadı | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (22%) | |
| Bilinmiyor | 4 (27%) | 1 (17%) | 3 (33%) | |

| | TOPLAM | BOS PLEOSİTOZ VAR | BOS PLEOSİTOZ YOK | P |
|---|---|---|---|---|
| CİNSİYET | | | | |
| KIZ | 4 (27%) | 1 (17%) | 3 (33%) | 0.60 |
| ERKEK | 11 (73%) | 5 (83%) | 6 (67%) | 0 |
| YAŞ MEDİAN (RANGE) | 4 (0.8-16) | 8.5 (2-15) | 4 (0.8-16) | 0.81 |
| TANI | | | | |
| B-ALL | 8 (53%) | 2 (33%) | 6 (67%) | 0.31 |
| RELAPS B-ALL | 6 (40%) | 4 (67%) | 2 (22%) | |
| DİĞER (İNFANT LÖSEMİ) | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| WBC MEDİAN (RANGE) | 19000(2050-542000) | 18445 (2850-232000) | 19100(2050-542000) | 0.86 |
| SSS TUTULUMU ÖYKÜSÜ | | | | |
| VAR | 3 (20%) | 1 (17%) | 2 (22%) | 1 |
| YOK | 12 (80%) | 5 (83%) | 7 (78%) | |
| EKSTRAMEDÜLLER HASTALIK | | | | |
| VAR | 4 (27%) | 2 (33%) | 2 (22%) | |
| YOK | 11 (73%) | 4 (67%) | 7 (78%) | 1 |
| TANI Kİ BLAST MEDİAN ORANI (RANGE) | 0.90 (0.08-1) | 0.80 (0.08-1.0) | 0.90 (0.74-1.0) | 0.59 |
| EN SON ALDIĞI TEDAVİ | | | | |
| ALLIC 2023 | 6 (40%) | 2 (33%) | 4 (44%) | |
| RELAPS ALL 2024 | 3 (20%) | 3 (50%) | 0 (0%) | |
| IDA-FLAG | 1 (7%) | 1 (17%) | 0 (0%) | |
| DİĞER (ALL BFM 2009/ İNOTUZUMAB) | 5 (33%) | 0 (0%) | 5 (56%) | |
| BLİAN ÖNCESİ Kİ MRD | | | | |
| MRD+ | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| MRD - | 8 (53%) | 5 (83%) | 3 (33%) | |
| BİLİNMİYOR | 6 (40%) | 1 (17%) | 5 (55%) | |

**Bos Ve Tedavi Parametreleri**



| | Toplam | BOS pleositozu | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Var | Yok | |
| Median BOS CSF hücre sayımı (range)l | 4,0 (1-91) | 4,0 (1-22) | 5,0 (1-91) | 0,72 |
| Lenfosit % | Veri mevcut değil | - | - | - |
| Lenfosit >20 | Veri mevcut değil | - | - | - |
| Toplam aldığı intratekal sayısı | 13,0 (3-21) | 15,5 (10-21) | 10,0 (3-21) | 0,12 |
| **Blina siklus sayısı** | | | | |
| 1 siklus | 11 (73%) | 2 (33%) | 9 (100%) | 0,01 |
| 2 siklus | 4 (27%) | 4 (67%) | 0 (0%) | |
| Nörotoksisite oldu mu | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| **BOS kültür** | | | | |
| Üreme yok | 14 (93%) | 6 (100%) | 8 (89%) | - |
| Yapılmadı | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| **BOS patoloji (Gün 1, bazal)** | | | | |
| Benign | 11 (73%) | 5 (83%) | 6 (67%) | - |
| Tanısal olmayan | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| Örnek alınamadı / yok | 3 (20%) | 1 (17%) | 2 (22%) | |
| BOS flow yapılan | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |

| | TOPLAM | BOS PLEOSİTOZU VAR | BOS PLEOSİTOZU YOK | P |
|---|---|---|---|---|
| Median BOS CSF hücre sayımı (range) | 4.0 (1-91) | 4.0 (1-22) | 5.0 (1-91) | 0.72 |
| Lenfosit % | VERİ MEVCUT DEĞİL | | | |
| Lenfosit >20 | VERİ MEVCUT DEĞİL | | | |
| Toplam aldığı intratekal sayısı | 13.0 (3-21) | 15.5 (10-21) | 10.0 (3-21) | 0.12 |
| Blina siklus sayısı | | | | |
| 1 siklus | 11 (73%) | 2 (33%) | 9 (100%) | 0.01 |
| 2 siklus | 4 (27%) | 4 (67%) | 0 (0%) | |
| Nörotoksisite oldu mu | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| BOS kültür | | | | |
| Üreme yok | 14 (93%) | 6 (100%) | 8 (89%) | |
| Üreme var | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| BOS patoloji (Gün 1, bazal) | | | | |
| Benign | 11 (73%) | 5 (83%) | 6 (67%) | |
| Tanısal olmayan | 1 (7%) | 0 (0%) | 1 (11%) | |
| Örnek alınamadı / yok | 3 (20%) | 1 (17%) | 2 (22%) | |
| BOS flow yapılan | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |

■ Pediatrik Akut Lösemiler

## SS-20 Referans Numarası: 329

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### RELAPS/REFRAKTER PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA, KÖPRÜ AMAÇLI, BLİNATUMOMAB VE FLA-IDA/MİTOXANTRONE KURTARMA TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİNLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

**Suleimen Zhumatayev[1], Ayşe Burcu Akıncı[1], Çağlar Yurtseven[2], Hayriye Daloğlu[3], Deniz Karaoğlan[4], Koray Yalçın[1], Gülsün Karasu[1], Akif Yeşilipek[1,3]**

*[1]Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Bölümü*
*[2]Bahçeşehir Üniversitesi, İktisat Fakültesi, İstanbul*
*[3]Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Bölümü*
*[4]Gebze Teknik Üniversitesi, İktisat Fakültesi, Gebze*

**Giriş:** Relaps/refrakter B hücreli pediatrik akut lenfoblastik lösemide (R/R B-ALL) konvansiyonel kurtarma rejimleriyle başarı oranı sınırlıyken, yeni hedeflenmiş tedavi seçenekleri umut vadeden alternatifler sunmaktadır. Ancak yüksek ilaç maliyetleri hedeflenmiş tedavilere ulaşmada en önemli engeli oluşturmaktadır. Bugüne kadar bu alanda yapılmış çalışmalar olsa da, maliyet analizlerinin ulusal bazda yapılması sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, R/R B-ALL hastalarında ülkemizde sık kullanılan kurtarma rejimlerinden biri olan FLA-IDA/Mitoxantrone ile blinatumomab tedavisinin maliyet etkinliği açısından karşılaştırılmasıdır.

**Metod:** Bu çalışmada Haziran 2014 - Mayıs 2024 tarihleri arasında merkezimizde relaps/refrakter pediatrik B-hücreli ALL tanısı ile Blinatumomab ve FLA-IDA/Mitoxantrone tedavisi alan 52 pediatrik hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Araştırmanın analizlerinde kullanılan iki alternatif metodun (kemoterapi ve blinatumomab) fayda-maliyet analizi STATA 18.0'de "hcost" komutu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları her iki tedavi için de ortalama sağ kalım süresi (survival time) ve ortalama maliyet (total cost) vermektedir. Analizlerde ilk olarak veri seti sağ kalım analizi yapmak üzere düzenlenmiştir. Toplam maliyet hastaneye yatış maliyeti, ilaç maliyeti ve yoğun bakım yatış maliyetlerinin toplamı olarak hesaplanmış, daha sonra tedaviye başlama yılı baz alınarak enflasyona göre düzenlenmiştir. Hasta eğer ex olduysa, bu sağ kalım analizinde başarısızlık (failure) olarak tanımlanmıştır. Hastanın sağ kalım süresi hastanın tedaviye başlama ve ex olma arasındaki toplam gün sayısıdır. Hasta eğer ex olmadıysa, sağ kalım süresini hesaplamak için analizlerin yapıldığı tarihten tedaviye başlama tarihi arasındaki fark alınmış ve toplam gün sayısı hesaplanmıştır. Analizlerin yapılmasında Bang ve Tsiatis'in (2000) tahminleme yöntemlerinden yararlanılmıştır (sağ kalım analizinde BT tahminleme yöntemi). Analizlerin sonunda ise iki tedavi yöntemi arasındaki maliyet etkinliği analizindeki farkı gösteren "incremental cost-effectiveness ratio" (artan maliyet etkinliği oranı) (ICER) hesaplanmıştır. Analizlerde sağlık çıktısı kişinin sağ kalım süresidir, maliyet ise hesaplanan toplam parasal maliyettir. Buna göre ICER aşağıdaki şekilde hesaplanır:

ICER = Blinatumomab Sağ Kalım Süresi - Kemoterapi Sağ Kalım Süresi / Blinatumomab Toplam Maliyet - Kemoterapi Toplam Maliyet

**Sonuçlar:** Başlangıç özellikleri açısından gruplar yaş, cinsiyet, hastalık durumu ve genetik özellikler bakımından benzerdi. Ancak FLA-IDA/Mitoxantrone grubunda tedavi öncesi kemik iliği blast yükü anlamlı olarak daha yüksekti (>%50 blast: %53.8 vs %23.1, p=0.005) (Tablo 1). Tedavi maliyetleri açısından bakıldığında, yatış maliyetleri en yüksek gider grubunu oluştururken bunu kemoterapi/blinatumomab giderleri, antibiyotik giderleri ve destek ilaç giderleri takip etmektedir (Tablo 2). Blinatumomab grubunda hastanede yatış süresi daha kısa olma eğiliminde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (33,4 vs 36,3 gün, p=0,229). Bu farkın en önemli sebebi kemoterapi sonrası görülen yan etkilere bağlı olarak yatış sürelerinin uzamasıdır. Yan etkiler nedeniyle uzayan yatış süreleri beraberinde artan antibiyotik ve destek ilaç giderlerini de ortaya çıkarmaktadır. Kemoterapi kolunda görülen yan etkilere bağlı olarak ortaya çıkan yoğun bakım ihtiyacı da yatış maliyetlerinin daha da artmasına yol açmıştır.

**Tartışma:** Hesaplanan sonuçlara göre tedavide blinatumomab kullanmak anlamlı olarak hem daha düşük maliyet sağlamakta hem de ortalama sağ kalım süresini artırmaktadır. Negatif ICER değeri, blinatumomab kullanmanın maliyet etkinliği açısından kemoterapiden daha üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışma alanında ulusal ölçekte yapılmış ilk çalışma olması açısından önem taşırken, sadece tek merkez -özel bir hastane- verisini sunması ve kısıtlı sayıda hastayla yapılmış olması sonuçlarının daha yüksek hasta sayısı ve ulusal ölçekte farklı merkezlerin katılımıyla doğrulanmasını gerekli kılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** B-ALL, pediatrik, blinatumomab, fludarabine, mitoxantrone, maliyet

Tablo 1. Hastaların HKHN öncesi özellikleri

| | Blinatumomab (n: 26) | FLA-IDA/Mitoxantrone (n: 26) | P |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyeti, n (%)** | | | n.s. |
| Erkek | 16 (61.5) | 16 (61.5) | |
| Kadın | 10 (38.5) | 10 (38.5) | |
| **Yaş ortalaması, yıl (min-max)** | 8.6 (0.5-18.9) | 7.2 (0.7-17.6) | n.s |
| **Tedavi öncesi hastalık durumu, n (%)** | | | n.s |
| Refrakter | 7 (26.9) | 4 (15.4) | |
| 1 relaps | 5 (19.2) | 4 (15.4) | |
| ≥2 relaps | 3 (11.5) | 7 (26.9) | |
| HKHN sonrası relaps | 11 (42.4) | 11(42.4) | |
| **Tedavi öncesi tumor yükü (kemik iliği blast %), n (%)** | | | 0.005 |
| <5 | 12 (46.1) | 2 (7.7) | |
| 5-50 | 8 (30.8) | 10 (38.5) | |
| >50 | 6 (23.1) | 14 (53.8) | |
| **Genetik, n** | | | n.s |
| t(4;11) | 3 | 1 | |
| t(12;21) | 1 | 1 | |
| t(9;22) | 1 | 3 | |
| diğer | 5 | 5 | |
| yok | 16 | 16 | |

Tablo 2. Maliyet analiz sonucu (Bang ve Tsiatis yöntemleri ile)

| Tedavi Şekli | Ortalama Sağ Kalım Süresi | Ortalama Maliyet |
|---|---|---|
| Kemoterapi | 259.2743 *** | 1342.141 *** |
| Blinatumomab | 396.289 *** | 474.8901 *** |
| Blinatumomab-Kemoterapi | 137.0147*** | -867.2513 **** |

**** sonuçların %99 güven aralığında anlamlı olduğunu göstermektedir. ICER ise -6.33 olarak hesaplanmıştır.*

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

## SS-21 Referans Numarası: 181

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### PEDİATRİK PULMONER TROMBOEMBOLİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Gamze Gürsoy[1], Çağrı Coşkun[1], Emine Altay Taner[2], Tekin Aksu[1], Uğur Özçelik[2], Selin Aytaç[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı*

**Giriş:** Pulmoner tromboemboli (PTE), çocukluk çağında erişkinlere kıyasla daha nadir görülmekle birlikte, çoğunlukla altta yatan ek hastalıklar ve risk faktörleriyle ilişkili olması nedeniyle tanı ve tedavi süreçlerinde önemli güçlükler oluşabilmektedir. Son yıllarda tanı ve tedaviyle ilişkili gelişmelerin yanı sıra, PTE tanılı çocukların uzun dönem izlemi ve olası komplikasyonlarının değerlendirilmesine yönelik stratejiler de önem kazanmıştır. Bu çalışmada, merkezimizde PTE tanısıyla takip edilen çocukların klinik özelliklerinin, risk faktörlerinin, görüntüleme bulgularının,

tedavi yaklaşımlarının ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu tek merkezli, retrospektif çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi yataklı servislerinde 2000–2026 yılları arasında PTE tanısıyla izlenen pediatrik hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, PTE etiyolojisi ve ilişkili risk faktörleri, başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları, trombüsün anatomik lokalizasyonu, uygulanan antikoagülan tedaviler değerlendirilmiştir. Ayrıca, ekokardiyografi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları başta olmak üzere uzun dönem izlem sonuçları hasta dosyaları ve hastane elektronik tıbbi kayıt sistemi üzerinden incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 94 hastanın 55'i (%58,5) erkekti. PTE tanısı sırasındaki ortalama yaş 11,89 ± 5,32 yıl olarak saptandı. Çalışma dönemi boyunca yıllık pediatrik PTE olgu sayısında artış gözlenmekle birlikte, hastaların tanı yaşında yıllar içinde belirgin bir değişiklik saptanmadı. Hastalarda en sık eşlik eden hastalık grupları maligniteler (n=27), kardiyak hastalıklar (n=21) ve renal hastalıklar (n=9) olarak belirlendi.

PTE tanısı 87 hastada (%92,6) bilgisayarlı tomografi, 7 hastada (%7,4) ise perfüzyon sintigrafisi ile konuldu. 83 hastada (%88,2) akut PTE, 11 hastada (%11,8) ise subakut / kronik PTE saptandı. Lokalizasyon açısından değerlendirilebilen hastalar arasında, 83 hastanın 57'sinde (%68,7) unilateral tutulum bulunurken; anatomik düzeyi sınıflandırılabilen 88 hastanın 53'ünde (%60,2) santral veya lober tutulum mevcuttu. Eş zamanlı alt ekstremite derin ven trombozu 30 hastada (%31,9), intrakardiyak trombüs ise 20 hastada (%21,2) saptandı. En sık başvuru bulgusu, hastaların yaklaşık yarısında görülen dispne veya solunum sıkıntısıydı. Trombolitik tedavi, doku plazminojen aktivatörü (tPA), 20 hastaya (%21,3) uygulanırken, 13 hastaya (%13,8) trombektomi yapıldı.

Takip süresince 17 hasta yaşamını yitirdi. PTE tanısından ölüme kadar geçen medyan süre 4 ay olarak saptandı. Hayatta olan 77 hastada ise PTE tanısından hastanedeki son kayıtlı başvuruya kadar geçen medyan takip süresi 25,9 ay olarak bulundu. Daha küçük yaş ve altta yatan malignite varlığı daha yüksek mortalite ile ilişkili bulundu. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda mortalite oranı, trombolitik tedavi uygulanmayan hastalara kıyasla daha düşük olmakla birlikte (%10,0'a karşı %20,3), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsidental olarak saptanan PTE olgularında, başvuru anında klinik tablonun hafif olmasına rağmen mortalitenin yüksek olduğu görüldü. Bu bulgunun, insidental PTE grubunda malignite prevalansının yüksek olmasıyla (%60) ilişkili olabileceği düşünüldü. Eşlik eden derin ven trombozu bulunan hastalarda trombüsün tam rezolüsyonu daha az sıklıkla sağlanmış olsa da, bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Sonuç:** Pediatrik PTE olgularının sayısının yıllar içinde arttığı ve PTE'nin çoğunlukla ciddi altta yatan hastalıkları bulunan çocuklarda ortaya çıktığı görülmüştür. PTE, hastaların çoğunda doğrudan ölüm nedeni olarak değerlendirilememekle birlikte, klinik seyri olumsuz etkileyen önemli bir faktör olabilir. Akut dönemin ardından uzun dönem izlemin gözden kaçabilmesi, PTE'ye bağlı olası sekellerin değerlendirilmesini güçleştirebilir. Bu nedenle, tedavinin hastanın klinik özellikleri ve altta yatan hastalığı doğrultusunda bireyselleştirilmesi; PTE'ye bağlı komplikasyonların ve eşlik eden kronik hastalıkların izlenebilmesi amacıyla çocuk hematolojisi, çocuk göğüs hastalıkları ve çocuk kardiyolojisinin birlikte yer aldığı koordineli ve multidisipliner bir uzun dönem takip yaklaşımının benimsenmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner Tromboemboli, Pediatrik tromboz, Derin ven trombozu,antikoagülan

**Kaynaklar**

Zia A, Goldenberg NA, Rajpurkar M. How I treat pediatric pulmonary embolism. Blood. 2025;146(14):1643-1653. doi:10.1182/blood.2024026599.

Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.

Brandão LR, Labarque V, Diab Y, Williams S, Manson DE. Pulmonary embolism in children. Semin Thromb Hemost. 2011;37(7):772-785. doi:10.1055/s-0031-1297168.

Bastas D, Brandão LR, Vincelli J, Wilson D, Perrem L, Guerra V, et al. Long-term outcomes of pulmonary embolism in children and adolescents. Blood. 2024;143(7):631-640. doi:10.1182/blood.2023021953.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**SS-22** **Referans Numarası: 258**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER VE İMMÜNOTERAPİLER ÇAĞINDA TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ: ONKOLOJİK İLAÇLARLA İLİŞKİLİ MİKROANJİYOPATİLERİN SİSTEMATİK DERLEMESİ

**Taner Tan[1], Efe Semercioğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[3]**

*[1]Yalova Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

**Giriş ve Amaç:** İlaca bağlı trombotik mikroanjiyopati (DITMA), immün kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik antikanser tedavilerin nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarından biridir (1,2). Bildirilen olgu sayısı sınırlı olmakla birlikte, farklı tedavi mekanizmalarının farklı klinik fenotipler, tanısal yaklaşımlar ve sonuçlarla ilişkili olup olmadığı yeterince ortaya konmamıştır. Bu kapsamlı sistematik derlemede, DITMA'nın demografik özelliklerinin, klinikopatolojik bulgularının, tedavi yaklaşımlarının ve sonuçlarının altta yatan ilaç mekanizmasına göre değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Sistematik derleme PRISMA 2020 kılavuzuna uygun olarak yürütüldü ve PROSPERO'ya kaydedildi (CRD420261277298). PubMed, Scopus ve Web of Science Core Collection veri tabanları 24 Aralık 2025 tarihinde tarandı. Hedefe yönelik tedaviler veya immün kontrol noktası inhibitörleri alan kanser hastalarında ilaca bağlı trombotik mikroanjiyopati (TMA) bildiren çalışmalar dahil edildi. Mevcut olduğu durumlarda hastalara ait demografik, klinik, laboratuvar, patolojik, tedavi ve sonuç verileri bireysel hasta düzeyinde çıkarıldı. Bireysel hasta verilerinin bulunmadığı durumlarda çalışma düzeyindeki toplu veriler ayrı olarak özetlendi ve yalnızca genel tanımlayıcı analizlere dahil edildi. İlaçlar etki mekanizmalarına göre proteazom inhibitörleri, VEGF yolağı inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik tedaviler olarak sınıflandırıldı. Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık [IQR]), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için uygun olduğunda Pearson ki-kare veya Fisher kesin testi kullanıldı.

**Bulgular:** Toplam 143 hastayı içeren 57 çalışma derlemeye dahil edildi; 106 hastaya ait bireysel hasta düzeyinde veri mevcuttu ve bu hastalar hasta düzeyindeki analiz kohortunu oluşturdu. En sık ilişkili ilaç grupları VEGF yolağı inhibitörleri (48/106, %45,3), proteazom inhibitörleri (32/106, %30,2) ve immün kontrol noktası inhibitörleriydi (15/106, %14,2). Başlangıç zamanına ilişkin verisi bulunan 67 hastada TMA gelişimine kadar geçen medyan süre 5 ay (IQR, 16,5) olup ilaç grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Kruskal-Wallis, *P*=0,001). TMA en erken immün kontrol noktası inhibitörleri ile (medyan 2,65 ay), ardından proteazom inhibitörleri ile (6 ay) ve en geç VEGF yolağı inhibitörleri ile (19 ay) ortaya çıktı (Şekil 1).

Altta yatan ilaç mekanizmasına göre belirgin klinikopatolojik fenotip farklılıkları saptandı. VEGF yolağı inhibitörü ilişkili TMA olgularının %93,8'inde tanı yalnızca renal biyopsi ile konulurken, proteazom inhibitörü (%71,9) ve immün kontrol noktası inhibitörü (%80,0) ilişkili olgularda ise sistemik klinik ve laboratuvar bulguları ön plandaydı (P<0,001; Şekil 2). Yalnızca biyopsi ile tanı konulan olgularda belirgin sistemik TMA bulguları olmaksızın, başta proteinüri ve serum kreatinin yüksekliği olmak üzere izole renal tutulum ön plandaydı. Bu fenotipik farklılıklarla uyumlu olarak, VEGF yolağı inhibitörü ilişkili TMA'da trombosit sayıları proteazom inhibitörü ve immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili TMA'ya göre anlamlı olarak daha yüksek, LDH düzeyleri ise daha düşüktü (her ikisi için *P*<0,001).

İlacın kesilmesi 106 hastanın 101'inde (%95,3) uygulandı. Steroid ve plazmaferez tedavileri ağırlıklı olarak proteazom inhibitörü ve immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili TMA olgularında uygulanırken, VEGF yolağı inhibitörü ilişkili hastalıkta bu tedavilere nadiren gereksinim duyuldu. Renal sonuç verisi bulunan 95 hastanın 28'inde (%29,5) tam renal iyileşme, 39'unda (%41,1) kısmi renal iyileşme gözlenirken, 19 hastada (%20,0) renal iyileşme olmadı. Bireysel hasta düzeyinde sağkalım verisi bulunan 75 hastanın 13'ü (%17,3) hayatını kaybetti; çalışma düzeyindeki toplu verilerin eklenmesiyle tüm kohortta toplam 32 ölüm (%22,4) bildirildi.

**Sonuç:** İlaca bağlı TMA, altta yatan tedavi mekanizmasına göre farklı klinikopatolojik fenotipler göstermektedir. VEGF yolağı inhibitörleri ağırlıklı olarak geç başlangıçlı, histopatolojik doğrulama gerektiren renal sınırlı bir fenotiple ilişkiliyken; proteazom inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörleri daha çok hızlı klinik tanı ve müdahale gerektiren sistemik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmaya özgü fenotiplerin tanınması, DITMA'nın daha erken tanınmasına ve tedavi yaklaşımının daha uygun şekilde yönlendirilmesine katkı sağlayabilir.

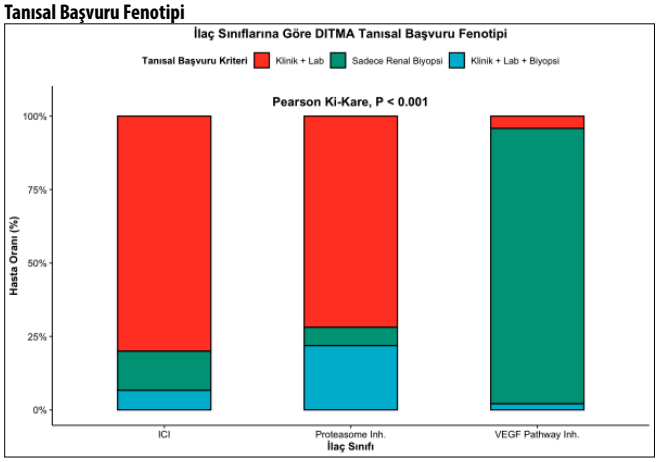
**Anahtar kelimeler:** kanser, trombotik mikroanjiyopati; ilaca bağlı trombotik mikroanjiyopati; hedefe yönelik tedaviler; immünoterapiler; VEGF inhibitörleri; proteazom inhibitörleri; immün kontrol noktası inhibitörleri

**Kaynaklar**

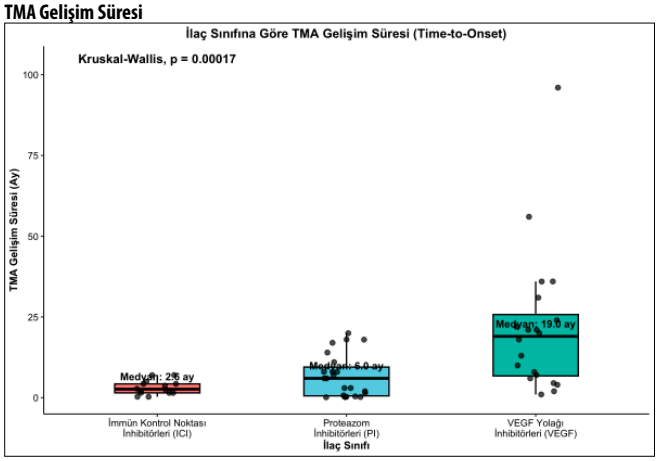
1. Mazzierli, T., Allegretta, F., Maffini, E., & Allinovi, M. (2023). Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. Frontiers in pharmacology, 13, 1088031. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1088031

2. Al-Nouri, Z. L., Reese, J. A., Terrell, D. R., Vesely, S. K., & George, J. N. (2015). Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood, 125(4), 616–618. https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-611335

**Tanısal Başvuru Fenotipi**




**TMA Gelişim Süresi**






## SS-23 Referans Numarası: 274

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

# PEDİATRİSTLERİN VE AİLE HEKİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

**Halime Aslan Erözkan[1], Özlem Bozkurt [2], Emine Zengin[3]**

*[1]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları*
*[2]Kocaeli Üniversitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım*
*[3]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Hematoloji*

Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA), çocukluk çağında sık görülen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Çocukluk çağında görülen DE ve DEA; bilişsel gelişim geriliği, dikkat eksikliği, davranış sorunları, okul başarısında azalma ve nörogelişimsel bozukluklar gibi kalıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle erken tanı, uygun tedavi ve etkin izlem büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma, pediatristler ve aile hekimlerinin çocukluk çağı DEA'sına yönelik tanı, tedavi ve izlem yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla planlandı. Araştırma, anket temelli kesitsel bir çalışma olarak gerçekleştirildi ve hekimlerin klinik karar süreçleri, infant ve adölesan dönemi içeren iki farklı olgu senaryosu üzerinden değerlendirildi. Çalışmada özellikle uygun tetkik isteme, doğru demir preparatı seçimi, dozlama, uygulama zamanı, tedavi süresi ve tedaviye yanıtsızlık yaklaşımı incelendi.

Çalışmaya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman ve asistanları, aile hekimi uzman ve asistanları ve ASM'de çalışan pratisyen hekim olmak üzere 480 hekim katıldı. Katılımcıların büyük çoğunluğu hem infant hem de adölesan olguda uygun demir preparatını doğru olarak seçti (%83,7 ve %92,5). Hekimlerin büyük çoğunluğunun ferröz ($Fe^{2+}$) içeren preparatları, özellikle demir sülfatı tercih ettiği görüldü. İnfant olguda uygun tetkik isteme oranı %12,1 olarak bulundu. İlk olguda doğru doz (%87,4) ve uygun zamanlama (%92,5) yüksek oranda bilinmesine rağmen, doğru tedavi süresi yalnızca %43,8 oranında doğru yanıtlandı. İkinci olgu olan menstruasyon gören adölesan olguda uygun preparat seçimi yüksek olmasına rağmen, doğru doz (%44,6) ve doğru tedavi süresi (%55,0) oranları daha düşük bulundu. Uzmanlık alanı, tanı ve tedavi uygulamalarının doğruluğunu etkileyen önemli değişkenlerden biri olarak saptandı. Birçok tanı ve tedavi basamağında pediatri uzmanları ve pediatri asistanlarının diğer gruplara kıyasla daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu görüldü. Bununla birlikte, adölesan olguda doğru dozlama konusunda pediatri asistanlarının doğruluk oranı pediatri uzmanları ve aile hekimi uzmanlarına göre daha düşük bulundu. Buna karşılık, özellikle birinci basamakta çalışan aile hekimleri ve pratisyen hekimlerde bilgi ve uygulama eksikliklerinin daha belirgin olduğu saptandı. Tedaviye yanıtsızlık yaklaşımı incelendiğinde, katılımcıların çoğunlukla ilaç uyumu, düzenli kullanım ve ilacın uygun dozda alınıp alınmadığına odaklandığı, kapsamlı klinik değerlendirmenin ise daha az dikkate alındığı görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma, çocukluk çağı DEA yönetiminde uygun demir preparatı seçimi yüksek oranda doğru yapılmasına rağmen, uygun tetkik isteme, dozlama ve tedavi süresi konularında önemli bilgi boşlukları saptanmıştır. Bu bulgular, çocukluk çağı DEA yönetiminde tanısal değerlendirme ve tedavi planlamasına yönelik klinik karar verme süreçlerini güçlendiren eğitim gereksinimine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Demir Eksikliği Anemisi, çocuk, tanı, demir tedavisi, anket ve soru formları

**Kaynaklar**

1. Auerbach M, DeLoughery TG, Tirnauer JS. Yetişkinlerde Demir Eksikliği: Bir Derleme. JAMA. 2025;333(20):1813-23. https://doi.org/10.1001/jama.2025.0452.

2. GBD 2021 Anemi Çalışma Grubu. Aneminin şiddetine ve nedenine göre prevalansı, yeti yitimine bağlı yaşam yılları ve eğilimleri, 1990-2021: Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2021 bulguları. Lancet Haematol. 2023;10(9):e713-34. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6.

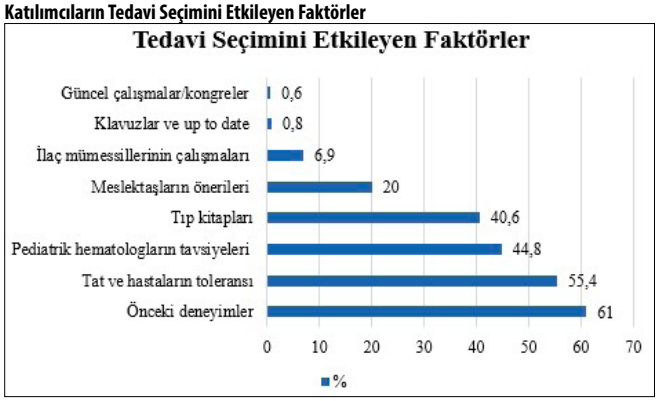
3.Al Sulayyim HJ, Al Omari A, Badri M. Suudi Arabistan'da pediatrik demir eksikliği anemisinin yönetiminde tanısal ve tedaviye yönelik yöntemlerin değerlendirilmesi: Kesitsel bir çalışma. BMC Pediatr. 2019;19(1):314. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1704-3.

4.Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R; SPOG Pediatric Hematology Working Group. Anemisi olan veya olmayan çocuklarda demir eksikliğinin tanı ve yönetimi: SPOG Pediatrik Hematoloji Çalışma Grubunun

uzlaşı önerileri. Eur J Pediatr. 2020;179(4):527-45. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03597-5.

5. Powers JM, McCavit TL, Buchanan GR. Demir eksikliği anemisinin yönetimi: Pediatrik hematoloji/onkoloji uzmanlarının görüşlerinin değerlendirildiği bir araştırma. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(5):842-6. https://doi.org/10.1002/pbc.25433.

**Katılımcıların Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler**




Çocukluk çağı demir eksikliği anemisinin tanı ve tedavisinde genel doğru yanıt oranları (n = 480)

| *Sonuç* | *Olgu 1, n (%)* | *Olgu 2, n (%)* |
|---|---|---|
| Uygun Tetkik | 58 (12,1) | - |
| Uygun Preparat Seçimi | 401 (83,7) | 443 (92,5) |
| Doğru Doz | 417 (87,4) | 214 (44,6) |
| Doğru Zamanlama | 430 (92,5) | - |
| Doğru Tedavi Süresi | 210 (43,8) | 264 (55) |

Olgu 1'de katılımcıların uzmanlık alanlarına göre doğru yanıt oranları

| *Uzmanlık Alanı* | *Uygun Tetkik n (%)* | *Uygun Preparat Seçimi n (%)* | *Doğru Dozlama n (%)* | *Doğru Zamanlama n (%)* | *Doğru Tedavi Süresi* |
|---|---|---|---|---|---|
| Pediatri Uzmanı | 25 (16,4) | 124 (82,1) | 149 (98) | 142 (95,9) | 60 (39,5) |
| Aile Hekimi Uzmanı | 5 (7,1) | 56 (80) | 62 (88,6) | 64 (97) | 40 (57,1) |
| Aile Sağlığı Merkezi'nde çalışan pratisyen hekim | 3 (3) | 87 (87,9) | 66 (68,8) | 89 (89,9) | 42 (42,4) |
| Pediatri, Asistan Hekim | 21 (21,2) | 86 (86,9) | 92 (92,9) | 86 (90,5) | 37 (37,4) |
| Aile Hekimliği, Asistan Hekim | 4 (6,7) | 48 (80) | 48 (80) | 49 (86) | 31 (51,7) |
| p değeri | < 0,001 | 0,46 | < 0,001 | 0,05 | 0,05 |

Olgu 2'de katılımcıların uzmanlık alanlarına göre doğru yanıt oranları

| *Uzmanlık Alanı* | *Uygun Tetkik n (%)* | *Uygun Preparat Seçimi n (%)* | *Doğru Dozlama n (%)* | *Doğru Zamanlama n (%)* | *Doğru Tedavi Süresi* |
|---|---|---|---|---|---|
| Pediatri Uzmanı | - | 147 (96,7) | 80 (52,6) | - | 101 (66,4) |
| Aile Hekimi Uzmanı | - | 59 (84,3) | 38 (54,3) | - | 30 (42,9) |
| Aile Sağlığı Merkezi'nde çalışan pratisyen hekim | - | 91 (91,9) | 42 (42,4) | - | 50 (50,5) |
| Pediatri, Asistan Hekim | - | 91 (92,9) | 28 (28,3) | - | 64 (64,6) |
| Aile Hekimliği, Asistan Hekim | - | 55 (91,7) | 26 (43,3) | - | 19 (31,7) |
| p değeri | - | 0,027 | 0,002 | - | <0,001 |

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**SS-24** **Referans Numarası: 367**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## ERİŞKİN TALASEMİ HASTALARINDA DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNE UYUMUN BELİRLEYİCİLERİ: ÖN VERİLER

**Nihan Avcu Oral[1], Arda Bağcaz[2], Şule Ünal[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş:** Transfüzyon bağımlı talasemide (TDT), düzenli transfüzyonlar sağkalımı uzatmakla birlikte ilerleyici demir birikimine yol açmaktadır. Demir şelasyon tedavisinin etkinliği yalnızca uygun ilaç ve doz seçimine değil, aynı zamanda hastanın tedaviye uyumuna da bağlıdır. Uzun süreli tedavi yükü, ilaçların tadı ve farmasötik özellikleri, tablet yutma güçlüğü, hastalık algısı, depresyon ve anksiyete gibi faktörler tedavi uyumunu etkileyebilir. Bu çalışmada, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında şelasyon tedavisine uyum ile demografik ve psikososyal faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Burada, devam etmekte olan çalışmaya dahil edilen ilk 24 hastanın ön sonuçları sunulmaktadır.

**Yöntem:** Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı. Transfüzyon bağımlı talasemi tanısıyla izlenen ve şelasyon tedavisi alan erişkin hastalara; demografik özellikler, sosyal yaşam, sağlık okuryazarlığı, kullanılan şelasyon tedavisi, tedavinin uygulanması sırasında yaşanan güçlükler, yaşam kalitesi, hastalık algısı, depresyon ve anksiyete belirtilerini değerlendiren kapsamlı bir anket uygulandı. Kullanılan şelatörlerin türleri ve dozları, serum ferritin düzeyleri, kardiyak T2* değerleri ve karaciğer T2* değerleri hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. Son bir yıl içinde ferritin düzeyinde >%25 artış, kardiyak T2* değerinde >%10 azalma, karaciğer T2* değerinde >%20 azalma, kombine şelasyon tedavisi kullanımı veya şelasyon tedavisinin maksimum dozda uygulanması tedaviye uyumsuzluk kriterleri olarak tanımlandı. Bu kriterlerden en az ikisini karşılayan hastalar tedaviye uyumsuz olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analizler SPSS programında ki-kare testi ve bağımsız örneklem t-testi kullanılarak gerçekleştirildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil olan 24 hastanın yaş ortalaması 37,13±8,71 yıl idi. Hastaların 12'si (%50) kadın, 12'si (%50) erkekti. On dört hasta evli, dokuz hasta bekar ve bir hasta duldu. On beş hasta üniversite mezunu, yedi hasta lise mezunu ve iki hasta ilkokul mezunuydu. Tanımlanan kriterlere göre sekiz hasta (%33,3) tedaviye uyumsuz, 16 hasta (%66,7) ise tedaviye uyumlu olarak sınıflandırıldı.

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında cinsiyet ($p$=0,67), sağlık okuryazarlığı ($p$=0,28) veya şelasyon tedavisine bağlı yan etki yaşama durumu ($p$=0,12) açısından anlamlı fark saptanmadı. Tablet yutma güçlüğü yaşayan hastalarda tedaviye uyumsuzluk daha sık görüldü ($p$=0,013). Şelasyon ilacının tadını olumsuz değerlendiren hastalarda da tedaviye uyumsuzluk oranı daha yüksekti ($p$=0,020).

Diğer insanlara kıyasla daha kolay hastalandığına inanan hastalarda tedaviye uyumsuzluk daha sık görüldü ($p$=0,006). Son bir ay içinde hiçbir şeyin ruh halini düzeltemediğini ve kendilerini çok kötü hissettiklerini belirten hastalarda da uyumsuzluk daha fazlaydı ($p$=0,027). Kendilerini mutlu bireyler olarak görmeyen hastalarda tedaviye uyumsuzluk daha sık saptandı ($p$=0,004). Ruh sağlığına ilişkin öz değerlendirmelerinde daha düşük puan veren hastalarda ($p$=0,011) ve genel sağlık durumlarını kötü olarak değerlendirenlerde ($p$=0,045) uyumsuzluk oranları anlamlı olarak daha yüksekti.

Daha yüksek depresyon ölçeği puanları tedaviye uyumsuzluk ile güçlü şekilde ilişkiliydi ($p$=0,009). Anksiyete açısından, sinirlilik, kaygı veya aşırı duygusal gerginlik hissettiğini bildiren hastalarda tedaviye uyum anlamlı olarak daha düşüktü ($p$=0,030). Son olarak, hastalığını yeterince anlamadığını düşünen hastalarda ($p$=0,043) ve hastalığını yüksek düzeyde öngörülebilir olarak değerlendirenlerde ($p$=0,025) tedaviye uyumsuzluk oranları daha yüksekti.

**Sonuç:** Bu ön bulgular, TDT'de şelasyon tedavisine uyumun çok faktörlü olduğunu göstermektedir. Fiziksel engeller (tablet yutma güçlüğü, ilacın tadı), genel ve ruhsal sağlık durumuna ilişkin olumsuz algılar, depresyon ve anksiyete belirtileri ile hastalığa ilişkin bazı özgül inanışlar tedaviye

uyumsuzlukla anlamlı olarak ilişkilidir. Talasemi hastalarının rutin klinik izlemlerinde, tedavi uyumunu optimize etmek amacıyla hem ilacın uygulanmasına ilişkin pratik güçlüklerin hem de psikososyal iyilik halinin değerlendirilmesi yer almalıdır. Çalışma kohortunun tamamlanmasının ardından detaylı analizler gerçekleştirilecektir.

**Anahtar kelimeler:** transfüzyon bağımlı talasemi; demir şelasyon tedavisi; tedaviye uyum; psikososyal faktörler

**Kaynaklar**

1. Musallam KM, Cappellini MD, Porter JB, Farmakis D, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Taher AT. TIF Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassemia. Hemasphere. 2025 Mar 5;9(3):e70095. doi: 10.1002/hem3.70095. PMID: 40045934; PMCID: PMC11880825.
2. Porter JB, Wood JC, Coates TD. IRON OVERLOAD AND CHELATION. In: Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM, editors. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassaemia (TDT) [Internet]. 5th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. Chapter 3. PMID: 40367265.
3. Arif F, Qazi Z, Maqsood A. The Non-Adherence To Iron Chelation Therapy (ICT) Among Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) Patients In Pakistan. J Pak Med Assoc. 2023 Sep;73(9):1939. doi: 10.47391/JPMA.8369. PMID: 37817728.
4. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res. 1999 Dec;47(6):555-67. doi: 10.1016/s0022-3999(99)00057-4. PMID: 10661603.
5. Trachtenberg FL, Mednick L, Kwiatkowski JL, Neufeld EJ, Haines D, Pakbaz Z, Thompson AA, Quinn CT, Grady R, Sobota A, Olivieri N, Horne R, Yamashita R; Thalassemia Clinical Research Network. Beliefs about chelation among thalassemia patients. Health Qual Life Outcomes. 2012 Dec 7;10:148. doi: 10.1186/1477-7525-10-148. PMID: 23216870; PMCID: PMC3545841.
6. Badur A. Ünitemizde takipli talasemi majörlü hastalarda sosyodemografik özellikler, yaşam kalitesi, depresyon, ilaç uyumu ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. YÖK Tez. Tez No:607307.
7. Canatan D, Ratip S, Kaptan S, Cosan R. Psychosocial burden of beta-thalassaemia major in Antalya, south Turkey. Soc Sci Med. 2003 Feb;56(4):815-9. doi: 10.1016/s0277-9536(02)00080-1. PMID: 12560014.
8. Sidhu S, Kakkar S, Dewan P, Bansal N, Sobti PC. Adherence to Iron Chelation Therapy and Its Determinants. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2021 Jan 1;15(1):27-34. doi: 10.18502/ijhoscr.v15i1.5247. PMID: 33613898; PMCID: PMC7885136.
9. Koçyiğit, H., Aydemir, Ö., Ölmez, N., & Memiş, A. (1999). Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi, 12(2), 102–106.
10. Sarı, Y. E., Kılıç, C., & Güney, E. (2016). Hasta Sağlık Anketi-9'un (PHQ-9) Türkçe geçerlilik ve güvenirliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 17(S1), 17–23.
11. Konkan, R., Şenormancı, Ö., Güçlü, O., Aydın, E., & Sungur, M. Z. (2013). Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (GAD-7) ölçeğinin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Nöropsikiyatri Arşivi, 50, 53–58. https://doi.org/10.4274/npa.y6308
12. Kocaman, N., Özkan, M., Armay, Z., & Özkan, S. (2007). Hastalık algısı ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 8(4), 271–280.

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**SS-25** **Referans Numarası: 178**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### PEDİATRİK KRONİK İTP TEDAVİSİNDE ELTROMBOPAG ETKİNLİĞİ VE DOZ GEREKSİNİMLERİ, 18 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

**Cihan Önder[1], Hatice Esra Durukan[1], Arzu Çalışkan[1], Nihal Karadaş[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]**

*[1]Ege Üniversitesi*

**Yöntem:** 2020–2025 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde Eltrombopag kullanan 18 kronik İTP hastası retrospektif olarak incelendi.

- Ortalama yaş: 90 ay (43–190 ay)
- Eltrombopag başlama yaşı: ortalama 117 ay
- Tanı anındaki ortalama trombosit sayısı: 15.000/μL (1.000–67.000/μL)

Tüm hastalara ilk basamakta intravenöz immünglobülin (IVIG) uygulandı (n=18). Ortalama kullanım sıklığı 1,45 doz/ay idi. İkinci basamakta steroid tedavisi başlandı; ancak doz azaltımı sırasında trombositopeni gelişmesi üzerine hastalara yaşa uygun şekilde Eltrombopag başlandı.

Eltrombopag başlanma anındaki ortalama trombosit sayısı 12.300/μL (1.000–26.000/μL) idi. Tedavi, ulusal endikasyonlara uygun olarak 20.000/μL'nin altındaki trombosit değerlerinde başlandı.

**Bulgular:**

· Yanıt oranı:

- 17 hastada ortalama 28,3 gün (7–80 gün) içinde trombosit sayısı 50.000/μL'nin üzerine çıktı.
- Bu hastaların 15'i ortalama 51,4 günde 100.000/μL düzeyine ulaştı.
- 2 hasta 16 haftalık tedaviye yanıt vermedi.
- Toplamda 3/18 hasta (%16,7) Eltrombopag'a yanıtsız kabul edildi.
    - **Dozlama:**
    - **1–5 yaş (n=7):** Başlangıç dozu 25 mg/gün. Altı hastada doz 50 mg/güne çıkarıldı; bir hasta düşük dozda hedefe ulaştı.
    - **6–17 yaş (n=11):** Başlangıç dozu 50 mg/gün. Beş hasta hedefe ulaştı, altı hastada doz **75 mg/gün**'e yükseltildi.

**Sonuç:** Eltrombopag, pediatrik kronik İTP hastalarının büyük çoğunluğunda etkili bulunmuştur. Hastaların %83,3'ü 50.000/μL, %72'si 100.000/μL trombosit düzeyine ulaşmıştır. Özellikle küçük yaş grubunda doz artışı gereksinimi daha sık gözlenmiştir. Bulgularımız, Eltrombopag'ın pediatrik kronik İTP tedavisinde değerli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** kronik İTP, Eltrombopag

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-26** **Referans Numarası: 54**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## NÜKSETMİŞ/DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOMDA TALQUETAMAB VE DARATUMUMAB ± POMALİDOMİD İLE DARATUMUMAB, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZONUN KARŞILAŞTIRILDIĞI FAZ 3 RANDOMİZE ÇALIŞMA: MONUMENTAL-3

**Meral Beksac[1], Peter Voorhees[2], Roberto Mina[3], Paula Rodríguez Otero[4], Wenming Chen[5], María Victoria Mateos[6], Jian Li[7], Philippe Moreau[8], Yael Cohen[9], Chang Ki Min[10], Roman Hajek[11], Christine Ye[12], Hila Magen[13], Sam Rubinstein[14], Weijun Fu[15], Vania Hungria[16], Guldane Cengiz Seval[17], Joao Samuel Farias[18], Jakub Radocha[19], Senem Maral[20], Mehmet Turgut[21], Youngil Koh[22], Daniel O'leary[23], Jayr Schmidt Filho[24], Raymond Thertulien[25], Gang An[26], Shang Yi Huang[27], Sebastian Grosicki[28], Agata Tyczynska[29], Rahul Banerjee[30], Matthew Pianko[31], Joaquín Martínez López[32], Pawel Steckiewicz[33], Dai Maruyama[34], Kentaro Fukushima[35], Albert Oriol[36], Jordi Lopez Pardo[37], Hartmut Goldschmidt[38], Charlotte Pawlyn[39], Aurore Perrot[40], Elena Zamagni[41], Meletios Athanasios Dimopoulos[42], Leo Rasche[43], Jaszianne Tolbert[44], William Terry[44], Christelle Courtoux[43], Xiao Liu[45], Sandra Y Vasey[44], Kaitlyn Connors[46], Mariacristina Festa[47], Christoph Heuck[44], Angélique Langlois[44], Lisa O'rourke[44], Jiangxiu Zhou[44], Xiang Qin[44], Jiashen Lu[45], Jue Gong[44], Diego Vieyra[44]**

[1]*İstinye Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
[2]*Atrium Health/levine Kanser Enstitüsü, Wake Forest Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Charlotte, Nc, Abd*
[3]*Hematoloji Ve Tıbbi Onkoloji, Winship Kanser Enstitüsü, Emory Üniversitesi, Atlanta, Ga, Abd*
[4]*Cancer Center Clínica Universidad De Navarra, Cima, Pamplona, İspanya*
[5]*Pekin Chaoyang Hastanesi, Capital Medical Üniversitesi, Chaoyang Bölgesi, Pekin, Çin*
[6]*Hospital Clínico Universitario De Salamanca, Servicio De Salud De Castilla Y León (sacyl), Salamanca, Castile And León, İspanya*
[7]*Hematoloji Bölümü, Peking Union Medical College Hastanesi, Peking Union Medical College, Chinese Academy Of Medical Sciences, Pekin, Çin*
[8]*Hematoloji Kliniği, Hôtel-dieu Üniversite Hastanesi, Nantes, Fransa*
[9]*Tel-aviv Sourasky (ıchilov) Tıp Merkezi, Tel Aviv, İsrail; Gray Tıp Ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv, İsrail*
[10]*Seoul St. Mary's Hastanesi, Kore Katolik Üniversitesi, Seul, Güney Kore*
[11]*Hematoonkoloji Bölümü, Ostrava Üniversite Hastanesi, Ostrava, Çek Cumhuriyeti; Hemato-onkoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Ostrava Üniversitesi, Ostrava, Çek Cumhuriyeti*
[12]*Md Anderson Kanser Merkezi, Teksas Üniversitesi, Houston, Teksas, Abd*
[13]*Chaim Sheba Tıp Merkezi, Ramat-gan, İsrail; Sackler Tıp Ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tel Aviv Üniversitesi, İsrail*
[14]*Hematoloji Ve Onkoloji Birimi, Tıp Bölümü, North Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Chapel Hill, Nc, Abd*
[15]*Hematoloji Bölümü, Shanghai Fourth People's Hastanesi, Tıp Fakültesi, Tongji Üniversitesi, 200434 Şangay, Çin*
[16]*Clinica Médica São Germano, São Paulo, Brezilya*
[17]*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
[18]*Liga Paranaense De Combate Ao Câncer (lpcc), Curitiba, Paraná, Brezilya*
[19]*4. İç Hastalıkları Bölümü – Hematoloji, Hradec Kralove Üniversite Hastanesi, Hradec Kralove Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Çek Cumhuriyeti*
[20]*Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Bağcılar, İstanbul, Türkiye*
[21]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye*
[22]*Seoul National Üniversite Hastanesi, Seul Ulusal Üniversitesi, Jongno-gu, Seul, Kore Cumhuriyeti*
[23]*Minnesota Üniversitesi, Minneapolis, Mn, Abd*
[24]*A.c. Camargo Kanser Merkezi, São Paolo, Sp, Brezilya*
[25]*Novant Health Kanser Enstitüsü, Winston-salem, Nc, Abd*
[n26]*hematoloji Ve Kan Hastalıkları Enstitüsü Hastanesi, Çin Tıp Bilimleri Akademisi, Tianjin,*
[n27]*national Taiwan Üniversite Hastanesi, National Taiwan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zhongzheng District, Taipei, T*
[a28]*kanseri Önleme Bölümü, Silesia Tıp Üniversitesi, Katowice, Po*
[a29]*gdańsk Tıp Üniversitesi, Hematoloji Ve Transplantoloji Bölümü, Gdańsk Üniversite Klinik Merkezi, Hematoloji Ve Transplantoloji Bölümü, Gdańsk, Po*
[d30]*fred Hutchinson Kanser Merkezi, Seattle, Wa*
[d31]*michigan Health Üniversitesi, Ann Arbor, Mı*
[a32]*hospital Universitario 12 De Octubre, İmas12/ Complutense Madrid Üniversitesi/cnıo/madrid, İs*
[a33]*holy Cross Kanser Merkezi, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Bölümü, Kielce, Po*
[a34]*kanser Enstitü Hastanesi, Japanese Foundation For Cancer Research (jfcr), Koto-ku, Tokyo, Ja*
[a35]*osaka Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Suita, Ja*
[a36]*hospital Universitari Germans Trias İ Pujol (hugtip), Institut Català De La Salut (ıcs), Badalona, Barselona, İs*
[a37]*l'hospital De La Santa Creu İ Sant Pau, Barcelona, Catalonia, İs*
[a38]*iç Hastalıkları V, Hematoloji, Onkoloji Ve Romatoloji, Gmmg Çalışma Grubu, Heidelberg Üniversite Hastanesi Ve Tümör Hastalıkları Ulusal Merkezi, Heidelberg, Al*
[k39]*the Institute Of Cancer Research, Londra, Birleşik Krallık Ve The Royal Marsden Nhs Foundation Trust, Londra, Birleşik Kra*
[a40]*universite De Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire De Toulouse, Service Hematologie, Iuct Oncopole, Toulouse, F*
[a41]*bologna Üniversitesi, Bologna, İ*
[n42]*atina Ulusal Ve Kapodistrian Üniversitesi, Atina, Yunan*
[a43]*würzburg Üniversite Hastanesi, Würzburg, Al*
[d44]*johnson & Johnson, Spring House, Pa*
[n45]*johnson & Johnson, Şangay,*
[d46]*johnson & Johnson, Raritan, Nj*
[a47]*johnson & Johnson, Leiden, Hol*

**Giriş:** Anti-GPRC5D bispesifik antikoru olan Talquetamab (Tal), geç evre nükseden/dirençli multipl miyelomda (RRMM) derin yanıtlar ve kalıcı etkinlik göstermiş olup, enfeksiyon profili de olumludur. B hücrelerini koruyan mekanizması, daratumumab (Dara) ve pomalidomid (Pom) ile birlikte kombinasyon tedavisini kolaylaştırarak, kalıcı remisyonların gerekli olduğu erken tedavi aşamalarında potansiyel bir sinerjik etkinlik sağlar.

**Amaçlar:** MonumenTAL-3 (NCT05455320) çalışmasının önceden planlanmış ara analizinden elde edilen veriler ışığında, daha önce en az bir basamak tedavi almış RRMM hastalarında Tal+Dara+Pom (Tal-DP) ve Tal+Dara (Tal-D) ile Dara+Pom+deksametazon (DPd) kombinasyonlarının etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek.

**Yöntemler:** RRMM hastalarını ve önceden lenalidomid ile bir proteazom inhibitörü içeren en az bir basamak tedavi almış olanları 1:1:1 oranında Tal-DP, Tal-D veya DPd gruplarına randomize eden Faz 3 çalışma. Birincil sonlanım noktası, Tal-DP ile DPd ve Tal-D ile DPd karşılaştırmaları için bağımsız inceleme komitesi tarafından belirlenen hastalıksız sağkalım (PFS) oranıydı. İkincil sonlanım noktaları arasında genel yanıt, tam yanıt veya daha iyi yanıt (≥CR), minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif ≥CR ($10^{-5}$ yeni nesil dizileme yoluyla), genel sağkalım (OS) ve güvenlilik yer almıştır.

**Sonuçlar:** Toplamda 864 hasta randomize edilmiştir (Tal-DP, n=287; Tal-D, n=287; DPd, n=290). Başlangıç özellikleri gruplar arasında dengeli bulunmuştur. Ortalama yaş 64,0 (aralık 30–88) ve önceki tedavi basamağı sayısı ortalaması 2 (aralık 1–8) olup hastaların %11,8'i anti-CD38 tedavisi görmüş (neredeyse tamamı Dara); %85,1'i lenalidomid, %93,4'ü ise son tedavi basamağına direnç göstermiştir. Hastaların %30,9'unda yüksek riskli sitogenetik bulgular tespit edilmiştir. 24,6 aylık medyan takip süresinde (aralık, 0,03–35,4), Tal-DP ve Tal-D, DPd'ye kıyasla PFS'de anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır (tehlike oranları sırasıyla [%95 GA]: 0,28 [0,20–0,40], P<0,0001 ve 0,33 [0,24–0,46], P<0,0001). Tal-DP'nin her ikisinde de medyan PFS'ye ulaşılamamıştır (%95 GA, tahmin edilemez [NE]–NE) veya Tal-D (%95 GA, NE–NE) ve DPd ile 24,4 ay (%95 GA, 19,3–NE) olmuştur. 24 aylık PFS oranları (%95 GA) Tal-DP lehine olmuştur (%81,3 [75,8–85,7]) ve Tal-D (%77,6 [71,7–82,5]) ve DPd (%51,2 [44,8–57,1]). PFS , klinik alt gruplarda da anlamlı bulunmuştur. Genel yanıt oranları (%88,2, %88,5, %77,6), ≥CR oranları (%71,1, %69,0, %34,5) ve MRD-negatif ≥CR oranları (%52,3, %46,3, %15,9), sırasıyla Tal-DP ve Tal-D tedavilerinde DPd tedavisine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmuştur. Tal-DP için OS HR'leri (%95 GA) DPd'ye kıyasla 0,47 (0,30–0,73; P=0,0006) ve Tal-D için 0,51 (0,33–0,78; P=0,0015) olmuştur. Veri toplama son tarihi itibariyle hastaların %70,3'ü (Tal-DP), %69,7'si (Tal-D) ve %47,3'ü (DPd) çalışma tedavisine devam ediyordu.

Advers olaylar (AO'lar) yönetilebilir düzeyde ve her bir madde için beklentilerle tutarlı olmuştur. Her bir çalışma kolu için genel AO oranları (3–4. derece, 5. derece) şu şekilde olmuştur: Tal-DP (%96,7, %1,8), Tal-D (%78,8, %4,0), DPd (%95,8, %4,6). Hastaların %10,5'inde (Tal-DP), %8,0'inde (Tal-D) ve %6,7'sinde (DPd) çalışma tedavisinin tamamen sonlandırılmasına yol açan advers olaylar görülmüştür. Her bir çalışma kolu için sitopeni oranları (herhangi bir derece, 3-4. derece) şu şekilde olmuştur: Tal-DP (%91,7, %87,7), Tal-D (%68,2, %51,8) ve DPd (%91,9, %89,0). Her bir çalışma kolu için enfeksiyon oranları (herhangi bir derece, 3-4. derece, 5. derece) şu şekilde olmuştur: Tal-DP (%87,3, %37,0, %0,7), Tal-D (%84,3, %27,7, %1,5) ve DPd (%83,0, %41,0, %1,8).Tal-DP ve Tal-D çalışma kollarında sırasıyla sitokin salınım sendromu (herhangi bir derece: %67,8; %58,4) ve immün efektör hücrelerle ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) (herhangi bir derece: %2,9; %1,8) vakalarının tamamı çoğunlukla 1–2. derece olmuştur. Tal-DP, Tal-D ve DPd ile ilişkili GPRC5D kaynaklı tüm derecelerde advers olaylar arasında sırasıyla tat alma duyusunda değişiklikler (%72,8; %74,8; %3,9) ve kilo kaybı (%45,7; %38,3; %7,4) yer almıştır; olayların çoğu 1 veya 2. derece olup Tal tedavisinin kesilmesine yol açmamıştır. Tal-DP (1-2. derece, 3. derece) (%11,6, %2,9), Tal-D (%10,2, %2,2) ve DPd (%0,4, %0) ile görülen ataksi/denge bozuklukları çoğunlukla düşük dereceli olmuştur (hiçbiri 4. derece ya da üstü düzeyde olmamıştır) ve bu olaylar hastaların %4,7'sinde (Tal-DP) ve %2,2'sinde (Tal-D) Tal tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

**Sonuçlar:** Klinik olarak anlamlı OS iyileşmeleri ve DPd'ye benzer veya daha düşük ≥3. derece enfeksiyon oranları ile Tal-DP ve Tal-D, DPd'ye kıyasla önemli ve belirgin bir PFS faydası gösterilmiştir. Tal, düşük tedaviyi bırakma oranlarıyla Dara ve Pom ile birlikte kullanılabilmiştir. Tal-DP'nin Tal-D'ye kıyasla sayısal olarak daha iyi etkililik gösterdiği ancak Pom'da beklendiği gibi daha yüksek oranda 3 veya 4. derece sitopeni görüldüğü tespit edilmiştir. Tal-D, Pom ile birlikte veya Pom olmadan, tüm uygulama ortamlarında ikinci basamak tedavi olarak tekrarlayan multipl miyelom (RRMM) için yeni bir tedavi standardını oluşturmaktadır.

*Avrupa Hematoloji Derneği (EHA) 2026 Yıllık Kongresinde kabul edilmiş ve sunulmuştur.*

**Anahtar kelimeler:** Nükseden/Dirençli Multipl Miyelom; Nüks; Bispesifik antikor; Talketamab; Daratumumab; Pomalidomid; Progresyonsuz Sağkalım; Genel Yanıt Oranı; Minimal Rezidüel Hastalık; Randomize Kontrollü Çalışma.

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

### SS-27 Referans Numarası: 222

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### DREAMM-8'DE ÖNCEKİ TEDAVİYE GÖRE PFS2 SONUÇLARI: RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON VS POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLDİĞİ BİR FAZ 3 ÇALIŞMA

**Güldane Cengiz Seval[1], Sosana Delimpasi[2], Vladimir Vorobyev[3], Hang Quach[4], Ivan Špička[5], Jakub Radocha[6], Youngil Koh[7], Tadeusz Robak[8], Felipe De Arriba De La Fuente[9], Esther González Garcia[10], Pelin Aytan[11], Silvia Mangiacavalli[12], Elena Zamagni[13], Margaret Polinkovsky[14], Marie Duggan[15], Joanna Grams[16], Elisabet E. Manasanch[17], María Victoria Mateos[18], Suzanne Trudel[19], Meletios A. Dimopoulos[20]**

*[1]Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
*[2]General Hospital Evangelismos, Atina, Yunanistan*
*[3]Leningrad Bölge Klinik Hastanesi, Saint Petersburg, Rusya Federasyonu*
*[4]Melbourne Üniversitesi, St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, Victoria, Avustralya*
*[5]Birinci Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi Ve Genel Hastane, Prag, Çekya*
*[6]4. İç Hastalıkları Anabilim Dalı – Hematoloji, Hradec Králové Üniversite Hastanesi, Charles Üniversitesi, Hradec Králové Tıp Fakültesi, Hradec Králové, Çekya*
*[7]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Seoul Ulusal Üniversite Hastanesi, Seul, Kore Cumhuriyeti*
*[8]Deneysel Hematoloji Anabilim Dalı, Łódź Tıp Üniversitesi, Łódź, Polonya*
*[9]Hematoloji Bölümü, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Imıb-pascual Parrilla, Murcia Üniversitesi, Murcia, İspanya*
*[10]Hematoloji Bölüm Başkanı, Hospital Universitario Cabueñes, Gijón, İspanya*
*[11]Hematoloji Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi Hastanesi, Mersin, Türkiye*
*[12]Hematoloji Enstitüsü, I.r.c.c.s. Policlinico San Matteo, Pavia Üniversitesi, Pavia, İtalya*
*[13]Hematoloji Anabilim Dalı, Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya*
*[14]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[15]Gsk, Stevenage, Birleşik Krallık*
*[16]Gsk, Varşova, Polonya*
*[17]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[18]Hematoloji Anabilim Dalı, Salamanca Üniversite Hastanesi/ıbsal/kanser Araştırma Merkezi-ıbmcc (usal-csıc), Salamanca, İspanya*
*[19]Tıbbi Onkoloji Ve Hematoloji Anabilim Dalı, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Kanada*
*[20]Klinik Tedaviler Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Atina Ulusal Ve Kapodistrias Üniversitesi, Atina, Yunanistan*

**Giriş:** B-hücresi matürasyon antijeni (BCMA) hedefli tedaviler, RRMM'deki tedavisini dönüştürmüştür. Bir BCMA hedefli antikor-ilaç konjugatı olan Belamaf, Pd ile kombinasyon halinde, DREAMM-8 çalışmasında (medyan takip, 22 ay) RRMM hastalarında PVd'ye kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı şekilde iyileştirmiştir (tehlike oranı [HR], 0,52; %95 GA, 0,37-0,73; *P*<0,001). Bu PFS yararı, uzatılmış takipte de devam etmiştir (HR, 0,49; %95 GA, 0,36-0,67; medyan takip 36 ay); medyan PFS2 de BPd lehine bulunmuştur (sırasıyla 47,1'e karşı 21,7 ay; HR, 0,52; %95 GA, 0,38-0,70), bu da zaman içinde devam eden klinik yararı göstermektedir. BPd'nin uzun vadeli etkisini daha iyi anlamak ve tedavi sıralamasına ilişkin bilgi sağlamak amacıyla DREAMM-8 çalışmasında önceki tedaviye dayalı alt gruplardaki PFS2 sonuçları bildirilmektedir.

**Yöntemler:** DREAMM-8 (NCT04484623), lenalidomid (LEN) dahil olmak üzere daha önce ≥1 tedavi basamağı almış olan RRMM hastalarında BPd'nin PVd ile karşılaştırıldığı faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışmadır. Hastalar daha önce BMCA hedefli tedavi almamıştır. PFS2, randomizasyondan itibaren sonraki anti-miyelom tedavisinin başlanmasının ardından gelişen hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS2, önceki tedavi alt gruplarına göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** BPd kolunda (Veri kesimi: 7 Tem 2025; medyan takip, 36 ay), PFS2 yararı, LEN refrakter ve anti-CD38'e maruz kalmış/refrakter hastalar dahil olmak üzere tüm alt gruplarda sürdürülmüştür. LEN refrakter hastalarda, BPd tedavisi PVd'ye kıyasla medyan PFS2'de neredeyse 3 katlık bir iyileşme sağlamıştır (41,7'ye karşı 15,0 ay). BPd kolunda toplam 56/155 hasta (%36) ve PVd kolunda 93/147 (%63) hasta veri kesim tarihinde herhangi bir ilk ardışık tedaviyi (FST) almıştır. Her iki kolda da en sık kullanılan ilk ardışık tedaviler; steroidler (%36), anti-CD38 tedavileri (%28; ardışık tedavi alan hastaların >%50'si) ve proteazom inhibitörleri (%23) olmuştur. Toplam 21 hasta (%7) FST olarak yeni tedaviler (BPd, n=6 [%4]; PVd, n=15 [%10]) almıştır; bunlar arasında BCMA hedefli bispesifik antikorlar (bsAb'ler), BCMA dışı bsAb'ler, CELMoD'ler, venetoklaks ve belamaf yer almaktadır. FST olarak yeni tedaviler (n=21) alan hastalarda, yeni olmayan ajanlar (n=128) alan hastalara kıyasla medyan PFS2'de iyileşme gözlenmiştir (26,0'a karşı 20,1 ay; HR, 0,61; %95 GA, 0,34-1,09).

**Sonuçlar:** BCMA hedefli tedavi olan BPd, PVd'ye kıyasla PFS2 sonuçlarında iyileşme sağlamıştır, bu da ilk belamaf tedavisinin ötesinde sürdürülen klinik yararı göstermektedir. Bu yarar, önceki tedaviden bağımsız olarak görülmüş, LEN refrakter hastalar neredeyse 3 katlık bir PFS2 yararı deneyimlemiş ve PVd kolunda FST olarak yeni tedaviler alan hastaların oranının daha yüksek olmasına rağmen bu yarar elde edilmiştir. Sonraki anti-CD38 ajanlarının yüksek oranda kullanımı ile elde edilen PFS2 yararı, anti-CD38 ajanlarından önce tedavi paradigmasının erken dönemlerinde belamaf kombinasyonlarına yer verilmesini desteklemektedir.

**Finansman:** GSK (207499)

**Önceki Sunum Bilgisi:** ASCO 2026

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom; Nüks Etmiş/Tedaviye Dirençli Multipl Miyelom; Belantamab Mafodotin; Antikor-İlaç Konjugatları; B Hücresi Olgunlaşma Antijeni (BCMA)

## Erişkin Akut Lösemiler

### SS-28 Referans Numarası: 639

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ULUSAL KAYIT ÇALIŞMASI - TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ ÇALİŞMA GRUBU

**Lale Aydın Kaynar[1], Emine Merve Savaş[2], Gülten Korkmaz[3], Selin Merih Urlu[4], Fatih Yaman[5], Zülal Arıcı[6], Meryem Ekşi[7], Edanur Köse[8], Duygu Nurdan Avcı[9], Şebnem İzmir Güner[10], Sencer Küçük[11], Süreyya Yiğit Kaya[12], Yaşar Aslan[13], Derya Deniz Kürekçi[14], Ayça Koca Yozgat[15], Ünal Ataş[16], Nevin Alayvaz Aslan[17], Mehmet Can Uğur[18], Serkan Güven[19], Asena Dikyar[1], Funda Ceran[3], Tuğçe Şevval Yıldız[2], Ekin Kırcalı[4], İrem Kök[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Simten Dağdaş[1], Zeynep Arzu Yeğin[2], Şerife Solmaz[13], Eren Gündüz[5], Uğur Şahin[4], Ferda Can[3], Mesut Ayer[7], Emine Gültürk[8], Mahmut Yeral[9], İrfan Yavaşoğlu[11], Fehmi Hindilerden[8], İnci Alacacıoğlu[13], Zübeyde Nur Özkurt[2], Gülsüm Özet[3], Ahmet Kürşad Güneş[1], Özgür Mehtap[20], Volkan Karakuş[6]**

*[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi*
*[2]Gazi Üniversitesi*
*[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[4]Medicana International Ankara Hastanesi*
*[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*
*[6]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[7]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*
*[8]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[9]Adana Başkent Üniversitesi*
*[10]Hisar Intercontinental Hospital*
*[11]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi*
*[12]İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji*
*[13]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi*
*[14]Samsun Şehir Hastanesi*
*[15]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji*
*[16]Antalya Akdeniz Üniversitesi*
*[17]Pamukkale Üniversitesi*
*[18]İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[19]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi*
*[20]Kocaeli Üniversitesi*

**Giriş:** Erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağındaki olgulara kıyasla daha yüksek tedavi başarısızlığı ve daha düşük sağkalım oranlarıyla seyretmektedir. Son yıllarda hastalığın genetik özelliklerinin daha iyi tanımlanması, minimal rezidüel hastalık (MRD) izleminin tedavi kararlarına entegrasyonu ve hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesi erişkin ALL yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu çalışmada, Türkiye çok

merkezli erişkin ALL kohortunun biyolojik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve sonuçları değerlendirildi.

**Yöntem:** Türk Hematoloji Derneği Akut Lenfoblastik Lösemi Bilimsel Alt Komitesi tarafından yürütülen çok merkezli kayıt çalışmasına, Ocak 2010–Nisan 2026 arasında 18 merkezde tanı alan erişkin ALL hastaları dahil edildi. Demografik veriler, hastalığa ait immünofenotipik ve genetik özellikler, tedavi yaklaşımları, yanıt ve sağkalım sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmamız, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

**Bulgular:** Toplam 403 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 184'ü (%45.7) Ph (-) B-ALL, 125'i (%31.0) Ph (+) B-ALL ve 94'ü (%23.3) T-ALL idi. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tanı anında değerlendirilebilir konvansiyonel sitogenetik sonucu bulunan 267 hastanın %65.9'unda normal karyotip saptandı; en sık görülen sitogenetik anomali t (9;22) olup hastaların %16.5'inde izlendi; bunu hiperdiploidi (%4.9), kompleks karyotip (%2.6) ve hipodiploidi (%2.6) takip etti. 403 hastanın 325'inde (%80.6) değerlendirilebilir FISH ve/veya PCR verisi mevcut olup 121'inde (%37.2) BCR::ABL1/t(9;22), 14'ünde (%4.3) KMT2A yeniden düzenlenmesi, 12'sinde (%3.7) ETV6::RUNX1, 9'unda (%2.8) CDKN2A/p16 anomalisi, 6'sında (%1.8) TCF3::PBX1 ve 5'inde (%1.5) IKZF1 anomalisi saptandı. NGS verisi yalnızca 36 (%8.9) hastada mevcuttu. En sık saptanan mutasyonlar ASXL1 (n=4. %11.1) ve TP53 (n=4. %11.1) olup, bunları NF1 (n=3. %8.3), NOTCH1 (n=3. %8.3), NRAS (n=3. %8.3), BLM (n=3. %8.3), KMT2A (n=2. %5.6), RUNX1 (n=2. %5.6), FBXW7 (n=2. %5.6) ve PTEN (n=2. %5.6) izledi. (Tablo 2)

Birinci basamak tedavilere bakıldığında hastaların 221'i (%54.8) Hyper-CVAD bazlı tedavi alırken 127'si (%31.5) pediatrik temelli rejimlerle tedavi edildi; 55 hastada (%13.6) ise azaltılmış yoğunluklu tedavi yaklaşımları kullanıldı. Pediatrik temelli rejimler içerisinde en sık BFM protokolü (n=69. %54.3) uygulanırken bunu Linker, CALGB-bazlı ve GMALL rejimleri izledi. Ph(+) ALL hastalarında birinci basamak TKI kullanım oranı %96 idi (120/125); 71 hastada (%59.2) imatinib, 47 hastada (%39.2) dasatinib ve 2 hastada (%1.7) ponatinib kullanıldı. İmatinib ile tedaviye başlanan 8 hastada (%11.3) izlem sırasında dasatinibe geçildi.(Tablo 3)

İndüksiyon tedavisi sonu yanıtlar değerlendirildiğinde 332 hastada (%82.4) CR/CRi elde edilirken, 20 hastada (%5.0) parsiyel yanıt ve 35 hastada (%8.7) refrakter hastalık saptandı. İndüksiyon sonu MRD sonucu bulunan 249 hastanın 115'inde (%46.2) MRD pozitifliği saptandı. Tüm kohortta 230 hastaya (%57.1) AKHN uygulandı; bunların 180'i (%78.3) CR1, 40'ı (%17.4) CR2 ve 10'u (%4.3) refrakter hastalık durumunda nakle girdi.

Nüks verisi mevcut 339 hastanın 93'ünde (%27.4) hastalık nüksü izlendi. Relaps/refrakter hastalarda kurtarma tedavileri incelendiğinde en sık fludarabin–sitarabin bazlı konvansiyonel kemoterapi rejimleri kullanılırken (%51), tüm B-ALL kohortunda blinatumomab ve inotuzumab kullanım oranları sırasıyla %6.8 ve %4.5, tüm T-ALL kohortunda ise nelarabin kullanım oranı %19.1 idi.

Tüm kohortta medyan genel sağkalım 52.3 ay (35.1–69.4) (Şekil 1), medyan relapssız sağkalım ise 47.6 ay (30.8–64.5) idi (Şekil 2). Ph (+) B ALL hastalarında medyan sağkalım 121.8 ay ile daha uzun iken, Ph (–) B-ALL'de 51.2 ay (31.1–71.4) ve T-ALL'de 44.1 ay (20.0–68.1) olarak saptandı; ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.410). Yaş grupları ve sağkalım ilişkisi değerlendirildi; medyan sağkalım 18–45 yaşta 69.4 ay, 46–65 yaşta 51.2 ay iken >65 yaşta anlamlı düşüktü (median 12 ay; (p<0.001). İndüksiyon sonu MRD durumu sağkalımla anlamlı ilişkiliydi; MRD negatif hastalarda medyan genel sağkalıma ulaşılamazken, MRD pozitif hastalarda 40 ay (24.9–55.1) olarak bulundu (p=0.022)(Şekil 3). Pediatrik temelli rejimlerle tedavi edilen hastalarda da belirgin bir sağkalım avantajı izlendi; bu grupta medyan genel sağkalıma ulaşılamazken diğer rejimleri alanlarda medyan sağkalım 44.1 ay (30.6–57.6) idi (p=0.023). AKHN yapılan hastalar değerlendirildiğinde nakil öncesi hastalık durumuna göre sağkalım anlamlı farklılık gösterdi; medyan sağkalıma CR1'de ulaşılamazken. CR2'de 57.3 ay (23.8–90.8) ve refrakter hastalarda 12.3 ay (11.6–13.1) olarak saptandı (p=0.046).

**Sonuç:** Bu çok merkezli kayıt çalışması, erişkin ALL yönetiminin güncel gerçek yaşam profilini ve tedavi sonuçlarını ortaya koymaktadır. Genetik ve moleküler testlerin hastaların yalnızca sınırlı bir bölümünde tam olarak mevcut olması, bu değerlendirmelerin daha erişilebilir ve standart hale getirilmesi gereksinimini ortaya koymaktadır. İndüksiyon sonu MRD durumunun sağkalımla ilişkisi ise MRD'nin risk değerlendirmesi ve tedavi yönlendirmesinde önemli bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, Minimal rezidüel hastalık, Pediatrik temelli rejimler

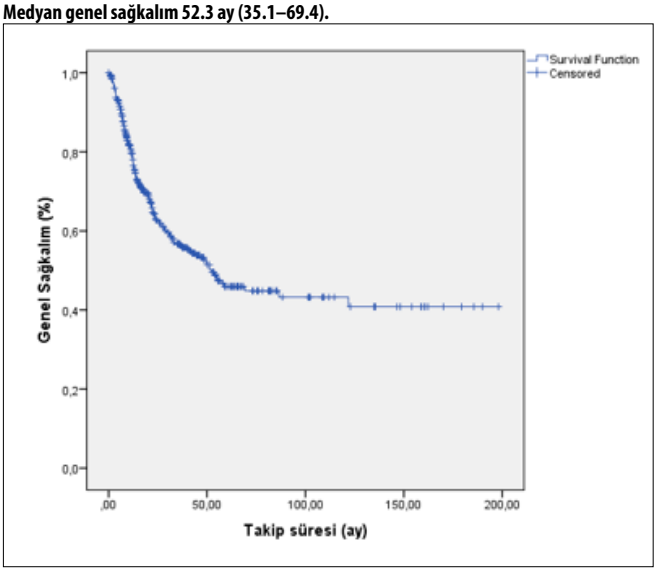
**Kaynaklar**

1-Rafiye Çiftçiler 1,*, Ömür Gökmen Sevindik 2, Ali İrfan Emre Tekgündüz et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Routine Practice: A Turkish Multicenter Study Turk J Haematol. 2019 Aug 2;36(3):169–177

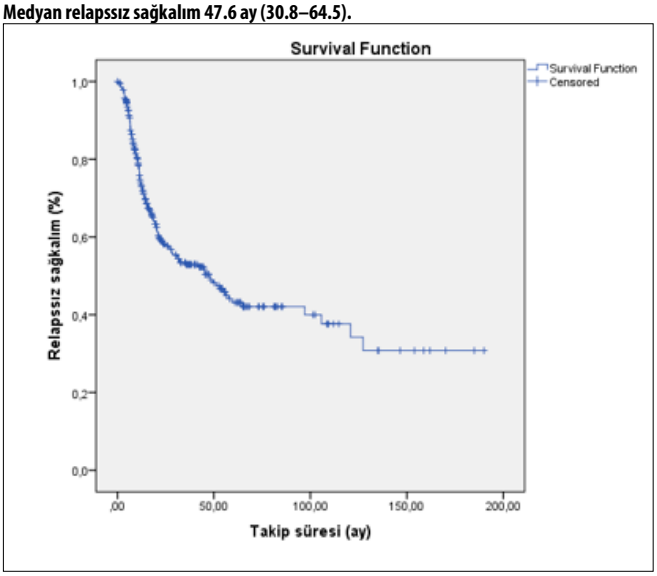
2-Brenner Sabando , Jairo Quinonez , Andrés Orquera et al. A Multicenter Survival Analysis of Adults Type B- Acute Lymphoblastic Leukemia in Ecuador. A Retrospective Study of the Real World Cancer Med 2026 Mar;15(3):e71625

3-Sasaki K., Jabbour E., Short N. J., et al., "Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-Based Study of Outcome in the United States Based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 1980–2017," American Journal of Hematology 96, no. 6 (2021): 650–658, 10.1002/ajh.26156.

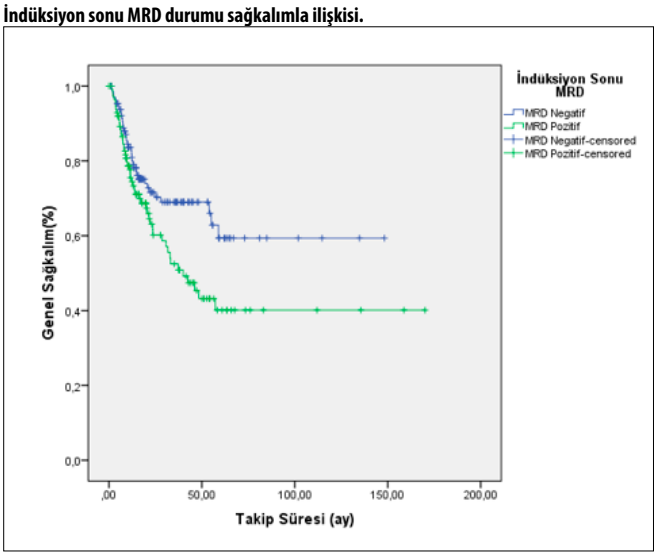
**Medyan genel sağkalım 52.3 ay (35.1–69.4).**




**Medyan relapssız sağkalım 47.6 ay (30.8–64.5).**



**İndüksiyon sonu MRD durumu sağkalımla ilişkisi.**




**Hastaların Demografik, Klinik ve İmmünofenotipik Özellikleri**

**Tablo 1: Hastaların Demografik, Klinik ve İmmünofenotipik Özellikleri**

| **Toplam hasta** | **403** |
|---|---|
| **Yaş median (IQR; min-max)** | 38 (27–54; 17–82) |
| **Cinsiyet** | |
| E/K; n (%) | 244 (60.5) /159 (39.5) |
| **ECOG performans durumu** n (%) | |
| 0–1 | 313 (77.7) |
| ≥2 | 90 (22.3) |
| **ALL alt tipi** n (%) | |
| Ph (−) B-ALL | 184 (45.7) |
| Ph (+) B-ALL | 125 (31) |
| T-ALL | 94 (23.3) |
| **B-ALL immünofenotipi (n=227)** n (%) | |
| Erken pre-B ALL | 143 (63) |
| Matür B-ALL | 53 (23.3) |
| Pro-B ALL | 31 (13.7) |
| **T-ALL immünofenotipi (n=65)** n (%) | |
| Kortikal/timik T-ALL | 24 (36.9) |
| Erken T-ALL (ETP-ALL) | 24 (36.9) |
| Mediüller/olgun T-ALL | 17 (26.2) |
| **Medyan takip süresi (ay) median (IQR)** | 42.8 (17.6-67) |

**Sitogenetik ve Moleküler Özellikler**

**Tablo 2. Sitogenetik ve Moleküler Özellikler**

| | |
|---|---|
| **Değerlendirilebilir konvansiyonel sitogenetik verisi** n (%) | 267/403 (66.3) |
| Normal karyotip | 176/267 (65.9) |
| T (9;22) | 44/267 (16.5) |
| Hiperdiploidi | 13/267 (4.9) |
| Kompleks karyotip | 7/267 (2.6) |
| Hipodiploidi | 7/267 (2.6) |
| Diğer sitogenetik anomaliler | 20/267 (7.5) |
| **Değerlendirilebilir FISH ve/veya PCR verisi** n (%) | 325/403 (80.6) |
| BCR::ABL1/t(9;22) | 121/325 (37.2) |
| KMT2A yeniden düzenlenmesi | 14/325 (4.3) |
| ETV6::RUNX1 | 12/325 (3.7) |
| CDKN2A/p16 anomalisi | 9/325 (2.8) |
| TCF3::PBX1 | 6/325 (1.8) |
| IKZF1 anomalisi | 5/325 (1.5) |
| **Değerlendirilebilir NGS verisi** n (%) | 36/403 (8.9) |
| ASXL1 | 4/36 (11.1) |
| TP53 | 4/36 (11.1) |
| NF1 | 3/36 (8.3) |
| NOTCH1 | 3/36 (8.3) |
| NRAS | 3/36 (8.3) |
| BLM | 3/36 (8.3) |
| KMT2A | 2/36 (5.6) |
| RUNX1 | 2/36 (5.6) |
| FBXW7 | 2/36 (5.6) |
| PTEN | 2/36 (5.6) |

**Tedavi Özellikleri ve Yanıtlarına İlişkin Veriler**

| | |
|---|---|
| **Birinci basamak tedavi** n (%) | |
| Hyper-CVAD bazlı | 221 (54.8) |
| Pediatrik temelli rejimler | 127 (31.5) |
| BFM-bazlı | 69/127 (54.3) |
| Linker | 23/127 (18.1) |
| CALGB-bazlı | 17/127 (13.4) |
| GMALL | 11/127 (8.7) |
| Diğer | 7/127 (5.5) |
| Azaltılmış yoğunluklu yaklaşımlar | 55 (13.6) |
| **Birinci basamak TKI kullanımı** n (%) | 120/125 (96.0) |
| İmatinib | 71/120 (59.2) |
| Dasatinib | 47/120 (39.2) |
| Ponatinib | 2/120 (1.7) |
| İmatinib → Dasatinib geçişi | 8/71 (11.3) |
| **Rituksimab kullanımı** n (%) | 42/390 (10.8) |
| **İndüksiyon sonu yanıt** n (%) | |
| CR/CRi | 332 (82.4) |
| Parsiyel yanıt | 20 (5.0) |
| Refrakter/yanıtsız | 35 (8.7) |
| **İndüksiyon sonu MRD (n=249)** n (%) | |
| MRD negatif | 134 (53.8) |
| MRD pozitif | 115 (46.2) |
| **AKHN** n (%) | 230/403 (57.1) |
| TY 1'de nakil | 180/230 (78.3) |
| TY 2'de nakil | 40/230 (17.4) |
| Direcli hastalıkta nakil | 10/230 (4.3) |
| **Relaps n=339** n (%) | 93 (27.4) |
| **İlk kurtarma tedavisi (refrakter veya relaps; n=98)** n(%) | |
| Fludarabin–sitarabin bazlı konvansiyonel rejimler | 50/98 (51.0) |
| **İlk iki kurtarma basamağında hedefe yönelik tedaviler** n (%) | |
| Blinatumomab / B ALL | 21/309 (6.8) |
| İnotuzumab / B ALL | 14/309 (4.5) |
| Nelarabin / T ALL | 18/94 (19.1) |

## Erişkin Akut Lösemiler

**SS-29** **Referans Numarası: 31**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### B-ALL OLGULARINDA ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK ("MİNİMAL RESİDUAL DİSEASE - MRD") ÖLÇÜMLERİNDE KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON ÖRNEKLERİNDE VAR OLAN LENFOSİTLERİN ARAŞTIRILMASI

**Zeynep Eylül Erol[1], Abdullah Demir[2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Figen Atalay[3], Meral Uluköylü Mengüç[3]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul*
*[3]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**Giriş ve Amaç:** B-ALL, erişkinlerde 5 yıllık sağkalımı yalnızca %30–40 olan agresif bir hematolojik malignitedir. Ölçülebilir kalıntı hastalık ("Minimal residual disease", MRD), tedavi yanıtının en güçlü prognostik göstergesi olarak kabul edilmektedir ve kemik iliği mikroçevresindeki immün hücre dağılımının da hastalık seyrine etkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ancak kemik iliği T hücre alt gruplarının MRD ile ilişkisi literatürde yeterince aydınlatılmamıştır. Bu çalışma, B-ALL olgularında T hücre alt gruplarının MRD durumu ve cinsiyet ile ilişkisini akan hücre ölçer yöntemiyle değerlendirmeyi hedeflemektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu İhtisas Hastanesi Erişkin Hematoloji Bölümü'ne 2019–2025 yılları arasında başvuran ve B-ALL tanısı almış 29 erişkin hastadan alınan 70 kemik iliği aspirasyon örneği retrospektif olarak analiz edilmiştir (Etik Kurul: E.83321821-805.02.03-668). İmmünfenotipleme, Navios 10C/3L ve DxFLEX (Beckman Coulter) platformlarında standardize edilmiş on renkli akut lösemi panelleri kullanılarak gerçekleştirilmiş; hem yüzde hem de kantitatif MFI değerlerinin analizi yapılmış, veriler KALUZA ve CytExpert yazılımlarıyla analiz edilmiştir. T ve B hücre alt popülasyonları kapsamlı bir kapılama stratejisiyle değerlendirilmiş, MRD eşiği %0,1 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler R (v4.5.2) ve Python (v3.10) ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım varsayımını karşılamayan parametreler için Mann-Whitney U ve

Kruskal-Wallis testleri uygulanmış, çoklu karşılaştırmalarda Benjamini-Hochberg FDR düzeltmeli Dunn post-hoc testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Myeloid/Lenfoid Hücre Oranları: Granülosit lenfosit oranı (GLO), monosit lenfosit oranı (MLO) ve granülosit monosit oranı (GMO) ile MRD pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak MRD × cinsiyet dört alt grup analizinde MLO (p=0,042) ve GMO (p=0,027) için sınırda anlamlılık saptanmış, BH-FDR düzeltmesi sonrasında ise bu anlamlılık korunamamıştır.

**T Hücre Frekansları:** CD2, CD3, CD4, CD8 ve CD7 belirteçlerine ait yüzde frekans değerleri MRD pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, olgun T hücre sayısal dağılımının MRD durumundan bağımsız olarak korunduğuna işaret etmektedir.

**T Hücre Yüzey Medyan Floresan Yoğunluğu ("Median fluorescence intensity", MFI):** Dört alt grup analizinde CD2 MFI anlamlı bulunmuş (p=0,022) ancak BH-FDR düzeltmesi sonrası post-hoc anlamlılık korunamamıştır. CD7 MFI sınır değerde saptanmıştır (p=0,065).

**CD2 Temelli Karşılaştırmalar:** En güçlü bulgu CD2negCD7$^+$ yüzde hücre frekansında elde edilmiştir. Hem ikili karşılaştırmada (p=0,034) hem de dört alt grup analizinde (p=0,009) anlamlılık saptanmıştır. Post-hoc testinde MRD (-) erkek ile MRD (-) kadın grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık korunmuştur (p=0,024). CD2$^+$CD8neg MFI (p=0,008) için dört alt grup analizinde anlamlılık bulunmuş ve post-hoc düzeyinde anlamlılık korunmuştur.

**Diğer T Hücre Belirteçlerinin Karşılaştırması:** CD3$^+$CD7neg MFI, MRD ikili karşılaştırmasında anlamlı bulunmuştur (p=0,018). CD4$^+$CD8$^+$ MFI dört alt grup analizinde güçlü anlamlılık göstermiş (p=0,006), MRD(+) erkek ile MRD(+) kadın grupları arasında post-hoc düzeyinde anlamlılık korunmuştur (p=0,023).

**DNT/DPT ve CD4/CD8 Oranı:** Kemik iliğinde çift negatif T hücreler (DNT, medyan=%0,38), çift pozitif T hücrelerden (DPT, medyan=%0,045) anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p<0,001). CD4/CD8 oranı için dört alt grup analizinde anlamlılık saptanmıştır (p=0,041). İstatistiksel anlamlılık saptanan değerler Tablo 1'de sunulmuştur.

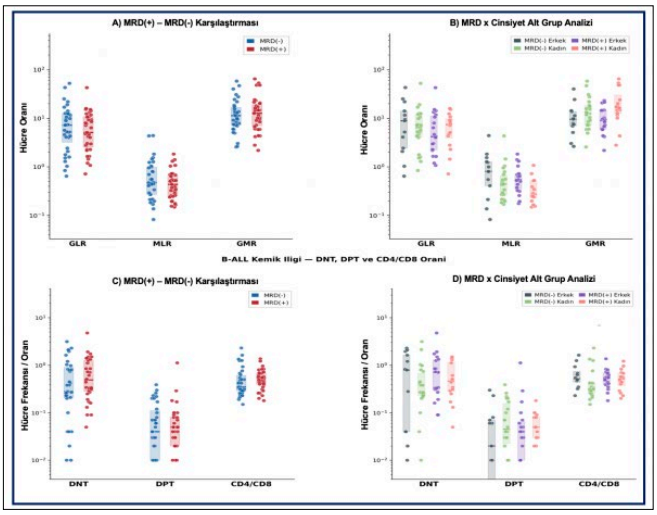
**Sonuç:** Bu çalışma, B-ALL'de T hücre alt popülasyonlarının yüzde frekans değerlerinin MRD durumunu yansıtmada yetersiz kalırken yüzey antijen yoğunluğunun (MFI) daha bilgilendirici olduğunu ortaya koymaktadır. CD2negCD7+ hücre frekansı ve CD2+CD8neg, CD3+CD7neg popülasyonlarına ait MFI değerleri, kalıntı hastalık takibinde potansiyel biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Bulguların daha geniş prospektif kohortlarda doğrulanması hedeflenmektedir.

**Teşekkürler:** Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) tarafından 1919B012408864 kodu ile desteklenmiştir. Araştırma ortamı ve olanakları için Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi yönetimine ve Kök Hücre Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

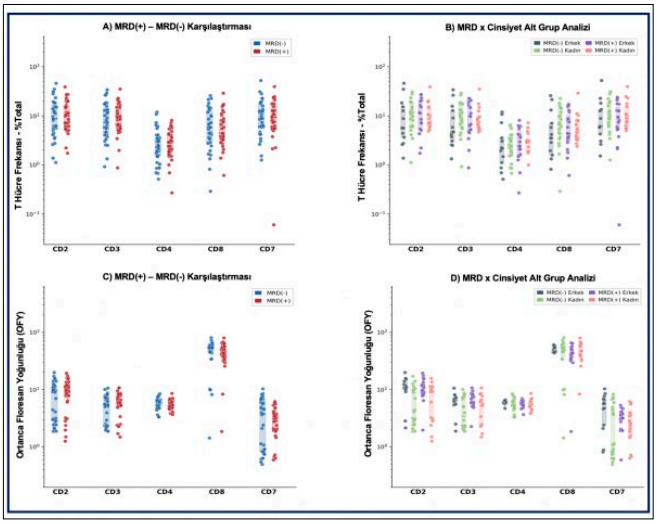
**Anahtar kelimeler:** Akut Lenfoblastik Lösemi, B-ALL, Ölçülebilir Kalıntı Hastalık, Akan Hücre Ölçer, T Lenfosit

**Kaynaklar**

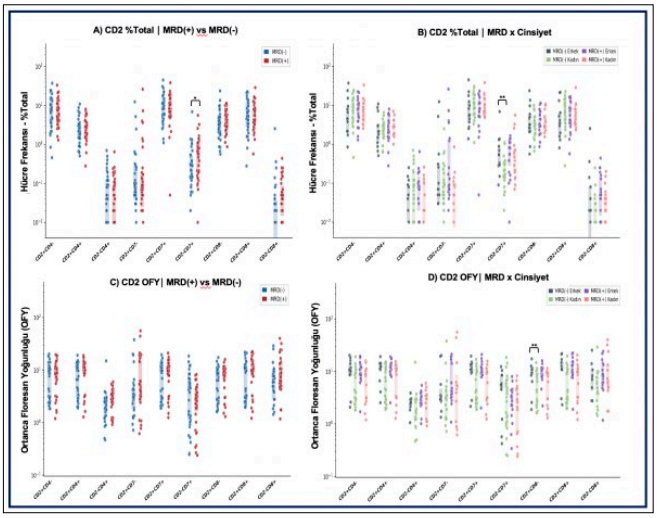
1. Terwilliger, T. ve Abdul-Hay, M. 2017. "Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update", Blood Cancer Journal, 7(6).
2. Paul, S., Kantarjian, H. ve Jabbour, E. J. 2016. "Adult acute lymphoblastic leukemia", Mayo Clinic Proceedings, 91(11), 1645–1666.
3. Brüggemann, M., ve Kotrova, M. 2017. "Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation", Hematology, ASH Education Program, (1): 13–21.
4. Abou Dalle, I., Jabbour, E. ve Short, N. J. 2020. "Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia", Therapeutic Advances in Hematology, 11.
5. Dekker, S. E., Rea, D., Cayuela, J.-M., Arnhardt, I., Leonard, J. ve Heuser, M. 2023. "Using measurable residual disease to optimize management of AML, ALL, and chronic myeloid leukemia", American Society of Clinical Oncology Educational Book, (43).
6. Sun, Y., Zhang, X., Hu, L. ve Abid, M. B. 2023. "Editorial: Novel mechanism and strategies to overcome relapse after Allogeneic Stem Cell transplantation", Frontiers in Immunology, 14.
7. Simioni, C., Conti, I., Varano, G., Brenna, C., Costanzi, E. ve Neri, L. M. 2021. "The complexity of the tumor microenvironment and its role in acute lymphoblastic leukemia: Implications for therapies", Frontiers in Oncology, 11:673506.
8. Ismail, M. M. ve Abdulateef, N. A. 2016. "Bone Marrow T-cell percentage: A novel prognostic indicator in acute myeloid leukemia", International Journal of Hematology, 105(4), 453–464.



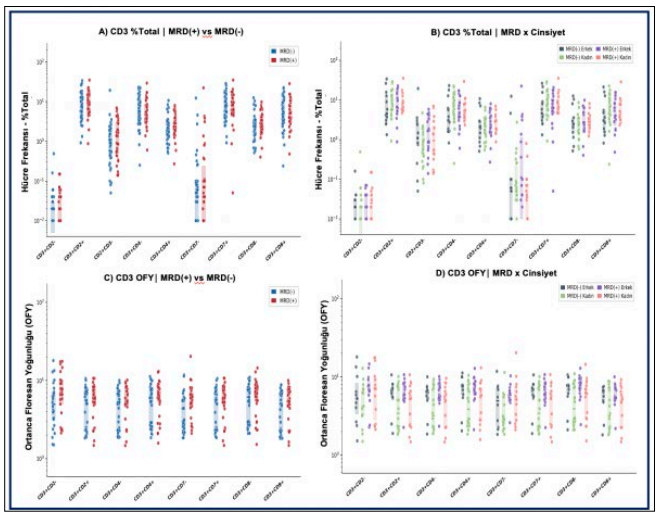

**Şekil 1.** B-ALL kemik iliğinde myeloid/lenfoid hücre oranlarının MRD durumuna göre karşılaştırması (A-B) ve DNT ve DPT hücre frekansları ile CD4/CD8 oranlarının karşılaştırması (Wilcoxon işaretli sıra testi, p<0,001) (C-D). A: MRD (+) ve MRD (-) ikili karşılaştırması (Mann-Whitney U testi); B: MRD × cinsiyet dört alt grup analizi (Kruskal-Wallis testi),*p<0,05. C: MRD (+)/MRD (-) gruplarında DNT/DPT ikili dağılımı ve CD4/CD8 oranı; D: MRD/cinsiyet alt gruplarında DNT/DPT ve CD4/CD8 karşılaştırması.



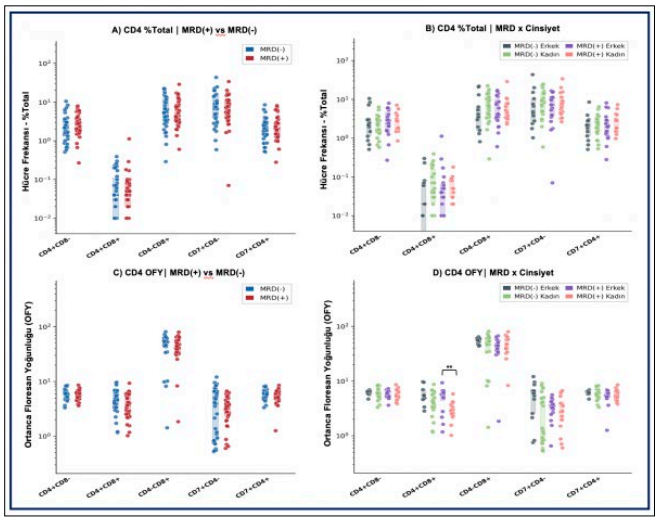

**Şekil 2.** T hücre alt popülasyonlarına ait % frekans değerlerinin MRD durumuna göre karşılaştırması (A-B) ve T hücre alt popülasyonlarına ait MFI değerlerinin MRD durumuna göre karşılaştırması (C-D). A: MRD (+) ve MRD (-) (Mann-Whitney U); B: MRD × cinsiyet dört alt grup (Kruskal-Wallis). C: MRD (+) ve MRD (-) (Mann-Whitney U); D: MRD × cinsiyet dört alt grup (Kruskal-Wallis), *p<0,05.




**Şekil 3.** CD2 temelli ikili belirteç kombinasyonlarının % frekans (A–B) ve MFI değerlerinin (C-D) MRD durumuna göre karşılaştırması. A ve C: MRD (+) ve MRD (-) (Mann-Whitney U); B ve D: MRD × cinsiyet dört alt grup (Kruskal-Wallis), * p<0,05; **p<0,01.




**Şekil 4.** CD3 temelli ikili belirteç kombinasyonlarının % frekans (A-B) ve MFI değerlerinin (C-D) MRD durumuna göre karşılaştırması, *p<0,05.




Şekil 5. CD4, CD7 ve CD8 temelli ikili belirteç kombinasyonlarının % frekans (A-B) ve MFI değerlerinin (C-D) MRD durumuna göre karşılaştırması. $CD4^+CD8^+$ KW: p=0,006 (**), Post-hoc Dunn BH-FDR: MRD (+) Erkek ve MRD (+) (p<0,05).

**Tablo 1.** İstatistiksel anlamlılık saptanan değerler

| *Parametre* | *MWU p* | *KW p* | *Post-hoc* |
|---|---|---|---|
| MLO | 0,318 (ns) | 0,042 (*) | BH-FDR düz. sonrası ns |
| GMO | 0,698 (ns) | 0,027 (*) | BH-FDR düz. sonrası ns |
| $CD2negCD7^+$ %Total | 0,034 (*) | 0,009 (**) | MRD (-) E ve MRD (-) K |
| $CD2^+CD4^+$ MFI | 0,231 (ns) | 0,010 (**) | BH-FDR düz. sonrası ns |
| $CD2^+CD8neg$ MFI | 0,330 (ns) | 0,008 (**) | MRD (-) E ve MRD (-) K |
| $CD3^+CD7neg$ MFI | 0,018 (*) | 0,053 (ns) | BH-FDR düz. sonrası ns |
| $CD4^+CD8^+$ MFI | 0,182 (ns) | 0,006 (**) | MRD (+) E ve MRD (+) K |

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-30** **Referans Numarası: 221**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## MM HASTALARINDA BELANTAMAB MAFODOTİN, POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON REJİMİNİN 2. BASAMAKTA KULLANIMININ POMALİDOMİD, BORTEZOMİB VE DEKSAMETAZON REJİMİNE GÖRE SONUÇLARDA İYİLEŞME SAĞLADIĞI GÖSTERİLMİŞTİR

**Meral Beksaç[1], Esther Gonzalez Garcia[2], Sosana Delimpasi[3], Paweł Robak[4], Kamaraj Karunanithi[5], Felipe Arriba De La Fuente[6], Hang Quach[7], Jakub Radocha[8], Kihyun Kim[9], Sergey Voloshin[10], Vera Zherebtsova[11], Urii Osipov[12], Syed F. Zafar[13], Ivan Špička[14], Kazuhito Suzuki[15], Xin Du[16], Ainslee Moore[17], Rick Lewis[18], Margaret Polinkovsky[19], Kelly Brock[20], Joanna Grams[21], Elisabet Manasanch[22], María Victoria Mateos[23], Suzanne Trudel[24], Meletios A. Dimopoulos[25]**

*[1]Hematoloji Bölümü, Ankara Liv Hospital, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
*[2]Hematoloji Bölüm Başkanı, Hospital Universitario Cabueñes, Gijón, İspanya*
*[3]General Hospital Evangelismos, Atina, Yunanistan*
*[4]Hematoloji Anabilim Dalı, Łódź Tıp Üniversitesi, Łódź, Polonya*
*[5]Royal Stoke Üniversite Hastanesi, Stoke-on-trent, Birleşik Krallık*
*[6]Hematoloji Bölümü, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Imıb-pascual Parrilla, Murcia Üniversitesi, Murcia, İspanya*
*[7]Melbourne Üniversitesi, St Vincent's Hospital Melbourne, Melbourne, Victoria, Avustralya*
*[8]4. İç Hastalıkları Anabilim Dalı – Hematoloji, Hradec Králové Üniversite Hastanesi, Hradec Králové Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Hradec Králové, Çekya*
*[9]Sungkyunkwan Üniversitesi, Samsung Medical Center, Seul, Kore Cumhuriyeti*
*[10]Leningrad Bölge Klinik Hastanesi, Saint Petersburg, Rusya Federasyonu*
*[11]Gorodskaya Klinicheskaya Bol'nitsa İm. S.p. Botkina, Moskova, Rusya Federasyonu*
*[12]V.a. Almazov Ulusal Tıbbi Araştırma Merkezi, Saint Petersburg, Rusya Federasyonu*
*[13]Florida Cancer Specialists And Research Institute, Fort Myers, Florida, Abd*
*[14]Birinci Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi Ve Genel Hastane, Prag, Çekya*
*[15]Klinik Onkoloji/hematoloji Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Jikei Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokyo, Japonya*
*[16]Shenzhen İkinci Halk Hastanesi, Shenzhen, Çin*
*[17]Gsk, Stevenage, Birleşik Krallık*
*[18]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[19]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[20]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[21]Gsk, Varşova, Polonya*
*[22]Gsk, Collegeville, Pennsylvania, Abd*
*[23]Hematoloji Bölümü, Salamanca Üniversite Hastanesi/ıbsal/cancer Research Center-ıbmcc (usal-csıc), Salamanca, İspanya*
*[24]Tıbbi Onkoloji Ve Hematoloji Bölümü, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Kanada*
*[25]Klinik Tedaviler Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Atina Ulusal Ve Kapodistrias Üniversitesi, Atina, Yunanistan*

**Giriş:** B-hücresi matürasyon antijeninin (BCMA) hedeflenmesi, relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) tedavi yaklaşımında önemli bir paradigma değişikliği yaratmıştır. Bir antikor-ilaç konjugatı olan belantamab mafodotin, BCMA'yı hedefleyen erişilebilir ve özgün bir tedavi seçeneği sunmakta olup, yakın dönemde RRMM tedavisinde üçlü kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak onay almıştır. DREAMM-8 çalışmasının primer analizinde (medyan takip süresi: 21,8 ay; veri kesim tarihi: 29 Ocak 2024), belantamab mafodotin, pomalidomid ve deksametazon (BPd) kombinasyonu, en az bir basamak tedavi almış RRMM hastalarında bortezomib, pomalidomid ve deksametazon (PVd) rejimine kıyasla progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı iyileşme sağlamıştır (HR: 0,52; %95 GA: 0,37-0,73; p<0,001). Daha uzun süreli takip sonuçlarında (medyan takip süresi: 35,8 ay; veri kesim tarihi: 7 Temmuz 2025), BPd ile elde edilen medyan PFS'nin PVd'ye kıyasla yaklaşık 2,5 kat daha uzun olduğu gösterilmiştir (32,6 aya karşı 12,5 ay; HR: 0,49; %95 GA: 0,36-0,67). Bu analizde, yalnızca bir basamak tedavi almış hastalarda BPd'nin sağladığı klinik faydanın derinliği değerlendirilmiştir.

**Amaç:** Relaps/refrakter multipl miyelom hastalarında ikinci basamak (2L) tedavi olarak uygulanan BPd'nin, PVd ile karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenlilik sonuçlarının değerlendirilmesi.

**Yöntemler:** DREAMM-8 (NCT04484623), en az bir basamak tedavi almış RRMM hastalarında BPd'nin PVd'ye kıyasla etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren Faz 3, açık etiketli, randomize bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar daha önce lenalidomid tedavisi almış olup, hiçbir hasta önceden BCMA hedefli bir tedaviye maruz kalmamıştır. Primer sonlanım

noktası progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktaları arasında genel sağkalım (OS), ikinci progresyona kadar geçen süre (PFS2), yanıt süresi (DOR), yanıt oranları ve yeni nesil dizileme yöntemiyle (eşik değer: $10^{-5}$) değerlendirilen minimal rezidüel hastalık negatifliği (MRD-) yer almaktadır. Bu post hoc analizde yalnızca daha önce bir basamak tedavi almış hastalardan oluşan alt grup değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** DREAMM-8 çalışmasına dahil edilen 302 hastanın 159'u (BPd: n=82; PVd: n=77) yalnızca daha önce bir basamak tedavi almış olup, medyan takip süresi 36,8 aydır (veri kesim tarihi: 7 Temmuz 2025). İkinci basamak hastalarındaki PFS, PVd ile karşılaştırıldığında BPd lehine anlamlı düzeyde daha iyi bulunmuştur. Yirmi dört aylık PFS oranları BPd ve PVd kollarında sırasıyla %65 ve %36 olarak saptanmış; medyan PFS BPd kolunda henüz erişilmezken, PVd kolunda 18,4 ay olarak hesaplanmıştır (HR: 0,46; %95 GA: 0,29-0,72). PFS avantajı; lenalidomide refrakter hastalar, daha önce anti-CD38 tedavisi almış hastalar ve yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip alt gruplar dahil olmak üzere temel hasta alt gruplarında da tutarlı şekilde BPd lehine gözlenmiştir. Ayrıca BPd, PVd'ye kıyasla daha derin ve daha kalıcı yanıtlar sağlamıştır. En az tam yanıt gösteren hasta (≥CR) oranı BPd ve PVd kollarında sırasıyla %51 (42/82) ve %23 (18/77) olarak bulunmuştur. MRD-negatiflik oranları sırasıyla %39 (32/82) ve %7 (5/77) iken, ≥CR elde eden hastalar arasında MRD-negatiflik oranları BPd ve PVd kollarında sırasıyla %76 (32/42) ve %28 (5/18) olarak saptanmıştır. Yirmi dördüncü aydaki yanıt süresi (DOR) oranları BPd ve PVd kollarında sırasıyla %77 ve %39'dur. BPd'nin klinik yararı sonraki tedavi basamaklarında da devam etmiş olup, 24 aylık PFS2 oranları BPd ve PVd kollarında sırasıyla %74 ve %58 olarak belirlenmiştir (HR: 0,48; %95 GA: 0,30-0,78). Genel sağkalım verileri ise henüz olgunlaşmamıştır.

**Sonuçlar:** Relaps/refrakter multipl miyelom hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılan BPd, derin ve kalıcı yanıtların yanı sıra progresyonsuz sağkalım, yanıt süresi ve PFS2 açısından anlamlı ve sürdürülebilir fayda sağlamıştır. Bu bulgular, BPd'nin ilk relapstan hemen sonraki dönemde kullanımını desteklemektedir. BCMA hedefli tedavilerin RRMM hasta sonuçlarında önemli gelişmeler sağlamasıyla birlikte, belantamab mafodotin temelli kombinasyonlar; uzun dönemli klinik fayda, uzatılmış uygulama aralıkları ve ayaktan uygulanabilme özellikleri sayesinde hasta odaklı bir tedavi profili sunmaktadır.

**Finansman beyanı:** Bu çalışma GSK tarafından finanse edilmiştir. Editöryel destek, Inizio şirketler grubunun bir parçası olan Nucleus Global tarafından sağlanmış ve GSK tarafından finanse edilmiştir (çalışma kimliği: 207499). İlaç bağlayıcı teknolojisi Seagen Inc.'den lisanslanmış olup, monoklonal antikor BioWa'dan lisanslanan POTELLIGENT® Teknolojisi kullanılarak üretilmiştir.

**Önceki Sunum Bilgisi:** EHA 2026

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom, Nüks Etmiş/Tedaviye Dirençli Multipl Miyelom, Belantamab Mafodotin, Antikor-İlaç Konjugatı, B Hücresi Olgunlaşma Antijeni (BCMA)



**SS-31** **Referans Numarası: 340**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA BİRİNCİ BASAMAK D-VRD TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ DARA-FRONT ÇALIŞMASI

**Berrin Balık[1], Mesut Tığlıoğlu[2], Özkan Kaya[2], Denis Çetin[3], Volkan Karakuş[4], Batuhan Büyükyılmaz[4], Zübeyir Yurtsever[5], Kadir Acar[6], Sevil Sadri[7], Mehmet Baysal[8], Yusufcan Aygül[9], Metban Mastanzade[10], Gülay Karataş[11], Gül İlhan[11], Zeynep Güven[12], Nurcan Alhan[4], Özlem Candan[13], Yasemin Özgür[14], Buğra Sağlam[15], Eren Arslan Davulcu[16], Bahar Sevgili[17], Öznur Aydın[18], Rafiye Çiftçiler[19], Damla Ortaboz[20], Mesut Ayer[14], Güray Saydam[3], Fahri Şahin[3], Erman Öztürk[2], Fatma Karadağ[3], Sevgi Beşışık[10], Nur İlayda Genç[1], Sinem Bozdağ[1], Figen Atalay[21], Elif Birtaş Ateşoğlu[21], Arda Bayer[22], Işık Atagündüz[22], Tayfur Topbaş[22], Ömür Gökmen Sevindik[23]**

*[1]Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[3]Ege Üniversitesi Hastanesi, İzmir, Türkiye*
*[4]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye*
*[5]Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye*
*[6]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye*
*[7]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[8]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ, Türkiye*
*[9]Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye*
*[10]İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*
*[11]Antalya Şehir Hastanesi, Antalya, Türkiye*
*[12]Adana Şehir Hastanesi, Adana, Türkiye*
*[13]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[14]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[15]Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep, Türkiye*
*[16]Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[17]İskenderun Devlet Hastanesi, Hatay, Türkiye*
*[18]Samsun Üniversitesi Hastanesi, Samsun, Türkiye*
*[19]Selçuk Üniversitesi Hastanesi, Konya, Türkiye*
*[20]Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[21]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[22]Marmara Üniversitesi Hastanesi, İstanbul,türkiye*
*[23]Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (D-VRd) kombinasyonu, yeni tanı multipl miyelomda (YTMM) güncel standart tedavi seçeneklerinden biridir. Bununla birlikte, gerçek yaşamda tedavi edilen hastalar yaş, kırılganlık, eşlik eden hastalıklar ve sitogenetik risk açısından klinik çalışma popülasyonlarından daha heterojendir. Ayrıca ülkemizde nakil adayı hastalarda indüksiyon tedavisi sıklıkla 3–4 kür sonrasında sonlandırılarak otolog kök hücre nakline (OKHN) geçilmektedir. Bu çalışmada, Türkiye'de D-VRd'nin birinci basamak tedavideki etkinlik ve güvenliliğinin gerçek yaşam verileriyle değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** DARA-FRONT, Türkiye'de 23 merkezin katılımıyla yürütülen çok merkezli, retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır. IMWG kriterlerine göre yeni tanı MM tanısı alan ve birinci basamakta D-VRd tedavisi uygulanan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi yanıtları IMWG kriterlerine göre değerlendirildi. Genel yanıt oranı (ORR), ≥çok iyi kısmi yanıt (VGPR), ≥tam yanıt (CR), tedavi süresine göre yanıt derinliği ve klinik açıdan önemli alt gruplardaki yanıt oranları değerlendirildi. Güvenlilik analizinde derece ≥3 advers olaylar ve tedavi kesilme oranları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya birinci basamak D-VRd tedavisi alan 117 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 61 yıl (31–88) olup hastaların %39,7'si ≥65, %10,3'ü ≥75 yaşındaydı. Hastaların %26,4'ü kırılgan, %82,7'si nakil adayıydı. Yüksek riskli FISH özellikleri hastaların %33,3'ünde, ekstramedüller hastalık %23,1'inde ve kreatinin ≥2 mg/dL %15,5'inde mevcuttu.

Ortanca takip süresi 5,2 ay, uygulanan ortanca tedavi süresi 4 kür idi. Yanıt değerlendirilebilen 90 hastada ORR %97,8, ≥VGPR %80,0, ≥CR %22,2 ve sCR %8,9 olarak bulundu.

Yüksek riskli FISH varlığında ≥VGPR oranı %82,4, standart riskli hastalarda ise %78,6 idi (p=0,789). Benzer şekilde yanıt derinliği kırılganlık, nakil uygunluğu, ekstramedüller hastalık ve böbrek fonksiyonlarından belirgin olarak etkilenmedi.

Tedavi süresi yanıt derinliği ile ilişkiliydi. ≥4 kür tedavi alan hastalarda ≥CR oranı %40,0 iken, <4 kür alanlarda %9,5 idi (p=0,025). Aynı gruplarda ≥VGPR oranları sırasıyla %90,0 ve %71,4 olarak bulundu.

Nakil adayı 22 hasta ortanca 4 kür sonrasında OKHN'ye ilerledi. Bu hastaların tamamı nakil öncesinde en az VGPR düzeyinde yanıta ulaşmıştı (VGPR n=12, CR n=6, sCR n=4).

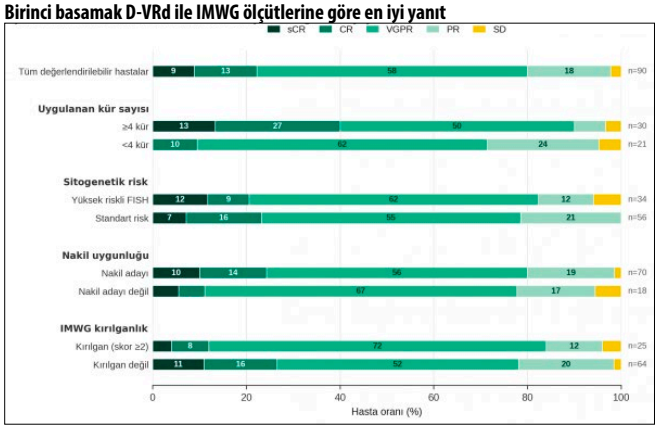
Derece ≥3 advers olay oranı %4,3 olup en sık nötropeni görüldü. Toksisite nedeniyle tedavinin kesilme oranı %2,6 idi.

**Sonuç:** DARA-FRONT çalışmasında, gerçek yaşam koşullarında birinci basamak D-VRd tedavisi ile yüksek yanıt oranları elde edildi. İleri yaş, kırılganlık, yüksek riskli sitogenetik özellikler, ekstramedüller hastalık ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi günlük pratiğin zorlayıcı hasta gruplarında da yanıtların korunduğu görüldü.

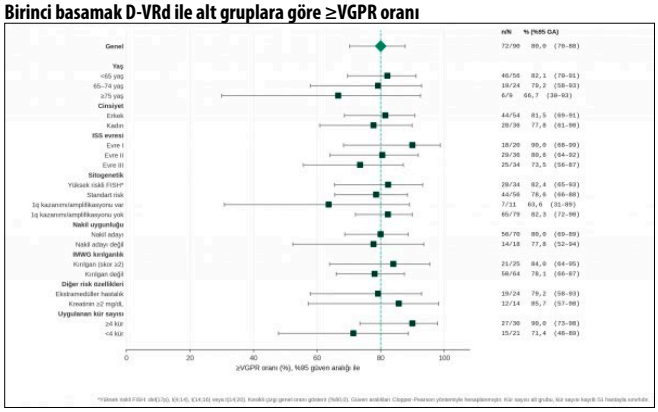
Yanıt derinliği tedavi süresiyle arttı; ≥4 kür tedavi alan hastalarda daha yüksek CR ve VGPR oranları elde edildi. Nakil planlanan hastalarda ise indüksiyon çoğunlukla 3–4 kür ile sınırlı tutulmasına rağmen, OKHN'ye ilerleyen hastaların tamamı nakle en az VGPR düzeyinde yanıtla girdi. Bu bulgular, D-VRd'nin Türkiye gerçek yaşam pratiğinde farklı risk gruplarında etkili ve uygulanabilir bir birinci basamak tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, D-VRd, daratumumab, gerçek yaşam, otolog kök hücre nakli

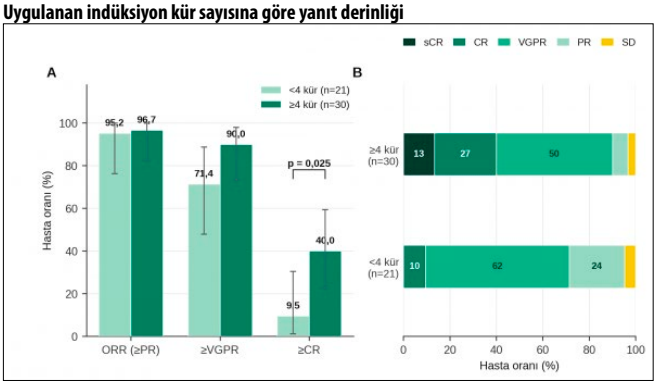
**Birinci basamak D-VRd ile IMWG ölçütlerine göre en iyi yanıt**



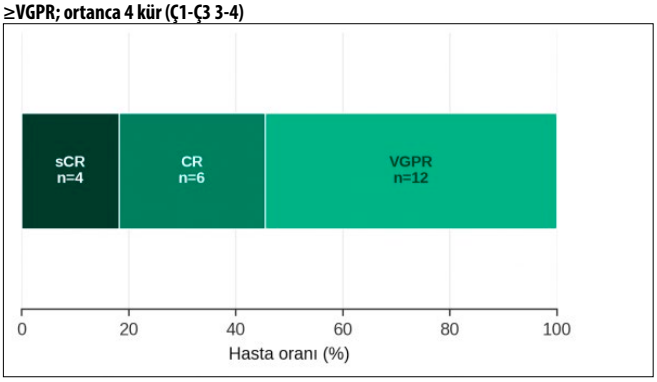

**Birinci basamak D-VRd ile alt gruplara göre ≥VGPR oranı**




**Uygulanan indüksiyon kür sayısına göre yanıt derinliği**




**Kısaltılmış D-VRd indüksiyonu sonrası nakil öncesi yanıt (n=22) Hastaların tamamı ≥VGPR; ortanca 4 kür (Ç1-Ç3 3-4)**




**Tablo 1.** Birinci basamak D-VRd alan hastaların başlangıç özellikleri

| Özellik | Tüm hastalar (N=117) |
|---|---|
| **Demografi** | |
| Yaş, yıl — ortanca (Ç1–Ç3) | 61 (53–69) |
| En düşük–en yüksek | 31–88 |
| ≥65 yaş — n (%) | 46 (39,7) |
| ≥75 yaş — n (%) | 12 (10,3) |
| Erkek cinsiyet — n (%) | 70 (59,8) |
| **Performans durumu ve uygunluk** | |
| ECOG 0–1 — n (%) | 104 (94,5) |
| IMWG kırılganlık skoru ≥2 (kırılgan) — n (%) | 29 (26,4) |
| Otolog nakil adayı — n (%) | 91 (82,7) |
| Charlson komorbidite indeksi — ortanca (Ç1–Ç3) | 1 (0–2) |
| **Hastalık evresi** | |
| ISS evre I — n (%) | 25 (21,4) |
| ISS evre II — n (%) | 48 (41,0) |
| ISS evre III — n (%) | 44 (37,6) |
| R-ISS evre I — n (%) | 17 (14,5) |
| R-ISS evre II — n (%) | 82 (70,1) |
| R-ISS evre III — n (%) | 18 (15,4) |
| R2-ISS evre III/IV — n (%) | 73 (62,4) |
| **FISH ile sitogenetik*** | |
| del(17p) — n (%) | 19 (16,2) |
| t(4;14) — n (%) | 23 (19,7) |
| t(14;16) — n (%) | 8 (6,8) |
| t(14;20) — n (%) | 5 (4,3) |
| t(11;14) — n (%) | 22 (18,8) |
| del(13q) — n (%) | 22 (18,8) |
| 1q kazanımı/amplifikasyonu — n (%) | 15 (12,8) |
| Yüksek riskli FISH† — n (%) | 39 (33,3) |
| ≥2 yüksek riskli lezyon — n (%) | 19 (16,2) |
| **Hastalık yükü ve organ işlevi** | |
| Ekstramedüller hastalık — n (%) | 27 (23,1) |
| LDH yüksekliği — n (%) | 19 (16,2) |
| Patolojik lenfositoz — n (%) | 30 (25,9) |
| Hemoglobin, g/dL — ortanca (Ç1–Ç3) | 10,1 (8,6–12,0) |
| Hemoglobin <10 g/dL — n (%) | 55 (47,8) |
| Kreatinin, mg/dL — ortanca (Ç1–Ç3) | 1,00 (0,81–1,35) |
| Kreatinin ≥2 mg/dL — n (%) | 18 (15,5) |
| Kalsiyum, mg/dL — ortanca (Ç1–Ç3) | 9,6 (9,2–10,2) |
| Albümin, g/dL — ortanca (Ç1–Ç3) | 3,8 (3,3–4,3) |
| β2-mikroglobulin, mg/L — ortanca (Ç1–Ç3) | 4,4 (3,4–6,8) |
| Kemik iliği plazma hücresi, % — ortanca (Ç1–Ç3) | 60 (35–80) |
| **İmmünoglobulin alt tipi** | |
| IgG κ — n (%) | 42 (35,9) |
| IgG λ — n (%) | 19 (16,2) |
| Hafif zincir κ — n (%) | 17 (14,5) |
| IgA κ — n (%) | 16 (13,7) |
| IgA λ — n (%) | 12 (10,3) |
| Hafif zincir λ — n (%) | 8 (6,8) |
| **Tedavi maruziyeti** | |
| Uygulanan kür sayısı — ortanca (aralık)‡ | 4 (1–10) |
| ≥4 kür — n (%) | 38 (59,4) |
| Veri kilidinde tedaviye devam eden — n (%) | 91 (77,8) |
| Takip süresi, ay — ortanca (Ç1–Ç3) | 5,2 (1,9–8,0) |

*FISH sonuçları kayıt sistemine girildiği şekliyle raporlanmıştır. "Test edilmedi" bayrağı tutulmadığından oranlar tüm kohort paydası üzerinden bildirilmiş; anormallik sıklığını yansıtır.
†Yüksek riskli FISH: del(17p), t(4;14), t(14;16) veya t(14;20).
Diğer sayılır: 84/117 hastada (%56) kaydedildi.
Ç1–Ç3: birinci–üçüncü çeyrek (çeyrekler arası aralık). Veri kilidi: 8 Eylül 2026.

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-32** **Referans Numarası: 304**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA GİLTERİTİNİB KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ – THD AKUT MYELOİD LÖSEMİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

**Emre Akar[1], Ezel Elgün[2], Lale Aydın Kaynar[3], Gökhan Burul[4], Ali Ahadzade[5], Vildan Özkocaman[2], Seval Akpınar[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[6], Ahmet Kürşad Güneş[3], Süreyya Yiğit Kaya[7], Osman Kara[8], Tahir Alper Cinli[4], Ferda Can[9], Tuğrul Elverdi[5], Yusuf Bilen[10], Fahir Özkalemkaş[2], Ajda Güneş[11], Ayşe Uysal[12], Cenk Sunu[13], Mihriban Yıldırım[14], Nevin Alayvaz Aslan[15], Nuray Gül Açar[16], Orhan Kemal Yücel[6], Rafet Eren[17], Leylagül Kaynar[7], İstemi Serin[4], Ahmet Emre Eşkazan[5], Ali İrfan Emre Tekgündüz[18], Berrak Çağla Şenol Arslan[19], Burcu Altındağ Avcı[20], Cemre Gönenç Arslan[21], Melda Cömert[22], Şule Mine Bakanay Öztürk[9], Zeynep Tuğba Karabulut[23], Müzeyyen Aslaner[24], Ufuk Demirci[25], Mehmet Baysal[1], Ahmet Şeyhanlı[26, 27]**

*[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi*
*[2]Uludağ Üniversitesi*
*[3]Ankara Etlik Şehir Hastanesi*
*[4]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*
*[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa*
*[6]Akdeniz Üniversitesi*
*[7]İstanbul Medipol Üniversitesi*
*[8]Medicana Ataşehir Hastanesi*
*[9]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[10]Bursa Şehir Hastanesi*
*[11]Ege Üniversitesi*
*[12]Fırat Üniversitesi*
*[13]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[14]Erciyes Üniversitesi*
*[15]Pamukkale Üniversitesi*
*[16]Gaziantep Şehir Hastanesi*
*[17]Biruni Üniversitesi*
*[18]Memorial Bahçelievler Hastanesi*
*[19]Çukurova Üniversitesi*
*[20]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi*
*[21]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*
*[22]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[23]Adana Şehir Hastanesi*
*[24]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi*
*[25]Manisa Celal Bayar Üniversitesi*
*[26]gazi Ünivers*
*[27]türk Hematoloji Derneği Akut Myeloid Lösemi Bilimsel Alt Kom*

**Giriş:** Akut myeloid löseminin tanı, sınıflandırma ve tedavi süreçlerinin merkezinde moleküler karakterizasyon yer almaktadır. FLT3 mutasyonları (özellikle internal tandem duplikasyonları [ITD] ve D835 gibi tirozin kinaz domain [TKD] nokta mutasyonları), sürekli reseptör aktivasyonuna ve lösemik transformasyona yol açar. Bu moleküler yaklaşım, FLT3 inhibitörlerinin geliştirilmesini ve bu şekilde bir terapötik ilerlemeyi sağlamıştır. Tip-1 FLT3 inhibitörü olan gilteritinib, ATP-bağlanma bölgesine bağlanarak hem ITD hem de TKD mutasyonlarını hedeflemektedir. Bu çalışmanın ana amacı, rutin klinik uygulamalar dahilindeki FLT3 mutasyonlu AML hastalarında gilteritinib'in kullanım yönelimlerinin ve çeşitli basamaklardaki gerçek yaşam klinik etkinliğini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda herhangi bir basamakta Kasım 2021-Haziran 2026 tarihleri arasında gilteritinib başlanan hastaların verileri 25 merkezden retrospektif olarak derlendi. Hastalık ve risk sınıflamaları ile yanıt değerlendirmesi ELN 2022 kılavuzuna [1] göre ele alınmış olup, en az kısmi yanıt elde edilmesi ile objektif yanıt oranları (ORR) saptanmıştır. Genel sağkalım (GS) ise hastaların ilk gilteritinib dozundan herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre ve yaşayanlarda son değerlendirme tarihleri arasında geçen süre olarak hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya medyan tanı yaşı 60 (18-82) olan toplam 107 hasta dahil edildi. Tüm hastaların gilteritinib kullanılan basamaktaki FLT3 mutasyonu pozitifken, tanı anı FLT3 mutasyonu %87.9 (n=94) hastada pozitifti. Hastaların demografik, klinik ve önceki basamak tedavilerine ait bilgiler Tablo-1'de özetlenmiştir. 8 hasta (%7.48) sadece allojenik kök hücre nakli sonrası idame tedavi olarak gilteritinib kullanırken 5 hastada (%4.67) da birinci basamak azasitidin+venetoklaks tedavi kombinasyonuna eklendi. Nüks/refrakter (R/R) basamakta gilteritinib kullanan 94 hastanın klinik verileri Tablo-2'de verilmiştir. Hastaların tanıdan gilteritinib başlangıcına geçen medyan süre 6.67 ay (1-61.2 ay); gilteritinib başlangıcı ile ilk yanıt değerlendirmesi arasında geçen medyan süre 36 gün (6-136 gün) olarak saptanmıştır. R/R basamakta ORR %68.1 olurken, medyan GS 6.44 ay (%95 Güven Aralığı (GA): 3.85-9.03) ve 1-yıllık GS %38.1 (%95 GA: %26.3 - %49.9) bulunmuştur. (Şekil-1) R/R basamakta sadece monoterapi olarak kullanan hastalarda ORR %64.8, medyan GS 6.44 (%95 GA: 3.77-9.11), 1-yıllık GS %34.4 (%95 GA: %17.9 - %50.9) olarak bulunmuştur. Hastaların önceki FLT3 inhibitör tedavisi ile yanıt alınıp alınamaması ile gilteritinib yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.568) Gilteritinib yanıtı ile yaş , cinsiyet ve ECOG performans skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.554, p=0.554, p=0.138, sırasıyla) Hastaların önceki basamak tedavilere yanıtlı veya dirençli olması ile gilteritinib yanıtı (p=0.312) veya GS (p=0.864) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yoğun indüksiyon tedavisi sonrası R/R hastalarda gilteritinib kullanımında monoterapiye kıyasla gilteritinib+azasitidin +venetoklaks kombinasyonu arasında ORR (p=0.338) ve GS (p=0.975) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yan etki oranı %74.8 (n=80) saptanırken hastane yatışı gerektiren yan etki oranı %57 (n=61) olarak bulundu. Bu hastalarda gilteritinib tedavisi altında medyan hastane yatış süresi 36 gün (5-120) olarak bulundu. 24 hastada (%22.4) yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılırken, 11 hastada (%10.3) yan etki nedeniyle gilteritinib tedavisi kesildi. İlk kürde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereken ve 4 kür tedaviyi tamamlayarak transfüzyon yükü değerlendirilebilen R/R hastaların(n=62) %29'unda (n=18) 4. kürde transfüzyon yükünde azalma sağlanırken, 43 hastada (%69.4) transfüzyon yükü sabit kaldı, bir hastada (%1.6) ise artış gösterdi. Gilteritinib kullanımı sonrası derece 4 nötropeni gelişme zamanı medyan 27 gün (5-56), derece 4 trombositopeni gelişme zamanı medyan 22 gün (5-56) olarak bulundu. Nötropeni gelişen hastaların (n=56) %51.8'inde (n=29) nötropeninin düzeldiği, trombositopeni gelişen hastaların (n=56) da %41.1'inde (n=23) trombositopeninin düzeldiği görüldü. Nötropeninin düzelme süresi medyan 32 gün (10-120), trombositopeninin düzelme süresi medyan 23 gün (6-140) olarak saptandı. Hastalarda gözlenen yan etkiler Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tartışma:** Bu çalışma, nüks/refrakter AML hastalarında gilteritinib kullanımının yüksek yanıt oranları ile hedefe yönelik bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Bir gerçek yaşam verisi olarak bu çalışmada saptanan ORR (%68.1) , gilteritinibin faz-3 çalışmasındaki (ADMIRAL) yanıt oranı (%60) ve diğer gerçek yaşam verisi çalışmalarında elde edilen yanıt oranıyla (%52.2) sayısal olarak karşılaştırılabilir düzeydeydi. [2, 3] Ancak bu çalışmadaki medyan genel sağkalımın (6.44 ay) önceki çalışmalarda saptanan sürelerden (10.3 ay ve 9.3 ay) daha kısa olduğu görülmüştür. [2, 3] Çalışmamızın limitasyonları arasında çok merkezli bir retrospektif dizayna sahip olması nedeniyle merkezler arası prosedürel ve veri bütünlüğü heterojenitesi, olası seçim yanlılığı ve özellikle yan etki değerlendirmesindeki olası dokümantasyon eksiklikleri sayılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut Myeloid Lösemi, FLT3, Gilteritinib

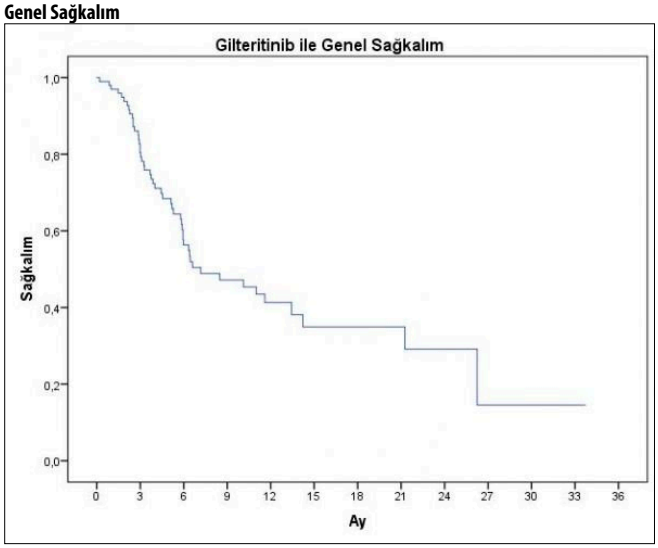
**Kaynaklar**

1-Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022; 140 (12): 1345–1377

2- Perl AE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728-1740.

3- Cairoli et al. Gilteritinib in FLT3-mutated acute myeloid leukemia: A real-world Italian experience. Cancer. 2025;131(17):e70055.

**Genel Sağkalım**




**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

| | | *n* | % |
|---|---|---|---|
| Tanı Yaşı (medyan) | 60 (18-82) | | |
| Tanı Yaşı | ≤65 | 71 | 66.4 |
| | >65 | 36 | 33.6 |
| Gilteritinib Başlama Yaşı (medyan) | 61 (18-82) | | |
| Gilteritinib Başlama Yaşı | ≤65 | 67 | 62.6 |
| | >65 | 40 | 37.4 |
| Cinsiyet | Erkek | 43 | 40.2 |
| | Kadın | 64 | 59.8 |
| ECOG performans skoru | 0 | 25 | 23.4 |
| | 1 | 38 | 35.5 |
| | 2 | 30 | 28 |
| | 3 | 13 | 12.1 |
| | 4 | 1 | 0.9 |
| AML türü | de novo | 84 | 78.5 |
| | Sekonder | 19 | 17.8 |
| | Tedavi ilişkili | 4 | 3.7 |
| Tanı Risk Sınıfı | İyi | 10 | 9.3 |
| | Orta | 83 | 77.6 |
| | Kötü | 14 | 13.1 |
| Tanı FLT3 mutasyonu | Negatif | 13 | 12.1 |
| | Pozitif | 94 | 87.9 |
| FLT3 muutasyon türü | ITD | 88 | 93.6 |
| | TKD | 6 | 6.4 |
| Gilteritinib Öncesi Tedavi | | | |
| Yoğun İndüksiyon | Var | 72 | 67.3 |
| | Yok | 35 | 32.7 |
| Yoğun İndüksiyon Tedavisine Yanıt | Var | 40 | 55.6 |
| | Yok | 32 | 44.4 |
| Azasitidin Monoterapi | Var | 4 | 3.7 |
| | Yok | 103 | 96.3 |
| Azasitidin+Venetoklaks | Var | 42 | 39.3 |
| | Yok | 65 | 60.7 |
| LDAC+Venetoklaks | Var | 1 | 0.9 |
| | Yok | 106 | 99.1 |
| Venetoklaks temelli tedavi yanıtı | Var | 26 | 60.5 |
| | Yok | 17 | 39.5 |
| FLT3 inhibitörü | Var | 69 | 64.5 |
| | Yok | 38 | 35.5 |
| FLT3 inhibitörü kombinasyonu | Yoğun kemoterapi | 57 | 82.6 |
| | Azasitidin+venetoklaks | 12 | 17.4 |
| FLT3 inhibitörü yanıt | Var | 36 | 52.2 |
| | Yok | 33 | 47.8 |
| Tanı anı allojenik nakil adayı | Evet | 67 | 62.6 |
| | Hayır | 40 | 37.4 |
| Allojenik Nakil | Var | 46 | 43 |
| | Yok | 61 | 57 |
| Allojenik Nakil Basmağı | TR1 | 33 | 71.7 |
| | TR2 | 13 | 28.3 |

**Tablo 2.** Gilteritinib Kullanımının Klinik Özellikleri

| | | *n* | % |
|---|---|---|---|
| Önceki Tedavi Yanıtı | Refrakter | 42 | 42.4 |
| | Relaps | 52 | 52.5 |
| | Yeni Tanı | 5 | 5.1 |
| Gilteritinib Kullanım Basamağı | 1 | 5 | 5.1 |
| | 2 | 64 | 64.6 |
| | 3 | 22 | 22.2 |
| | 4 | 5 | 5.1 |
| | 5 | 3 | 3 |
| Gilteritinib Kombinasyonu | Monoterapi | 62 | 57.9 |
| | Azasitidin+Venetoklaks | 27 | 25.2 |
| | FLAG | 6 | 5.6 |
| | CLIA+Venetoklaks | 4 | 3.7 |
| | LDAC+Venetoklaks | 4 | 3.7 |
| | Desitabin+Venetoklaks | 1 | 0.9 |
| | Azasitidin | 1 | 0.9 |
| | Desitabin | 1 | 0.9 |
| | LDAC | 1 | 0.9 |
| Gilteritinib Yanıtı | CR | 31 | 33 |
| | CR-i | 22 | 23.4 |
| | MLFS | 4 | 4.3 |
| | PR | 7 | 7.4 |
| | Refrakter | 30 | 31.9 |

**Tablo 3.** Gilteritinib ile Gözlenen Yan Etkiler

| | ***Tüm dereceler*** | | ***Hastane Yatışı Gerektiren*** | |
|---|---|---|---|---|
| | ***n*** | ***%*** | ***n*** | ***%*** |
| Tüm Yan Etki | 80 | 74.8 | 61 | 57 |
| Enfeksiyon | 71 | 66.4 | 57 | 53.3 |
| Döküntü | 6 | 5.6 | | |
| Hepatotoksisite | 6 | 5.6 | 3 | 2.8 |
| Cilt Renginde Koyulaşma | 3 | 2.8 | | |
| Tümör Lizis Sendromu | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 |
| Pulmoner Emboli | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 |
| QT uzaması | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 |
| HBV reaktivasyonu | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 |
| Diferansiyasyon Sendromu | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 |
| Ödem | 1 | 0.9 | | |
| Hipotansiyon | 1 | 0.9 | | |
| Artralji | 1 | 0.9 | | |
| Hematotoksisite | | | | |
| Nötropeni (Derece 4) | 56 | 52.3 | | |
| Trombositopeni (Derece 4) | 56 | 52.3 | | |

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-33** **Referans Numarası: 379**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## SİSTEMİK AL AMİLOİDOZDA İLK BASAMAK DARA-VCD: GERÇEK YAŞAMDA DERİN HEMATOLOJİK YANIT VE RENAL ORGAN KORUNUMU

**Metban Mastanzade[1], Gizem Dağcı[2], Meyrem Merve Ören Çelik[3], Ulviyya Hasanzade[1], Ecem Kıllı[4], Bilger Çavuş[2], Simge Erdem[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Hindilerden[1], Sevgi Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı*
*[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Giriş:** Güncel durumda sistemik AL amiloidoz tedavisinin temel amacı, amiloidojenik hafif zincir üretiminden sorumlu plazma hücrelerini azaltmak, böylelikle hızlıca hafif zincir düzeyinde azalma sağlayarak geri dönüşümsüz organ hasarının gelişmesini önlemektir.

Yeni tanı sistemik AL amiloidozlu hastalarda yürütülmüş faz III ANDROMEDA çalışmasında bu amaçla Dara-VCd ve VCd kollarına randomize edilmiş ve daratumumab eklenmesi hematolojik tam yanıt oranını belirgin olarak artırmıştır. Uzun süreli izlemde bu üstünlük sürmüştür. Dara-VCd ile majör organ hasarı, progresyonsuz ve genel sağkalım, kardiyak ve renal yanıtlar daha iyi olmuştur.

Bununla birlikte, randomize klinik çalışmaların kontrollü koşullarda elde ettiği sonuçların gerçek yaşam pratiğindeki karşılığı, özellikle farklı klinik özelliklere ve organ tutulumlarına sahip hastalarda, her zaman aynı ölçüde öngörülebilir değildir.

**Amaç:** Bu çalışmada, sistemik AL amiloidoz nedeniyle ilk basamak Dara-VCd veya VCd ile tedavi edilen hastaların gerçek yaşam sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, 2010–2025 yılları arasında merkezimizde izlenen ve histopatolojik olarak doğrulanmış sistemik AL amiloidoz tanısı bulunan erişkin hastaların klinik ve tedavi verileri değerlendirildi. Toplam 110 hasta arasından sistemik tedavi almayan 4 hasta, tanı veya tedavinin erken döneminde kaybedilen 2 hasta ve tedavi verileri yetersiz olan 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece sistemik tedavi uygulanmış ve klinik değerlendirme için yeterli veriye sahip 86 hasta analize dahil edildi.

Hastalar aldıkları ilk basamak sistemik tedaviye göre Dara-VCD (daratumumab, bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon; n=30), VCD (bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon; n=37) ve diğer tedavi rejimleri (n=19) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Primer etkililik karşılaştırmaları, ilk basamak Dara-VCD ve VCD tedavisi alan hastalar arasında gerçekleştirildi. Başlangıç demografik özellikleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, renal ve kardiyak tutulum göstergeleri, Revize Mayo 2012 kardiyak evresi, renal evre ve otolog kök hücre nakli uygulanma durumu gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hematolojik yanıt, International Society of Amyloidosis (ISA) uzlaşı kriterleri ve Palladini ve arkadaşları tarafından tanımlanan yanıt kriterleri doğrultusunda değerlendirildi. Renal organ yanıtı, Palladini ve arkadaşlarının 2014 yılında önerdiği renal yanıt kriterlerine göre; kardiyak yanıt ise ISA/Palladini uzlaşı kriterlerine göre belirlendi. Hematolojik yanıt değerlendirmesi, tedavi sonrası yanıt verileri kayıtlı olan hastalarla sınırlı olarak gerçekleştirildi.

Çalışmanın etkililik sonlanımları; hematolojik yanıt derinliği, renal ve kardiyak organ yanıt oranları, organ yanıtına ulaşma süresi ve izlem süresince renal ve kardiyak biyobelirteçlerdeki değişiklikleri içerdi. Renal fonksiyonun longitudinal değerlendirilmesi için tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) başlangıç ve takip değerleri üzerinden incelendi; kardiyak biyobelirteç yanıtı NT-proBNP düzeylerindeki değişim ile değerlendirildi. Ek olarak, mortalite ve genel sağkalım sonuçları analiz edildi. İlk basamak VCD tedavisi alan hastalarda, takip süresince daratumumab içeren sonraki basamak tedavilerin kullanımı ayrıca kaydedildi

**Bulgular:** Çalışmaya sistemik AL amiloidoz tanısı ile sistemik tedavi alan toplam 86 hasta dahil edildi. Tüm kohortun ortalama yaşı 64,9±10,4 yıl ve medyan takip süresi 23 ay idi. Dara-VCD (n=30) ve VCD (n=37) gruplarının başlangıç klinik ve laboratuvar özellikleri genel olarak benzerdi. Bununla birlikte, Dara-VCD grubunda medyan takip süresi daha kısaydı (12,5 aya karşı 47,0 ay; p=0,003) ve serum serbest lambda hafif zincir düzeyi daha yüksekti (351,6±575,4 mg/L'ye karşı 170,8±416,9 mg/L; p=0,023). Renal evre dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken (p=0,034), ileri renal hastalık (Evre 3) VCD grubunda daha sık izlendi (%24,3'e karşı %6,9).

Hematolojik yanıtı değerlendirilebilen hastalarda, Dara-VCD grubunda ≥VGPR oranı VCD grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (%66,7'ye karşı %17,4; p=0,003). Toplam hematolojik yanıt oranı (≥PR) de Dara-VCD grubunda daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (%88,9'a karşı %60,9; p=0,075).

Renal organ yanıtı değerlendirilebilen hastalarda, Dara-VCD grubunda renal yanıt oranı VCD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (%59,1'e karşı %25,9; p=0,019). Renal yanıta ulaşmak için geçen süre de Dara-VCD grubunda anlamlı olarak daha kısaydı (18,2±18,2 aya karşı 40,4±35,6 ay; p=0,017). İzlem süresince eGFR Dara-VCD grubunda anlamlı değişiklik göstermezken (p=0,615), VCD grubunda anlamlı olarak azaldı (p=0,016).

Kardiyak yanıt oranı Dara-VCD grubunda numerik olarak daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%64,0'a karşı %53,1; p=0,409). Benzer şekilde, kardiyak yanıta ulaşma süresi Dara-VCD grubunda daha kısa olmasına rağmen, bu fark anlamlı değildi (15,4±15,9 aya karşı 22,9±25,4 ay; p=0,425). Buna karşın, kardiyak biyobelirteç değerlendirmesinde Dara-VCD grubunda tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma gözlenirken (p=0,040), VCD grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=0,575).

İzlem sırasında mortalite Dara-VCD grubunda VCD grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (%23,3'e karşı %51,4; p=0,019). Bununla birlikte, Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirilen genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log-rank p=0,214). Tedavi sekansı değerlendirilebilen hastalar arasında, ilk basamak VCD alan 37 hastanın 13'ü (%31,3) sonraki tedavi basamaklarında daratumumab içeren bir rejim ile tedavi edildi.

**Sonuç:** Gerçek yaşam verilerimizde, sistemik AL amiloidozda ilk basamak Dara-VCD, VCD'ye kıyasla daha derin hematolojik yanıt ve daha yüksek ve daha erken renal organ yanıtı sağladı. Dara-VCD grubunda eGFR'nin izlem boyunca korunması, erken ve derin klonal kontrolün renal fonksiyon üzerine olası klinik yararını destekledi.

Çalışmamızda gruplar arasındaki başlangıç renal evre dağılımının farklı olması da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. İleri renal hastalık VCD grubunda daha sık görülmesine rağmen, Dara-VCD grubunda renal yanıt oranının daha yüksek olması ve renal fonksiyonun izlem sırasında korunması, daratumumab temelli tedavinin renal sonuçlar açısından olası klinik yararını desteklemektedir.

Kardiyak yanıt oranları arasında anlamlı fark saptanmazken, Dara-VCD ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma gözlendi. Bu bulgular, ANDROMEDA çalışmasının sonuçlarını gerçek yaşam koşullarında desteklemekte ve Dara-VCD'nin özellikle renal organ korunması açısından klinik yararını ortaya koymaktadır.

Sağkalım sonuçlarının yorumlanmasında ise gruplar arasındaki takip süresi farklılığı ve VCD grubunda sonraki basamaklarda daratumumab kullanımının dikkate alınması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** AL amiloidoz; daratumumab; bortezomib; hematolojik yanıt; renal yanıt; gerçek yaşam verisi

**Kaynaklar**

1.Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. doi:10.1056/NEJMoa2028631.

2. Kastritis E, Palladini G, et al. Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone in newly diagnosed amyloidosis: ANDROMEDA final survival analysis. Blood. 2026. doi:10.1182/blood.2025032099.

3. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-4549. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614.

4. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-2332.

5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724.

6. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023;30(1):3-17. doi:10.1080/13506129.2022.2093635.

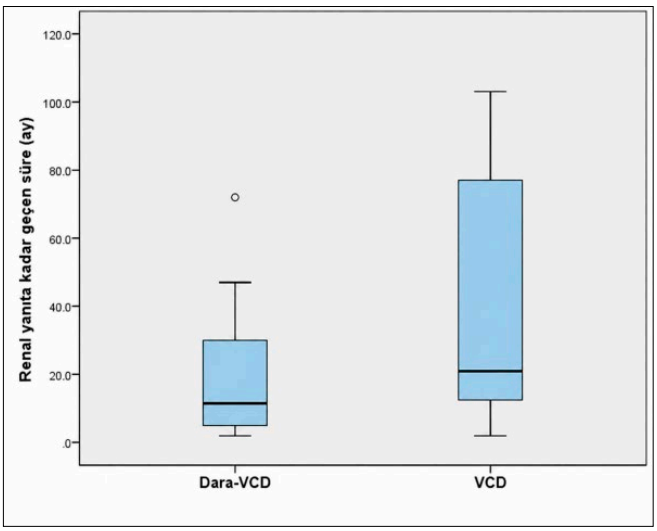
7. Bellofiore C, Benvenuti P, Mina R, et al. A real-life study of daratumumab combinations in newly diagnosed patients with light chain (AL) amyloidosis. Hematol Oncol. 2024;42(4):e3289. doi:10.1002/hon.3289.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

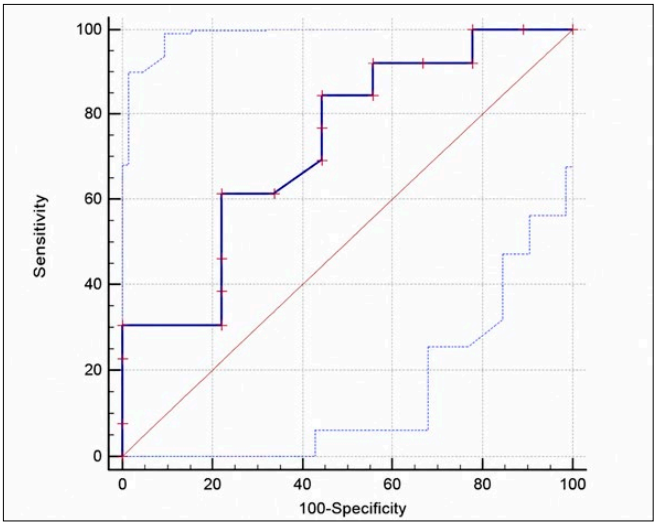
| *Değişken* | VCD Grubu | Dara-VCD Grubu | p değeri |
|---|---|---|---|
| *Yaş, yıl* | 63.6 ± 10.7 | 66.5 ± 7.3 | 0.100 |
| *Takip süresi, ay* | 46.7 ± 36.8 | 21.4 ± 20.8 | **0.003*** |
| *Kreatinin, mg/dL* | 1.6 ± 1.4 | 1.2 ± 1.1 | 0.791 |
| *Proteinüri, g/gün* | 6.0 ± 10.9 | 4.4 ± 4.2 | 0.655 |
| *Albümin, g/dL* | 3.4 ± 1.0 | 3.5 ± 0.7 | 0.592 |
| *β2-mikroglobulin, mg/L* | 9.8 ± 12.9 | 5.2 ± 5.8 | 0.418 |
| *Kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu, %* | 25.5 ± 25.3 | 17.4 ± 13.9 | 0.566 |
| *M-protein, g/dL* | 0.6 ± 0.9 | 0.7 ± 1.0 | 0.645 |
| *Serum serbest kappa hafif zincir, mg/L* | 313.6 ± 1256.1 | 177.5 ± 726.3 | 0.140 |
| *Serum serbest lambda hafif zincir, mg/L* | 170.8 ± 416.9 | 351.6 ± 575.4 | **0.023*** |
| *dFLC, mg/L* | 245.3 ± 449.9 | 393.0 ± 646.7 | 0.239 |
| *Serbest kappa/lambda oranı* | 27.8 ± 97.5 | 2.9 ± 7.1 | 0.097 |
| *Başlangıç NT-proBNP, pg/mL* | 3845.3 ± 6148.6 | 4264.3 ± 7614.3 | 0.742 |
| *Takip NT-proBNP, pg/mL* | 5155.1 ± 8848.4 | 5110.3 ± 10926.1 | 0.694 |
| *Başlangıç eGFR, mL/dk/1.73 m²* | 71.9 ± 36.6 | 71.8 ± 24.7 | 0.531 |
| *Takip eGFR, mL/dk/1.73 m* | 63.3 ± 34.0 | 75.5 ± 24.5 | 0.171 |

**Tablo 2.** ECOG, Mayo evresi, renal evre, mortalite, hematolojik, renal ve kardiyak yanıtlar.

| *Değişken* | VCD Group | Dara-VCD Group | p-value |
|---|---|---|---|
| *Erkek cinsiyet, n (%)* | 23 (62.2) | 15 (50.0) | 0.318 |
| *ECOG performans durumu* | | | 0.105 |
| *• ECOG 0* | 7 (20.0) | 12 (46.2) | |
| *• ECOG 1* | 16 (45.7) | 6 (23.1) | |
| *• ECOG 2* | 11 (31.4) | 8 (30.8) | |
| *• ECOG 3* | 1 (2.9) | 0 (0.0) | |
| *Revize Mayo 2012 kardiyak evresi* | | | 0.375 |
| *• Evre 1* | 12 (34.3) | 14 (51.9) | |
| *• Evre 2* | 8 (22.9) | 3 (11.1) | |
| *• Evre 3* | 10 (28.6) | 5 (18.5) | |
| *• Evre 4* | 5 (14.3) | 5 (18.5) | |
| *Renal evre* | | | **0.034*** |
| *• Evre 1* | 21 (56.8) | 14 (48.3) | |
| *• Evre 2* | 7 (18.9) | 13 (44.8) | |
| *• Evre 3* | 9 (24.3) | 2 (6.9) | |
| *Otolog kök hücre nakli* | 12 (32.4) | 7 (23.3) | 0.411 |
| *Mortalite, n (%)* | 19 (51.4) | 7 (23.3) | **0.019*** |
| *Renal yanıt elde edilenler, n/N (%)* | 7/27 (25.9) | 13/22 (59.1) | **0.019*** |
| *Renal yanıt kategorisi* | | | 0.060 |
| *• Yanıt* | 7 (25.9) | 13 (59.1) | |
| *• Progresyon* | 8 (29.6) | 3 (13.6) | |
| *• Yanıt yok* | 12 (44.4) | 6 (27.3) | |
| *Kardiyak yanıt elde edilenler, n/N (%)* | 17/32 (53.1) | 16/25 (64.0) | 0.409 |
| *Kardiyak yanıt kategorisi* | | | 0.275 |
| *• Tam yanıt* | 10 (31.3) | 7 (28.0) | |
| *• Çok iyi yanıt* | 4 (12.5) | 6 (24.0) | |
| *• Kısmi yanıt* | 3 (9.4) | 3 (12.0) | |
| *• Stabil hastalık* | 4 (12.5) | 6 (24.0) | |
| *• Yanıt yok/progresyon* | 11 (34.4) | 3 (12.0) | |




**Şekil 1.** Dara-VCD ve VCD'de renal yanıta ulaşma süresinin boxplot'u




**Şekil 2.** Dara-VCD'de renal yanıt zamanlaması ROC; 17 ay, AUC 0.731.

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-34** **Referans Numarası: 541**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### HASTALIK EVRESİNİN ÖTESİNDEKİ YÜK: MULTİPL MİYELOMDA KIRILGANLIĞIN HASTA YAŞAM KALİTESİ VE BAKIMVEREN YÜKÜYLE İLİŞKİSİ

**Beyza Koyuncu[1], Metban Mastanzade[2], Meryem Merve Ören Çelik[3], Ulviyya Hasanzade[2], Simge Erdem[2], Zeynep Saraç[2], Amir Hossein Abedi[2], Mustafa Yenerel[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı*

**Giriş ve amaç:** Multipl miyelomda klinik değerlendirme çoğunlukla kronolojik yaş, performans durumu ve hastalık evresine dayanmaktadır. Ancak bu göstergeler, hastanın günlük yaşamda deneyimlediği fiziksel ve psikososyal yükü yeterince yansıtmayabilir. Yaş, komorbidite ve günlük yaşam aktivitelerini birlikte değerlendiren International Myeloma Working Group (IMWG) kırılganlık skoru, biyolojik ve fonksiyonel kırılganlığın daha bütüncül bir göstergesidir. Bununla birlikte, IMWG kırılganlık fenotipinin geleneksel hastalık evresinden bağımsız olarak hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesini ne ölçüde yansıttığı ve bu ilişkinin bakımveren deneyimine de yansıyıp yansımadığı yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada, kırılgan hastaların cinsiyet ve International Staging System (ISS) evresinden

bağımsız olarak daha düşük yaşam kalitesine ve daha yüksek bakımveren yüküne sahip olduğu hipotezi araştırıldı.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya multipl miyelom tanılı 92 hasta dahil edildi. IMWG kırılganlık skoru yaş, Charlson Komorbidite İndeksi, Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Lawton Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri kullanılarak hesaplandı; hastalar fit, intermediate-fit ve kırılgan olarak sınıflandırıldı. Hasta tarafından bildirilen sonuçlar EORTC QLQ-C30 ve miyeloma özgü QLQ-MY20 ölçekleriyle, bakımveren yükü ise 12 maddelik Zarit Bakımveren Yükü Ölçeğiyle değerlendirildi. Primer sonlanım noktası QLQ-C30 özet skor olarak önceden belirlendi. Kırılganlık skor grupları tek yönlü varyans analiziyle karşılaştırıldı. Primer çok değişkenli analizde kırılganlık grubu, cinsiyet ve ISS evresini içeren standart lineer regresyon kullanıldı. Kavramsal tekrar ve aşırı düzeltmeden kaçınmak amacıyla, yaş kırılganlık skorunun ve albümin ISS'nin bileşeni olduğundan modele ayrıca eklenmedi. Bakımveren yükü; kırılganlık ile birlikte bakımveren yaşı, cinsiyeti, bakımı paylaşan kişi sayısı ve günlük bakım süresini içeren ayrı ve keşifsel bir modelde değerlendirildi.

**Bulgular:** Doğrulanmış IMWG sınıflamasına göre hastaların 39'u (%42,4) fit, 31'i (%33,7) intermediate-fit ve 22'si (%23,9) kırılgan idi. QLQ-C30 skor ortalaması fit, intermediate-fit ve kırılgan gruplarda sırasıyla 83,8±9,6, 82,5±11,1 ve 72,9±9,4 bulundu (p<0,001).

Kırılgan hasta grubu, cinsiyet ve ISS için düzeltilen primer modelde yaşam kalitesiyle anlamlı olarak ilişkiliydi (p=0,001). Kırılgan hastaların QLQ-C30 skoru'u fit hastalara göre ortalama 11,2 puan daha düşüktü (B=−11,2; %95 GA −17,1 ile −5,3; p<0,001). Intermediate-fit ve fit gruplar arasında bağımsız anlamlı fark saptanmadı (B=−1,7; %95 GA −6,8 ile 3,3; p=0,497). Model, yaşam kalitesindeki varyansın %25,3'ünü açıkladı. Regresyon artıklarının normal dağılım ve sabit varyans varsayımları karşılandı.

Kırılganlık arttıkça genel sağlık/yaşam kalitesi azaldı (fit, intermediate-fit ve kırılgan gruplarda sırasıyla 76,7, 73,1 ve 51,9; p<0,001). Miyeloma özgü hastalık semptom yükü de gruplar arasında farklıydı (22,4, 28,5 ve 40,7; p=0,016). Düzeltilmiş ikili karşılaştırmada kırılgan grubun hastalık semptom skoru fit gruptan daha yüksekti (p=0,012); frail ve intermediate-fit gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Gelecek perspektifi skoru kırılgan grupta sayısal olarak daha düşük olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (91,5, 91,0 ve 82,5; p=0,059).

Zarit bakımveren yükü ortalaması fit, intermediate-fit ve kırılgan gruplarda sırasıyla 9,2±6,9, 12,1±9,2 ve 18,4±10,9 idi (p=0,001). Bakımveren özellikleri için düzeltilen keşifsel modelde, kırılgan hastaların bakımverenlerinde Zarit skoru fit hastaların bakımverenlerine göre 6,9 puan daha yüksekti (B=6,9; %95 GA 1,6–12,2; p=0,012). Daha uzun günlük bakım süresi kategorileri de artan bakımveren yüküyle ilişkiliydi (B=3,4; %95 GA 0,8–5,9; p=0,012).

**Sonuç:** IMWG kırılganlık fenotipi, multiple miyelomda ISS evresinden bağımsız olarak hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi ve hastalık semptom yükü ile ilişkilidir. Kırılgan hastalarda QLQ-C30 özet skorunun fit hastalara göre yaklaşık 11 puan daha düşük olması, literatürde bildirilen minimal önemli farklar dikkate alındığında klinik açıdan anlamlı bir yaşam kalitesi kaybına işaret etmektedir. Kırılganlığın etkisi yalnızca hasta ile sınırlı kalmayıp bakımveren yüküne de yansımıştır; kırılgan hastaların bakımverenlerinde Zarit skorları, bakımveren özellikleri ve günlük bakım süresi dikkate alındığında dahi fit hastaların bakımverenlerine göre daha yüksekti. Bu bulgular, multiple miyelomda hastalık evresi ve tümör yükünün ötesinde fonksiyonel kırılganlığın hasta ve bakımveren üzerindeki gerçek yaşam yükünü yansıtan önemli bir klinik boyut olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tedavi kararları ve destekleyici bakım planlamasında kırılganlık değerlendirmesinin, hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi ve bakımveren gereksinimleriyle birlikte ele alınması önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Geriatrik değerlendirme, hasta tarafından bildirilen sonuçlar, işlevsel bağımlılık, bakımveren stresi, gerçek yaşam verisi

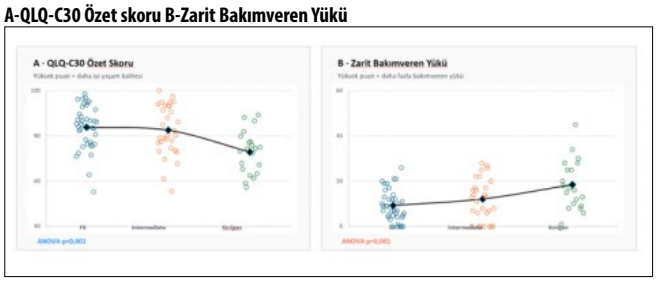
**Tablo 1.** Hastaların demografik hastalık ve tedavi özellikleri

| | Toplam | Fit | Intermediate-fit | Kırılgan |
|---|---|---|---|---|
| Örneklem | 92 | 39 | 31 | 22 |
| **Demografik özellikler** | | | | |
| Yaş, yıl | 64.5 ± 10.2 | 60.8 ± 7.9 | 63.7 ± 9.7 | 72.0 ± 10.8 |
| Yaş ≥75 | 16 (17.4) | 1 (2.6) | 2 (6.5) | 13 (59.1) |
| Cinsiyet, kadın | 42 (45.7) | 22 (56.4) | 8 (25.8) | 12 (54.5) |
| **Hastalık özellikleri** | | | | |
| ISS I | 32 (37.6) | 17 (44.7) | 11 (37.9) | 4 (22.2) |
| ISS II | 25 (29.4) | 12 (31.6) | 8 (27.6) | 5 (27.8) |
| ISS III | 28 (32.9) | 9 (23.7) | 10 (34.5) | 9 (50.0) |
| ECOG 0 | 21 (23.1) | 14 (36.8) | 6 (19.4) | 1 (4.5) |
| ECOG 1 | 54 (59.3) | 23 (60.5) | 23 (74.2) | 8 (36.4) |
| ECOG 2 | 16 (17.6) | 1 (2.6) | 2 (6.5) | 13 (59.1) |
| **Tedavi özellikleri** | | | | |
| Otolog nakil N (%) | 50 (54.3) | 34 (87.2) | 15 (48.4) | 1 (4.5) |
| Tedavi sırası: 1 | 12 (19.0) | 4 (15.4) | 6 (26.1) | 2 (14.3) |
| Tedavi sırası: 2 | 10 (15.9) | 4 (15.4) | 3 (13.0) | 3 (21.4) |
| Tedavi sırası: 3 | 16 (25.4) | 7 (26.9) | 5 (21.7) | 4 (28.6) |
| Tedavi sırası: ≥4 | 25 (39.7) | 11 (42.3) | 9 (39.1) | 5 (35.7) |
| **Laboratuvar özellikleri** | | | | |
| Hemoglobin, g/dL | 11.7 ± 1.8 (7.9–17.5) | 12.3 ± 1.5 (9.0–15.1) | 11.7 ± 2.1 (8.4–17.5) | 10.7 ± 1.3 (7.9–12.9) |
| Kreatinin, mg/dL | 0.95 (0.54–5.57) | 0.83 (0.62–1.45) | 1.21 (0.61–3.73) | 1.28 (0.54–5.57) |
| Albümin, g/dL | 4.30 (2.64–5.14) | 4.31 (2.64–4.97) | 4.40 (3.33–5.14) | 4.13 (3.17–4.54) |
| LDH, U/L | 153 (92–269) | 153 (101–218) | 153 (117–269) | 154 (92–252) |
| Kalsiyum, mg/dL | 9.25 (7.43–11.92) | 9.25 (7.43–10.09) | 9.36 (8.07–11.92) | 9.16 (8.30–9.96) |
| pro-BNP, pg/mL | 280 (28–26241) | 129 (28–5256) | 196 (35–5454) | 629 (57–26241) |
| M-protein, g/dL | 0.32 (0–5.53) | 0.39 (0–5.53) | 0.31 (0–3.29) | 0.29 (0–1.90) |
| Serum kappa, mg/L | 30.50 (3–4020) | 20.15 (3–1860) | 33.00 (3.48–2370) | 63.50 (14–4020) |
| Serum lambda, mg/L | 20.85 (1.92–2700) | 15.75 (2.03–826) | 30.90 (1.98–2700) | 24.60 (1.92–111) |

**Tablo 2.** Kırılganlık ile QLQ-C30 skoru arasındaki düzeltilmiş ilişki

| Değişken | B | %95 GA | p |
|---|---|---|---|
| Fit | Referans | — | — |
| Intermediate-fit | −1,73 | −6,78–3,32 | 0,497 |
| Frail | **−11,21** | **−17,14—5,28** | **<0,001** |
| Cinsiyet, (referans kadın) | 3,25 | −1,24–7,75 | 0,154 |
| ISS II'ye karşı ISS I | 5,98 | 0,62–11,33 | 0,029 |
| ISS III'e karşı ISS I | −0,20 | −5,46–5,05 | 0,939 |

**A-QLQ-C30 Özet skoru B-Zarit Bakımveren Yükü**




## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-35** **Referans Numarası: 494**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### STORM'DAN BOSTON'A SELİNEXOR: MULTİPL MİYELOMDA KLİNİK FAYDANIN ESMO-MCBS:H V1.0 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Ahmet Yigitbasi[1], Seval Akpinar[2], Mehmet Baysal[2]**

*[1]Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Multipl miyelom (MM), tekrarlayan relapslar ve temel tedavi sınıflarına karşı gelişen direnç ile seyreden, halen kür sağlanamayan bir plazma hücre malignitesidir. Proteazom inhibitörleri, İmmün-modülatör ajanlar ve anti-CD38 monoklonal antikorlarına maruz kalmış relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) hastalarında tedavi seçeneklerinin giderek sınırlanması, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni ajanların geliştirilmesini gerekli kılmıştır (1,2).

Selinexor, nükleositoplazmik transportta rol oynayan exportin-1 (XPO1) proteinini inhibe eden, oral, birinci sınıf selektif nükleer eksport inhibitörüdür. XPO1 inhibisyonu; tümör baskılayıcı proteinlerin nükleer aktivitesinin yeniden sağlanması, onkojenik RNA translasyonunun azaltılması ve miyelom hücrelerinde apoptozun uyarılması aracılığıyla etki göstermektedir (3). Selinexorun RRMM ruhsatlandırma sürecini şekillendiren iki temel çalışma STORM ve BOSTON'dur. STORM'da üçlü sınıf refrakter hastalarda selinexor ve deksametazon kombinasyonu değerlendirilirken, BOSTON çalışmasında selinexor; bortezomib ve deksametazon ile haftada bir kez uygulanan kombinasyon rejimi içerisinde daha erken tedavi basamaklarında incelenmiştir. Bununla birlikte, selinexor'un klinik kullanımındaki temel sınırlılıklardan biri hematolojik ve non-hematolojik toksisite olmuştur.

European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies (ESMO-MCBS:H) v1.0, hematolojik malignitelerde anti-kanser tedavilerinin klinik faydasını etkinlik, sağkalım, yaşam kalitesi ve toksisiteyi birlikte dikkate alarak standardize biçimde derecelendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. (4). Bu çalışmada STORM ve BOSTON çalışmalarında elde edilen klinik faydanın ESMO-MCBS:H v1.0 kullanılarak değerlendirilmesi ve elde edilen skorların sonraki uzun dönem takip, doz optimizasyonu ve gerçek yaşam verileri ışığında yorumlanması amaçlandı.

**Yöntemler:** Selinexor'un RRMM tedavisinde ruhsat almasına temel oluşturan STORM (NCT02336815) çalışması; üçlü sınıf refrakter RRMM hastalarında selinexor ve deksametazon kombinasyonunu değerlendiren çok merkezli, açık etiketli, tek kollu faz 2b bir çalışmaydı (5). Tek kollu, küratif olmayan ve karşılanmamış tedavi gereksiniminin yüksek olduğu bir hasta grubunda yanıt oranının temel etkinlik sonlanım noktası olması nedeniyle ESMO-MCBS:H Form 3 kullanıldı. Değerlendirmede genel yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım, yanıt süresi ve klinik açıdan anlamlı derece 3-4 advers olaylar dikkate alındı.

BOSTON (NCT03110562) ise bir ila üç önceki tedavi hattı almış RRMM hastalarında haftada bir selinexor, bortezomib ve deksametazon kombinasyonunu, haftada iki bortezomib ve deksametazon ile karşılaştıran randomize, açık etiketli faz 3 bir çalışmaydı (6). Progresyonsuz sağkalımın primer sonlanım noktası olması nedeniyle ESMO-MCBS:H **Form 2b** uygulandı. Medyan progresyonsuz sağkalım, mutlak progresyonsuz sağkalım kazanımı, hazard oranı ve %95 güven aralığı, genel sağkalım, yaşam kalitesi ve toksisite bulguları değerlendirildi.

Ön skorlar form-spesifik kriterlere göre belirlendi ve ardından toksisite, genel sağkalım ve yaşam kalitesine ilişkin uygun kriterler uygulandı. STORM ve BOSTON farklı çalışma tasarımlarına sahip olduğundan farklı ESMO-MCBS:H formları ile değerlendirildi ve elde edilen skorlar çalışmalar arasında doğrudan sayısal karşılaştırma amacıyla kullanılmadı. ESMO-MCBS:H v1.0 değerlendirmeleri yayımlanmış ölçek kriterleri doğrultusunda araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi (4). Ruhsatlandırma çalışmalarından sonra yayımlanan uzun dönem takip, doz optimizasyonu ve gerçek yaşam verileri formal ESMO-MCBS:H skorlamasına dahil edilmedi; selinexor'un güncel fayda-risk profilini yorumlamak amacıyla değerlendirildi. Analizler yalnızca yayımlanmış çalışma düzeyindeki verilere dayandığından yeni hasta düzeyinde istatistiksel analiz yapılmadı.

**Bulgular:** STORM Part 2 çalışmasına, 122 üçlü sınıf refrakter MM hastası dahil edildi. Selinexor ve deksametazon ile genel yanıt oranı %26, medyan yanıt süresi 4,4 ay, medyan progresyonsuz sağkalım 3,7 ay ve medyan genel sağkalım 8,6 ay olarak bildirildi. En sık görülen derece 3-4 advers olaylar trombositopeni (%59), anemi (%44), hiponatremi (%22) ve nötropeni (%21) idi. Hastaların %80'inde doz kesintisi veya doz modifikasyonu gerekti. ESMO-MCBS:H Form 3 ile yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve yanıt sürekliliği temelinde STORM için ön skor 2 olarak belirlendi. Klinik açıdan anlamlı derece 3-4 toksisitelerin %30'un üzerinde görülmesi nedeniyle bir düzeylik toksisite azaltımı uygulandı ve nihai ESMO-MCBS:H skoru 1 olarak değerlendirildi.

BOSTON çalışmasında bir ila üç önceki tedavi hattı almış 402 RRMM hastası, haftada bir selinexor, bortezomib ve deksametazon veya bortezomib ve deksametazon kollarına randomize edildi. Medyan progresyonsuz sağkalım selinexor içeren kolda 13,93 ay, kontrol kolunda 9,46 ay olup mutlak kazanım 4,47 ay idi (HR: 0,70; %95 GA: 0,53-0,93; p=0,007). Genel yanıt oranları sırasıyla %76,4 ve %62,3 olarak bildirildi. BOSTON için ESMO-MCBS:H Form 2b kullanılarak ön skor 3 elde edildi. Selinexor içeren rejimde artan derece 3-4 toksisite nedeniyle skor bir düzey azaltıldı. Doğrulanmış genel sağkalım veya ölçek kriterlerini karşılayan global yaşam kalitesi yararı bulunmadığından ek yükseltme uygulanmadı ve nihai skor 2 olarak belirlendi. Uzun dönem BOSTON takip verilerinde progresyonsuz sağkalım avantajının sürdüğü, ancak genel çalışma popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı genel sağkalım üstünlüğünün gösterilemediği bildirildi (7).

**Tartışma:** ESMO-MCBS:H v1.0 kullanılarak yapılan bu değerlendirmede, selinexor'un RRMM'deki klinik faydasının tedavi basamağı, kombinasyon rejimi ve dozlama stratejisine göre belirgin biçimde değiştiği görüldü. Ağır ön tedavili ve üçlü sınıf refrakter hastalarda uygulanan STORM rejiminde antimyelom aktivite gözlenmesine rağmen, mütevazı yanıt oranı, sınırlı yanıt sürekliliği ve belirgin toksisite yükü klinik faydayı sınırlandırarak nihai ESMO-MCBS:H skorunun 1 olmasına yol açtı. Buna karşılık, selinexorun daha erken tedavi basamağında ve haftada bir uygulandığı BOSTON rejiminde daha yüksek yanıt oranı ve anlamlı progresyonsuz sağkalım kazanımı elde edilmekle birlikte, artmış toksisite ve doğrulanmış genel sağkalım veya global yaşam kalitesi yararının bulunmaması nedeniyle nihai skor 2 ile sınırlı kaldı. Bu bulgular, selinexor'un klinik değerinin yalnızca antimyelom etkinlikle değil, etkinlik ile toksisite arasındaki dengeyle belirlendiğini göstermektedir.

Selinexorun toksisite profili, klinik kullanımında doz yoğunluğunun yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. BOSTON çalışmasının sonraki analizlerinde klinik olarak yönlendirilmiş selinexor doz azaltımlarının daha düşük süreye göre düzeltilmiş advers olay oranları, daha uzun tedavi maruziyeti ve daha iyi hasta bildirimli global sağlık durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiş; etkinliğin doz azaltımı sonrasında da korunabileceği bildirilmiştir (8). Bu bulgular, tedavi sırasında doz azaltımının yalnızca toksisite gelişimine verilen reaktif bir yanıt değil, selinexor'un uzun dönem uygulanabilirliğini artırabilecek bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, sonraki klinik veriler STORM'da kullanılan yoğun haftada iki kez dozlama yaklaşımından daha düşük doz ve haftada bir uygulamaya doğru belirgin bir geçiş olduğunu göstermektedir. Daha düşük dozlu haftalık rejimlerin, klinik olarak anlamlı antimyelom etkinlik korunurken tolerabiliteyi artırabileceğine ilişkin veriler selinexor'un güncel kullanım yaklaşımını önemli ölçüde şekillendirmiştir (9,10). Böylece selinexor'un fayda-risk profilinin yalnızca toplam dozdan değil, uygulama sıklığı ve doz yoğunluğundan da önemli ölçüde etkilenebileceği anlaşılmaktadır.

Selinexorun MM tedavisindeki rolü zaman içerisinde değişmiş; başlangıçtaki ağır ön tedavili ve refrakter hastalığa yönelik kullanımından, daha düşük dozlu kombinasyonların ve daha erken tedavi basamaklarının

değerlendirildiği daha stratejik bir yaklaşıma doğru evrilmiştir. Güncel literatür, selinexor'un potansiyel klinik değerinin uygun hasta seçimi, kombinasyon partneri, tedavi sıralaması ve dozlama stratejisinin birlikte optimize edilmesine bağlı olduğunu vurgulamaktadır (11). Bu perspektif, STORM ve BOSTON arasında gözlenen klinik fayda farklılığının yalnızca iki ayrı çalışmanın sonuçlarından değil, selinexor kullanım biçimindeki daha geniş bir klinik dönüşümden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Proaktif destek tedavisi de bu dönüşümün önemli bir bileşenidir. Bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, sitopeniler ve diğer tedavi ilişkili advers olayların erken tanınması ve yapılandırılmış destek tedavileriyle yönetilmesinin selinexor tedavisinin sürdürülebilirliğini artırabileceğine ilişkin gerçek yaşam verileri bulunmaktadır (12). Bu nedenle doz azaltımı, haftalık uygulama ve yapılandırılmış destek tedavilerinin birlikte ele alınması, selinexor'un toksisite yükünün en azından kısmen modifiye edilebilir olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, selinexor örneği ESMO-MCBS:H değerlendirmesinde etkinliğin tek başına yüksek klinik fayda için yeterli olmadığını; toksisite, yaşam kalitesi, sağkalım kazanımı ve tedavinin uygulanabilirliğinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Selinexorun klinik değeri yalnızca ilacın intrinsik antimyelom aktivitesinden değil; hangi hastada, hangi tedavi basamağında, hangi kombinasyonla ve hangi doz yoğunluğunda kullanıldığından da etkilenmektedir. Daha erken tedavi konumlandırması, düşük ve seyrek dozlama ile proaktif destek tedavisini bir araya getiren optimize rejimlerin, pivotal çalışmalarda gösterilen klinik faydanın üzerine çıkıp çıkamayacağının prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Selinexor; multipl miyelom; ESMO-MCBS:H; STORM; BOSTON; toksisite; etkinlik

**Kaynaklar**

1. Moreau P, et al. Relaps ve refrakter multipl miyelom tedavisi: International Myeloma Working Group önerileri. Lancet Oncol. 2021;22(3):e105-e118.
2. Mateos MV, et al. LocoMMotion: üçlü sınıfa maruz kalmış relaps/refrakter multipl miyelom hastalarında gerçek yaşam standart tedavileri, 2 yıllık takip. Leukemia. 2024;38(12):2554-2560.
3. Vogl DT, et al. Relaps veya refrakter multipl miyelomda oral selinexor ile selektif nükleer eksport inhibisyonu. J Clin Oncol. 2018;36(9):859-866.
4. Kiesewetter B, et al. Hematolojik maligniteler için ESMO Klinik Fayda Büyüklüğü Ölçeği (ESMO-MCBS:H) sürüm 1.0. Ann Oncol. 2023;34(9):734-771.
5. Chari A, et al. Üçlü sınıf refrakter multipl miyelomda oral selinexor-deksametazon. N Engl J Med. 2019;381(8):727-738.
6. Grosicki S, et al. Multipl miyelomda haftada bir selinexor-bortezomib-deksametazon ile haftada iki bortezomib-deksametazonun karşılaştırılması (BOSTON): randomize faz 3 çalışma. Lancet. 2020;396(10262):1563-1573.
7. Mateos MV, et al. BOSTON çalışmasının uzatılmış takibinde önceki tedavinin selinexor-bortezomib-deksametazon sonuçlarına etkisi. Eur J Haematol. 2024;113(2):242-252.
8. Jagannath S, et al. BOSTON çalışmasında selinexor doz azaltımlarının klinik sonuçlarla ilişkisi. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(12):917-923.e3.
9. Baljevic M, et al. Multipl miyelomda düşük doz ve haftalık selinexor şemaları: güvenlilik ve etkinliğe ilişkin güncel kanıtlar. Front Oncol. 2025;15:1649493.
10. Kastritis E, et al. Selinexorun gerçek yaşam etkinliği ve toksisitesi: hasta özellikleri, doz yoğunluğu ve progresyon sonrası sonuçların önemi. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(11):844-849.
11. Gay F, et al. Değişen tedavi ortamında multipl miyelomda selinexorun rolünün yeniden tanımlanması. ESMO Open. 2026;11(3):106054.
12. Gordan LN, et al. Selinexor alan relaps/refrakter multipl miyelom hastalarında iyi uygulamalar programının etkisi. Curr Oncol. 2024;31(1):501-510.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-36** **Referans Numarası: 550**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## MONOKLONAL GAMOPATİDE MGUS DIŞI PLAZMA HÜCRE HASTALIĞINI AYIRT ETMEDE KLİNİK BULGULAR VE BAŞVURU ENDİKASYONLARI: 698 HASTALIK GERÇEK YAŞAM ANALİZİ

**Ahmet Alperen Kılıç[1], Metban Mastanzade[2], Meryem Merve Ören Çelik[4], Ayşe Gül Telci[3], Abdurrahman Fatih Aydın[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]**

*[1]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı*
*[4]İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı*

**Giriş:** Monoklonal gamopatiler (MG), asemptomatik ve izlem gerektiren monoklonal gammopati of undetermined significance (MGUS)'tan multipl miyelom (MM), smoldering multipl miyelom (SMM), soliter plazmasitom ve monoklonal gammopati ilişkili böbrek hastalığı (MGRS) gibi farklı klinik özelliklere sahip hastalıklara uzanan geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Serum protein elektroforezi (SPEP) ve immünfiksasyon (IFE) ile monoklonal protein saptanması, hastalığın klinik öneminin belirlenmesi açısından başlangıç noktası olmakla birlikte, MGUS ile ileri değerlendirme gerektiren plazma hücre hastalıklarının ayrımı her zaman kolay değildir. Özellikle anemi, renal bozukluk, hiperkalsemi, kemik ağrısı ve protein düzeylerindeki değişiklikler gibi klinik ve laboratuvar bulgularının MG ile birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, MG ile yönlendirilmiş hastalarda serum protein elektroforezi istem endikasyonları, klinik bulgular ve immünoglobulin ağır/hafif zincir fenotiplerinin MGUS ile MGUS dışı plazma hücre hastalıkları arasındaki farklılıklarla ilişkisi incelenmiştir.

**Yöntem:** Bu tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışmaya 1 Ekim 2024–16 Mart 2026 tarihleri arasında SPEP ve IFE incelemelerinde monoklonal protein saptanan, 18 yaş ve üzerindeki 698 hasta dahil edildi. Hastalar nihai tanılarına göre MGUS ve MGUS dışı plazma hücre hastalığı olmak üzere iki gruba ayrıldı. MGUS dışı grup; MM, hafif zincir MM, SMM, soliter plazmasitom ve monoklonal gammopati ilişkili böbrek hastalığı (MGRS) tanılarını içerdi.

SPEP istem nedenleri; anemi, renal bozukluk, hiperkalsemi, kemik/bel ağrısı, sedimentasyon yüksekliği, total protein veya albümin düzeylerinde bozukluk, nöropati, cilt bulguları ve diğer nedenler şeklinde sınıflandırıldı. Hastalarda birden fazla istem endikasyonunun bulunması ayrıca kaydedilerek toplam klinik bulgu/endikasyon sayısı belirlendi. Üç veya daha fazla endikasyon bulunması, klinik bulgu yükünü değerlendirmek amacıyla kategorik değişken olarak analiz edildi.

Monoklonal proteinin ağır ve hafif zincir tipi, kappa/lambda oranı, serum serbest hafif zincir düzeyleri ve MGUS risk kategorisi kaydedildi. AL amiloidoz varlığı, MGUS veya MGUS dışı tanıdan bağımsız olarak ayrıca değerlendirildi ve monoklonal gamopati ile ilişkili potansiyel organ hasarı göstergesi olarak analiz edildi.

Sürekli değişkenler Mann–Whitney U testi ile, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Düşük hücre sayılı alt grup analizleri keşifsel olarak yorumlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 698 hasta dahil edildi. Medyan yaş 65 yıl, kadın ve erkek cinsiyet dağılımı birbirine yakındı; hastaların %54,3'ü kadın, %45,7'si erkekti. Hastaların 614'ünde (%88,0) MGUS, 84'ünde (%12,0) ise MGUS dışı plazma hücre hastalığı saptandı. MGUS dışı grupta 50 (%59,5) MM, 10 (%11,9) hafif zincir MM, 20 (%23,8) SMM, 3 (%3,6) soliter plazmasitom ve 1 (%1,2) MGRS olgusu bulunmaktaydı. Ayrıca 15 hastada (%2,1) AL amiloidoz kaydı mevcuttu.

SPEP istem endikasyonları değerlendirildiğinde, MGUS dışı hastalık oranı anemi varlığında %15,2'ye karşı %6,3 ($p=0,001$), hiperkalsemi varlığında %22,9'a karşı %11,2 ($p=0,016$), kemik/bel ağrısı varlığında %27,4'e karşı %8,0 ($p<0,001$), sedimentasyon yüksekliğinde %26,9'a karşı %9,3 ($p<0,001$) ve total protein/albümin bozukluğunda %27,9'a karşı %8,7 ($p<0,001$) idi. Buna karşılık, renal bozukluk varlığı MGUS dışı hastalık oranında anlamlı farklılık oluşturmadı (%12,5'e karşı %11,7; $p=0,746$).

Birden fazla istem endikasyonunun birlikte bulunması, MGUS dışı hastalık ile daha güçlü bir ilişki gösterdi. Üç veya daha fazla istem endikasyonu bulunan hastalarda MGUS dışı hastalık oranı %28,4 iken, üçten az endikasyonu bulunanlarda %6,5 idi (p<0,001). MGUS dışı grupta hastaların %59,5'inde ≥3 istem endikasyonu bulunurken, bu oran MGUS grubunda %20,5 idi (p<0,001).

İmmünoglobulin fenotipi değerlendirildiğinde, lambda hafif zincir tipi anemi, renal bozukluk, hiperkalsemi ve sedimentasyon yüksekliği bulunan hastalarda daha sık izlendi. Kemik/bel ağrısı bulunan hastalarda IgG tipi daha düşük, IgA tipi ise daha yüksek oranda saptandı. IgD ile kemik/bel ağrısı arasında da anlamlı bir ilişki bulundu; ancak düşük olgu sayısı nedeniyle bu bulgu keşifsel olarak değerlendirildi.

AL amiloidoz 15 hastada (%2,1) saptandı. Bu hastalarda renal bozukluk, proteinüri, nöropati ve hafif zincir fenotipi gibi özellikler ayrıca değerlendirildi.

MGUS risk sınıflaması yapılabilen 610 hastanın %86,7'si düşük, %11,5'i orta ve %1,8'i yüksek risk grubundaydı. Kemik iliği biyopsisi yapılma oranı MGUS risk kategorisi arttıkça belirgin olarak yükseldi; düşük, orta ve yüksek risk gruplarında sırasıyla %16,4, %45,7 ve %63,6 idi (p<0,001).

**Sonuç:** Monoklonal gamopati saptanan hastalarda anemi, hiperkalsemi, kemik/bel ağrısı, sedimentasyon yüksekliği ve total protein/albümin bozukluğu MGUS dışı plazma hücre hastalığı ile ilişkili bulunurken, renal bozukluk tek başına ayırt edici değildi. Buna karşılık, üç veya daha fazla istem endikasyonunun birlikte bulunması, MGUS dışı hastalık oranındaki belirgin artış ile ilişkiliydi.

**AL amiloidozun ve MGRS gibi organ hasarı ile seyreden tabloların monoklonal gamopati spektrumunda yer alması, değerlendirmede yalnızca monoklonal proteinin varlığına değil, klinik bulguların birlikte değerlendirilmesine duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır. Özellikle renal bozukluk, proteinüri ve nöropati gibi tek başına özgüllüğü sınırlı bulguların, monoklonal proteinin hafif zincir fenotipi ve diğer klinik/laboratuvar özelliklerle birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır.**

**Bu gerçek yaşam verileri, SPEP istem nedenlerinin ve klinik bulgu yükünün birlikte değerlendirilmesinin, MGUS ile ileri değerlendirme gerektiren plazma hücre hastalıklarının ayırt edilmesinde klinik önceliklendirmeye katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.**

**Anahtar kelimeler:** MGUS , multipl miyelom , gammopati

**Kaynaklar**

1- Türkiye Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı ve Tedaavi Kılavuzu (2020)

2- Rajkumar SV , Dimopoulos MA , Palumbo A , Blade J , Merlini G , Mateos MV , et al. '' Updated diagnostic criteria for multiple myeloma" Lancet Oncol. 2024 ;15 (12) : 538-548

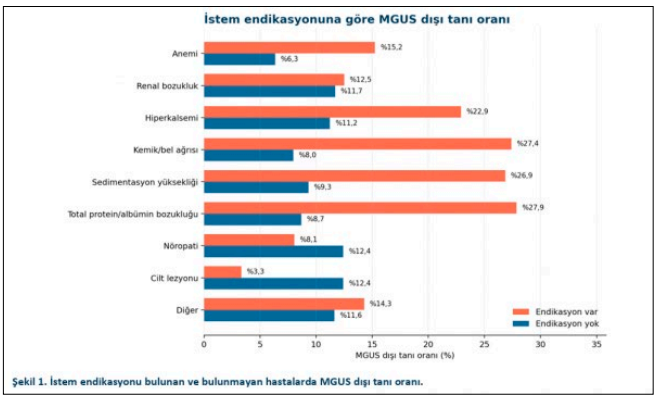
3- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Guidelines In Oncology: Multiple Myeloma - Version 5. 2026

4- Abeykoon JP , Tawfiq RK , Kumar S , Ansell SM."Monoclonal gammopathy of undetermined signifigance: evaluation , risk assesment , menagement and beyond" Fac Rev. 2022 , 11:34

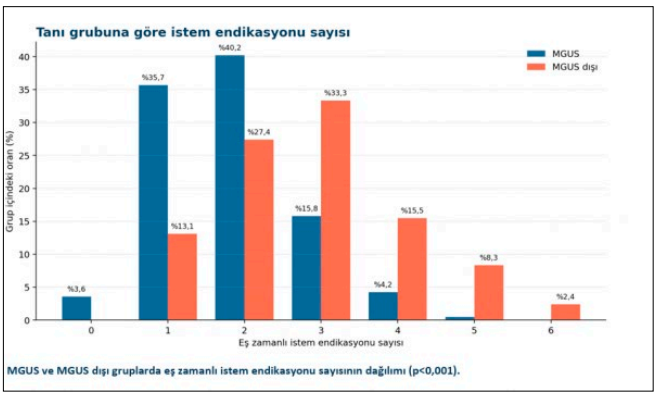
**Tablo 1. Tanı alt gruplarına göre demografik özellikler**

| Özellik | Toplam (n=698) | MGUS (n=614) | Multipl miyelom (n=58) | Hafif zincir MM (n=10) | SMM (n=20) | Soliter plazmasitom (n=3) | MGRS (n=1) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş, medyan (min-maks), yıl | 65 (19-96) | 65 (19-96) | 66 (36-84) | 62 (34-71) | 62 (51-91) | 51 (34-70) | 49 (49-49) |
| Kadın, n (%) | 379 (%54,3) | 345 (%56,2) | 10 (%36,0) | 5 (%50,0) | 8 (%40,0) | 2 (%66,7) | 1 (%100,0) |
| Erkek, n (%) | 319 (%45,7) | 269 (%43,8) | 32 (%64,0) | 5 (%50,0) | 12 (%60,0) | 1 (%33,3) | 0 (%0,0) |
| Serum IFE ağır zincir pozitifliği, n (%) | | | | | | | |
| IgG | 618 (%88,5) | 569 (%92,7) | 32 (%64,0) | 0 (%0,0) | 14 (%70,0) | 2 (%66,7) | 1 (%100,0) |
| IgA | 48 (%6,9) | 31 (%5,0) | 10 (%20,0) | 0 (%0,0) | 6 (%30,0) | 1 (%33,3) | 0 (%0,0) |
| IgM | 28 (%4,0) | 24 (%3,9) | 3 (%6,0) | 0 (%0,0) | 1 (%5,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| IgD | 4 (%0,6) | 0 (%0,0) | 3 (%6,0) | 0 (%0,0) | 1 (%5,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Ağır zincir saptanmadı | 12 (%1,7) | 0 (%0,0) | 2 (%4,0) | 10 (%100,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Serum IFE hafif zincir pozitifliği, n (%) | | | | | | | |
| Kappa | 556 (%79,7) | 503 (%81,9) | 33 (%66,0) | 5 (%50,0) | 13 (%65,0) | 2 (%66,7) | 0 (%0,0) |
| Lambda | 147 (%21,1) | 116 (%18,9) | 17 (%34,0) | 5 (%50,0) | 7 (%35,0) | 1 (%33,3) | 1 (%100,0) |

*Değerler medyan (min-maks) veya grup içi n (%) olarak verilmiştir. Ağır ve hafif zincir pozitifliği bir klonal örüntüde birbirini dışlamadığından yüzdelerin toplamı 100'ü aşabilir. MM: multipl miyelom; SMM: smoldering multipl miyelom; MGRS: monoklonal gamopati ilişkili renal hastalık; IFE: immünfiksasyon elektroforezi*




Şekil 1. İstem endikasyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda MGUS dışı tanı oranı.




MGUS ve MGUS dışı gruplarda eş zamanlı istem endikasyonu sayısının dağılımı (p<0,001).

**Tablo 2. İstem endikasyonlarına göre MGUS dışı tanı oranları**

| İstem endikasyonu | Endikasyon var | Endikasyon yok | p |
|---|---|---|---|
| Anemi | 68/446 (%15,2) | 16/252 (%6,3) | 0,001 |
| Renal bozukluk | 37/296 (%12,5) | 47/402 (%11,7) | 0,746 |
| Hiperkalsemi | 11/48 (%22,9) | 73/650 (%11,2) | 0,016 |
| Kemik/bel ağrısı | 40/146 (%27,4) | 44/552 (%8,0) | <0,001 |
| Sedimentasyon yüksekliği | 29/108 (%26,9) | 55/590 (%9,3) | <0,001 |
| Total protein/albümin bozukluğu | 34/122 (%27,9) | 50/576 (%8,7) | <0,001 |
| Nöropati | 5/62 (%8,1) | 79/636 (%12,4) | 0,314 |
| Cilt lezyonu | 1/30 (%3,3) | 83/668 (%12,4) | 0,134 |
| Diğer | 15/105 (%14,3) | 69/593 (%11,6) | 0,442 |

*Değerler MGUS dışı tanı sayısı/toplam hasta sayısı (%) olarak verilmiştir.*

**Tablo 3. Ağır ve hafif zincir alt tipleri ile istem endikasyonları arasındaki p değerleri**

| Endikasyon | IgG | IgA | IgM | IgD | Kappa | Lambda |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anemi | 0,476 | 0,918 | 0,212 | 0,132 | 0,070 | 0,032* |
| Renal bozukluk | 0,460 | 0,310 | 0,961 | 0,186 | 0,015* | 0,006* |
| Hiperkalsemi | 0,241 | 0,859 | 0,955 | 0,151 | 0,021* | 0,031* |
| Kemik/bel ağrısı | 0,007* | 0,028* | 0,946 | 0,008* | 0,694 | 0,531 |
| Sedimentasyon yüksekliği | 0,065 | 0,287 | 0,050 | 0,597 | 0,117 | 0,034* |
| Total protein/albümin bozukluğu | 0,996 | 0,304 | 0,574 | 0,356 | 0,964 | 0,865 |
| Nöropati | 0,709 | 0,890 | 0,088 | 0,531 | 0,594 | 0,502 |
| Cilt lezyonu | 0,360 | 0,153 | 0,449 | 0,671 | 0,678 | 0,755 |
| Diğer | 0,099 | 0,046* | 0,233 | 0,399 | 0,138 | 0,074 |

** p<0,05. IgD–kemik/bel ağrısı karşılaştırmasında beklenen hücre sayıları düşüktür.*

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-37** **Referans Numarası: 474**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### MULTİPL MYELOM'DA 3 DEĞİŞKENLİ YENİ BİR PROGNOSTİK MODEL

**Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Batuhan Bulan[1], Gunel Musayeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Revize ISS (R-ISS), multipl myelom (MM) hastalarında sağkalımı öngörmede standart araçlar olarak kullanılmaktadır. Ancak tanı anında rutin olarak elde edilen, ek maliyet gerektirmeyen bazı klinik ve laboratuvar bulgularının bu sistemlere bağımsız bir ek katkı sağlayıp sağlamadığı popüler bir araştırma

konusudur. Bu çalışmada, tanı anında transfüzyon ihtiyacı, immünparalizi ve yüksek riskli FISH anomalilerinin (del17p, t(4;14), t(14;16), 1q21 kazanım/amplifikasyonu) genel sağkalım (OS) üzerindeki prognostik etkileri ve bu parametreler ile elde edilen değerin ISS'ye göre bağımsızlığı araştırılmıştır.

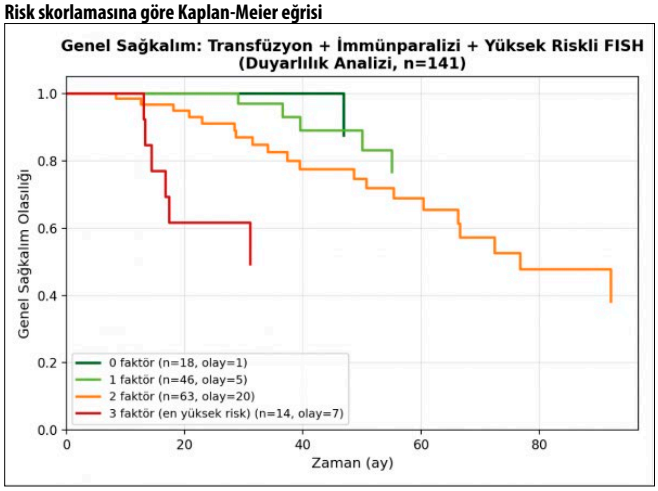
**Gereç ve Yöntem:** Tek merkez takipli, yeni tanı MM hastaları (n=221) geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Genel sağkalım, tanı tarihinden ölüm veya son takip tarihine kadar Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmış, gruplar arası farklar log-rank testiyle karşılaştırılmıştır. Prognostik değişkenlerin ISS'den bağımsız katkısı, yaşa göre düzeltilmiş çok değişkenli Cox regresyon analiziyle test edilmiş; duyarlılık analizi olarak aynı model Revize ISS'ye (R-ISS) göre de tekrarlanmıştır. Modellerin ayırt edicilik gücü, Harrell C-indeksi kullanılarak yaş+ISS modeliyle karşılaştırılmış; iç geçerlilik 500 tekrarlı *bootstrap* yöntemiyle (optimism-corrected C-index) değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Transfüzyon ihtiyacı ve immünparalizi, tek değişkenli analizde anlamlılık sınırında kalmıştır (sırasıyla p=0,001 ve p=0,097); ancak yaşa göre düzeltilmiş çok değişkenli modelde her ikisi de bağımsız prognostik değer kazanmıştır (transfüzyon ihtiyacı HR 1,67, %95 GA 1,04–2,70, p=0,035; immünparalizi HR 2,33, %95 GA 1,01–5,38, p=0,048; n=216, 71 olay). FISH sonucu mevcut olan alt grupta (n=141, 33 olay), yüksek riskli anomalilerin modele eklenmesiyle etkiler belirginleşmiştir: transfüzyon ihtiyacı HR 3,61 (p<0,001), immünparalizi HR 4,86 (p=0,034), yüksek riskli FISH HR 3,24 (p=0,002). Yaş+ISS modelinin ayırt edicilik gücü (C-index 0,71–0,75) referans alındığında, transfüzyon ihtiyacı ve immünparalizinin eklenmesi mütevazı bir katkı sağlarken (C-index 0,74), yüksek riskli FISH'in dahil edilmesi belirgin bir iyileşme sağlamıştır (C-index 0,83). Bu üç faktör, R-ISS'ye göre düzeltilmiş modellerde de bağımsız anlamlılığını korumuş (tümü için p<0,04) ve ayırt edicilik katkısı benzer büyüklükte gözlenmiştir (C-index artışı +0,05 ile +0,08 arası), bu da bulgunun tek bir evreleme sistemine özgü olmadığını düşündürmektedir. Bootstrap iç doğrulama, her iki modelde de düşük optimism ile (0,01–0,02) sonuçların tutarlılığını desteklemiştir.

**Sonuç:** İmmünparalizi ve yüksek riskli FISH anomalilerinin tek değişkenli analizde anlamlılık sınırında kalıp yaşa göre düzeltme sonrası bağımsız prognostik değer kazanması, bu faktörlerin etkisinin ham analizlerde gölgelenebileceğini, ancak uygun şekilde modellenmesi durumunda klinik olarak anlamlı hale geldiğini göstermektedir. Tanı anında değerlendirilen bu basit, ek maliyet gerektirmeyen klinik parametreler ve sitogenetik veri, özellikle yüksek riskli FISH'in dahil edildiği kombine modelde hem ISS hem R-ISS'ye dayalı standart risk sınıflamasına anlamlı ek ayırt edicilik katkısı sağlayabilir. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı nedeniyle, bu bulguların bağımsız kohortlarda doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom (MM) , International Scoring System (ISS), Fluoresence In Situ Hybridization (FISH)

**Risk skorlamasına göre Kaplan-Meier eğrisi**




■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-38** **Referans Numarası: 479**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## MULTIPLE MYELOM HASTALARINDA GUSTAVE ROUSSY IMMUNE SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Eren Eyüpoğlu[2], Yaşar Aslan[1], Seher Yılmaz[1], Giray Tarhan[1], Alev Garip Acar[1], Eray Arslan[1], Kemal Aygün[1], Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tugba Çetintepe[1], İnci Alacacıoğlu[1], Şerife Solmaz[1]**

*[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

**Giriş:** Multipl miyelom (MM) monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. Performans durumu, yaş, komorbiditeleri,albümin seviyesi, kalsiyum yüksekliği,anemi, renal yetmezlik varlığı gibi hasta ile ilgili durumlar prognoza etki eden faktörlerdir. ISS evresi gibi prognoza katkı sağlayan skorlama sistemi dışında serum albümin, LDH ve NLR'den oluşan GRIm-Skoru hesaplanarak multiple myelom hastalarındaki prognostik önemini araştırmayı planladık.

**Materyal- Metod:** Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Multiple Myelom (MM) tanısı alan 150 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar (hemogram, serum kalsiyum düzeyi, laktat dehidro genz (LDH), total protein, albümin, total kolesterol düzeyi, paraprotein düzeyleri, CRP, Sedimantasyon, litik lezyon varlığı ve ulaşılabilenlerde β2 mikroglobulin düzeyleri) hastane probel – HSYS sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Tanı anındaki Immunglobulin alt tipleri, ISS ve Durie Salmon hastalık evresi, GRIm skorları ve hastaların sağkalım süreleri incelendi. Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 programı kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı p<0.05 anlamlı kabul edildi.

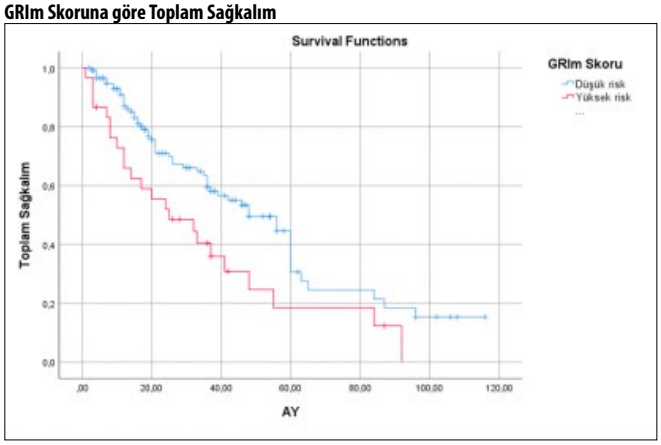
**Bulgular:** MM tanısı alan 150 hastanın median yaşı 66 olup (39-88), 74'u (%49) erkek, 76'sı (%51) kadındı. 65 yaş altı ve üstü iki gruba ayrıldığında; 65 yaş ve altı 75, 65 yaş üstü 75 kişi olduğu görüldü. M protein atılımına göre tanı tipleri incelendiğinde; 84 hasta IgG tipinde (%56), 34 hasta IgA (%23), 16 hasta Kappa hafif zincir (%10.5), 16 hasta Lambda hafif zincir (%10.5) saptandı. Hastaların % 3'ü (n=4) tanıda Durie-Salmon Evre 1, % 8'i (n=12) Evre 2 ve % 89'u (n=134) Evre 3 hastalığa sahipti. 150 hastanın 28'sı (%18) ISS Evre 1, 49'u (%33) ISS Evre 2, 73'ü (%49) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. R-ISS 92 hastada değerlendirildi. 7 hasta (%5) R-ISS Evre I, 65 hasta (%43) R-ISS evre II ve 20 hasta (%13) R-ISS evre III olarak saptandı. 58 hastada R-ISS bulunamadı. Hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri Tablo 1' de sunulmuştur. Hastaların GRIm skoru değerlendirildiğinde 61 hastanın(%41) skoru 0, 59 hastanın (%39) skoru 1, 28 hastanın (%19) skoru 2 ve 3 hastanın (%1) skoru 3 idi. 120 hastanın (%80) GRIm skoru düşük, 30 hastanın (%20) ise yüksekti.

GRIm skoruna göre hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri Tablo 2' de sunulmuştur. Çalışmamızdaki hastaların 71 tanesi (%47) sağ olup, 79 tanesi (%53) kaybedilmişti. Hastaların toplam sağkalım süresi 50±3 aydı (42-57 ay). PFS açısından değerlendirildiğinde ise; median 32±4 aydı (24-40 ay). Düşük GRIm skoruna sahip 120 hastanın 56'sı kaybedilmiş (%47) ve yüksek riskli 30 hastanın 23'ü (%77) kaybedilmiş bulundu. Düşük riskli GRIm skorlu hastalarda median toplam sağkalım 56±4 (47-65 ay), yüksek GRIm skorlu hastaalrın ise 25± 10 (5-44 ay) olup ıstatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek riske sahip olan grupta toplam sağkalım daha kısa bulundu (p_0.007) (Şekil 1). PFS açısından bakıldığında düşük risk skoru olanlarda PFS 36±5 ay (26-45 ay), Yüksek risk skoruna sahıp grupta ise 20±6 (8-32 ay) olarak bulundu. Yüksek riske sahip grupta istatistiksel anlamlı şekilde PFS daha kısa bulundu (p=0.012) (Şekil 2). GRIm skoru ve ISS evresi OS açısından multivariete analiz ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı şekilde OS için prediktör olduğu görüldü (p=0.037, p=0.002). PFS açısından bakıldığında ise; GRIm skoru istatistiki anlamlığı korumuştu, ISS evresinin ise istatistiksel anlamı yoktu (p=0.01, p=0.43).

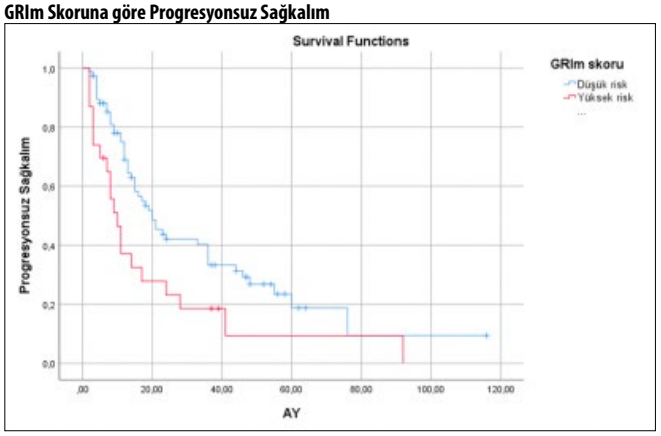
**Tartışma:** GRIm skoru albümin, LDH ve NLR kullanılarak kolayca hesaplanabilen, bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminin hematolojik malinitelerde önemi incelenmemiş olup myelomda ISS evresi gibi sağkalımı öngörebilen kolay kullanılabilir bir skorlama sistemi olabilir. Bununla beraber GRIm skorunun rutin pratik kullanımı için geniş katılımlı, prospektif dizayn çalışmalara ihtiyaç vardır

**Anahtar kelimeler:** Multiple Myelom, GRIm Skoru, Sağkalım, Prognoz

**GRIm Skoruna göre Toplam Sağkalım**




**GRIm Skoruna göre Progresyonsuz Sağkalım**




**Tablo 1.** Hastaların Laboratuvar verileri ve karakteristik özellikleri

| | Patients N: 150 (%) |
|---|---|
| Median yaş | 66 (39-88) |
| Cinsiyet E/ K | 74(49) / 76 (51) |
| Hb( g/dl ) | 10 (5-14) |
| ANC ($mm^3$) | 4.4 (0.32-16) |
| ALC( $mm^3$) | 2 (0.41-12) |
| Platelet ($x10^3$/ $mm^3$) | 225 (45-298) |
| LDH (U/L) | 188(30-500) |
| Sedimentasyon(mm/h) | 85 (5-170) |
| Serum albumin (g/dL) | 3,3 (1.8-5.1) |
| Serum β2 microglobulin (mg/L) | 7.2 (1.5-48) |
| Ig tip | |
| Ig G | 72 (56) |
| Ig A | 34 (23) |
| Hafif Zincir | 32 (21) |
| ISS evresi | |
| I | 28 (19) |
| II | 49 (33) |
| III | 73 (48) |
| GRIm Skoru Düşük | 120 (80) |
| GRIm Skoru Yüksek | 30 (20) |
| Otolog Nakil yapılanlar | 58 (39) |
| Ölüm | 79 (53) |

**Tablo 2.** GRIm Skoruna göre hastaların özellikleri

| | DÜŞÜK SKOR N: 120 (%) | YÜKSEK SKOR N: 30 (%) | P Değeri |
|---|---|---|---|
| Median yaş | 67 (40-88) | 63 (39-80) | 0.08 |
| Cinsiyet E/K | 61(51) / 59(49) | 13 (43) / 17 (57) | 0.36 |
| Hb( g/dl ) | 10.5 (5.6-14) | 9 (6.5-14) | **0.045** |
| ANC ($mm^3$) | 3.9 (0.32-12.7) | 6.5 (1.6-16) | **0.0001** |
| ALC ($mm^3$) | 1.9 (0.5.5) | 2.1 (0.4-12) | 0.48 |
| Platelet ($x10^3$/ $mm^3$) | 226(45-472) | 222(51-498) | 0.81 |
| LDH (U/L) | 169(30-416) | 270 (92-570) | **0.0001** |
| Sedimentasyon (mm/h) | 83 (5-170) | 94 (9-155) | 0.12 |
| Serum albumin (g/dL) | 3.5 (1.8-5) | 2.9 (1.8-4.1) | **0.0001** |
| Serum β2 microglobulin (mg/L) | 6.5 (1.5-28) | 10 (2.1-48) | **0.03** |
| Creatinin | 1.7 (0.4-9.7) | 3.4 (0.6-11) | **0.0001** |
| Kalsiyum | 10 (7-15) | 9.6 (6-15) | 0.2 |
| Ig tip | | | **0.022** |
| Ig G | 72 (60) | 12 (40) | |
| Ig A | 24 (20) | 10 (33) | |
| Hafif zincir | 24 (20) | 8 (27) | |
| ISS stage | | | **0.02** |
| I | 25 (21) | 3 (10) | |
| II | 41 (35) | 8 (27) | |
| III | 54 (45) | 19 (63) | |
| Otolog nakil | 51 (42) | 7 (23) | 0.06 |
| Toplam Sağkalım | 32 ay (2-116) | 28 ay (2-92) | **0.001** |
| PFS | 24 ay (2-116) | 16 ay (2-92) | **0.001** |
| Ölüm | 56 (47) | 23 (77) | **0.003** |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-39** **Referans Numarası: 82**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### MULTİPL MİYELOMDA TROMBOSİTOPENİ PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

**Zehra Akşit Bozkına[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

**Giriş:** Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal çoğalmasıyla karakterize, kür sağlanamayan bir hematolojik malignitedir. Malign plazma hücreleri kemik iliği mikroçevresini yeniden programlayarak hematopoietik kök hücre havuzunu daraltır ve megakaryosit farklılaşmasını bozar; bu durum hastalıkla ilişkili trombositopeniye zemin hazırlar. Bu nedenle periferik trombosit sayısının, kemik iliği mikroçevresinin ve tümör yükünün dolaylı bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (1). Bu çalışmada tanı anındaki trombositopeninin genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (PFS) üzerindeki prognostik etkisini değerlendirdik.

**Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015–Aralık 2025 tarihleri arasında MM tanısı almış 280 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya, verilerine tam erişilebilen ve takibi süren hastalar dahil edildi. Tanısı merkezimizde konan, tanı laboratuvarları en geç 30 gün içinde merkezimizde çalışılan ve takibi merkezimizde sürdürülen hastalar dahil edildi. Karaciğer sirozu, immün trombositopeni, miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi veya solid organ kanseri bulunanlar dışlandı; 151 hasta analize alındı. Trombositopeni, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) temel alınarak <150 $\times 10^9$/L olarak tanımlandı. İkincil analizde hastalar <100, 100–149 ve ≥150 $\times 10^9$/L olarak üç kategoriye ayrıldı. Birincil sonlanım OS, ikincil sonlanım PFS idi. PFS, tanıdan ilk progresyon/nüks veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı; olay gelişmeyen hastalar son takipte sansürlendi. Bazal demografik, laboratuvar (hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz, ferritin), kemik iliği plazma hücre yüzdesi, Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evresi, radyolojik/klinik özellikler (litik

lezyon, plazmositom), ECOG performans durumu ve otolog kök hücre nakli bilgileri kaydedildi.

**İstatistiksel Analiz:** Sürekli değişkenler medyan [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi; sırasıyla Mann–Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı. Gruplar arası dengesizlik standardize edilmiş fark (SMD) ile değerlendirildi. OS ve PFS Kaplan–Meier yöntemiyle tahmin edilip log-rank testiyle karşılaştırıldı. Bağımsız prognostik etki yaş ve ISS evre 3 için düzeltilen parsimonik Cox modelleriyle incelendi; sonuçlar HR ve %95 güven aralığı (GA) olarak verildi. Ayrıca 12 aylık landmark analizi ile, trombositopenik hastalarda 21. ve 60. gündeki trombosit düzelmesinin OS üzerindeki etkisi landmark Cox modelleriyle değerlendirildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 62,2 yıldı ve 151 hastanın 60'ı (%40) kadındı; medyan izlem süresi yaklaşık 6,09 yıldı. En sık alt tip IgG (%60,3; kappa %41,1 ve lambda %19,2), ardından IgA (%17,2) ve yalnız hafif zincir hastalığı (%17,9) idi; IgD (%3,3) ve IgM (%1,3) nadirdi. Hafif zincir tutulumu hastaların %62,3'ünde kappa, %37,7'sinde lambda tipindeydi. Tanı anında trombositopeni (<150 ×$10^9$/L) hastaların %28'inde (43/151) mevcuttu. Trombositopenik hastalar, cinsiyet dışında hemen her açıdan daha ağır hastalık yükü taşıyordu: daha yüksek kemik iliği plazma hücre yüzdesi (medyan %80'e karşı %40), daha yüksek kreatinin ve ISS evre 3 oranı (%72'ye karşı %40) ile daha düşük hemoglobin ve albümin düzeyleri ve daha düşük nakil oranı (%37'ye karşı %72) saptandı (Tablo 1).

Buna karşın Kaplan–Meier eğrileri net bir ayrım ortaya koydu (Figür 1): trombositopenik grupta medyan OS 53,9 ay iken trombositopenisi olmayan grupta medyana ulaşılmadı; 5 yıllık OS sırasıyla %47 ve %73'tü (log-rank p<0,001). Yaş ve ISS evre 3 için düzeltilen çok değişkenli Cox modelinde trombositopeni, bağımsız bir kötü prognostik belirteç olarak kaldı (düzeltilmiş HR 2,27; %95 GA 1,21–4,24; p=0,010) (Figür 2). Normal trombosit grubu referans alındığında orta-ağır trombositopenik grupta trombositopeni belirgin olarak olumsuz prognozu kötüleştirirken [HR 7,82 (%95 GA 3,91–15,66; p<0,000001) ], hafif trombositopeni olan hasta grubunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi [HR 1,71 (%95 GA 0,87–3,36; p=0,116) ] (Figür 3). Ayrıca 12 aydan fazla yaşayan hastalar dahil edilerek terkar analiz yapıldığında orta-ağır trombositopenik grupta trombositopeni ile kötü sağ kalım arasındaki ilişki zayıflamış ve istatistiksel olarak anlamlı olmaktan çıkmıştır (HR 1,44, P=0,37).

PFS analizinde birinci nüks progresyon olarak kabul edildiğinde, trombosit sayısı <150 ×$10^9$/L olan hastalarda medyan PFS 1,07 yıl iken ≥150 grubunda 2,36 yıldı (log-rank p<0,001) (Figür 4). Düzeltilmemiş HR 2,03 (%95 GA 1,34–3,08); yaş ve ISS evre 3 için düzeltilmiş HR ise 2,08 (%95 GA 1,29–3,35; p=0,003) idi. Üç kategorili düzeltilmiş modelde orta-ağır trombositopeni belirgin biçimde daha kötü PFS ile ilişkiliydi (aHR 2,75; %95 GA 1,38–5,46; p=0,004); hafif trombositopeni de bu modelde ayrıştı (aHR 1,80; %95 GA 1,03–3,16; p=0,040) (Figür 5). Bununla birlikte hafif trombositopeninin bu ilişkisi referans grubuna duyarlıydı: referans olarak yalnızca 150–349 ×$10^9$/L alındığı duyarlılık analizinde etki zayıfladı ve anlamlılığını yitirdi (aHR 1,41; %95 GA 0,80–2,48; p=0,230), oysa orta-ağır grubun olumsuz etkisi bu analizde de anlamlı kaldı (aHR 2,31; %95 GA 1,16–4,60; p=0,017).

**Tartışma:** Kadınların anlamlı ölçüde temsil edildiği tek merkezli bu Türk kohortunda tanı anındaki trombositopeni, yaş ve ISS evresinden bağımsız olarak daha kötü OS ve PFS ile ilişkiliydi. Bu bulgu, büyük ölçüde erkeklerden oluşan ABD popülasyonundan oluşan Ferri ve ark. (1) verileriyle aynı yönde olup, o çalışmanın en önemli kısıtlılığı olan cinsiyet dengesizliğini gidererek bulgunun dış geçerliliğini desteklemektedir. Nitekim Ferri ve ark., 14.313 hastalık geniş hasta kohortunda tanı anındaki trombositopeninin, özellikle orta-ağır formunun (<100 ×$10^9$/L), Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve diğer yerleşik belirteçlerden bağımsız olarak daha kötü OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda etki büyüklüğü (düzeltilmiş HR yaklaşık 2), söz konusu kohortta bildirilen bağımsız etkiyle benzer düzeydedir; bu tutarlılık, trombosit sayısının basit ve evrensel bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği görüşünü güçlendirmektedir. Trombositopenik hastaların sistematik olarak daha ağır hastalıklı olması, düşük trombositin kemik iliği tümör yükünün bir yansıması olduğu hipoteziyle uyumludur. Ancak sağkalım farkı diğer olumsuz prognostik faktörlerin düzeltildiği çok değişkenli analiz sonrasında da devam etmiştir ve trombositopenin bağımsız bir prognostik değeri olduğuna işaret etmektedir.

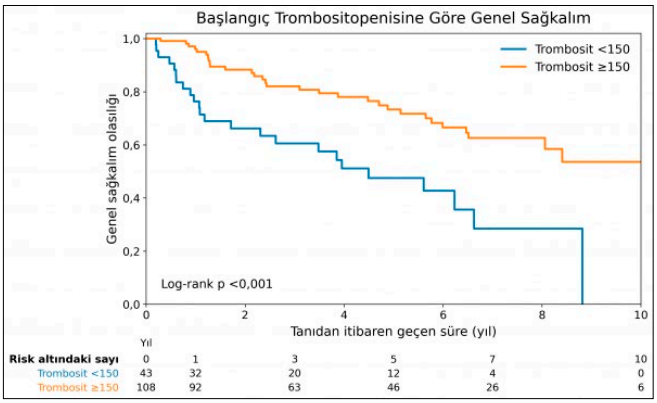
Benzer biçimde yoğun bakım gereksinimi olan kritik MM hastalarında düşük trombosit değerlerinin hastane içi mortalite için bağımsız bir risk etkeni olduğu bildirilmiş (2); rutin kan sayımından türetilen belirteçlere ilişkin bir meta-analizde de nötrofil/lenfosit ve benzeri indekslerin prognostik değeri vurgulanmıştır (3). Bulgularımız, trombosit sayısının farklı bir gerçek yaşam kohortunda kolay erişilebilir prognostik bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

İki önemli bulgularımızdan birincisi, OS açısından esas riskli eşik <100 ×$10^9$/L iken PFS açısından ise <150×$10^9$/L' dir; yani hafif trombositopeninin OS'de belirgin ayrışma göstermemesine karşın PFS'de olumsuz seyirle ilişkili olmasıdır. Bu, orta-ağır trombositopeni hem OS hem PFS açısından tutarlı biçimde olumsuzken, hafif trombositopeninin PFS ile ilişkisi referans seçimine duyarlı olduğundan bağımsız prognostik değeri kesin değildir. İkincisi, 12. ay analizinde trombositopeninin olumsuz sağ kalım etkisinin zayıflamasıdır. Trombositopeninin özellikle erken mortalite riskini işaret eden ve düzelmeyle geri dönmeyen, hastalık biyolojisine gömülü bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom; trombositopeni; prognoz; sağkalım

**Kaynaklar**

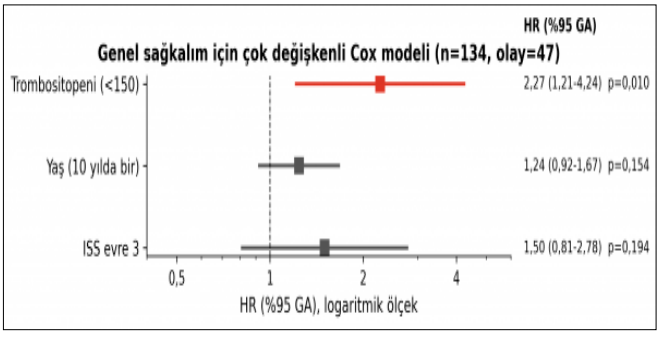
1. Ferri GM, Yildirim C, Do NV, Brophy MT, Munshi NC, Edwards CV, Fillmore NR. Moderate-Severe Thrombocytopenia Portends Poor Outcomes in Multiple Myeloma. eJHaem. 2025;6:e70153. doi:10.1002/jha2.70153.
2. Zeng Y, You S, Yuan R, Yue S, Zhang J. Association between Platelet Count and In-Hospital Mortality in Critical Patients with Multiple Myeloma: A Cohort Study. PLoS One. 2025;20(6):e0323429. doi:10.1371/journal.pone.0323429.
3. Luo M, Qin L, Li Y, Mei Q, Wu Q, Feng X. Inflammatory markers from routine blood tests predict survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2025;16:1669878. doi:10.3389/fimmu.2025.1669878.



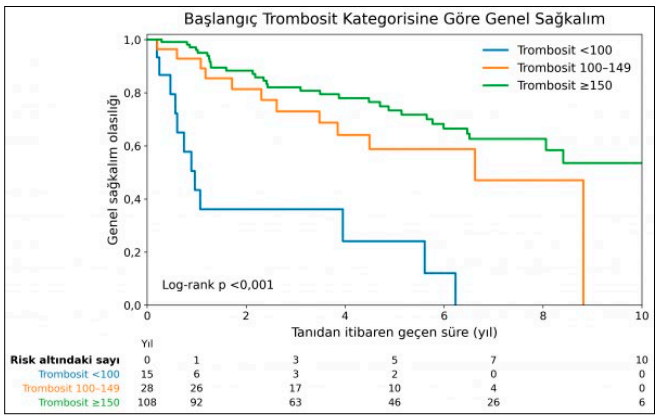

**Figür 1.** Başlangıç trombositopenisine göre genel sağkalım

**Tablo 1.** Bazal özellikler

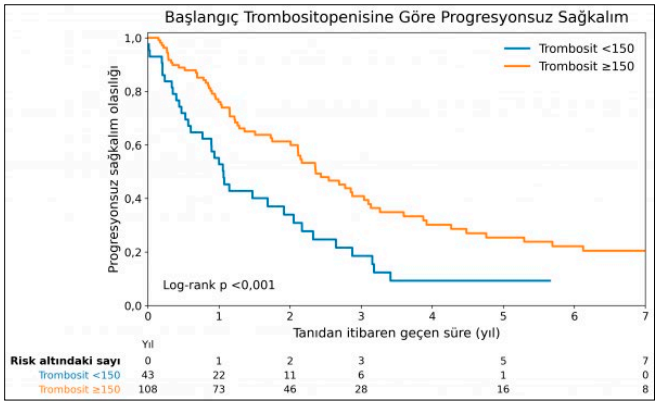




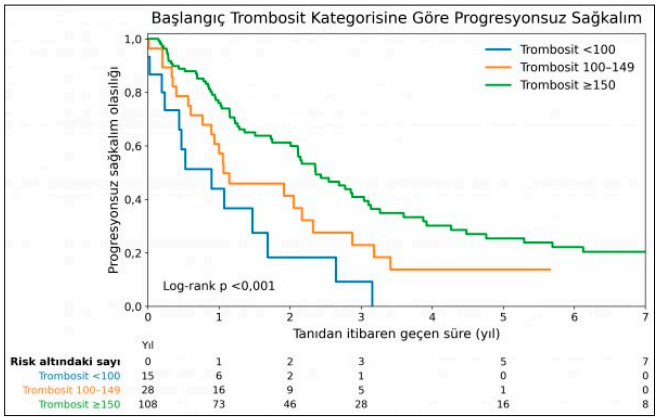

**Figür 2.** Genel sağkalım için çok değişkenli cox modeli




**Figür 3.** Başlangıç trombosit kategorisine göre genel sağkalım




**Figür 4.** Başlangıç trombositopenisine göre progresyonsuz sağkalım




**Figür 5.** Başlangıç trombosit kategorisine göre progresyonsuz sağkalım

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-40** **Referans Numarası: 269**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA BAŞLANGIÇ $^{18}$F-FDG PET/BT METABOLİK TÜMÖR YÜKÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİ

**Edibe Sevde Eker[1], Tuğçe Büşra Tonyalı[1], Gökhan Burul[1], İstemi Serin[1], Melis Mammacıoğlu[1], Gizem Pınar Şirin[1], Kübra Nur Toplutaş[1], Halil Kapucu[1], Burcu Akkaş[1], Elif Ertaş[2], Mesut Ayer[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul*
*[2]Konya Selçuk Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya*

**Amaç:** Multipl miyelomda (MM) geleneksel evreleme sistemleri tüm vücut tümör yaygınlığını ve metabolik aktiviteyi doğrudan yansıtmayabilir. Bu çalışmada, yeni tanı MM hastalarında başlangıç $^{18}$F-FDG PET/BT'den elde edilen total metabolik tümör hacmi (tMTV), total lezyon glikolizi (TLG) ve SUVmax değerlerinin genel sağkalım üzerindeki prognostik etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2020-Aralık 2024 arasında sistemik tedavi öncesinde $^{18}$F-FDG PET/BT çekilen 148 yeni tanı MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar özellikler, R-ISS evresi, tedavi bilgileri, tMTV, TLG, SUVmax, paramedüller hastalık ve ekstramedüller hastalık kaydedildi. Genel sağkalım tanı tarihinden herhangi bir nedenle ölüm veya son izlem tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Prognostik değerlendirmede Kaplan-Meier analizi, log-rank testi, Cox regresyonu ve mortalite için ROC analizi kullanıldı. ROC ile belirlenen tMTV >288 eşiğine göre yapılan Kaplan-Meier karşılaştırmasına geçerli sağkalım süresi bulunan 136 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 66,1±10,8 yıl, %49,3'ü kadın ve %53,6'sı R-ISS evre III idi. Medyan tMTV 92,55, TLG 272 ve SUVmax 5,2 bulundu. Paramedüller ve ekstramedüller hastalık oranları sırasıyla %37,8 ve %11,5 idi. Medyan 319 günlük izlemde 41 hasta (%27,7) öldü. Tek değişkenli Cox analizinde tMTV, SUVmax ve BT'deki osteolitik lezyon sayısı genel sağkalımla ilişkiliydi. Çok değişkenli modelde görüntüleme değişkenleri arasında yalnızca tMTV anlamlılığını korudu (100 birim artış için HR=1,07; %95 GA=1,02-1,11; p=0,01). Mortalitenin öngörülmesinde en yüksek ayırt edicilik TLG için saptandı (AUC=0,674; %95 GA=0,583-0,756; eşik >914,53; p=0,002). tMTV için AUC 0,642 (%95 GA=0,550-0,727), en uygun eşik >288 idi (p=0,01). tMTV >288 olan hastalarda genel sağkalım, tMTV ≤288 olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (log-rank p=0,002).

**Sonuç:** Başlangıç $^{18}$F-FDG PET/BT ile hesaplanan volümetrik metabolik parametreler yeni tanı MM'de prognostik bilgi sağlamaktadır. TLG mortaliteyi ayırt etmede en yüksek AUC değerine sahipken, tMTV görüntüleme değişkenleri arasında genel sağkalımla bağımsız ilişkisini korumuştur. tMTV >288 eşiği yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabilir; ancak bu eşik bağımsız ve prospektif kohortlarda doğrulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom; $^{18}$F-FDG PET/BT; metabolik tümör hacmi; total lezyon glikolizi; genel sağkalım

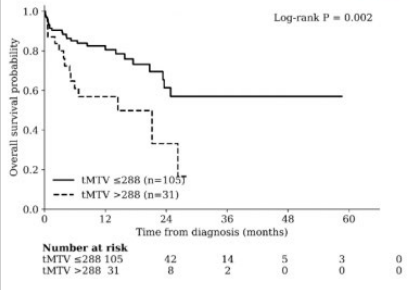
**Kaynaklar**

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046–1060. https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111:2516–2520. https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129
3. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863–2869. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267
4. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017;18:e206–e217. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4
5. Nanni C, Deroose CM, Balogova S, et al. EANM guidelines on the use of [18F] FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostication, therapy assessment, and restaging of plasma cell disorders. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2025;52:171-192. doi:10.1007/s00259-024-06858-9.
6. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. J Nucl Med. 2012;53:1829–1835. https://doi.org/10.2967/jnumed.112.106500
7. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival in multiple myeloma. Blood. 2009;114:2068–2076. https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213280
8. McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, et al. Assessment of total lesion glycolysis by 18F FDG PET/CT significantly improves prognostic value of GEP and ISS in myeloma. Clin Cancer Res. 2017;23:1981–1987. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0235
9. Takahashi MES, Lorand-Metze I, de Souza CA, et al. Metabolic volume measurements in multiple myeloma. Metabolites. 2021;11:875. doi:10.3390/metabo11120875.
10. Fonti R, Pellegrino S, Catalano L, Pane F, Del Vecchio S, Pace L. Visual and volumetric parameters by 18F-FDG-PET/CT: a head-to-head comparison for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. Ann Hematol. 2020;99:127–135. https://doi.org/10.1007/s00277-019-03852-2
11. Terao T, Machida Y, Tsushima T, et al. Pre-treatment metabolic tumour volume and total lesion glycolysis are superior to conventional PET/CT variables for outcome prediction in patients with newly diagnosed multiple myeloma in clinical practice. Br J Haematol. 2020;191:223–230. https://doi.org/10.1111/bjh.16633
12. Wan B, Zhang S, Wang P, Deng P, Dai W. Prognostic value of semi-quantitative parameters of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients. Ann Nucl Med. 2023;37:155–165. https://doi.org/10.1007/s12149-022-01812-x

## ROC analizi

**Şekil 1.**

ROC analiziyle belirlenen tMTV eşik değerine göre (>288 ve ≤288) genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrileri. Analize başlangıç tMTV değeri ve tanıdan son izleme tarihine kadar geçen süre bilgisi bulunan 136 hasta dahil edildi. Grafiğin daha kolay okunabilmesi için sansür işaretleri gösterilmedi; risk altındaki hasta sayıları grafiğin altında verildi. P değeri log-rank testiyle hesaplandı.




## Tablo 1-1

**Tablo 1. Multipl miyelomlu hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve tedavi özellikleri (n=148).**

| Özellik | Ortalama ± SS / Sayı (n) | Ortanca (Min-Maks) / Yüzde (%) |
|---|---|---|
| Tanı yaşı (yıl) | 66,1 ± 10,8 | 67,5 (34-93) |
| **Cinsiyet** | | |
| Kadın | 73 | 49,3 |
| Erkek | 75 | 50,7 |
| **R-ISS evresi** | | |
| I | 18 | 21,4 |
| II | 21 | 25,0 |
| III | 45 | 53,6 |
| **tMTV ölçümü** | | |
| Yok | 26 | 17,6 |
| Var | 122 | 82,4 |
| **TLG ölçümü** | | |
| Yok | 26 | 17,6 |
| Var | 122 | 82,4 |
| **SUVmax ölçümü** | | |
| Yok | 23 | 15,5 |
| Var | 125 | 84,5 |
| **PET fokal lezyonu** | | |
| Yok | 58 | 39,2 |
| Var | 90 | 60,8 |
| **PET fokal lezyon sayısı** | | |
| 1-3 | 40 | 44,4 |
| 4-10 | 27 | 30,0 |
| >10 | 23 | 25,6 |
| **Fokal lezyon yerleşimi - kafatası** | | |
| Yok | 106 | 71,6 |
| Var | 42 | 28,4 |
| **Fokal lezyon yerleşimi - vertebra** | | |
| Yok | 66 | 44,6 |
| Var | 82 | 55,4 |
| **Fokal lezyon yerleşimi - diğer** | | |
| Yok | 58 | 39,2 |
| Var | 90 | 60,8 |
| **Kırık** | | |
| Yok | 103 | 69,6 |
| Var | 45 | 30,4 |
| **Paramediller hastalık (PMD)** | | |
| Yok | 92 | 62,2 |
| Var | 56 | 37,8 |
| **Ekstramediller hastalık (EMD)** | | |
| Yok | 131 | 88,5 |
| Var | 17 | 11,5 |
| **Transplantasyon** | | |
| Yapılmadı | 77 | 58,8 |
| Yapıldı | 54 | 41,2 |
| **Paraprotein tipi** | | |
| IgG | 73 | 54,9 |

## Tablo 1-2

| Özellik | Ortalama ± SS / Sayı (n) | Ortanca (Min-Maks) / Yüzde (%) |
|---|---|---|
| IgA | 25 | 18,8 |
| IgM | 1 | 0,8 |
| Hafif zincir | 30 | 22,6 |
| Diğer | 4 | 3,0 |
| **Hafif zincir tipi** | | |
| Kappa | 79 | 58,5 |
| Lambda | 56 | 41,5 |
| **Birinci basamak tedavi** | | |
| VCD | 56 | 43,1 |
| VRD | 65 | 50,0 |
| Diğer | 9 | 6,9 |
| **Birinci basamak tedavi yanıtı** | | |
| Tam yanıt (CR) | 25 | 19,2 |
| Çok iyi kısmi yanıt (VGPR) | 87 | 66,9 |
| PR-SD-PD | 18 | 13,8 |
| **Progresyon** | | |
| Yok | 126 | 85,1 |
| Var | 22 | 14,9 |
| **Son durum** | | |
| Yaşıyor | 107 | 72,3 |
| Öldü | 41 | 27,7 |
| PET fokal lezyon Desauville skoru | 5,1 ± 1,7 | 4 (1-5) |
| BT litik lezyon sayısı | 3 ± 1 | 3 (1-4) |
| Kemik iliği Desauville skoru | 2,7 ± 1,2 | 3 (1-5) |

| Özellik | Ortalama ± SS / Sayı (n) | Ortanca (Min-Maks) / Yüzde (%) |
|---|---|---|
| tMTV | 326,49 ± 511,7 | 92,55 (0,20-2615) |
| TLG | 15.402,97 ± 82.549 | 272 (0,51-729.000) |
| SUVmax | 7,08 ± 4,96 | 5,2 (1,80-27,10) |
| Hemoglobin (HGB) | 9,93 ± 2,07 | 9,85 (5,40-15,90) |
| Beta-2 mikroglobulin (B2MG) | 9,13 ± 11,37 | 5,38 (0,32-73) |
| Albümin (ALB) | 3,61 ± 0,68 | 3,75 (1,80-5,20) |
| LDH | 205,78 ± 102,06 | 184,5 (79-890) |
| Toplam infüzyon süresi (gün) | 400 ± 378 | 319 (1-1967) |

## Tablo 2

**Tablo 2. Birinci basamak tedavi, tedavi yanıtı, progresyon ve sağkalım durumuna göre $^{18}$F-FDG PET/BT parametreleri.**

| Özellik | tMTV | TLG | SUVmax | PET fokal lezyon Desauville skoru | BT litik lezyon sayısı | Kemik iliği Desauville skoru |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Birinci basamak tedavi** | | | | | | |
| VCD | 71,5 (17-608) | 317,96 (38,24-2657,71) | 4,95 (3,83-8,8) | 4 (1-5) | 3,5 (2-4) | 3 (2-4) |
| VRD | 207,3 (16,6-373,1) | 659,66 (42,5-1262,4) | 5,4 (4-9,4) | 4 (2-5) | 4 (2-4) | 3 (2-4) |
| Diğer | 71,4 (19,75-405,5) | 445,24 (53,26-1394,94) | 7,55 (3,33-15,07) | 4 (1,5-5) | 3 (1,25-4) | 2,5 (2-3,75) |
| p değeri† | 0,94 | 0,95 | 0,80 | 0,16 | 0,10 | 0,14 |
| **Birinci basamak tedavi yanıtı** | | | | | | |
| CR | 134,95 (12,85-318) | 555,85 (39,26-1125,64) | 5,35 (3,93-10,95) | 4 (1-5) | 3,5 (1,75-4) | 3 (2-4) |
| VGPR | 149 (21,8-595,14) | 659,66 (43,31-1986,61) | 5,3 (4-9,4) | 4 (2-5) | 4 (2-4) | 3 (2-4) |
| PR-SD-PD | 56,15 (14,35-117,42) | 199 (42,27-1547,18) | 5,4 (3,8-10,27) | 4,5 (2,5-5) | 4 (3-4) | 3 (2-4) |
| p değeri† | 0,42 | 0,62 | 0,81 | 0,83 | 0,76 | 0,25 |
| **Progresyon** | | | | | | |
| Yok | 89,5 (11,5-383,7) | 287,86 (29,53-1500,7) | 5,2 (3,7-9,4) | 4 (1-5) | 3 (1-4) | 3 (2-4) |
| Var | 88,95 (56,35-171,27) | 257,03 (188,92-1005,5) | 5,45 (3,98-13,51) | 4,5 (3,5-5) | 4 (3-4) | 4 (2,75-4) |
| p değeri* | 0,90 | 0,68 | 0,32 | 0,92 | 0,49 | 0,98 |
| **Son durum** | | | | | | |
| Yaşıyor | 61,1 (11,5-266,8) | 171,59 (28,29-849,19) | 4,9 (3,6-7,4) | 4 (1-5) | 3 (1-4) | 3 (2-4) |
| Öldü | 254,95 (40,95-717,7) | 1276,83 (160,1-5039,9) | 6,9 (4,07-11,75) | 5 (3,25-5) | 4 (2-4) | 3 (2-4) |
| p değeri* | 0,01 | 0,003 | 0,009 | 0,01 | 0,03 | 0,29 |

**Tablo 3**

Tablo 3. Genel sağkalım için tek değişkenli Cox orantısal risk regresyon analizi.

| $^{18}$F-FDG PET/BT parametresi | Risk oranı (HR) | %95 güven aralığı | p değeri |
|---|---|---|---|
| tMTV | Her 100 birim artış için 1,08 | 1,04-1,11 | 0,0003 |
| TLG | 1,000 | 0,999-1,000 | 0,40 |
| SUVmax | 1,07 | 1,01-1,13 | 0,02 |
| PET fokal lezyon Deauville skoru | 1,19 | 0,99-1,43 | 0,07 |
| BT osteolitik lezyon sayısı | 1,32 | 1,01-1,71 | 0,04 |
| Kemik iliği Deauville skoru | 1,12 | 0,86-1,44 | 0,40 |

Tablo 4. Genel sağkalım için çok değişkenli Cox orantısal risk regresyon analizi.

| $^{18}$F-FDG PET/BT parametresi | Risk oranı (HR) | %95 güven aralığı | p değeri |
|---|---|---|---|
| tMTV | Her 100 birim artış için 1,07 | 1,02-1,11 | 0,01 |
| SUVmax | 1,03 | 0,97-1,11 | 0,33 |
| BT osteolitik lezyon sayısı | 1,14 | 0,83-1,58 | 0,42 |

Tablo 5. Mortalite için PET/BT ve BT parametrelerinin ROC analizi.

| Parametre | EAA (%95 GA) | Eşik | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | p değeri | PPD (%) | NPD (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| tMTV | 0,642 (0,550-0,727) | >288 | 45,71 | 79,31 | 0,01 | 47,1 | 78,4 |
| TLG | 0,674 (0,583-0,756) | >914,53 | 57,14 | 78,16 | 0,002 | 51,3 | 81,9 |
| SUVmax | 0,651 (0,560-0,734) | >6,3 | 62,86 | 70,00 | 0,007 | 44,9 | 82,9 |
| PET fokal lezyon Deauville skoru | 0,625 (0,542-0,703) | >4 | 56,10 | 75,70 | 0,02 | 46,9 | 81,8 |
| BT osteolitik lezyon sayısı | 0,612 (0,529-0,691) | >2 | 68,29 | 51,40 | 0,02 | 35,0 | 80,9 |
| Kemik iliği Deauville skoru | 0,555 (0,471-0,637) | >4 | 15,00 | 94,39 | 0,31 | 50,0 | 74,8 |

**Kısaltmalar:** SS: standart sapma; R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi; tMTV: toplam metabolik tümör hacmi; TLG: toplam lezyon glikolizi; SUVmax: maksimum standart tutulum değeri; PMD: paramediller hastalık; EMD: ekstramediller hastalık; CR: tam yanıt; VGPR: çok iyi kısmi yanıt; PR: kısmi yanıt; SD: stabil hastalık; PD: progresif hastalık; EAA: eğri altında kalan alan; GA: güven aralığı; PPD: pozitif öngörü değeri; NPD: negatif öngörü değeri.

■ Erişkin Akut Lösemiler

**SS-41** **Referans Numarası: 332**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## TEDAVİ İLİŞKİLİ VE DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN KLİNİK, MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Denis Çetin[1], Alp Peker[2], Göktuğ Aydoğan[3], Derya Demir[3], Ajda Güneş[1], Merve Nur Akyol Yaşar[4], İbrahim Ethem Pınar[4], Ahmet Şeyhanlı[5], Emine Merve Savaş[6], Ahmet Kürşad Güneş[6], Semanur Enni[7], Volkan Karakuş[7], Fatma Keklik Karadağ[1], Nur Akad Soyer[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Fahri Şahin[1], Züha Demirci[1], Emin Karaca[2], Mehmet Burak Durmaz[2], Haluk Akın[2], Nazan Özsan[3], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*
*[2]Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik A.d.*
*[3]Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.d.*
*[4]Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*
*[5]Gazi Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*
*[6]Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*
*[7]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*

**Amaç:** Tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML), daha önce sitotoksik kemoterapi, radyoterapi veya immünsüpresif tedavi uygulanmış hastalarda gelişen ve genellikle olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilen bir AML alt grubudur. Bununla birlikte t-AML'nin kötü prognozunun hastalık biyolojisinden mi, hastaların ileri yaşından mı, eşlik eden hastalıklardan mı veya uygulanan tedavilerin yoğunluğundan mı kaynaklandığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada t-AML ve de novo AML hastalarının demografik, klinik, sitogenetik ve moleküler özelliklerinin, başlangıç tedavilerinin, remisyon oranlarının ve genel sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca t-AML grubunda primer malignite dağılımı, önceki tedavi maruziyetleri ve AML gelişimine kadar geçen süre değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kohort çalışmasına t-AML tanılı 95 ve de novo AML tanılı 115 olmak üzere toplam 210 hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, kemik iliği blast oranı, sitogenetik ve moleküler özellikleri, European LeukemiaNet (ELN) 2022 risk sınıflaması, başlangıç AML tedavisi, ilk tedavi sonrası remisyon durumu ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonuçları değerlendirildi.

Başlangıç tedavileri yoğun tedavi, düşük yoğunluklu tedavi, tedavi uygulanmayan ve diğer tedaviler şeklinde sınıflandırıldı. Yoğun başlangıç tedavisi grubuna 7+3, 5+2, FLAG ve FLAG-IDA benzeri tedaviler dahil edildi. Tedavi ilişkili AML grubunda primer malignite türü, radyoterapi öyküsü, radyoterapi dozu ve önceki sistemik tedavi maruziyetleri ayrıca incelendi. Birden fazla primer malignitesi veya birden fazla tedavi maruziyeti bulunan hastalarda her kategori ayrı olarak değerlendirildi.

Sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi, ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Genel sağkalım, AML tanısından ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım olasılıkları Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Tedavi ilişkili AML'nin mortalite üzerindeki bağımsız etkisi Cox regresyon analiziyle değerlendirildi. İlk tedavi sonrası remisyonla ilişkili faktörler lojistik regresyon analiziyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 210 hastanın 95'i (%45,2) t-AML, 115'i (%54,8) de novo AML grubundaydı. T-AML ve de novo AML gruplarında medyan tanı yaşı sırasıyla 63 yıl (çeyrekler arası aralık 51,0–68,5) ve 57 yıl (43,5–68,5) olarak bulundu ($p = 0,093$). Medyan kemik iliği blast oranları sırasıyla %50 ve %60 idi ($p = 0,116$). Erkek hasta oranı t-AML grubunda %36,8, de novo AML grubunda %49,6 olarak saptandı ($p = 0,071$).

T-AML grubunda en sık görülen primer malignite meme kanseriydi (n=31; %32,6). Bunu endometrium veya over kanserleri (n=11; %11,6), akciğer kanseri (n=9; %9,5), diğer maligniteler (n=9; %9,5), kolorektal kanser (n=7; %7,4), multipl miyelom (n=5; %5,3) ve sarkom (n=5; %5,3) izlemekteydi. Dört hastada (%4,2) otoimmün hastalık nedeniyle uygulanan tedavi sonrasında AML gelişmişti. İki hastada birden fazla primer malignite mevcuttu.

Primer hastalık veya tedaviden AML tanısına kadar geçen medyan süre 48 ay (çeyrekler arası aralık 27,5–84,0) olarak bulundu. T-AML hastalarının 50'sinde (%52,6) radyoterapi öyküsü vardı. Radyoterapi dozu bilinen hastalarda medyan doz 40 Gy (26,2–45,0) idi. Primer malignitenin kür olduğu hasta sayısı 63 (%66,3) olarak saptandı. Önceki sistemik tedavi maruziyetlerine bakıldığında sırasıyla; alkilleyici ajanlar (%50,5), antrasiklinler (%46,3) ve platin analoglarıydı (%42,1). Topoizomeraz II inhibitörü maruziyeti %16,8, immünsüpresif tedavi maruziyeti %10,5 ve immünomodülatör ilaç maruziyeti %3,2 oranında bulundu.

Yüksek yoğunluklu indüksiyon tedavisi t-AML grubunda 45 hastaya (%47,4), de novo AML grubunda ise 79 hastaya (%68,7) uygulandı. Yüksek yoğunluklu tedavi uygulanma oranı de novo AML grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,002$). Düşük yoğunluklu tedavi oranları sırasıyla %37,9 ve %28,7, tedavi uygulanmama oranları ise %9,5 ve %1,7 idi. Tedavi kategorilerinin genel dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,001$).

İlk remisyon indüksiyon rejimi sonrası remisyon oranı t-AML grubunda %48,4, de novo AML grubunda %53,9 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,488$). Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, t-AML hastalarının %15,8'ine, de novo AML hastalarının %27,0'ına uygulandı. De novo AML grubundaki daha yüksek nakil oranına rağmen fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p = 0,065$).

Sitogenetik değerlendirme yapılabilen hastalarda kompleks karyotip oranı t-AML grubunda %27,9, de novo AML grubunda %29,5 idi ($p = 1,000$). Kromozom 7 anomalisi sırasıyla %23,4 ve %19,2 oranında görüldü ($p = 0,654$). Yüksek yoğunluklu tedavi alanlarda ELN 2022 risk dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,912$). ELN 2022 favorable, intermediate ve adverse risk oranları t-AML grubunda sırasıyla %11,9, %71,2 ve %16,9; de novo AML grubunda ise %13,4, %72,0 ve %14,6 idi.

NGS verisi t-AML hastalarının %21,1'inde ve de novo AML hastalarının %31,3'ünde mevcuttu ($p = 0,117$). ASXL1, RAS, DNMT3A, SRSF2, PPM1D, IDH1, IDH2, SETBP1, TP53, NF1 ve bialelik CEBPA mutasyonlarının sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gösterilemedi. Moleküler verilerin sınırlı sayıda hastada mevcut olması nedeniyle bu veriler ile uygun istatistiksel analiz yapılamadı.

210 hastanın 151'i kaybedildi. Kaplan–Meier analizinde medyan genel sağkalım t-AML grubunda 8 ay, de novo AML grubunda 11 ay olarak bulundu. Altı aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %52,1 ve %64,1, 12 aylık genel sağkalım oranları %27,2 ve %43,8, 24 aylık genel sağkalım oranları ise %19,2 ve %26,7 idi. T-AML grubunda genel sağkalım de novo AML grubuna göre anlamlı olarak daha kısaydı (log-rank $p = 0,044$).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde t-AML mortalite riskinde artışla ilişkili bulundu (HR 1,39; %95 güven aralığı 1,01–1,92; $p = 0,045$). Yaş,

cinsiyet, kemik iliği blast oranı ve başlangıç tedavi yoğunluğu için düzeltme yapılan ve 210 hastanın tamamını içeren çok değişkenli modelde t-AML mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kaldı (HR 1,50; %95 güven aralığı 1,08–2,08; p = 0,015).

ELN 2022 verisi bulunan 141 hastayla sınırlı modelde t-AML'nin mortalite üzerindeki etkisi istatistiksel anlamlılığını kaybetti (HR 1,27; %95 güven aralığı 0,83–1,93; p = 0,274). Bununla birlikte aynı 141 hastada ELN değişkenleri modele eklenmeden yapılan analizde de t-AML anlamlı değildi (HR 1,21; %95 güven aralığı 0,79–1,83; p = 0,380). Bu durum, anlamlılık kaybının ELN sınıflamasından çok eksik ELN verisine bağlı örneklem küçülmesi ve güç kaybıyla ilişkili olabileceğini düşündürdü.

ELN risk sınıflamasını içeren çok değişkenli modelde her 10 yıllık yaş artışı daha yüksek mortaliteyle ilişkiliydi (HR 1,46; %95 güven aralığı 1,23–1,73; p <0,001). Erkek cinsiyet de mortalite artışıyla ilişkili bulundu (HR 1,74; %95 güven aralığı 1,16–2,60; p = 0,007). Yüksek yoğunluklu indüksiyon tedavisi daha düşük mortaliteyle ilişkiliydi (HR 0,36; %95 güven aralığı 0,20–0,65; p < 0,001). ELN 2022 favorable grubuyla karşılaştırıldığında intermediate risk grubu için HR 2,25 (p = 0,024), adverse risk grubu için HR 2,43 (p = 0,041) olarak bulundu.

Lojistik regresyon analizinde t-AML ile ilk tedavi sonrası remisyon arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı. Yaş, cinsiyet, blast yüzdesi ve başlangıç tedavi yoğunluğu için düzeltilmiş modelde odds oranı 0,96 (%95 güven aralığı 0,53–1,76; p = 0,900) idi. ELN 2022'nin eklendiği modelde de benzer sonuç elde edildi (OR 0,97; %95 güven aralığı 0,43–2,20; p = 0,945).

**Sonuç:** T- AML hastalarında de novo AML hastalarına kıyasla yüksek yoğunluklu indüksiyon tedavisi daha az uygulanmış ve genel sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, kemik iliği blast oranı ve başlangıç tedavi yoğunluğu için düzeltme sonrasında t-AML mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kalmıştır. Buna karşılık, ilk tedavi sonrası remisyon olasılığı açısından t-AML ve de novo AML grupları arasında bağımsız bir farklılık gösterilememiştir.

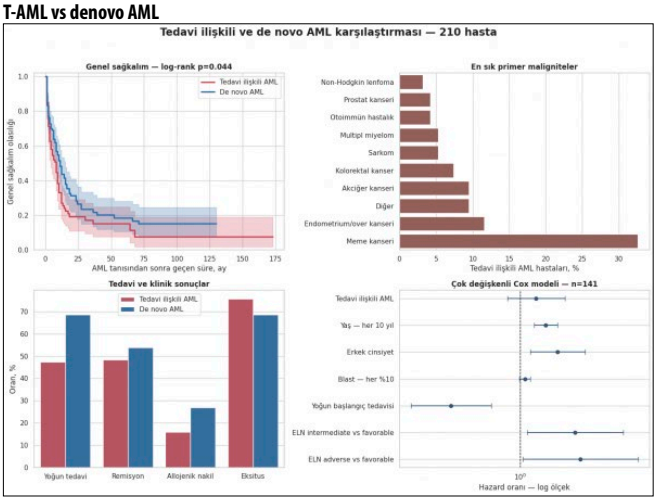
Tedavi ilişkili AML grubunda en sık primer malignite meme kanseri olup hastaların yarısından fazlasında radyoterapi öyküsü bulunmaktadır. Alkilleyici ajan, antrasiklin ve platin analoğu maruziyetleri öne çıkan tedavi ilişkili faktörlerdir. Bulgularımız, t-AML hastalarında daha etkili ve tolere edilebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** lösemi, myeloid, akut, prognoz, sitogenetik, hematopoetik kök hücre nakli

**Kaynaklar**

1. Döhner, Hartmut et al. "Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN." Blood vol. 140,12 (2022): 1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.
2. Lachowiez, Curtis A et al. "Refined ELN 2024 risk stratification improves survival prognostication following venetoclax-based therapy in AML." Blood vol. 144,26 (2024): 2788-2792. doi:10.1182/blood.2024026925.
3. Wong, Terrence N et al. "Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia." Nature vol. 518,7540 (2015): 552-555. doi:10.1038/nature13968.
4. Lindsley, R Coleman et al. "Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations." Blood vol. 125,9 (2015): 1367-76. doi:10.1182/blood-2014-11-610543.
5. Khoury, Joseph D et al. "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms." Leukemia vol. 36,7 (2022): 1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
6. Arber, Daniel A et al. "International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data." Blood vol. 140,11 (2022): 1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
7. DiNardo, Courtney D et al. "Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia." The New England journal of medicine vol. 383,7 (2020): 617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971.
8. Kayser, Sabine et al. "The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML." Blood vol. 117,7 (2011): 2137-45. doi:10.1182/blood-2010-08-301713.
9. Gross, Sophia et al. "Therapy-related AML: long-term outcome in a large cohort of AML-patients with intensive and non-intensive therapy." Blood cancer journal vol. 14,1 160. 16 Sep. 2024, doi:10.1038/s41408-024-01140-5.

**T-AML vs denovo AML**




## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-42** **Referans Numarası: 168**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### MULTİPL MYELOMDA OTOLOG NAKİL SONRASI DERİN YANITIN BELİRLENMESİNDE PET VE MİNİMAL KALINTI HASTALIĞIN PROGNOSTİK GÜCÜ

**Elif Işıl Ay[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Emine Merve Savaş[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş-Amaç:** Multipl myelomda (MM) indüksiyon tedavisi sonrası uygun hastalar için otolog kök hücre nakli (OKHN) standart yaklaşım olmakla birlikte, nakil sonrası kalıntı hastalığın saptanması ve nüks riskinin öngörülmesi önemlidir. Standart yanıt ölçütleri kalıntı hastalık yükünü her zaman yeterince yansıtmazken, pozitron emisyon tomografisi (PET) metabolik aktiviteyi, minimal kalıntı hastalık (MKH) incelemesi ise kemik iliği düzeyindeki derin yanıtı değerlendirir. Bu çalışmada, MM nedeniyle OKHN uygulanan hastalarda nakil sonrası erken dönemde gerçekleştirilen PET ve kemik iliği MKH değerlendirmelerinin ilerlemesiz sağkalımla ilişkilerinin ve birlikte prognostik değerlerinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem-Gereçler:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2015–2025 yılları arasında MM tanısıyla OKHN uygulanan ve nakil öncesi ve/veya nakil sonrası ilk 100 gün içinde PET ve/veya kemik iliği MKH değerlendirmesi bulunan 107 ardışık hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların klinik, sitogenetik, tedavi, PET, MKH ve sağkalım verileri incelendi. Nakil öncesi ve sonrası 2.ayda gerçekleştirilen PET/BT veya PET/MR incelemeleri sistem üzerindeki raporlardan kaydedildi ve kemik iliği MKH sonuçlarıyla birlikte değerlendirildi. PET pozitifliği, kemik iliği arka planından yüksek FDG tutulumu gösteren fokal veya metabolik aktif osteolitik lezyon; PET'e göre ilerleme ise metabolik aktivitede %50'den fazla artış, yeni fokal lezyon veya ilik dışı hastalık gelişmesi olarak tanımlandı. Nakil sonrası en az ÇİKY elde edilen hastalarda PET ve kemik iliği MKH sonuçlarının negatifliği "derin yanıt" olarak tanımlandı. Nakil sonrası PET incelemesi tekrarlanmayan 27 nakil öncesi PET-negatif hasta bu değerlendirmeye dahil edildi.

Sürekli değişkenler Student t veya Mann–Whitney U testiyle, kategorik değişkenler ise ki-kare veya Fisher kesinlik testiyle karşılaştırıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi, kıyaslamada log rank testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi <0,05 kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın 52'si (%48,6) kadın, 55'i (%51,4) erkek olup ortanca yaş 62 (30-77) yıldı. Hastaların %43,0'ü ISS evre 3, %28,7'si R-ISS evre 3 grubundaydı. Tanı anında ilik dışı hastalık %27,1, böbrek tutulumu ise %15,9 oranında saptandı. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

En sık kullanılan indüksiyon rejimi VCD (%59,8) olup hastaların %84,1'ine ilk sıra tedavi sonrasında OKHN uygulandı. Nakil öncesinde hastaların

%49,5'inde en az çok iyi kısmi yanıt (≥ÇİKY) mevcutken, bu oran nakil sonrası ikinci ayda %72 olarak saptandı.

Nakil öncesinde PET değerlendirmesi bulunan 102 hastanın 69'unda (%67,6) PET pozitifliği saptandı. Nakil sonrası 2. ayda değerlendirilen 80 hastanın 47'sinde (%58,7) PET pozitifliği sürmekteydi. Her iki dönemde PET değerlendirmesi mevcut olan 75 hastanın 23'ünde (%30,7) PET pozitifliğinin negatifleştiği görüldü. Buna karşılık 6 hastada (%8,0) PET'e göre ilerleyici hastalık saptandı. Nakil öncesi PET negatif olan 27 hastada ise klinik uygulama doğrultusunda nakil sonrası 2. ayda PET incelemesi yinelenmedi.

Nakil sonrası ikinci ayda en az ÇİKY elde edilen hastalarda MKH dağılımı yanıt kategorileri arasında benzerken, PET negatifliği sıkı tam yanıt grubunda daha yüksekti (p=0,02).

Yanıt kategorisine bakılmaksızın hastaların PET değişimine göre yapılan sağkalım analizinde, her iki dönemde PET negatif olan hastalar ile nakil öncesi PET pozitif olup nakil sonrası PET negatifleşen hastalarda ortanca İSK'ye ulaşılamadı; İSK olasılığı sırasıyla %85,7 ve %80,2 idi. Buna karşılık PET pozitifliği devam eden hastalarda ortanca İSK 49 ay, İSK olasılığı %31,7; PET'e göre ilerleyici hastalık saptananlarda ise ortanca İSK 2 ay, İSK olasılığı %16,7 olarak bulundu (p<0,001).

En az ÇİKY elde edilen ve nakil sonrası ikinci ayda MKH değerlendirmesi bulunan 41 hastanın 38'i MKH-negatif, üçü MKH-pozitifti. MKH-negatif hastalarda ortanca İSK'ye ulaşılamazken, MKH-pozitif hastalarda ortanca İSK 8 ay bulundu (p=0,01). İSK olasılıkları MKH negatif hastalarda %95,2, pozitif hastalarda ise %66,7 olarak bulundu. Gruplar arasında İSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,01). En az ÇİKY elde edilen hastalarda PET ve MKH bulgularına göre yapılan birleşik değerlendirmede 49 hasta derin yanıt, 23 hasta kalıntı hastalık grubu olarak sınıflandırıldı. Derin yanıt grubunda ortanca İSK'ye ulaşılamazken, PET ve/veya MKH pozitifliği bulunan grupta ortanca İSK 27 ay bulundu (p=0,04).

**Tartışma:** Bu çalışmada OKHN sonrası erken dönemde elde edilen metabolik yanıtın prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nakil öncesi PET pozitif olup nakil sonrası PET negatifleşen hastaların İSK sonuçlarının her iki dönemde PET negatif olanlara yakın olması, metabolik yanıtın başlangıç tümör yükünden daha güçlü bir öngördürücü olabileceğini düşündürmektedir. Zamagni ve arkadaşları da OKHN sonrası PET negatifliğinin daha uzun İSK ve TSK ile ilişkili olduğunu, kalıntı metabolik aktivitenin devamının kötü prognostik değer taşıdığını saptamıştır. En az ÇİKY elde edilen hastalarda OKHN sonrası 2. ay MKH negatifliği daha uzun İSK ile ilişkili bulunmuştur. De Tute ve arkadaşları da OKHN sonrası yaklaşık 100. günde saptanan MKH negatifliğinin indüksiyon tedavisinden bağımsız olarak daha uzun İSK ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak kemik iliği MKH değerlendirmesi, hastalığın dağılımını ve ilik dışı odakları yansıtamayabilir. Bu nedenle metabolik olarak aktif fokal ve ilik dışı hastalığı gösterebilen PET ile birlikte değerlendirilmesi daha kapsamlı bir yanıt değerlendirmesi sağlayabilir.

En az ÇİKY elde edilen hastalarda, PET ve MKH'nin birlikte negatif olduğu gruptaki İSK olasılığı, en az birinin pozitif olduğu gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CASSIOPEIA çalışmasının CASSIOPET alt analizinde de idame tedavi öncesinde PET ve kemik iliği MKH'nin birlikte negatifliği en iyi İSK sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, standart yanıt ölçütleri benzer olan hastalarda, metabolik ve kemik iliği düzeyindeki kalıntı hastalık değerlendirmesinin ek prognostik bilgi sağladığını göstermektedir. Ayrıca OKHN 2. ay değerlendirmesinde PET negatifliği sıklığının sTY grubunda belirgin olarak daha yüksek saptanması, nakil sonrası elde edilen metabolik yanıtın tedaviye bağlı derin yanıtı daha iyi yansıtabileceğini göstermektedir.

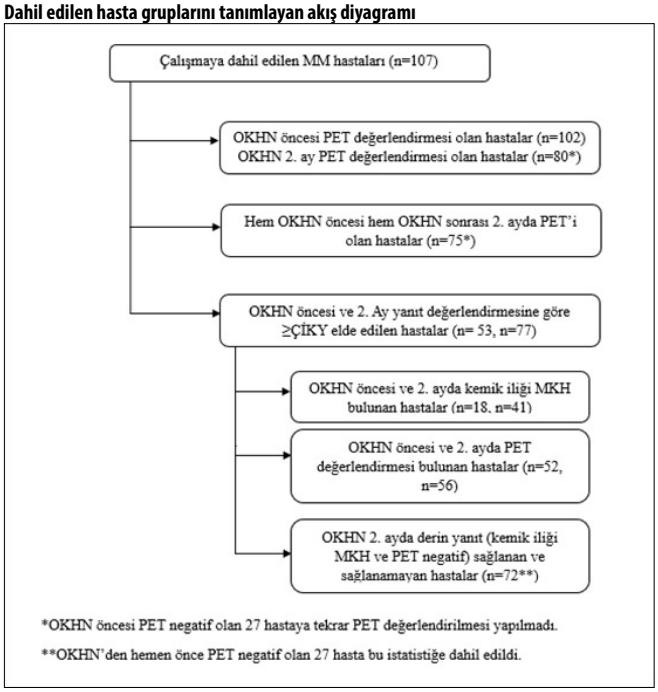
Sonuç olarak, OKHN sonrası erken dönemde PET ve kemik iliği MKH'nin birlikte değerlendirilmesi, MM'li hastalarda kalıntı hastalığın daha kapsamlı biçimde ortaya konmasına ve standart yanıt ölçütlerine ek prognostik bilgi sağlanmasına katkıda bulunabilecek tamamlayıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, gelecekte idame tedavisi ve tedavi yoğunluğunun bireyselleştirilmesine yönelik çalışmalara temel oluşturabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl myelom, otolog kök hücre nakli, pozitron emisyon tomografisi, minimal kalıntı hastalık, ilerlemesiz sağkalım.

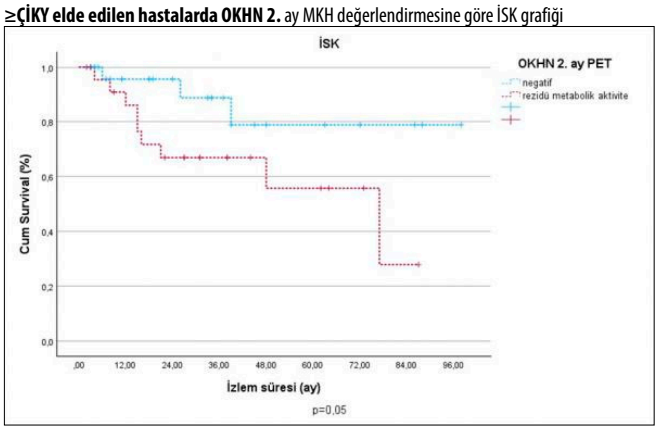
**Kaynaklar**

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The lancet oncology. 2016;17(8):e328–e46.
2. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;118(23):5989–95.
3. Kraeber-Bodéré F, Jamet B, Zweegman S, Perrot A, Hulin C, Caillot D, et al. Prognostic value of premaintenance FDG PET/CT response in patients with newly diagnosed myeloma from the CASSIOPEIA trial. Blood. 2025;146(25):3050–8.
4. Romano A, Palumbo GA, Parrinello NL, Conticello C, Martello M, Terragna C. Minimal residual disease assessment within the bone marrow of multiple myeloma: a review of caveats, clinical significance and future perspectives. Frontiers in oncology. 2019;9:699.
5. De Tute RM, Rawstron AC, Gregory WM, Child JA, Davies FE, Bell SE, et al. Minimal residual disease following autologous stem cell transplant in myeloma: impact on outcome is independent of induction regimen. Haematologica. 2016;101(2):e69.

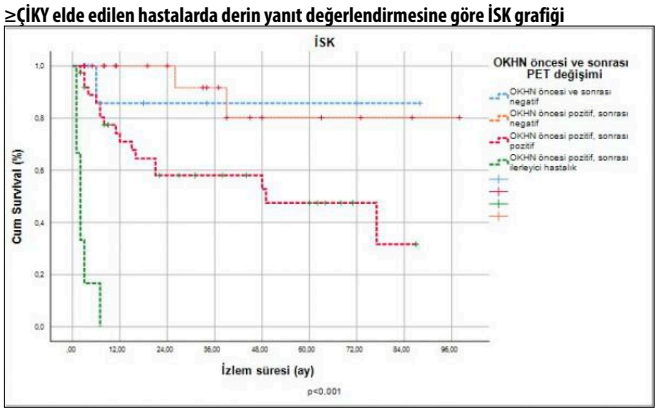
**Dahil edilen hasta gruplarını tanımlayan akış diyagramı**



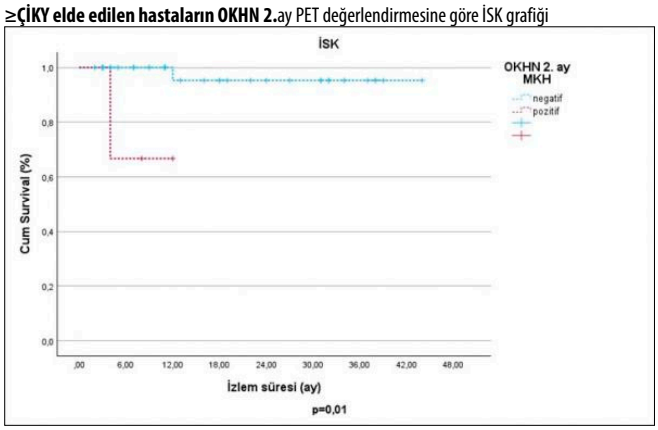

**≥ÇİKY elde edilen hastalarda OKHN 2.** ay MKH değerlendirmesine göre İSK grafiği



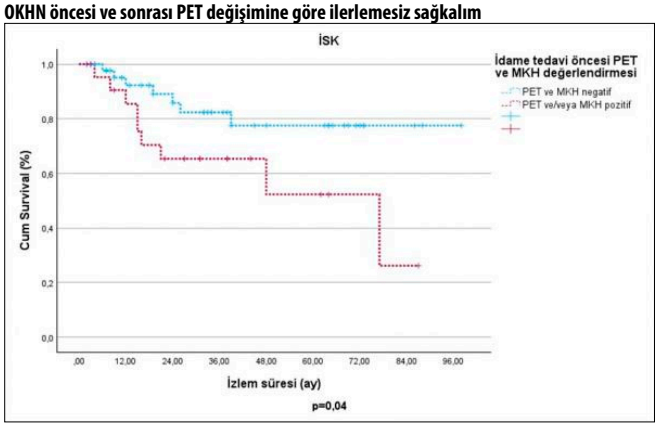

**≥ÇİKY elde edilen hastalarda derin yanıt değerlendirmesine göre İSK grafiği**



**≥ÇİKY elde edilen hastaların OKHN 2.**ay PET değerlendirmesine göre İSK grafiği




**OKHN öncesi ve sonrası PET değişimine göre ilerlemesiz sağkalım**




**Sağkalım verileri**

**Tablo 3. Sağkalım verileri**

| | n (%) | Ortanca İSK (en düşük-en yüksek) (ay) | İSK olasılığı (%) | p |
|---|---|---|---|---|
| **OKHN öncesi/ 2.ay (n=75)** | | | | |
| PET(-)/PET(-) | 9 (12) | Ulaşılamadı | %85,7 | |
| PET(+)/PET(-) | 23 (30,7) | Ulaşılamadı | %80,2 | |
| PET(+)/PET(+) | 37 (49,3) | 49 (2-87) | %31,7 | |
| PET(+)/PET ilerleyici | 6 (8) | 2 (1-7) | %16,7 | **<0,001** |
| **≥ÇİKY elde edilen hastalarda OKHN 2.ay MKH (n=41)** | | | | |
| Negatif | 38 (92,7) | Ulaşılamadı. | %95,2 | |
| Pozitif | 3 (7,3) | 8 (4-12) | %66,7 | **0,01** |
| **≥ÇİKY elde edilen hastalarda OKHN 2.ay PET (n=56)** | | | | |
| PET negatif | 32 (56,4) | Ulaşılamadı. | %79,1 | |
| PET'te rezidü metabolik aktivite | 24 (43,6) | 27 (2-87) | %27,9 | 0,05 |
| **≥ÇİKY elde edilen hastalarda OKHN 2.ay; (n=72)** | | | | |
| PET ve MKH negatif | 49 (68,1) | Ulaşılamadı. | %77,5 | |
| PET ve/veya MKH pozitif | 23 (31,9) | 27 (2-87) | %26,1 | **0,04** |

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

| | ***Hasta grubu (n=107)*** |
|---|---|
| Yaş, ortanca (en düşük-en yüksek), yıl | 62 (30-77) |
| Kadın, n (%) | 52 (48,6) |
| Erkek, n (%) | 55 (51,4) |
| ISS Evre 3, n(%) | 46 (43,0) |
| R-ISS Evre 3, n/N (%) | 23/80 (28,7) |
| IMWG Yüksek risk, n/N (%) | 21/80 (26,2) |
| İlik dışı hastalık, n(%) | 29 (27,1) |
| Böbrek tutulumu, n(%) | 17 (15,9) |
| VCD rejimi alan hastalar, n(%) | 64 (59,8) |
| VRD rejimi alan hastalar, n(%) | 26 (24,3) |
| 2 sıra tedavi alan hastalar | 17 (15,9) |
| OKHN öncesi ≥ÇİKY elde edilen hastalar, n(%) | 53 (49,5) |
| OKHN 2. ay ≥ÇİKY elde edilen hastalar, n(%) | 77 (72) |

**Tablo 2.** OKHN 2. ayda ≥ ÇİKY elde edilen hastalarda PET ve kemik iliği MKH

| ***(n/%)*** | ***Kemik iliği MKH (n=41)*** | | ***PET (n=56)*** | |
|---|---|---|---|---|
| | negatif | pozitif | negatif | pozitif |
| Sıkı tam yanıt | 16 (100) | 0 (0) | 11(100) | 0 (0) |
| Tam yanıt | 12 (80) | 3 (20) | 15 (46,8) | 17 (53,2) |
| Çok iyi kısmi yanıt | 10 (100) | 0 (20) | 6 (46,1) | 7 (53,9) |
| p | p>0,05 | | p=0.02 | |

## Erişkin Akut Lösemiler

**SS-43** **Referans Numarası: 345**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### RELAPS/REFRAKTER B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN VE BLİNATUMOMABIN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

**Fatma Temiz[1], Hakan Oral[2], Tansuhan Çetiner[3], Semih Con[4], Fatma Keklik Karadağ[5], Fatma Aykaş[6], Ahmet Kürşad Güneş[7], Tuğrul Elverdi[8], İnci Alacacıoğlu[9], Hakkı Onur Kırkızlar[10], Mehmet Turgut[11], Asu Fergün Yılmaz[1], Hayrunnisa Albayrak[4], Vildan Özkocaman[12], Fahri Özkalemtaş[12], Filiz Vural[5], Volkan Karakuş[6], Tayfur Toptaş[1], Ünal Ataş[3], Orhan Kemal Yücel[3], Ümit Yavuz Malkan[2], Işık Atagündüz[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[7]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[9]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[10]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[11]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[12]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Relaps/refrakter akut lenfoblastik lösemi (R/R ALL), konvansiyonel kurtarma tedavileri ile sınırlı yanıt ve sağkalım oranlarına sahip, tedavisi güç bir klinik tablodur. Son yıllarda hedefe yönelik immünoterapilerin kullanıma girmesi, özellikle B-hücreli ALL'de tedavi yaklaşımını önemli ölçüde değiştirmiştir. İnotuzumab ozogamisin (InO), sitotoksik kalikeamisin türevi ile konjuge edilmiş, CD22'yi hedefleyen monoklonal bir antikor olup R/R B-ALL'de yüksek remisyon oranları ve standart kemoterapiye kıyasla sağkalım avantajı sağlamaktadır.[1] Blinatumomab ise B-lenfoblastlar üzerindeki CD19 ile sitotoksik T hücreleri üzerindeki CD3'ü eş zamanlı olarak hedefleyen bispesifik bir T-hücresi bağlayıcı antikor olup, R/R B-ALL'de standart kemoterapiye kıyasla daha yüksek remisyon oranları ve daha uzun genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.[2] Bu ajanlar, remisyon sağlanmasının yanı sıra uygun hastaların allojenik hematopoietik kök hücre nakline ulaştırılmasında da önemli bir rol oynamaktadır.

**Yöntem:** Türkiye'den 12 merkezin katıldığı bu retrospektif çalışmaya, Mart 2019–Nisan 2026 tarihleri arasında blinatumomab veya InO tedavisi alan relaps/refrakter B-ALL hastaları dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sitogenetik risk faktörleri, tedavi yanıtı, allojenik hematopoetik kök hücre nakline (AHKHN) köprü oranı, sağkalım ve tedavi ilişkili advers olaylar değerlendirildi. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle, prognostik faktörler Cox regresyonu; tedavi yanıtı ile ilişkili faktörler Firth lojistik regresyon ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 86 R/R B-ALL hastası dahil edildi. Hastaların 65'inde blinatumomab, 28'inde InO kullanılmış olup, sekiz hasta farklı zamanlarda her iki ajanı da aldı. Tedavi başlangıcındaki medyan yaş blinatumomab kohortunda 32,3, InO kohortunda 33,4 yıl idi. Primer refrakter hastalık öyküsü blinatumomab kohortunda %27,7, InO kohortunda %29,6 mevcuttu (Tablo 1). Blinatumomab 49 hastada aktif hastalık sırasında, 15 hastada tam remisyon (CR) döneminde başlanmıştı. InO ise 26 hastada aktif hastalık, iki hastada CR döneminde başlandı (Şekil 1). Aktif hastalıkla tedavi edilen inotuzumab kohortu daha yoğun ön tedavi almıştı ve başlangıç kemik iliği blast yükü blinatumomab kohortuna göre daha yüksekti (medyan %80'e karşı %51,5). Aktif hastalıkla blinatumomab başlanan hastalarda CR/CRi yanıt oranı %55,1 (27/49), minimal kalıntı hastalık (MRD) negatiflik oranı %69,2 (9/13) idi (Tablo 2). Medyan genel sağkalım (OS) 11,1 ay (%95 GA 5,8–17,6) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde blinatumomabın daha ileri kurtarma basamağında kullanılması daha kısa OS ile bağımsız olarak ilişkiliydi (HR 2,85; %95 GA 1,11–7,32; p=0,030). Başlangıç kemik iliği blast oranındaki her %10'luk artış da daha kısa OS yönünde ilişki gösterdi ancak istatistiksel anlamlılık sınırındaydı (HR 1,12; %95 GA 1,00–1,26; p=0,061). Yanıtlı hastalarda medyan relapssız sağkalım (RFS) 11,1 ay (%95 GA 4,1–ulaşılamadı) idi. Çok değişkenli RFS analizinde ileri kurtarma basamağında tedavi (HR 3,84; %95 GA 1,14–12,93; p=0,030) ve başlangıç kemik iliği blast oranındaki her %10'luk artış (HR 1,29; %95 GA 1,09–1,53; p=0,003) daha kısa RFS ile ilişkili bulundu.

Aktif hastalıkla inotuzumab başlanan hastalarda CR/CRi yanıt oranı %73,1 (19/26), yanıtlı hastalarda MRD-negatiflik oranı %77,8 (7/9) idi. Çok değişkenli analizde tedavi basamağı veya başlangıç kemik iliği blast yükü ile yanıt arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı. Medyan OS 6,1 ay (%95 GA 2,7–12,3), medyan RFS ise 1,9 ay (%95 GA 1,1–4,4) idi. Daha ileri kurtarma basamağında inotuzumab kullanımı daha kısa OS yönünde belirgin bir eğilim göstermekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (HR 3,85; %95 GA 0,85–17,49; p=0,080). RFS için de çok değişkenli analizde bağımsız bir başlangıç belirleyicisi saptanmadı. Aktif hastalıkta yanıt elde edilen hastaların blinatumomab sonrası 16/27'si (%59,3), inotuzumab sonrası 7/19'u (%36,8) relaps gelişmeden allo-HKHN'ye köprülenebildi. Tedaviye CR döneminde başlanan hastalarda allo-HKHN'ye köprü oranı blinatumomab için 9/15 (%60), inotuzumab için 2/2 (%100) idi. Herhangi bir derece ≥3 advers olay blinatumomab kohortunda 45/65 (%69,2), inotuzumab kohortunda 22/28 (%78,6) hastada görüldü. Blinatumomabın üçüncü kürü sırasında bir hasta derece 5 sitokin salınım sendromu nedeniyle kaybedildi. InO tedavisi alan hastanın ikisinde (%7,4) venooklüzif hastalık gelişti; bir hastanın ölüm nedeni venooklüzif hastalık olarak kaydedildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda blinatumomab ve InO ile elde edilen CR/CRi yanıt oranları, pivotal çalışmalar ve gerçek yaşam serilerinde bildirilen sonuçlarla genel olarak uyumluydu. Blinatumomab ile %55,1 olarak saptanan yanıt oranı TOWER çalışmasında bildirilen %44'lük oranın üzerinde, InO ile saptanan %73,1'lik yanıt oranı ise INO-VATE çalışmasında bildirilen %73,8–80,7 aralığındaki sonuçlarla benzerdi. Benzer şekilde, gerçek yaşam serilerinde de blinatumomab ile yaklaşık %48–63, inotuzumab ile %82–90 düzeylerinde remisyon oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, gerçek yaşam koşullarında yanıt elde edilmesinin tek başına uzun süreli hastalık kontrolü sağlamadığı görüldü. Özellikle blinatumomab kohortunda tedavinin ileri kurtarma basamaklarında uygulanması daha kısa OS ile, ileri kurtarma basamağı ve yüksek başlangıç blast yükü ise daha kısa RFS ile bağımsız olarak ilişkiliydi. İnotuzumab kohortunda da ileri kurtarma basamağında kullanım daha kısa OS yönünde bir eğilim gösterdi. Bu bulgular, R/R B-ALL'de hedefe yönelik tedavilerin hastalık yükü artmadan ve tedavi seçenekleri tüketilmeden daha erken dönemde kullanılmasının önemini desteklemektedir. Her iki ajan da önemli oranda hastanın allo-HKHN'ye ulaştırılmasını sağlarken, blinatumomab ile nadir ancak fatal CRS ve inotuzumab ile VOD riski, tedavi seçimi ve izleminde ajanlara özgü toksisitelerin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** B-hücreli akut lenfoblastik lösemi, blinatumomab, inotuzumab ozogamisin, relaps/refrakter hastalık, gerçek yaşam verileri, allojenik hematopoietik kök hücre nakli.

**Kaynaklar**

1. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783.
2. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753. doi:10.1056/NEJMoa1509277.
3. Badar T, Szabo A, Advani A, et al. Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with blinatumomab. Blood Adv. 2020;4(10):2308-2316. doi:10.1182/bloodadvances.2019001381.
4. Papayannidis C, Petracci E, Zappasodi P, et al. INO-CD22: A multicenter, real-world study of inotuzumab ozogamicin safety and effectiveness in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2025;131(7):e35820. doi:10.1002/cncr.35820.

**Tablo 1.** Blinatumomab ve inotuzumab ozogamisin ile tedavi edilen hastaların başlangıç klinik ve hastalık özellikleri

| *Özellik* | *Blinatumomab (n=65)* | *Inotuzumab (n=28)* |
|---|---|---|
| Tanı yaşı, medyan (IQR), yıl | 30.9 (22.2–51.9) | 32.3 (23.5–41.0) |
| İndeks tedavi başlangıç yaşı, medyan (IQR), yıl | 32.3 (25.6–52.9) | 33.4 (25.4–44.5) |
| Kadın cinsiyet, n (%) | 29 (44.6) | 11 (39.3) |
| Ph/BCR::ABL1 pozitifliği, n/N (%) | 12/63 (19.0) | 7/26 (26.9) |
| Primer refrakter hastalık öyküsü, n (%) | 18 (27.7) | 8 (28.6) |
| Önceden allo-HCT, n (%) | 15 (23.1) | 7 (25.0) |
| Önceden InO kullanımı, n (%) | 1 (1.5) | — |
| Önceden blinatumomab kullanımı, n (%) | — | 7 (25.0) |
| İndeks tedavi başlangıcındaki hastalık durumu | | |
| Aktif hastalık, n (%) | 49 (75.4) | 26 (92.9) |
| Tam remisyon, n (%) | 15 (23.1) | 2 (7.1) |
| İndeks tedavi başlangıcında aktif hastalığı olan hastaların özellikleri | Blinatumomab (n=49) | Inotuzumab (n=26) |
| Birinci kurtarma, n (%) | 17 (34.7) | 6 (23.1) |
| İkinci kurtarma, n (%) | 28 (57.1) | 11 (42.3) |
| Üçüncü veya daha ileri kurtarma, n (%) | 4 (8.2) | 9 (34.6) |
| Ekstramedüller ve/veya SSS tutulumu, n/N (%) | 7 (14.3) | 5/20 (25.0) |
| Kemik iliği blast oranı, medyan (IQR), % | 51.5 (16.2–80), n=42 | 80 (59–90), n=24 |
| Kemik iliği blast oranı ≥%50, n/N (%) | 22/42 (52.4) | 19/24 (79.2) |
| Prefaz, n (%) | 19 (38.8) | 12 (46.2) |
| Eş zamanlı TKI kullanımı, n/N (%) | 5/7 (71.4) | 4/7 (57.1) |

**Tablo 2.** Blinatumomab ve inotuzumab ozogamisin sonrası tedavi yanıtı ve klinik sonuçlar

| | *Blinatumomab* | *İnotozumab ozogamisin* |
|---|---|---|
| Tedavi yanıtı | | |
| CR/CRi, n/N (%) | 27/49 (55.1) | 19/26 (73.1) |
| Değerlendirilebilir yanıt veren hastalarda MRD negatifliği, n/N (%) | 9/13 (69.2) | 7/9 (77.8) |
| Allo-HCT | | |
| Yanıt veren hastalarda allo-HCT'ye köprüleme, n/N (%) | 16/27 (59.3) | 7/19 (36.8) |
| Genel sağkalım | | |
| Medyan OS, ay (%95 GA) | 11.1 (5.8–17.6) | 6.1 (2.7–12.3) |
| 6 aylık OS, % (%95 GA) | 62.5 (49.0–73.3) | 51.0 (30.9–68.0) |
| 12 aylık OS, % (%95 GA) | 47.9 (34.6–60.0) | 35.3 (17.9–53.2) |
| Relapssız sağkalım | | |
| Medyan RFS, ay (%95 GA) | 11.1 (4.1–NR) | 1.9 (1.1–4.4) |
| 6 aylık RFS, % (%95 GA) | 62.9 (40.7–78.7) | 24.6 (8.1–45.6) |
| 12 aylık RFS, % (%95 GA) | 49.9 (28.9–67.8) | 18.4 (4.8–39.0) |

■ Erişkin Akut Lösemiler

## SS-44 Referans Numarası: 439

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KLİNİK KARAR SÜREÇLERİNİ DESTEKLEMEYE YÖNELİK UZUN OKUMALI NPM1 TARAMA PROTOKOLÜNÜN GELİŞTİRİLMESİ

**Eylül Aydın[1], Karen Telciyan[1], Alper Akkuş[1,2], Özkan Özdemir[1,3], Ant Uzay[4,5], İlayda Şahin[6], Özden Hatırnaz Ng[2,3], Uğur Özbek[7]**

*[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Doktora Programı, İstanbul/türkiye*
*[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul/türkiye*
*[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul/türkiye*
*[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul/türkiye*
*[5]Acıbadem Atakent Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul/türkiye*
*[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Doktora Programı, İstanbul/türkiye*
*[7]İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir/türkiye*

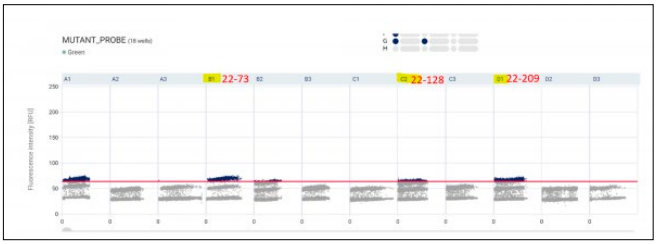
**Amaç:** Akut miyeloid lösemide (AML) *NPM1* mutasyon durumu, hastalığın moleküler sınıflandırılması ve risk değerlendirmesi açısından klinik öneme sahiptir. Bilinen mutasyon bölgelerine odaklanan hedefe özgü testlere karşılık, genin tamamını kapsayan ölçeklenebilir yaklaşımlar daha kapsamlı bir değerlendirme sağlayabilir. Bu çalışmada, *NPM1* genine yönelik Oxford Nanopor Teknolojileri (*Oxford Nanopore Technologies, ONT*) platformu temelli kurum içinde geliştirilen uzun okuma protokolünün uygulanabilirliğinin ve çoklu örnek kapasitesinin değerlendirilmesi ile saptanan varyantların dijital PCR (dPCR) yöntemiyle doğrulanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 35 AML hastası dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur alınmış, örnekler ACU Biyobanka örnek işleme yönrtemlerine uygun biçimde arşivlenmiş ve çalışma ATADEK-2022/12 numaralı etik kurul onayı kapsamında yürütülmüştür. Hedefli uzun okumalı dizileme alt grubuna, yeterli miktar ve kalitede DNA örneği bulunan ve karşılaştırmalı moleküler değerlendirme yapılabilmesi adına kısa okumalı RNA dizileme verisi mevcut olan 13 olgu seçilmiştir. *NPM1* geninin tamamının taranabilmesi için yaklaşık 5-6 kb uzunluğunda ardışık amplikonlarla hedef zenginleştirmesi sağlayan sekiz primer çiftine dayalı, kurum içinde geliştirilmiş ONT uzun okuma protokolü kullanılmıştır. Üç örnekli pilot çalışmanın ardından, DNA miktarı ve kalitesi uygun 13 olgu barkodlanıp havuzlanarak aynı MinION kartuş (*flowcell*) koşumunda eş zamanlı olarak dizilenmiş ve baz çağırma uygulanmıştır. Varyant çağırma ve anotasyon Clair3, Sniffles2, VEP v115 ve AnnotSV kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uzun okumalı dizilemeyle saptanan *NPM1* Tip A varyantları, mutasyon-spesifik dPCR yöntemiyle doğrulanmıştır.

**Bulgular:** Üç örnekli pilot uygulamada *NPM1* genini kapsayan değerlendirmeye uygun dizileme verisi elde edilmiştir. Pilot örnekleri de içeren ikinci çalışmada toplam 13 olgu tek bir koşumda eş zamanlı analiz edilmiş ve örneklerin tamamında değerlendirmeye uygun veri üretilmiştir. Bu koşumda toplam 246.497 kaliteli okuma ve 4.425 bp N50 değeri elde edilmiş; barkod başına ortalama yaklaşık 18.960 okuma üretilmiştir. Analiz edilen 13 olgunun üçünde [%23,1; bc02 (22-128), bc06 (22-73) ve bc08 (22-209)] patojenik *NPM1* ekzon 12 Tip A varyantı (c.860_863dup; p.Trp288CysfsTer12; rs587776806) saptanmıştır. Uzun okumalı dizilemeyle belirlenen varyantlar, üç olgunun tamamında mutasyon-spesifik dPCR ile doğrulanmıştır. Bu kapsamda, *NPM1* Tip A sınıflaması açısından uzun okumalı dizileme ve dPCR sonuçları tüm örneklerde uyumlu bulunmuş(13/13; %100); üç olgu pozitif, diğer 10 olgu negatif/arka plan düzeyinde değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Çalışma kapsamında, kurum içinde geliştirilen hedefli uzun okuma protokolünün *NPM1* geninin tamamının çoklu örnek formatında taranmasına olanak sağladığı ve saptanan Tip A varyantlarının dPCR ile doğrulanabildiği gösterilmiştir. Elde edilen dizileme kapasitesi, platformun hem bir genin geniş hasta gruplarında eş zamanlı olarak taranması hem de tek bir hastada birden fazla klinik hedefi içeren AML panellerinin geliştirilmesi için uygun bir altyapı sunduğunu düşündürmektedir. Bu altyapının daha yüksek kapasiteli platformlar ve PCR içermeyen doğal (*native*) DNA dizileme iş akışlarıyla genişletilmesi, genetik varyantların, yapısal değişikliklerin ve metilasyon örüntülerinin bütünleşik biçimde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, uzun okumalı dizileme, Oxford Nanopore Technologies, NPM1, dPCR, klinik moleküler tanı, gen tarama




**Şekil 1.** Uzun okumalı dizilemeyle NPM1 Tip A pozitif bulunan olgularda mutant-spesifik dPCR sinyal dağılımı. bc02 (22-128), bc06 (22-73) ve bc08 (22-209) örneklerinde mutant sinyal eşik üzerinde kümelenmiş; diğer örneklerde sinyal negatif/arka plan düzeyinde bulunmuştur. NPM1 Tip A sınıflaması, uzun okumalı dizileme ve dPCR arasında tüm örneklerde uyumludur (13/13).

**Tablo 1.** Hedefli uzun okumalı NPM1 taramasının çoklu örnek performansı ve dPCR doğrulama sonuçları

| ***Değerlendirilen Gösterge*** | ***Sonuç*** |
|---|---|
| Ana AML kohortu | 35 hasta |
| Uzun okumalı dizileme alt grubu | 13 olgu |
| Hedef gen tarama tasarımı | NPM1 geninin tamamı; 8 primer çifti; yaklaşık 5-6 kb ardışık amplikonlar |
| Çoklu örnek koşumu | 13 barkodlanmış ve havuzlanmış örneğin aynı MinION koşumunda eş zamanlı dizilenmesi |
| Dizileme çıktısı | 246.497 kaliteli okuma; 4.425 bp N50; barkod başına ortalama yaklaşık 18.960 okuma |
| NPM1 Tip A pozitifliği | 3/13 (%23,1) |
| Pozitif olgular | bc02 (22-128), bc06 (22-73), bc08 (22-209) |
| Uzun okuma-dPCR uyumu | 13/13 (%100) |

■ Erişkin Akut Lösemiler

## SS-45 Referans Numarası: 629

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### İNTENSİF KEMOTERAPİ VE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AZASİTİDİN-VENETOKLAKS VE DESİTABİN-VENETOKLAKS İLE İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: İKİ MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Beray Eren[1], Şeyma Yıldız[1], Beyza Oluk[1], Emel Merve Yenihayat[1], Emine Merve Savaş[2], Ahmet Şeyhanlı[2], Zeynep Arzu Yeğin[2], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2]**

*[1]Kocaeli Şehir Hastanesi*
*[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*

Akut myeloid lösemi (AML), erişkinlerde en sık görülen akut lösemidir ve özellikle ileri yaşta görülme sıklığı artmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı 65 yaşın üzerindedir ve ileri yaş, eşlik eden komorbiditeler ile kötü performans durumu nedeniyle standart yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun değildir. Bu durum toksisitesisi az ve etkin alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur. Bu hasta grubunda uzun yıllar düşük yoğunluklu tedaviler ve hipometilleyici ajanlar (azasitidin veya desitabin) temel tedavi seçeneklerini oluşturmuştur. Venetoclax, antiapoptotik BCL-2 proteinini inhibe eden seçici bir ajandır ve hipometilleyici ajanlarla kombine kullanımıyla AML tedavisinde önemli bir değişikliği oluşturmuştur. VIALE-A çalışması, Azasitidin-Venetoklaks kombinasyonunun tek başına Azasitidin'e göre tam remisyon oranlarını ve genel sağkalımı anlamlı olarak artırdığını göstermiş; bu kombinasyon günümüzde yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında standart tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Bununla birlikte Decitabine-Venetoclax kombinasyonu da günlük klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmakta ve çeşitli faz II çalışmalar ile gerçek yaşam serilerinde benzer etkinlik bildirilmektedir. Ancak Desitabin-Venetoklaks ile Azasitidin-Venetoklaks

kombinasyonlarını doğrudan karşılaştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut retrospektif analizlerde iki hipometilleyici ajan arasında yanıt oranları, toksisite ve sağkalım açısından belirgin üstünlük gösterilememiş olmakla birlikte, karşılaştırmalı gerçek yaşam verilerinin yer aldığı çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca yayınların önemli bir kısmı relaps/refrakter AML popülasyonunu içermektedir.

**Yöntem:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Kocaeli Şehir Hastanesi'nde 2019-2026 yılları arasında AML tanısı almış, intensif tedaviye ve allojeneik kök hücre nakline uygun olmayan 82 hastanın [ortanca yaş: 75 (53-90) yıl; erkek/kadın: 53/29] verileri geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Toplam 42 (%51.2) hastaya Desitabin-Venetoklaks (Dec-Ven), 40 (%48.8) hastaya Azasitidin-Venetoklaks (Aza-Ven) tedavisi verildi. Tüm kohortta ortanca yaş 75 (53–90) yıl olup, Dec-Ven ve Aza-Ven gruplarında sırasıyla 75 (66–89) ve 74.5 (53–90) yıl idi. Cinsiyet, MDS'den transformasyon, sitogenetik risk ve ECOG performans durumu dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Uygulanan ortanca tedavi kürü sayısı tüm kohortta 2 (1–26) iken, Dec-Ven grubunda 3.5 (1–26), Aza-Ven grubunda 2 (1–17) olarak saptandı ve Dec-Ven grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.032).

Moleküler ve sitogenetik özelliklerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. İncelenen anomaliler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. NPM1 mutasyonu Aza-Ven grubunda daha sık görülmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılık sınırında kaldı [Dec-Ven %2.4, Aza-Ven %15.0; p=0.054].

Sitopeni iyileşme süreleri değerlendirildiğinde, mutlak nötrofil sayısının $\geq 0.5 \times 10^9$/L'ye ulaşma süresi Dec-Ven ve Aza-Ven gruplarında sırasıyla 34 (14-55) ve 33 (20-46) gün (p=1.000), $\geq 1.0 \times 10^9$/L'ye ulaşma süresi 29 (21-58) ve 37 (23-59) gün (p=0.138) idi. Trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9$/L'ye ulaşma süresi sırasıyla 22 (11-37) ve 33 (13-63) gün (p=0.056), $\geq 100 \times 10^9$/L'ye ulaşma süresi ise 22 (13-45) ve 31.5 (14-69) gün (p=0.092) olarak saptandı. Grade ≥3 hematolojik toksisite, Dec-Ven grubunda Aza-Ven grubuna göre daha sık görüldü (%97.6 vs. %77.5; p=0.006). Grade ≥3 trombositopeni de Dec-Ven grubunda daha yüksek orandaydı (%81.0 vs. %60.0; p=0.037). Grade ≥3 non-hematolojik toksisite, Dec-Ven grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi (%69.0 vs. %40.0; p=0.008).

İzlem süresince mortalite Dec-Ven grubunda %88.1 (37/42), Aza-Ven grubunda ise %70.0 (28/40) olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.043). Bununla birlikte, Kaplan–Meier sağkalım analizinde (OS) Dec-Ven grubunda 136 gün, Aza-Ven grubunda 135 gün olup, iki grup arasında OS açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.857). Benzer şekilde, Kaplan–Meier analizinde relapssız sağkalım (RFS) açısından da Dec-Ven ve Aza-Ven grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.440).

**Sonuç/Tartışma:** Ülkemizde intensif tedaviye uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında Decitabine-Venetoclax ve Azasitidin-Venetoclax tedavilerini karşılaştıran gerçek yaşam verisi bulunmamaktadır. Bu iki merkezli gerçek yaşam analizinde, intensif kemoterapi ve hematopoietik kök hücre nakline uygun olmayan AML hastalarında Dec-Ven ve Aza-Ven ile benzer OS ve RFS sonuçları elde edildi. Buna karşılık Dec-Ven grubunda grade ≥3 hematolojik toksisite, özellikle trombositopeni ve grade ≥3 non-hematolojik toksisite daha sık görüldü. Dec-Ven grubunda uygulanan kür sayısının daha yüksek olması, gözlenen toksisite farkının yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Çalışmanın retrospektif tasarımı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve bazı sonlanımların yalnızca değerlendirilebilir hastalarda analiz edilmiş olması sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bulgularımız, iki rejim arasında belirgin bir sağkalım üstünlüğü göstermemekle birlikte Aza-Ven'in daha düşük grade ≥3 toksisite oranlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemin doğrulanması ve hasta alt gruplarında optimal hipometilleyici ajan seçiminin belirlenmesi için daha geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi; Venetoklaks; Azasitidin; Desitabin; Gerçek yaşam verileri

**Kaynaklar**

1) Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. Blood. 2022;140:1345–1377.

2) Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2018;392:593–606.

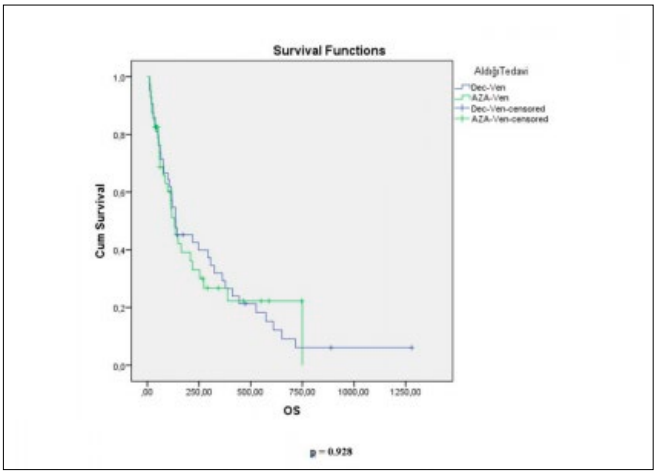
3) Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with AML. J Clin Oncol. 2010;28:562–569.

4) Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter randomized study of decitabine versus supportive care or low-dose cytarabine in older patients with newly diagnosed AML. J Clin Oncol. 2012;30:2670–2677.

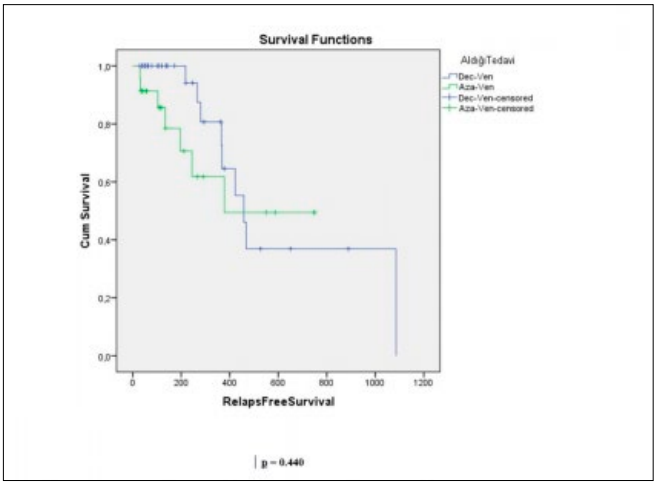
5) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383:617–629.

6) DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve elderly patients with AML. Blood. 2019;133:7–17.

7) Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus azacitidine for previously untreated acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the VIALE-A study. J Clin Oncol. 2023.




**Şekil 1.** Dec-Ven ve Aza-Ven gruplarında genel sağkalım (OS) için Kaplan-Meier eğrileri




**Şekil 2.** Dec-Ven ve Aza-Ven gruplarında relapssız sağkalım (RFS) için Kaplan-Meier eğrileri

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin gruplara göre dağılımı

| | Tüm Hastalar n = 82 | Dec-Ven n = 42 | Aza-Ven n = 40 | p |
|---|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) [ortanca (aralık)] | 75 (33-90) | 75 (66-89) | 74.5 (33-90) | 0.322 |
| Cinsiyet | | | | |
| - Erkek | 53 (64.6) | 29 (69) | 24 (60) | 0.395 |
| - Kadın | 29 (35.4) | 13 (31) | 16 (40) | |
| MDS transformasyonu [n (%)] | 39 (47.6) | 20 (47.6) | 19 (47.5) | 0.991 |
| Sitogenetik Risk [n (%)] | | | | |
| Düşük risk | 10 (12.2) | 3 (7.1) | 7 (17.5) | 0.359 |
| Standart risk | 48 (58.5) | 26 (61.9) | 22 (55) | |
| Yüksek risk | 24 (29.3) | 13 (31) | 11 (27.5) | |
| ECOG [n(%)] | | | | |
| 0-1 | 18 (22.0) | 10 (23.8) | 8 (20.0) | 0.809 |
| 1 | 30 (36.6) | 14 (33.3) | 16 (40.0) | |
| 3-4 | 34 (41.5) | 18 (42.9) | 16 (40.0) | |
| İndüksiyon yanıtı [n(%)] | | | | |
| CR | 29 (43.9) | 16 (44.4) | 13 (43.3) | 0.897 |
| CRi | 9 (13.6) | 5 (13.9) | 4 (13.3) | |
| CRh | 8 (12.1) | 6 (16.7) | 2 (6.7) | |
| Refrakter | 14 (21.2) | 4 (11.1) | 10 (33.3) | |
| Kanıtı yanıt | 6 (9.1) | 5 (13.9) | 1 (3.3) | |
| Kür Sayısı [ortanca (aralık)] | 2 (1-26) | 3.5 (1-26) | 2 (1-17) | **0.032** |
| MNS ≥0.5 × 10⁹/L'ye ulaşma süresi, gün [ortanca (aralık)] | 34 (14-55) | 34 (14–55) | 33 (20–48) | 1.000 |
| MNS ≥1.0 × 10⁹/L'ye ulaşma süresi, gün [ortanca (aralık)] | 34 (21-59) | 29 (21–58) | 37 (23–59) | 0.138 |
| Trombosit ≥50 × 10⁹/L'ye ulaşma süresi, gün [ortanca (aralık)] | 22 (11-83) | 22 (11–37) | 33 (13–83) | 0.056 |
| Trombosit ≥100 × 10⁹/L'ye ulaşma süresi, gün [ortanca (aralık)] | 25 (13-89) | 22 (13–45) | 31.5 (14–89) | 0.092 |
| Primer refrakter [n(%)] | 16 (23.5) | 6 (16.2) | 10 (32.3) | 0.125 |
| Mortalite [n(%)] | 65 (79.3) | 37 (88.1) | 28 (70) | **0.043** |
| İzlem süresi (gün) [ortanca (aralık)] | 119 (10-1279) | 137 (10-1279) | 111 (12-750) | 0.212 |
| Relapssız izlem süresi | 146 (28-1086) | 195 (28-1086) | 134.5 (30-750) | 0.286 |

**Tablo 2.** Moleküler ve Sitogenetik Özelliklerin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

| Moleküler / sitogenetik özellik | Tüm hastalar (n=82) | Dec-Ven (n=42) | Aza-Ven (n=40) |
|---|---|---|---|
| del(5q) [n (%)] | 15 (18.3) | 7 (16.7) | 8 (20.0) |
| TP53 [n (%)] | 8 (9.8) | 2 (4.8) | 6 (15.0) |
| del(7q) [n (%)] | 7 (8.5) | 4 (9.5) | 3 (7.5) |
| FLT3-ITD [n (%)] | 7 (8.5) | 5 (11.9) | 2 (5.0) |
| NPM1 mutasyonu [n (%)] | 7 (8.5) | 1 (2.4) | 6 (15.0) |
| Trizomi 8 (+8) [n (%)] | 6 (7.3) | 1 (2.4) | 5 (12.5) |
| del(20q) [n (%)] | 4 (4.9) | 1 (2.4) | 3 (7.5) |
| WT1 pozitifliği/ekspresyonu [n (%)] | 3 (3.7) | 1 (2.4) | 2 (5.0) |
| Inv (3) [n (%)] | 3 (3.7) | 0 (0.0) | 3 (7.5) |
| DNMT3A mutasyonu [n (%)] | 3 (3.7) | 1 (2.4) | 2 (5.0) |
| SRSF2 mutasyonu [n (%)] | 2 (2.4) | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| IDH1 mutasyonu [n (%)] | 2 (2.4) | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| IDH2 mutasyonu [n (%)] | 2 (2.4) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| CALR mutasyonu [n (%)] | 2 (2.4) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Monozomi 7 (-7) [n (%)] | 2 (2.4) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| 11q23/KMT2A [n (%)] | 2 (2.4) | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| RUNX1 mutasyonu [n (%)] | 1 (1.2) | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| JAK2 mutasyonu [n (%)] | 1 (1.2) | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| TET2 mutasyonu [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| ASXL1 mutasyonu [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| CEBPA mutasyonu [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| del(11q) [n (%)] | 1 (1.2) | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| Monozomi 5 (-5) [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Trizomi 7 (+7) [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| t(8;21) [n (%)] | 1 (1.2) | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| Kompleks karyotip [n (%)] | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |

**Tablo 3.** Grade ≥3 toksisiteler ve erken mortalitenin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

| Toksisite | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Toksisite türü | Tüm hastalar (n = 82) | Dec-Ven (n = 42) | Aza-Ven (n = 40) | p |
| **Hematolojik toksisite, grade ≥3 – n (%)** | | | | |
| Herhangi bir hematolojik toksisite | 72 (87.8) | 41 (97.6) | 31 (77.5) | **0.006** |
| Anemi | 37 (45.1) | 20 (47.6) | 17 (42.5) | 0.641 |
| Trombositopeni | 58 (70.7) | 34 (81.0) | 24 (60.0) | **0.037** |
| Nötropeni | 61 (74.4) | 33 (78.6) | 28 (70.0) | 0.374 |
| **Non-hematolojik toksisite, grade ≥3 – n (%)** | | | | |
| Herhangi bir non-hematolojik toksisite | 45 (54.9) | 29 (69.0) | 16 (40.0) | **0.008** |
| Febril nötropeni (Septik şok olmaksızın) | 12 (14.6) | 8 (19.0) | 4 (10.0) | 0.247 |
| Enfeksiyon | 26 (31.7) | 13 (31.0) | 13 (32.5) | 0.880 |
| Septik şok | 35 (42.7) | 22 (52.4) | 13 (32.5) | 0.069 |
| Tümör lizis sendromu (TLS) | 2 (2.4) | 1 (2.4) | 1 (2.5) | 1.000 |
| Transaminaz yüksekliği | 1 (1.2) | 1 (2.4) | 0 (0.0) | 1.000 |
| Döküntü/alerjik reaksiyon | 2 (2.4) | 1 (2.4) | 1 (2.5) | 1.000 |
| Erken mortalite – n (%) | | | | |
| 30 gün içinde mortalite | 12 (14.6) | 6 (14.3) | 6 (15.0) | 0.927 |
| 60 gün içinde mortalite | 20 (24.4) | 10 (23.8) | 10 (25.0) | 0.900 |

## Erişkin Akut Lösemiler

**SS-46** **Referans Numarası: 615**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### KARMA FENOTİPLİ AKUT LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SONUÇLARI: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARŞILAŞTIRMALI TEK MERKEZ ANALİZİ

**Aybüke İrem Semizer[1], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Şeyma Yıldız[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt [1], Münci Yağcı[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Karma fenotipli akut lösemi (MPAL) miyeloid ve lenfoid serilere ait immünfenotipik özelliklerin bir arada bulunduğu, nadir ve biyolojik olarak heterojen bir akut lösemi grubudur. Tanısal kriterlerde zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler ve hastalığın nadir görülmesi nedeniyle optimal tedavi yaklaşımı ve uzun dönem klinik sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada erişkin MPAL hastalarının demografik, klinik, immünfenotipik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi ve tedavi sonuçlarının benzer özelliklere sahip akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** 2010–2026 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan toplam 569 erişkin akut lösemi hastasına ait tanı anı akım sitometri raporları retrospektif olarak değerlendirildi. EGIL kriterlerine göre MPAL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların güncel WHO MPAL kriterlerini karşılama durumu ayrıca değerlendirilerek bir alt grup olarak analiz edildi. Klinik sonuçların karşılaştırılması amacıyla aynı dönemde takip edilen ALL hastaları arasından yaş ve cinsiyet dağılımı, B/T hücresel alt tipi ve kayıtlı BCR::ABL1 pozitifliği açısından karşılaştırılabilir 68 hasta yaklaşık 2:1 oranında karşılaştırma grubu olarak seçildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve sağkalım sonuçları analiz edildi.

**Bulgular:** EGIL kriterlerine göre 31 hasta MPAL olarak sınıflandırıldı; tüm akut lösemi kohortunda MPAL sıklığı %5.4, güncel WHO kriterlerine göre MPAL sıklığı ise %3.2 olarak saptandı. Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Genetik veri 16 hastada (%51.6) mevcuttu. Tüm MPAL kohortunda BCR::ABL1 p190 pozitifliği 7 hastada (%22.6) saptandı. Birinci basamakta 27 hasta (%87.1) ALL bazlı tedavi aldı; bunların 24'ünde Hyper-CVAD, 3'ünde BFM bazlı rejimler kullanılırken, 4 hasta (%12.9) AML bazlı 7+3 rejimi ile tedavi edildi. MPAL grubunda ilk basamak tam yanıt oranları ALL ve AML bazlı rejimler arasında anlamlı farklılık göstermedi [17/25 (%68) vs. 3/4 (%75); p=1.000]. ALL bazlı tedavi alan hastalarda medyan sağkalım AML bazlı tedavi alanlara göre daha yüksek olmakla birlikte (55.4 ay (%95 GA;18.0-) ve 45 ay (11.9-52.1)] fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.25).

**Karşılaştırma grubu, yaş, cinsiyet ve BCR::**ABL1 pozitifliği açısından MPAL grubuyla eşleştirilen 68 ALL hastasından oluşturuldu (Tablo 1). İlk basamak tedavi sonrası tam yanıt oranı MPAL grubunda ALL grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü [20/29 (%69.0) vs. 62/68 (%91.2); p=0.011]. Benzer şekilde, indüksiyon mortalitesi MPAL grubunda daha yüksekti [5/31 (%16.1) vs. 1/68 (%1.5); p=0.011] ve AKHN'ye ulaşma oranı daha düşüktü [17/31 (%54.8) vs. 60/68 (%88.2); p<0.001]. Medyan sağkalım MPAL grubunda 53.3 ay (39.3–67.2), ALL grubunda ise 76.9 ay (32.3–121.5) olarak saptandı (p=0.55). WHO-MPAL alt grubunda medyan sağkalım 45.0 ay (13.3–76.7) idi (p=0.17). Her iki MPAL grubunda da sağkalım ALL grubuna kıyasla sayısal olarak daha düşük olmakla birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada MPAL hasta grubu genellikle ALL bazlı rejimlerle tedavi edilmesine rağmen, tam yanıt ve AKHN'ye ulaşma oranları eşleştirilmiş ALL grubuna göre daha düşük, median sağkalım süresi ise fark yaratmamakla birlikte sayısal olarak daha kısa bulunmuştur. EGIL ve WHO temelli mevcut immünofenotipik sınıflamaların, bu heterojen hasta grubunu biyolojik açıdan yeterince ayrıştıramadığı düşünülebilir.Tanı anı yapılacak yeni nesil sekanslama dahil genetik ve moleküler değerlendirmeler hastaların daha doğru sınıflandırılmasına ve birinci basamak tedavi seçiminin bireyselleştirilmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** karma fenotipli akut lösemi, MPAL, ALL, immünfenotip

**Kaynaklar**

1. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;9(10):1783-1786.

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.

3. Zhang B, Weinberg OK, Chen W, et al. Immunophenotypically Defined Mixed-Phenotype Acute Leukemias: A Clinicopathologic Analysis of 52 Cases. eJHaem. 2026;7:e70196.

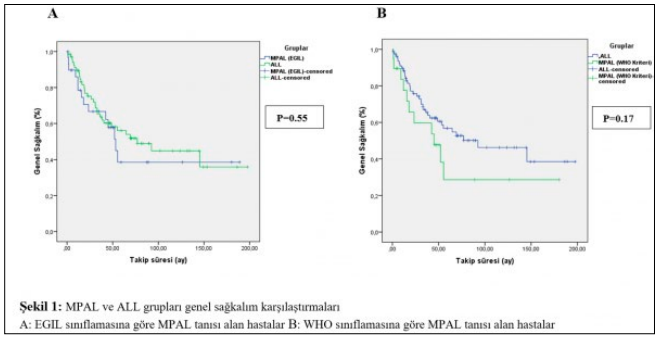
4.Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. Blood. 2011;117(11):3163-3171.

5.Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood. 2015;125(16):2477-2485.

6.George BS, Yohannan B, Gonzalez A, Rios A. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies. Biomedicines. 2022;10(8):1974

**Tablo 1.** MPAL ve ALL Gruplarının Temel Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

| | MPAL (N=31) | ALL (N=68) | p |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl), median (IQR) | 40 (30–52) | 31.5 (23.8–50) | 0.14 |
| Cinsiyet. K/E, n (%) | 9/22 (29/71) | 28/40 (41.2/58.8) | 0.27 |
| BCR::ABL1 pozitifliği, n (%) | 7 (22.6) | 13 (19.1) | 0.78 |
| Birinci basamak tedavi, n (%) | | | |
| └ Hyper-CVAD | 24 (77.4) | 45 (66.2) | 0.34 |
| └ BFM | 3 (9.7) | 23 (33.8) | **0.013** |
| └ 7+3 | 4 (12.9) | - | |
| AKHN, n (%) | 17 (54.8) | 60 (88.2) | **<0.001** |
| İndüksiyon sonu yanıt oranı n/N (%) | 20/29 (69) | 62/68 (91.2) | **0.011** |
| İndüksiyon mortalitesi n (%) | 5 (16.1) | 1 (1.5) | **0.010** |




**Şekil 1:** MPAL ve ALL grupları genel sağkalım karşılaştırmaları
A: EGIL sınıflamasına göre MPAL tanısı alan hastalar B: WHO sınıflamasına göre MPAL tanısı alan hastalar

**Şekil 1.** MPAL ve ALL Gruplarının Genel Sağkalım Karşılaştırmaları

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**SS-47** **Referans Numarası: 295**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### DARA-VRD! GÜNAH KEÇİSİ KİM?

**Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Multiple myelom (MM) tedavisinde CD38 bazlı dörtlü tedavi rejimleri, yanıt derinliği ve progresyonsuz sağ kalım avantajı ile giderek daha sık kullanılmaktadır (1-3).

**Yöntem:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi etik kurul onayı E-53043469-050.04-911826 sayısı, 2026/327 protokol numarası ile alınmıştır. 1 Ağustos-25 Ağustos 2026 tarihleri arasında yanıtlar kabul edildi. Anket soruları Google formlar aracılığı ile hekimlere ulaştırıldı. Anket başında hekimlerin onamı alındı, erişkin hematoloji alanında çalıştıkları teyit edildi.

Anket çalışmamızda hematologların daratumumab, lenalidomid, bortezomib, deksametazon (D-VRd) tedavisinin hematolojik yan etkilerine müdahale yöntemlerini değerlendirmeyi amaçladık. Yan etkileri sınıflandırmada Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) 6 sınıflandırmasını (4) kullandık (tablo 1). Hekimlerin yanıtları literatür verileriyle karşılaştırıldı.

Anket linki: https://forms.gle/19w4hfnwdxDtbrEi8

**Sonuçlar:** Ankete katılan hekimlerin akademik ünvanları, çalıştıkları kurumlar, yaş ve cinsiyet verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sitopeni yönetiminde katılımcıların çoğunluğunun ilk kestiği ilaç lenalidomid oldu (41 hekim, %95,3). Yan etki yönetiminde 25 hekim (%56,8) kılavuzları referans aldığını, 18 hekim ise klinik deneyimlerine göre hareket ettiğini belirtmiştir.

Hematolojik yan etkilerden anemi, nötropeni ve trombositopeni incelenmiştir. Yan etki derecelendirmesi CTCAE'ye göre yapıldı. Anemi ve nötropeni için derece 2 ve 3; trombositopeni için derece 2,3 ve 4 yan etkide hekimlerin aldığı kararlar değerlendirildi.

Derece 2 nötropenide en sık yaklaşım gcsf eklemek oldu (26 hekim, %59,1), 15 hekim tedavi değişikliği yapmayacağını belirtti, 2 hekim kürü geciktireceği yanıtını verdi. Derece 2 nötropenide ilaç kesme eğilimi düşüktü, 26 hekim ilaç kesmeyi tercih etmedi (%59,1). İlaç keseceğini belirten hekimler arasında en çok lenalidomid seçildi (16 hekim, %36,4). Üniversite hastanesinde çalışan hekimler GCSF eklemeyi tercih ediyorken eğitim ve araştırma hastanesinde çalışanlar tedaviye aynı şekilde devam etme eğilimindedirler (sırasıyla %76,5 ve %70, p:0,04, Fisher's exact test).

Derece 3 nötropenide hekimler en sık GCSF eklemeyi tercih etmiştir (n:22, %51,2), 9 hekim (%20,9) kürü geciktirme, 8 hekim lenalidomid azaltma (%18,6) yanıtı vermiştir. Bortezomib veya daratumumab yanıtı verilmemiştir. Her iki cinsiyette de en sık GCSF eklemek seçilmiş olsa da erkeklerin 8'i (%36,4) lenalidomid azaltmayı tercih ederken kadınların hiçbiri lenalidomid azaltmayı seçmemiştir. Kadın hekimler daha çok kürü geciktirme eğilimindedir (n:6, %28,6).

Derece 3 nötropenide hekimlerin çoğu ilaç kesilecekse ilk seçimi lenalidomid olmaktadır (n:31, %72,1). Katılımcıların çoğu primer gcsf profilaksisi kullanmamaktadır.

Derece 2 anemide yaklaşım izlem şeklindedir (n:34, %75,6). Derece 3 anemide ise en yaygın yaklaşım eritrosit transfüzyonu yapmaktır (n:29, %64,4). Derece 2 ve 3 anemide doz azaltımı veya ilaç kesimi gerektiğinde ilk seçilen lenalidomid oldu (n:40, %93, her iki derece anemide).

Derece 2 trombositopenide hekimler tedavi modifikasyonundan ziyade izlem eğilimindeydi (n:27, %62,8). İlaç dozu azaltımı/ilaç kesimi 11 (%25,6), tedaviyi erteleme 5 hekim tarafından seçildi. Derece 2 trombositopeni için ilaç doz azaltımı/kesiminde ilk seçilen lenalidomid oldu (n:37, %88,1). Alt grup dağılımı incelendiğinde ilaç doz azaltımı/kesiminde yan dal asistanları ve uzmanlarının tamamı (n:22) lenalidomidi tercih ederken; 5 profesörden 1'i bortezomib 4'ü lenalidomid; 8 doçentten 6'sı lenalidomid 2'si daratumumab; 7 doktor öğretim üyesinden 5'i lenalidomid 2'si bortezomibi seçmektedir.

Derece 3 trombositopenide hekimler tedavide aktif değişiklik yapma eğilimindeydi. En sık başvurulan yöntem tedavinin ertelenmesidir (n:19, %44,2). İlaç dozunu azaltma veya ilacı kesme ikinci sık tercih edilen yöntem oldu (n:17, %39,5). TPO agonisti ekleme 1 hekim, tedaviyi erteleme 6 hekim tarafından tercih edildi. İlaç değişikliği kararında 35 hekim (%81,4) doz azaltımı/ilaç kesiminde ilk olarak lenalidomidi seçti, 5 hekim (%11,6) bortezomib, 3 hekim (%7) ise daratumumabı seçti. Alt grup dağılımında ilaç kesimi/doz azaltımında 8 doçent doktordan 3'ü daratumumab, 5'i lenalidomidi kesmiştir. Diğer hiçbir unvan grubunda daratumumab tercih edilmemiştir, 7 doktor öğretim üyesinden 2'si bortezomibi 5'i lenalidomidi keserken, profesörlerin 1'i bortezomib 4'ü lenalidomidi kesmektedir. 12 yan dal asistanından 1'i bortezomib 11'i lenalidomid; 11 uzmandan 1'i bortezomib 10'u lenalidomidi kesmektedir.

Derece 4 trombositopenide 22 hekim (%51,2) trombosit transfüzyonu planladı, 19 hekim (%44,2) ilaç dozunu azaltma/ilaç kesme eğilimindeydi, 2 hekim hastaneye yatırma seçeneğini seçti. Doz azaltımı/ilaç kesilmesi gerektiğinde ilk olarak yine lenalidomid seçilmiştir (n:36, %80). Kombinasyonun diğer ilaçlarından bortezomib 4 (%9,3), daratumumab 3 (%7) hekim tarafından seçilmiştir. Hem trombosit transfüzyonu planlayan hem de ilaç kesmeyi seçen hekimlerin çoğu ilk kesilecek ilaç olarak yine lenalidomidi seçmiştir (sırasıyla %72,7 ve %94,7). Alt grup dağılımı incelendiğinde yan dal uzmanlarının tamamı (n:12) ve yan dal asistanlarının çoğu doz azaltılacak/kesilecek ilaç olarak lenalidomidi seçmektedir. Doçent doktorların (n:8) 3'ü daratumumab, 5'i ise lenalidomidi kesilecek/doz azaltılacak ilaç olarak seçmektedir. Diğer hiçbir akademik ünvanda daratumumab seçilmemiştir. Profesörlerden (n:5) 1'i bortezomib, 4'ü lenalidomid; 7 doktor öğretim üyesinden 2'si bortezomib, 5'i lenalidomidi seçmektedir. (Tablo 3)

**Tartışma:** Çok sayıda klinik çalışma indüksiyon tedavisine daratumumab eklenmesinin yanıt derinliğini artırdığını ve Progression-Free Survival (PFS)'ı uzattığını göstermiştir (2, 5). VRD+anti CD38 dörtlü kombinasyonu nakle uygun hem de nakle uygun olmayan yeni tanı multiple myelom hastalarında öncelikli rejim olarak önerilmektedir (2, 5, 6). Tedavide çoklu ajan kullanımı artmış hematolojik ve non hematolojik toksisiteyi de beraberinde getirmektedir.

Nötropeni, MM tedavisinde kullanılan birçok ajanın yan etkilerinden biridir. Lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftasında haftalık tam kan sayımı takibi önerilmektedir (7). Birleşik krallık merkezli faz 3 bir çalışmada idame lenalidomid tedavisi ilişkili en sık hematolojik toksisite (derece 3 ve 4) nötropeni bulunmuştur (8). Yeni tanı hastalarda tek ajan lenalidomid ile hastaların %30'undan fazlasında nötropeni görülmüştür, tek ajan bortezomib ile bu oran %25 civarında bulunmuştur (9, 10). Daratumumab ve nötropeninin değerlendirildiği faz 1 ve 2 çalışmalarda ise nötropeni nüks-dirençli MM hastalarında %12-23 oranlarında bulunmuştur (11, 12). Yeni tanı hastalarda tek ajan daratumumab çalışması literatürde mevcut değildir. Nötropeni yönetiminde öncelikle gcsf tedavileri önerilmekte olup derece 3 ve 4 nötropeni ve trombositopenide ek olarak ilaç doz ayarlaması önerilmektedir (7). Hematolojik toksisite sonrası lenalidomid tedavisine devam edilmesi kemik iliği fonksiyonunda iyileşmeye yol açarsa (en az iki ardışık siklusta toksisite gelişmemesi ve siklus başlangıcında nötrofil sayısının 1500/$mm^3$den büyük olması ve trombositlerin 1000.000/$mm^3$ üzerinde olursa lenalidomid dozu başlangıç düzeyine çıkılabilir (7). Anketimizde derece 2 ve 3 nötropenide gcsf eklemek daha çok tercih edilmiş, derece 3'te ise gcsf desteği ile birlikte lenalidomid doz azaltımı öne çıkmıştır. Nötropeni için anket sonuçları literatür ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Yeni tanı multiple myelom hastalarında anemi genellikle hastalığın klinik ilerlemesi ile ilişkilidir. Multiple myelom tedavisi sitoredüktif bir tedavidir ve aneminin sebeplerinden biridir. Lenalidomidin hematolojik yan etkilerinden görece daha nadir olanı anemidir (8). Nakle uygun olmayan D-VRD ve VRD tedavi kombinasyonlarının karşılaştırıldığında her iki tedavi kolunda da herhangi derecede anemi sırasıyla %37,1 ve %31,8 olarak bulunmuştur (13). Ankette derece 2 anemide ağırlıklı olarak tedavi devamı seçilmiş, derece 3'te ise transfüzyon seçeneği öne çıkmıştır. Anket yanıtları ülkemizdeki ESA'lara ulaşım kısıtlılığı da düşünüldüğünde literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

D-VRD tedavisinde en sık gözlenen derece 3-4 hematolojik toksisite nötropeniden sonra trombositopeni olmuştur (5, 13). Bortezomib ile proteozom inhibisyonu nf-kb aktivasyonunu önleyerek dolaylı yoldan megakaryosit tomurcuklanmasını engeller ve trombositopeni mekanizmasını açıklayabilir. Diğer kemoterapötik ajanlarda trombositopeni en düşük düzeylerde 7-14.gün görülür ve düzelme 3-4 haftada tamamlanır, bortezomibde ise en düşük düzey 7 günden daha kısa bulunmuştur. Hızlı ve döngüsel trombositopeni olarak tanımlanır. Bu nedenle trombositopenide doz azaltmak veya kesmek yerine endike olması halinde trombosit transfüzyonu önerilmiştir (14). Yeni tanı multiple myelom hastalarında tek ajan lenalidomid ve bortezomibin iki ayrı çalışmasında bortezomib ile trombositopeni daha yüksek bulunmuş ancak derece 3 ve üzeri trombositopeni daha düşük bulunmuştur (9, 10). Daratumumabın yeni tanı MM tek ajan olarak çalışması olmadığı için bire bir karşılaştıramadık ancak orta-yüksek riskli 123 yeni tanı smoldering MM hastasında derece 3 ve üzeri trombositopeni 1 hastada görülmüştür (15). Anket sonucunda trombositopenide ilk kesilecek/doz azaltılacak ilacın lenalidomid olması literatür ile uyumlu görünmektedir.

Anemi hastalık ilişkili nedenlerden de kaynaklanabileceği için sıklıkla tedavi yoğunluğunu azaltmayı gerektirmez ve transfüzyonla nispeten kolay yönetilebilir bir toksisitedir. Nötropenide öncelikle gcsf kullanımı düşünülmeli, yetersiz kalırsa ilaç doz revizyonu düşünülmelidir. Trombositopenide bortezomibin nispeten daha güvenli olması, daratumumabın sabit dozda kullanılması ve literatürde verisinin kısıtlı olması, lenalidomidin doz ayarlama kolaylığı hekimlerin seçiminin lenalidomid olmasını sağlamıştır. Kombinasyon tedavilerinin artan sıklıkta kullanımı ilaçların bire bir karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple myelom, anket, daratumumab, lenalidomid, bortezomib, deksametazon, yan etki

**Kaynaklar**


1. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;390(4):301-13.
2. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936-45.
3. Manier S, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients: a frailty subgroup analysis of the IMROZ trial. Haematologica. 2025;110(9):2139-50.
4. Shah S. Common terminology criteria for adverse events. National Cancer Institute: USA. 2022;784(785):331.
5. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;390(4):301-13.
6. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;391(17):1597-609.
7. Zhang CW, Wang YN, Ge XL. Lenalidomide use in multiple myeloma. Mol Clin Oncol. 2023;20(1):7.
8. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.
9. Baz R, Patel M, Finley-Oliver E, et al. Single agent lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective analysis. Leuk Lymphoma. 2010;51(6):1015-9.
10. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. J Clin Oncol. 2009;27(21):3518-25.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19.
12. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.
13. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med. 2025;31(4):1195-202.
14. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. Blood. 2005;106(12):3777-84.
15. Landgren CO, Chari A, Cohen YC, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS). Leukemia. 2020;34(7):1840-52.


**Tablo 1.** CTCAE 6.0'a göre kullandığımız eşik değerler

| | *Derece 2* | *Derece 3* | *Derece 4* |
|---|---|---|---|
| Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı) | 1000-1500/$mm^3$ | 500-1000/ $mm^3$ | değerlendirilmedi |
| Anemi (hemoglobin) | 8-10g/dl | <8gr/dl | değerlendirilmedi |
| Trombositopeni | 50.000-75.000/$mm^3$ | 25.000-50.000/ $mm^3$ | <25.000/ $mm^3$ |

**Tablo 2.** Ankete katılan hekimlerin sosyodemografik verileri ve takip ettikleri hasta sayıları

| *Değişken* | *Kategori* | *Kişi sayısı (n)* | *Yüzde (%)* |
|---|---|---|---|
| Yaş (Yıl) | Ortanca (Min-Maks) | 39 (31 - 62) | - |
| | Ortalama ± SS | 40.1 ± 6.0 | - |
| Cinsiyet | Kadın | 22 | 50,0 |
| | Erkek | 22 | 50,0 |
| Ünvan | Yan Dal Asistanı | 13 | 29.5 |
| | Yan Dal Uzmanı | 11 | 25.0 |
| | Doçent Doktor | 8 | 18.2 |
| | Dr. Öğretim Üyesi | 7 | 15.9 |
| | Profesör Doktor | 5 | 11,4 |
| Çalışılan Kurum | Üniversite Hastanesi | 17 | 38.6 |
| | Eğitim ve Araştırma Hastanesi | 11 | 25.0 |
| | Şehir Hastanesi | 10 | 22.7 |
| | Devlet Hastanesi | 3 | 6.8 |
| | Özel Hastane / Klinik | 3 | 6.8 |
| Son 1 Yılda Takip Edilen MM Hasta Sayısı | > 50 | 15 | 34.1 |
| | 21 - 50 | 13 | 29.5 |
| | 11 - 20 | 9 | 20.5 |
| | 5 - 10 | 4 | 9.1 |
| | 0 - 5 | 3 | 6.8 |
| Yılda Ortalama D-VRd Başlanan Hasta Sayısı | 1 - 5 | 20 | 45.5 |
| | 6 - 20 | 16 | 36.4 |
| | > 20 | 8 | 18.2 |
| Sitopeni Yönetiminde İlk Kesilen İlaç | Lenalidomid | 41 | 95.3 |
| | Bortezomib | 1 | 2.3 |
| | Daratumumab | 1 | 2.3 |

**Tablo 3.** D-VRd Tedavisinde Hematolojik Yan Etki Yönetimi ve Klinik Tercihlerin Özeti

| *Toksisite* | *Seçilen Değişiklik* | *İlk kesilen/azaltılan ilaç Azaltılan İlaç* | *Anlamlı Alt Grup Farklılığı Alt* |
|---|---|---|---|
| Genel Yönetim (n=44) | • Kılavuz referansı: %56,8 (n=25)<br>• Klinik deneyim: %40,9 (n=18)<br>• Primer G-CSF kullanımı yok: %79,5 (n=35) | Lenalidomid: %95,3 (n=41)<br>Diğerleri: %4,7 (n=2) | - |
| Nötropeni Derece 2 (1000-1500/mm$^3$) | • G-CSF ekleme: %59,1 (n=26)<br>• İzlem / Değişiklik yok: %34,1 (n=15)<br>• Kür erteleme: %4,5 (n=2) | • İlaç kesilmez: %59,1 (n=26)<br>• Lenalidomid kesilir: %36,4 (n=16) | Kurum türü (p=0,040): Üniversitede G-CSF ekleme (%76,5); EAH'de aynı tedaviyle devam (%70,0) ön planda. |
| Nötropeni Derece 3 (500-1000/mm$^3$) | • G-CSF ekleme: %51,2 (n=22)<br>• Kür erteleme: %20,9 (n=9)<br>• Lenalidomid azaltma: %18,6 (n=8) | Lenalidomid: %72,1 (n=31)<br>(Bortezomib/Daratumumab: %0) | Cinsiyet (p<0,05): Erkek hekimlerde Lenalidomid azaltma (%36,4); kadınlarda kür erteleme (%28,6) baskın. |
| Anemi Derece 2 (Hb: 8-10 g/dL) | • İzlem / Değişiklik yok: %75,6 (n=34) | Lenalidomid: %93,0 (n=40) | - |
| Anemi Derece 3 (Hb: <8 g/dL) | • Eritrosit transfüzyonu: %64,4 (n=29) | Lenalidomid: %93,0 (n=40) | - |
| Trombositopeni Derece 2 (50-75 bin/mm$^3$) | • İzlem / Değişiklik yok: %62,8 (n=27)<br>• Doz azaltma/kesme: %25,6 (n=11)<br>• Tedavi erteleme: %11,6 (n=5) | Lenalidomid: %88,1 (n=37) | Akademik Ünvan (p=0,029): Asistan/ Uzmanlar %100 Lenalidomid; Doçentler %25 Dara, Dr. Öğr. Üyeleri %28,6 Bortezomib seçti. |
| Trombositopeni Derece 3 (25-50 bin/mm$^3$) | • Tedavi erteleme: %44,2 (n=19)<br>• Doz azaltma/kesme: %39,5 (n=17)<br>• TPO agonisti: %2,3 (n=1) | • Lenalidomid: %81,4 (n=35)<br>• Bortezomib: %11,6 (n=5)<br>• Daratumumab: %7,0 (n=3) | Akademik Ünvan (p=0,030): Daratumumab kesimi sadece Doçent grubunda (%37,5, n=3) tercih edildi. |
| Trombositopeni Derece 4 (<25 bin/mm$^3$) | • Trombosit transfüzyonu: %51,2 (n=22)<br>• Doz azaltma/kesme: %44,2 (n=19)<br>• Hastaneye yatış: %4,4 (n=2) | • Lenalidomid: %80,0 (n=36)<br>• Bortezomib: %9,3 (n=4)<br>• Daratumumab: %7,0 (n=3) | Akademik Ünvan (p=0,013): Doçentlerin %37,5'i (n=3) Daratumumabı ilk kesilecek ilaç seçerken, Uzmanların %100'ü Lenalidomid'i seçti. |

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

## SS-48 Referans Numarası: 142

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

# DUFFY NULL TÜRKİYE MİYELOM VE SAĞLIKLI BİREY VERİSİ SONUÇLARI

**Ece Vural[1,2], Muradiye Acar[3], Nil Güler[4], Pervin Topçuoğlu[5], Güldane Cengiz Seval[5], Ceyda Özçelik Şengöz[6], Emine Durak[2], Hamit Aytekin[2], Mustafa Kemal Yeniay[7], Müfide Okay Özgeyik[8], Ramazan Öcal[2], Oral Nevruz[2], Meral Beksac[2,9]**

*[1]Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Liv Hospital, Hematoloji Bölümü, Ankara*
*[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*
*[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli*
*[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[6]Sincan Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara*
*[7]İzmir Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir*
*[8]Eskişehir Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Eskişehir*
*[9]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

**Giriş ve Amaç:** Duffy kan grubu antijeni, atipik kemokin reseptörü 1 (ACKR1) geni tarafından kodlanır; kemokinlerin bağlanması ve taşınmasının yanı sıra lökositlerin dolaşımı ve nötrofil dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. ACKR1 geninin promotör bölgesinde bulunan rs2814778 varyantının homozigot olması, Duffy antijeninin eritrosit yüzeyinde ifade edilmemesine ve Duffy-null fenotipine yol açar. Afrika kökenli toplumlarda yaygın olan bu genotip, Avrupa kökenli toplumlarda oldukça nadirdir. Duffy-null genotipinin düşük nötrofil sayılarıyla bilinen ilişkisine ek olarak, multipl miyelom tedavisinin uygulanması ve tedavi sonuçları üzerindeki olası etkileri de son yıllarda araştırılmaktadır. Türkiye'den bildirilen önceki çalışmalar serolojik fenotipleme yöntemlerine dayandığından, rs2814778 varyantının genotipik sıklığına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki multipl miyelom hastaları ile sağlıklı gönüllülerde ACKR1 c.-67T>C (rs2814778) varyantının sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Türkiye'nin farklı bölgelerinden 109 multipl miyelom hastası ve 31 sağlıklı gönüllü, yazılı bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edildi (etik kurul karar no: 2015-218). Periferik kan örneklerinden genomik DNA elde edildi. ACKR1 c.-67T>C (rs2814778) varyantı, TaqMan SNP Genotyping Assay kullanılarak StepOnePlus gerçek zamanlı PCR cihazında genotiplendirildi. Sonuçların doğrulanması amacıyla beş örneğe çift yönlü Sanger dizileme uygulandı. Ayrıca rastgele seçilen 15 örnek yeniden çalışıldı ve ilk analizlerle %100 uyum gösterildi. DNA miktarı ve kalitesi yetersiz olan bir hasta değerlendirme dışında bırakıldı.

**Bulgular:** Son değerlendirmeye 108 multipl miyelom hastası ve 31 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların ortanca yaşı 63,5 (28-88) yıl, erkek/kadın oranı 1,25; sağlıklı gönüllülerin ortanca yaşı 33,5 (20-52) yıl, erkek/kadın oranı ise 1,1 idi. Multipl miyelom grubunda yalnızca bir kişide heterozigot rs2814778 varyantı saptandı (%0,9); hiçbir hastada homozigot Duffy-null genotipi görülmedi. Hasta grubundaki varyant alel sıklığı 0,0046 olarak hesaplandı. Sağlıklı gönüllülerin hiçbirinde varyant alele rastlanmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** ACKR1 rs2814778 varyantının Türkiye'deki multipl miyelom hastalarında ve sağlıklı bireylerde nadir olduğu görüldü. Çalışma grubunda yalnızca bir heterozigot taşıyıcı saptanırken homozigot Duffy-null genotipine rastlanmadı. Türkiye Genom Projesi verileri incelendiğinde, 557 kişinin ikisinde homozigot, 14'ünde heterozigot rs2814778 genotipi bulunduğu ve varyant alel sıklığının yaklaşık 0,016 olduğu görüldü. Bu bulgular, genetik kökenle ilişkili biyobelirteçlerin farklı toplumlarda kullanılmadan önce ilgili toplumun genotip verileriyle değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları örneklem sayısının, özellikle de kontrol grubunun küçük olması ve katılımcıların genetik kökenlerinin ayrıca incelenmemesidir. Yalnızca bir taşıyıcının belirlenmiş olması nedeniyle varyant ile nötrofil sayısı, tedaviye bağlı toksisite veya klinik sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Mevcut veriler, Duffy-null sıklığını belirlemede genotiplemenin önemini gözler önüne sermiştir.

**Anahtar kelimeler:** ACKR1; Duffy-null; rs2814778; multipl miyelom; benign etnik nötropeni; genotipleme; Türkiye

**Kaynaklar**

1. Reich D, Nalls MA, Kao WHL, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. PLoS Genet. 2009;5:e1000360.
2. Merz LE, Achebe M. When non-Whiteness becomes a condition. Blood. 2021;137:13-15.
3. Merz L, Zon R, Jacobus S, et al. The impact of Duffy genotype on progression-free survival with RVd alone or RVd plus ASCT: updated subgroup analysis of the DETERMINATION trial. Blood. 2025;146(Suppl 1):1033.
4. Avigan ZM, Bodnar S, Pan D, et al. Delayed neutrophil recovery following BCMA CAR-T therapy in Duffy-null myeloma does not impact severe infections or survival. Blood Adv. 2025;9:202-206.
5. Guler N, Turgut M, Ozatli D, et al. High ratio of Duffy (a+b+) phenotype in patients with multiple myeloma compared to healthy controls. Hematol Oncol. 2009;27:50-51.
6. Erdemir M, Erdem F, Sincan G. The distribution and phenotypes of blood groups in hematologic malignancies. Eurasian J Med. 2023;55:20-24.
7. Türkiye Genom Veritabanı. Türkiye Genom Projesi Veri Paylaşım Portalı. TÜSEB. https://tgd.tuseb.gov.tr/ (erişim: 2 Ağustos 2026).

## Erişkin Akut Lösemiler

**SS-49** **Referans Numarası: 13**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ENDOTELYAL AKTİVASYON VE STRES İNDEKSİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: FLT3 MUTASYON DURUMUNDAN BAĞIMSIZ BİR BELİRTEÇ

**Yazgülü Cansu Özkan[1], Emre İspir[2], Özge Özer Kaya[3], Derya Üstün Eroğlu[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Zehra Narlı Özdemir[1], Oktay Bilgir[1], Cengiz Ceylan[1]**

*[1]İzmir Şehir Hastanesi, İzmir Tıp Fakültesi,sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dali*
*[2]İzmir Şehir Hastanesi,izmir Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı*
*[3]İzmir Şehir Hastanesi, İzmir Tıp Fakültesi,sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bilim Dali*

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML), biyolojik ve klinik açıdan heterojen özellikler gösteren, kötü prognozlu bir hematolojik malignitedir. FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonları AML olgularının yaklaşık %20–25'inde görülmekte olup, olumsuz klinik özellikler ve düşük sağkalımla ilişkilidir. FLT3 inhibitörleri tedavide önemli gelişmeler sağlamış olsa da, gelişen direnç nedeniyle uzun dönem sağkalım üzerindeki etkileri sınırlı kalmaktadır. Endotelyal disfonksiyon ve inflamatuvar biyobelirteçler, akut miyeloid lösemide geleneksel moleküler risk faktörlerinin ötesinde prognostik bilgi sağlayabilir. Son yıllarda, moleküler belirteçlerin yanı sıra NLR, PWR, LMR ve EASIX gibi kolay ulaşılabilir hematolojik parametrelerin de AML'de prognostik değeri araştırılmaktadır. Bu çalışmada, FLT3 pozitif ve FLT3 negatif AML hastalarının klinik, biyokimyasal, sitogenetik ve moleküler özellikleri karşılaştırılarak, genel sağkalımı etkileyen faktörler ve özellikle EASIX skorunun prognostik önemi değerlendirilmiştir[1-2].

**Yöntem:** Bu retrospektif tek merkezli çalışmaya, İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 01.01.2024–01.06.2025 tarihleri arasında AML tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edildi. Demografik, klinik, laboratuvar ve moleküler veriler elektronik hasta kayıtlarından elde edildi. Genel sağkalım (OS) analizi için tanı ve takip bilgileri mevcut olan tüm hastalar, relapssız sağkalım (RFS) analizi için ise tam remisyon (CR) veya hematolojik iyileşmenin tam olmadığı tam remisyon (CRi) elde eden hastalar değerlendirildi. OS, tanı tarihinden ölüme veya son takip tarihine; RFS ise remisyon tarihinden relaps, ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.Başlangıçta hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile FLT3 mutasyon durumu ve ELN 2022 risk sınıflaması kaydedildi. Endotelyal aktivasyon ve stres indeksi (EASIX), tanı anındaki kreatinin, LDH ve trombosit değerleri kullanılarak hesaplandı ve sağa çarpık dağılım göstermesi nedeniyle logaritmik dönüşümü [log(EASIX)] analizlerde kullanıldı.İstatistiksel analizler Python (pandas, scipy, lifelines) ve Jamovi yazılımları ile gerçekleştirildi. Kaplan–Meier yöntemi ve log-rank testi sağkalım analizlerinde kullanıldı. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı. Çok değişkenli modellerde yaş, log(EASIX), FLT3 mutasyon durumu ve ELN risk grubu yer aldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi **p < 0,05** olarak kabul edildi.

**Bulgular :** Bu çalışmada, 126 AML hastasında EASIX skorunun prognostik değeri değerlendirildi. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların medyan yaşı 55,5 yıl (IQR: 42–69) olup, 64 hasta (%50,8) erkekti. Otuz sekiz hasta (%30,2) FLT3 pozitifti. ELN risk sınıflamasına göre hastaların 20'si (%15,9) düşük riskli, 54'ü (%42,9) orta riskli ve 52'si (%41,3) yüksek riskli gruptaydı. Hastaların 109'unda (%86,5) CR/CRi yanıtı elde edilirken, 43 hastaya (%34,1) allojenik kök hücre nakli uygulandı. Kaplan–Meier analizlerinde (Şekil 1 ve Şekil 2), yüksek log(EASIX) düzeyinin (≥1,48; EASIX ≥4,4) düşük log(EASIX) düzeyine (<1,48) kıyasla daha kötü genel sağkalım (OS) ve daha kısa relapssız sağkalım (RFS) ile ilişkili olduğu gösterildi. OS analizinde yüksek log(EASIX) grubunda 24 ölüm, düşük log(EASIX) grubunda ise 6 ölüm gözlendi (log-rank p=0,022). CR/CRi elde eden hastalarda yapılan RFS analizinde yüksek log(EASIX) grubunda 23 relaps veya ölüm olayı, düşük log(EASIX) grubunda ise 7 olay meydana geldi (log-rank p=0,037). Cox regresyon analizlerinde (Tablo 2 ve Tablo 3), log(EASIX) hem OS hem de RFS için bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Tek değişkenli analizde log(EASIX), OS ile anlamlı ilişkili bulundu (HR 1,41; %95 GA 1,05–1,88; p=0,022). Çok değişkenli analizde yaş, FLT3 mutasyon durumu ve ELN risk grubuna göre düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlılığını korudu (HR 1,48; %95 GA 1,11–1,98; p=0,008) (Şekil 3). RFS analizinde ise log(EASIX), tek değişkenli analizde HR 1,57 (%95 GA 1,15–2,15; p=0,004) ile anlamlı bulunurken, çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak devam etti (HR 1,66; %95 GA 1,22–2,27; p=0,001).FLT3 mutasyon durumu bu kohortta OS veya RFS açısından anlamlı bir prognostik belirteç olarak bulunmadı. FLT3 pozitif ve FLT3 negatif hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark gözlenmedi (her iki analiz için log-rank p>0,05) .Keşifsel zamana bağlı ROC analizinde, başlangıç EASIX skorunun 24 aylık mortaliteyi öngörmede orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu gösterildi (ortalama AUC=0,67). Youden indeksi ile belirlenen optimal eşik değer EASIX=11,7 olarak bulundu. Bu eşik değer Kaplan–Meier analizinde daha kötü OS ile ilişkiliydi (log-rank p=0,023).

**Tartışma:** Bu retrospektif çalışmada, erişkin AML hastalarında tanı anındaki endotelyal aktivasyon ve stres indeksinin (EASIX) genel sağkalım (OS) ve relapssız sağkalım (RFS) üzerindeki prognostik değeri değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel bulgusu, yüksek log(EASIX) değerlerinin daha kötü OS ve RFS ile ilişkili olduğunun gösterilmesidir. Bu ilişki; yaş, FLT3 mutasyon durumu ve ELN risk sınıflaması gibi bilinen prognostik faktörlerden bağımsız olarak devam etmiştir. Bu bulgular, endotelyal disfonksiyonu yansıtan EASIX'in AML'de mevcut klinik ve moleküler risk sınıflamalarına tamamlayıcı prognostik bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

AML'de inflamasyon ve sistemik hastalık yükünü yansıtan çeşitli hematolojik indekslerin prognostik değeri daha önce araştırılmıştır. Zhao ve arkadaşları, trombosit/lökosit oranının (PWR) sitogenetik olarak normal AML hastalarında genel sağkalım ve olaysız sağkalımı öngörebildiğini bildirmiştir [10]. Stefaniuk ve arkadaşları ise nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi tam kan sayımı temelli parametrelerin tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir [11].

Bununla birlikte, çalışmamızda değerlendirilen klasik hematolojik oranlar ve rutin laboratuvar parametreleri OS veya RFS ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Buna karşılık log(EASIX), çok değişkenli analizlerde her iki sağkalım sonucu için bağımsız prognostik önemini korumuştur. Bu durum, endotelyal disfonksiyonu yansıtan bileşik indekslerin yalnızca sistemik inflamasyonu veya hematolojik değişkenleri değil; aynı zamanda AML mikroçevresi, damar nişi etkileşimleri ve hastalık devamlılığı ile ilişkili daha karmaşık biyolojik süreçleri yansıtabileceğini düşündürmektedir.

FLT3 mutasyonları AML biyolojisinde artmış proliferasyon, lökositoz ve yüksek blast yükü ile ilişkilidir. Önceki çalışmalarda FLT3-ITD mutasyonlarının artmış blast sayısı ve lökositoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [4,5,6]. Çalışmamızda da FLT3 pozitif hastalarda lökosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ancak FLT3 mutasyon durumu bu kohortta OS veya RFS açısından bağımsız prognostik faktör olarak saptanmamıştır. Bu durum; sınırlı örneklem büyüklüğü, eşlik eden mutasyon paternlerindeki heterojenlik ve midostaurin gibi FLT3 inhibitörlerinin kullanımı ile açıklanabilir [5].

Endotelyal disfonksiyonun hematolojik hastalıklardaki prognostik önemi daha önce farklı hasta gruplarında gösterilmiştir. Kasaeian ve arkadaşları, allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 195 pediatrik akut lösemi hastasında transplantasyon öncesi yüksek EASIX değerlerinin kötü genel sağkalım ile bağımsız ilişkili olduğunu bildirmiştir (HR 1,83; p=0,039) [3]. Pedraza ve arkadaşları ise yüksek EASIX skorlarının endotelyal hasar ve akut graft-versus-host hastalığı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [6].

EASIX'in AML'deki prognostik etkisinin altında yatan mekanizmalar, endotelyal stresin lösemi biyolojisindeki çok yönlü rolü ile ilişkili olabilir. Endotelyal hücre aktivasyonu ve hasarı; inflamatuvar sinyalizasyonun düzenlenmesi, lösemik hücrelerin kemik iliği mikroçevresi ile etkileşimi, damar nişi aracılığıyla hastalık kalıcılığı ve relaps gelişimi gibi süreçlerde rol oynayabilir [7–9]. Çalışmamızda EASIX'in özellikle RFS üzerinde daha belirgin prognostik değer göstermesi ve RFS modelinde C-index değerinin 0,76 olarak bulunması, endotelyal stresin yalnızca tedavi toleransı veya erken mortalite ile değil, aynı zamanda relaps mekanizmaları ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada mortalite öngörüsü için belirlenen optimal EASIX eşik değeri 11,7 olarak bulunmuştur. Bu değer, transplantasyon çalışmalarında kullanılan yaklaşık 4,4 düzeyindeki eşik değerlerden daha yüksektir. Bu farklılık; yeni tanı AML hastalarında daha yüksek lösemik yük, artmış LDH düzeyleri ve belirgin inflamatuvar aktivasyon ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda belirlenen bu eşik değer keşifsel nitelikte olup bağımsız kohortlarda doğrulanmalıdır.

**Sonuç:** Tanı anı EASIX değeri, AML hastalarında hem genel sağkalımı hem de nükssüz sağkalımı bağımsız olarak öngörmektedir. EASIX, klinik uygulamada erken prognostik değerlendirme amacıyla mevcut moleküler risk sınıflama sistemlerini tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Bu bulguların doğrulanması ve EASIX skorunun akut miyeloid lösemide bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ile tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkısını ortaya koymak amacıyla prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** FLT3 , akut myeloid lösemi, tedavi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lökosit oranı, sitogenetik, Endotelyal Aktivasyon ve Stres İndeksi

**Kaynaklar**

[1] Bain BJ, Bene MC. Morphological and immunophenoty pic clues to the WHO categories of acute myeloid leu kaemia. Acta Haematol. 2019;141(4):232–244.

[2] Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the SwedishAcute Leukemia Registry

[3]Kasaeian A, Kiumarsi A, Azari M, Azari M, Khavandgar N, Alemi H, Ahangar-Sirous R, Rostami MR, Rad S, Janbabaei G, Rostami T. Association of EASIX Score with Non-relapse Mortality and Overall Survival in Pediatric Acute Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Stem Cell Rev Rep. 2026 Jan;22(1):657-667. doi: 10.1007/s12015-025-11000-9. Epub 2025 Nov 13. PMID: 41236709.

[4] Merz A, Germing U, Kobbe G, et al. EASIX for prediction of survival in lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood Cancer Journal. 2019;9(11):85.

[5] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. Leukemia. 2019;33(2):299-312. doi:10.1038/s41375-018-0357-9.

[6] Banella C, Catalano G, Calvani M, Candi E, Noguera NI, Travaglini S. Metabolic Signature of FLT3-Mutated AML: Clinical and Therapeutic Implications. Journal of Personalized Medicine. 2025;15(9):431. doi:10.3390/jpm15090431.

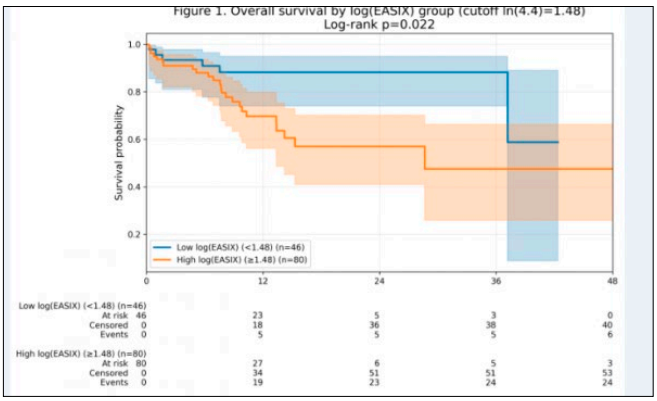
[7] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.

[8] Pedraza A, Salas MQ, Rodríguez-Lobato LG, et al. EASIX score correlates with endothelial dysfunction biomarkers and predicts risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. Transplantation and Cellular Therapy. 2024;30(2):187-e1.

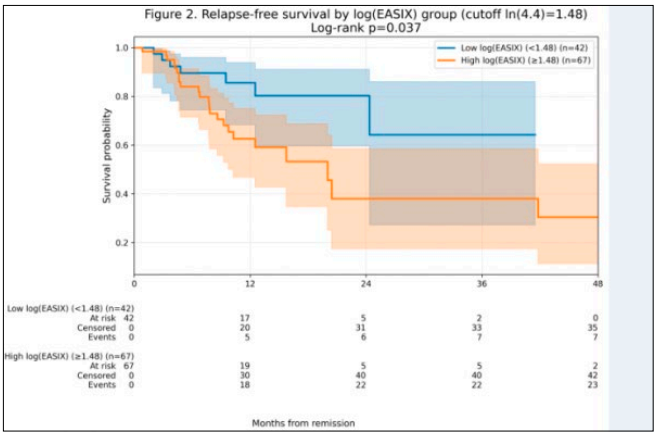
[9] Barbier V, Erbani J, Fiveash C, et al. Endothelial E-selectin inhibition improves acute myeloid leukaemia therapy by disrupting vascular niche-mediated chemoresistance. Nature Communications. 2020;11(1):2042.

[10] Fodil S, Arnaud M, Vaganay C, et al. Endothelial cells: major players in acute myeloid leukaemia. Blood Reviews. 2022;54:100932.

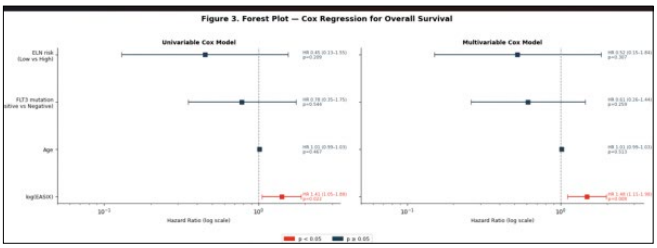
[11] Ladikou EE, Sivaloganathan H, Pepper A, Chevassut T. Acute myeloid leukaemia in its niche: the bone marrow microenvironment in acute myeloid leukaemia. Current Oncology Reports. 2020;22(3):27.




**Şekil 1**




**Şekil 2**




**Şekil 3**

**Tablo 1.**

Tablo 1. Flt3 Mutasyon Durumuna Göre Tanı Anında AML Hastalarının Temel Ozellikleri

| Variable | Total (n=126) | FLT3+ (n=38) | FLT3– (n=88) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Age, Median (IQR) | 55.5 (42–69) | 51.0 (42–65) | 56.5 (43–69) | 0.321 |
| Male Sex, n (%) | 64 (50.8%) | 17 (44.7%) | 47 (53.4%) | 0.484 |
| Ldh, U/L | 355 (235–590) | 499 (277–741) | 317 (225–545) | **0.018** |
| Easix Score | 7.24 (2.75–14.2) | 11.13 (4.92–17.1) | 5.74 (2.42–12.2) | **0.020** |
| Hb, g/dL | 8.65 (8.0–10.0) | 8.55 (7.7–9.9) | 8.80 (8.1–10.0) | 0.557 |
| Plt, ×10³/L | 46.5 (26–85) | 46.5 (26–77) | 46.5 (28–111) | 0.263 |
| Wbc, ×10³/L | 6.35 (2.5–31.4) | 20.99 (5.1–61.5) | 4.74 (2.3–12.9) | **<0.001** |
| Albumin, g/L | 390 (350–430) | 400 (360–420) | 390 (340–430) | 0.634 |
| Crp, mg/L | 22 (7.2–70.8) | 18.5 (8.3–64.3) | 25.0 (6.5–73.5) | 0.970 |
| NLR | 0.61 (0.25–1.77) | 0.68 (0.26–2.09) | 0.57 (0.23–1.60) | 0.425 |
| PLR | 19.9 (6.6–56.5) | 11.5 (3.7–24.5) | 32.4 (10.8–73.7) | **<0.001** |
| PWR | 8.16 (1.4–22.5) | 2.19 (0.68–7.4) | 11.6 (2.5–33.9) | **<0.001** |
| ALB/WBC | 5.83 (1.2–14.8) | 1.94 (0.55–7.7) | 8.62 (2.9–19.1) | **0.001** |
| Alb/Lym | 17.5 (7.5–36.4) | 9.61 (2.4–24.4) | 21.3 (9.2–38.8) | **0.003** |
| CRP/WBC | 2.57 (0.55–10.7) | 1.42 (0.35–4.3) | 2.81 (0.87–15.0) | **0.014** |
| CRP/LYM | 7.77 (2.3–35.0) | 5.72 (1.2–9.9) | 12.5 (3.0–40.9) | **0.022** |
| ELN Favorable | 20 (15.9%) | 8 (21.1%) | 12 (13.6%) | 0.299 |
| ELN Intermediate | 54 (42.9%) | 18 (47.4%) | 36 (40.9%) | — |
| ELN Adverse | 52 (41.3%) | 12 (31.6%) | 40 (45.5%) | — |
| Transplant, n (%) | 43 (34.1%) | 16 (42.1%) | 27 (30.7%) | 0.300 |

**Tablo 2.**

Tablo 2. Genel Sağkalım için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

| Değişken | N (%) | Univariable HR (95% CI) | p value | Multivariable HR (95% CI) | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| log(EASIX) | – | 1.41 (1.05–1.88) | **0.022** | 1.48 (1.11–1.98) | **0.008** |
| Yaş | – | 1.01 (0.99–1.03) | 0.467 | 1.01 (0.99–1.03) | 0.513 |
| FLT3 mutasyon Durumu (Pozitif vs Negatif) | 38 (30.2) vs 88 (69.8) | 0.78 (0.35–1.75) | 0.544 | 0.61 (0.26–1.44) | 0.259 |
| ELN risk grup (Düşük vs Yüksek) | 20 (15.9) vs 106 (84.1) | 0.45 (0.13–1.55) | 0.209 | 0.52 (0.15–1.84) | 0.307 |

**Tablo 3.**

Tablo 3. Relapssız Sağkalım için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

| Değişken | N (%) | Univariable HR (95% CI) | p value | Multivariable HR (95% CI) | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| log(EASIX) | – | 1.57 (1.15–2.15) | **0.004** | 1.66 (1.22–2.27) | **0.001** |
| Yaş | – | 1.02 (1.00–1.04) | 0.075 | 1.02 (1.00–1.04) | 0.064 |
| FLT3 mutasyon Durumu (Pozitif vs Negatif ) | 32 (29.4) vs 77 (70.6) | 0.49 (0.20–1.21) | 0.124 | 0.44 (0.18–1.10) | 0.078 |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

### SS-50 Referans Numarası: 219

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 6*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN (BELAMAF) İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (BPD) VS DARATUMUMAB İLE POMALİDOMİD VE DEKSAMETAZON (DPD) İÇİN EŞLEŞTİRMEYE GÖRE UYARLANMIŞ DOLAYLI KARŞILAŞTIRMA (MAIC)

**Meral Beksaç[1], Alessandro Corso[2], Katerina Papadimitropoulou[3], Leanne Cooper[4], Nicholas Meader[5], Molly Purser[6], Alex Bates[5], Sandhya Sapra[6], Nick Ballew[6]**

*[1]Hematoloji Bölümü, Ankara Liv Hospital, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
*[2]Hematoloji Ve Medikal Onkoloji Bölümü, Mount Sinai Hastanesi, New York, Ny, Abd*
*[3]Hematoloji Bölümü, Ospedale Di Legnano, Milano, İtalya*
*[4]Fıecon, Londra, Bk*
*[5]Gsk, Londra, Bk*
*[6]Gsk, Upper Providence, Pa, Abd*

**Giriş:** Belantamab mafodotin, pomalidomid ve deksametazon kombinasyonu (BPd), Faz 3 DREAMM-8 çalışmasının sonuçlarına dayanarak birçok ülkede relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) hastalarının tedavisinde onay almıştır. DREAMM-8 çalışmasında BPd, bortezomib, pomalidomid ve deksametazon (PVd) rejimi ile karşılaştırılmış ve daha önce daratumumab tedavisi almış hastaların çalışmaya dahil edilmesine izin verilmiştir. Doğrudan karşılaştırmalı veri bulunmaması nedeniyle, ≥1 önceki tedavi basamağı (ikinci basamak ve sonrası [2L+]) ve lenalidomid maruziyeti olan RRMM hastalarında BPd'nin daratumumab, pomalidomid ve deksametazon (DPd) rejimine kıyasla göreceli klinik etkinliğini değerlendirmek amacıyla eşleştirmeye göre uyarlanmış dolaylı karşılaştırma (MAIC) analizi gerçekleştirilmiştir.

**Yöntemler:** Ocak 2024 itibarıyla güncellenen sistematik literatür taraması ile 2L+ RRMM hastalarında etkinlik ve güvenlilik verileri değerlendirilmiş, çalışmalar ortak tedavi kolları ve hasta özellikleri açısından incelenmiştir. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve minimal rezidüel hastalık negatifliği (MRD-) için MAIC analizleri, Faz 3 DREAMM-8 (BPd) ve APOLLO (DPd) çalışmalarındaki lenalidomide maruz kalmış hasta popülasyonları kullanılarak yürütülmüştür. Çalışmalar arasında ortak bir karşılaştırma kolu bulunmadığından, ortak karşılaştırıcı içermeyen (unanchored) bir MAIC yaklaşımı uygulanmıştır.

DREAMM-8 çalışmasında BPd ile tedavi edilen 155 hastaya ait bireysel hasta verileri (IPD) mevcutken, APOLLO çalışmasında DPd ile tedavi edilen 151 hasta için yalnızca yayımlanmış özet veriler kullanılmıştır. DREAMM-8 kohortundaki hastalar; yaş (<75 ve ≥75 yıl), önceki tedavi basamağı sayısı (1, 2-3 ve ≥4), lenalidomid/immünomodülatör ajan (IMiD) refrakterliği, proteazom inhibitörü (PI) refrakterliği, Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evresi (I/II ve III), sitogenetik risk (standart ve yüksek), ECOG performans durumu (0, 1 ve 2) ile kreatinin klerensi (≤60 ve >60 mL/dk) açısından APOLLO çalışmasındaki DPd kolu ile eşleşecek şekilde ağırlıklandırılmıştır. Ağırlıklandırılmış BPd sonuçları, DPd sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Analizde DREAMM-8 ara analiz 1 verileri (MRD-) ve ara analiz 3 verileri (PFS) kullanılmıştır. PFS ve MRD- karşılaştırmaları sırasıyla Cox regresyonu ve lojistik regresyon yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Eşleştirme sonrasında her iki tedavi kolunda hasta özellikleri dengelenmiştir: ≥75 yaş (%17), 2-3 tedavi basamağı almış hasta oranı (%75), IMiD refrakterliği (%79), PI refrakterliği (%47), ISS evre III hastalık (%22), ECOG performans durumu 1 (%36), kreatinin klerensi ≤60 mL/dk (%26) ve yüksek sitogenetik risk (%38). Ağırlıklandırma sonrasında BPd kolunun etkin örneklem büyüklüğü 65,6 olarak hesaplanmıştır.

PFS açısından BPd lehine bir eğilim gözlenmiş olup medyan PFS sırasıyla 18,1 ay ve 12,4 ay bulunmuştur (HR: 0,74; %95 GA: 0,50-1,09). Benzer şekilde MRD-negatiflik oranı da BPd kolunda daha yüksek saptanmıştır (%25,8'e karşı %8,6; OR: 2,73; %95 GA: 1,26-5,92). İstatistiksel anlamlılık yalnızca MRD-negatiflik analizinde gösterilmiştir.

**Sonuçlar:** MAIC yöntemine özgü limitasyonlar bulunmakla birlikte, temel başlangıç hasta özellikleri açısından yapılan düzeltmeler sonrasında BPd, DPd'ye kıyasla daha üstün göreceli klinik etkinlik göstermiştir. Bu bulgular, özellikle erken tedavi basamaklarında lenalidomidin daratumumab ile birlikte kullanımının giderek yaygınlaştığı dönemde, 2L+ RRMM tedavisinde BPd'nin klinik değerini ve potansiyel faydasını desteklemektedir.

**Finansman:** GSK 221845

**Önceki Sunum Bilgisi:** ASCO 2026

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom; Nüks Etmiş/Tedaviye Dirençli Multipl Miyelom; Belantamab Mafodotin; Daratumumab; Dolaylı Tedavi Karşılaştırması

## Erişkin Akut Lösemiler

### SS-51 Referans Numarası: 105

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE PATOJENİK VEYA OLASI PATOJENİK DDX41 VARYANTLARI TAŞIYAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

**Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İbrahim Halil Erdoğdu[2], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], İrfan Yavaşoğlu[1]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bd*
*[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ad*

**Giriş:** DEAD-box RNA helikaz 41, DDX41, ailesel akut miyeloid lösemi/miyelo-displastik sendromda (AML/MDS) en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir (1). DDX41 mutasyonları, çeşitli miyeloid neoplazm türlerinde bildirilmiş olup, bu retrospektif çalışma da, AML hastalarında DDX41 mutasyonları ile genel sağkalım (OS) arasındaki ilişkiyi ve klinik özellikleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

**Method:** Ocak 2022 ile Ocak 2026 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve yeni nesil sekanslama(NGS) ile ≥1 DDX41 mutasyonu bulunan AML hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. NGS çalışması, tanı anında alınan kemik iliği aspirasyon örneklerinden gerçekleştirildi. DDX41 geninde patojenik/olası patojenik germline varyantları ve/veya somatik mutasyonları olan hastalar mutasyonlu olarak kabul edilirken, diğer hastalar wild tip olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) (Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 251 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 62 (minimum 18 – maksimum 91) idi. Erkek/kadın oranı 161/90 idi. DDX41 mutasyonu 251 hastanın 6'sında tespit edildi. Bu 6 hastanın tamamı erkekti ve ortalama yaşları 74 (minimum 64 – maksimum 84) idi. Altı hastanın ikisinde ailede lösemi öyküsü vardı. Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde, DDX41 mutasyonu olan hastalarda ortalama sağkalım 15 ay iken, wild tip grupta 10 ay idi (p = 0,455) (Resim 1). Mutasyonu olan grupta aryant alel frekansının(VAF) ortalaması %46,8 idi ve 4 hastada 2 farklı DDX41 mutasyonu saptandı.

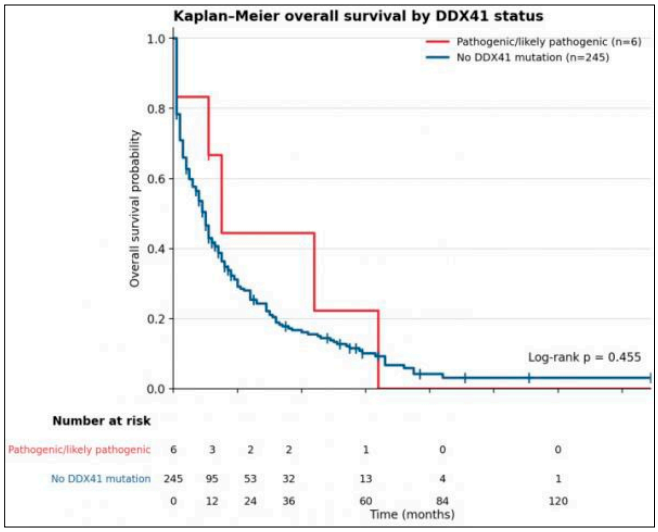
**Tartışma:** DDX41'deki germline varyantları, özellikle MDS ve AML olmak üzere miyeloid neoplazmların gelişimine yatkınlık oluşturur. MDS/AML'de

patojenik/olası patojenik DDX41 mutasyonu vakaların %3-5'ini oluşturmaktadır. DDX41 ile ilişkili miyeloid neoplaziler, germline yatkınlığı olan diğer hematolojik malignitelerle karşılaştırıldığında benzersiz klinik özellikler sergiler. Çoğunlukla ileri yaşta ortaya çıkar ve yavaş ilerleyen bir klinik seyir izler (2). Son zamanlarda yapılan büyük çalışmalar, yüksek riskli MDS/AML'de daha iyi tedavi yanıtı ve sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3). Literatürle tutarlı olarak, çalışmamızda DDX41 mutasyonu daha yaşlı erkek hastalarda tespit edildi ve sağkalım istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyiydi.

**Anahtar kelimeler:** akut miyeloid lösemi, DDX41 mutasyonu, ailesel miyeloid neoplazi

**Kaynaklar**

1. Miao L, Wang X, Yao M, Tao Y, Han Y. Clinicopathological and prognostic significance of DDX41 mutation in myeloid neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2025;104(5):2581–2591. doi:10.1007/s00277-025-06278-1.
2. Baliakas P, Tesi B, Cammenga J, et al. How to manage patients with germline DDX41 variants: Recommendations from the Nordic working group on germline predisposition for myeloid neoplasms. HemaSphere. 2024;8(12):e70035. doi:10.1002/hem3.70035
3. Kim K, Ong F, Sasaki K. Current Understanding of DDX41 Mutations in Myeloid Neoplasms. Cancers. 2023;15(2):344. doi:10.3390/cancers15020344.




**Resim 1.** Kaplan Meier Sağkalım Analiz

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-52** **Referans Numarası: 228**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## PEDİATRİK TRANSPLANTASYONLAR SONRASI TROMBOSİTOPENİLERDE ELTROMBOPAG KULLANIMI; TPHD KİT ALTGRUBU MERKEZLERİNE AİT RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

**Nurgül Yönyül[1], Ayşe Burcu Akıncı[2], Barış Malbora[3], Hatice İlgen Şaşmaz[1], Funda Tayfun Küpesiz[4], Mehmet Akif Yeşilipek[2], Dilek Ece[3], Arzu Akyay[5], Ebru Yılmaz[6], Şevki Erdem Erol[4], Ayşe Özkan[7], Melek Erdem[8], Yurday Durmaz Öncül[5], Musa Karakükcü[6], Namık Yaşar Özbek[9], Seda Aras Gürcan[10], Barış Kuşkonmaz[11], Suar Çakı Kılıç[12], Defne Ay Tuncel[13], Azize Ceren Kılcı[14], Cengiz Bayram[15], Melike Sezgin Evim[16], Mehmet Fatih Erbey[17], Sinan Akbayram[18], Ali Bülent Antmen[1,19], Türk Pediatrik Kit Alt Çalışma Grubu (tpbmt-sg)[20]**

*[1]Acıbadem Adana Hastanesi*
*[2]Medikal Park Pendik Hastanesi*
*[3]Memorial Bahçelievler Hastanesi*
*[4]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi*
*[5]İnönü Üniversitesi Hastanesi*
*[6]Erciyes Üniversitesi Hastanesi*
*[7]Çukurova Üniversitesi Hastanesi*
*[8]İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi*
*[9]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[10]Acıbadem Altunizade Hastanesi*
*[11]Hacettepe Üniversitesi Hastanesi*
*[12]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[13]Adana Şehir Hastanesi*
*[14]Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi*
*[15]Başakşehir Çam Ve Sakura Hastanesi*
*[16]Uludağ Üniversitesi Hastanesi*
*[17]Koç Üniversitesi Hastanesi*
*[18]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi*
*[19]Tphd Kit Altgrubu Başkanı*
*[20]Türk Pediatrik Kit Alt Çalışma Grubu*

**Giriş:** Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (alloHSCT) sonrası görülen kötü graft fonksiyonu (Poor graft fonksiyonu; PGF), ikincil trombosit iyileşme başarısızlığı (SFPR) ve uzamış izole trombositopeni (PIT), nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi artıran ciddi komplikasyonlardır. Eltrombopag, çocuk hastalarda da PGF ve trombositopeni tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenektir. Pediatrik serilerde kümülatif yanıt oranlarının yüksek ve erişkin döneme göre daha iyi yanıtlar olabileceği görülmüştür.

**Amaç:** Retrospektif bu çalışmada birincil amaç; Posttransplant trombositopenide eltrombopag tedavisinin yanıt oranını belirlemektir. İkincil Amaçlar tam ve parsiyel remisyon oranlarını değerlendirmek, yanıt için geçen süreyi belirlemek, eltrombopag üvenlilik profilini incelemek (hepatotoksisite, tromboemboli vb.açısından) ve hastalardaki graft tipi ile yanıt ilişkisini değerlendirmektir.

**Method:** Bu çalışmada Türk Pediatrik kök hücre transplantasyon grubunun, kemik iliği transplantasyon merkezlerinden transplantasyon sonrası dönemde olan trombositopeniler nedeni ile eltrombopag kullanan merkezlerin verileri toplandı. Toplamda 18 merkezdeki allojenik nakil yapılmış olan 344 hastanın retrospektif verileri gözden geçirildi. Bu veriler, hastaların tanıları, donör tipleri, graft kaynağı, hazırlık rejimi, verilen CD34 sayısı, GVHD profilaksisi, GVHD gelişimi, geçirilen enfeksiyonlar, eltrombopag başlandığındaki kan sayımı parametreleri, eltrombopag başlanma nedeni, başlama dozu, maksimum doz, kullanım süresi, tedaviye yanıt, transfüzyon ihtiyacı, ilaç yan etkileri gibi parametrelerle birlikte değerlendirildi. İlaca tam yanıt (CR), platelet ≥50 x$10^9$/L ve en az 7–14 gün boyunca platelet transfüzyonuna ihtiyaç olmaması; parsiyel yanıt (PR), baslangıca göre anlamlı artış (örn. ≥20 x$10^9$/L artış) + transfüzyon ihtiyacında belirgin azalma; yanıtsızlık, tedavi başlandıktan sonra belirlenen süre (örn. 8–12 hafta) sonunda CR/PR kriterlerini karşılamama olarak belirlendi. Çalışmaya 0–18 yaş arası HSCT sonrası PIF/SFPR gelişmiş olan ve eltrombopag alan hastalar dahil edildi. İlk engraftman dönemi trombositopenisi, eksik kayıt, başka endikasyonla eltrombopag kullanımı, primer engrafman yetersizliği, primer hastalığı nakil sonrası geri gelen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada toplam 17 pediatrik kemik iliği nakil ünitesinden son 5 yılda allojenik hematopoietik hücre nakli yapılmış olan toplam 344

hastanın verisi retrospektif değerlendirilmiştir. Hastaların 125'i (%36,3) kız, 219'u (%63,7) erkekti. Hastaların nakil sırasında ortalama yaşı 8,6 (minimum 6 ay – maksimum 18 yaş) saptandı. Ortalama vücut ağırlığı 29,2 kg (minimum 3 kg – maksimum 155 kg) saptandı.

Hastaların tanıları Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Donör tipi, graft kaynağı, nakildeki HLA uyumu ve hazırlık rejimi verileri Tablo 2.' de gösterilmiştir.

Eltrombopag; 244 (%70,9) hastaya PIF tanısı ile, 100 (%29,1) hastaya SFPR tanısı ile başlanmış olduğu görüldü. Eltrombopag başlanırken hastaların ortalama trombosit sayısı 23,35*$10^9$/kg (1 - 107*$10^9$/kg) saptandı. Hastalara eltrombopag ortalama başlangıç dozu 38,1 mg (10 mg -150 mg), kullanılan maksimum doz ortalama 54,3 mg (10 mg – 200 mg) saptandı. Hastaların 276'sında (%80,2) tam yanıt, 8'inde (%2,3) parsiyel yanıt görülmüş olup, 60 (%17,4) hastada yanıt alınamadığı tespit edildi. Hastaların yanıt süresi ortalama 10 hafta (1 – 191 hafta) olarak saptandı. Hastaların ilacı ortalama kullanım süresi 19,7 hafta (1-236 hafta) bulundu. İlacı kullanan hastaların 279'unda (%81,1) herhangi bir yan etki görülmediği verilerden anlaşıldı.

**Tartışma:** Eltrombopag, alloHSCT sonrası konvansiyonel tedavilere dirençli trombositopeni ve greft fonksiyon bozukluğu olan hastalar için transfüzyon bağımsızlığı sağlayan ve hematopoezi destekleyen değerli bir ajandır. Bu retrospektif çalışmada saptandığı üzere eltrombopag kemik iliği transplantasyonu sonrası trombositopenilerde graft fonksiyonunu düzeltmede, nakil başarısını arttırmada başarılı olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların transfüzyon ihtiyaçlarında belirgin azalma olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** eltrombopag, pediatrik allojenik kemik iliği transplantasyonu, posttransplant trombositopeni, graft yetmezliği, TPO-RA

**Kaynaklar**

1. Ahn ve ark., "Eltrombopag for Post-Transplant Poor Graft Function in East Asian Patients", JKMS 2022.
2. Bento ve ark., "TPO-RAs for Severe Thrombocytopenia after allo-SCT: Experience of the Spanish Group", BBMT 2019.
3. Hua ve ark., "Efficacy of therapeutic strategies on thrombocytopenia after HSCT: meta-analysis", Ther Adv Hematol 2025.
4. Mahat ve ark., "Use of TPO-RAs in Prolonged Thrombocytopenia after HSCT", BBMT 2020.
5. Uria-Oficialdegui ve ark., "Use of eltrombopag for PGF after HSCT in children", Pediatr Transplant 2021.
6. Qiu ve ark., "Eltrombopag as first-line treatment for thrombocytopenia among paediatric patients after allo-HSCT", Br J Clin Pharmacol 2021.

**Tablo 1.** Çalışmadaki hastaların tanıları

| | |
|---|---|
| ALL | 71 (%20,6) |
| AML | 31 (%9) |
| Talasemi | 108 (%31,4) |
| SCD | 6 (%1,7) |
| İmmun yetmezlik | 60 (%17,4) |
| Edinsel aplastik anemi | 23 (%6,7) |
| Konjenital kemik iliği yetmezliği | 26 (%7,6) |
| MDS | 9 (%2,6) |
| JMML | 3 (%0,9) |
| Metabolik hastalıklar | 7 (%2) |

**Tablo 2.** Transplantasyon Özellikleri

| | | |
|---|---|---|
| Donör Tipi | Kardeş | 129 (%37,5) |
| | Akraba içi | 32 (%9,3) |
| | Akraba dışı | 140 (%40,7) |
| | Haploidentik | 43 (%12,5) |
| Graft Kaynağı | Kemik iliği | 146 (%42,4) |
| | Periferik | 182 (%52,9) |
| | Kordon kanı | 1 (%0,3) |
| | Kordon kanı + kemik iliği | 4 (%1,2) |
| | Kemik iliği + periferik | 11 (%3,2) |
| HLA uyumu | 10/10 | 233 (%67,7) |
| | 9/10 | 61 (%17,7) |
| | Diğer | 50 (%14,3) |
| Hazırlık rejimi | MAC | 264 (76,7) |
| | RİC | 80 (%23,3) |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-53** **Referans Numarası: 440**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG KULLANIMI: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Sencer Küçük[1], Nur Soyer[2], Mahmut Yeral[3], Muzaffer Keklik[4], Vildan Özkocaman[5], Orhan Kemal Yücel[6], Meltem Kurt Yüksel[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Yusufcan Aygül[1], Filiz Vural[2], Ajda Güneş[2], Mutlu Kasar[3], Şerife Emre Ünsal[4], Fahir Özkalemkaş[5], Barış Özkalemkaş[5], Selin Arslan Kirezli[6], İrfan Yavaşoğlu[1]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr.turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye*
*[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye*
*[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye*
*[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş:** Zayıf greft fonksiyonu (PGF), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası görülen, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur. Zayıf greft fonksiyonu gelişiminde altta yatan hastalık ve nakil özelliklerinin yanı sıra toplam çekirdekli hücre miktarı, CD34+ hücre dozu, greft manipülasyonu, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri, greft kaynağı, HLA ve ABO uyumsuzluğu gibi etkenlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir [1]. Tedavi yaklaşımı standart değildir; yeniden nakil, ATG tedavisi ve trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) kullanılan seçenekler arasındadır. Eltrombopag ve romiplostim gibi TPO mimetikleri, kullanım kolaylıkları ve yan etkilerinin yönetilebilir olması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında öne çıkmaktadır. Eltrombopagın kemik iliği yetmezliğindeki hematopoietik etkisine ilişkin önemli klinik kanıtlar aplastik anemi çalışmalarından gelmekte; bu çalışmalarda eritroid, miyeloid ve megakaryositik serilerde yanıt gösterilebilmiştir [2,3]. Buna karşın allo-HKHN sonrası zayıf greft fonksiyonunda eltrombopag kullanımına ilişkin veriler sınırlı olup mevcut çalışmalar çoğunlukla küçük retrospektif serilerden oluşmaktadır [4,5]. Bu çok merkezli çalışmada ülkemizde farklı merkezlerde zayıf greft fonksiyonu nedeniyle eltrombopag kullanılan hastalarda hematopoietik toparlanmanın zaman içindeki seyrini, eltrombopag dozuyla ilişkisini ve nakil tipinin hematolojik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çok merkezli geriye dönük çalışmaya allo-HKHN sonrası zayıf greft fonksiyonu nedeniyle eltrombopag kullanan 193 hasta dahil edildi. Zayıf greft fonksiyonu, donör engraftmanı ve yeterli donör kimerizmi varlığında kan hücrelerinin yeterince toparlanmaması ve süren sitopenilerle seyretmesi olarak tanımlandı [1]. Çalışma lokal etik kurul onayı ile yürütüldü. Hastaların demografik özellikleri, nakil tipi, eltrombopag başlama zamanı ve dozu ile başlangıç, 4., 8. ve 12. haftalardaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Eltrombopag dozları, immün trombositopenide önerilen maksimum günlük doz olan 75 mg referans

alınarak ≤75 mg ve >75 mg olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tekrarlı ölçümlerde eksik veriler dışlanarak tam olgu çözümlemesi yapıldı. Zaman içindeki değişimler Friedman testi ve Bonferroni düzeltilmiş ikili karşılaştırmalarla, doz grupları Mann–Whitney U testiyle değerlendirildi. Nakil tipleri arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis ve Pearson ki-kare testleri, eltrombopag dozu ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkide Spearman korelasyon analizi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 193 hastanın ortanca yaşı 52 (37–61) yıl, eltrombopag başlama zamanı nakil sonrası 78 (43–123,5) gün ve ortanca eltrombopag dozu 75 (50–150) mg idi. Hastaların %55,4'ü ≤75 mg, %44,6'sı >75 mg doz grubundaydı. Hasta grubunun temel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tam olgu analizinde eltrombopag tedavisi sırasında hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeylerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenirken, nötrofil düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Trombosit artışı 4. haftadan itibaren belirginleşerek 12. haftaya kadar devam etti (Friedman p<0,001). Hemoglobin artışı 8. ve 12. haftalarda, lökosit artışı ise özellikle 12. haftada belirginleşti. Biyokimyasal izlemlerde alkalen fosfataz düzeyinde artış, total ve direkt bilirubin düzeylerinde azalma saptanırken AST, ALT ve GGT düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Zaman içindeki değişimler ve Bonferroni düzeltilmiş ikili karşılaştırmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Doz grupları karşılaştırıldığında ≤75 mg grubunda özellikle lökosit ve trombosit değerleri takip boyunca daha yüksek seyretti; trombosit açısından en belirgin fark 8. haftada saptandı (p<0,001). Doz gruplarına göre hematolojik parametrelerin ayrıntılı karşılaştırmaları Tablo 3'te sunulmuştur. Eltrombopag dozu ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizinde en belirgin negatif ilişki 8. hafta trombosit düzeyi ile saptandı (Spearman ρ=-0,319; p<0,001). Anlamlı ilişkilerin zaman içindeki dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Eltrombopag doz dağılımı kardeş, akraba dışı ve haploidentik nakil grupları arasında farklı değildi (Kruskal–Wallis p=0,356; Şekil 2). Hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit ve ortalama trombosit hacmi açısından hiçbir değerlendirme zamanında nakil tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p>0,05). Eltrombopag doz kategorilerinin (≤75 mg ve >75 mg) nakil tiplerine göre dağılımı da benzerdi (Pearson $\chi^2$, p=0,197).

**Sonuç:** Bulgularımız, zayıf greft fonksiyonunda eltrombopag tedavisi sırasında trombosit yanıtına ek olarak eritroid ve lökositer serilerde toparlanma olduğunu, ancak nötrofil yanıtının belirgin olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, zayıf greft fonksiyonunda eltrombopag ile çoklu hematopoietik seri yanıtı bildiren önceki çalışmalarla genel olarak uyumlu olmakla birlikte, nötrofil yanıtının çalışmalar arasında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalar çoğunlukla daha küçük hasta gruplarında genel hematolojik yanıt ve transfüzyon bağımsızlığına odaklanmıştır. Buna karşılık 193 hastalık çok merkezli gerçek yaşam verilerimizde 75 mg üzerindeki dozların ek hematolojik fayda ile ilişkili bulunmaması, zayıf greft fonksiyonunda uygun eltrombopag dozunun belirlenmesine ilişkin çalışmamızın özgün bulgularından biridir. Önceki zayıf greft fonksiyonu serilerinde eltrombopag dozunun 75 mg'a, bazı çalışmalarda ise yanıtsızlık halinde 150 mg/güne kadar artırıldığı bildirilmiştir. Nakil tipinin eltrombopag doz gereksinimi veya hematolojik parametreler üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bulgularımızın, özellikle 75 mg üzerindeki doz artışının klinik yararını değerlendirecek ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Zayıf Greft Yetmezliği; Eltrombopag; Hematopoietik Kök Hücre Nakli; Hematopoietik Toparlanma; Trombopoietin Reseptör Agonistleri

**Kaynaklar**

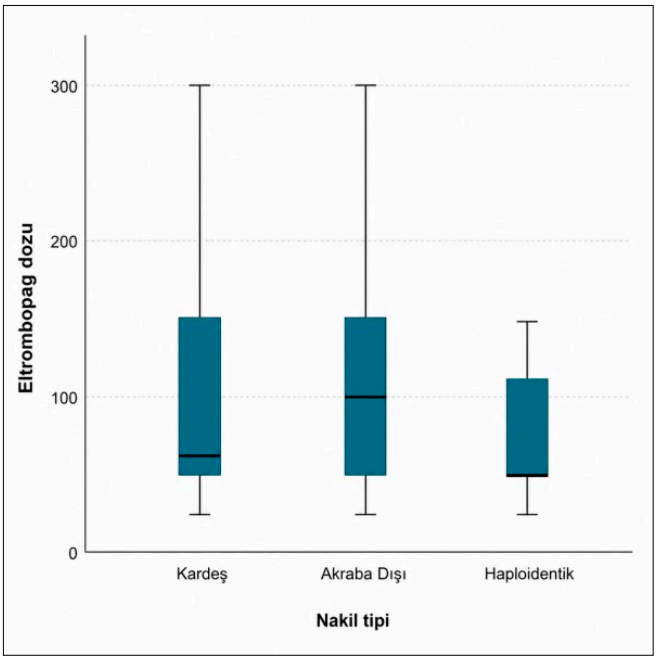
1) Sureda, A., Carpenter, P. A., Bacigalupo, A., Bhatt, V. R., de la Fuente, J., Ho, A et all (2024). Harmonizing definitions for hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: A report on behalf of the EBMT, ASTCT, CIBMTR, and APBMT. Bone Marrow Transplantation, 59(6), 832–837.

2) Olnes, M. J., Scheinberg, P., Calvo, K. R., Desmond, R., Tang, Y., Dumitriu, B., et all (2012). Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. The New England Journal of Medicine, 367(1), 11–19.

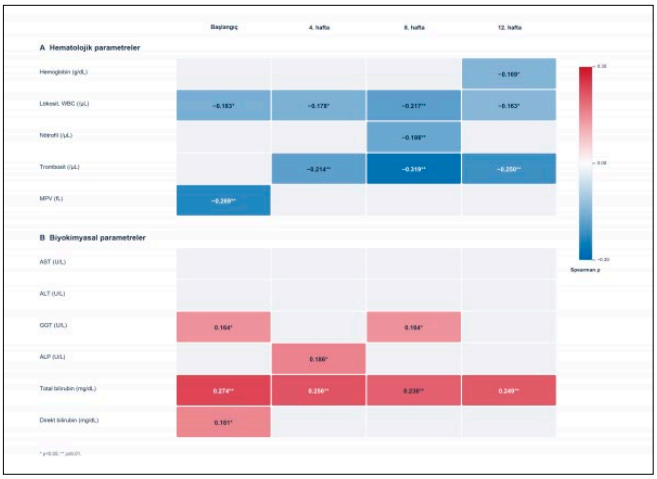
3) Townsley, D. M., Scheinberg, P., Winkler, T., Desmond, R., Dumitriu, B., Rios, et all (2017). Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. The New England Journal of Medicine, 376(16), 1540–1550.

4) Giammarco, S., Sica, S., Chiusolo, P., Laurenti, L., Sorà, F., Martino, M., et all (2021). Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: A retrospective multicenter study. International Journal of Hematology, 114(2), 228–234.

5) Marotta, S., Marano, L., Ricci, P., Cacace, F., Frieri, C., Simeone, L., et all(2019). Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function. Bone Marrow Transplantation, 54(8), 1346–1353.




**Şekil 2.** Nakil tipine göre eltrombopag dozu




**Şekil 1.** Eltrombopag dozu ile laboratuvar parametreleri arasındaki Spearman korelasyonları

**Tablo 1.** Hasta grubu temel özellikleri ve eltrombopag doz dağılımı

| *Değişken* | *Değer* |
|---|---|
| Toplam hasta | 193 |
| Yaş, ortanca (Q1–Q3) | 52 (37–61) |
| Eltrombopag başlama günü, medyan (Q1–Q3) | 78 (43–123,5) |
| Eltrombopag dozu, ortanca (Q1–Q3) | 75 (50–150) |
| Eltrombopag doz grubu ≤75 mg | 107 (55,4%) |
| Eltrombopag doz grubu >75 mg | 86 (44,6%) |
| Nakil tipi: Kardeş | 94 (48,7%) |
| Nakil tipi: Akraba dışı | 68 (35,2%) |
| Nakil tipi: Haploidentik | 31 (16,1%) |
| Eltrombopag dozu 25 mg | 17 (8,8%) |
| Eltrombopag dozu 50 mg | 78 (40,4%) |
| Eltrombopag dozu 75 mg | 12 (6,2%) |
| Eltrombopag dozu 100 mg | 14 (7,3%) |
| Eltrombopag dozu 125 mg | 1 (0,5%) |
| Eltrombopag dozu 150 mg | 69 (35,8%) |
| Eltrombopag dozu 300 mg | 2 (1,0%) |

**Tablo 2.** Zaman içinde hematolojik ve biyokimyasal değişim

| *Değişken* | *N* | *Başlangıç* | *4. hafta* | *8. hafta* | *12. hafta* | *Friedman p* | *Bonferroni sonrası anlamlı ikili karşılaştırmalar* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | 158 | 8,5 (7,515–9,478) | 8,7 (7,6–9,87) | 9,1 (7,775–10,5) | 9,57 (8,383–11) | <0,001 | Başlangıç–8. hf (0,001); Başlangıç–12. hf (<0,001); 4.hf–12. hf (<0,001) |
| WBC (/µL) | 158 | 2 610 (1622,5–4802,5) | 2869,5 (2072,5–5262,5) | 3 390 (2 170–5 785) | 3 800 (2082,5–5947,5) | 0,008 | Başlangıç–12. hf (0,004) |
| Nötrofil (/µL) | 157 | 1 530 (745–3 075) | 1 660 (980,5–2 750) | 1 840 (1 010–3 165) | 1 870 (985–3 040) | 0,755 | Yok |
| Trombosit (/µL) | 158 | 19 085 (13 000–28 250) | 29 150 (15967,5–57 445) | 42 500 (21 750–83 625) | 49 500 (21307,5–101 400) | <0,001 | Başlangıç–4. hf (<0,001); Başlangıç–8. hf (<0,001); Başlangıç–12. hf (<0,001); 4. hf–8. hf (<0,001); 4. hf–12. hf (<0,001) |
| MPV (fL) | 121 | 10,2 (8,28–12) | 10,16 (8,7–11,2) | 9,8 (8,1–11,5) | 9,93 (7,475–11) | 0,033 | Yok |
| AST (U/L) | 153 | 21 (15–32,5) | 21 (14–31) | 22 (15,5–31) | 25 (16–35) | 0,079 | Yok |
| ALT (U/L) | 154 | 22,5 (12–41) | 20 (12,8–40) | 21,5 (15–36,2) | 25 (14–40,2) | 0,621 | Yok |
| GGT (U/L) | 139 | 50 (29–106) | 48 (26–96) | 51 (28–121) | 61 (33–159) | 0,351 | Yok |
| ALP (U/L) | 144 | 87,5 (66,2–125,8) | 92 (67,2–134) | 95 (74–148) | 101 (76,2–157,8) | 0,001 | Başlangıç–8. hf (0,032); Başlangıç–12. hf (<0,001) |
| Total bilirubin | 154 | 0,655 (0,47–1,03) | 0,6 (0,435–0,893) | 0,56 (0,4–0,9) | 0,565 (0,4–0,903) | 0,006 | Başlangıç–8. hf (0,015); Başlangıç–12. hf (0,017) |
| Direkt bilirubin | 149 | 0,31 (0,21–0,5) | 0,26 (0,2–0,395) | 0,24 (0,18–0,4) | 0,27 (0,16–0,435) | <0,001 | Başlangıç-4. hf (0,002) Başlangıç–8. hf (<0,001); Başlangıç–12. hf (<0,001) |

**Tablo 3.** Eltrombopag doz grubuna göre hematolojik parametreler (Mann–Whitney U)

| *Parametre* | *Zaman* | *≤75 mg, n=107* | *>75 mg, n=86* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | Başlangıç | 8,3 (7,5–9,7); n=107 | 8,45 (7,198–9,3); n=86 | 0,294 |
| WBC (/µL) | Başlangıç | 2 930 (1 720–5 020); n=107 | 2 065 (1067,5–3 480); n=86 | 0,004 |
| Nötrofil (/µL) | Başlangıç | 1 650 (740–3 328); n=107 | 1 185 (505–2212,5); n=86 | 0,047 |
| Trombosit (/µL) | Başlangıç | 20 450 (15 000–29 680); n=107 | 17 000 (9 375–25 250); n=86 | 0,013 |
| MPV (fL) | Başlangıç | 10,8 (9,065–12,6); n=81 | 9,8 (8,25–11); n=77 | 0,001 |
| Hemoglobin (g/dL) | 4. hafta | 9,15 (7,6–10); n=106 | 8,3 (7,6–9,3); n=81 | 0,040 |
| WBC (/µL) | 4. hafta | 3 230 (2207,5–5 625); n=106 | 2 600 (1 740–4 230); n=81 | 0,019 |
| Nötrofil (/µL) | 4. hafta | 1 702 (1036,2–2894,2); n=106 | 1 397 (770–2 655); n=81 | 0,127 |
| Trombosit (/µL) | 4. hafta | 30 005 (18 000–62 500); n=106 | 23 000 (11 000–45 000); n=81 | 0,005 |
| MPV (fL) | 4. hafta | 10,8 (8,79–11,8); n=82 | 10,1 (8,9–11,4); n=73 | 0,238 |
| Hemoglobin (g/dL) | 8. hafta | 9,18 (8–10,5); n=99 | 8,52 (7,5–10,2); n=70 | 0,221 |
| WBC (/µL) | 8. hafta | 3 650 (2 460–6 630); n=99 | 2 785 (1602,5–4832,5); n=70 | 0,008 |
| Nötrofil (/µL) | 8. hafta | 1 965 (1 080–3 300); n=99 | 1 330 (690–2 735); n=69 | 0,030 |
| Trombosit (/µL) | 8. hafta | 51 920 (29 000–105 600); n=99 | 26 000 (14 000–59 250); n=70 | <0,001 |
| MPV (fL) | 8. hafta | 10,2 (8,137–11,8); n=85 | 10 (8,6–11,7); n=67 | 0,772 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12. hafta | 9,9 (8,5–11,6); n=95 | 9,04 (7,8–10,1); n=63 | 0,012 |
| WBC (/µL) | 12. hafta | 4 250 (2 700–6 071); n=95 | 3 180 (1 370–5 580); n=63 | 0,027 |
| Nötrofil (/µL) | 12. hafta | 2 085 (1 251–3 130); n=95 | 1 490 (600–2 942); n=63 | 0,077 |
| Trombosit (/µL) | 12. hafta | 58 770 (24 000–118 000); n=95 | 30 000 (13 000–85 000); n=63 | 0,004 |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-54** **Referans Numarası: 119**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNFÜZYON GÜNÜ HÜCRE CANLILIĞININ NÖTROFİL VE TROMBOSİT ENGRAFTMANINA ETKİSİ: CD34+ HÜCRE DÜZEYİ VE TOPLAMA PARAMETRELERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ

**Fazıl Burak Dilek[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Tuğrul Elverdi[1]**

*[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Kök hücre ürününün kalite değerlendirmesinde CD34+ hücre düzeyi, ürün hacmi ve infüzyon günü hücre canlılığı temel parametreler arasında yer almaktadır. Hücre canlılığı, kriyoprezervasyon ve çözme işlemlerinin etkinliğini yansıtan önemli bir gösterge olmasına rağmen, engraftman süreleri üzerindeki bağımsız etkisine dair literatürde tutarlı kanıtlar sınırlıdır. Benzer şekilde, toplama yönteminin ve toplama ile infüzyon arasındaki sürenin canlılık üzerindeki etkisi de tartışmalıdır. Bu çalışmada, infüzyon günü hücre canlılığının nötrofil ve trombosit engraftman süreleriyle ilişkisi; ham ve düzeltilmiş CD34+ hücre düzeyi ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş, farklı canlılık eşiklerinin ve analizden elde edilen optimum cutoff değerlerinin ayırt ediciliği sınanmış, toplama parametrelerinin canlılık üzerine etkisi ise ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya ardışık 177 hasta (multipl miyelom n=106, Non-Hodgkin lenfoma n=42, Hodgkin lenfoma n=29) dahil edilmiştir. Hücre canlılığı, kriyoprezerve ürünlere ait şahit numunelerin eritilmesini takiben 7-AAD kullanılarak akım sitometrik olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) ile özetlenmiştir. Hücre canlılığının toplama şekline göre farklılığı Kruskal–Wallis testi ile; engraftman süreleri ile canlılık eşikleri arasındaki ilişki Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Canlılığın gecikmiş engraftmanı ayırt etme performansı ROC analizi ile test edilmiş; optimum eşikler Youden indeksine göre belirlenmiş, ardından Mann–Whitney U testi ile doğrulanmıştır. Canlılık ile CD34+ hücre dozu ve engraftman süreleri arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyonu ile incelenmiştir. Engraftman bağımsız belirleyicileri çok değişkenli doğrusal regresyon ile analiz edilmiş; düzeltilmiş CD34 alternatif modelde ele alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların %57,6'sı (n=102) erkek, medyan nakil yaşı 57,05 yıl (Q1–Q3: 49,15–63,32) olarak hesaplanmıştır. Medyan hücre canlılığı %95,00 (87,00–98,00), ham CD34+ hücre dozu 3,50×$10^6$/kg (2,96–4,70). Nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin medyan değerleri sırasıyla 11,00 gün ve 11,00 gün olarak kaydedilmiştir. Nakil sonrası ilk üç ay içinde 21 hastada (%11,9) hospitalizasyon gelişmiştir

Toplama şekline göre hücre canlılığı değerlendirildiğinde; G-CSF ile toplanan grupta medyan canlılık %96,00 (88,00–99,00), PLE-GCSF grubunda %95,00 (91,00–97,00), KT-GCSF grubunda %88,00 (84,50–96,50) ve KT-PLE-GCSF grubunda %95,50 (94,75–96,25) olarak saptanmıştır. Kruskal–Wallis testi ile gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (H=6,38; p=0,095; $\varepsilon^2$=0,02). Tek değişkenli doğrusal regresyon analizinde G-CSF referans alındığında, KT-GCSF ile toplama yapılan hastalarda hücre canlılığı ortalama 5,74 puan daha düşük olarak hesaplanmıştır (β=–5,739; %95 GA: –10,782 ile –0,696; p=0,027); diğer gruplarda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hücre toplanması ile nakil arasındaki süre medyan 38,00 gün (29,00–60,50) olup, canlılık ile arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Spearman ρ=–0,026; p=0,732). Doğrusal regresyonda da toplama ile infüzyon arasındaki süre canlılık üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir (β=0,010; p=0,426).

Önceden tanımlanmış canlılık eşiklerinin engraftman süreleriyle ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Nötrofil engraftman süresi açısından %85 eşiğinde (<%85: medyan 11,00 gün; ≥%85: medyan 11,00 gün) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (U=2541,00; p=0,823; r=–0,02). %90 eşiğinde de her iki grupta medyan 11,00 gün olup fark anlamlı değildir (U=3504,00; p=0,564; r=–0,05). %93 eşiğinde yine her iki grupta medyan 11,00 gün olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (U=4051,00; p=0,237; r=–0,10). Trombosit engraftman süresi açısından ise yalnızca %85 eşiğinde anlamlı farklılık gözlenmiştir (U=1941,00; p=0,042; r=0,22); ≥%85 canlılık grubunda medyan 11,00 gün (10,00–13,00) iken, <%85 grubunda medyan 10,00 gün (8,75–12,00) olarak kaydedilmiştir. Etki büyüklüğü düşük düzeydedir. %90 ve %93 eşiklerinde anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,570; r=0,05 ve p=0,500; r=0,06).

ROC analizleriyle belirlenen veri temelli optimum canlılık eşikleri şu şekilde hesaplanmıştır: Gecikmiş nötrofil engraftmanı (≥13 gün) için %95,5 (AUC=0,676; %95 GA: 0,501–0,851; p=0,048); bu eşikte duyarlılık %100, özgüllük %47,6 ve Youden J=0,476 olarak bulunmuştur. Gecikmiş trombosit engraftmanı (≥15 gün) için %96,5 (AUC=0,518; %95 GA: 0,388–0,648; p=0,784); bu eşikte duyarlılık %80,0, özgüllük %38,4 ve Youden J=0,184 olarak saptanmıştır. Duyarlılık analizlerinde nötrofil için ≥14 gün ve trombosit için ≥21 gün eşikleri kullanıldığında olay sayısının son derece düşük olması nedeniyle sonuçlar keşifsel nitelikte değerlendirilmiştir.

Analizden elde edilen eşiklerin engraftman süreleriyle doğrulama analizlerinde; nötrofil engraftmanı için %95,5 eşiğinde (<%95,5: medyan 11,00 gün; ≥%95,5: medyan 10,00 gün) fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (U=4302,0; p=0,082; r=–0,144). Trombosit engraftmanı için aynı eşikte de anlamlı fark saptanmamıştır (U=3894,5; p=0,683; r=–0,036). Trombosit

ROC analizinden elde edilen %96,5 eşiğinde de nötrofil (U=3694,5; p=0,563; r=–0,050) ve trombosit (U=3500,0; p=0,951; r=0,006) engraftman süreleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular, %95,5 ve %96,5 canlılık eşiklerinin engraftman sürelerini anlamlı biçimde ayırt etmediğini ortaya koymaktadır.

Korelasyon analizinde hücre canlılığı ile ham CD34 dozu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (ρ=–0,007; p=0,927). Buna karşın, engraftman süreleri ile CD34+ hücre dozu arasında beklenen yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Nötrofil engraftman süresi ile ham CD34 arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiş (ρ=–0,162; p=0,031); düzeltilmiş CD34 ile olan korelasyon daha belirgin olup benzer yöndedir (ρ=–0,178; p=0,019). Trombosit engraftman süresi açısından ise ham CD34 ile olan korelasyon (ρ=–0,243; p=0,001), düzeltilmiş CD34 ile olan korelasyona (ρ=–0,160; p=0,035) kıyasla daha güçlü ve istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

Çok değişkenli doğrusal regresyon modellerinde hücre canlılığı nötrofil engraftman süresi için anlamlı bir prediktör olarak saptanmamıştır (β=–0,01; p=0,286). Ham CD34+ hücre dozundaki her $+1\times10^6$/kg artış, nötrofil engraftman süresinde ortalama 0,11 günlük azalma ile bağımsız olarak ilişkiliydi (β=–0,11; %95 GA: –0,19 ile –0,02; p=0,016). Trombosit engraftmanında etki daha belirgindi; her $+1\times10^6$/kg CD34+ artışı engraftman süresinde yaklaşık 0,30 günlük azalma ile ilişkiliydi (β=–0,30; %95 GA: –0,50 ile –0,09; p=0,006). Hücre canlılığı trombosit engraftmanı için de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (β=0,03; p=0,083). Düzeltilmiş CD34 modelinde düzeltilmiş CD34 hem nötrofil (β=–0,12; %95 GA: –0,21 ile –0,03; p=0,009) hem trombosit engraftmanı (β=–0,24; p=0,029) anlamlı prediktör olarak saptanmıştır. Her iki engraftman modelinde toplam varyansın yalnızca küçük bir kısmı açıklanabilmiş olup $R^2$ değerleri 0,03–0,06 arasında kalmıştır.

İlk üç ay hospitalizasyon riski için çok değişkenli lojistik regresyonda hücre canlılığı (OR=1,02; %95 GA: 0,98–1,05; p=0,296) ve Sorror skoru (OR=0,82; %95 GA: 0,65–1,04; p=0,104) anlamlı bir belirleyici olarak bulunmamıştır.

**Sonuç**: Bulgularımız, otolog hematopoetik kök hücre nakillerinde infüzyon günü hücre canlılığının nötrofil ve trombosit engraftman süreleriyle bağımsız bir ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır.

Weaver [2], Siena [3] ve Bittencourt [11] CD34+ dozunun belirleyici rolünü vurgulamıştır. Olivieri [4] ve Mohty [5] de yeterli CD34+ dozunun önemini ortaya koymaktadır. Rowley [10] ve Singh [12] engraftmanın temel belirleyicisi olarak CD34+ sayısını öne çıkarmıştır. Pınar [14] çalışmasında, –80°C'de uzun süreli kriyoprezerve edilen ürünlerde bile yeterli canlılık sağlandığı ve engraftman kinetiğinin hastalık biyolojisiyle daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Toplama şekli ile toplama ve infüzyon günü arasındaki sürenin canlılık üzerinde belirgin etkisi saptanmamıştır. Yalnızca KT-GCSF ile toplamada tek değişkenli düzeyde daha düşük canlılık izlenmiştir.

Önceden tanımlanmış %85, %90, %93 canlılık eşikleri ve analizden elde edilen %95,5 ve %96,5 optimum eşikler, engraftman sürelerini ayırt etmede yetersiz kalmıştır. Nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin asıl belirleyicisi olarak CD34+ hücre düzeyi, özellikle ham CD34 öne çıkmaktadır. Przepiorka [13] de CD34+ hücre düzeyini en güçlü prediktör olarak saptamış, canlılığı ise bağımsız bir belirleyici olarak değerlendirmemiştir.

Bu bulgular, otolog nakillerde engraftman güvenliği için canlılık yerine CD34+ düzeyine odaklanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları toplam hastane yatış süresi, G-CSF uygulama günü sayısı ve trombosit süspansiyonu gereksinimine ilişkin verilerin bulunmamasıdır. Ayrıca yeniden hospitalizasyon analizinde Sorror skorunun belirleyici olmaması, nakil öncesi tedavinin tipi, şekli ve yoğunluğu, erken/geç nüks ve çoklu sıra tedavi gibi bu analizde yer almayan tedavi yükü değişkenlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişkenlerin ileri çalışmalarda sınanması planlanmaktadır. Gelecekte daha büyük kohortlarda canlılık-engraftman ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli, hücre canlılığı, CD34+ hücre dozu, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı, canlılık eşiği, toplama şekli

**Kaynaklar**

1. Bensinger WI, Demirer T, Buckner CD, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood. 1996;88(11):4192-4198.
2. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections. Blood. 1995;86(10):3951-3959.
3. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation. J Hematother Stem Cell Res. 2000;9(3):283-294.
4. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2012;47(3):342-351.
5. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients. Bone Marrow Transplant. 2014;49(7):865-872.
6. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells. Blood. 2009;113(15):3604-3611.
7. Lisenko K, Pohlig D, Bruckner T, et al. Risk factors for graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2015;50(9):1229-1233.
8. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. Blood. 2005;106(8):2912-2919.
9. Trifilio S, Pingali SR, Mehta J. Cryopreservation of hematopoietic stem cells: current trends. J Clin Oncol. 2014;32(15_suppl):e18132.
10. Rowley SD, Feng Z, Chen L, et al. A randomized phase III clinical trial comparing cryopreservation using DMSO vs DMSO with hydroxyethyl starch. Bone Marrow Transplant. 2003;31(11):1043-1051.
11. Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 2002;99(8):2726-2733.
12. Singh RP, Marwah S, Das S, et al. Impact of CD34+ cell dose on engraftment after autologous stem cell transplantation in lymphoma and myeloma. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31(3):315-321.
13. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, et al. Risk factors for neutrophil engraftment delay after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;21(4):347-351.
14. Pinar , IE Sahin M, Gursoy V, et al. Viable and Functional: Long-Term –80 °C Cryopreservation Sustains CD34+ Integrity and Transplant Success. J Clin Med. 2025;14(19):7032.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

*Sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) veya ortalama ± SS; kategorik değişkenler n (%) ile özetlenmiştir.*

| Değişken | n (%) | Medyan (Q1–Q3) | Ortalama ± SS |
|---|---|---|---|
| **Tanı** | | | |
| Multipl miyelom | 106 (59,9) | – | – |
| Non-Hodgkin lenfoma | 42 (23,7) | – | – |
| Hodgkin lenfoma | 29 (16,4) | – | – |
| **Cinsiyet** | | | |
| Erkek | 102 (57,6) | – | – |
| Kadın | 75 (42,4) | – | – |
| **Sürekli Değişkenler** | | | |
| Nakil yaşı (yıl) | – | 57,05 (49,15–63,32) | 54,46 ± 13,09 |
| Hücre canlılığı (%) | – | 95,00 (87,00–98,00) | 90,03 ± 11,98 |
| Ham CD34 (×10⁶/kg) | – | 3,50 (2,96–4,70) | 4,05 ± 1,72 |
| Düzeltilmiş CD34 (×10⁶/kg) | – | 3,20 (2,53–4,28) | 3,65 ± 1,66 |
| Toplama–infüzyon süresi (gün) | – | 38,00 (29,00–60,50) | 58,04 ± 71,73 |
| Nötrofil engraftman (gün) | – | 11,00 (10,00–11,00) | 10,64 ± 0,97 |
| Trombosit engraftman (gün) | – | 11,00 (10,00–13,00) | 11,23 ± 2,42 |
| Sorror skoru | – | 1,00 (0,00–2,00) | 1,62 ± 1,71 |
| **Toplama Şekli** | | | |
| G-CSF | 97 (59,5) | – | – |
| PLE-GCSF | 34 (20,9) | – | – |
| KT-GCSF | 28 (17,2) | – | – |
| KT-PLE-GCSF | 4 (2,5) | – | – |

**Tablo 2.** Farklı Hücre Canlılığı Eşiklerinde Nötrofil ve Trombosit Engraftman Sürelerinin Karşılaştırılması

*Mann–Whitney U testi; etki büyüklüğü: rank-biserial korelasyon katsayısı (r).*

| Canlılık eşiği | Cutoff | Nötrofil p | Nötrofil r | Trombosit p | Trombosit r |
|---|---|---|---|---|---|
| Önceden tanımlı %85 | 85,0 | 0,823 | −0,02 | 0,042* | 0,22 |
| Önceden tanımlı %90 | 90,0 | 0,564 | −0,05 | 0,570 | 0,05 |
| Önceden tanımlı %93 | 93,0 | 0,237 | −0,10 | 0,500 | 0,06 |
| Nötrofil engraftman analizi eşiği | 95,5 | 0,082 | −0,14 | 0,683 | −0,04 |
| Trombosit engraftman analizi eşiği | 96,5 | 0,563 | −0,05 | 0,951 | 0,01 |

*p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı. Mavi arka plan: analizden elde edilen optimum eşikler. Negatif r: cutoff üzerinde daha kısa engraftman; pozitif r: daha uzun engraftman.

**Tablo 3.** Nötrofil ve Trombosit Engraftman Sürelerinin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

*Model 1: hücre canlılığı + ham CD34; Model 2: düzeltilmiş CD34. Her iki modelde kovaryat: toplama–infüzyon süresi, nakil yaşı, Sorror skoru.*

| Değişken | Nötrofil engraftmanı | | Trombosit engraftmanı | |
|---|---|---|---|---|
| | β (%95 GA) | p | β (%95 GA) | p |
| **Model 1 — Hücre canlılığı + Ham CD34** | | | | |
| Hücre canlılığı (%) | −0,01 (−0,02–0,01) | 0,286 | 0,03 (−0,00–0,06) | 0,083 |
| Ham CD34 (×10⁶/kg) | −0,11 (−0,19 – −0,02) | 0,016* | −0,30 (−0,50 – −0,09) | 0,006* |
| **Model 2 — Düzeltilmiş CD34** | | | | |
| Düzeltilmiş CD34 (×10⁶/kg) | −0,12 (−0,21 – −0,03) | 0,009* | −0,24 (−0,46 – −0,03) | 0,029* |

β: Regresyon katsayısı; GA: %95 güven aralığı. *p < 0,05 anlamlı. Sarı satırlar: istatistiksel olarak anlamlı bağımsız belirleyiciler.

**Tablo 4.Nötrofil** ve Trombosit Engraftman Süreleri ile CD34+ Hücre Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

Spearman sıra korelasyonu (ρ); GA: %95 güven aralığı.

| Değişken | Engraftman Süresi | ρ | %95 GA | p |
|---|---|---|---|---|
| Ham CD34 (×10⁶/kg) | Nötrofil engraftmanı (gün) | −0,162 | −0,32 ile −0,01 | 0,031* |
| | Trombosit engraftmanı (gün) | −0,243 | −0,36 ile −0,11 | 0,001* |
| Düzeltilmiş CD34 (×10⁶/kg) | Nötrofil engraftmanı (gün) | −0,178 | −0,33 ile −0,02 | 0,019* |
| | Trombosit engraftmanı (gün) | −0,160 | −0,30 ile −0,02 | 0,035* |

Not: ρ, Spearman sıra korelasyon katsayısını ifade eder. Negatif işaretli korelasyon katsayıları, CD34+ hücre dozundaki artışın engraftman süresinde kısalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. *p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı. Sarı satır: en güçlü korelasyon (trombosit engraftmanı – ham CD34).

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-55** **Referans Numarası: 581**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## DUAL T-HÜCRE BASKILAMASI İLE ALLOJENİK NAKİL: İKİ MERKEZLİ PTCY+ATLG GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ – BİR THD-HGT-BAK ORTAK ÇALIŞMASI

**Nurgül Özgür Yurttaş[1], Elçin Erdoğan Yücel[2], Aslıhan Sezgin[3], Hasan Sami Göksoy[4], Zehra Narlı Özdemir[2], Oktay Bilgir[2], Meltem Kurt Yüksel[5], Tuğrul Elverdi[6]**

*[1]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gaziosmanpaşa, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İzmir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Kastamonu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[4]Sbü Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Post-transplant siklofosfamid (PTCy) ve anti-T lenfosit globulin (ATLG), farklı mekanizmalarla T-hücre aracılı alloreaktiviteyi baskılayan GVHH profilaksi yöntemleridir. Kombinasyonları ciddi GVHH'yi azaltabilirken, artmış immünsupresyonun enfeksiyon riski ve optimal PTCy/ATLG dozları üzerindeki etkisi net değildir. Bu çalışmada akut lösemi veya yüksek riskli MDS nedeniyle tam yanıt 1'de (TY1) allo-HKHN uygulanan hastalarda PTCy+ATLG temelli profilaksinin gerçek yaşam sonuçları değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** İki merkezde TY1'de allo-HKHN uygulanan ve PTCy+ATLG+siklosporin ile GVHH profilaksisi alan 60 erişkin hasta retrospektif, tek kollu olarak değerlendirildi. Primer sonlanım GVHH'siz-relapssız sağkalım (GRFS); ikincil sonlanımlar engraftman, akut/kronik GVHH, CMV reaktivasyonu/hastalığı, nüks, non-relaps mortalite (NRM), lösemisiz sağkalım (LFS) ve genel sağkalım (OS) idi. Sağkalımlar Kaplan–Meier, GVHH, nüks ve NRM competing-risk yöntemiyle değerlendirildi; ilişkili klinik faktörler keşifsel regresyon analizleriyle incelendi.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 46,5 yıl (18–70) olup 31'i (%51,7) kadındı. Otuz sekiz (%63,3) hastada AML, 18'inde (%30) ALL, ikişer hastada (%3,3) yüksek riskli MDS ve MPAL mevcuttu. HCT-CI 38 hastada (%63,3) 0, beş hastada (%8,3) ≥3 idi. Donörlerin 32'si (%53,3) MSD, 7'si (%11,7) MUD, 15'i (%25) MMUD ve 6'sı (%10) haploidentikti. Hastaların %68,3'ünde miyeloablatif, %31,7'sinde azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanıldı. Medyan CD34+ hücre dozu 8,45×10$^6$/kg idi. En sık kullanılan toplam PTCy dozu 75 mg/kg (%76,7); ATLG dozları ise 5 mg/kg (%41,7) ve 10 mg/kg (%38,3) idi.

Primer graft yetmezliği gözlenmedi. İki hastada saf eritroid dizi aplazisi, bir hastada kötü graft fonksiyonu, bir hastada mikst kimerizm ve üç hastada CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen geçici sekonder graft fonksiyon bozukluğu gelişti.

Takipte 14 hastada (%23,3) herhangi bir derecede aGVHH gelişti; sekiz hasta grade I, dört hasta grade II ve iki hasta grade III olup grade IV aGVHH gözlenmedi. aGVHH başlangıcına kadar medyan süre 44,5 gündü. +100. günde grade II–IV aGVHH kümülatif insidansı %9,8, grade III–IV aGVHH ise %3,4 olarak hesaplandı. On hastada kGVHH gelişti; yedisi hafif, ikisi orta ve biri ağırdı. Bir yıllık herhangi bir kGVHH ve orta/ağır kGVHH kümülatif insidansları sırasıyla %27,0 ve %6,4 idi.

CMV reaktivasyonu 33 hastada (%55) gelişti ve reaktivasyona kadar medyan süre yaklaşık 41 gündü. +100. gün ve bir yıllık CMV reaktivasyon kümülatif insidansları sırasıyla %55,7 ve %59,0 iken, klinik CMV hastalığı yalnızca dört hastada (%6,7) görüldü. Tek değişkenli analizde MSD dışı donör kullanımı (p=0,005), MMUD/haploidentik donör kullanımı (p=0,019) ve ATLG >5 mg/kg (p=0,027) CMV reaktivasyonu ile ilişkiliydi; PTCy dozunun 75 mg/kg dışında olması için sınırda bir ilişki izlendi (p=0,053). Ancak donör tipi, ATLG dozu, yaş ve hazırlama rejimi yoğunluğunu içeren sınırlı çok değişkenli modelde bu değişkenlerin hiçbiri bağımsız anlamlılığını korumadı.

Reverse Kaplan–Meier yöntemiyle medyan takip 237 gün (7,8 ay) idi. Bir yıllık OS %86,6, LFS %81,7 ve GRFS %76,4 olarak hesaplandı. Takip süresince dört nüks ve altı ölüm meydana geldi. Bir yıllık nüks ve NRM kümülatif insidansları sırasıyla %12,1 ve %6,2 idi. Tek değişkenli Cox analizinde HCT-CI ≥3 daha kötü GRFS (p=0,006) ve OS (p=0,019) ile ilişkiliydi; ancak

bu grupta yalnızca beş hasta bulunması nedeniyle sonuç keşifsel nitelikteydi. Yaş, donör tipi, hazırlama rejimi yoğunluğu, ATLG ve PTCy dozları ile CD34+ hücre miktarı GRFS ile ilişkili değildi. Herhangi bir derecede aGVHH açısından alternatif donör ve >5 mg/kg ATLG kullanımı ile ilişkiler görülmekle birlikte, grade II–IV aGVHH değerlendirildiğinde donör tipi, ATLG/PTCy dozu ve hazırlama rejimi yoğunluğu ile anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu iki merkezli gerçek yaşam kohortunda PTCy+ATLG profilaksisi ile +100. gün grade III–IV aGVHH %3,4 ve bir yıllık orta/ağır kGVHH %6,4 oranında görülmüş, primer graft yetmezliği saptanmamıştır. Bir yıllık nüks %12,1, NRM %6,2, OS %86,6, LFS %81,7 ve GRFS %76,4'tür. Sınırlı hasta sayısı ve takip süresi nedeniyle bu sonuçlar erken dönem verileri olarak değerlendirilmelidir.

Bulgularımız önceki PTCy+ATG/ATLG kombinasyon çalışmalarındaki düşük ciddi GVHH oranlarıyla uyumludur. Alanazi ve ark. yüksek riskli AML/MDS'de grade III–IV aGVHH'yi %4; Jiang ve ark. düşük doz ATG+PTCy ile grade II–IV aGVHH'yi %9,1 ve orta/ağır kGVHH'yi %4,6 bildirmiştir [1,2]. Yakın tarihli meta-analizde de kombinasyon daha düşük grade II–IV aGVHH ve daha iyi OS/GRFS ile ilişkili bulunmuş, ancak çalışmalar arasındaki belirgin doz ve yöntem heterojenliği nedeniyle optimal doz belirlenememiştir [3].

PTCy'ye ATG/ATLG eklenmesinin ek yararı ise net değildir. Spyridonidis ve ark.'ın 572 AML hastasını içeren retrospektif EBMT analizinde MUD-PBSC nakillerinde PTCy ile PTCy+ATG arasında aGVHH, nüks, NRM, LFS, OS ve GRFS açısından anlamlı fark gösterilmemiştir; tek değişkenli analizde görülen daha düşük yaygın kGVHH çok değişkenli analizde anlamlılığını korumamıştır [4]. Haploidentik nakilde Garcia-Horton ve ark.'ın 2026 CTTC analizinde ATG+PTCy ile PTCy-temelli profilaksi karşılaştırılmış; kombinasyon orta/ağır kGVHH'yi azaltırken OS ve GRFS açısından anlamlı üstünlük göstermemiştir [5]. Benzer şekilde 2026 faz III randomize çalışmada düşük doz ATG (5 mg/kg)+PTCy (50 mg/kg), standart ATG ve standart PTCy arasında grade II–IV aGVHH ve sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır [6]. Bu veriler kombinasyonun etkin bir seçenek olduğunu, ancak tek başına PTCy'ye üstünlüğünün henüz net olmadığını düşündürmektedir.

Kohortumuzun %25'ini MMUD hastaları oluşturmaktadır. Güncel CIBMTR 7/8 MMUD analizinde PTCy-temelli profilaksi ATG-temelli profilaksiye göre daha düşük grade II–IV ve III–IV aGVHH ile NRM ve daha iyi GRFS ve OS ile ilişkili bulunmuştur [7]. Bu çalışma PTCy+ATLG kombinasyonunu değerlendirmemekle birlikte, MMUD nakillerinde PTCy'nin etkili bir profilaksi omurgası olduğunu desteklemektedir. Bizim sınırlı MMUD hasta sayımız donör tipine göre etkinlik karşılaştırmasına izin vermemektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken güvenlilik bulgusu CMV reaktivasyonunun %55 olmasıdır. Buna karşın CMV hastalığı %6,7 ve bir yıllık NRM %6,2'dir. Kombinasyon meta-analizinde de CMV/EBV reaktivasyonunda artış sinyali bildirilmiştir [3]. Alternatif/HLA uyumsuz donör ve >5 mg/kg ATLG tek değişkenli analizlerde CMV reaktivasyonu ile ilişkili olmakla birlikte çok değişkenli analizde bağımsızlığını korumamıştır. Donör tipi, HLA uyumsuzluğu ve kullanılan ATLG/PTCy dozlarının birbiriyle ilişkili olması nedeniyle bu bulgular doğrudan bir ATLG doz-etki ilişkisi olarak yorumlanamaz. Benzer şekilde >5 mg/kg ATLG'nin herhangi bir derecede aGVHH ile ilişkisi, yüksek dozların daha yüksek riskli/HLA uyumsuz nakillerde tercih edilmesinden etkilenmiş olabilir; grade II–IV aGVHH için ilişki saptanmamıştır.

Çalışmanın retrospektif ve kontrol kolsuz tasarımı, sınırlı hasta ve olay sayısı ve 237 günlük medyan takip süresi özellikle geç kGVHH, nüks ve NRM sonuçlarının yorumunu kısıtlamaktadır. Sonuç olarak PTCy+ATLG ile ciddi akut ve kronik GVHH oranları düşük bulunmuş, ancak CMV reaktivasyonu sık görülmüştür. Bulgularımız kombinasyonun uygulanabilir bir seçenek olduğunu desteklemekle birlikte, üstünlük veya optimal doz konusunda çıkarım yapmaya yeterli değildir. Daha geniş ve karşılaştırmalı çalışmalarda donör tipi, PTCy/ATLG dozu, immün rekonstitüsyon ve enfeksiyonların birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli; post-transplant siklofosfamid; anti-T lenfosit globulin; graft-versus-host hastalığı; CMV reaktivasyonu; GRFS

**Kaynaklar**

1. Alanazi W, Chen S, Lipton JH, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide Combined with Anti-Thymocyte Globulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Acta Haematol. 2021;144:66–73. doi:10.1159/000507536.
2. Jiang JL, Gao WH, Wang LN, et al. Post-transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus and Low-Dose ATG as GVHD Prophylaxis for Allogeneic Peripheral Stem Cell Transplantation for Adult Patients With Lymphoid Malignancies: A Single Arm Phase II Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:630160. doi:10.3389/fmed.2021.630160.
3. Luo C, Huang X, Wu G, et al. Combination of Anti-thymocyte Globulin with Post-transplant Cyclophosphamide for GVHD Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-analysis. Transplant Cell Ther. 2025;31:32.e1–32.e15. doi:10.1016/j.jtct.2024.07.017.
4. Spyridonidis A, Labopin M, Brissot E, et al. Should anti-thymocyte globulin be added in post-transplant cyclophosphamide based matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2022;57:1774–1780. doi:10.1038/s41409-022-01816-1.
5. Garcia-Horton A, Salter B, Paulson K, et al. GVHD Prophylaxis With ATG and PTCy Versus PTCy-Based Regimens in Haploidentical Stem Cell Transplantation: A CTTC Study. Transplant Cell Ther. 2026;32:891.e1–891.e11. doi:10.1016/j.jtct.2026.03.025.
6. Yang J, Jia Y, Hu X, et al. A randomized trial of GVHD prophylaxis in haploidentical PBSC transplantation: ATG, PTCy, and low-dose combination therapy. Blood. 2026;147:3168–3178. doi:10.1182/blood.2025032569.
7. Rodriguez-Rodriguez S, Bentolila G, Pandharipande A, Gagelmann N, Desai N. PTCy-Based versus ATG-Based GVHD Prophylaxis in Mismatched Unrelated Donor HCT: A Secondary Analysis of CIBMTR Data. Transplant Cell Ther. 2026. doi:10.1016/j.jtct.2026.05.026.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

| Değişken | Toplam kohort (n=60) |
|---|---|
| **Yaş, yıl, medyan (ÇAA)** | 46,5 (33,8–58,0) |
| **Cinsiyet, n (%)** | |
| Kadın | 31 (51,7) |
| Erkek | 29 (48,3) |
| **Tanı, n (%)** | |
| AML | 38 (63,3) |
| ALL | 18 (30,0) |
| Yüksek riskli MDS | 2 (3,3) |
| MPAL | 2 (3,3) |
| **HCT-CI, medyan (ÇAA)** | 0 (0–1) |
| HCT-CI=0 | 38 (63,3) |
| HCT-CI=1 | 10 (16,7) |
| HCT-CI=2 | 7 (11,7) |
| HCT-CI ≥3 | 5 (8,3) |
| **Donör tipi, n (%)** | |
| MSD | 32 (53,3) |
| MUD | 7 (11,7) |
| MMUD | 15 (25,0) |
| Haploidentik | 6 (10,0) |
| **Hazırlama rejimi, n (%)** | |
| MAC | 41 (68,3) |
| RIC | 19 (31,7) |
| **Donör yaşı, yıl, medyan (ÇAA)** | 34 (28–42) |
| **CD34+ hücre dozu, ×10⁶/kg, medyan (ÇAA)** | 8,45 (5,30–9,99) |
| **Toplam PTCy dozu, n (%)** | |
| 60 mg/kg | 3 (5,0) |
| 75 mg/kg | 46 (76,7) |
| 80 mg/kg | 5 (8,3) |
| 100 mg/kg | 6 (10,0) |
| **Toplam ATLG dozu, n (%)** | |
| 2,5 mg/kg | 1 (1,7) |
| 5 mg/kg | 25 (41,7) |
| 6 mg/kg | 2 (3,3) |
| 7,5 mg/kg | 6 (10,0) |
| 9 mg/kg | 3 (5,0) |
| 10 mg/kg | 23 (38,3) |
| **Kalsinörin inhibitörü** | |
| Siklosporin | 60 (100) |

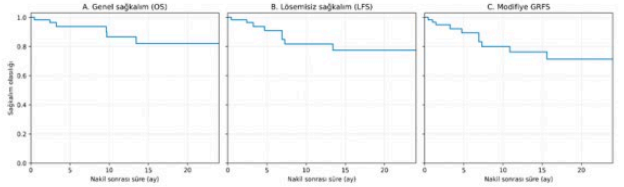
Tablo 2. Transplantasyon sonrası klinik sonuçlar

| Sonlanım | Sonuç |
|---|---|
| **Primer graft yetmezliği, n (%)** | 0 (0) |
| **Herhangi bir aGVHH, n (%)** | 14 (23,3) |
| Grade I | 8 (13,3) |
| Grade II | 4 (6,7) |
| Grade III | 2 (3,3) |
| Grade IV | 0 (0) |
| aGVHH başlangıcı, gün, medyan | 44,5 |
| **+100. gün Grade II–IV aGVHH, % (%95 GA)** | **9,8 (2,1–18,4)** |
| **+100. gün Grade III–IV aGVHH, % (%95 GA)** | **3,4 (0–8,6)** |
| **Herhangi bir cGVHH, n** | 10 |
| Hafif | 7 |
| Orta | 2 |
| Ağır | 1 |
| cGVHH başlangıcı, gün, medyan | 189,5 |
| **1 yıllık herhangi bir cGVHH, % (%95 GA)** | **27,0 (12,4–42,7)** |
| **1 yıllık orta/ağır cGVHH, % (%95 GA)** | **6,4 (0–16,3)** |
| **CMV reaktivasyonu, n (%)** | **33 (55,0)** |
| CMV reaktivasyon zamanı, gün, medyan | 41 |
| +100. gün CMV reaktivasyonu, % | 55,7 |
| 1 yıllık CMV reaktivasyonu, % | 59,0 |
| CMV hastalığı, n (%) | 4 (6,7) |
| **Relaps, n (%)** | 4 (6,7) |
| **1 yıllık relaps kümülatif insidansı, % (%95 GA)** | **12,1 (2,6–24,3)** |
| **Ölüm, n (%)** | 6 (10,0) |
| NRM olayı, n | 4 |
| **1 yıllık NRM, % (%95 GA)** | **6,2 (0–14,0)** |
| **1 yıllık OS, % (%95 GA)** | **86,6 (69,5–94,5)** |
| **1 yıllık LFS, % (%95 GA)** | **81,7 (64,8–91,1)** |
| **1 yıllık modified GRFS, % (%95 GA)** | **76,4 (58,4–87,3)** |
| *Medyan takip süresi, gün (ay)** | **237 (7,8)** |

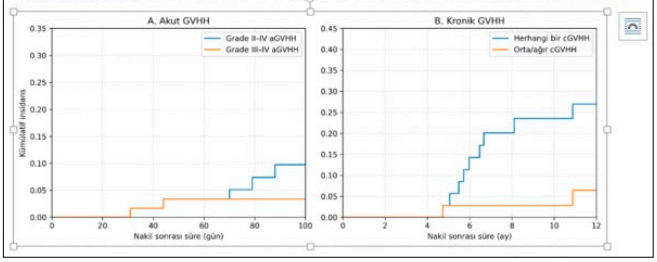
Tablo 3. Tek değişkenli risk faktörü analizleri

| Sonlanım / Değişken | Etki ölçüsü | %95 GA | p |
|---|---|---|---|
| **CMV reaktivasyonu** | **OR** | | |
| Alternatif donör vs MSD | **5,00** | 1,64–15,25 | **0,005** |
| MMUD/Haplo vs diğer | **4,14** | 1,26–13,57 | **0,019** |
| ATLG >5 vs ≤5 mg/kg | **3,35** | 1,15–9,73 | **0,027** |
| PTCy ≠75 vs 75 mg/kg | 4,00 | 0,99–16,25 | 0,053 |
| RIC vs MAC | 2,28 | 0,72–7,15 | 0,159 |
| Yaş, her 10 yıllık artış | 1,30 | 0,91–1,85 | 0,147 |
| HCT-CI, her 1 puan artış | 1,40 | 0,82–2,40 | 0,215 |
| **Herhangi bir aGVHH** | **OR** | | |
| Alternatif donör vs MSD | **6,26** | 1,53–25,62 | **0,011** |
| MMUD/Haplo vs diğer | **5,10** | 1,42–18,27 | **0,012** |
| ATLG >5 vs ≤5 mg/kg | **6,55** | 1,32–32,58 | **0,022** |
| PTCy ≠75 vs 75 mg/kg | 3,56 | 0,97–13,13 | 0,056 |
| **Grade II–IV aGVHH** | **OR** | | |
| Alternatif donör vs MSD | 2,50 | 0,42–14,83 | 0,313 |
| MMUD/Haplo vs diğer | 4,35 | 0,73–26,12 | 0,108 |
| ATLG >5 vs ≤5 mg/kg | 4,31 | 0,47–39,40 | 0,196 |
| PTCy ≠75 vs 75 mg/kg | 1,75 | 0,29–10,74 | 0,546 |
| RIC vs MAC | 1,09 | 0,18–6,53 | 0,926 |
| **Modified GRFS** | **HR** | | |
| HCT-CI ≥3 vs <3 | **7,05** | 1,74–28,56 | **0,006** |
| Yaş, her 10 yıllık artış | 1,30 | 0,77–2,19 | 0,329 |
| Alternatif donör vs MSD | 0,76 | 0,21–2,69 | 0,667 |
| MMUD/Haplo vs diğer | 0,57 | 0,15–2,23 | 0,418 |
| RIC vs MAC | 0,77 | 0,21–2,80 | 0,694 |
| ATLG >5 vs ≤5 mg/kg | 0,79 | 0,22–2,86 | 0,720 |
| PTCy ≠75 vs 75 mg/kg | 0,81 | 0,20–3,22 | 0,766 |
| **OS** | **HR** | | |
| HCT-CI ≥3 vs <3 | **7,77** | 1,39–43,40 | **0,019** |

Şekil 1. PTCy ve ATLG temelli GVHH profilaksisi uygulanan hastalarda Kaplan–Meier sağkalım eğrileri. (A) Genel sağkalım (OS), (B) lösemisiz sağkalım (LFS) ve (C) modifiye GVHH'siz-relapssız sağkalım (GRFS).




Şekil 2. (A) Transplantasyon sonrası ilk 100 günde grade II–IV ve grade III–IV akut GVHH; (B) transplantasyon sonrası ilk bir yılda herhangi bir kronik GVHH ve orta/ağır kronik GVHH.




■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-56** **Referans Numarası: 476**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## AZALTILMIŞ DOZ (80 MG/KG) VE STANDART DOZ (100 MG/KG) NAKİL SONRASI SİKLOFOSFAMİD: GVHH KONTROLÜ KORUNURKEN SERİ STRAİN EKOKARDİYOGRAFİ İLE SAPTANAN SUBKLİNİK KARDİYOTOKSİSİTE

**Nur İlayda Genç[1], Füsun Helvacı[2], İpek Yıldız[2], Nihal Tefik[2], Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu Tokdil[2], Sogol Sadri[3], Khayala Mammadova[3], Saide Aytekin[2], Sinem Civriz Bozdağ[3]**

*[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Günümüzde nakil sonrası siklofosfamid(PTCy) allojeneik hematopoetik kök hücre naklinde(allo-HKHN) graft-versus-host hastalığı(GvHH) profilaksisinin temelini oluşturmakla birlikte(1,2),standart kümülatif doz olan 100mg/kg doza bağımlı kardiyotoksisite ve miyelosupresyon ile ilişkilidir(3-5).Siklofosfamid kardiyotoksisitesinde akrolein aracılı doğrudan miyokardiyal hasar ve endotelyal hasar sorumlu tutulmakta ve doz azaltımının erken kardiyak toksisiteyi hafifletebileceği öne sürülmektedir(3,6,7). Ancak azaltılmış doz PTCy'ye ilişkin mevcut veriler ağırlıklı olarak aşikâr kardiyak olaylara ve ejeksiyon fraksiyonuna(EF) dayanmaktadır(6,8).EF normalken ortaya çıkan ve kanser tedavilerinde erken tanı için önerilen strain temelli subklinik etkilenme literatürde yeterince incelenmemiştir(9,10).Bu çalışmada azaltılmış doz(80mg/kg) ile standart doz PTCy'nin etkinliği ve toksisite profili karşılaştırılmış;kardiyotoksisite seri benek izleme(speckle-tracking) strain ekokardiyografisi ve eş zamanlı kardiyak biyobelirteçlerle subklinik düzeyde değerlendirilmiştir.

**Gereç:** Ocak 2024-Mayıs 2026 arasında merkezimizde allo-HKHN uygulanan ve PTCy temelli profilaksi alan ardışık 33 hasta retrospektif olarak incelendi.Hastalar yalnızca nakil sonrası siklofosfamid dozuna göre PTCy80(+3 ve +4. günlerde 40mg/kg/gün; n=18) ve PTCy100(2x50mg/kg/gün; n=15) gruplarına ayrıldı;kondisyonlamada ek siklofosfamid alan dört hasta(kümülatif 109 ve 129mg/kg) ana analizde kendi grubunda kaldı,ayrıca duyarlılık analizine alındı.Tüm hastalara mesna üroproteksiyonunu izleyerek mikofenolat mofetil ve siklosporin ile tekdüze profilaksi uygulandı.Birincil sonlanım akut ve kronik GvHH insidansı ve şiddeti(MAGIC(11) ve NIH(12) ölçütleri);ikincil sonlanımlar subklinik kardiyak fonksiyon,engraftman ve transfüzyon gereksinimi,erken dönem(+3 ila +14.gün) organ toksisitesi,enfeksiyöz komplikasyonlar ve sağkalımdı. Transtorasik ekokardiyografi bazal,+10. gün,1.ay ve 3.ayda kurumsal protokol uyarınca aynı üç kardiyolog tarafından yapıldı;troponin,NT-proBNP,CK-MB ve QTc(Fridericia) eş zamanlı ölçüldü.Subklinik kardiyotoksisite,2022

ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu ve IC-OS uzlaşısı temelinde sol ventrikül global longitudinal strain (LV GLS) değerinde bazale göre >%15 bağıl azalma olarak önceden tanımlandı (10,13). Küçük örneklem nedeniyle sürekli değişkenlerde önsel olarak nonparametrik testler kullanıldı; LV GLS'nin zaman içindeki değişimi, eksik veriyi maksimum olabilirlikle ele alan bileşik simetri kovaryans yapılı karışık etkiler modeliyle analiz edildi. Sağkalım Kaplan-Meier ve Cox regresyonu ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortanca yaş 50 yıl(ÇAA 41,5-59,5),hastaların %55'i erkekti;en sık tanı MDS/AML(%60,6), en sık nakil tipi akraba dışı verici (%66,6) idi.Yaş, cinsiyet, tanı, HLA uyumu, kondisyonlama yoğunluğu, HCT-CI ve nakil öncesi remisyon durumu gruplar arasında dengeliydi; hiçbir hastada diabetes mellitus veya bilinen koroner arter hastalığı yoktu.İnfüze CD34+ hücre dozu PTCy80 grubunda daha düşüktü(ortanca 6,0'a karşı 7,0x10^6/kg; p=0,046) (Tablo 1).

Akut GvHH 17 hastada(%51,5) gelişti;grade II-IV %36,4 ve grade III-IV %21,2 olup gruplar arasında fark yoktu(sırasıyla p=1,000;0,731 ve 1,000).En sık tutulan organ cilt(%42,4) olup tutulum paterni gruplar arasında farklılık göstermedi.Kronik GvHH 12 hastada(%38,7) görüldü ve tümü NIH sınıflamasına göre hafifti(p=0,473).Sistemik steroid gereksinimi(%42,4;p=0,733) ve steroid-refrakter hastalık(%15,2;p=0,346) benzerdi(Tablo 2).

Nötrofil engraftmanı her iki grupta 15,5 gün(p=0,755),trombosit engraftmanı 16'ya karşı 17gün (p=0,589) idi; greft yetmezliği bir hastada(%3,0) gözlendi.Buna karşılık eritrosit transfüzyonu gereksinimi PTCy100 grubunda anlamlı olarak daha yüksekti(ortanca 5'e karşı 2 ünite; p=0,019);trombosit transfüzyonu (p=0,062) ve 30. gün hemoglobin düzeyi(p=0,093) aynı yönde eğilim gösterdi.Kümülatif doz,hem eritrosit (rho=0,353;p=0,039) hem trombosit (rho=0,369;p=0,036) transfüzyon gereksinimiyle pozitif korelasyon gösterdi;CD34+ hücre dozu ile ilişki yoktu(p=0,792).Otuzuncu gün mutlak lenfosit sayısı her iki grupta da erken immün toparlanma eşiğinin altındaydı(p=0,178).

Erken dönemde en az bir hepatik anormallik %63,6 oranında saptandı(p=0,145);pik bilirubin PTCy100 grubunda daha yüksekti (1,29'a karşı 0,77mg/dL;p=0,047),ancak bazale göre kat artışı farklı değildi (p=0,885). Akut böbrek hasarı ve hiponatremi açısından fark yoktu. CMV reaktivasyonu %87,9 oranında görüldü (p=0,607); beklenenin aksine tepe viral yük PTCy80 grubunda daha yüksekti (log10 4,13'e karşı 3,46IU/mL;p=0,031). Hemorajik sistit insidansı iki grupta tümüyle aynıydı (%33,3;p=1,000); invazif fungal hastalık üç hastada (%9,1) saptandı ve tümü PTCy100 grubundaydı(p=0,083).

Kardiyak sonlanımlarda hiçbir parametrede gruplar arasında fark saptanmadı:bazal LV GLS(p=0,645) ve bazale göre değişim tüm zaman noktalarında benzerdi(p=0,759;0,490 ve 0,720);ESC eşiğini aşan hasta oranı %55,6'ya karşı %50,0 idi.Buna karşılık havuzlanmış kohortta EF(p=0,881) ve ventrikül geometrisi korunurken LV GLS bozulma yönünde seyretti:karışık etki modelinde bazale göre tahmini değişim 3. ayda +1,47 puandı(%95 GA -0,07 ile +3,01; p=0,061);kondisyonlamada ek siklofosfamid alan dört hastanın dışlandığı(+1,98 puan;p=0,019) ve standardize kardiyak izlem dönemine kısıtlanan(+1,81 puan;p=0,021)iki bağımsız duyarlılık analizinde bu değişim anlamlılığa ulaştı.Hastaların %53,8'inde izlem boyunca ESC subklinik kardiyotoksisite eşiği aşıldı.Eş zamanlı olarak troponin üç zaman noktasının tamamında(3. ayda ortanca +4,55ng/L;p<0,001) ve NT-proBNP(3. ayda +301pg/mL;p=0,024) yükselirken CK-MB değişmedi(p=0,445);QTc 1. ayda uzadı(+8 ms;p=0,032),hiçbir hastada 500 ms'yi aşmadı veya ventriküler aritmi gelişmedi.

Diyastolik fonksiyonda da bozulma yönünde bir eğilim izlendi:E/A oranı izlem boyunca değişmezken(3. ayda ortanca Δ=-0,11; p=0,475), doluş basıncının dolaylı göstergesi olan E/e' septal değeri 3. ayda bazale göre yükseldi(ortanca Δ=+1,05; p=0,044). Diyastolik disfonksiyon saptanan hasta oranı bazalde %16,7 iken 1.ayda %34,8 düzeyine çıktı, 3. ayda %20,0'a geriledi; değişikliklerin tümü hafif düzeyde kaldı ve hiçbir hastada evre 3 diyastolik disfonksiyon gelişmedi.Diyastolik parametrelerde de doz grupları arasında fark yoktu(3. ayda E/A için p=0,311,E/e' septal için p=0,106; diyastolik disfonksiyon varlığı %25,0'a karşı %11,1;p=0,621). Sistolik ve diyastolik longitudinal fonksiyon parametrelerinin aynı yönde seyretmesi, subklinik miyokardiyal etkilenmenin diyastolik bileşeni de kapsayabileceğini düşündürmektedir (Tablo 3). Gözlenen strain bozulması yükleme koşullarıyla açıklanamadı: 3. ayda hemoglobin bazale dönmüş, kalp hızı bazalin altına inmişti ve GLS değişimi ile hemoglobin veya kalp hızı değişimi arasında korelasyon saptanmadı (rho=+0,16;p=0,485 ve rho=+0,14;p=0,549). Kümülatif doz ile GLS değişimi de ilişkisizdi (rho=-0,073;p=0,740). Perikardiyal efüzyon sekiz hastada (%24,2) saptandı;tümü hemodinamik olarak anlamsızdı. Klinik olarak aşikâr kardiyak olay iki hastada (%6,1) gelişti ve her ikisi de PTCy100 grubundaydı(p=0,199):birine +15.günde koroner stent uygulandı,diğerinde sık ventriküler erken vuru nedeniyle metoprolol başlandı ve bu hastada LV GLS belirgin biçimde bozuldu(-17,0'dan -9,6'ya).Hiçbir hastada kalp yetmezliği veya kardiyak ölüm gelişmedi.

Ortanca izlem süresi 279 gün olup PTCy80 grubunda daha kısaydı(252'ye karşı 377 gün). Dokuz hasta kaybedildi(%27,3);ilk 100 gün genel sağkalımı %97,0,altıncı ay %74,2 idi.Genel sağkalımda(log-rank p=0,192;HR 2,45, %95 GA 0,61-9,91) ve progresyonsuz sağkalımda(p=0,224) fark saptanmadı.

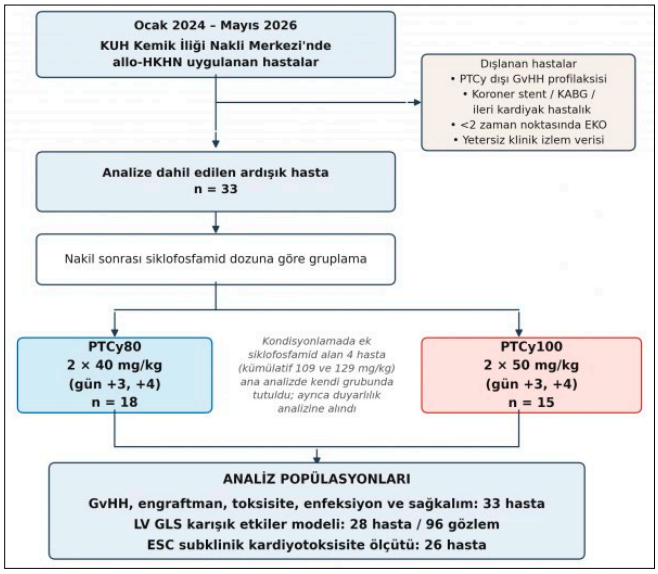
**Sonuç:** Kümülatif PTCy dozunun 100 mg/kg'dan 80 mg/kg'a azaltılması GvHH kontrolünden ödün vermemiş,eritrosit transfüzyon gereksinimini ve pik bilirubin düzeyini azaltmıştır.Kardiyak parametrelerde kazanç sağlanmaması,bu dozun kardiyotoksisite eşiğinin altına inmediğini düşündürmekte olup PTCy80 ile PTCy100 arasında kardiyak fark saptamayan çalışmalarla uyumludur(6,8,14,15);dozun 70mg/kg'a indirildiği seride kardiyak olay insidansının azalmış olması(16),kardiyak yararın ancak daha düşük dozlarda ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu,EF ve ventrikül geometrisi korunmuşken hastaların yarısından fazlasında subklinik strain bozulmasının saptanması ve bunun izole bir görüntüleme bulgusu olarak kalmamasıdır:aynı dönemde troponin üç zaman noktasının tamamında(p<0,001) ve NT-proBNP(p=0,024) anlamlı biçimde yükselmiştir.Görüntüleme ve biyokimyasal bulguların birbirini doğrulaması ve diyastolik parametrelerdeki eş yönlü bozulma,gözlenen değişimin ölçüm değişkenliğinden çok gerçek bir miyokardiyal etkilenmeyi yansıttığını desteklemektedir.Bu nedenle nakil sonrası erken dönemde yalnızca EF temelli izlem yetersiz kalmakta;seri strain ölçümü ile eş zamanlı troponin ve NT-proBNP takibinin birlikte kullanılması,kardiyotoksisiteyi geri dönüşümlü olabilecek subklinik evrede yakalamak ve izlem sıklığını yönlendirmek açısından uygun bir strateji olarak görünmektedir(9,10,17,18).Bu bulgular birkaç öneriyi gündeme getirmektedir.Öncelikle, PTCy uygulanan hastalarda kondisyonlama öncesinde bazal ekokardiyografi,LV GLS ve kardiyak biyobelirteç ölçümü yapılmalıdır.İkinci olarak, strain bozulmasının erken dönemden itibaren eğilim göstermesi ve 3. ayda bazal düzeye dönmemesi,değerlendirmenin 3. ay beklenmeden planlanmasının uygun olabileceğini düşündürmektedir. Üçüncü olarak,kümülatif doz ile GLS değişimi arasında ilişki saptanmamış olması,bozulmanın kimde gelişeceğini öngörmenin güç olduğuna ve izlemin yalnızca kardiyovasküler riski yüksek hastalarla sınırlandırılmasının uygun olmayabileceğine işaret etmektedir. Son olarak,kardiyovasküler riski yüksek hastalarda 70 mg/kg ve altındaki dozların etkinlik ve kardiyak güvenlilik açısından değerlendirileceği yapılacak gelecek prospektif çalışmalar, doz azaltımı sorularının yanıtlanmasına katkıda bulunabilir.

**Anahtar kelimeler:** Siklofosfamid; Graft-Versus-Host Hastalığı; Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu; Kardiyotoksisite; Ekokardiyografi; Sol Ventrikül Fonksiyonu; Troponin

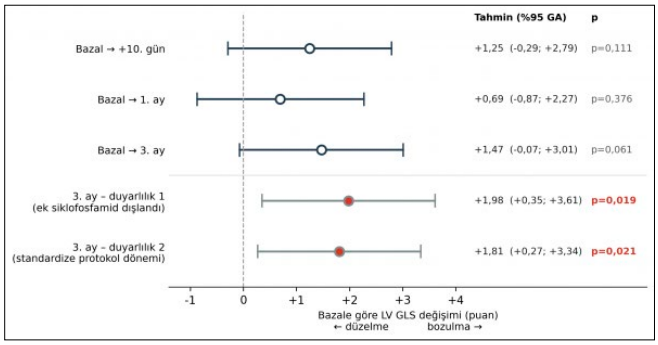
**Kaynaklar**

1. Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641-50.
2. Bolaños-Meade J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. N Engl J Med. 2023;388(25):2338-48.
3. Iqubal A et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision. Life Sci. 2019;218:112-31.
4. Duléry R et al. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. JACC CardioOncol. 2021;3(2):250-9.
5. Pérez-Valencia AI et al. Incidence, risk factors, and impact of early cardiac toxicity after allogeneic hematopoietic cell transplant. Blood Adv. 2023;7(10):2018-31.
6. Fuji S et al. Low- versus standard-dose post-transplant cyclophosphamide as GVHD prophylaxis for haploidentical transplantation. Br J Haematol. 2024;204(3):959-66.
7. Shafqat A et al. Low-dose post-transplant cyclophosphamide in haploidentical stem cell transplantation. Transplant Cell Ther. 2026;32(3):320-36.
8. Matsukawa T Early cardiotoxicity in post-transplant cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis... Int J Hematol. 2025;122(2):247-56.
9. Thavendiranathan P. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
10. Lyon AR et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361.
11. Harris AC et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10.
12. Jagasia MH et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401.e1.
13. Herrmann J et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(4):280-99.

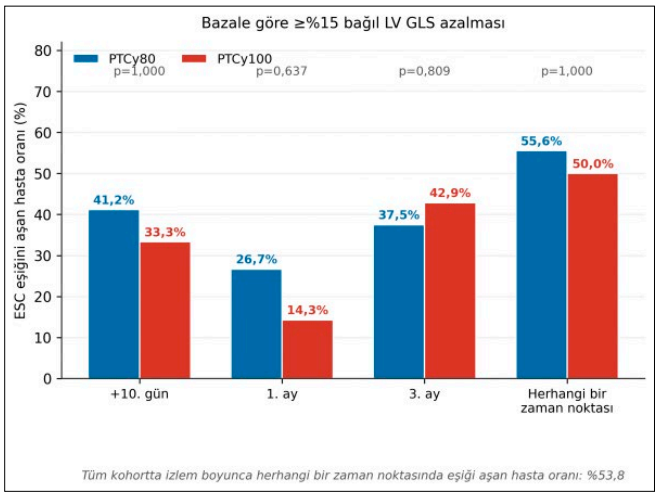
14. Sugita J et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide... Bone Marrow Transplant. 2021;56(3):596-604.
15. Duléry R et al. Reduced post-transplant cyclophosphamide doses... Bone Marrow Transplant. 2023;58(4):386-92.
16. Duléry R et al. Reduced post-transplant cyclophosphamide dose with antithymocyte globulin... Bone Marrow Transplant. 2023;58(11):1215-22.
17. Oka T et al. Serial changes in cardiac strain and contractility after hematopoietic stem cell transplantation... Int Heart J. 2021;62(3):575-83.
18. El Cheikh J et al. The short-term cardiotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation..Clin Hematol Int. 2025;7(3):1-13.



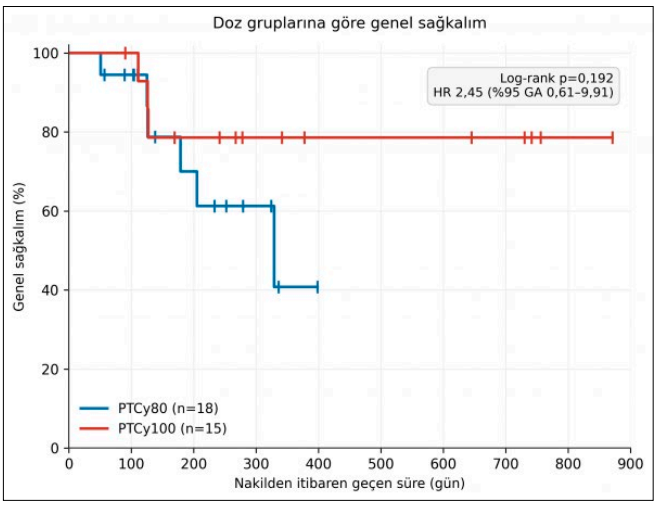

**Şekil 1.** Çalışma akış şeması: dahil edilme ve dışlama süreci, doz gruplarının oluşturulması, her zaman noktasında ekokardiyografik değerlendirmesi bulunan hasta sayıları ve analiz popülasyonları.



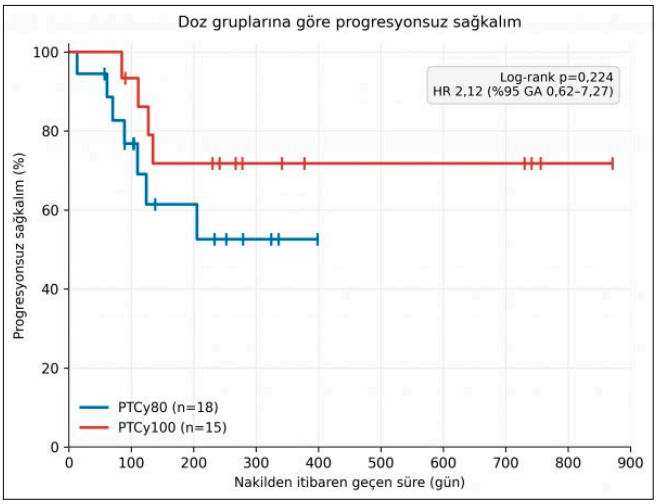

**Şekil 2.** Sol ventrikül global longitudinal strain'in bazale göre değişimi: doğrusal karışık etkiler modeli tahminleri ve %95 güven aralıkları (ana analiz ve iki duyarlılık analizi). Pozitif değerler strain'de bozulmayı ifade eder.



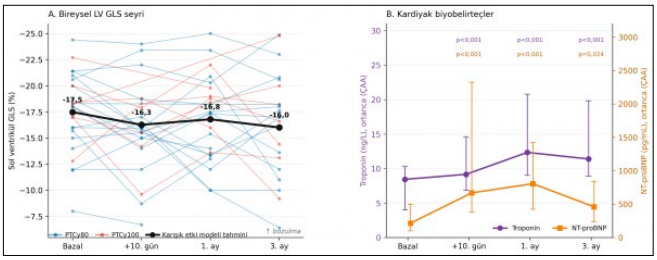

**Şekil 3.** Avrupa Kardiyoloji Derneği subklinik kardiyotoksisite ölçütünü (bazale göre ≥%15 bağıl LV GLS azalması) karşılayan hasta oranlarının zaman noktalarına ve doz gruplarına göre dağılımı.




**Şekil 4.** Doz gruplarına göre genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri (log-rank p=0,192).




**Şekil 5.** Doz gruplarına göre progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier eğrileri (log-rank p=0,224).




**Şekil 6.** (A) Dört zaman noktasında bireysel LV GLS seyri ve karışık etkiler modeliyle tahmin edilen kohort ortalaması. (B) Troponin ve NT-proBNP düzeylerinin ortanca (çeyrekler arası aralık) seyri; p değerleri bazale göre değişimi ifade eder.

**Tablo 1.** Hastaların temel karakteristikleri ve hematolojik maligniteleri.

| *Değişken* | *PTCy80 (n=18)* | *PTCy100 (n=15)* | *Toplam (n=33)* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Yaş, yıl, ortanca (ÇAA) | 50,5 (36,5-60,8) | 50,0 (46,0-55,0) | 50,0 (41,5-59,5) | 0,957 |
| Kadın cinsiyet, n (%) | 8 (44,4) | 7 (46,7) | 15 (45,5) | 1,000 |
| Verici yaşı, yıl, ortanca (ÇAA) | 30,0 (25,0-41,0) | 43,5 (32,0-47,2) | 35,0 (26,0-46,0) | 0,138 |
| CD34+ dozu, x10$^6$/kg, ortanca (ÇAA) | 6,0 (5,6-7,3) | 7,0 (6,7-8,0) | 6,7 (5,8-7,5) | 0,046 |
| Tanı, n (%) | | | | |
| MDS/AML | 10 (55,6) | 10 (66,7) | 20 (60,6) | - |
| ALL | 3 (16,7) | 2 (13,3) | 5 (15,2) | - |
| DBBHL | 5 (27,8) | 1 (6,7) | 6 (18,2) | - |
| MPN/miyelofibrozis | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 2 (6,1) | - |
| Nakil tipi - HLA uyumu, n (%) | | | | |
| MSD (10/10) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 1 (3,0) | - |
| MUD (10/10) | 5 (27,8) | 3 (20,0) | 8 (24,2) | - |
| MMUD (9/10) | 8 (44,4) | 6 (40,0) | 14 (42,4) | - |
| Haploidentik (5/10) | 5 (27,8) | 5 (33,3) | 10 (30,3) | - |
| Kondisyonlama ajanı, n (%) | | | | |
| Busulfan | 9 (50,0) | 5 (33,3) | 14 (42,4) | - |
| Treosulfan | 5 (27,8) | 7 (46,7) | 12 (36,4) | - |
| Diğer | 4 (22,2) | 3 (20,0) | 7 (21,2) | - |
| Miyeloablatif yoğunluk, n (%) | 3 (16,7) | 2 (13,3) | 5 (15,2) | 1,000 |
| TBI, n (%) | 3 (16,7) | 2 (13,3) | 5 (15,2) | 1,000 |
| Kondisyonlamada ek siklofosfamid, n (%) | 1 (5,6) | 3 (20,0) | 4 (12,1) | 0,308 |
| Nakil öncesi remisyon, n (%)[a] | 12 (70,6) | 11 (78,6) | 23 (74,2) | 0,698 |
| HCT-CI ≥3, n (%)[b] | 1 (5,6) | 3 (20,0) | 4 (12,1) | 0,433 |
| Hipertansiyon, n (%) | 5 (27,8) | 3 (20,0) | 8 (24,2) | 0,699 |
| Sigara öyküsü, n (%) | 2 (11,1) | 6 (40,0) | 8 (24,2) | 0,101 |

**Tablo 2.** GvHH, engraftman, organ toksisitesi, enfeksiyöz komplikasyonlar ve sağkalım sonlanımlarının doz gruplarına göre karşılaştırılması.

| *Sonlanım* | *PTCy80 (n=18)* | *PTCy100 (n=15)* | *Toplam (n=33)* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Graft-versus-host hastalığı, n (%) | | | | |
| Akut GvHH | 9 (50,0) | 8 (53,3) | 17 (51,5) | 1,000 |
| Grade II-IV akut GvHH | 6 (33,3) | 6 (40,0) | 12 (36,4) | 0,731 |
| Grade III-IV akut GvHH | 4 (22,2) | 3 (20,0) | 7 (21,2) | 1,000 |
| Sistemik steroid gereksinimi (akut) | 7 (38,9) | 7 (46,7) | 14 (42,4) | 0,733 |
| Steroid-refrakter GvHH | 4 (22,2) | 1 (6,7) | 5 (15,2) | 0,346 |
| Kronik GvHH[c] | 5 (31,3) | 7 (46,7) | 12 (38,7) | 0,473 |
| Kronik GvHH, orta/ağır | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Engraftman ve transfüzyon, ortanca (ÇAA) | | | | |
| Nötrofil engraftmanı, gün | 15,5 (13,8-18) | 15,5 (13-17) | 15,5 (13,3-17) | 0,755 |
| Trombosit engraftmanı, gün | 16 (13-24) | 17 (13,3-21,8) | 16 (13-22) | 0,589 |
| Eritrosit transfüzyonu, ünite | 2 (1,0-5,3) | 5 (3-11) | 3 (2-7) | 0,019 |
| Trombosit transfüzyonu, ünite | 4,5 (2,8-16,5) | 11 (5-28) | 9 (3,5-18) | 0,062 |
| Erken dönem organ toksisitesi (+3 ila +14. gün) | | | | |
| Akut böbrek hasarı (KDIGO ≥2), n (%) | 2 (11,1) | 1 (6,7) | 3 (9,1) | 1,000 |
| Pik bilirubin, mg/dL, ortanca (ÇAA) | 0,77 (0,49-1,02) | 1,29 (0,67-1,62) | 0,80 (0,66-1,35) | 0,047 |
| Hiponatremi ≥grade 1, n (%) | 9 (50,0) | 7 (46,7) | 16 (48,5) | 1,000 |
| Enfeksiyöz komplikasyonlar | | | | |
| CMV reaktivasyonu, n (%) | 15 (83,3) | 14 (93,3) | 29 (87,9) | 0,607 |
| CMV tepe viral yükü, $\log_{10}$ IU/mL | 4,13 (3,61-4,52) | 3,46 (3,22-4,15) | 3,89 (3,38-4,31) | 0,031 |
| Hemorajik sistit, n (%) | 6 (33,3) | 5 (33,3) | 11 (33,3) | 1,000 |
| İnvazif fungal hastalık, n (%) | 0 (0,0) | 3 (20,0) | 3 (9,1) | 0,083 |
| Sağkalım | | | | |
| Ölüm, n (%) | 6 (33,3) | 3 (20,0) | 9 (27,3) | 0,458 |
| 6 aylık genel sağkalım, % | 70,0 | 78,6 | 74,2 | 0,192 |
| 6 aylık progresyonsuz sağkalım, % | 61,4 | 79,0 | 69,8 | 0,224 |

**Tablo 3.** Kardiyak sonlanımların doz gruplarına göre karşılaştırılması ve havuzlanmış kohortta zaman içindeki değişimi.

| *Değişken* | *PTCy80* | *PTCy100* | *Tüm hastalar* | *p*[a] | *p*[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| Sol ventrikül GLS (%), ortanca (ÇAA) | | | | | |
| Bazal | -18,00 (-20,70; -14,75) | -18,10 (-20,25; -16,75) | -18,00 (-20,45; -15,77) | 0,645 | - |
| Bazal → +10. gün (Δ, puan) | +0,40 | +1,80 | +1,30 (-0,60; +3,80) | 0,759 | - |
| Bazal → 1. ay (Δ, puan) | +1,10 | -0,80 | +0,91 (-1,55; +2,97) | 0,490 | - |
| Bazal → 3. ay (Δ, puan) | +0,85 | +1,40 | +1,00 (-1,20; +4,40) | 0,720 | - |
| LV GLS - karışık etki modeli tahmini (puan, %95 GA); havuzlanmış kohort | | | | | |
| Bazal → +10. gün | - | - | +1,25 (-0,29; +2,79) | - | 0,111 |
| Bazal → 1. ay | - | - | +0,69 (-0,87; +2,27) | - | 0,376 |
| Bazal → 3. ay (ana analiz) | - | - | +1,47 (-0,07; +3,01) | - | 0,061 |
| 3. ay - duyarlılık 1 (ek Cy dışlandı) | - | - | +1,98 (+0,35; +3,61) | - | 0,019 |
| 3. ay - duyarlılık 2 (protokol dönemi) | - | - | +1,81 (+0,27; +3,34) | - | 0,021 |
| Subklinik kardiyotoksisite ve yapısal bulgular | | | | | |
| ESC eşiği (≥%15 bağıl azalma), n (%)[c] | 10/18 (55,6) | 4/8 (50,0) | 14/26 (53,8) | 1,000 | - |
| Perikardiyal efüzyon (herhangi bir zaman), n (%) | - | - | 8 (24,2) | >0,35 | - |
| Aşikâr kardiyak olay, n (%) | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 2 (6,1) | 0,199 | - |
| Diyastolik fonksiyon, ortanca | | | | | |
| E/A oranı, bazal | 1,15 | 1,16 | - | 0,736 | - |
| E/A oranı Δ, bazal → 3. ay | - | - | -0,11 | 0,311 | 0,475 |
| E/e′ septal, bazal | 9,3 | 8,7 | - | 0,874 | - |
| E/e′ septal Δ, bazal → 3. ay | - | - | +1,05 | 0,106 | 0,044 |
| Kardiyak biyobelirteçler ve QTc, bazale göre değişim (Δ), ortanca | | | | | |
| Troponin, 3. ay (ng/L) | +4,41 | +5,19 | +4,55 (+1,76; +9,93) | 0,449 | <0,001 |
| NT-proBNP, 3. ay (pg/mL) | +418 | +146 | +301 (-114; +728) | 0,616 | 0,024 |
| CK-MB, 3. ay (U/L) | -0,90 | -0,30 | -0,60 (-10,70; +5,08) | 0,933 | 0,445 |
| QTc, 1. ay (ms) | +6 | +14 | +8 (-4; +44) | 0,815 | 0,032 |
| QTc, 3. ay (ms) | +9 | +10 | +9 (-5; +42) | 0,785 | 0,063 |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-57** **Referans Numarası: 108**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 1*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP II TANILI PEDİATRİK HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1,2], Suleimen Zhumatayev[1,3], Seda Öztürkmen[2], Şefika Akyol[2], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[2,3], Akif Yeşilipek[1,2]**

*[1]Medikalpark Pendik Hastanesi*
*[2]Medikalpark Antalya Hastanesi*
*[3]Medikalpark Göztepe Hastanesi*

**Amaç:** Mukopolisakkaridoz II (MPS tip II; Hunter sendromu) dermatan sülfat ve heparan sülfat gibi glikozaminoglikanların (GAG'lar) katabolizmasından sorumlu iduronat-2-sülfataz (IDS) eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır. IDS yokluğunda, bu GAG'lar merkezi sinir sistemi ve iskelet sistemi de dahil olmak üzere birçok organda birikerek, bilişsel ve motor fonksiyonlarda bozulmaya ve ciddi fiziksel engellere yol açar. Hastalarda hepatosplenomegali, makroglossi, kalp kapakçıklarında kalınlaşma olur. MPS tip II için yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi enzim replasman tedavisi (ERT) olup, somatik belirtilerin engellenmesinde oldukça faydalıdır. Ancak dışarıdan verilen enzimin kan beyin bariyerini geçememesi nedeni ile santral sinir sistemi bulgularının ilerlemesini engellemediği bilinmektedir. Bu nedenle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) umut verici olabilir.

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya 12-04-2019 ve 23-06-2026 tarihleri arasında Medikalpark Pendik, Medikalpark Antalya ve Medikalpark Göztepe

Hastanelerinde MPS tip II tanısı ile HKHN yapılmış olan 8 olgu dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 34,2 (12-100) aydı. Olguların donör tipi, kök hücre kaynağı, hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisinde kullanılan ajanlar gibi nakil özelliklerine ait bilgiler Tablo I de özetlendi. Sekizinci hastaya sekonder graft yetmezliği nedeni ile aynı donörden ikinci kez nakil yapıldı. Tüm hastalarda myeloablatif hazırlama rejimi uygulandı. Hastaların hiç birisine nakilden sonraki süreçte enzim replasmanı yapılmadı.

Nakil sonrası kimerizm sonuçları, IDS enzim düzeyleri, gelişen komplikasyonlar, sağkalım ile ilgili bilgiler Tablo II de özetlendi. İki numaralı hasta pnömosistis jirovecii enfeksiyonu nedeni ile nakil sonrası 7. ayda kaybedildi. Median izlem süresi 31 aydı. Tüm hastalarda nakil sonrası normal enzim düzeyine ulaşıldı (>7.5 nmol/saat/mg). Hastalardan birine nakil sonrası 6. ayda diğerlerine 3. ayda ilk kez enzim düzeyi bakılmıştı. Tüm hastaların enzim seviyesi istenen düzeyin üstündeydi. Bir hasta nakil sonrası mixed kimerik olduğu halde, enzim seviyelerinin istenen düzeyin üstünde seyrettiği görüldü. Hastalarda en sık görülen komplikasyon immün kaynaklı sitopeniler ve akut evre II-III GVHH idi. İmmün kaynaklı sitopeni gelişen 4 hastanın ikisinde çift taraflı, birinde minör kan grubu uyuşmazlığı vardı. Hastalarda kronik GVHH oluşmadı. Son vizitlerinde hayatta olan yedi hastanın hiçbirinde nakil ile ilgili bir komplikasyon yoktu. Nakil öncesi ciddi bir nörolojik sekeli olmayan hastaların, nakilden sonra da nörolojik durumları stabil seyretti.

**Sonuç:** ERT, MPS tip II'de standart olarak kullanılsa da küratif bir çözüm oluşturmamakta ve ömür boyu haftada bir kez uygulanması gerekmektedir. Bu durum hem ciddi bir maliyet ortaya çıkarmakta, hem de hasta ve ailesine psikososyal zorluklar yaşatmaktadır. Ayrıca dışarıdan verilen enzimin kan-beyin bariyerini geçemediği bilinmektedir. HKHN sonrası ise donör kaynaklı miyeloid hücreler bu bariyeri geçerek zaman içerisinde beyin parankiminde mikroglia benzeri hücrelere farklılaşabilirler. Bu hücreler, IDS enzimini üreterek çevredeki nöron ve glial hücrelere **cross-correction** yoluyla enzim sağlayabilir ve GAG'ların birikmesini engelleyebilirler. Mikroglial nişte yer açılması için myeloablatif rejimlerin kullanılması önerilmektedir. Bu nedenle hazırlama rejiminde hastalarımızın çoğunda busulfan bazlı hazırlama rejimleri tercih edilmiştir. Tüm bunların dışında, hastada dışarıdan verilen enzime karşı herhangi bir zamanda antikor gelişerek etkisiz hale gelmesine sebep olabilmektedir. Burada, MPS tip II hastalarında gerçekleştirdiğimiz HKHN'lerine ait veriler sunulmuş olup; sonuçlar hem güvenlik hem de etkinlik açısından umut verici olarak görünmektedir. Enzim düzeylerinin uzun süreli izlemde de korunduğu ve nörolojik stabilitenin sağlanabildiği görülmüştür. Ancak, MPS II'de HKHN'nin faydaları hakkında doğru yorum yapabilmek için daha fazla veriye ve uzun süreli takibe ihtiyacımız vardır.

**Anahtar kelimeler:** Mukopolisakkaridoz tip II, Hunter sendromu, Hematopoietik kök hücre nakli, Enzim Replasman Tedavisi, İduronat-2 sulfataz

**Tablo I.** Hematopoietik Kök Hücre Nakil Özellikleri

| Olgu | Yaş (Ay) | Donör Tipi | Kök Hücre Kaynağı | Hazırlama Rejimi | CD34 (106/Kg) | GVHH Profilaksisi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 12 | MUD (10/10) | Kİ | Treosulfan+Fludarabin | 5,8 | Takrolimus+MTX |
| 2 | 34 | MUD (10/10) | Kİ | Busulfan+Fludarabin | 9,2 | CSA+MTX |
| 3 | 25 | MUD (10/10) | Kİ | Busulfan+Fludarabin | 6,7 | CSA+MTX |
| 4 | 29 | MUD (10/10) | PKH | Busulfan+Fludarabin | 8,5 | CSA+MTX |
| 5 | 31 | MUD (9/10) | PKH | Busulfan+Fludarabin+Siklofosfamid | 11,8 | CSA+MTX+MMF |
| 6 | 100 | Haploidentik | Kİ+PKH | Busulfan+Fludarabin+Thiotepa | 5+8,6 | Takrolimus+MMF+Post-CYC |
| 7 | 21 | MUD (9/10) | PKH | Busulfan+Fludarabin+Thiotepa | 7,6 | CSA+MTX |
| 8(1. nakil) | 22 | MUD (9/10) | PKH | Busulfan+Fludarabin | 7 | CSA+MTX |
| 8(2.nakil) | 28 | MUD (9/10) | PKH | Treosulfan+Fludarabin+Thiotepa | 5,7 | CSA+MTX |

**Tablo 2.** Hematopoietik Kök Hücre Nakil Sonuçları

| Olgu | Kimerizm (1.ay) | Son kimerizm | İlk IDS düzeyi (nmol/saat/mg) | Komplikasyon | Son Durum | İzlem Süresi (ay) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 100 | 100 | 33 | Septik artrit | Yaşıyor | 24 |
| 2 | 99 | 99 | 29,4 | Otoimmün hemolitik anemi+PRES | Ex | 7 |
| 3 | 99 | 99 | 25 | Evre III akut cilt GVHH+Alloimmün trombositopeni | Yaşıyor | 49 |
| 4 | 83 | 99 | 38,5 | Otoimmün hemolitik anemi+Alloimmün trombositopeni | Yaşıyor | 48 |
| 5 | 88 | 30 | 30,6 | Yok | Yaşıyor | 38 |
| 6 | 99 | 99 | 25,7 | Evre II akut cilt GVHH | Yaşıyor | 22 |
| 7 | 99 | 99 | Henüz bakılmadı | Evre II akut cilt GVHH+Alloimmün trombositopeni | Yaşıyor | 2 |
| 8 (1.nakil) | 76 | 6 | 0,1 | Yok | Yaşıyor | 6 |
| 8 (2.nakil) | 99 | 99 | 49,1 | Evre II akut cilt, intestinal, karaciğer GVHH | Yaşıyor | 42 |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-58** **Referans Numarası: 214**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SEBAT EDEN LENFOSİTOZUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Damla Çağla Patır[1], Nigar Abdullayeva[1], Berfin Nazlı Torun[2], Mehmet Soylu[3], Nazan Özsan[4], Derya Demir[4], Mine Hekimgil[4], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Nur Soyer[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrasında lenfositlerin yeniden yapılanması; enfeksiyon kontrolü, graft-versus-leukemia etkisi ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimiyle ilişkili dinamik bir süreçtir. Erken lenfosit yeniden yapılanması kapsamlı biçimde incelenmiş olmakla birlikte, izlem sırasında mutlak lenfosit sayısında kalıcı artış gelişmesinin klinik önemi yeterince tanımlanmamıştır. Bu çalışmada allo-HKHN sonrasında gelişen sebat eden lenfositozun sıklığının, ortaya çıkış zamanının ve ilişkili klinik özelliklerinin belirlenmesi; genel sağkalım, hastalıksız/nükssüz sağkalım, viral reaktivasyon, nüks ve nüks dışı mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmasına, 1 Ekim 2022–1 Ekim 2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği nakil polikliniğinde izlenen 154 allo-HKHN alıcısı dahil edildi. Medyan takip süresi ters Kaplan–Meier yöntemiyle 83,6 ay olarak hesaplandı. Sebat eden lenfositoz, farklı zamanlarda gerçekleştirilen en az iki ölçümde mutlak lenfosit sayısının $\geq 3{,}0\times10^9$/L olması şeklinde tanımlandı. Lenfositoz gelişimiyle ilişkili faktörler, bazı alt gruplardaki hasta ve olay sayılarının sınırlı olması nedeniyle Firth penalize lojistik regresyonuyla değerlendirildi. Genel sağkalım ve hastalıksız/nükssüz sağkalım analizlerinde her hasta, lenfositozun geliştiği tarihe kadar lenfositozu olmayan, bu tarihten sonra ise lenfositozu olan grupta değerlendirildi ve Cox regresyon modelleri kullanıldı. Nüks ve nüks dışı mortalite, bu olayların birbirinin gözlenmesini engelleyebileceği dikkate alınarak kümülatif insidans yöntemiyle incelendi. Hastaların nakil tarihinden itibaren lenfositoz gelişen ve gelişmeyen sabit gruplara ayrıldığı analizler, lenfositoz grubuna dahil olabilmek için belirli bir süre hayatta ve izlemde kalınması gerektiğinden yalnızca destekleyici nitelikte kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 154 hastanın 38'i (%24,7), nakilden medyan 12,3 ay sonra sebat eden lenfositoz ölçütlerini karşıladı. Hasta, hastalık, nakil ve donör özellikleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Miyeloablatif kondisyon uygulananların oranı

lenfositoz gelişenlerde daha yüksekken (%71,1'e karşı %55,2), azaltılmış yoğunluklu kondisyon daha düşük lenfositoz olasılığı yönünde bir ilişki gösterdi (Firth OR=0,51; %95 GA: 0,23–1,10; p=0,086). Akraba dışı donör kullanımı gruplar arasında benzerdi (%42,1'e karşı %35,5; Firth OR=1,33; %95 GA: 0,62–2,79; p=0,458). Sitomegalovirüs reaktivasyonu (%36,8'e karşı %37,9) ve herhangi bir viral reaktivasyon (%39,5'e karşı %40,5) açısından farklılık görülmedi. BK viremisi lenfositoz gelişenlerde daha seyrek (%2,6'ya karşı %12,1; Firth OR=0,28; %95 GA: 0,03–1,21; p=0,095), kronik GVHH ise daha sık izlendi (%50,0'a karşı %33,6; Firth OR=1,96; %95 GA: 0,94–4,12; p=0,073); ancak bu ilişkiler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Lenfositozun gelişme zamanı dikkate alınarak yapılan Cox regresyon analizlerinde sebat eden lenfositoz ile genel sağkalım (HR=1,12; %95 GA: 0,48–2,62; p=0,786) veya hastalıksız/nükssüz sağkalım (HR=0,83; %95 GA: 0,34–2,03; p=0,683) arasında ilişki saptanmadı. Destekleyici analizlerde lenfositoz gelişen ve gelişmeyen hastalarda beş yıllık genel sağkalım sırasıyla %83,4 ve %73,4 (p=0,155), hastalıksız/nükssüz sağkalım %83,4 ve %66,5 (p=0,054), nüks insidansı %5,3 ve %15,9 (p=0,093), nüks dışı mortalite ise %11,4 ve %17,6 (p=0,394) bulundu.

**Sonuç:** Allo-HKHN sonrasında hastaların yaklaşık dörtte birinde, çoğunlukla geç dönemde sebat eden lenfositoz gelişti. Lenfositozun ortaya çıkış zamanının dikkate alındığı ana analizlerde genel sağkalım veya hastalıksız/nükssüz sağkalım ile anlamlı ilişki saptanmadı. Sitomegalovirüs ve genel viral reaktivasyon sıklıkları lenfositoz durumuna göre benzer bulunurken, BK viremisinin lenfositoz gelişenlerde daha seyrek görülmesi, düşük olay sayısı nedeniyle doğrulanması gereken keşifsel bir bulgu olarak değerlendirildi. Kronik GVHH'nin daha sık izlenmesi ve destekleyici analizlerde beş yıllık nüks insidansının daha düşük bulunması istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, sebat eden lenfositozun olası immünolojik ve graft-versus-leukemia etkileri açısından araştırılması gereken bir hasta alt grubuna işaret etmektedir. Bu ilişkinin açıklığa kavuşturulması için lenfosit alt gruplarının, klonalite durumunun ve zaman içindeki değişimin seri immünofenotiplemeyle değerlendirildiği prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, sebat eden lenfositoz, immün yeniden yapılanma, graft-versus-host hastalığı, sitomegalovirüs.

**Kaynaklar**

Yanagi M, Kobayashi R, Matsushima S, et al. Early reconstitution of lymphocytes after allogenic hematopoietic stem cell transplantation affects chronic graft-versus-host disease. Pediatr Int. 2022;64. doi:10.1111/ped.15222.

Mushtaq MU, Shahzad M, Shah AY, et al. Impact of natural killer cells on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2022;13:1005031. doi:10.3389/fimmu.2022.1005031.

Bae KW, Kim BE, Koh KN, Im HJ, Seo JJ. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Blood Res. 2012;47:44–52.

**Tablo 1.** Allo-HKHN sonrası sebat eden lenfositoz durumuna göre nakil özellikleri, viral reaktivasyonlar, GVHH ve sağkalım sonuçları

| Değişken / klinik sonuç | Lenfositoz var | Lenfositoz yok | Etki tahmini (%95 GA) | p-değeri |
|---|---|---|---|---|
| Hasta sayısı | 38 (%24,7) | 116 (%75,3) | – | – |
| Lenfositoz başlangıç zamanı | Medyan 12,3 ay | – | – | – |
| Kondisyon yoğunluğu: MAC‡ | %71,1 | %55,2 | Referans | – |
| Kondisyon yoğunluğu: RIC‡ | %28,9 | %44,8 | Firth OR 0,51 (0,23–1,10) | 0,086 |
| Donör tipi: akraba dışı | %42,1 | %35,5 | Firth OR 1,33 (0,62–2,79) | 0,458 |
| CMV reaktivasyonu | %36,8 | %37,9 | OR 0,95 (0,45–2,04) | 1,000 |
| BK viremi | %2,6 | %12,1 | Firth OR 0,28 (0,03–1,21) | 0,095 |
| Herhangi bir viral reaktivasyon | %39,5 | %40,5 | OR 0,96 (0,45–2,02) | 1,000 |
| Kronik GVHH | %50,0 | %33,6 | Firth OR 1,96 (0,94–4,12) | 0,073 |
| Genel sağkalım* | – | – | HR 1,12 (0,48–2,62) | 0,786 |
| Hastalıksız/nükssüz sağkalım* | – | – | HR 0,83 (0,34–2,03) | 0,683 |
| Beş yıllık genel sağkalım† | %83,4 | %73,4 | – | 0,155 |
| Beş yıllık DFS/RFS† | %83,4 | %66,5 | – | 0,054 |
| Beş yıllık nüks insidansı† | %5,3 | %15,9 | – | 0,093 |
| Beş yıllık nüks dışı mortalite† | %11,4 | %17,6 | – | 0,394 |

* Lenfositozun ortaya çıkış zamanı dikkate alınarak zamana bağlı Cox regresyonuyla hesaplanmıştır.
† Sabit grup analizidir; lenfositoz gelişen hastaların gruba dahil olabilmek için belirli bir süre olayısız izlenmesi nedeniyle destekleyici ve hipotez oluşturucu kabul edilmiştir.
‡ Referans kategoriler sırasıyla MAC ve akraba donördür; tek değişkenli Firth lojistik regresyon sonuçları verilmiştir.
CMV: sitomegalovirüs; GVHH: graft-versus-host hastalığı; OR: olasılık oranı; HR: hazard oranı; GA: güven aralığı.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**SS-60** **Referans Numarası: 327**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 7*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DEMİR YÜKÜ OLAN HASTALARDA DEFERASİROKS TEDAVİSİNE YANITIN ENFEKSİYON, TRANSPLANT İLİŞKİLİ MORTALİTE VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Ezel Elgün[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Fahir Özkalemkaş[1]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

**Amaç:** Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası demir yükü; enfeksiyon, organ disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Deferasiroks oral demir şelatörü graft versus leukemia ve immunomodulator etkileri olan bir ajandır.Bu çalışmada, allogeneic HKHN sonrası ferritin 1500 mg/ml' nin üzerinden olan deferasiroks oral ajan başlanan demir yükü olan hastalarda ferritin yanıtı, enfeksiyonlar, tedavi güvenliliği ve sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasına allojenik HKHN sonrası ferritin yüksekliği nedeniyle deferasiroks başlanan 46 erişkin hasta dahil edildi. Klinik, transplantasyon, enfeksiyon, ferritin ve sağkalım verileri dosya kayıtlarından elde edildi. Deferasiroks başlangıcındaki ferritin, veri setindeki şelasyon başlangıç ferritini olarak kabul edildi. Ferritin yanıtı, başlangıç değerine göre ≥%30 azalma olarak tanımlandı. Ferritin değişimleri eşleştirilmiş Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Enfeksiyon ve klinik sonlanımlar ile ferritin yanıtı arasındaki ilişkiler Fisher kesin testi ile incelendi. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirildi. 180. gün ferritin yanıtının OS/PFS ile ilişkisi 180-gün landmark yaklaşımıyla incelendi; düzeltilmiş Cox modelinde yaş, HCT-CI ve başlangıç ferritini kullanıldı. Kontrol grubu bulunmadığından analizler deferasiroks tedavisinin etkinliğini kanıtlayan karşılaştırmalı analizler olarak değil, tedavi yanıtı ve prognostik ilişki analizi olarak yorumlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya deferasiroks başlanan 46 hasta dahil edildi. Mart 2019 ile Aralık 2025 tarihleri arasında merkezimizde 117 allogeneik HKHN yapıldı. Medyan yaş 42 (IQR 33–55) yıl olup hastaların %45,7'si erkekti. Tanı verisi bulunan hastaların %76,7'si AML, %23,3'ü ALL idi. Medyan nakil öncesi ferritin 1691 (797–2383) ng/mL idi. Deferasiroks medyan 4 (2–11) ayda başlandı ve başlangıç medyan dozu 14 mg/kg idi. Deferasiroksihtiyacı oranı (46/117) %39,3 bulundu. Tedavi sırasında renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzim artışı, sitopeni, gastrointestinal intoleransı, cilt ilişkili en az bir yan etki 12/46 (%26,1) hastada görüldü. Nakil sonrası herhangi bir enfeksiyon 35/46 (%76,1), kanıtlı bakteriyel enfeksiyon 33/46 (%71,7), CMV reaktivasyonu 17/46 (%37,0), invaziv fungal enfeksiyon 12/46 (%26,1) ve BK virüs 7/46 (%15,2) hastada görüldü. Deferasiroks başlangıç ferritini bulunan hastalarda medyan başlangıç ferritini 3250 (2556–4324) ng/mL idi. Başlangıç ferritini ile karşılaştırıldığında 100. günde anlamlı değişiklik saptanmazken (p=0,943), 180. günde düşüş eğilimi (p=0,162) ve 1. yılda anlamlı azalma (p=0,020) görüldü. ≥%30 ferritin azalması 100. günde 7/31 (%22,6), 180. günde 14/27 (%51,9) ve 1. yılda 14/24 (%58,3) hastada saptandı. 180. gün ferritin yanıtı olan hastalarda relaps daha az görüldü (0/14 vs 6/13; Fisher p=0,006); ancak bu bulgu küçük örneklem ve landmark tasarımı nedeniyle nedensel ilişki olarak yorumlanmamalıdır. 180. gün ferritin yanıtı ile herhangi enfeksiyon, TRM veya ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tüm kohortta 1 yıllık OS %82,4 ve 2 yıllık OS %58,4; 1 yıllık PFS %73,4 ve 2 yıllık PFS %46,0 idi. Deferasiroks başlangıç ferritinine göre ≥%30 ferritin yanıtı 180. günde %51,9 ve 1. yılda %58,3 oranında görüldü. 180-gün landmark analizinde ferritin yanıtı PFS ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (HR 0,16; p=0,038), ancak OS ile ilişkili değildi.

**Sonuç:** Allojenik HKHN sonrası deferasiroks kullanılan bu tek kollu kohortta, deferasiroks başlangıç ferritinine göre ≥%30 azalma özellikle 180. gün ve 1. yılda hastaların yaklaşık yarısından fazlasında gözlendi. 180. gün ferritin yanıtı, düzeltilmiş landmark analizinde daha iyi PFS ile ilişkili bulundu; ancak OS ve TRM için anlamlı ilişki gösterilemedi. Bulgular, deferasiroks yanıtının klinik sonuçlarla olası ilişkisini destekleyen hipotez oluşturucu niteliktedir. Ferritin, inflamasyon ve enfeksiyondan etkilenebildiği için ferritin yanıtı tek başına gerçek demir yükü azalmasını tam olarak temsil

etmeyebilir. Retrospektif tasarım, küçük örneklem, eksik ferritin ölçümleri ve düşük TRM olay sayısı nedeniyle tedavi etkinliği veya nedensellik hakkında kesin sonuç çıkarılamaz. Daha geniş, karşılaştırmalı ve tercihen kontrol grubu ile karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli , deferasiroks

**Kaynaklar**

Deferasirox 6 months after allo-HSCT in AML/MDS: a prospective propensity-matched study. Romain Buono, Anne Huynh, Edouard Forcade et all. Submitted 27 October 2025; accepted 22 February 2026; prepublished online on Blood Advances First Edition 11 March 2026.

A Prospective Study of Iron Overload Management in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. Navneet S. Majhail, Hillard M. 2010 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Serdar Sivgin , Bulent Eser , Sami Bahcebas. Annals of Hematology (2012)

**Tablo 2. Ferritin değişimi ve deferasiroks yanıtı**

| Zaman | Değerlendirilebilir N | Medyan ferritin (ng/mL) | ≥%30 azalma | Yanıt % |
|---|---|---|---|---|
| Deferasiroks başlangıcı | 32 | 3250 (2556–4324) | — | — |
| 100. gün | 31 | 3120 (2048–5034) | 7/31 | 22,6 |
| 180. gün | 27 | 1734 (962–2975) | 14/27 | 51,9 |
| 1. yıl | 24 | 1274 (760–2282) | 14/24 | 58,3 |

Eşleştirilmiş Wilcoxon: başlangıç–100. gün p=0,943; başlangıç–180. gün p=0,162; başlangıç–1. yıl p=0,020.

**Tablo 3. Nakil sonrası enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlar**

| Sonlanım | N (%) |
|---|---|
| CMV reaktivasyonu | 17/46 (37.0%) |
| CMV hastalığı | 16/44 (36.4%) |
| Kanıtlı bakteriyel enfeksiyon | 33/46 (71.7%) |
| İnvaziv fungal enfeksiyon | 12/46 (26.1%) |
| BK virüs | 7/46 (15.2%) |
| Herhangi enfeksiyon | 35/46 (76.1%) |
| Akut GVHH | 17/46 (37.0%) |
| Kronik GVHH | 15/46 (32.6%) |

**Tablo 4. 180. gün ferritin yanıtı ile klinik sonlanımlar**

| Sonlanım | ≥%30 yanıt | Yanıt yok | Fisher p | Yorum |
|---|---|---|---|---|
| Herhangi enfeksiyon | 7/14 | 11/13 | 0,103 | Anlamlı değil |
| Relaps | 0/14 | 6/13 | 0,006 | Anlamlı; nedensellik göstermez |
| TRM | 2/14 | 0/13 | 0,481 | Olay sayısı düşük |
| Ölüm | 3/14 | 5/13 | 0,420 | Anlamlı değil |

**Tablo 5. 180-gün landmark düzeltilmiş Cox analizi**

| Sonlanım | Değişken | HR | %95 GA | p | Model N / olay |
|---|---|---|---|---|---|
| OS | ≥%30 ferritin yanıtı | 0,56 | 0,08–3,80 | 0,550 | 27 / 8 |
| OS | Yaş | 0,96 | 0,89–1,04 | 0,294 | 27 / 8 |
| OS | HCT-CI | 0,79 | 0,24–2,65 | 0,702 | 27 / 8 |
| OS | Başlangıç ferritini (log2) | 37,28 | 2,21–627,61 | 0,012 | 27 / 8 |
| PFS | ≥%30 ferritin yanıtı | 0,16 | 0,03–0,90 | 0,038 | 27 / 10 |
| PFS | Yaş | 0,97 | 0,92–1,03 | 0,338 | 27 / 10 |
| PFS | HCT-CI | 1,46 | 0,71–3,03 | 0,305 | 27 / 10 |
| PFS | Başlangıç ferritini (log2) | 3,54 | 0,94–13,35 | 0,061 | 27 / 10 |

Not: Hastalık grubu (AML/ALL), complete-case landmark analizinde ALL hastası kalmaması nedeniyle düzeltilmiş modele dahil edilemedi. TRM için yalnızca 2 olay olduğundan çok değişkenli Cox yapılmadı.

**Tablo 1.** Hastaların temel klinik ve transplant özellikleri

| ***Değişken*** | ***N=46*** |
|---|---|
| Yaş, yıl | 42 (33–55) |
| Erkek cinsiyet | 21/46 (45.7%) |
| AML | 33/43 (76.7%) |
| ALL | 10/43 (23.3%) |
| MSD donör | 32/46 (69.6%) |
| MUD donör | 6/46 (13.0%) |
| Haploidentik | 4/46 (8.7%) |
| MAC hazırlama | 42/46 (91.3%) |
| RIC hazırlama | 4/46 (8.7%) |
| Nakil öncesi ferritin, ng/mL | 1691 (797–2383) |
| Nakil sonrası şelasyon başlama zamanı, ay | 4 (2–11) |
| Başlangıç deferasiroks dozu, mg/kg | 14 (14–14) |
| Şelasyon yan etkisi | 12/46 (26.1%) |
| Şelasyon kesilmesi | 33/45 (73.3%) |



**SS-60** **Referans Numarası: 488**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## ECHELON-1 10 YILLIK TAKİP ÇALIŞMASI: TEDAVİ ALMAMIŞ İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA ABVD'YE KARŞI BRENTUKSİMAB VEDOTİN + AVD'NİN GENEL SAĞKALIM VE GÜVENLİLİK VERİLERİ

**Mehmet Turgut[1], Stephen M Ansell[2], David J Straus[3], Joseph M Connors[4], Wojciech Jurczak[5], Won Seog Kim[6], Andrea Gallamini[7], Marco Picardi[8], Tatyana Feldman[9], Kerry J Savage[4], Radhakrishnan Ramchandren[10], Pier Luigi Zinzani[11], Jeremy S Abramson[12], Graham P Collins[13], Jonathan W Friedberg[14], Andrew Grigg[15], Martin Hutchings[16], Ranjana Advani[17], Adriana Scheliga[18], Andrew M Evens[19], Rizvan Bush[20], Farhad Sedarati[20], Fei Jie[21], Michelle Fanale[21], John Radford[22]**

*[1]Ondokuz Mayis University, Samsun, Turkey*
*[2]Mayo Clinic, Rochester, Mn, Usa*
*[3]Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, Ny, Usa*
*[4]Bc Cancer, Centre For Lymphoid Cancer, Vancouver, Bc, Canada*
*[5]Maria Sklodowska-curie National Research Institute Of Oncology, Krakow, Poland*
*[6]Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School Of Medicine, Seoul, Republic Of Korea*
*[7]Antoine-lacassagne Cancer Center, Nice, France*
*[8]Federico Ii University Medical School, Naples, Italy*
*[9]John Theurer Cancer Center, Hackensack Meridian Health, Hackensack, Nj, Usa*
*[10]University Of Tennessee Graduate School Of Medicine, Knoxville, Tn, Usa*
*[11]University Of Bologna, Bologna, Italy*
*[12]Massachusetts General Hospital, Boston, Ma, Usa*
*[13]Oxford University Hospitals Nhs Foundation Trust, Oxford, Uk*
*[14]Wilmot Cancer Institute, University Of Rochester, Rochester, Ny, Usa*
*[15]Health, Melbourne, Vic, Australia*
*[16]Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark*
*[17]Stanford University, Stanford, Ca, Usa*
*[18]Rede Americas Group, Rio De Janeiro, Brazil*
*[19]Rutgers Cancer Institute Of New Jersey, New Brunswick, Nj, Usa*
*[20]Takeda Development Center Americas, Inc. (tdca), Cambridge, Ma, Usa*
*[21]Pfizer Inc., Bothell, Wa, Usa*
*[22]University Of Manchester And The Christie Nhs Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Uk*

**Arka Plan:** Faz 3 ECHELON-1 çalışmasında (NCT01712490), daha önce tedavi almamış evre III/IV klasik Hodgkin lenfomalı (kHL) hastalarda brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin kombinasyonundan oluşan A+AVD rejimi, doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin kombinasyonundan oluşan ABVD rejimi ile karşılaştırılmıştır. Yedi yıllık takip analizinde A+AVD'nin, ABVD'ye kıyasla progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından sürdürülebilir fayda sağladığı gösterilmiş, ayrıca yeni bir güvenlilik bulgusuna rastlanmamıştır. Bu bildiride, ECHELON-1 çalışmasının 10 yıllık takip verileri sunulmaktadır.

**Yöntemler:** Hastalar, her 28 günde bir uygulanan tedavi sikluslarının 1. ve 15. günlerinde uygulanmak üzere, en fazla 6 siklus A+AVD (n=664) veya ABVD (n=670) tedavisi almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Genel sağkalım (OS), tedavi niyeti (ITT: intent-to-treat) popülasyonunda araştırmacı değerlendirmesine dayanılarak analiz edilmiştir (veri kesim tarihi [DCO:data cut-off]: 16 Aralık 2025). Uzun dönem güvenlilik değerlendirmesi, çalışma ilaçlarından herhangi birinin en az bir dozunu alan tüm hastalarda gerçekleştirilmiş (A+AVD, n=662; ABVD, n=659) olup, sonraki antikanser tedavileri, sekonder maligniteler, periferik nöropatinin (PN) düzelmesi veya iyileşmesi ile gebelikleri kapsar.

**Bulgular:** Veri kesim tarihinde medyan takip süresi 120 ay (%95 GA: 117,0-121,2) olup, tahmini 10 yıllık OS oranı A+AVD kolunda %90,3 (%95 GA: 87,3-92,6), ABVD kolunda ise %84,9 (%95 GA: 81,4-87,8) olarak hesaplanmıştır (HR: 0,59 [%95 GA: 0,42-0,83]; P=0,002; Şekil). A+AVD kolunda, ABVD koluna kıyasla daha düşük oranda ölüm gözlenmiştir (%8'e karşı %13). A+AVD ve ABVD kollarında hastaların sırasıyla %21'i ve %25'i en az bir sonraki antikanser tedavisi almış; en sık kullanılan tedavi kemoterapi olmuştur (A+AVD: %13; ABVD: %17). Sekonder maligniteler A+AVD kolunda hastaların %5'inde, ABVD kolunda ise %7'sinde bildirilmiştir. Tedavi sırasında gelişen periferik nöropati (PN), A+AVD kolunda başlangıçta PN bildirilen 443 hastanın 116'sında (%26) takip sırasında devam etmiştir (%15 derece 1, %8 derece 2, %3 derece 3 ve <%1 derece 4). ABVD kolunda ise başlangıçta PN bildirilen 286 hastanın 56'sında (%20) devam eden PN

mevcuttu (%13 derece 1, %5 derece 2 ve %1 derece 3). A+AVD tedavisi alan hastaların %86'sında (tam düzelme %74, iyileşme %12) ve ABVD tedavisi alan hastaların %87'sinde (tam düzelme %80, iyileşme %7) PN'de düzelme veya iyileşme gözlenmiştir. PN'nin tamamen düzelmesine kadar geçen medyan süre (aralık) ve iyileşmeye kadar geçen medyan süre (aralık), A+AVD kolunda sırasıyla 36 (0-507) ve 42 (8-392) hafta, ABVD kolunda ise sırasıyla 17 (0-530) ve 22 (2-213) hafta olarak bulunmuştur. 94 hastada (A+AVD, n=60; ABVD, n=34) ve erkek hastaların 87 partnerinde (n=42; n=45) gebelik meydana gelmiştir. Kadın hastaların 79'unda (A+AVD, n=53; ABVD, n=26) ve erkek hastaların 78 partnerinde (n=37; n=41) canlı doğum bildirilmiş olup, ölü doğum bildirilmemiştir.

**Sonuç:** Bu 10 yıllık takip analizinde A+AVD, ileri evre kHL'de ABVD'ye kıyasla sürdürülebilir bir OS yararı göstermiş ve uzun dönem güvenlilik profili yönetilebilir bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** brentuksimab vedotin, Hodgkin lenfomalı, A+AVD, ECHELON-1

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-61** **Referans Numarası: 45**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### İNTESTİNAL GREFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA PROBİYOTİKLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ: SIÇANLARDA İNSAN GÖBEK KORDON KANI KSENOTRANSPLANTASYONUNDAN ELDE EDİLEN BULGULAR

**Ece Koç[1], Elvan Anadol[2], Kürşat Koç[3], Ayşenur Sert[4], Nazlı Canpunar[5], Ayça Elif Şahin[6], Serap Kirkiz Kayalı[7], Münire Funda Cevher Akdulum[8], Nalan Akyürek[4], Özlem Gülbahar[5], Ayşe Meltem Yalınay[6], Abdullah Münci Yağcı[9], Zühre Kaya[7]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[2]Gazi Üniversitesi, Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme Ve Deneysel Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye*
*[3]Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye*
*[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[8]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[9]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş:** Bağırsak *greft-versus-host* hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre naklinin başarısının önündeki temel engellerden biridir. Hazırlama rejimleri ve akut GVHH bağırsak mikroçevresini bozarak bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini azaltır. Bu disbiyoz, pro-inflamatuar sitokinlerdeki artış ve anti-inflamatuar medyatörlerdeki düşüşün tetiklediği sistemik GVHH'yi başlatır. Hücresel düzeydeki bu kaskat, apoptotik belirteçlerin ve REG3α ile elafin gibi antimikrobiyal peptitlerin artışıyla karakterizedir. Probiyotik kullanımının, sitokin homeostazını ve bağırsak çeşitliliğini yeniden sağlayarak GVHH'yi hafifletebileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, insan göbek kordon kanı naklinin (hUCB) ksenojenik sıçan modeli kullanılarak probiyotiklerin bağırsak GVHH'ye karşı düzenleyici etkinliği araştırılmıştır.

**Yöntem:** Erişkin erkek Wistar sıçanları ($n$ = 32) rastgele üç kohorta ayrılmıştır (Şekil 1):

1. Nakil Kontrol Grubu (Grup 1, $n$=10): Probiyotik desteği olmaksızın, miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi ve ardından hUCB nakli uygulanan sıçanlar.
2. Tedavi Grubu (Grup 2, $n$=12): Miyeloablatif hazırlama rejimi ile kombine probiyotik profilaksisi alan ve hUCB nakli uygulanan sıçanlar.
3. Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3, $n$=10): Nakil yapılmayan ve sadece probiyotik takviyesi alan sıçanlar.

Hazırlama rejimi siklofosfamid ile uygulanmıştır (Şekil 2). Probiyotik tedavisi, günlük oral iki suşlu bir rejimden oluşmuştur: *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ($1.6 \times 10^8$ CFU/kg/gün) ve *Lactobacillus rhamnosus GG* ($1.5 \times 10^9$ CFU/kg/gün). Sıçanlar; GVHH şiddeti, sağkalım oranları, kilo değişimleri ve klinik skorlama ile izlenmiştir. Sıçanların hayatı 7-12. günlerde sonlandırılmıştır. Dışkı mikrobiyotası bileşimi 16S rRNA gen dizilemesi kullanılarak analiz edilmiştir. Serum sitokin (IL-6, TNF-α, IFN-γ), apoptotik belirteç (kaspaz-8/9) ve antimikrobiyal peptit (elafin, REG3α) düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Gastrointestinal dokular için histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. İnsan ve hayvan etik kurulundan izin alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP-9848) kapsamında desteklenmiştir.

**Bulgular:** Planlanan sonlandırma zamanından önce, Grup 2'deki üç hayvan GVHH şiddeti nedeniyle 6. günde erkenden ölmüştür; tüm gruplarda genel medyan sağkalım süresi 11 gün olarak belirlenmiştir. Başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2'deki sıçanlar, Grup 3'e kıyasla belirgin şekilde daha fazla kilo kaybı göstermiştir. Tedavi grubu, nakil kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek toplam klinik GVHH skoru göstermiştir. Başlangıç dışkı kalprotektin seviyeleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Nakil sonrası 5. ve 10. günlerde, Grup 1 ve 2'deki sıçanlar, Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek dışkı kalprotektin konsantrasyonları göstermiştir. Grup 1'deki sıçanlar, 10. günde Grup 2'ye göre daha düşük dışkı kalprotektin seviyelerine sahip olmuştur. Dışkı taramasında Grup 3'teki iki, Grup 1'deki dört ve Grup 2'deki sekiz sıçanda rotavirüs tespit edilmiştir. Adenovirüs ise yalnızca Grup 2'deki üç sıçanda saptanmış olup bu hayvanların tamamı erken dönemde ölmüştür.

Dolaşımdaki serum IL-6 ve kaspaz-8 seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Serum TNF-α, IFN-γ, kaspaz-9, REG3α ve elafin konsantrasyonları Grup 3'te Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Grup 1 sıçanlarda, Grup 2'ye kıyasla azalmış IFN-γ, REG3α ve elafin serum seviyeleri gösterilmiştir. Grup 2'de hemoglobin, nötrofil ve trombosit sayılarında azalma görülmüştür. Histopatolojik değerlendirmede mide mukozasında GVHH izlenmemiştir. Grup 2'deki sıçanlarda GVHH; ileum, jejunum ve kolonda izlenmiştir. Doku kalınlığı, villus uzunluğu ve kript derinliği açısından Grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. 16S rRNA dizilemesi, Grup 1'in alfa çeşitliliği kaybı ve *Escherichia-Shigella/Proteobacteria* artışı ile belirgin bir disbiyotik profil sergilerken, Grup 2 ve Grup 3 arasında mikrobiyal açıdan önemli bir varyasyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda probiyotik takviyesi, bağırsak GVHH'ye karşı iki yönlü bir düzenlemeye işaret etmektedir. Günlük iki suşlu bir probiyotik rejiminin miyeloblatif hazırlama rejimi ile kombine edilmesi; sistemik inflamatuar yanıtları, şiddetli sitopeniyi veya fırsatçı viral enfeksiyonları tamamen baskılayamamış olsa da, bağırsak mikrobiyal homeostazını korumayı sağlamıştır. Alfa ve beta çeşitliliğinin korunması ile *Proteobacteria*'ya doğru olan disbiyotik kaymanın önlenmesi, profilaktik probiyotikle beslenmenin bağırsak üzerinde olumlu etkisini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, miyeloblatif rejimler altında klinik GVHH skorlarının kötüleşmesi ve viral yatkınlığın artması, şiddetli immünosupresyon durumlarında canlı biyoterapötiklerin güvenilirlik profilinin dikkatle optimize edilmesi gerektiğini de göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diyare, greftversushost, kök hücre nakli, sıçan.

**Kaynaklar**

1. Wang W, Xu S, Ren Z, Jiang J, Zheng S. Bağırsak mikrobiyotası ve allojenik transplantasyon. J Transl Med. 2015;13:275.
2. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MR. Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde ve greft-versus-host hastalığında bağırsak mikrobiyotası. Blood. 2017;129(8):927-933. doi: 10.1182/blood-2016-09-691394.
3. Lakshmanan AP, Deola S, Terranegra A. Akut greft-versus-host hastalığına yeni bir terapötik yaklaşım olarak bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda hassas beslenmenin vaadi. Transplantation. 2023;107(12):2497-2509.



**Şekil 1.** Erişkin erkek Wistar sıçan.



**Şekil 2.** Intraperitoneal siklofosfamid uygulaması.



**SS-62** **Referans Numarası: 566**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## RELAPS/REFRAKTER T-HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSATIN GERÇEK YAŞAM ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Fatma Geçgel Arıkan[1], Fatma Keklik Karadağ[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[4], Meral Uluköylü Mengüç[2], Metban Mastanzade[5], Burak Deveci[6], Gülçin Miyase Sönmez[7], Hayrunnisa Albayrak[8], Esin Oğuz Kozan[9], Engin Kelkitli[10], Turgay Ulaş[11], Deniz Gören[12], Onur Kırkızlar[13], Hülya Odluyurt[14], Merve Ecem Erdoğan Yön[15], Turhan Köksal[16], Pınar Tığlıoğlu[17], Selin Küçükyurt[18], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[19], Demircan Balcı[20], Fatma Aykaş[21], Burak Dumludağ[22], Mustafa Çabuk[23], Özlem Candan[24], Didem Koca[3], Denis Çetin[3], Zeynep Saraç[5], Esra Terzi Demirsoy[8], Arda Bayar[1], Fahri Şahin[3], Güray Saydam[3], Fahir Özkalemkaş[4], Vildan Özkocaman[4], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Mustafa Nuri Yenerel[5], Sevgi Kalaycıoğlu Beşışık[3], Selami Koçak Toprak[7], Pervin Topçuoğlu[7], Güldane Cengiz Seval[7], Özgür Mehtap[8], Pelin Aytan[9], Mehmet Turgut[10], Melda Cömert[14], Meltem Aylı[14], Gülsüm Özet[15], Mehmet Sönmez[16], Ahmet Kürşad Güneş[18], Gülden Sincan[22], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Tayfur Toptaş[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[4]Bursa Uludağ Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[5]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[6]Antalya Bilim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Myo, Hematoloji Bd.*
*[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[9]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[10]Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd*
*[11]Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.*
*[12]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şişli Memorial Hastanesi, Hematoloji Bd*
*[13]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[14]Ankara Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.*
*[15]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hematoloji Bd*
*[16]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[17]Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd.*
*[18]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hematoloji Bd.*
*[19]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[20]Isparta Süleymen Demirel Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd.*
*[21]Erzurum Atatürk Üniversitesi,hematoloji Bd.*
*[22]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.*
*[23]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji*
*[24]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*

Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL), matur T veya NK hücrelerinden kaynaklanan, CHOP benzeri tedavilerle elde edilen yanıtların sürdürülebilirliğinin kısa, relaps/refrakter (R/R) durumda standart tedavi rejimlerinin sınırlı olduğu, heterojen alt histopatolojik gruplar içerir (1-2). R/R PTCL tedavisinde kullanılan bir antifolat ajan olan Pralatreksat, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek hücre apaptozuna yol açar (3). Bu çalışmanın amacı, R/R sistemik ve kutanöz PTCL tedavisinde Pralatreksatın gerçek yaşam verilerini sunmaktır.

**Materyal ve Metot:** Çok merkezli, retrospektif çalışmaya 21 merkezden sistemik veya kutanöz T hücreli lenfoma tanıları olan 111 hasta dahil edildi. Pralatreksat, 7 haftada bir, 30 mg/m$^2$ dozunda 6 hafta süre ile haftada bir uygulandı. Primer sonlanım genel yanıt oranı (ORR) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS), sekonder sonlanım ise; pralatreksat tedavisinin genel sağkalım (OS) ve yan etki profilini değerlendirmekti.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 69'u (%62) sistemik T hücreli lenfoma (sTCL) ve 42' si (%38) ise kutanöz T hücreli lenfomalar (cTCL) tanısı ile takip edilmekteydi. sTCL grubunda en sık görülen histopatolojik alt tip PTCL-NOS (%40), cTCL grubunda ise Mikozis Fungoides (%86) idi. Ortalama yaş 57 (22-85) olup hastaların %68 'i erkekti. Hastaların genel demografik özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir.

cTCL hastalarında ortalama pralatreksat kür sayısı 2 (1-50) olup medyan takip süresi 10.1 ay (0.5-113.6) idi. Genel yanıt oranı (ORR) %31 olup hastaların %16,7'si tam yanıtlı (CR) olarak değerlendirildi. Elde edilen yanıtın sürdürülebilirliği (DoR) 9,43 ay, PFS 5.1 ay (3.7-10.1), OS ise 15.7 ay (9.8-50.7) olarak izlendi.

sTCL hastalarında ise ortalama pralatreksat kür sayısı 2 (1-67) olup, medyan takip süresi 7,7 ay (1.1-109.5) idi. ORR %30,4 olup CR +CRu oranı %23 saptandı. Medyan DoR 10,1 ay olup cTCL ile istatiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.6.). PFS 4,5 ay (3.4-6.4), OS ise 10.3 (5.7-15.6) idi.

Tüm kohort dikkate alındığında ise %20,7 'si CR+CRu olmakla birlikte ORR %30,6, medyan DoR 9.43 ay, PFS 4.6 ay (3.7-6.9) ve OS 10.9 ay (7.6-16.3) olarak izlendi. (Figür- 1)

En sık görülen hematolojik yan etki nötropeni iken (%31,5), non-hematolojik yan etki ise mukozit (%36) olarak gözlendi. (Tablo-2)

Halen hayatta olan 31 hastanın 15'i kök hücre nakli tedavisi olmadan, ortalama 8 kür (1-67) pralatreksat tedavisine devam etmekte olup, bu hastaların tamamının ECOG 0-2 arası, B semptomu olmayan ve mPIT prognostik skorlamaya göre düşük risk grubunda olduğu gözlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız literatürde yayınlanmış en fazla hasta sayısına sahip gerçek yaşam verisini temsil etmektedir. Pralatreksat ile elde edilen yanıtlar allojenik kök hücre nakil tedavisine imkan sağlarken, allojenik nakil olmadan uzun süreli pralatreksat kullanımı ile elde edilen yanıtların korunduğu sınırlı sayıdaki hasta, uygun hasta profilinde uzun sağkalım avantajı sağlayabileceğini düşündürtmektedir.

**Anahtar kelimeler:** pralatreksat, T hücre, lenfoma

**Kaynaklar**

1.Ngu HS, Savage KJ. Frontline Management of Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023;43:e390334.

2. Iyer SP, Johnston PB, Barta SK. Pralatrexate injection combined with CHOP for treatment of PTCL: results from the Fol-CHOP dose-finding phase 1 trial. Blood Adv. 2024;8(2):353-64.

3. Scotto L, Kinahan C, Casadei B, Mangone M, Douglass E, Murty VV, et al. Generation of pralatrexate resistant T-cell lymphoma lines reveals two patterns of acquired drug resistance that is overcome with epigenetic modifiers. Genes Chromosomes Cancer. 2020;59(11):639-51.

**Tablo 2. Pralatreksat tedavisi sırasında görülen yan etkiler**

| Yan etki | Tüm dereceler, n (%) | Derece 3-4, n (%) |
|---|---|---|
| **Herhangi bir yan etki** | **65 (58,6%)** | **33 (29,7%)** |
| **Hematolojik yan etkiler** | | |
| Nötropeni | 35 (31,5%) | 21 (18,9%) |
| Trombositopeni | 4 (3,6%) | 2 (1,8%) |
| Lenfopeni | 11 (9,9%) | 2 (1,8%) |
| Febril nötropeni | 11 (9,9%) | 7 (6,3%) |
| **Hematolojik olmayan yan etkiler** | | |
| Mukozit | 40 (36,0%) | 15 (13,5%) |
| Karaciğer enzim yüksekliği | 8 (7,2%) | 1 (0,9%) |
| Böbrek yetmezliği | 2 (1,8%) | 1 (0,9%) |
| Döküntü | 4 (3,6%) | 1 (0,9%) |
| Diğer yan etkiler | 7 (6,3%) | 5 (4,5%) |

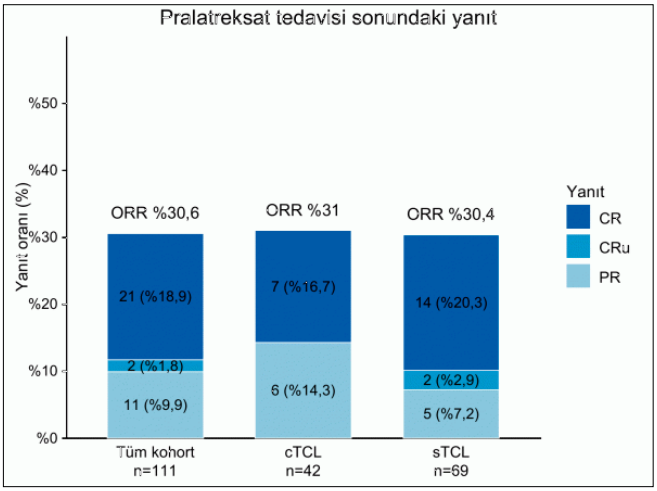
Tablo 1. Demografik ve klinikopatolojik özellikler

| | Tüm kohort n= 111 | sTCL n= 69 | cTCL n= 42 | p |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş**, ortanca (minimum-maksimum) | 57 (22-85) | 59 (22-76) | 57 (23-85) | 0,18 |
| ≥65 yaş (%) | 33(30) | 19(28) | 14 (33) | |
| **Cinsiyet, n (%)** | | | | 0,5 |
| Erkek | 76 (68) | 49 (71) | 27 (64) | |
| **ECOG, n (%)** | | | | 0,9 |
| 0-1 | 90 (81) | 56 (81) | 34 (81) | |
| ≥2 | 21 (19) | 13 (19) | 8 (19) | |
| **B semptomları, n (%)** | | | | <0,001 |
| Var | 43 (39) | 35 (51) | 8 (19) | |
| **Histopatoloji, n (%)** | | | | |
| PTCL-NOS | 44 (40) | 44 (64) | | |
| AITL | 12 (11) | 12 (17) | | |
| ALCL | 9 (8,1) | 9 (13) | | |
| EATL | 1 (0,9) | 1 (1,4) | | |
| *Diğer, sistemik | 3 (2,7) | 3 (4,3) | | |
| Mikozis fungoides | 36 (32) | | 36 (86) | |
| Pc ALCL | 3 (2,7) | | 3 (7) | |
| **Diğer, kutanöz | 3 (2,7) | | 3 (7) | |
| **Prognostik skor, n (%)** | | | | |
| IPI, orta-yüksek/yüksek | 43 (39) | 29 (42) | 14 (33) | 0,4 |
| a-IPI, orta-yüksek/yüksek | 36 (58) | 21 (57) | 15 (60) | 0,8 |
| IPTCLP, orta/yüksek | 93 (85) | 56 (88) | 37 (86) | 0,7 |
| mPIT, orta/yüksek | 20 (18) | 14 (20) | 6 (14) | 0,4 |
| **Önceki tedavi basamağı sayısı, ortanca (aralık)** | | | | <0,01 |
| 1, n (%) | 41(36,9) | 20 (29) | 21 (50) | |
| 2, n (%) | 30 (27) | 22 (31,9) | 8 (19) | |
| ≥3, n (%) | 40 (36) | 27 (39,1) | 13 (31) | |
| **Önceki ASCT, n (%)** | 24 (22) | 24 (35) | - | <0,001 |
| **Önceki allo-SCT, n (%)** | 4 (3,6) | 2 (2,9) | 2 (4,8) | 0,6 |
| **Pralatreksat kür sayısı, ortanca (aralık)** | 2 (1-67) | 2 (1-67) | 2 (1-50) | 0,4 |

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PTCL-NOS, başka türlü sınıflandırılamayan periferik T-hücreli lenfoma; AITL, anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma; ALCL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; EATL, enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma; Pc ALCL, primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; a-IPI, yaşa göre düzeltilmiş IPI; IPTCLP, Uluslararası Periferik T-Hücreli Lenfoma Projesi; mPIT, PTCL için modifiye Prognostik İndeks; ASCT, otolog kök hücre nakli; allo-SCT, allojenik kök hücre nakli.

* Diğer sistemik alt tipler: gama-delta T-hücreli lenfoma ve ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma.

** Diğer kutanöz alt tipler: primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik T-hücreli lenfoma ve başka türlü sınıflandırılamayan kutanöz T-hücreli lenfoma.




**Şekil 1.**

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-63** **Referans Numarası: 647**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA UZUN SÜRELİ NİVOLUMAB TEDAVİSİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

**Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Özgür Mehtap[2], Salih Con[2], Tayfur Toptaş[3], Sevgi Beşışık[3], Eren Gündüz[5], Meltem Olga Akay[4], Taner Tan[4], Ünal Ataş[6], Umut Yılmaz[7], İbrahim Halil Açar[8], Deniz Gören[9], Erman Öztürk[14], Tahacan Aydın[14], Sevil Sadri[12], Atakan Tekinalp[10], Müzeyyen Aslanlıer Ak[11], Gülten Korkmaz[13], Fahir Özkalemkaş[1]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]Eskişehir Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]Antalya Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[7]Cerrahpaşa Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[8]Gaziantep Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[9]Memorial Şişli Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[10]Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[11]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[12]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[13]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[14]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr Süleyman Yalçın Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Nivolumab, relaps/refrakter klasik Hodgkin lenfomada (R/R cHL) yüksek yanıt oranları sağlayan etkili bir PD-1 inhibitörüdür. Bununla birlikte, uzun süreli nivolumab tedavisi alan hastaların gerçek yaşam koşullarındaki kalıcı yanıt, sağkalım ve güvenlilik sonuçlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) uygulanmamış ve en az 12 ay nivolumab monoterapisi almış R/R cHL hastalarında tedavi yanıtlarının, uzun dönem sağkalım sonuçlarının ve güvenlilik profilinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Bu 14 merkezli retrospektif çalışmada nivolumab ile tedavi edilen 57 R/R cHL hastası değerlendirildi. Nivolumab maruziyeti 12 aydan kısa olan (n=6), allo-HKHN uygulanmış olan (n=10) veya nivolumabı kombinasyon tedavisi içinde alan (n=2) toplam 18 hasta dışlandı ve 39 hasta analize dahil edildi. En iyi genel yanıt, genel yanıt oranı (ORR), tam yanıt (CR) oranı, progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS), sonraki tedaviye veya ölüme kadar geçen süre (TTNT-D) ve advers olaylar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ölçütünün en az 12 aylık nivolumab maruziyeti olması nedeniyle, zamana bağlı analizlerde immortal-time bias etkisini azaltmak amacıyla nivolumab başlangıcından sonraki 12. ay landmark olarak kabul edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirildi. Otolog kök hücre nakli (OKHN) durumuna göre alt grup karşılaştırmaları log-rank testiyle yapıldı ve keşifsel olarak değerlendirildi. Ayrıca, iki haftada bir dozlamada 12 aya karşılık gelen ≥26 kür ölçütü kullanılarak duyarlılık analizi gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Analize alınan 39 hastanın tanı anındaki ortanca yaşı 30 yıl (IQR 25–44) olup 20'si (%51,3) kadındı. Hastaların %61,5'inde tanı anında evre III–IV hastalık, %38,5'inde B semptomu ve %56,4'ünde primer refrakter hastalık vardı. Nivolumab öncesinde ortanca üç tedavi basamağı uygulanmıştı; nivolumab ortanca dördüncü basamak tedavi olarak verilmiş ve hastaların %38,5'inde beşinci veya daha ileri basamakta kullanılmıştı. Hastaların %92,3'ü daha önce brentuksimab vedotin, %35,9'u radyoterapi almıştı. OKHN, 23 hastada (%59,0) nivolumab öncesinde, beş hastada (%12,8) nivolumab sonrasında uygulanırken, 11 hasta (%28,2) hiç OKHN olmamıştı.

Ortanca nivolumab maruziyeti 42 kür (IQR 25–58) ve 24,6 ay (IQR 20,3–35,6) idi. Hastaların 24'ü (%61,5) en az 24 ay, 10'u (%25,6) ise en az 36 ay nivolumab tedavisi aldı; son takipte 12 hasta (%30,8) tedaviye devam etmekteydi. En iyi genel yanıt 27 hastada CR (%69,2), sekiz hastada kısmi yanıt (%20,5) ve dört hastada stabil hastalık (%10,3) olarak saptandı. ORR %89,7 (%95 GA 75,8–97,1) idi. Hastalık kontrol oranı %100 olmakla birlikte, bu bulgu en az 12 aylık nivolumab maruziyeti ile tanımlanan seçilmiş çalışma popülasyonu dikkate alınarak yorumlandı.

Nivolumab başlangıcından itibaren ortanca takip süresi 40,3 ay (%95 GA 31,1–62,1), 12 aylık landmark sonrasındaki ortanca takip süresi ise 28,3 ay (%95 GA 19,1–50,1) idi. Landmark analizinde yedi progresyon veya ölüm olayı, dört ölüm ve altı sonraki tedavi veya ölüm olayı gözlendi. Ortanca PFS, OS ve TTNT-D'ye ulaşılamadı. Landmark sonrası 12. ayda PFS %89,1, OS %97,3 ve TTNT-D %94,4; 36. ayda ise sırasıyla %79,7 (%95 GA 58,8–90,7), %87,5 (%95 GA 64,9–96,0) ve %79,9 (%95 GA 57,1–91,4) olarak tahmin edildi. Takip boyunca dört hasta kaybedildi ve hiçbir ölüm nivolumaba bağlanmadı.

En az bir advers olay sekiz hastada (%20,5), immün ilişkili veya olası immün ilişkili advers olay yedi hastada (%17,9), derece ≥3 advers olay dört hastada (%10,3) ve ciddi advers olay altı hastada (%15,4) görüldü. Toksisite nedeniyle nivolumab üç hastada (%7,7) kalıcı olarak kesildi ve tedavi ilişkili ölüm saptanmadı. Derece ≥3 olaylar arasında miyokardit, immün trombositopeni, immün ilişkili pnömonit ve retroperitoneal fibrozis yer aldı. Ayrıca bir hastada hipofosfatemi, glukozüri ve kreatinin artışıyla seyreden immün ilişkili proksimal renal tübülopati gözlendi.

Nivolumab sonrası OKHN uygulanan beş hasta ile uygulanmayan 34 hasta arasında PFS ve OS açısından anlamlı fark gösterilemedi (sırasıyla p=0,741 ve p=0,885); ancak küçük grup büyüklüğü ve düşük olay sayısı nedeniyle bu analiz keşifsel nitelikteydi. On iki aylık maruziyet ≥26 kür olarak yeniden tanımlandığında analiz popülasyonu 28 hastaya düştü; ORR %85,7 ve CR %67,9 ile ana analizle uyumlu bulundu.

**Sonuç:** Bu 14 merkezli gerçek yaşam çalışmasında, allo-HKHN uygulanmamış ve en az 12 ay nivolumab monoterapisini sürdürebilmiş, yoğun ön tedavili R/R cHL hastalarında yüksek yanıt oranlarının uzun süreli hastalık kontrolüyle devam edebildiği gösterildi. Ortanca 24,6 aylık nivolumab maruziyeti ve landmark sonrası 36. ayda %79,7 PFS ile %87,5 OS oranları, seçilmiş hastalarda uzun dönem tedaviyle kalıcı hastalık kontrolünün mümkün olabileceğini desteklemektedir. Güvenlilik profili genel olarak yönetilebilir olmakla birlikte, nadir ve ciddi immün ilişkili toksisiteler gözlenmiştir.

Nivolumab sonrası OKHN uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında sağkalım farkı gösterilememiş olsa da bu bulgu küçük hasta sayısı ve düşük olay sayısı nedeniyle eşdeğerlik olarak yorumlanmamalıdır. Allo-HKHN uygulanmış hastaların çalışma dışında bırakılmış olması nedeniyle, bu bulgular nivolumab ile allo-HKHN arasında doğrudan bir karşılaştırma sağlamamakta ve nivolumabın allo-HKHN'nin yerini alabileceği şeklinde yorumlanmamalıdır.Çalışma popülasyonunun yalnızca en az 12 ay nivolumab tedavisi alabilmiş hastalardan oluşması erken progresyon veya intolerans gelişen hastaların dışlanmasına yol açtığından, sonuçlar tüm nivolumab başlanan R/R cHL hastalarına genellenmemeli; uzun süreli nivolumab tedavisini sürdürebilen seçilmiş hastaların landmark sonrası prognozunu yansıtan gerçek yaşam verileri olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Klasik Hodgkin lenfoma, relaps/refrakter hastalık, nivolumab, PD-1 inhibitörü, gerçek yaşam verileri, uzun dönem sağkalım

**Kaynaklar**

1. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-319.
2. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018;36(14):1428-1439.
3. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, Lee HJ, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood Adv. 2023;7(20):6266-6274.
4. Bair SM, Strelec LE, Feldman TA, Ahmed G, Armand P, Shah NN, et al. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. Oncologist. 2019;24(7):955-962.
5. Bekoz H, Ozbalak M, Karadurmus N, Paydas S, Turker A, Toptas T, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. Ann Hematol. 2020;99(11):2565-2576.
6. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2021;35(9):2672-2683.

**Tablo 1.** Başlangıç demografik ve hastalık özellikleri (N = 39)

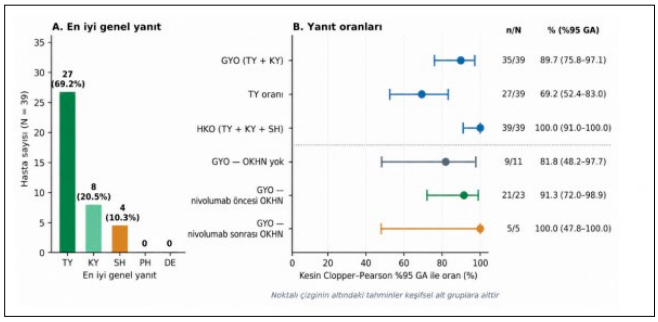
| Özellik | Değer |
|---|---|
| **Tanı anındaki yaş, yıl** | |
| Medyan [IQR] | 30,0 [25,0-44,0] |
| Aralık | 15,0 to 73,0 |
| **Cinsiyet, n/N (%)** | |
| Erkek | 19/39 (48,7) |
| Kadın | 20/39 (51,3) |
| **Histolojik alt tip, n/N (%)** | |
| Nodüler sklerozan | 22/39 (56,4) |
| Miks sellüler | 9/39 (23,1) |
| Lenfositten fakir | 1/39 (2,6) |
| Başka şekilde sınıflandırılamayan | 7/39 (17,9) |
| **Tanı anındaki Ann Arbor evresi, n/N (%)** | |
| I | 1/39 (2,6) |
| II | 14/39 (35,9) |
| III | 11/39 (28,2) |
| IV | 13/39 (33,3) |
| Tanı anında B semptomları, n/N (%) | 15/39 (38,5) |
| Tanı anında bulky hastalık, n/N (%) | 4/39 (10,3) |
| Primer refrakter hastalık, n/N (%) | 22/39 (56,4) |
| Önceki tedavi basamağı sayısı, medyan [IQR] | 3,0 [3,0-4,0] |
| Nivolumabın uygulandığı tedavi basamağı, medyan [IQR] | 4,0 [4,0-5,0] |
| Nivolumabın ≥5. basamakta uygulanması, n/N (%) | 15/39 (38,5) |
| Önceden brentuksimab vedotin kullanımı, n/N (%) | 36/39 (92,3) |
| Önceden radyoterapi, n/N (%) | 14/39 (35,9) |
| **Otolog kök hücre nakli, n/N (%)** | |
| Yok | 11/39 (28,2) |
| Nivolumab öncesi | 23/39 (59,0) |
| Nivolumab sonrası | 5/39 (12,8) |
| Tanıdan nivolumab başlangıcına kadar geçen süre, ay, medyan [IQR] | 42.4 [24,9-71,1] |

IQR, çeyrekler arası aralık

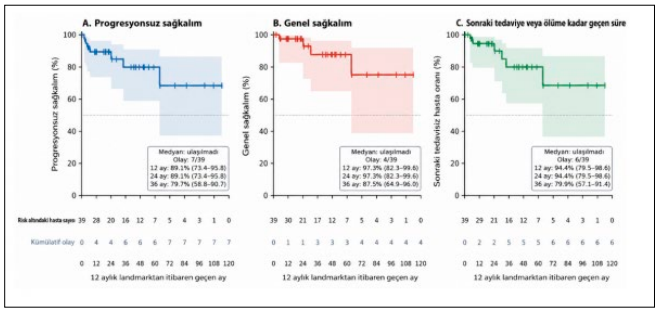
**Tablo 2.** Nivolumab maruziyeti (N = 39)

| Maruziyet ölçütü | Medyan [IQR] | Aralık |
|---|---|---|
| Uygulanan nivolumab kür sayısı | 42,0 [25,0-58,0] | 15,0 to 146,0 |
| Nivolumab tedavi süresi, ay | 24,6 [20,3-35,6] | 12,2 to 126,1 |
| Son takipte tedavi devam ediyor n/N (%) | 12/39 (30,8) | 95% CI 17,0-47,6 |
| Belgelenmiş tedavi kesilme tarihi mevcut, n/N (%) | 27/39 (69,2) | 95% CI 52,4-83,0 |
| Maruziyet ≥24 ay, n/N (%) | 24/39 (61,5) | 95% CI 44,6-76,6 |
| Maruziyet ≥36 ay, n/N (%) | 10/39 (25,6) | 95% CI 13,0-42,1 |
| ≥26 kür (iki haftada bir dozlama ile 12 aya karşılık gelen), n/N (%) | 28/39 (71,8) | 95% CI 55,1-85,0 |

IQR, çeyrekler arası aralık.; CI, güven aralığı.; Tedavi süresi nivolumab başlangıcından belgelenmiş tedavi kesilme tarihine kadar; kesilme tarihi yoksa progresyon, ölüm veya son takip tarihine kadar hesaplandı.




**Şekil 2.** En iyi genel yanıt (A) ve exact Clopper–Pearson %95 güven aralıklarıyla yanıt oranları (B). Noktalı çizginin altında gösterilen alt grup tahminleri keşifsel niteliktedir. TY, tam yanıt; KY, kısmi yanıt; SH, stabil hastalık; PH, progresif hastalık; DD, değerlendirilemeyen; GYO, genel yanıt oranı; HKO, hastalık kontrol oranı; OKHN, otolog kök hücre nakli.



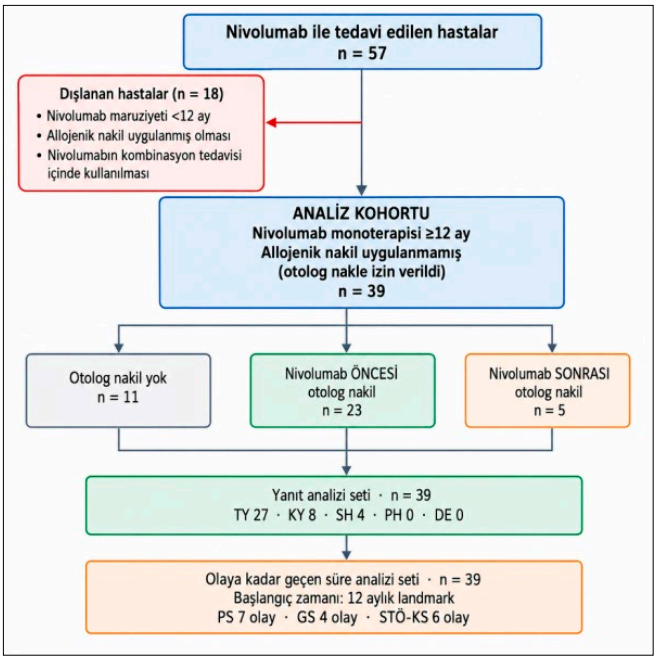

**Şekil 3.** On ikinci ay landmarkından itibaren progresyonsuz sağkalım (A), genel sağkalım (B) ve sonraki tedaviye veya ölüme kadar geçen süreye (C) ilişkin Kaplan–Meier tahminleri. Dikey çizgiler sansürlü gözlemleri, gölgeli alanlar ise %95 güven aralıklarını göstermektedir.

**Tablo 7.** Advers olayların türlerine göre dağılımı

**Tablo 6. Güvenlilik (N = 39)**

| Güvenlilik sonlanım noktası | n/N | % | %95 GA |
|---|---|---|---|
| Herhangi bir advers olay | 8/39 | 20,5 | 9,3-36,5 |
| Derece ≥3 advers olay | 4/39 | 10,3 | 2,9-24,2 |
| İmmün ilişkili advers olay | 7/39 | 17,9 | 7,5-33,5 |
| Ciddi advers olay | 6/39 | 15,4 | 5,9-30,5 |
| Toksisite nedeniyle kalıcı tedavi kesilmesi | 3/39 | 7,7 | 1,6-20,9 |
| Tedavi ilişkili ölüm | 0/39 | 0,0 | 0,0-9,0 |

GA: güven aralığı.




**Şekil 1.** Çalışma akış şeması. OKHN, otolog kök hücre nakli; TY, tam yanıt; KY, kısmi yanıt; SH, stabil hastalık; PH, progresif hastalık; DD, değerlendirilemeyen; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım; TTNT-D, sonraki tedaviye veya ölüme kadar geçen süre.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-64** **Referans Numarası: 558**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE BİRİNCİ BASAMAKTA VENETOKLAKS-OBİNUTUZUMAB: ULUSAL, ÇOK MERKEZLİ BİR GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Zeynep Tuğba Karabulut[1], Tuba Hacıbekiroğlu[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[3], Berrak Çağla Şenol Arslan[4], Murat Yıldırım[5], Pınar Tığlıoğlu[6], Gülsüm Akgün Çağlıyan[7], Ünal Ataş[8], Mesut Tığlıoğlu[6], Aslı Bozdemir[7], Selin Kirezli[8], Gülsüm Özet[9], Emel İşleyen[9], Serhat Çelik[10], Elif Suyanı[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Didar Yanardağ Açık[1], Güray Saydam[11], Fahri Şahin[11], Zehra Akşit[11], Ayşe Uysal[12], Kübra Oral[12], Handan Haydaroğlu Şahin[13], Vildan Özkocaman[14], İbrahim Ethem Pınar[14], Narmin Jafarli[14], Hale Bülbül[15], Seda Yılmaz[16], Ali Kürşat Tuna[16], Anıl Tombak[17], Rafiye Çifçiler[18], Meltem Kurt Yüksel[10], Ferda Can[9], Fatma Keklik Karadağ[11], Serkan Ünal[19], Mesut Ayer[20], Meltem Aylı[5]**

*[1]Sbu Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Adana*
*[2]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Sakarya*
*[3]Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir*
*[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana*
*[5]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[6]Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[7]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli*
*[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya*
*[9]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[10]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*
*[12]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*
*[13]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep*
*[14]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*
*[15]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir*
*[16]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya*
*[17]Vm Medical Park Mersin Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Mersin*
*[18]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya*
*[19]Çanakkale Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çanakkale*
*[20]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

**Amaç:** Sabit süreli venetoklaks-obinutuzumab (Ven-Obi) tedavisi, kronik lenfositik lösemide (KLL) birinci basamakta artık yerleşik bir seçenek hâline gelmiştir. Etkinliği randomize çalışmalarla, özellikle CLL14 çalışmasıyla, sağlam bir zemine oturmuş olsa da bu bulguların biyolojik açıdan çeşitlilik gösteren gerçek hasta popülasyonlarında ne ölçüde geçerli olduğunu gösteren ulusal ve çok merkezli veriler henüz yeterince zengin değildir. Bu çalışmada, Türkiye'nin dört bir yanındaki merkezlerde birinci basamak Ven-Obi tedavisi alan tedavi görmemiş KLL hastalarının tedaviye yanıtı, güvenlilik profili, tedaviyi tamamlama başarısı ve sağkalım seyri incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Türkiye'de yirmi hematoloji merkezinde, Nisan 2021 ile Mayıs 2025 arasında birinci basamak sabit süreli Ven-Obi tedavisine başlanan yüz beş tedavi görmemiş KLL hastası geriye dönük olarak incelenmiştir. Tedaviye yanıt, on ikinci ayda iwCLL ölçütlerine göre değerlendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle kestirilmiş; prognoza etki eden etkenler önce tek değişkenli log-rank testi ve Cox regresyonuyla, ardından olay sayısının kısıtlı olması nedeniyle en fazla iki değişkeni bir arada barındıran keşif niteliğinde çok değişkenli Cox modelleriyle sınanmıştır.

**Bulgular:** Hastaların tanı anındaki ortanca yaşı altmış (aralık 31-91), yüzde 72,4'ü erkekti. ECOG performans durumu hastaların yüzde 55,2'sinde sıfır, yüzde 32,4'ünde bir, yüzde 12,4'ünde ise iki ve üzeri olarak saptanmış; CIRS eşlik eden hastalık ölçeğinde altı ve üzeri puan alanların oranı yüzde 23,8 olarak belirlenmiştir. Yüksek riskle bağdaştırılan biyolojik özellikler kohortta hiç de az değildi: mutasyona uğramamış IGHV yüzde 65,6, TP53 mutasyonu yüzde 18,0, del(17p) ise yüzde 15,1 oranında görüldü. Hastaların yüzde 84,8'i planlanan altı kür obinutuzumabı, yüzde 91,4'ü ise on iki aylık venetoklaks tedavisinin tamamını sürdürebilmiştir; hastaların yüzde 35,2'sinde doz azaltımına, yüzde 32,4'ünde ise geçici bir kesintiye gidilmiştir. On iki ayda değerlendirilebilen doksan altı hastada genel yanıt oranı yüzde 97,9'a, tam yanıt oranı ise yüzde 94,8'e ulaşmıştır. Ölüm ya da erken kalıcı tedavi bırakma nedeniyle değerlendirme dışı kalan dokuz hasta da yanıtsız kabul edilerek bütün kohort üzerinden yapılan temkinli bir yeniden hesaplamada genel yanıt oranı yüzde 89,5'e, tam yanıt oranı ise yüzde 86,7'ye geriler görünmektedir. Ortanca 17,6 aylık izlemde on hasta yaşamını yitirmiş, on dört hastada progresyon ya da ölüm olayı gözlenmiştir. Genel sağkalımın ortancasına henüz ulaşılmamış olup on iki ve yirmi dört aylık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 94,2 ve yüzde 88,7'dir. Progresyonsuz sağkalımın ortancası 46,1 ay olarak bulunmuş, aynı iki zaman noktasındaki oranlar ise yüzde 93,2 ve yüzde 88,3 olarak hesaplanmıştır. En sık karşılaşılan yan etki nötropeni olmuş, hastaların yüzde 21,9'unda enfeksiyon gelişmiştir. On ölümün ardında en belirgin neden enfeksiyon olarak öne çıkmaktadır. Tek değişkenli analizde ECOG performans durumunun iki ve üzerinde olması ile tümör lizis sendromu açısından yüksek ya da çok yüksek risk taşınması, genel sağkalımı belirgin biçimde olumsuz etkileyen etkenler arasında yer almış; ne var ki çok değişkenli düzeltme sonrasında bu iki etken istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Bu durum, söz konusu iki değişkenin birbiriyle örtüşen bir prognostik bilgi taşıdığına işaret etmektedir. Öte yandan, planlanan tedaviyi tamamlayamayan hastaların gerek performans durumunun gerekse eşlik eden hastalık yükünün belirgin şekilde daha ağır olduğu, buna karşılık yaş ile hastalığın biyolojik özellikleri bakımından iki grup arasında bir fark bulunmadığı görülmüştür.

**Sonuç:** Bu ulusal ve çok merkezli gerçek yaşam kohortunda, TP53 alterasyonu, del(17p) ve mutasyona uğramamış IGHV gibi olumsuz biyolojik özellikler taşıyan önemli bir hasta grubuna karşın, birinci basamak sabit süreli Ven-Obi tedavisi yüksek yanıt oranları, umut verici bir erken sağkalım seyri ve yönetilebilir bir güvenlilik profiliyle sonuçlanmıştır. Tedaviyi tamamlayamama durumunun hastalığın biyolojik ağırlığından çok performans durumu ve eşlik eden hastalık yüküyle ilişkili bulunması, kırılgan ve çok hastalıklı bireylerin daha yakından izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bulgularımız, CLL14 çalışmasının uzun dönemli sonuçlarını tamamlayıcı nitelikte olup Ven-Obi tedavisinin günlük klinik uygulamadaki değerini ve uygulanabilirliğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, venetoklaks, obinutuzumab, gerçek yaşam verisi, birinci basamak tedavi, progresyonsuz sağkalım

**Kaynaklar**

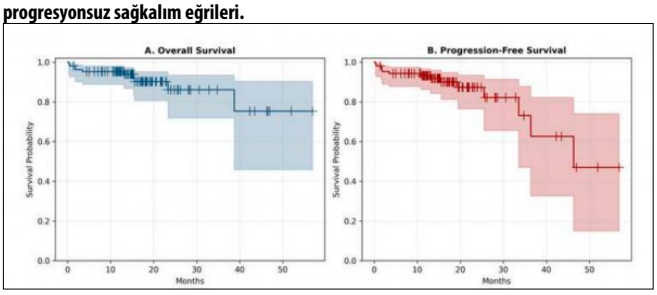
1-Fischer K ve ark. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236.

2-Al-Sawaf O ve ark. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024;144(18):1924-35.

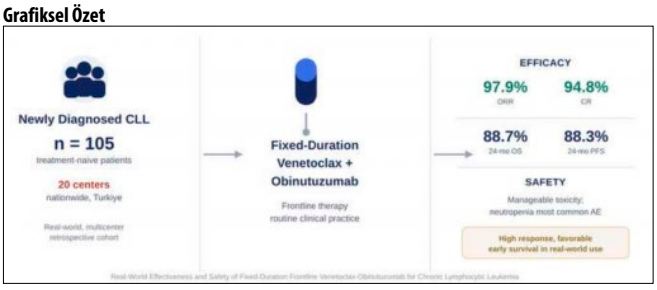
3-Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021;96(12):1679-705.

4-Zielonka K ve ark. Venetoclax and obinutuzumab in first-line treatment of unfit patients with CLL - real-life data analysis of the Polish Adult leukemia group. Leuk Lymphoma. 2025;66(12):2191-2199.

**Tüm kohort için (n=105) Kaplan-Meier yöntemiyle kestirilen (A) genel sağkalım ve (B) progresyonsuz sağkalım eğrileri.**




**Grafiksel Özet**



**Tablo 1.** Hastaların Temel Özellikleri

| *Özellik* | *n (%) / Değer* |
|---|---|
| Tanı yaşı, ortanca (aralık), yıl | 60 (31–91) |
| Erkek cinsiyet, n (%) | 76 (%72,4) |
| ECOG performans durumu 0, n (%) | 58 (%55,2) |
| ECOG performans durumu 1, n (%) | 34 (%32,4) |
| ECOG performans durumu ≥2, n (%) | 13 (%12,4) |
| CIRS skoru ≥6, n (%) | 25 (%23,8) |
| Tümör lizis sendromu riski yüksek/çok yüksek, n (%) | 48 (%45,7) |
| Binet evre B, n (%) | 61 (%58,1) |
| IGHV mutasyonsuz, n/N (%) | 42/64 (%65,6) |
| TP53 mutasyonu, n/N (%) | 11/61 (%18,0) |
| del(17p), n/N (%) | 14/93 (%15,1) |

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-65** **Referans Numarası: 421**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### MULTİPL MİYELOMDA PLAZMOSİTOM VARLIĞI İLE İLİŞKİLİ MİRNA EKSPRESYON PROFİLİ VE KLİNİK AYIRT EDİCİ POTANSİYELİ

**Oğuzhan Akgün[1], Halime Sena Ekmekçi[1], Ayşen Sağanak[1], Elif Ertürk Bakır[2], Fahir Özkalemkaş[3], Vildan Özkocaman[3], Tuba Ersal[3], Vildan Gürsoy[3], İbrahim Ethem Pınar[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[4], Hülya Öztürk Nazlıoğlu[5], Ferda Arı[1]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı*
*[2]Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu*
*[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniği*
*[5]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**Amaç:** Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, klinik ve moleküler açıdan heterojen bir hematolojik malignitedir. Plazma hücre proliferasyonu çoğunlukla kemik iliği ile sınırlı kalmakla birlikte, bazı olgularda klonal plazma hücrelerinin mikroçevreden bağımsızlaşarak yumuşak dokulara yayılması ve plazmositom oluşturması, artmış hücresel hareketlilik, tedavi direnci ve olumsuz klinik seyirle ilişkili daha agresif bir fenotipi yansıtmaktadır. Klasik olarak solid tümörlerde hücre adezyonunun azalması ve migrasyon kapasitesinin artmasıyla tanımlanan epitel-mezenkimal geçiş (EMT), son yıllarda hematolojik malignitelerde de benzer moleküler programların hastalık progresyonuna katkıda bulunabileceğinin gösterilmesiyle güncelliğini korumaktadır. Gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenleyicileri olan mikroRNA'lar (miRNA), EMT, hücre göçü, proliferasyon ve tümör-mikroçevre etkileşimlerinin kontrolünde rol oynamaktadır. Bu çalışmada, MM'de plazmositom gelişimi ile ilişkili EMT bağlantılı miRNA ekspresyon değişikliklerinin belirlenmesi, plazmositomu bulunan ve bulunmayan olguları ayırt edebilecek potansiyel miRNA biyobelirteçlerinin araştırılması ve anlamlı bulunan miRNA'ların hedef genleri ile ilişkili moleküler yolakların ortaya konması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın ilk aşamasında Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Gene Ontology (GO), Reactome, Epithelial-Mesenchymal Transition Database v2 (dbEMT2) ve EMTome veri tabanları taranarak EMT ile ilişkili bir veri miRNA veri seti oluşturuldu. EMT ile ilişkili miRNA havuzundan MM açısından öncelikli adayların belirlenmesi amacıyla MMRF-COMPASS veri tabanındaki GSE125364 veri setinde bulunan 995 MM hastasına ait miRNA ekspresyon verileri analiz edildi. Diferansiyel ekspresyon analizleri R ortamında DESeq2 paketi kullanılarak gerçekleştirildi ve FDR q<0,05 anlamlılık eşiği olarak kabul edildi. Diferansiyel eksprese edilen moleküllerin EMT ilişkili veri setiyle bütünleştirilmesi ve *degree scoring* yaklaşımı sonucunda hsa-miR-378a-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-32-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-204-5p, hsa-miR-377-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-542-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-7-5p, hsa-miR-744-5p, hsa-miR-4419b, hsa-miR-92a-1-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-196a-5p, hsa-miR-19a-3p ve hsa-miR-758-3p olmak üzere 20 aday miRNA belirlendi.

Bu miRNA'ların ekspresyon düzeyleri MM tanılı hastalarda, tanı anındaki parafine gömülü doku örneklerinde incelendi (n=80). Hastalar tanı anındaki klinik özelliklerine göre; paraossöz ve/veya ekstramedüller plazmositomu bulununan (n=40), plazmositom ve litik kemik lezyonu bulunmayan (n=40) olarak 2 ayrı gruba ayrıldı. Ayrıca anlamlı bulunan miRNA'ların doğrulanmış hedef genleri miRNA-hedef etkileşim veri tabanları kullanılarak belirlendi ve bu hedef genler üzerinden fonksiyonel yolak zenginleştirme analizleri gerçekleştirildi.

**Bulgular:** EMT ile ilişkili 689 miRNA'nın bütünleşik değerlendirilmesi sonrasında MM ile ilişkili 20 aday miRNA ileri analizler için seçildi. Hasta örneklerinde gerçekleştirilen ekspresyon analizlerinde hsa-miR-196a-5p, hsa-miR-4419b, hsa-miR-92a-3p ve hsa-let-7f-5p ekspresyonlarının plazmositom bulunan ve bulunmayan hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. Dört miRNA'nın da plazmositom bulunan hastalarda ekspresyonunun arttığı saptandı. ROC eğrisi analizlerinde özellikle en yüksek ayırt edici performans hsa-let-7f-5p için gözlendi (AUC=0,878; %95 GA: 0,766–0,991; FDR p=0,0025; duyarlılık %70,0; özgüllük %100). hsa-miR-92a-3p için ise AUC=0,794 (%95 GA: 0,642–0,945; FDR p=0,0291; duyarlılık %60,0; özgüllük %93,8) olarak hesaplandı. Bu sonuçlarda hsa-let-7f-5p'nin %100, hsa-miR-92a-3p'nin ise %93,8 özgüllük göstermesi, özellikle plazmositoması bulunan hastaların ayrımındaki potansiyellerini ortaya koydu. Ayırt edici performansı anlamlı bulunan hsa-let-7f-5p ve hsa-miR-92a-3p'nin hedef genleri belirlenerek KEGG yolak zenginleştirme analizleri gerçekleştirildi. hsa-let-7f-5p hedef genlerinin başta kök hücre pluripotensisini düzenleyen sinyal yolakları, p53, JAK-STAT, FoxO ve TGF-β sinyal yolakları olmak üzere hücresel plastisite ile ilişkili yolaklarda zenginleştiği belirlendi. hsa-miR-92a-3p hedef genlerinin ise özellikle hücre döngüsü, hücresel senesens, TGF-β ve FoxO sinyal yolaklarının anlamlı zenginleşme gösterdiği saptandı (p<0.001). Bu bulgular, hsa-let-7f-5p ve hsa-miR-92a-3p'nin yalnızca plazmositoma bulunan hastaları ayırt edebilecek potansiyel biyobelirteçler olmadığını, aynı zamanda hücre proliferasyonu, sağkalım, plastisite ve EMT-benzeri moleküler süreçleri düzenleyen gen ağlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

**Tartışma:** MM hücrelerinin kemik iliği mikroçevresinden ayrılarak yumuşak dokularda büyümesi; hücresel plastisite, migrasyon kapasitesi ve mikroçevreden bağımsız sağkalım mekanizmalarının yeniden düzenlenmesini gerektiren, hastalığın biyolojik seyri açısından kritik bir basamaktır. Bulgularımız, bu sürece klasik EMT'den ziyade EMT-benzeri bir düzenleyici programın eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Plazmositomu bulunan olgularda dört miRNA'nın artmış ekspresyon göstermesi ve bunlar arasında özellikle hsa-let-7f-5p ile hsa-miR-92a-3p'nin yüksek ayırt edici performans sergilemesi, miRNA aracılı post-transkripsiyonel düzenlenmenin ekstramedüller yayılım sürecindeki potansiyel rolüne işaret etmektedir. Bu miRNA'ların hedef genlerinin hücre göçü, proliferasyon ve sağkalım ile ilişkili yolaklarda anlamlı düzeyde zenginleşmesi, gözlenen ekspresyon değişikliklerinin biyolojik olarak anlamlı bir mekanizmayı yansıtabileceğine dair dolaylı destek sağlamaktadır. Bununla birlikte, bulgularımız tanımlayıcı nitelikte olup nedensel bir ilişkiyi kanıtlamamaktadır; belirlenen miRNA'ların işlevsel doğrulaması ve prognostik/ayırt edici değerinin ortaya konması için daha geniş, bağımsız ve mümkünse prospektif hasta kohortlarında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, miRNA, Ekstramedüller Hastalık, Plazmositom, Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMT)

**Kaynaklar**

American Cancer Society. (2016). Cancer facts & figures. American Cancer Society. Erişim adresi:

Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al. CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. Blood 2009;113:4341–51.

Barrio S,Stühmer T,Da-Viá M,et al. Spectrum and functionalvalidation of PSMB5mutations in multiple myeloma[J].Leukemia,2019,33(2):447-456

Bianchi, G., Richardson, P. G. ve Anderson, K. C. (2015). Perspectives Promising therapies in multiple myeloma.

Bladé, J., Beksac, M., Caers, J., Jurczyszyn, A., von Lilienfeld-Toal, M., Moreau, P., Rasche, L., Rosiñol, L., Usmani, S. Z., Zamagni, E., & Richardson, P. (2022). Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood cancer journal, 12(3), 45. https://doi.org/10.1038/s41408-022-00643-3

Franke NE, Kaspers GL, Assaraf YG, et al. Exocytosis of polyubiquitinated proteins in bortezomibresistant leukemia cells: a role for MARCKS in acquired resistance to proteasome inhibitors. Oncotarget 2016;7:74779–96

Franken B, van de Donk NW, Cloos JC, Zweegman S, Lokhorst HM. A clinical update on the role of carfilzomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Ther Adv Hematol 2016;7:330–44

Gonzalez-Santamarta M,Quinet G,Reyes-Garau D,et al. Resistance to the proteasome inhibitors:Lessons from multiplemyeloma and mantle cell lymphoma[J].Adv Exp Med Biol,2020,1233:153-174.

Hanamura, I. (2022). Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. International Journal of Hematology, 115(6), 762-777

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-66** **Referans Numarası: 75**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMADA DİNAMİK PET RİSK MODELLEMESİ: BAŞLANGIÇ TÜMÖR YÜKÜ VE ERKEN METABOLİK YANITIN BİRLEŞİK PROGNOSTİK DEĞERİ

**Ceren Uzunoğlu Güren[1], Zeynep Ceren Balaban Genç[2], Büşra Mirzamlı[2], Selin Kesim[6], Semih Con[3], Bilal Bıyık[4], Salih Özgüven[2], Filiz Özülker[6], Hakan Demir[4], Yıldız Yiğit[5], Güven Yılmaz[5], Özgür Mehtap[3], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı*
*[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı*
*[5]Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Periferik T-hücreli lenfomalar (PTHL), nadir görülmelerine karşın agresif klinik seyir ve yüksek tedavi başarısızlığı riski ile karakterize heterojen bir lenfoma grubudur. Mevcut klinik prognostik indeksler tanı anındaki riskin öngörülmesinde yararlı olmakla birlikte, tedavi sürecinde ortaya çıkan erken yanıt bilgisini içermez. Oysa başlangıçtaki hastalık yükünün ara değerlendirme PET/BT ile elde edilen erken yanıt verileriyle birlikte değerlendirilmesi, risk sınıflamasının tedavi sırasında güncellenmesine ve yüksek riskli hastaların daha erken tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Böyle bir dinamik risk değerlendirmesi, özellikle tedavi yoğunluğunun yeniden değerlendirilmesi ve konsolidasyon stratejilerinin planlanması açısından klinik karar süreçlerine destek sağlayabilecek bir yaklaşım sunabilir.

18F-FDG PET/BT, günümüzde birçok lenfoma alt tipinde yalnızca evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda prognostik risk sınıflamasında da önemli bir görüntüleme aracı haline gelmiştir. Diffüz büyük B-hücreli, Hodgkin lenfoma gibi diğer bazı lenfoma türlerinde görsel PET değerlendirmesinin ötesine geçen; metabolik tümör yükü, lezyon yayılımı ve tedavi sırasında bu parametrelerdeki değişimi nicel olarak değerlendiren görüntüleme biyobelirteçleri giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu tür kantitatif ve dinamik PET ölçütleri PTHL'de de araştırılmış olmakla birlikte; hastalığın nadir ve biyolojik olarak heterojen doğası nedeniyle mevcut verilerin önemli bir bölümü retrospektif ve sınırlı hasta sayısına sahip; sonuçları her zaman uyumlu olmayan serilerden oluşmaktadır. Bu nedenle başlangıç hastalık yükü ile erken tedavi yanıtını birlikte yansıtan PET parametrelerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, PTHL'de daha ayrıntılı ve dinamik bir risk sınıflaması için potansiyel bir yaklaşım sunmaktadır.

Bu çalışmada, PTHL hastalarında başlangıç ve ara değerlendirme PET/BT'den elde edilen klinik ve kantitatif görüntüleme parametrelerini birlikte değerlendirerek PFS ile bağımsız ilişkili değişkenleri belirlemeyi ve bu değişkenlerden yalın bir dinamik prognostik model oluşturmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çok merkezli retrospektif kohort çalışmasına, 2012–2025 yılları arasında üç üçüncü basamak merkezde yeni tanı PTHL nedeniyle izlenen erişkin hastalar dahil edildi. İlk basamak tedavi öncesinde değerlendirilebilir başlangıç 18F-FDG PET/BT'si bulunan ve klinik, görüntüleme ve sağkalım verileri yeterli olan hastalar çalışmaya alındı. Primer kutanöz T-hücreli lenfomalar, ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma ve hepatosplenik T-hücreli lenfoma dışlandı. Başlangıçta taranan 98 hastadan 63'ü nihai kohortu oluşturdu; 55 hastada ara değerlendirme PET/BT verisi mevcuttu.

Klinik prognostik değişkenlerle birlikte başlangıç ve ara değerlendirme PET/BT'den elde edilen görsel ve kantitatif parametreler incelendi. PET parametreleri arasında tüm vücut metabolik tümör hacmi (WB-MTV), tüm vücut total lezyon glikolizi (WB-TLG), Dmax ve standardize Dmax ile tedavi sırasındaki yüzde değişimler değerlendirildi. Ara değerlendirme metabolik yanıtı Deauville 5-puan ölçeğine göre sınıflandırıldı. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım, sekonder sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlendi.

Değişkenler önce tek değişkenli Cox regresyon analizleriyle değerlendirildi. Birbiriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenlerin aynı modele birlikte alınmasından kaçınıldı. Klinik olarak anlamlı, tek değişkenli analizlerde prognostik sinyal gösteren ve düşük kollinearliteye sahip aday değişkenler çok değişkenli Cox modeline dahil edildi. Bağımsız anlamlılığını koruyan değişkenlerle nihai prognostik model oluşturuldu. Model performansı C-indeksi, zamana bağlı AUC, kalibrasyon ve Brier skoru ile değerlendirildi; 1000 bootstrap örneklemesiyle iç doğrulama ve karar eğrisi analizi gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Toplam 63 hastalık kohortta 45 PFS olayı ve 31 ölüm gözlendi. Medyan takip süresi 100 ay (%95 GA 87–122), medyan PFS 12 ay (%95 GA 8–24), medyan OS ise 116 ay (%95 GA 36–ulaşılamadı) olarak bulundu. Elli beş hastada ara değerlendirme PET/BT verisi mevcuttu. Hastaların temel klinik, histopatolojik ve tedavi özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tek değişkenli analizlerde klinik risk göstergelerinin yanı sıra başlangıç ve ara değerlendirme PET/BT'den elde edilen çok sayıda kantitatif parametre PFS ile anlamlı ilişkili bulundu (Tablo 2A). Klinik değişkenler arasında PIT ve IPI güçlü prognostik ilişki gösterirken, iki skor birbiriyle yüksek korelasyonluydu ($\rho$=0,840). Aynı prognostik alanı temsil eden değişkenlerin birlikte modele alınmasından kaçınıldı; klinik skor olarak prognostik gücü daha yüksek olan PIT tercih edildi. Benzer şekilde başlangıç WB-MTV ile WB-TLG ($\rho$=0,860) ve ΔWB-MTV ile ΔWB-TLG ($\rho$=0,932) arasında yüksek korelasyon bulunması nedeniyle bu değişkenler alternatif temsilciler olarak değerlendirildi. Başlangıç tümör yükünü en güçlü biçimde temsil eden WB-MTV ve dinamik bütün-vücut yanıtını daha güçlü yansıtan ΔWB-TLG çok değişkenli değerlendirmede öne çıktı.

Nihai PFS modeli 55 hasta ve 40 olay üzerinden başlangıç WB-MTV ile ΔWB-TLG'den oluşturuldu (Tablo 2B). WB-MTV'de her iki kat artış progresyon veya ölüm riskinde %53 artış ile ilişkiliydi (HR 1,526; %95 GA 1,273–1,829; p<0,001). WB-TLG'de başlangıçtan ara değerlendirmeye her 10 yüzde-puan daha fazla azalma ise riskte yaklaşık %10 azalma ile ilişkiliydi (HR 0,902; %95 GA 0,861–0,944; p<0,001). Modelin global uyumu anlamlıydı (LR $\chi^2$=28,23; p<0,000001) ve orantısal risk varsayımı sağlandı.

Modelin görünür Harrell C-indeksi 0,767 ve 24 aylık AUC'si 0,798 idi. Bin bootstrap örneklemesiyle iç doğrulama sonrasında C-indeksi 0,765, 24 aylık AUC ise 0,791 olarak korundu. Bootstrap ile düzeltilmiş kalibrasyon eğimi 0,866 idi. Karar eğrisi analizinde model, 24 aylık PFS öngörüsünde geniş bir eşik aralığında klinik net yarar gösterdi.

**Tartışma:** Bu çalışmada başlangıç tümör yükünü yansıtan WB-MTV ile tedavi sırasında tüm vücut metabolik aktivitesindeki değişimi yansıtan ΔWB-TLG'nin birbirinden bağımsız prognostik bilgi sağladığı gösterildi. PTCL'de ara değerlendirme PET/BT daha önce çoğunlukla görsel yanıt ve SUV temelli ölçütlerle incelenmişken, tüm vücut metabolik yükündeki dinamik değişimi yansıtan parametreler daha sınırlı olarak araştırılmıştır. Final modelin bootstrap iç doğrulama sonrasında ayırt edici performansını büyük ölçüde koruması, bu yaklaşımın prognostik potansiyelini desteklemektedir. Bununla birlikte, retrospektif tasarım ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle bulgular dış doğrulama gerektirmektedir.

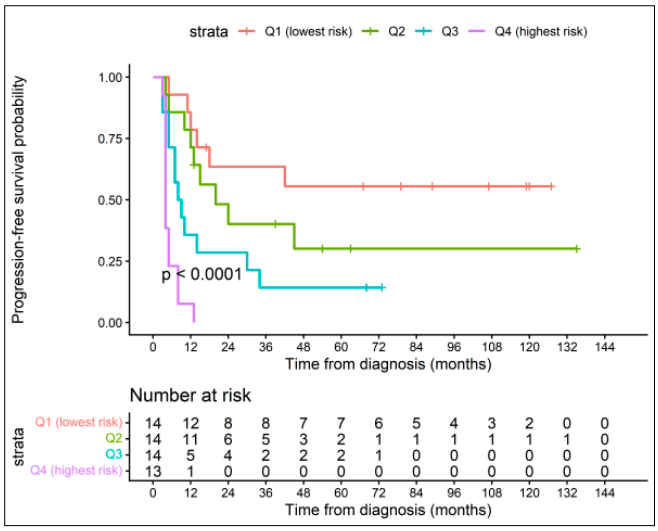
**Sonuç:** Başlangıç WB-MTV ve ΔWB-TLG'nin birlikte değerlendirilmesi, PTCL'de PFS riskinin dinamik olarak sınıflandırılmasına katkı sağlayabilecek yalın bir PET-temelli prognostik model sunmaktadır. Bu yaklaşım, gelecekte yüksek riskli hastaların daha erken tanımlanmasına ve risk uyarlanmış tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Peripheral T-Cell Lymphoma, Positron Emission Tomography Computed Tomography, Fluorodeoxyglucose F18, Progression-Free Survival, Prognosis

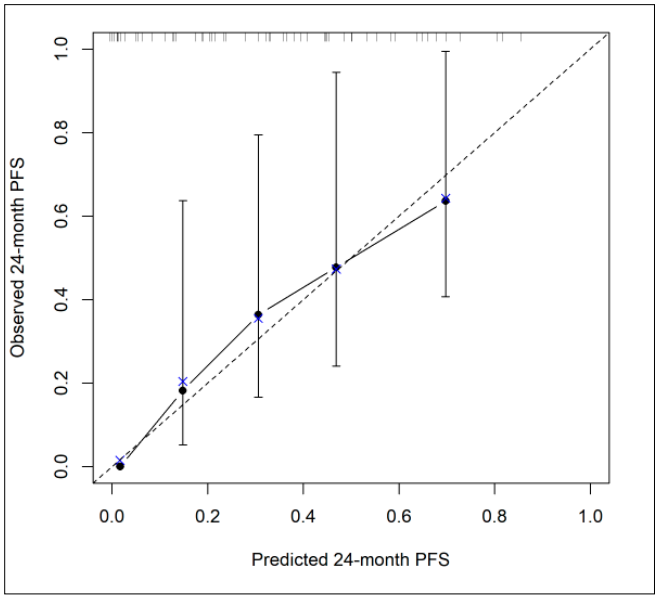
**Kaynaklar**

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558.
2. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004;103(7):2474-2479. doi:10.1182/blood-2003-09-3080.
3. d'Amore F, et al. Peripheral T- and natural killer-cell lymphomas: ESMO-EHA Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36(6):626-644. doi:10.1016/j.annonc.2025.01.023.

4. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: a review of 124 patients. Am J Hematol. 2015;90(11):975-980. doi:10.1002/ajh.24128.
5. Mehta-Shah N, Ito K, Bantilan K, et al. Baseline and interim functional imaging with PET effectively risk stratifies patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood Adv. 2019;3(2):187-197. doi:10.1182/bloodadvances.2018024075.
6. Cottereau AS, Becker S, Broussais F, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2016;27(4):719-724. doi:10.1093/annonc/mdw011.
7. Zhang Y, Wang G, Zhao X, et al. The role of pre-treatment and mid-treatment 18F-FDG PET/CT imaging in evaluating prognosis of peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified (PTCL-NOS). BMC Med Imaging. 2021;21(1):145. doi:10.1186/s12880-021-00674-5.
8. Gleeson M, Gonzalez Arias C, Cunningham D, et al. The role of PET/CT in peripheral T-cell lymphoma: results from the PET/CT substudy of the UK NCRI phase 2 CHEMO-T trial. Br J Haematol. 2025;207(2):407-416. doi:10.1111/bjh.20160.
9. Liao C, Deng Q, Zeng L, et al. Baseline and interim 18F-FDG PET/CT metabolic parameters predict the efficacy and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Front Oncol. 2024;14:1395824.


**Resim 1.** Nihai PET-temelli prognostik modelin risk çeyreklerine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri




**Resim 2.** Nihai PET-temelli prognostik modelin 24 aylık progresyonsuz sağkalım için bootstrap ile düzeltilmiş kalibrasyonu

**Tablo 1.** Çalışma kohortunun temel klinik ve demografik özellikleri

| *Parametre* | *Total, N = 63* |
|---|---|
| Yaş, yıl | 57 (47–68) |
| Cinsiyet, erkek, n (%) | 48 (76%) |
| Histolojik alttip, n (%) | |
| PTCL-NOS | 30 (48%) |
| AITL | 12 (19%) |
| ALCL, ALK-pozitif | 9 (14%) |
| ALCL, ALK-negatif | 8 (13%) |
| Diğer | 4 (6%) |
| Ann Arbor evresi, III-IV, n (%) | 51 (81.0) |
| ECOG performans durumu ≥2, n (%) | 16 (25%) |
| Charlson Komorbidite İndeksi ≥3, n (%) | 21 (33%) |
| Bulky hastalık (≥10 cm), n (%) | 6 (9.5%) |
| B semptomu, n (%) | 29 (46%) |
| Kemik iliği tutulumu, n (%) | 12 (19%) |
| Ektranodal tutulum, n (%) | 30 (48%) |
| Dalak tutulumu, n (%) | 22 (35%) |
| Yüksek LDH (≥250 U/L), n (%) | 36 (57%) |
| IPI yüksek risk (4-5puan), n (%) | 12 (19%) |
| PIT yüksek risk (3-4 puan), n (%) | 20 (32%) |
| İlk sıra tedaviler, n (%) | |
| CHOP | 20 (32%) |
| CHOEP | 29 (46%) |
| Brentuximab vedotin-CHP | 7 (11%) |
| Diğer | 5 (7.9%) |
| Palyatif tedavi | 2 (3.2%) |
| İlk remisyonda OKİT pekiştirme, n (%) | 13 (21%) |

Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler ise n (%) olarak sunulmuştur. Diğer histolojik alt tipler MEITL, PTCL-TFH ve foliküler T-hücreli lenfomayı içermektedir. Diğer tedavi rejimleri CVP, ABVD, Hyper-CVAD, tek ajan siklofosfamid ve Newcastle rejimini içermektedir.

**Tablo 2.** PFS için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

| *Tek değişkenli analiz* | *HR (%95 GA)* | *p* | *Çok değişkenli analiz* | *HR (%95 GA)* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| IPI, her 1 puan artış | 1,484 (1,148–1,918) | 0,003 | | | |
| PIT, her 1 puan artış | 1,500 (1,165–1,931) | 0,002 | PIT, her 1 puan artış | 1,205 (0,892–1,627) | 0,225 |
| Bazal Dmax, her 100 mm artış | 1,168 (1,068–1,277) | <0,001 | | | |
| Bazal WB-MTV, her iki kat artış | 1,411 (1,194–1,668) | <0,001 | Bazal WB-MTV, her iki kat artış | 1,417 (1,137–1,766) | 0,0019 |
| İnterim Deauville 4–5 vs 1–3 | 2,983 (1,577–5,641) | <0,001 | İnterim Deauville 4–5 vs 1–3 | 1,833 (0,899–3,738) | 0,096 |
| ΔSUVmax, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 0,884 (0,838–0,932) | <0,001 | | | |
| ΔWB-MTV, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 0,963 (0,930–0,998) | 0,038 | | | |
| ΔWB-TLG, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 0,937 (0,895–0,980) | 0,005 | ΔWB-TLG, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 0,900 (0,825–0,981) | 0,016 |
| ΔDmax, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 0,872 (0,819–0,928) | <0,001 | ΔDmax, her 10 yüzde-puan daha fazla azalma | 1,002 (0,898–1,118) | 0,971 |
| | | | FİNAL MODEL | | |
| | | | Bazal WB-MTV | 1,526 (1,273–1,829) | <0,001 |
| | | | ΔWB-TLG | 0,902 (0,861–0,944) | <0,001 |

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-67** **Referans Numarası: 378**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ SÜRESİNCE DAMP-İLİŞKİLİ IRF/NF-κB SİNYAL YOLAKLARININ DİNAMİK ARAŞTIRILMASI

**Perihan Kader Kendirli[1,2], Alper Özcan[3], Firdevs Aydın[3], Şerife Erdem[2,4], Kübra Aslan[2,5], Mohammad Houran[2], Veysel Gök[3], Ebru Yılmaz[3], Musa Karakükcü[3], Halit Canatan[2,5], Başak Gencer Akçok[1], Ahmet Eken[2,5], Ekrem Ünal[6,7]**

*[1]Abdullah Gül Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye*
*[2]Erciyes Üniversitesi, Betül-ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök), Kayseri, Türkiye*
*[3]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[4]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye*
*[5]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[6]Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep, Türkiye*
*[7]Medical Point Gaziantep Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği & Kemik İliği Nakli Ünitesi Gazaintep, Türkiye*

**Amaç:** Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar, lösemik hücre eliminasyonunun yanı sıra hücresel stres, doku hasarı ve farklı hücre ölüm biçimlerini indükleyerek hasarla ilişkili moleküler örüntülerin (DAMP) hücre dışına salınmasına neden olabilir. DAMP'lerin örüntü tanıma reseptörleri tarafından algılanması; interferon düzenleyici faktörler (IRF) ve NF-κB başta olmak üzere doğuştan bağışıklığın temel transkripsiyonel programlarını aktive edebilir ve bunun sonucunda interferon, sitokin ve kemokin yanıtlarını yeniden şekillendirebilir. Ancak kemoterapi sırasında ortaya çıkan bu immünolojik yanıtın yalnızca inflamasyonun genel olarak artması veya baskılanması şeklinde değerlendirilmesi, DAMP sinyallemesinin yolak-spesifik ve zamana bağımlı doğasını yeterince yansıtmayabilir. Özellikle pediatrik ALL'de, tedavinin farklı dönemlerinde hücre içi IRF ve NF-κB sinyallemesi ile dolaşımdaki inflamatuar mediatör ve DAMP yanıtlarının birlikte ve boylamsal olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, pediatrik ALL hastalarında kemoterapi süresince DAMP-ilişkili doğuştan bağışıklık yanıtının zamansal dinamiklerinin ve farklı sinyal eksenleri arasındaki olası ayrışmanın ortaya konulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu boylamsal çalışmaya akut lenfoblastik lösemi tanısı alan 25 pediatrik hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 15 sağlıklı kontrol dahil edildi. Periferik kan örnekleri tanı anında (M0) ve kemoterapinin 1. (M1), 3. (M3) ve 6. (M6) aylarında toplandı; elde edilen bulgular sağlıklı kontrol örnekleriyle karşılaştırıldı. Periferik kandan plazma ve periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ayrıştırıldı. PBMC'lerde toplam IRF-1, IRF-3 ve IRF-7 ekspresyonları hücre içi akım sitometrisi ile; fosforile IRF-3, IRF-5 ve IRF-7 ile fosforile NF-κB p65 düzeyleri ise fosfo-akım sitometrisi kullanılarak değerlendirildi. Hücre içi protein düzeyleri pozitif hücre yüzdesi ve medyan floresan yoğunluğu (MFI) üzerinden analiz edildi. Plazmadaki inflamatuvar sitokin ve kemokin profili boncuk temelli mültipleks immünoassay ile belirlendi. DAMP-ilişkili çözünür belirteçlerden HMGB1'in plazma düzeyi ELISA yöntemiyle, ATP-ilişkili sinyal ise lüminesans temelli analizle değerlendirildi. Böylece kemoterapi süresince hücre içi doğuştan bağışıklık sinyallemesi ile dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin ve DAMP göstergelerinin zamana bağlı değişimleri eşzamanlı olarak incelendi.

**Bulgular:** IRF sinyal ekseninde belirgin ve zamana bağlı değişiklikler saptandı. Toplam IRF-1 ekspresyonu tüm takip dönemlerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek kalırken, IRF-3 ve IRF-7 daha dinamik profiller sergiledi. Fosforilasyon analizlerinde pIRF-5 özellikle tanı ve erken tedavi dönemlerinde belirgin şekilde artarken, pIRF-7 sinyali tanı anında en yüksek düzeyde olup tedavi süresince azalma eğilimi gösterdi. Buna karşılık, pNF-κB p65 düzeyleri tüm hasta zaman noktalarında sağlıklı kontrollere göre kalıcı olarak düşük bulundu. Plazma analizlerinde yaygın ve homojen bir inflamatuvar artış yerine seçici mediyatör değişiklikleri izlendi. MCP-1, TNF-α, IFN-α2, IFN-γ, IL-12p70 ve IL-10 düzeyleri tedaviyle genel olarak azalma eğilimi gösterirken, IL-1β, IL-6 ve IL-8 heterojen seyir gösterdi. ATP-ilişkili lüminesans sinyali tanıda düşük olup M1–M3 döneminde kısmi toparlanma gösterdikten sonra M6'da yeniden azalırken, HMGB1 düzeyi M1'de tanı düzeyine göre anlamlı olarak arttı ($p<0,05$).

**Sonuç:** Pediatrik ALL'de kemoterapiye eşlik eden immün yanıt, genel bir inflamatuvar aktivasyon veya baskılanmadan ziyade, yolak- ve zamana özgü bir doğuştan bağışıklık yeniden düzenlenmesi ile karakterizedir. IRF sinyalindeki dinamik değişikliklere kalıcı NF-κB p65 hipofosforilasyonu, seçici sitokin/kemokin değişimleri ve DAMP dinamiklerinin eşlik etmesi, tedavi sürecinde farklı immün sinyal eksenlerinin birbirinden ayrışarak düzenlendiğini düşündürmektedir. Bu immünolojik profillerin klinik yanıt, tedavi toksisitesi ve enfeksiyon riski ile ilişkisi daha geniş boylamsal kohortlarda araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi; doğuştan bağışıklık; pediatrik lösemi; kemoterapi; DAMP; interferon düzenleyici faktör; NF-κB

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-68** **Referans Numarası: 145**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 5*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA CD36 EKSPRESYONUNUN ÇOKLU SERİ ANALİZİYLE PROGNOSTİK ÖNEMİ: BLASTİK VE GRANÜLOSİTİK SERİDE ZIT YÖNLÜ ETKİLER

**Burcu Aslandere Darıcı[1], Melis Ayça Burniku Berber[4], Lidya Aden Akçay[5], Abdullah Demir[3], Ege Gürlü[1], Hazal Yaşar[1], Çılga Kıran[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[3], Figen Atalay[2]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Abd*
*[3]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İmmünoloji Abd*
*[4]Batman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[5]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid öncül hücrelerin klonal genişlemesi ve maturasyon yeteneğini yitirmesiyle karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir; sitogenetik ve moleküler profillemedeki ilerlemelere karşın tedavi yanıtının ve sağkalımın tanı anında öngörülmesi önemli bir klinik güçlük olarak sürmektedir (1). CD36, 7q11.2 lokusunda kodlanan, sınıf B çöpçü (scavenger) reseptör süper ailesine ait; yağ asidi transportu, trombospondin-1 (TSP1) ve okside LDL bağlanması ile apoptotik hücre klirensinde görev alan çok işlevli bir glikoproteindir (2). Lösemi kök hücrelerinin adipoz mikroçevreye metabolik adaptasyonla yağ asidi oksidasyonuna yönelerek sitotoksik tedaviden kaçtığı gösterilmiş; CD36 yüksekliği kemodirenç, artmış kümülatif nüks insidansı ve kısalmış sağkalımla ilişkilendirilmiştir (3,4). Buna karşın bazı kohortlarda, özellikle pediatrik serilerde, bağımsız prognostik etki doğrulanmamıştır (5). Bu tutarsızlığın yaş dağılımı, sitogenetik risk profili ve pozitiflik için kullanılan eşik değerlerdeki farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (4). Literatürdeki analizlerin büyük bölümü ise CD36'yı yalnızca blast popülasyonunda değerlendirmekte, aynı örnekteki matür miyeloid serilerin ifadesini göz ardı etmektedir.

**Amaç:** CD36 ekspresyonunu blastik, monositik ve granülositik seriler için ayrı ayrı ölçerek; (i) immünofenotipik ve klinik değişkenlerle korelasyonunu, (ii) indüksiyon sonrası tam remisyon (CR) oranları üzerindeki etkisini, (iii) progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisini ve (iv) yaş, ELN 2022 risk grubu ve ECOG performans skorundan bağımsız prognostik değerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasına 2021-2026 yılları arasında takip edilen, DSÖ 2022 sınıflamasına göre de novo veya sekonder AML tanısı almış 18 yaş ve üzeri 42 erişkin hasta alındı. Akut promiyelositik lösemi tanılı olgular, tanı anında yeterli akım sitometri verisi bulunmayanlar ve takipten çıkanlar dışlandı. Çalışma için kurum etik kurul onayı alındı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Tanı anındaki kemik iliği aspirasyon örnekleri, titrasyon ve boyama indeksi (SI) hesaplamaları tamamlanmış, iki bağımsız gözlemcinin validasyonundan geçmiş akut lösemi paneliyle işaretlenerek Navios 10C/3L veya DxFLEX (Beckman Coulter) sistemlerinde okutuldu; boyanmamış kontrol tüpleriyle otofloresan düzeltmesi yapılarak yalancı pozitiflik dışlandı. Ham veriler MIFlowCyt standartlarına uygun olarak Kaluza, CytExpert ve CytoBank platformlarında analiz edildi; singlet ve canlı hücre kapılamasının ardından SSC-A/CD45 görselleştirmesiyle blastik, monositik ve granülositik popülasyonlar ayrıştırılarak her seri için CD36 pozitif hücre yüzdesi kaydedildi. Shapiro-Wilk testinde normal dağılım saptanmadığından

non-parametrik yöntemler kullanıldı; her seri kendi medyan değerine göre "düşük" ve "yüksek" olarak ikiye ayrılarak dengeli gruplar (n=21/21) oluşturuldu. Analizlerde Spearman korelasyonu, Mann-Whitney U, ki-kare, Kaplan-Meier/log-rank, Cox regresyonu ve ROC analizi uygulandı (SPSS 26; anlamlılık p<0,05).

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 64,74±17,98 yıl olup %59,5'i (n=25) 65 yaş ve üzerindeydi; %57,1'i (n=24) erkekti. Olguların %61,9'unda (n=26) en az bir komorbidite, bu grubun %73,1'inde birden fazla kronik hastalık mevcuttu; ortalama ECOG skoru 1,69±1,14 idi. ELN 2022'ye göre hastaların %38,1'i kötü, %52,4'ü orta, %9,5'i iyi risk grubundaydı; %21,4'ünde MDS ile ilişkili gen mutasyonu saptandı. Tanı anında medyan hemoglobin 8,60 g/dL, medyan trombosit 60,50×$10^3$/µL, medyan lökosit 4,43×$10^3$/µL (0,18-87,90) ve medyan LDH 319,50 U/L idi. CD36 pozitifliği medyan olarak blastlarda %5,03, monositlerde %2,25, granülositlerde %0,94 ölçüldü.

Blastik CD36 ile immatür kök hücre belirteçleri CD34+CD117+ arasında anlamlı negatif korelasyon (r=-0,430; p=0,006), CD33+CD117+ blastlar ile CD36+ monositler arasında güçlü pozitif korelasyon (r=0,887; p<0,001) saptandı. Hiçbir seride CD36 grupları ile lökosit sayısı, LDH, mutlak monosit sayısı veya komorbidite varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (tümü p>0,05); bu bulgu CD36'nın tümör yüküne bağımlı ikincil bir belirteç olmadığını desteklemektedir.

Seriye özgü tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Birinci basamak tedavi yanıtı blastik CD36 düşük ve yüksek gruplarında özdeşti (%33,3'e %33,3; p=1,000). Buna karşın granülositik CD36 yüksek grupta CR oranı anlamlı derecede yüksekti (%47,6'ya %19,0; p=0,049); monositik seride fark yoktu (%38,1'e %28,6; p=0,513).

Tüm kohortta medyan PFS 9 ay, medyan OS 11 aydı. Blastik CD36 yüksek grupta medyan PFS 6 aya karşı 14 ay (p=0,008) ve medyan OS 7 aya karşı 17 ay (p=0,013) ile anlamlı olarak kısaydı. Granülositik seride ise yön tersine döndü: CD36 yüksek grupta medyan OS 15 aya karşı 9 ay ile anlamlı derecede uzundu (p=0,023); PFS sınırda anlamsızdı (9 aya karşı 7 ay; p=0,066). Monositik CD36 grupları arasında PFS (p=0,926) ve OS (p=0,675) açısından fark izlenmedi (Şekil 1).

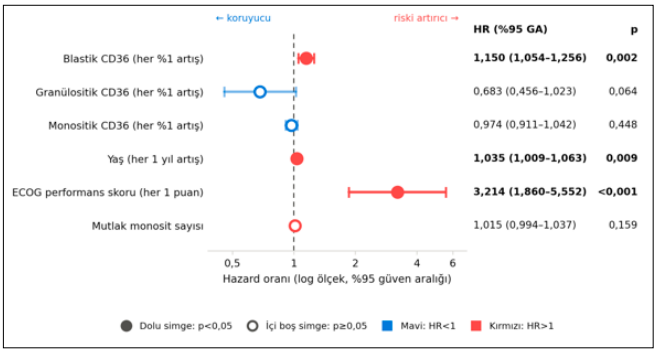
Tek değişkenli Cox modellerinde blastik CD36'daki 1 birimlik artış ölüm riskini 1,150 kat artırdı (%95 GA 1,054-1,256; p=0,002); granülositik CD36 koruyucu yönde eğilim gösterdi (HR=0,683; %95 GA 0,456-1,023; p=0,064). Yaş (HR=1,035; p=0,009) ve ECOG skoru (HR=3,214; p<0,001) anlamlı iken ELN risk grubu ve mutlak monosit sayısı anlamsızdı (Şekil 2). Tüm değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli modelde (model p<0,001) tek bağımsız belirleyici ECOG skoru olarak kaldı (HR=4,009; %95 GA 2,069-7,768; p<0,001); blastik CD36 (HR=1,091; p=0,109), granülositik CD36 (HR=0,598; p=0,068) ve monositik CD36 (HR=0,910; p=0,055) sınırda anlamsızlığa geriledi. ROC analizinde son durumu (eksitus/sağ) öngörmede yalnızca granülositik CD36 anlamlı ayırt edicilik gösterdi (AUC=0,724; %95 GA 0,561-0,886; p=0,016); blastik (AUC=0,600) ve monositik (AUC=0,561) CD36 için anlamlı eşik belirlenemedi. Granülositik CD36 için 1,285 kesme noktasında duyarlılık %69,2, seçicilik %62,5 olarak hesaplandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Bulgularımız, CD36'nın AML'de tek yönlü bir kötü prognoz belirteci olmadığını; prognostik anlamının ekspresyonun bulunduğu hücrenin diferansiyasyon evresine göre tümüyle yön değiştirdiğini göstermektedir. Blastlardaki yükseklik, PFS ve OS'yi yarıdan fazla kısaltarak Perea (n=266), Abd El-Aziz ve Farge (n=1.273) kohortlarıyla uyumlu biçimde kemodirenç ve nüks eğilimini yansıtmıştır (6-8). Blastik CD36 ile CD34/CD117 arasındaki negatif korelasyon, CD36 pozitif klonun kök hücre benzeri olmaktan çok, TSP1 aracılı migrasyon ve APOC2-CD36 aksı üzerinden yağ asidi oksidasyonuna bağımlı, kemodirençli bir fenotip taşıdığı görüşünü desteklemektedir (8-10). Granülositik CD36 yüksekliğinin hem CR oranı hem de OS ile olumlu ilişkisi ise, matür efektör hücrelerde korunmuş fagositoz ve apoptotik hücre klirensi işlevine; yani lösemik klonun baskılamadığı, işlevsel bir konak miyeloid kompartmanına işaret etmektedir. Çok değişkenli modelde ECOG'un baskın çıkması, performans durumu ve komorbidite yükünün ileri yaş AML mortalitesindeki ağırlığıyla uyumludur (11); CD36 alt gruplarının sınırda anlamsızlığa gerilemesi ise örneklem büyüklüğünün (n=42) doğal kısıtlılığıdır; ancak tek değişkenli analizlerin tutarlılığı ve etki büyüklükleri klinik anlamın korunduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak seriye özgü CD36 ölçümü, rutin akım sitometri paneline ek maliyet getirmeden risk sınıflamasını incelten iki yönlü bir biyobelirteç sunmakta; IL-6/STAT3-CD36 aksının Ara-C direncini geri çevirebildiğine dair kanıtlar ve klinik aşamaya geçmiş anti-CD36 monoklonal antikoru PLT012 ile birlikte değerlendirildiğinde, blastik CD36 yüksekliği hedefe yönelik tedavi için öncelikli bir hasta seçim ölçütü olma potansiyeli taşımaktadır (12-14).

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, CD36, akım sitometri, prognostik biyobelirteç, sağkalım analizi, hedefe yönelik tedavi

**Kaynaklar**


1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.
2. Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. Sci Signal. 2009;2(72):re3.
3. Ye H, Adane B, Khan N, et al. Leukemic stem cells evade chemotherapy by metabolic adaptation to an adipose tissue niche. Cell Stem Cell. 2016;19(1):23-37.
4. Amantéa MC, Da Silva RP, Soares LR, et al. CD36 as a marker of acute myeloid leukemia prognosis: a systematic review. Hematol Transfus Cell Ther. 2025;47(3):103861.
5. Smith F, Lampkin B, Versteeg C, et al. Expression of lymphoid-associated cell surface antigens by childhood AML cells lacks prognostic significance. Blood. 1992;79(9):2415-22.
6. Perea G, Domingo A, Villamor N, et al. Adverse prognostic impact of CD36 and CD2 expression in adult de novo AML. Leuk Res. 2005;29(10):1109-16.
7. Abd El-Aziz S, Salem D, Salah-Eldin M. Clinical relevance of thrombospondin receptor (CD36) expression in Egyptian de novo adult AML. Egypt J Haematol. 2013;38(1):1-7.
8. Farge T, Nakhle J, Lagarde D, et al. CD36 drives metastasis and relapse in acute myeloid leukemia. Cancer Res. 2023;83(17):2824-38.
9. Farge T, Saland E, De Toni F, et al. Chemotherapy-resistant human AML cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism. Cancer Discov. 2017;7(7):716-35.
10. Zhang T, Yang J, Vaikari VP, et al. Apolipoprotein C2-CD36 promotes leukemia growth and presents a targetable axis in AML. Blood Cancer Discov. 2020;1(2):198-213.
11. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. JAMA Oncol. 2017;3(12):1675-82.
12. Zhang Y, Guo H, Zhang Z, et al. IL-6 promotes chemoresistance via upregulating CD36 mediated fatty acids uptake in AML. Exp Cell Res. 2022;415(1):113112.
13. Yue N, Jin Q, Li C, et al. CD36: a promising therapeutic target in hematologic tumors. Leuk Lymphoma. 2024;65(12):1749-65.
14. Yu YR, Tzeng SF, Meng Z, et al. PLT012, a humanized CD36-blocking antibody, unleashes anti-tumor immunity and acts against liver metastasis. Cancer Res. 2025;85(Suppl 8_1):6077.


**Şekil 1.** Genel sağkalım için tek değişkenli Cox regresyon analizi : Noktalar hazard oranını, yatay çubuklar %95 güven aralığını gösterir; kesikli dikey çizgi HR=1 referansıdır. Dolu simgeler istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), içi boş simgeler anlamsız sonuçları belirtir. CD36 değişkenleri sürekli değişken olarak (her %1 artış) modellenmiştir. Granülositik CD36 sürekli modelde sınırda anlamsız (p=0,064) olmakla birlikte, medyan değere göre ikiye ayrıldığında OS üzerindeki etkisi anlamlıdır (log-rank p=0,023; Tablo 1). HR: hazard oranı; GA: güven aralığı; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-69** **Referans Numarası: 436**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## 65 YAŞ VE ÜZERİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE (A-CCI) VE KIRILGANLIK (MFI-5) GÖSTERGELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

**Tuğba Mermer Aydın[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Derya Demir[2], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir*

**Amaç:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Hodgkin-dışı lenfomalar içinde en sık görülen histolojik alt tip olup insidansı ileri yaşla birlikte belirgin artış göstermektedir. İleri yaş; tümörün biyolojik agresivite profilindeki farklılıkların yanı sıra azalan fonksiyonel rezerv, artmış komorbidite yükü ve buna bağlı sınırlanan tedavi yoğunluğu nedeniyle DBBHL'de bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorlamasının beş bileşeninden birini oluşturmaktadır (1). Rituksimab çağında geliştirilen revize IPI (R-IPI) (2) ve NCCN-IPI (3) skorlamaları da benzer şekilde yaşı temel bir risk belirleyicisi olarak kullanmaktadır. Bununla birlikte, güncel karşılaştırmalı çalışmalar bu üç indeksin de -özellikle orta-yüksek ve yüksek risk gruplarında- yeterli ayırt edicilik sağlayamadığını göstermekte (4) ve yaşlı hasta popülasyonunda risk sınıflamasının IPI'nin ötesinde ek belirteçlerle desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir (5); bu ihtiyaca yanıt olarak geliştirilen yaşlı-spesifik prognostik modeller de benzer sonuçlar bildirmektedir (10). Yaşlı DBBHL hastalarında Charlson Komorbidite İndeksinin (CCI) (6) IPI'den bağımsız prognostik değeri daha önce gösterilmiştir (7,8). Bu çalışmada, 65 yaş ve üzeri DBBHL hastalarında genel sağkalımı (OS) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) öngören klinik ve laboratuvar temelli prognostik faktörler değerlendirilmiş; CCI ve 5 maddelik modifiye Kırılganlık İndeksinin (mFI-5) (9) IPI'ye ek, ondan bağımsız prognostik değer taşıyıp taşımadığı değerlendirilmiştir.

**Materyal ve Metot:** Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasına 2011–2025 yılları arasında Hematoloji Polikliniğimizde takip edilen, tanı yaşı 65 ve üzerinde olan 113 DBBHL hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar parametreleri, hastalık özellikleri, tedavi ve sağkalım verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Komorbidite yükünün değerlendirilmesinde yaşa göre düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (A-CCI), kırılganlığın değerlendirilmesinde mFI-5 kullanıldı. IPI, standart bileşenleri esas alınarak değerlendirildi.

Genel sağkalım (OS), tanı tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre; progresyonsuz sağkalım (PFS) ise tanı tarihinden hastalık progresyonu, nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemiyle gerçekleştirildi ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Prognostik faktörlerin OS ve PFS üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile değerlendirildi. Birbiriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenler aynı çok değişkenli modele dahil edilmedi. CCI ve mFI-5 için sağkalımı en iyi ayıran eşik değerler 'maximally selected rank statistic' yöntemiyle belirlendi. IPI, CCI ve mFI-5'in prognostik ayırt edicilikleri Harrell concordance index (C-index) kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Ortanca tanı yaşı 71 (65–87) yıl olup hastaların %50,4'ü erkekti. Hastaların %60,0'ı ileri evre (evre III–IV), %22,1'i ECOG performans skoru ≥2 ve %17,6'sı bulky (>7,5 cm) hastalığa sahipti. Ortalama IPI skoru 2,73±1,30, yaşa göre düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (A-CCI) 6,11±1,47 ve mFI-5 skoru 0,34±0,22 idi. Hastaların 41'i (%36,3) A-CCI >6 grubunda yer aldı. Takip süresince 49 hasta (%43,4) hayatını kaybetti. Ortanca OS 128 ay olup, 2 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla %77 ve %62 idi. Ortanca PFS 91 ay; 2 ve 5 yıllık PFS oranları ise sırasıyla %75 ve %57 olarak saptandı (Tablo 1, Şekil 1–2).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde ECOG ≥2, mFI-5 >0,2, bulky hastalık, IPI, ACCI, ileri evre, düşük trombosit sayısı ve yüksek CRP düzeyi hem OS hem de PFS ile anlamlı ilişkili bulundu. Yaşın sürekli değişken olarak artışı OS ile ilişkiliyken (p=0,013), PFS ile ilişkisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,076). Albümin <3,5 g/dL olması OS ile ilişkili bulunurken PFS ile anlamlı ilişki göstermedi. LDH yüksekliği ve non-GCB alt tip ise OS veya PFS ile anlamlı ilişkili değildi (Tablo 2, Şekil 3–4).Tek değişkenli analiz sonuçları ve klinik anlamlılık göz önünde bulundurularak oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon modellerinde, A-CCI ve mFI-5 ayrı modellerde değerlendirildi. ECOG ≥2, bulky hastalık, albümin düzeyi ve trombosit sayısına göre düzeltme sonrasında A-CCI'nin her 1 puanlık artışı daha kötü OS ile bağımsız olarak ilişkiliydi (HR 1,46; %95 CI 1,17–1,83; p<0,001). Benzer şekilde, mFI-5 >0,2 olan hastalarda ölüm riski mFI-5 ≤0,2 olanlara kıyasla 2,76 kat daha yüksekti (HR 2,76; %95 CI 1,28–5,94; p=0,009). ECOG ≥2 her iki modelde de OS ile güçlü ve bağımsız ilişkisini korudu (Şekil 5).

IPI'ye göre düzeltilmiş Cox regresyon analizlerinde (IPI + A-CCI ve ayrı olarak IPI + mFI-5 modelleri, n=113), A-CCI ve mFI-5 OS üzerindeki prognostik etkilerini bağımsız olarak korudu. IPI ve ACCI'nin birlikte değerlendirildiği modelde hem IPI (HR 1,57; %95 GA 1,22–2,01; p<0,001) hem de ACCI (HR 1,50; %95 GA 1,26–1,80; p<0,001) OS ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Benzer şekilde, IPI ve mFI-5'in birlikte değerlendirildiği modelde IPI (HR 1,47; %95 GA 1,15–1,88; p=0,002) ve mFI-5 >0,2 (HR 3,57; %95 GA 1,71–7,44; p<0,001) bağımsız prognostik önemini korudu. Tek başına prognostik ayırt edicilik değerlendirildiğinde, OS için Harrell C-indeksi IPI, ACCI ve mFI-5 için sırasıyla 0,663, 0,698 ve 0,706; PFS için ise 0,655, 0,642 ve 0,678 olarak hesaplandı (Şekil 6).

**Sonuç:** 65 yaş ve üzeri DBBHL hastalarında ECOG performans skoru, mFI-5, bulky hastalık, IPI ve ACCI sağkalımla ilişkili prognostik faktörler olarak saptandı. IPI'ye göre düzeltilmiş analizlerde hem ACCI hem de mFI-5 bağımsız prognostik değerini korurken, tek başına değerlendirildiklerinde OS için IPI'ye kıyasla sayısal olarak daha yüksek ayırt edicilik gösterdi. Bu bulgular, yaşlı DBBHL hastalarında risk değerlendirmesinin yalnızca kronolojik yaş ve tümöre özgü prognostik göstergelerle sınırlandırılmaması; komorbidite yükü ve kırılganlığın da değerlendirmeye dahil edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Rutin klinik verilerden kolaylıkla hesaplanabilen A-CCI ve mFI-5, bu hasta grubunda IPI'yi tamamlayıcı prognostik araçlar olarak kullanılabilir. Bulguların daha geniş ve prospektif kohortlarda doğrulanması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma; yaşlı hasta; kırılganlık; yaşa göre düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi; mFI-5; Uluslararası Prognostik İndeks

**Kaynaklar**

1. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-994.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007;109(5):1857-1861.
3. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014;123(6):837-842.
4. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. Blood. 2020;135(23):2041-2048.
5. Juul MB, Jensen PH, Engberg H, et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. Eur J Cancer. 2018;99:86-96.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-383.
7. Ando K, Hori M, Iwahashi Y, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2011;137(2):347-352.
8. Eren R, Serin I, Atak S, et al. Charlson Comorbidity Index (CCI) in diffuse large B-cell lymphoma: a new approach in a multicenter study. Indian J Hematol Blood Transfus. 2023;39(2):191-199.
9. Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, Divino CM. New 5-factor modified frailty index using American College of Surgeons NSQIP data. J Am Coll Surg. 2018;226(2):173-181.e8.
10. Cencini E, Tucci A, Puccini B, et al. The elderly prognostic index predicts early mortality in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. An ad hoc analysis of the elderly project by the Fondazione Italiana Linfomi. Hematol Oncol. 2023;41(1):78-87.

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

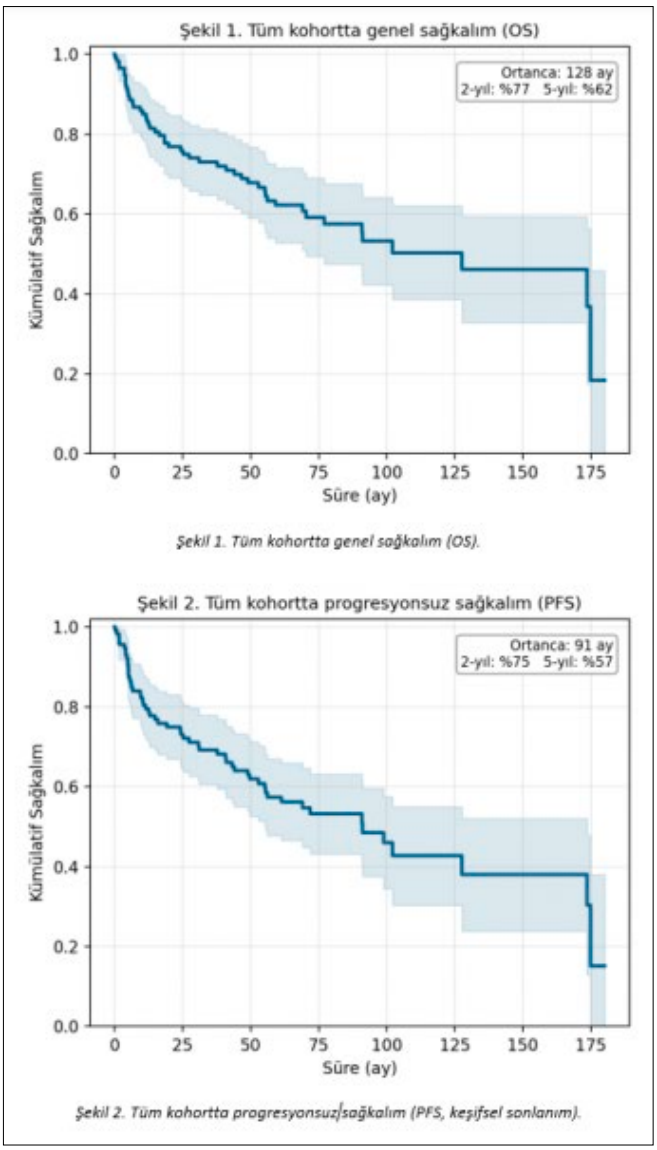
| Değişken | Değer |
|---|---|
| **Hasta Sayısı ve Temel Özellikler** | |
| Hasta sayısı (n) | 113 |
| Ortanca yaş, yıl (aralık) | 71 (65–87) |
| Cinsiyet, erkek/kadın, n (%) | 57 (%50,4) / 56 (%49,6) |
| **Hastalık Özellikleri** | |
| Evre III–IV, n (%) | 66/110 (%60,0) |
| ECOG ≥2, n (%) | 25/113 (%22,1) |
| B semptomu var, n (%) | 57/112 (%50,9) |
| Non-GCB alt tip, n (%) | 50/113 (%44,2) |
| Bulky hastalık (>7.5cm), n (%) | 19/108 (%17,6) |
| Kemik iliği tutulumu, n (%) | 7/97 (%7,2) |
| **Prognostik/Komorbidite ve Kırılganlık Skorları** | |
| IPI, ortalama±SS | 2.73 ± 1.30 (n=113) |
| A-CCI, ortalama±SS | 6.11 ± 1.47 (n=113) |
| A-CCI >6, n (%) | 41/113 (%36,3) |
| mFI-5, ortalama±SS | 0.34 ± 0.22 |
| **Laboratuvar Parametreleri (tanı anı)** | |
| Hemoglobin, g/dL, ortalama±SS | 11.9 ± 2.1 |
| Trombosit, /µL, ortalama±SS | 277.723 ± 110.948 |
| LDH, U/L, ortalama±SS | 332.9 ± 294.5 |
| Albümin, g/L, ortalama±SS | 39.9 ± 5.2 |
| CRP, mg/L, ortalama±SS | 32.8 ± 50.4 |
| Kreatinin, mg/dL, ortalama±SS | 0.99 ± 0.47 |
| **Sonlanım** | |
| Ölüm, n (%) | 49/113 (%43,4) |

*CCI; Charlson Komorbitide İndeksi, CRP; C-reaktif protein, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, GCB; Germinal center B-cell-like ,IPI; Uluslararası Prognostik İndeks, LDH; Laktat dehidrogenaz, mFI-5; Modifiye Kırılganlık İndeksi, SD; Standard deviasyon*

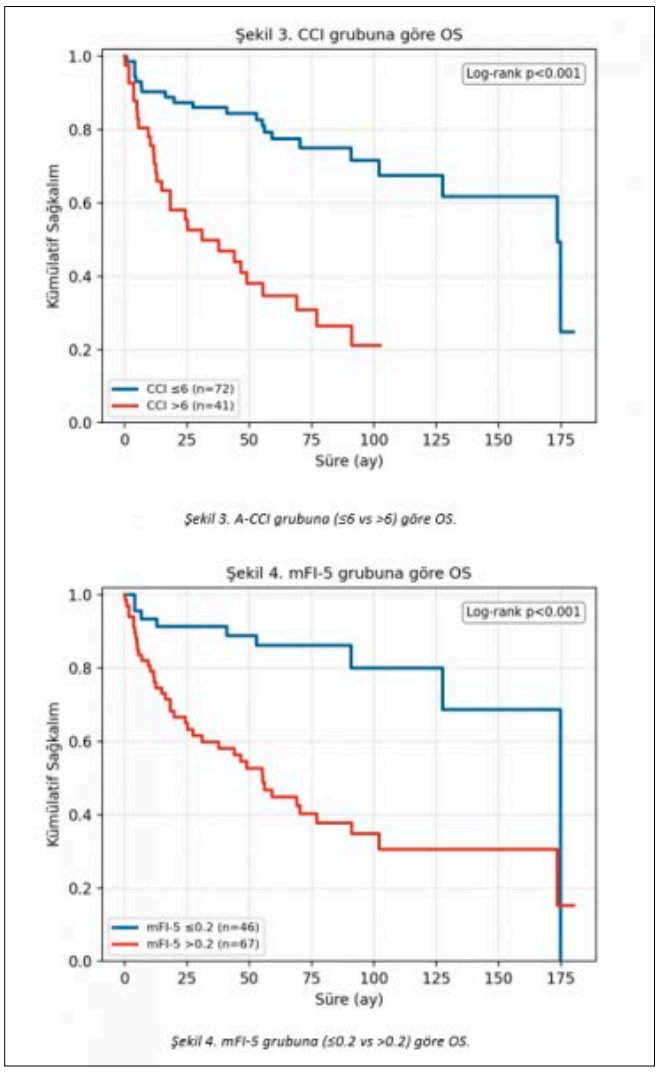
**Tablo 2.** Genel ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi

| Faktör | OS HR (%95 GA) | *p* (OS) | PFS HR (%95 GA) | *p* (PFS) | Not |
|---|---|---|---|---|---|
| **En Güçlü Anlamlı Faktörler** | | | | | |
| **ECOG ≥2** | **4.46 (2.46–8.09)** | **<0.001** | **4.38 (2.47–7.76)** | **<0.001** | **Referans kategori: ECOG 0–1** |
| **mFI-5 >0.2** | **4.30 (2.08–8.88)** | **<0.001** | **3.26 (1.74–6.10)** | **<0.001** | **Log-rank ile optimize edilmiş kesim noktası** |
| Bulky hastalık | 3.67 (1.89–7.13) | <0.001 | 3.70 (1.96–7.01) | <0.001 | Referans kategori: bulky hastalık yok |
| IPI | 1.60 (1.26–2.03) | <0.001 | 1.53 (1.22–1.91) | <0.001 | IPI her 1 puanlık artış başına |
| **A-CCI** | **1.52 (1.28–1.81)** | **<0.001** | **1.35 (1.14–1.60)** | **<0.001** | **Her 1 puanlık artış başına** |
| **Sınırda / Kısmen Anlamlı Faktörler** | | | | | |
| Evre III-IV | 2.13 (1.13–4.02) | 0.019 | 1.98 (1.10–3.55) | 0.022 | Referans kategori: erken evre (I–II) |
| Trombosit | 0.96 (0.93–0.99) | 0.019 | 0.96 (0.93–0.99) | 0.004 | Sürekli değişken; her 10.000/µL artış başına |
| CRP | 1.06 (1.02–1.11) | 0.009 | 1.05 (1.00–1.10) | 0.034 | Sürekli değişken; her 10 mg/L artış başına |
| Albümin <3.5 g/dL | 2.22 (1.13–4.39) | 0.021 | 1.80 (0.92–3.51) | 0.084 | Yalnızca OS için istatistiksel anlamlılığa ulaştı |
| Yaş | 1.06 (1.01–1.11) | 0.013 | 1.04 (1.00–1.09) | 0.076 | Sürekli değişken; OS için anlamlı, PFS için sınırda |
| **Anlamsız Faktörler** | | | | | |
| LDH yüksekliği | 1.66 (0.93–2.98) | 0.086 | 1.48 (0.86–2.54) | 0.156 | Referans kategori: LDH normal aralıkta |
| Non-GCB alt tip | 1.22 (0.69–2.14) | 0.494 | 1.26 (0.74–2.16) | 0.391 | Referans kategori: GCB alt tipi |

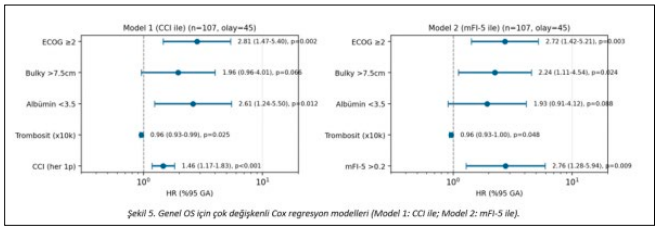
*CCI; Charlson Komorbitide İndeksi, CRP; C-reaktif protein, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, GA; Güven aralığı, GCB; Germinal center B-cell-like , HR; Hazard ratio, IPI; Uluslarası Prognostik İndeks, LDH; Laktat dehidrogenaz, mFI-5; Modifiye Kırılganlık İndeksi, OS; Overall survival, PFS; Progression-free survival, SD; Standard deviasyon*



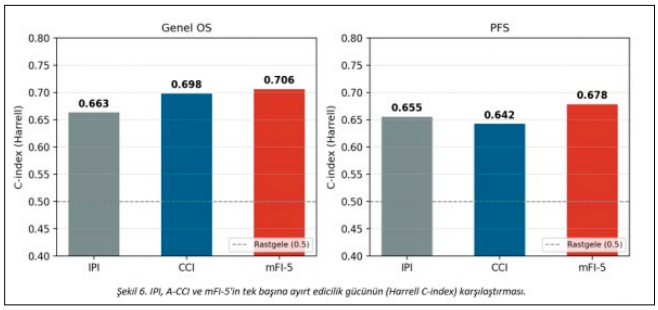

**Şekil 1.** Tüm kohortta genel sağkalım (OS) ve **Şekil 2.** Tüm kohortta progresyonsuz sağkalım (PFS, keşifsel sonlanım)




**Şekil 3.** A-CCI grubuna (≤6 vs >6) göre OS ve **Şekil 4.** mFI-5 grubuna (≤0.2 vs >0.2) göre OS




**Şekil 5.** Genel OS için çok değişkenli Cox regresyon modelleri (Model 1: CCI ile; Model 2: mFI-5 ile)




**Şekil 6.** IPI, A-CCI ve mFI-5'in tek başına ayırt edicilik gücünün (Harrell C-index) karşılaştırması

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**SS-70** **Referans Numarası: 170**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## TÜRKİYE ULUSAL KAYIT SİSTEMİNDE KAYITLI ERİŞKİN KAN VE LENF DOKUSU KÖTÜ HUYLU TÜMÖRLERİ OLAN HASTALARININ TEMEL ÖZELLİKLERİ

**Ferda Can[1,2], Beytullah Altınkaynak[2], Şule Mine Bakanay Öztürk[1,2], Naim Ata[3], Mustafa Mahir Ülgü[4], Şuayip Birinci[5]**

*[1]Yıldırım Beyazıt Universitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, Ankara*
*[3]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Strateji Geliştirme Daire Başkanlığı, Ankara*
*[4]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara*
*[5]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Bakan Yardımcısı, Ankara*

**Amaç:** Türkiye Ulusal Kayıt Sistemi'nde yer alan 16 yaş ve üzerindeki erişkin kan ve lenf dokusu kötü huylu tümörleri hastaların nüfus yapısını ve hastalık özelliklerini, alt tiplerinin dağılımını, tanı yaşını ve cinsiyet özelliklerini, doğum yeri ve tanı/takip hastanelerine göre bölgesel dağılımı, eşlik eden hastalıkları, tanı sonrasında gelişen enfeksiyonları, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) uygulamalarını, nakil tiplerini sayılarını, ölüm oranlarını ve toplam sağkalımı değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Türkiye Ulusal Kayıt Sistemi üzerinden 2015–2023 yılları arasında kan ve lenf dokusu kötü huylu tümörlerinden birinden tanı almış olan 16 yaş ve üzerindeki hastalar geriye yönelik olarak değerlendirildi. Tanı grupları, tanı yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, tanı ve takip hastanelerinin bölgesel dağılımı ve sağlık hizmeti sunucusunun niteliği değerlendirildi. Otolog ve allojeneik HKHN, işlem ve tanı kayıtları kullanılarak değerlendirildi.Tüm hasta grubunda tarama zamanındaki ölüm durumu ve tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre ay cinsinden hesaplanarak toplam sağkalım değerlendirildi.

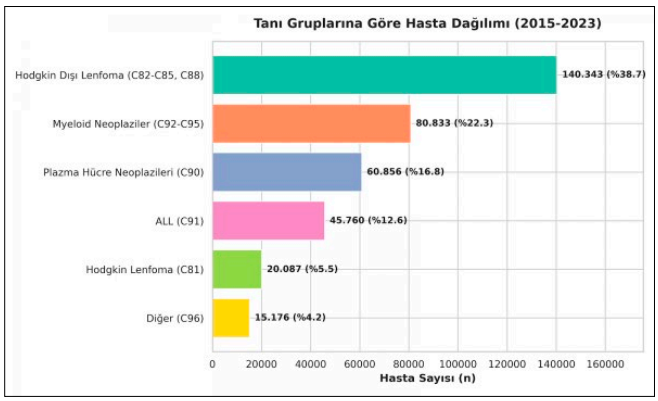
Veriler, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yönetilen ulusal e-Pulse ve SKRS (Sağlık Kayıt ve Raporlama Sistemi) platformlarından elde edilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak hazırlanmış ve Sağlık Bakanlığı'ndan etik onay (Onay No: E-67523305-609-248963625) almıştır; bu onay, geriye dönük anonimleştirilmiş veri analizi için bilgilendirilmiş onamdan muafiyeti de içermektedir.

**Bulgular:** Çalışma döneminde toplam 363.055 erişkin erişkin kan ve lenf dokusu kötü huylu tümörleri tanısı almış olan hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama tanı yaşı 54,69 ± 18,56 yıl, ortanca tanı yaşı 57 yıl olup yaş aralığı 16–124 yıl olarak saptandı. Tanı yaşı ortalaması yıllar içerisinde 53,93–55,97 yıl arasında değişmişti. Yıllar içinde tanı yaşında anlamlı bir değişim olmamıştı.

Tüm hasta grubunun %51,04'ü erkek, %48,96'sı kadın hastalardan oluşuyordu. Sağlık hizmeti sunucuları değerlendirildiğinde hastaların %45,18'i üniversite kurumlarında, %40,07'si Sağlık Bakanlığı kurumlarında ve %14,75'i özel kurumlarda tanı konulmuştu ve/veya takip edilmişti.

Hastaların bölgesel dağılımında Marmara Bölgesi (%32,82) ilk sırada yer alırken bunu İç Anadolu (%20,95), Ege (%13,31), Karadeniz (%12,48), Akdeniz (%10,76), Güneydoğu Anadolu (%5,37) ve Doğu Anadolu (%4,30) bölgeleri izledi.

Kan ve lenf dokusu kötü huylu tümörleri grupları içerisinde en yüksek hasta yoğunluğu Hodgkin dışı lenfoma (%38,66) ve myeloid kanserler (%22,26) gruplarındaydı. Şekil 1' de hastalıkların dağılımı gösterilmiştir.

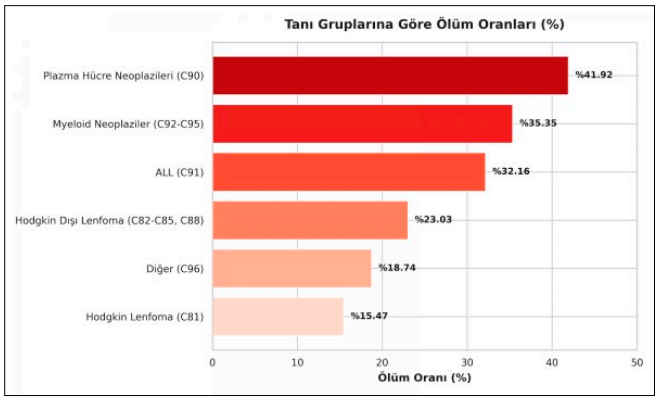



**Şekil 1.** Hastaların Tanı Dağılım Görseli

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde hipertansiyon %46,04, diabetes mellitus %27,34, iskemik kalp hastalığı %24,55, kanser öyküsü %16,06 ve böbrek yetmezliği %7,65 oranında saptandı. Tromboz ve arteriyel hastalık öyküsü sırasıyla %3,99 ve %2,15 oranında bulundu.

Mikrobik hastalıklarla ilişkili kayıtlar değerlendirildiğinde tanı aldıktan sonra ortalama her üç hastanın birinde (%31) bakteri, virüs ve mantar kaynaklı enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

Çalışma döneminde genel kohortta ölüm kaydı %29,49 oranında bulundu. Ölüm oranının 2015 yılında %41,16 iken 2023 yılında %11,90'a gerilediği gözlendi. Grup içi ölüm oranı en yüksek tanı grubu plazma hücre hastalıkları (%41,92) iken, en düşük ölüm oranı Hodgkin lenfoma (%15,47) grubunda gözlenmişti. Ölüm oranları Şekil 2' de gösterilmiştir.




**Şekil 2.** Hastaların Ölüm Oranları Görseli

Yıllar içinde toplam 5815 hastaya otolog KHN, 2574 hastaya ise allojeneik KHN uygulanmıştı.

**Tartışma-Sonuç:** Elde edilen veriler, toplum bilimsel ve kan hastalıkları Kaynaklarındaki uluslararası ile ulusal bilgilerle açık bir uyum göstermektedir. Verilerimizde en yüksek hasta yükünü Hodgkin dışı lenfoma (NHL) (%38,66) ve myeloid kanserler (%22,26) oluşturmaktadır. Dünya genelindeki hastalık yaygınlığı raporlarında (GLOBOCAN ve SEER) lenfoid kötü huylu tümörler arasında Hodgkin dışı lenfoma, ortaya çıkma sıklığı en yüksek kan kanseri öbeği olarak ilk sırada yer almaktadır. Plazma hücresi kaynaklı kötü huylu tümörler (%16,76) ile akut lenfoid kan kanserinin (%12,60) yüksek oranlarda görülmesi; özellikle erişkin ve yaşlı kesimdeki miyelom artışı ile çocuk ve gençlerdeki kan kanseri olgularının toplam birikiminden kaynaklanmış olabilir. Hodgkin lenfoma ise %5,53'lük payıyla, var olan Kaynaklardaki az görülen ancak iyileşme oranı yüksek kanser yapısıyla birebir uyuşmaktadır.

Ölüm verileri incelendiğinde, hastalığın yapısı ve saldırganlığı ile doğrudan bağlantılı bir dağılım dikkat çekmektedir. Plazma hücresi kanserleri, %41,92 ile en yüksek ölüm oranına sahip gruptur. Yaşlı hastaların çoğunlukta olması, organ yetmezlikleri (böbrek, kemik vb.) ile hastalığın yineleyen ve tedaviye dirençli seyri, Kaynaklarda bu gruptaki yüksek ölüm oranının temel nedenleri olarak gösterilebilir. Miyeloid kökenli kanserler ise %35,35 ölüm oranıyla ikinci en yüksek kayıp oranını oluşturmuştur. Yazında Akut Miyeloid Kan Kanseri (AML), özellikle yaşlı kesimde 5 yıllık genel hayatta kalma oranı en düşük kötü huylu kan hastalıklarından biri olarak bildirilmektedir. Akut Lenfoid Kan Kanseri (ALL) kümesinde ise %32,16 ölüm oranı görülmüştür. Çocukluk çağında tam iyileşme oranları %90'ın üzerinde seyretse de erişkin yaştaki kan kanseri vakalarında hastalığın sık yinelemesi ve tedaviye direnç göstermesi, toplam gruptaki yaşam kaybı oranını %30 seviyelerine taşımaktadır. Hodgkin Dışı Lenfoma, yavaş seyirli ve saldırgan alt tiplerin bir arada bulunması nedeniyle orta düzeyde bir yaşam kaybı oranı göstermiş olup ölüm oranı %23,03 bulunmuştur. Yeni tedavi yöntemleri (örneğin hedefe yönelik antikorlar) hayatta kalma sürelerini belirgin biçimde artırmaktadır. Hodgkin Lenfoma ise beklenildiği üzere %15,47 ile en düşük ölüm oranına sahip grup olarak saptanmıştır. Bu hastalık, güncel ilk seçenek yeni hedef yönelik tedaviler sayesinde günümüzde tamamen iyileşme şansı en yüksek kötü huylu kan hastalığı olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak; Türkiye Ulusal Kayıt Sistemi verileri, erişkin kötü huylu kan hastalıklarının ülke çapındaki dağılımı ile hastaların nüfus yapısı ve hastalık özelliklerinin değerlendirilmesi açısından büyük bir toplum sağlığı kaynağı sunmaktadır. Bu geniş ulusal hasta grubunda kan kanserlerinin dağılımı, tanı yaşı, cinsiyet ve coğrafi yayılımın yanı sıra tanı öncesinde var olan ek hastalıkların da önemli bir yük oluşturduğu görülmüştür. Ulusal kayıt sistemlerinin daha ayrıntılı klinik veriler ve tedavi sonuçlarıyla zenginleştirilmesi; kan kanserlerinin Türkiye'deki gerçek yaşam yaygınlığının ve sağlık hizmeti gereksinimlerinin çok daha kapsamlı değerlendirilmesine imkan sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Türkiye Ulusal Kayıt Sistemi, hematolojik maligniteler, epidemiyoloji

**Kaynaklar**

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209-249.

National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018 / SEER Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma, Leukemia, Multiple Myeloma, Hodgkin Lymphoma. (https://seer.cancer.gov/)

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-71** **Referans Numarası: 112**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE GÜNCEL PROGNOSTİK MODELLERİN EKSTERNAL VALİDASYONU

**Eren Arslan Davulcu[1], Deniz Özmen[2], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[3], Atakan Turgutkaya[3], Esra Kiriktir[4], Oğuz Kaan Türk[2], Mustafa Kağan Erener[2], Vildan Gürsoy[5], Ezel Elgün[5], Kemal Aygün[6], Nergis Erkut[7], Gürsel Güneş[8], Sıdıka Gülkan Özkan[9], Deniz Gören[9], Ayşe Uysal[10], Kübra Oral[10], Ünal Ataş[11], Abdullah Çıplak[11], Işıl Erdoğan Özünal[12], Mesut Tığlıoğlu[12], Gülsüm Akgün Çağlayan[13], Aslı Bozdemir[13], Ahmet Şeyhanlı[14], Tuğçe Şevval Yıldız[14], Mehmet Baysal[15], Seval Akpınar[15], Fatoş Dilan Köseoğlu[16], Olgu Erkin Çınar[17], Rafiye Çiftçiler[18], Sevil Sadri[19], Esin Oğuz[20], Dilek Keskin[21], Yıldız Yiğit[22], İpek Yönal Hindilerden[23], Mustafa Murat Özbalak[23], Taha Ulutan Kars[24], Zeynep Tuba Karabulut[25], Ali Yılmazer[26], Tarık Onur Tiryaki[27], Müzeyyen Aslaner[28], Aslı Kum[29], Zehra Narlı Özdemir[30], Abdulkadir Karışmaz[19], Serkan Güven[31], Serhat Çelik[32], İrfan Yavaşoğlu[3], Melda Cömert[4], Vildan Özkocaman[5], Fahir Özkalemkaş[5], Mutlu Arat[9], Mehmet Yılmaz[33], Eyüp Naci Tiftik[20], Güray Saydam[26], Osman İlhan[34], Meltem Kurt Yüksel[32], Anıl Tombak[35], Ahmet Emre Eşkazan[2]**

*[1]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[7]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[8]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[9]Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji Departmanı Ve Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesi*
*[10]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[11]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[12]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[13]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[14]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[15]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[16]İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[17]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[18]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[19]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[20]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[21]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[22]Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[23]İstanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[24]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[25]Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[26]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*
*[27]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kli*
*[28]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*
*[29]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kli*
*[30]TOBB Ekonomi Ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kli*
*[31]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Hastanesi, Hematoloji Kli*
*[32]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*
*[33]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*
*[34]Lokmanhekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*
*[35]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim*

**Giriş:** Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), miyelodisplastik ve miyeloproliferatif özellikleri birlikte taşıyan, biyolojik ve klinik açıdan heterojen seyirli klonal bir miyeloid neoplazidir. Hastalarda genel sağkalım (GS) ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm riski oldukça değişken olup, prognozun doğru belirlenmesi tedavi kararlarında önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada Türkiye genelindeki çok merkezli KMML kohortunun klinik özelliklerinin, tedavi yaklaşımlarının ve sağkalım sonuçlarının ortaya konulması ile güncel prognostik modellerin gerçek yaşam verileri kullanılarak eksternal validasyonunun yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu geriye dönük çalışmaya Türkiye'de 36 hematoloji merkezinde izlenen 18 yaş ve üstü KMML hastaları dahil edilmesi planlandı. Klinik, laboratuvar, sitogenetik, moleküler, tedavi ve sağkalım verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar tetkik edildikleri yılın KMML tanı kriterlerine göre tanı almış olup WHO 2022 kriterlerine göre sınıflandırıldı. GS ve blastik transformasyonsuz sağkalım (BTS) Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı ve log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Mortalite ve blastik transformasyonu (BT) öngören değişkenler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile değerlendirildi. CPSS (CMML-spesifik prognostik skorlama sistemi), CPSS-Mol (moleküler), BLAST (blast, lökosit, anemi, transfüzyon bağımlılığı), BLAST-Mol (moleküler) ve BLAST-BT (blastik transformasyon) prognostik modellerinin performansı analiz edildi. Ayrıca 3 ve 5 yıllık mortaliteyi öngörme gücü ROC eğrileri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 262 KMML hastası dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 67 yıl (20–94) olup, 167'si (%63,7) erkekti. Hastaların %61,2'si miyeloproliferatif, %38,8'i miyelodisplastik KMML ve %23'ü KMML-2 olarak sınıflandırıldı. Tanıda ortanca lökosit sayısı 16.600/mm$^3$, monosit sayısı 3.300/mm$^3$, hemoglobin düzeyi 9,97 g/dL ve trombosit sayısı 91.500/mm$^3$ idi. Hastaların %27'si tanı sırasında transfüzyon bağımlısıydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sitogenetik verisi bulunan 191 hastanın 149'unda (%77,6) normal karyotip, 10'unda (%5,2) kompleks karyotip saptandı. Yeni nesil dizileme (YND) verisi bulunan 77 hastanın 10'unda (%13) moleküler inceleme normaldi. Hastaların en sık sitogenetik ve YND bulguları Şekil 1'de gösterilmiştir. Klinik prognostik modeller hastaların büyük çoğunluğunda değerlendirilebilirken, moleküler modeller moleküler testlerin sınırlı uygulanabilirliği nedeniyle daha az sayıda hastada değerlendirilebildi (CPSS n=197; CPSS-Mol n=66; BLAST n=260; BLAST-Mol n=65; BLAST-BT n=58) (Tablo 1).

Hastaların ortanca takip süresi 17,5 ay olup, 31 hasta (%11,8) hiç tedavi almamış ve 41 hastaya (%15,7) allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulanmıştır. Hastalar ortanca bir sıra tedavi almış (0–6), en sık kullanılan tedaviler azasitidin ve hidroksiüre olmuştur. Tedavi yaklaşımları ve tedavi yanıtları Şekil 2'de sunulmuştur.

Takip sırasında 59 hastada (%22,5) BT gelişti, 148 hasta (%56,5) öldü. Ortanca GS 28,1 ay (%95 GA: 21,8–34,5), ortanca BTS ise 25 ay (%95 GA: 19,4–30,5) bulundu (Şekil 3).

Tek değişkenli analizde yaş, lökosit ve monosit sayıları, hemoglobin, trombosit, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, KMML-2, kemik iliği ve periferik kan blast oranları, transfüzyon bağımlılığı, CPSS ve BLAST risk kategorileri ile AKNH genel sağkalımla ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizlerde düşük hemoglobin, düşük trombosit ve yüksek periferik blast oranı bağımsız kötü prognostik faktörler olarak saptanırken, yüksek CPSS ve BLAST risk kategorileri de daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulundu. AKNH ise farklı çok değişkenli modellerde bağımsız olarak daha düşük mortalite riski ile ilişkiliydi. BT açısından tek değişkenli analizde hemoglobin, trombosit, periferik blast oranı, CPSS ve BLAST skorları anlamlı değişkenler olarak bulundu. Çok değişkenli analizlerde özellikle periferik blast oranı ve BLAST skoru BT riski ile ilişkiliydi. GS ve BTS için tek ve çok değişkenli analiz grafikleri Şekil 4'te verilmiştir.

ROC eğrisi analizinde, CPSS ve BLAST skorlarının 3 ve 5 yıllık mortaliteyi öngörmede anlamlı ayırt edici performans gösterdiği saptandı (AUC, 0,629–0,659; tümü için p<0,003). Buna karşılık, CPSS-Mol ve BLAST-Mol skorları anlamlı prediktif performans göstermedi. BLAST-BT skorunun da BT'yi öngörmede anlamlı olmadığı görüldü (AUC, 0,583; %95 GA, 0,391–0,776; p=0,410) (Şekil 5).

**Sonuç:** Bu geniş gerçek yaşam KMML kohortunda klinik ve laboratuvar özelliklerin yanı sıra tedavi yaklaşımları ve sağkalım sonuçları ortaya konulmuştur. CPSS ve BLAST skorlarının genel sağkalımı öngörmedeki prognostik performansı dış kohortta doğrulanırken, moleküler temelli modellerin performansı moleküler verilerin sınırlı olması nedeniyle daha kısıtlı kalmıştır. Yüksek periferik blast oranı, düşük hemoglobin ve düşük trombosit düzeyleri kötü sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenirken, AKHN bağımsız olumlu prognostik faktör olarak öne çıkmıştır. Bu bulgular, gerçek yaşam verilerinde klinik prognostik modellerin KMML hastalarının risk sınıflandırmasındaki önemini desteklemekte ve moleküler verilerin daha yaygın kullanılmasının prognostik modellerin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik myelomonositer lösemi, sağkalım, blastik transformasyon, risk skoru

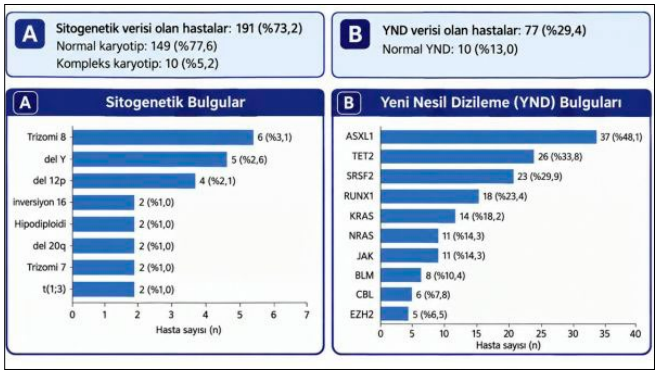
**Kaynaklar**

1- Tefferi A, Fathima S, Abdelmagid M, et al. BLAST: a globally applicable and molecularly versatile survival model for chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2025 Aug 14;146(7):874-886.

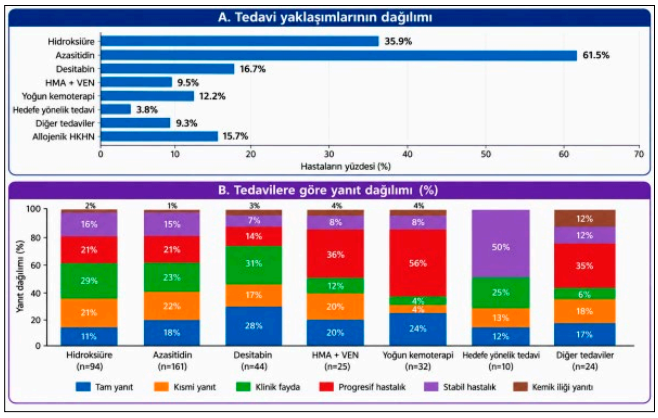
2- Elena C, Gallì A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016 Sep 8;128(10):1408-17.

3- Nachtkamp K, Schulz F, Gattermann N, Germing U. Clinical management of CMML-State of the art. Br J Haematol. 2025 Aug;207(2):350-364.

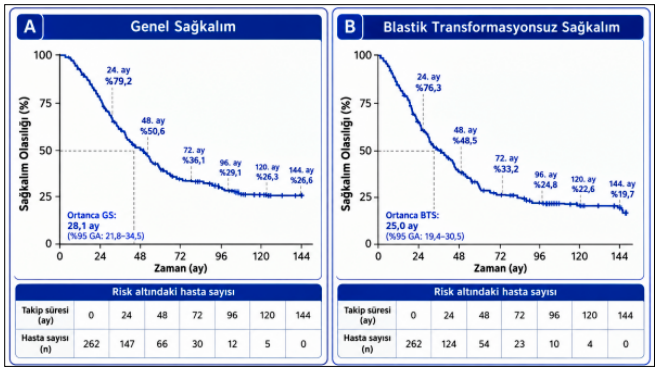
4- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719.



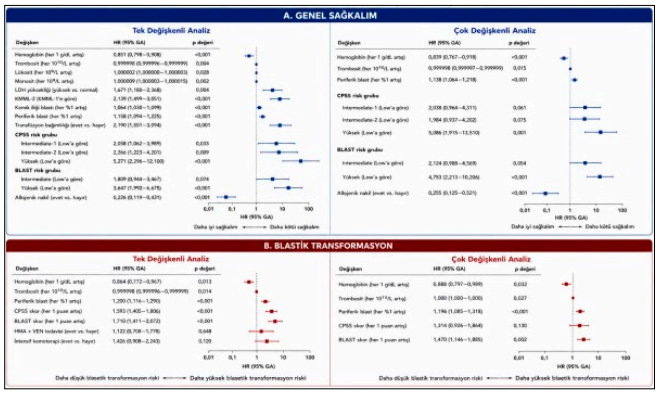

**Şekil 1.** Hastaların sitogenetik (A) ve yeni nesil dizileme (YND) bulguları (B).



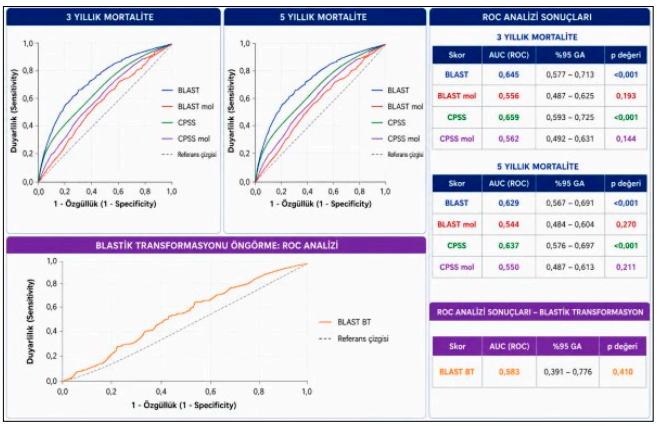

**Şekil 2.** Tedavi yaklaşımları (A) ve tedaviye yanıt durumları (B).




**Şekil 3.** Genel (A) ve blastik transformasyonsuz (B) sağkalım.




**Şekil 4.** Genel (A) ve blastik transformasyonsuz (B) sağkalım için tek ve çok değişkenli analizler.




**Şekil 5.** Genel sağkalım ve blastik transformasyon ROC eğrisi analizleri.

**Hastaların demografik** ve klinik özellikleri.

| ***Parametre*** | ***Sonuç*** |
|---|---|
| Cinsiyet Kadın/erkek | 95/167 (%36,3/%63,7) |
| Ortanca yaş (aralık) | 67 (20-94) |
| Tedavi ile ilişkili KMML | 18 (%6,9) |
| Hepatomegali (n=260) | 94 (%36,2) |
| Splenomegali (n=259) | 119 (%45,9) |
| Tanıda otoimmün hastalık | 38 (%14,5) |
| Tanıda cilt tutulumu | 13 (%5) |
| Tanı ortanca WBC (aralık), /mm3 | 16.600 (1800-650500) |
| Tanı ortanca monosit (aralık), /mm3 | 3.300 (400-254000) |
| Tanı ortanca monosit (aralık), % | %24 (%2-99) |
| Tanı ortanca lenfosit (aralık), /mm3 | 2.645 (290-64700) |
| Tanı ortanca hemoglobin (aralık), g/dL | 9.97 (3-15) |
| Tanı ortanca trombosit (aralık), /mm3 | 91.500 (305-997000) |
| Tanı ortanca LDH (aralık), U/L | 276 (84-3170) |
| Tanı LDH (n=252) | |
| Normal | 100 (%39,7) |
| Yüksek | 152 (%60,3) |
| Myelodisplastik KMML | 101 (%38,8) |
| Myeloproliferatif KMML | 159 (%61,2) |
| KMML1 | 198 (%77) |
| KMML2 | 59 (%23) |
| Tanıda ortanca kemik iliği blast oranı, % (aralık) | 4 (0-20) |
| Tanıda ortanca periferik kan blast oranı, % (aralık) | 0 (0-16) |
| Tanıda transfüzyon bağımlılığı olan hasta sayısı, n (%) (n=259) | 70 (%27) |
| CPSS risk sınıflaması, % (n=197) | |
| Düşük | 37 (%18,8) |
| Orta-1 | 86 (%43,7) |
| Orta-2 | 61 (%31) |
| Yüksek | 13 (%6,6) |
| CPSS mol risk sınıflaması, % (n=66) | |
| Düşük | 3 (%4,5) |
| Orta-1 | 20 (%30,3) |
| Orta-2 | 24 (%36,4) |
| Yüksek | 19 (%28,8) |
| BLAST risk sınıflaması, % (n=260) | |
| Düşük | 36 (%13,8) |
| Orta | 73 (%28,1) |
| Yüksek | 151 (%58,1) |
| BLAST MOL risk sınıflaması, % (n=65) | |
| Düşük | 5 (%7,7) |
| Orta | 33 (%50,8 |
| Yüksek | 27 (%41,5) |
| BLAST-BT risk sınıflaması, % (n=58) | |
| Çok düşük | 0 (%0) |
| Düşük | 4 (%6,8) |
| Orta | 24 (%41,3) |
| Yüksek | 16 (%27,5) |
| Çok yüksek | 14 (%24,1) |

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-72** **Referans Numarası: 397**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### PEDİATRİK JÜVENİL MİYELOMONOSİTER LÖSEMİ VE MİYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ KÖPRÜLEME TEDAVİSİ OLARAK 5-AZASİTİDİN KULLANIMI

**Nihal Karadaş[1], Zuhal Siviş[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Hatice Esra Durukan[1], Derya Yılmaz[2], Nazan Özsan[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bd*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

Çalışmamızda, çocukluk çağında juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) tanısı alan hastalarda, hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) öncesinde köprü tedavisi olarak kullanılan 5-az sitidinin (5-AZA) etkinliği, güvenliliği ve hastalık kontrolündeki rolü değerlendidik.

Şubat 2009'dan Haziran 2026'ya kadar 5-AZA alan toplam 17 çocuk hasta incelendi. Hastaların 6'sı JMML, 11'i MDS tanılıydı. Tedavi, 28 günde bir, 7 gün süreyle, günde 75 mg/m$^2$ dozunda subkutan olarak uygulandı. Hastaların klinik bulguları, kan sayımları, kemik iliği blast oranları, sitogenetik ve moleküler özellikleri ile tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

JMML grubu: JMML grubundaki 6 hastanın tamamı erkekti ve tanı anındaki medyan yaş 1,5 yıldı. Tüm hastalarda hepatosplenomegali saptandı. Moleküler incelemelerde hastaların tamamında RAS yolak aktivasyonu ile ilişkili mutasyonlar bulundu; bunlar PTPN11,K-RAS ve N-RAS mutasyonlarıydı.

Hastalar medyan 2,5 kür 5-AZA aldı. Bir hastada kısmi klinik yanıt ve tam hematolojik düzelme elde edilirken, dört hastada klinik olarak stabil hastalık sağlandı. Bir hastada kemik iliği blastlarında azalma olmasına rağmen hepatosplenomegali ve lenfadenopati ilerledi. Tedavi sırasında hiçbir hastada hastalığa ait moleküler sürücü mutasyonlarının tamamen ortadan kalktığı gösterilemedi.

Beş hasta (%83,3) allojenik HSCT'ye ulaştı. Son takipte 3 hasta (%50) nakil sonrası hastalıksız olarak yaşamaktaydı. Tedavi genel olarak iyi tolere edildi. Viral enfeksiyonlar, ağır nötropeni ve bir ciddi akciğer enfeksiyonu görülen başlıca yan etkilerdi.

MDS grubu: MDS grubunda 6 erkek ve 5 kız olmak üzere toplam 11 hasta vardı. Tanı anındaki medyan yaş 3 yıldı. Hastaların %45,5'inde Down sendromu, Fanconi anemisi veya diğer genetik/konstitüsyonel durumlar gibi eşlik eden hastalıklar bulunuyordu. Hastaların çoğunda hepatosplenomegali mevcuttu.

IPSS-R değerlendirmesine göre hastaların büyük bölümü yüksek veya çok yüksek risk grubundaydı. Hastalar medyan 3 kür 5-AZA aldı. Tedavi sırasında 7 hastada kemik iliği blast oranı %5'in altına indirildi. Bununla birlikte, 5 hastada (%45,5) hastalık progresyonu veya akut miyeloid lösemiye dönüşüm görüldü.

MDS hastalarının 8'i (%72,7) allojenik HSCT geçirdi. Son takipte 9 hasta (%81,8) hayattaydı ve medyan takip süresi 80,9 aydı. İki hasta ilerleyici hastalık nedeniyle kaybedildi. Yan etkiler genellikle hafif veya orta şiddetteydi; ancak bir hastada derece 4 anal mukozit, bir hastada iki kez ürosepsis ve bazı hastalarda febril nötropeni görüldü.

Sonuç: Çalışmanın bulguları, 5-AZA'nın çocukluk çağı JMML ve ileri evre MDS hastalarında kemik iliği blastlarını azaltabildiğini, hastalığı belirli bir süre stabilize edebildiğini, hematopoietik düzelme sağlayabildiğini, donör araştırması sürecinde etkili bir köprü tedavisi olarak kullanılabileceğini, yoğun kemoterapiye kıyasla genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Bununla birlikte, 5-AZA'nın özellikle JMML'de altta yatan hastalık klonunu tamamen ortadan kaldırmadığı ve MDS hastalarının önemli bir bölümünde hastalık progresyonu veya AML dönüşümü gelişebildiği görülmüştür. Bu nedenle 5-AZA, küratif bir tedaviden çok, uygun donör bulunana kadar hastalığı kontrol altında tutmayı ve hastayı HSCT'ye hazırlamayı amaçlayan geçici bir tedavi olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** JMML, MDS, Azasitidin, köprüleme

**Kaynaklar**

1. Flotho C, Sommer S, Lubbert M. DNA methylation in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2007;21(7):1380–1388.
2. Lipka DB, Blagitko-Dorfs N, Lobel U, et al. DNA methylation profiling identifies distinct molecular subgroups in juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 2017;129(25):3320–3329.
3. 13. Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. Blood. 2015;125(14):2311–2313.
4. Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. Br J Haematol. 2016;172(6):930–936.
5. 21. Rubio-San-Simón A, van Eijkelenburg NKA, Hoogendijk R, et al. Azacitidine (Vidaza®) in Pediatric Patients with Relapsed Advanced MDS and JMML: Results of a Phase I/II Study by the ITCC Consortium and the EWOG-MDS Group (Study ITCC-015). Paediatr Drugs. 2023;25(6):719–728.

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-73** **Referans Numarası: 117**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### VENETOKLAKS İÇEREN PEG-PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN, THP-1 AKUT MONOSİTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI APOPTOZ, HÜCRE DÖNGÜSÜ VE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN AKIM SİTOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Nermin Keni Begendi[1], Elif Kaga[2]**

*[1]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.b.d/ Hematoloji Bölümü,*
*[2]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı*

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), geleneksel kemoterapinin sistemik toksisitesi nedeniyle hâlâ bir tedavi zorluğu teşkil etmektedir. Seçici bir BCL-2 inhibitörü olan Venetoclax, AML tedavisinde umut vaat etmektedir; ancak, yetersiz farmakokinetik özellikleri nedeniyle klinik etkinliği sınırlıdır. PEG-PLGA bazlı polimerik nanopartiküller, ilaç stabilitesini artırmak, salım davranışını kontrol etmek ve potansiyel olarak hücre içi ilaç erişilebilirliğini geliştirmek için biyouyumlu bir platform sağlar. Method: VEN-PEG-PLGA nanopartiküllerinin fizikokimyasal özellikleri, dinamik ışık saçılımı (DLS), taramalı elektron mikroskobu (SEM), ilaç yükleme analizi ve in vitro ilaç salımı yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Antilökemik aktivite, THP-1 hücrelerinde CCK-8 sitotoksisite testi, propidyum iyodür (PI) bazlı hücre döngüsü analizi, Annexin V-FITC/PI apoptoz testi ve Bcl-2, parçalanmış kaspaz-3, parçalanmış kaspaz-9, ERK1/2, fosfo-ERK1/2 (p-ERK1/2), NF-κB ve fosfo-NF-κB (p-NF-κB) için Western blot analizi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar: VEN-PEG-PLGA nanopartikülleri, 0,195 ± 0,005 polidispersite indeksi, %89 yükleme verimliliği ve %6,26 yükleme kapasitesi ile ortalama 186 ± 4 nm partikül boyutu sergilemiştir. Nanopartiküller, pH'a duyarlı bir ilaç salım profili sergilemiş ve 96 saat sonra pH 7,4'te yaklaşık %72–74, pH 5,5'te ise %88–89 kumulatif salım oranına ulaşmıştır. THP-1 hücrelerinde hem serbest venetoklaks hem de VEN-PEG-PLGA nanopartikülleri konsantrasyona bağlı sitotoksisite sergilemiştir; ancak serbest venetoklaks daha yüksek sitotoksisite göstermiştir. Hem serbest venetoklaks hem de VEN-PEG-PLGA nanopartikülleri konsantrasyona bağlı sitotoksisite sergilemiştir; ancak serbest venetoklaks, $5,59 \times 10^{-7}$M (%95 CI: $1,27 \times 10^{-7}$–$2,46 \times 10^{-6}$ M) ve $1,36 \times 10^{-6}$ M (%95 CI: $2,64 \times 10^{-7}$–$6,96 \times 10^{-6}$ M) değerleriyle daha yüksek bir sitotoksisite sergilemiştir. Hücre döngüsü analizi, G0/G1 hücre popülasyonunda kontrol grubundaki %49,30'dan %61,04'e yükseldiğini göstermiştir; buna G2/M fazında bir azalma eşlik etmiştir. Annexin V-FITC/PI analizi, VEN-PEG-PLGA nanopartiküllerinin geç apoptoz aşamasındaki hücrelerin oranını %36,99'a yükselttiğini göstermiştir; buna karşılık serbest venetoklaks tedavisinden sonra bu oran %22,13 idi. Western blot analizi, tedavinin ardından Bcl2, fosfo-ERK1/2 ve fosfo-NF-κB ekspresyonunda azalma ile birlikte, parçalanmış kaspaz-3 ve parçalanmış kaspaz-9 ekspresyonunda artış olduğunu ortaya koydu; bu değişiklikler, VEN-PEG-PLGA nanopartikülleriyle tedavi edilen grupta daha belirgin olarak gözlemlendi. Hem serbest venetoklaks hem de VEN-PEG-PLGA nanopartikülleri konsantrasyona bağlı sitotoksisite sergilemiştir; ancak serbest venetoklaks, $5,59 \times 10^{-7}$ M (%95 CI: $1,27 \times 10^{-7}$–$2,46 \times 10^{-6}$ M) ve $1,36 \times 10^{-6}$ M (%95 CI: $2,64 \times 10^{-7}$–$6,96 \times 10^{-6}$ M) değerleriyle daha yüksek bir sitotoksisite sergilemiştir. Hücre döngüsü analizi, G0/G1 hücre

popülasyonunda kontrol grubundaki %49,30'dan %61,04'e yükseldiğini göstermiştir; buna G2/M fazında bir azalma eşlik etmiştir. Annexin V-FITC/PI analizi, VEN-PEG-PLGA nanopartiküllerinin geç apoptoz aşamasındaki hücrelerin oranını %36,99'a yükselttiğini göstermiştir; buna karşılık

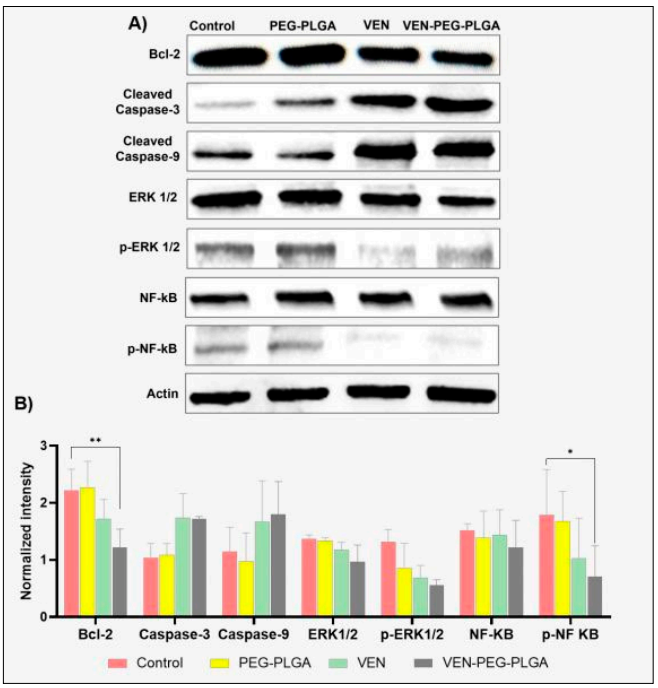
Serbest venetoklaks tedavisinden sonra bu oran %22,13 idi. Western blot analizi, tedavinin ardından Bcl2, fosfo-ERK1/2 ve fosfo-NF-κB ekspresyonunda azalma ile birlikte, parçalanmış kaspaz-3 ve parçalanmış kaspaz-9 ekspresyonunda artış olduğunu ortaya koydu; bu değişiklikler, VEN-PEG-PLGA nanopartikülleriyle tedavi edilen grupta daha belirgin olarak gözlemlendi.

**Tartışma:** Venetoklaks yüklü PEG-PLGA nanopartikülleri, THP-1 hücrelerinde apoptozla ilişkili tepkileri, hücre döngüsünün ilerlemesini ve BCL-2/ERK1/2/NFκB ile ilişkili sinyal yollarını düzenledi. Bu bulgular, AML modellerinde VEN-PEG-PLGA nanopartiküllerinin daha ileri preklinik değerlendirilmesini destekleyen ön in vitro kanıtlar sunmaktadır.v

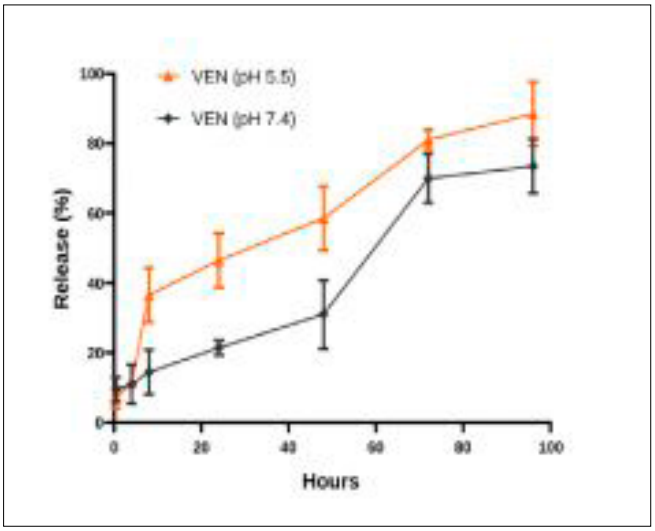
**Anahtar kelimeler:** venetoklaks; PEG-PLGA nanopartikülleri; akut miyeloid lösemi; BCL-2 inhibisyonu; apoptoz; ERK1/2 sinyal iletimi; NF-κB yolak; nanotıp; ilaç dağıtımı

**Kaynaklar**

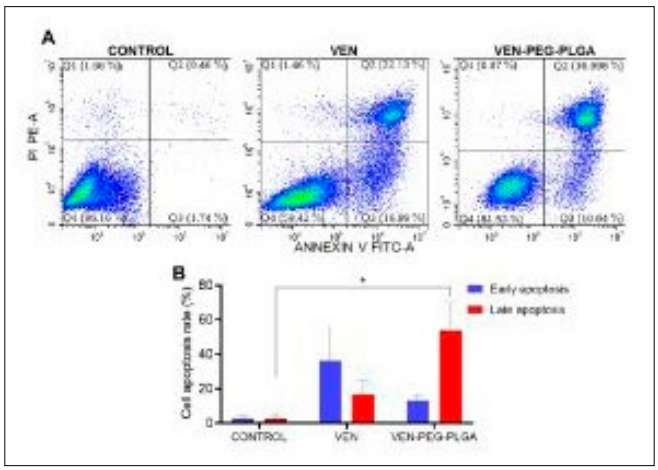
1. Wong IY, Bhatia SN, Toner M. Nanotechnology: emerging tools for biology and medicine. Genes & Development 2013;27(22):2397-408.
2. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K, Dizaj SM. Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. Biomedicine & Pharmacotherapy 2019;111:666-75.
3. Ravindran S, Suthar JK, Rokade R, Deshpande P, Singh P, Pratinidhi A, et al. Pharmacokinetics, metabolism, distribution and permeability of nanomedicine. Current Drug Metabolism 2018;19(4):327-34.
4. 5. Kuperkar K, Patel D, Atanase LI, Bahadur P. Amphiphilic block copolymers: their structures, and self-assembly to polymeric micelles and polymersomes as drug delivery vehicles. Polymers 2022;14(21):4702.
5. Idrees H, Zaidi SZJ, Sabir A, Khan RU, Zhang X, Hassan SU. A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. Nanomaterials 2020;10(10):1970.
6. Zhou W, Li C, Wang Z, Zhang W, Liu J. Factors affecting the stability of drug-loaded polymeric micelles and strategies for improvement. Journal of Nanoparticle Research 2016;18(9):275.
7. Xu M, Qi Y, Liu G, Song Y, Jiang X, Du B. Size-dependent in vivo transport of nanoparticles: implications for delivery, targeting, and clearance. ACS Nano 2023;17(21):20825-49.
8. Novoselova M, Chernyshev VS, Schulga A, Konovalova EV, Chuprov-Netochin RN, Abakumova TO, et al. Effect of surface modification of multifunctional nanocomposite drug delivery carriers with DARPin on their biodistribution in vitro and in vivo. ACS Applied Bio Materials 2022;5(6):2976-89.
9. Duan X, Li Y. Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. Small 2013;9(9-10):1521-32.
10. Caster JM, Stephanie KY, Patel AN, Newman NJ, Lee ZJ, Warner SB, et al. Effect of particle size on the biodistribution, toxicity, and efficacy of drug-loaded polymeric nanoparticles in chemoradiotherapy. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2017;13(5):1673-83.
11. Golding SE, Morgan RN, Adams BR, Hawkins AJ, Povirk LF, Valerie K. Pro-survival AKT and ERK signaling from EGFR and mutant EGFRvIII enhances DNA double-strand break repair in human glioma cells. Cancer Biology & Therapy 2009;8(8):730-
12. Bou Antoun N, Chioni AM. Dysregulated signalling pathways driving anticancer drug resistance. International Journal of Molecular Sciences 2023;24(15):12222.
13. Kanamala, M.; Wilson, W.R.; Yang, M.; Palmer, B.D.; Wu, Z. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. Biomaterials 2016, 85, 152–167.
14. Ando H, Murakami Y, Eshima K, Ishida T. A novel polyethylene glycol (PEG)-drug conjugate of venetoclax, a Bcl-2 inhibitor, for treatment of acute myeloid leukemia (AML). Cancer Rep. 2022;5(3): e1485.




**Şekil 1.** Protein ekspresyon analizi, (A) THP-1 hücrelerinde Bcl-2, Cleaved Caspase-3, Cleaved Caspase-9, ERK1/2, fosforile ERK1/2 (p-ERK1/2), NF-κB ve fosforile NF-κB (p-NF-κB) protein ekspresyonlarını gösteren Western blot görüntüleri sunulmaktadır. Hücreler 24 saat süreyle kontrol, boş PEG-PLGA nanopartikülleri, serbest Venetoklaks (VEN) ve Venetoklaks yüklü PEG-PLGA nanopartikülleri (VEN-PEG-PLGA) ile muamele edilmiştir. Aktin, iç kontrol olarak kullanılmıştır. (B) protein bantlarının yarı kantitatif densitometrik analizi sunulmaktadır. Protein ekspresyon düzeyleri, Aktine göre normalize edilmiştir. Veriler, üç bağımsız deneyin ortalaması ± standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir (n = 3). *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.




**Şekil 2.** Serbest Venetoklaks (VEN), Venetoklaks yüklü PEG-PLGA nanopartikülleri ve boş nanopartiküllerin (PEG-PLGA) THP-1 hücrelerindeki sitotoksik etkileri. Veriler ortalama ± SD (n=3) olarak verilmiştirr.




**Şekil 3.** Venetoklaks yüklü PEG-PLGA nanopartiküllerinin THP-1 hücrelerinde apoptoz üzerine etkilerinin Annexin V/PI analizi ile değerlendirilmesi. (A) Kontrol, serbest Venetoklaks (VEN) ve Venetoklaks yüklü PEG-PLGA nanopartikülleri (VEN-PEG-PLGA) uygulamalarının ardından elde edilen temsili Annexin V-FITC/PI akım sitometrisi dağılım grafikleri gösterilmektedir. Q4: canlı hücreler (Annexin $V^-/PI^-$), Q3: erken apoptotik hücreler (Annexin $V^+/PI^-$), Q2: geç apoptotik hücreler (Annexin $V^+/PI^+$) ve Q1: nekrotik hücreler (Annexin $V^-/PI^+$). (B) Erken ve geç apoptotik hücre popülasyonlarının kantitatif analizi. Veriler ortalama ± SD olarak sunulmuştur (n = 3). *p < 0.05.

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**SS-74** **Referans Numarası: 141**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### MULTİPL MİYELOM OLGULARINDA SİALİLTRANSFERAZ GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Mehtap Taş[1], Elvan Bakar[2], Hakkı Onur Kırkızlar[3], İmran Kurt Ömürlü[4], Ahmet Muzaffer Demir[3]**

*[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*
*[2]Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı*
*[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik Anabilim Dalı*

Multipl miyelom (MM), tüm hematolojik kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve dünya genelinde en yaygın ikinci hematolojik kanserdir. En güncel GLOBOCAN raporuna göre, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 188.000 yeni MM vakası saptanmış ve 121.000 kişinin MM nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. MM gelişim ve ilerlemesinde dikkat çeken konulardan biri de sialillenmiş yapılardır. Sialilasyon, hücre yüzeyindeki glikoproteinlere ve oligosakkaritlere sialik asitlerin enzimatik olarak eklenmesiyle oluşan bir translasyon sonrası modifikasyondur. Sialilasyonun moleküler temelini, glikan yapılarına sialik asit ekleyen enzimler yani sialiltransferazlar (ST'ler) oluşturur.

Çalışmanın amacı, MM'li hastalarda seçtiğimiz ST genlerinin [(ST3 beta-galaktozid alfa-2,3-sialiltransferaz 6 (*ST3GAL6*), ST6 beta-galaktozid alfa-2,6-sialiltransferaz 1 (*ST6GAL1*), ST6 alfa-N-asetilgalaktozaminid alfa-2,6-sialiltransferaz 1 (*ST6GALNAC1*) ve ST8 alfa-N-asetilnöraminat alfa-2,8-sialiltransferaz 1 (*ST8SIA1*)] ekspresyon düzeylerinin belirlenmesiyle MM-ST gen ilişkisinin ortaya konulmasıdır.

Nisan 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran yeni MM tanısı almış, tedavisi henüz başlamamış 35 MM'li olgu çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak, yine aynı tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran, herhangi bir malignitesi olmayan 40 birey çalışmaya dâhil edildi. Gen ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi ile mRNA düzeyinde analiz edildi.

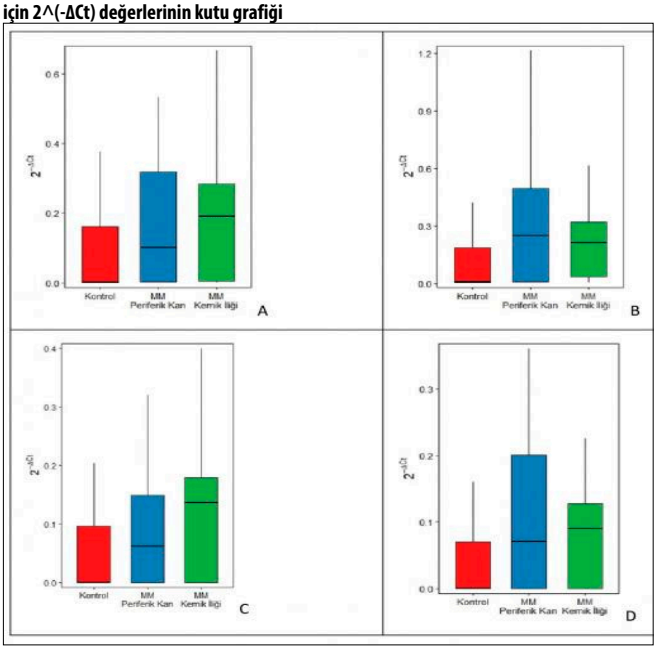
MM hastalarında incelediğimiz *ST3GAL6*, *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1* ve *ST8SIA1* gen ekspresyon düzeyleri, hasta kemik iliği örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p$<0,05). Hasta periferik kan örnekleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise *ST8SIA1* haricinde tüm genlerde ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi ($p$<0,05). *ST8SIA1*'in gen ekspresyonları kemik iliği dokusunda artmış bulunurken, periferik kanda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi. MM olgularında *ST6GALNAC1* ve *ST8SIA1* gen ekspresyonlarının düzeyleri ile ilgili olarak literatürde bir çalışmaya rastlanmaması nedeniyle çalışmamız bu iki gen için öncül çalışma olmuştur. Çalışmamız sonucunda, elde edilen bulguların MM'li olgularda proteom ve gen etkileşim çalışmalarıyla daha ileri düzeyde değerlendirilip klinik karar verme süreçlerinde kullanılmaya aday belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom, Sialiltransferazlar, ST3GAL6, ST6GAL1, ST6GALNAC1, ST8SIA1

**Kaynaklar**

1. Rajkumar, S. V. (2024). Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology, 99(9), 1802-1824. https://doi.org/10.1002/ajh.27422
2. Mafra A., Laversanne M., Marcos-Gragera R., Chaves H.V.S., Mcshane C., Bray F. and Ariana Z. (2025). The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045. Journal of the National Cancer Institute, 117(5), 907-914. https://doi.org/10.1093/jnci/djae321
3. Zhu, W., Zhou, Y., Guo, L., & Feng, S. (2024). Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease. Cell Death Discovery, 10(1), 415. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02180-3
4. Zhou, X., Chi, K., Zhang, C., Liu, Q., & Yang, G. (2023). Sialylation: A Cloak for Tumors to Trick the Immune System in the Microenvironment. Biology (Basel), 12(6). https://doi.org/10.3390/biology12060832

**Çalışmamızda yer alan ST3GAL6(A), ST6GAL1(B), ST6GALNAC1(C) ve ST8SIA1(D) genleri için 2^(-ΔCt) değerlerinin kutu grafiği**




**Tablo 1.** MM Olgularının ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

| *Gruplar* | *Cinsiyet* | *Sayı* | *Yüzde* |
|---|---|---|---|
| Kontrol | Kadın | 17 | 42,5 |
| Kontrol | Erkek | 23 | 57,5 |
| Kontrol | Toplam | 40 | 100 |
| Hasta | Kadın | 15 | 42,9 |
| Hasta | Erkek | 20 | 57,1 |
| Hasta | Toplam | 35 | 100 |

**Tablo 2.** MM Olgularının Demografik ve Klinik Bulguları

| | |
|---|---|
| Yaş (yıl) ortalama | |
| Kadın | 58,4 |
| Erkek | 65,5 |
| Tüm grup | 62,4 |
| R-ISS evresi | |
| R-ISS I | 7 (%20.0) |
| R-ISS II | 24 (%68,6) |
| R-ISS III | 4 (%11,4) |
| Tanı anındaki CRAB bulguları | |
| Anemi | 21 (%60,0) |
| Kemik lezyonu | 20 (%57,1) |
| Renal yetmezlik | 7 (%20,0) |
| Hiperkalsemi | 6 (%17,1) |
| Toplam hasta sayısı (n) | 35 |

**Tablo 3.** Gerçek Zamanlı PCR'da Çalışılan Primerler

| *Gen Sembolü* | *Gen Tanımı* | *Katalog No* | *RefSeq Accession no/ Ensembl ID* |
|---|---|---|---|
| ST3GAL6 | ST3 Beta-Galaktozid Alfa-2,3-Sialiltransferaz 6 | 330701 LPH29232A | ENST00000495502.0 |
| ST6GAL1 | ST6 Beta-Galaktozid Alfa-2,6-Sialiltransferaz 1 | 330701 LPH29560A | ENST00000487031.0 |
| ST6GALNAC1 | ST6 N-Asetilgalaktozaminid Alfa-2,6-Sialiltransferaz 1 | 330701 LPH29444A | ENST00000590915.0 |
| ST8SIA1 | ST8 Alfa-N-Asetil-Nöraminid Alfa-2,8- Sialiltransferaz 1 | 330701 LPH31752A | ENST00000545524.0 |
| ACTB | Actin Beta | 330701 LPH28471A | NM_001101.3 |

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**SS-75** **Referans Numarası: 56**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### TROMBOSİT İMHASINDAN ANTİLÖSEMİK TEDAVİYE: KRİYOPREZERVE EDİLEN AFEREZ TROMBOSİTLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSOZOMLARIN LÖSEMİ HÜCRE HATTINDA PROAPOPTOTİK ETKİSİNİN İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

**İbrahim Eker[1], Nadiye Boncukçu[2], Ali Uğur Ural[3], Ahmet Emin Kürekçi[4], Onur Uysal[2], Sibel Güneş Bağış[2], Şifa Şahin[1], Bahar Demir Cevizlidere[5], Merve Nur Soykan[2], Tayfun Şengel[2], Özer Öner[6], Ayla Eker Sarıboyacı[2]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hücresel Tedavi Ve Kök Hücre Üretim, Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Estem & Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Ad, Eskişehir, Türkiye*
*[3]Özel Güven Hastanesi, Hematoloji Ve Kök Hücre Nakli Merkezi, Ankara, Türkiye*
*[4]Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye*
*[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hücresel Tedavi Ve Kök Hücre Üretim, Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Estem, Eskişehir, Türkiye*
*[6]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şuhut Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü, Afyonkarahisar & Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hücresel Tedavi Ve Kök Hücre Üretim, Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Este*

**Giriş:** Trombosit süspansiyonlarının raf ömrü 5 gün olup dünya genelinde üretilen trombositlerin %10–25'i miadı dolduğu için imha edilmektedir. Standart kriyoprezervasyon %6 dimetil sülfoksit (DMSO) gerektirmekte, ancak DMSO'nun kardiyovasküler komplikasyonlar ve nefrotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır. Önceki çalışmamızda, miadı dolmaya yakın trombositlerin DMSO kullanılmadan –86°C'de kriyoprezerve edilmesinin daha yüksek viabilite ve daha düşük mikropartikül düzeyleri sağladığı gösterilmiştir. Platelet türevli veziküllerin miR-24 transferi aracılığıyla tümör hücre apoptozu indüklediği, kriyoprezervasyon sürecinin eksozom salınımını artırdığı ve kriyoprezerve trombosit süpernatanlarının kanser hücrelerinde proliferasyonu desteklemediği bilinmektedir. Bu verilerle, DMSO'suz kriyoprezerve edilen trombositlerden türetilen eksozomların Tohoku Hospital Pediatrics-1 (THP-1) akut monositik lösemi hücrelerinde antiproliferatif ve proapoptotik yanıt oluşturup oluşturamayacağı araştırılmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul onayı (06.01.2026, Karar No: 71) ile gerçekleştirilmiştir. İmhaya yönlendirilen aferez trombosit süspansiyonları 24 ve 120 saat inkübasyonlarından sonra gruplar; DMSO kullanılmaksızın –86°C'de kriyoprezerve edilen ve aynı zaman noktasında kriyoprezerve edilmeyen trobmositler olarak oluşturulmuş ve çözündürme sonrası eksozomlar ultrasantrifügasyonla izole edilmiştir. Kriyoprezerve edilmeyen trombositlerden de aynı zaman noktalarında eksozom elde edilerek karşılaştırma grubu oluşturulmuştur. Karakterizasyon, Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles 2023 (MISEV2023) kılavuzlarına uyumlu olarak dinamik ışık saçılımı (DLS) analizi, geçirimli elektron mikroskobu (TEM), CD63-bead/CD9/CD81 akım sitometri ve bisinkoninik asit (BCA) protein tayini ile yapılmıştır. THP-1 hücre hattı model olarak kullanılmıştır. Proliferasyon 3-(4,5-dimetiltiazol2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) analizi, apoptoz Annexin V / propidyum iyodür (PI) analizi, kaspaz aktivasyonu Kaspaz 3/7 analizi ve Bax/Bcl-2 ekspresyon oranı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) (2^–ΔΔCt, gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz [GAPDH] referans) ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** CD63-bead bağlı partiküllerde CD9 ve CD81 pozitifliği ile eksozom fenotipi doğrulanmıştır. TEM'de 40–100 nm boyutlarında çift membran yapısında veziküler morfoloji gözlenmiştir. MTT sonuçları, dört eksozom grubununda THP-1 proliferasyonunun kontrol grubuna kıyasla baskılandığını ve antilösemik etkinin 72. saatte belirginleştiğini göstermiştir. 24 saat grubunda kriyoprezerve edilen eksozomlar, edilmeyenlere kıyasla daha etkili iken 120 saat grubunda kriyoprezerve edilmeyen eksozomlar daha üstün etkinlik sergilemiştir. Annexin V/PI analizlerinde %95'in üzerinde apoptotik hücre oranı saptanmış, ancak Kaspaz 3/7 aktivitesinde belirgin artış gözlenmemiştir. qPCR'da 120 saat kriyoprezerve edilmeyen eksozom grubunda Bax/Bcl-2 oranı artışı daha belirgin bulunmuştur.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışma, DMSO kullanılmadan kriyoprezerve edilen trombosit kaynaklı eksozomların lösemi hücrelerinde antilösemik etki gösterdiğini ortaya koyan ilk araştırmadır. Proliferasyon baskılanmasının 72. saatte belirginleşmesi, eksozomların internalizasyonu ve biyolojik etki için gereken süreyle uyumludur. Annexin V/PI pozitifliğine karşın kaspaz aktivasyonu olmaması, Apoptoz İndükleyici Faktör (AIF) aracılı kaspaz-bağımsız ölüm yolağıyla uyumludur. Bax artışı ve Bcl-2 azalması, mitokondriyal membran geçirgenliğini artırarak AIF ve Endonükleaz G (EndoG) salınımına yol açabilir; bu mekanizma kaspaz-bağımsız hücre ölümünün işaretidir. Bazı lösemi hücrelerinin klasik kaspaz aracılı apoptoza direnç geliştirebildiği düşünüldüğünde, alternatif ölüm yolunun aktive edilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Trombositlerin DMSO kullanılmaksızın –80°C'de saklanması ve gerektiğinde çözündürülerek yeniden kullanılması, global trombosit kaybına çözüm olabilecek bir yaklaşımdır. Böylece imhaya yönlendirilen tek bir üründen hem hemostatik komponent hem de antilösemik eksozom kaynağı elde edilebilir. Bu dual kullanım konseptinin kliniğe aktarılması için çok merkezli fonksiyonel çalışmalar, farklı lösemi hatlarında etkinlik araştırmaları ve in vivo güvenlik değerlendirmesi gerekmektedir. Sonuç olarak bu çalışma, imhaya yönlendirilen trombositlerin DMSO'suz kriyoprezervasyon ile kurtarılmasının yalnızca hemostatik değil, antilösemik açıdan da değerlendirilebileceğini gösteren ilk kanıtı sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kriyoprezerve trombosit, eksozom, THP-1, akut monositik lösemi, antiproliferatif, apoptoz

**SS-76** **Referans Numarası: 306**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE TEDAVİ GEREKSİNİMİNİN EPİGENETİK İMZASI: GENOM ÇAPLI METİLOM ANALİZİNDEN

**Bulgular: Deniz Gören[1], Kanay Yararbaş[2], Tuğçe Sudutan[2], Deniz Kardelen Güney[2], Sibel Hacıoğlu[3], Vildan Caner[2]**

*[1]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Şişli Memorial Hastanesi, İstanbul*
*[2]Sapiens Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi*
*[3]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş-Amaç:**Kronik lenfositik lösemi (KLL), uzun yıllar indolent seyreden formlardan erken dönemde tedavi gerektiren agresif formlara kadar geniş bir klinik spektrum sergileyen, son derece heterojen bir hastalıktır. Bu geniş klinik spektrum, KLL'nin hastalık davranışını belirleyen farklı biyolojik mekanizmaların varlığına işaret etmektedir. Bu mekanizmalar arasında epigenetik düzenleme, son yıllarda KLL biyolojisinin önemli bileşenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, KLL'deki biyolojik heterojeniteyi epigenetik düzeyde karakterize etmek amacıyla genom çapında DNA metilasyon profillemesi gerçekleştirildi.

**Yöntem:** Bu vaka-kontrol çalışmasında, 14 KLL vakası ve 8 sağlıklı kontrol grubunda genom çaplı metilasyon analizi yapıldı. Özetle; periferik kan örneklerinden izole edilen genomik DNA, ticari kit (EZ DNA Methylation Kit, Zymo Research, Irvine, CA) yardımı ile bisülfit dönüşüme tabi tutuldu. Bisülfit dönüşümü yapılan örneklerin DNA metilasyon profilleri Infinium MethylationEPIC v2.0 platformu (Illumina, Inc., San Diego, CA) ile değerlendirildi. Total 933.000 CpG probundan kalite metriklerini karşılamayan hedef problar analizden çıkarıldı ve final metilasyon analizleri 916.528 CpG probu üzerinden gerçekleştirildi. Dramatik değişim gösteren ilk 5.000 DMP (differently methylated position) verisi kullanılarak hiyerarşik örnek-yakınlık yapısı değerlendirildi. Veri bütünlüğünü daha ileri düzeyde değerlendirmek amacı ile temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA) ve k kesimleri uygulandı. Elde edilen epigenetik sınıfların DMP sayısına bağımlılığını değerlendirmek amacıyla hiyerarşik kümeleme aynı zamanda en dramatik değişim gösteren ilk 1.000 ve ilk 2.000 DMP setleriyle de tekrarlandı. Epigenetik sınıflar, hastalara ait klinik veriler entegre edilerek karşılaştırıldı. Karşılaştırmalı analizlerde ortalama beta farkı en az 0.20 olan veriler değerlendirmeye alındı.

**Bulgular:** KLL vakaları ile sağlıklı bireyler arasındaki farklılık gösteren 134.122 DMP tanımlandı. Bu DMP'lerin %95.9 (n=128.671)'u hipometile ve geride kalanı (n=5451) hipermetile olarak değerlendirildi. En değişken 5.000 DMP ile yapılan PCA'da KLL vakaları arasında epigenetik heterojenite olduğu gözlendi ve hiyerarşik kümeleme sonrası 3 farklı metilasyon profiline sahip sınıf belirlendi: Epigenetik sınıf-1 (n=6), sınıf-2 (n=3) ve sınıf-3 (n=5) (Şekil 1). Farklı değişken DMP eşikleriyle tekrarlanan kümeleme analizlerinde, sınıf-3'e ait hastalar en tutarlı küme görünümü sergiledi (Şekil 2). Sınıf-3'te yer alan hastaların %80'inin izlem altında olduğu ve %80'inin de unmutated KLL hastaları olduğu gözlendi. Sınıf-1 ve -2 hastaları arasında ortak klinik özellik gözlenmedi. Sınıf-3 hastaları ile diğer KLL hastaları arasında 3.968 aday DMP [3.333 (%84)'ü hipermetile ve 635 (%16)'sı hipometile] tanımlandı. DMP heat-map analizi, sınıf-3 hastalarının diğer KLL hastalarından ayrıştığını gösterdi (Şekil 3). Çalışmanın en ilginç bulgusu izlemde olan hastalar ile tedavi gereksinimi olan hastalar arasında 4 aday DMP'nin metilasyon profillerinin farklılık göstermesi idi (FDR<0.05 ve |Δβ|≥0.20). Tedavi gereksinimi olan grupta cg00118904, cg00239150 ve cg10352418 olmak üzere 3 DMP'de hipometilasyon gözlenirken cg15272362'de hipermetilasyon saptandı (Şekil 4).

**Tartışma:**Bulgularımız, KLL'de belirgin bir metilasyon heterojenitesinin bulunduğunu göstermektedir. DMP'lerin büyük çoğunluğunun hipometile bulunması, KLL'de yaygın DNA hipometilasyonunu bildiren önceki çalışmalarla uyumludur. Farklı DMP eşikleri kullanılarak tekrarlanan analizlerde Sınıf-3 grubunun tutarlı biçimde korunması ve bu grupta izlemde olan ve unmutated KLL hastalarının yüksek oranda bulunması, bu grubun belirgin bir epigenetik profile sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle bu sınıfın klinik ve biyolojik anlamının daha geniş kohortlarda doğrulanması gerekmektedir.

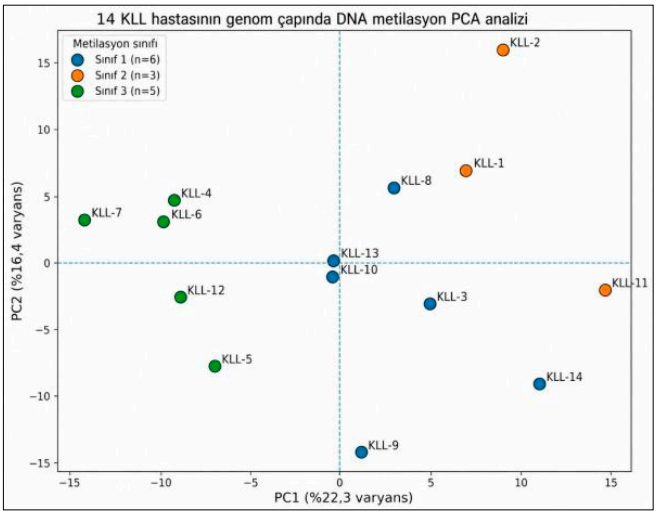
İzlemdeki ve tedavi gereksinimi bulunan hastalar arasında gözlenen farklı DNA metilasyon paternleri, KLL'de tedavi gereksinimi ile ilişkili olabilecek potansiyel epigenetik belirteçlerin varlığına işaret etmektedir. Bu bulguların klinik anlamının ortaya konması için bağımsız kohortlarda doğrulanmanın yanı sıra klinik, moleküler ve gen ekspresyon verileriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız DNA metilasyon profilinin KLL'deki epigenetik heterojenitenin ortaya konmasında ve potansiyel olarak hastaların moleküler sınıflandırılmasında kullanılabileceğini göstermekte; özellikle tedavi gereksinimi ile ilişkili olduğu düşünülen dört aday CpG'nin ileri çalışmalar için umut vadeden hedef adaylar olduğunu ortaya koymaktadır.

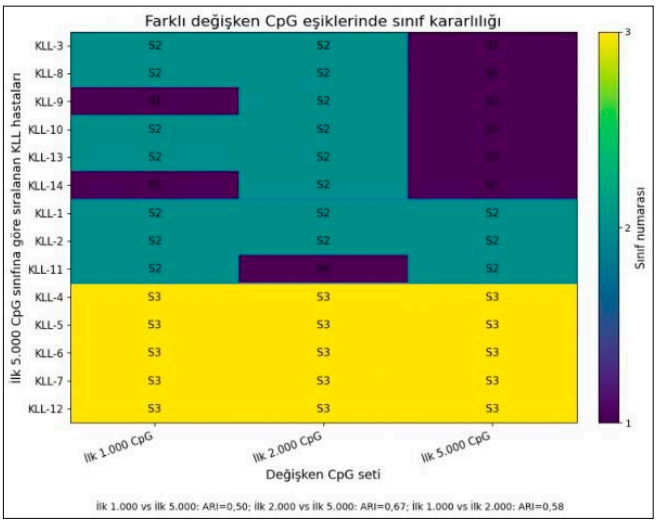
**Anahtar kelimeler:** Epigenetik, Kronik lenfositer lösemi, Metilom analizi

**Kaynaklar**

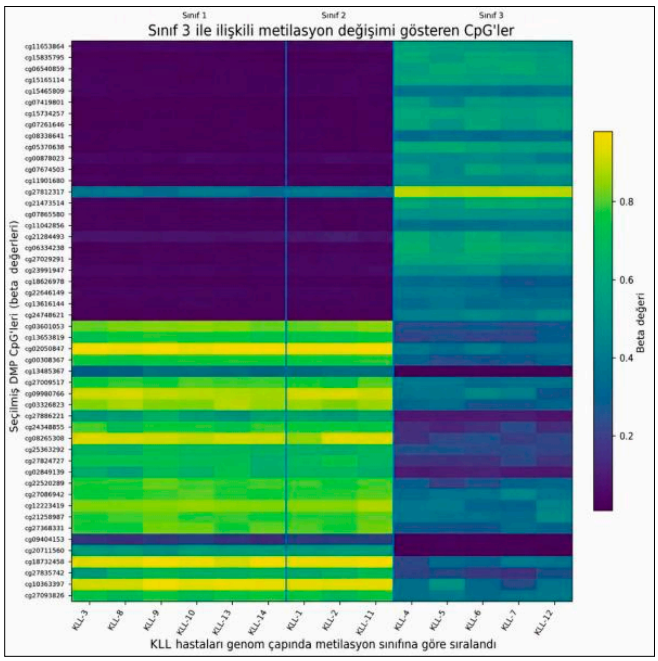
1. Stevenson FK, Forconi F, Kipps TJ. Exploring the pathways to chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2021;138(10):827–35,
2.Rani L, Mathur N, Gupta R, Gogia A, Kaur G, Dhanjal JK, Sundar D, Kumar L, Sharma A. Genome-wide DNA methylation profiling integrated with gene expression profiling identifies PAX9 as a novel prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. Clin Epigenetics. 2017;9:57.
3. Subhash S, Andersson PO, Kosalai ST, Kanduri C, Kanduri M. Global DNA methylation profiling reveals new insights into epigenetically deregulated protein coding and long noncoding RNAs in CLL. Clin Epigenetics. 2016;8:106.
4. Kim M, Costello J. DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory. Exp Mol Med. 2017;49(4): e322



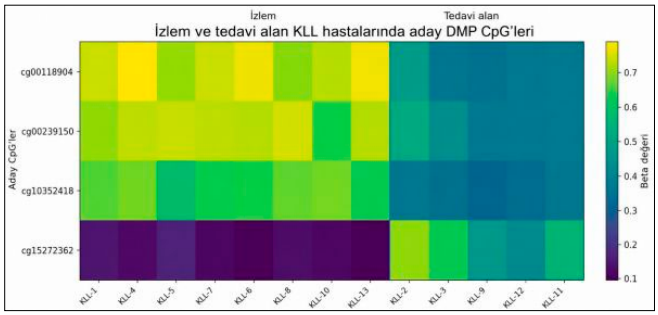

**Şekil 1.** Filtreleme sonrası dramatik değişim gösteren ilk 5.000 DMP'ye dayalı DNA metilasyon profillerine ait PCA. Noktalar hastalara ait örnekleri ve renkler de hiyerarşik kümeleme ile tanımlanan hasta sınıflarını göstermektedir.




**Şekil 2.** Dramatik değişim gösteren ilk 1.000, 2.000 ve 5.000 CpG setleriyle tekrarlanan hiyerarşik kümeleme sonuçları. Sınıf-3'e ait hastaların tümü, farklı CpG eşiklerinde de aynı grup içinde konumlandı.




**Şekil 3.** Sınıf-3 ile diğer KLL örnekleri arasındaki diferansiyel metilasyon analizinden seçilen ve en dramatik değişim gösteren DMP'lerin beta heat-map gösterimi. Heat-map'in üst bölümünde diğer KLL hastalarından farklı olarak sınıf-3 hastalarda hipermetile olan DMP'ler ve alt bölümde hipometile DMP'ler yer almaktadır.




**Şekil 4.** İzlem ve tedavi gereksinimi olan KLL hastaları arasında 4 aday DMP'nin heat-map görüntüsü.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-77** **Referans Numarası: 311**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TANI ANI PERİFERİK KAN CD4/CD8 İNVERSİYONU: TEDAVİ İHTİYACINDAN BAĞIMSIZ OLARAK GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖREBİLECEK BİR BİYOBELİRTEÇ

**Hadis Vatansever[1], Ali Ahadzade[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Tuğrul Elverdi[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), lösemik B-hücre klonunun yanı sıra T-hücre kompartımanında da belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Periferik kanda CD4/CD8 oranının ters dönmesi KLL'de bilinen bir immünolojik bulgu olmakla birlikte, bu değişikliğin rutin klinik risk değerlendirmesine katkısı ve hastalık seyrindeki karşılığı net değildir. Bu çalışmada CD4/CD8 oranının ilk tedaviye kadar geçen süre (TTFT) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkisini, oran değişikliğinin CD4 azalması veya CD8 artışından kaynaklanıp kaynaklanmadığını ve klasik KLL prognostik belirteçleriyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya KLL tanılı 73 hastada tanı sırasındaki periferik kan akım sitometri verilerinden CD4/CD8 oranı bakıldı. Ana analiz için literatürde tanımlanmış CD4/CD8 <1.0 eşik değeri kullanıldı ve 0.5 ile 2.0 arasında değişen on bir farklı eşik değeriyle duyarlılık analizi yapılmış; genel sağkalımla ilişkinin, incelenen tüm eşikler arasında en güçlü ve en anlamlı şekilde 1.0 kesim noktasında ortaya çıktığı (p=0.0069), bu değerin altına veya üstüne inildikçe (özellikle 0.5 ve 2.0'a yaklaşıldıkça) anlamlılığın kaybolduğu gözlenmiştir (p=0.107 ve p=0.596). Birincil sonlanım noktası TTFT, ikincil sonlanım noktası OS olarak belirlendi. CD4/CD8 oranındaki değişikliğin hücresel kaynağını değerlendirmek amacıyla mutlak CD4 ve CD8 sayıları hesaplandı ve CD4 <500/µL ile CD8 >900/µL eşikleri kullanıldı. Ayrıca CD4, CD8 ve toplam T-hücre sayıları malign B-hücre yüküne göre normalize edildi. CD4/CD8 oranının RAİ evresi, hemoglobin, trombosit, lökosit ve mutlak lenfosit sayıları, hastalık seyri boyunca hastane yatışı gerektiren veya 6 ay içinde ikiden fazla oral geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyonlar ile IGVH mutasyon durumu, FISH ve CD38 ekspresyonuyla ilişkisi değerlendirildi. KLL hücresinin Matutes/Moreau skoruna göre tipik/atipik immünfenotipi ile CD4/CD8 durumu birlikte analiz edildi. Kategorik değişkenler Fisher kesin testi, sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi, zamana bağlı sonlanımlar Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi, ayrıca tekdeğişkenli ve çokdeğikenli Cox regresyon yöntemi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** CD4/CD8 oranı değerlendirilebilen 73 hastada ortanca oran 1.42 (IQR 0.94–1.87) olup, 22 hastada (%30.1) CD4/CD8 <1.0 saptandı. CD4/CD8 <1.0 ve ≥1.0 grupları arasında tedavi gereksinimi (%36,4'e karşı %37,3; p=1.000) ve TTFT (log-rank p=0.404) açısından anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık CD4/CD8 <1.0 grubunda mortalite %22,7 (5/22), ≥1.0 grubunda %6,0 (3/50) olup OS anlamlı olarak daha kısa bulundu (log-rank p=0.0069). Duyarlılık analizinde sağkalım ilişkisinin 0.7–1.2 arasındaki eşiklerde korunduğu ve en güçlü ilişkinin yaklaşık 1.0 çevresinde ortaya çıktığı görüldü.

CD4/CD8 <1.0 olan 22 hastanın 15'inde (%68,2) oran bozukluğu esas olarak izole CD8 yüksekliğinden, dört hastada (%18,2) ise izole CD4 düşüklüğünden kaynaklanıyordu. Ölüm olayları sayısal olarak küçük olan CD4 yetersizliği grubunda orantısal olarak daha fazla gözlendi (%50, n=2); izole CD8 yüksekliği bulunan 15 hastanın yalnızca biri (%7, n=1) kaybedildi. Bununla birlikte alt grup sayılarının küçüklüğü nedeniyle bu gözlem hipotez oluşturucu niteliktedir.

Kohortumuzun kendi CD4 ve CD8 mutlak sayı dağılımından türetilen eşik değerleriyle (CD4 için alt çeyreklik, CD8 için üst çeyreklik) yapılan tanımlayıcı incelemede, CD4/CD8 oranı düşük olan hastalar arasında mortalitenin büyük ölçüde izole CD4 azalması olan alt grupta yoğunlaştığı, buna karşılık izole CD8 yüksekliği olan hastalarda hiç ölüm gözlenmediği dikkati çekmiştir. Bu bulgu, örneklem büyüklüğünün son derece kısıtlı olması nedeniyle (n=6) istatistiksel olarak sınanamamış olsa da kohortumuzdaki CD4/CD8 oranı-sağkalım ilişkisinin altında CD8 genişlemesinden çok CD4 azalmasının yatabileceğine işaret eden hipotez üretici bir gözlem olarak değerlendirilmiştir.

CD4/CD8 oranı, ne tedavi ihtiyacı ne de enfeksiyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 1e). Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon ve antibiyotik gerektiren enfeksiyon oranları, iki grup arasında sayısal olarak farklı görünse de (CD4/CD8<1.0 grubunda görece daha yüksek), örneklem büyüklüğü ve düşük olay sayısı nedeniyle bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 1).

Malign B-hücre yüküne göre normalize edilen CD4, CD8 ve toplam T-hücre oranları TTFT veya OS ile anlamlı ilişki göstermedi. CD4/CD8 <1.0 olan hastalarda RAİ evresi daha yüksek bulundu (ortanca 1'e karşı 0; p=0.007); ancak hemoglobin, trombosit, lökosit ve mutlak lenfosit sayıları açısından fark saptanmadı. CD4/CD8 oranı IGVH mutasyon durumu, yüksek riskli FISH anomalileri veya CD38 pozitifliğiyle ilişkili değildi. KLL hücresinin tipik/atipik immünfenotipi ile CD4/CD8 oranının birlikte değerlendirilmesi TTFT açısından ek bir risk ayrımı sağlamadı (Tablo 2).

**Sonuç:** CD4/CD8 oranı mevcut verilerle KLL'de tedavi başlama kriterlerini değiştirecek bir belirteç olarak değerlendirilmemelidir; nitekim çalışmamızda oran ile tedavi gereksinimi veya TTFT arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun yerine, rutin akım sitometrisi sırasında kolaylıkla elde edilebilen bu parametre, klasik tümör biyolojisi belirteçlerinden farklı olarak konağın immün durumuna ilişkin tamamlayıcı prognostik bilgi sağlayabilir. Bulgular daha büyük ve çok değişkenli analizlerin yapılabildiği kohortlarda doğrulanırsa, özellikle CD4/CD8 <1 ve mutlak CD4 düşüklüğü bulunan hastaların klinik risk değerlendirmesinde daha yakından izlenmesi ve bu hastalarda immün disfonksiyonun biyolojik mekanizmalarının

araştırılması için basit ve düşük maliyetli bir başlangıç belirteci olarak kullanılabilir.

KLL hastalarında tanı sırasındaki CD4/CD8 oranının <1 olması tedavi gereksinimi veya TTFT ile ilişkili olmamasına rağmen daha kısa genel sağkalımla ilişkili bulundu. Bu ilişkinin IGVH, FISH ve CD38 gibi tümöre içkin prognostik belirteçlerle örtüşmemesi, ancak hastalık evresiyle kısmen ilişkili olması, CD4/CD8 oranının lösemik klonun biyolojik özelliklerinden farklı bir **konak immün risk boyutunu** yansıtabileceğini düşündürmektedir. Oran bozukluğu çoğunlukla CD8 artışından kaynaklanmakla birlikte, olumsuz sağkalımın küçük bir CD4 yetersizliği alt grubunda yoğunlaşması ayrıca araştırılması gereken bir bulgudur.

CD4/CD8 oranının bağımsız prognostik değerinin daha büyük prospektif kohortlarda doğrulanması ve özellikle CD4 yetersizliği ile CD8 genişlemesinin PD-1, HLA-DR, CD57, TIGIT ve CMV durumu gibi parametrelerle birlikte incelenmesi, KLL'de konak immün riskinin daha ayrıntılı tanımlanmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Lenfositik Lösemi, CD4-CD8 Oranı, Prognostik Biyobelirteçler, Akım Sitometrisi

**Kaynaklar**

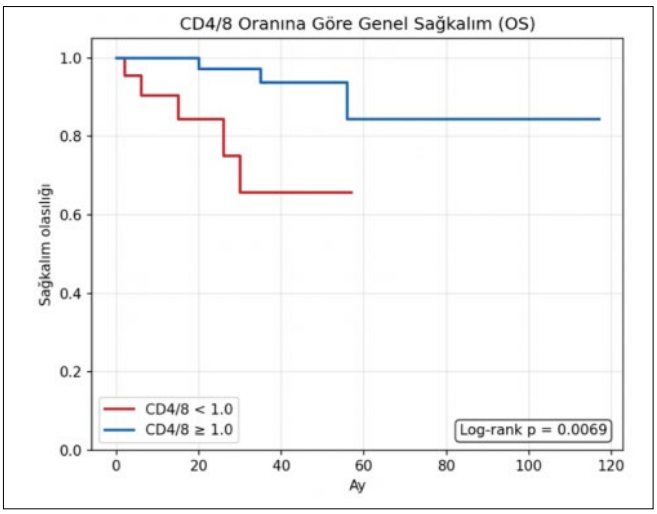
1. Wu J, Xu X, Lee EJ, Shull AY, Pei L, Awan F, Wang X, Choi JH, Deng L, Xin HB, Zhong W, Liang J, Miao Y, Wu Y, Fan L, Li J, Xu W, Shi H. Phenotypic alteration of CD8+ T cells in chronic lymphocytic leukemia is associated with epigenetic reprogramming. Oncotarget. 2016;7(26):40558-40570.
2. Gonzalez-Rodriguez AP, Contesti J, Huergo-Zapico L, Lopez-Soto A, Fernández-Guizán A, Acebes-Huerta A, et al. Prognostic significance of CD8 and CD4 T cells in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2010;51(10):1829-1836.
3. Seyithanoglu D, Sert EN, Ozbalak M, Mastanzade M, Erdem S, Yenerel MN. The effect of T-lymphocyte subgroups at diagnosis on the prognosis of chronic lymphocytic leukemia. Acta Haematol. 2025;148(6):618-627

Tablo 2. CD4/CD8 oranı gruplarına göre tümör yükü göstergeleri ve biyolojik risk belirteçler

| Değişken | CD4/CD8<1.0 (n=22) | CD4/CD8≥1.0 (n=51) | p-değeri |
|---|---|---|---|
| RAİ evresi, medyan (IQR) | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0.007 |
| Hemoglobin, g/dL, medyan (IQR) | 12.9 (11.2-14.3) | 13.1 (11.9-14.6) | 0.315 |
| Trombosit, /µL, medyan (IQR) | 196.500 (130.500-247.250) | 202.000 (178.000-239.500) | 0.467 |
| Lökosit, /µL, medyan (IQR) | 18.220 (13.908-31.575) | 22.800 (17.000-31.815) | 0.336 |
| Mutlak lenfosit, /µL, medyan (IQR) | 13.300 (9.050-27.965) | 16.200 (11.600-23.320) | 0.576 |
| IGVH mutant, n/N (%) | 4/9 (%44.4) | 11/19 (%57.9) | 0.689 |
| FISH yüksek risk, n/N (%) | 1/3 (%33.3) | 5/10 (%50.0) | 1.000 |
| CD38 pozitif, n/N (%) | 12/22 (%54.5) | 21/51 (%41.2) | 0.317 |

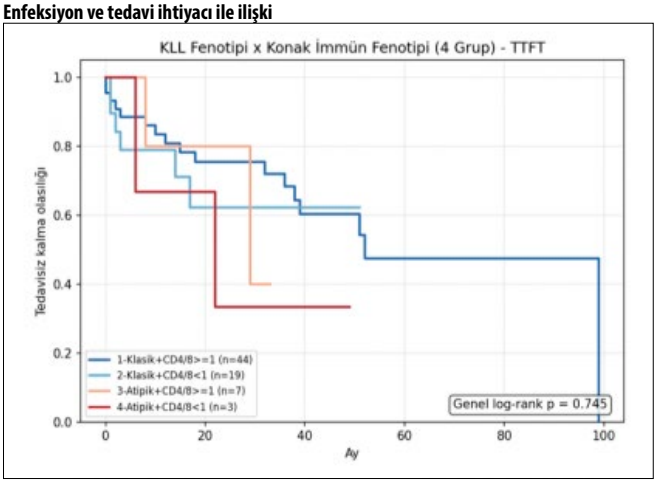
Tablo 1. Enfeksiyon ve Tedavi ihtiyacı ile ilişki

| Sonlanım | CD4/8<1.0 | CD4/8≥1.0 | p-değeri |
|---|---|---|---|
| Tedavi ihtiyacı | 8/22 (%36.4) | 19/51 (%37.3) | 1.000 |
| Tedaviye kadar geçen süre, ortanca | Ulaşılamadı (0-51) | 52 (0-99) | 0.404 |
| Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon | 2/22 (%9.1) | 3/51 (%5.9) | 0.634 |
| Antibiyotik gerektiren enfeksiyon | 6/22 (%27.3) | 11/51 (%21.6) | 0.764 |




**Şekil 1.** CD4/CD8 oranına göre (eşik <1.**0) genel sağkalım**

**Enfeksiyon ve tedavi ihtiyacı ile ilişki**




**Şekil 2.** KLL hücre fenotipi ile konak immün fenotipinin (CD4/CD8 durumu) birlikte değerlendirildiği dört grupta tedaviye kadar geçen süre

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-78** **Referans Numarası: 282**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### TEDAVİ DÖNEMİNİN ÖTESİNDE: LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SAĞKALIMIN BELİRLEYİCİLERİ

**Melis Bektaş[1], Güldane Cengiz Seval[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Selami Koçak Toprak[2]**

*[1]Gaziantep Dr Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Gaziantep, Türkiye*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OPKHN), relaps/refrakter Hodgkin lenfoma (HL) ve seçilmiş Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarında uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilen temel pekiştirme tedavisi yaklaşımlarından biridir. (1,2) Nakil sonrası sonuçlar; hastalık alt tipi, yaş, performans durumu, hastalık evresi ve özellikle nakil öncesi hastalık yanıtı gibi hasta ve hastalık özelliklerinden etkilenmektedir.(3) Son yıllarda kurtarma tedavilerinin çeşitlenmesi, yeni tedavilerin kullanıma girmesi ve nakil yaklaşımındaki gelişmeler OPKHN'e ulaşan hasta profili ve tedavi sonuçlarını değiştirmiş olabilir. (4) Bununla birlikte, gerçek yaşam verilerinde bu dönemsel değişikliklerin sağkalıma etkisi ve tedavi döneminin, değişen hasta özellikleri, kurtarma tedavi yaklaşımları ve nakil öncesi hastalık yanıtından bağımsız prognostik değeri yeterince açık değildir.

**Amaç:** Bu çalışmada, 2005–2023 yılları arasında lenfoma nedeniyle OPKHN uygulanan hastalarda dönemsel değişikliklerin, nakil öncesi tedavi

ve yanıt özelliklerinin ve klinik prognostik faktörlerin genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 2005–2023 yılları arasında tek merkezde R/R lenfoma nedeniyle OPKHN uygulanan 290 erişkin hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar nakil tarihine göre 2005–2014 ve 2015–2023 dönemlerine ayrıldı. Demografik ve hastalık özellikleri, performans durumu, nakil öncesi yanıt, CD34+ hücre dozu ve kurtarma tedavi yaklaşımları değerlendirildi. Kurtarma tedavilerindeki dönemsel değişim ve nakil öncesi tam remisyon (CR) ile ilişkileri incelendi. CR durumu tedavi sonu PET sonucu ile değerlendirildi.

OS, Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı; prognostik faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleriyle değerlendirildi. HL alt grubunda Brentuksimab vedotin (BV) kullanımında dönem etkisi, nakil öncesi CR ve OS ile ilişkisi ayrıca incelendi.

**Bulgular:** Toplam 290 hastanın 117'si (%40,3) HL, 173'ü (%59,7) NHL tanılıydı. 2015 sonrası dönemde OPKHN uygulanan hastaların daha ileri yaşta olduğu ve ≥60 yaş hasta oranının arttığı gözlendi. Kurtarma tedavilerinin dağılımı dönemler arasında belirgin olarak değişti (p<0,001). Kurtarma tedavi grupları ile nakil öncesi CR elde edilmesi arasında ilişki saptanırken, bu ilişki NHL hastalarında belirgindi fakat HL hastalarında gözlenmedi.

Tek değişkenli analizlerde yaş, lenfoma tipi, hastalık evresi, performans durumu ve nakil öncesi CR durumu OS ile ilişkiliydi. Çok değişkenli Cox analizinde ileri yaş, NHL tanısı, ileri evre, KPS <90 ve OPKHN öncesinde CR elde edilememesi bağımsız olarak daha kötü OS ile ilişkiliydi. Nakil öncesinde CR elde edilemeyen hastalarda ölüm oranı CR ile nakle giren hastalara göre %63 daha yüksekti (HR 1,63; %95 GA 1,13–2,34; p=0,009). Buna karşılık, nakil dönemi (HR 1,44; %95 GA 0,89-2,33; p=0,135) ve kurtarma tedavisi grubu (p=0,079) bağımsız OS belirleyicileri değildi.

Tüm hastaların medyan takip süresi 65,4 ay (%95 GA: 51,3-79,5), medyan PFS 30,2 ay (%95 GA: 18,3-42,1) ve medyan OS 45,5 ay (%95 GA: 29,5-61,4) idi. 2015-2023 döneminde medyan OS, 2005-2014 dönemine göre sayısal olarak daha uzun olmakla birlikte (60,2;42,8 ay), dönemler arasında anlamlı OS farkı saptanmadı (log-rank p=0,218).

HL alt grubunda PD-1 inhibitörleri nakil öncesi kullanımı saptanmadı ancak BV verilen hastalar vardı. BV, yalnızca 2015 sonrası dönemde kullanılmıştı ve hastaların %34,3'üne uygulanmıştı (p<0,001). BV alan hastaların nakil öncesi CR oranı sayıca daha yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmadı. BV kullanımı tek veya çok değişkenli analizde OS ile bağımsız olarak ilişkili değildi; ancak BV verilen hasta sayısının sınırlı olması bu analizin yorumunu kısıtlamaktadır.

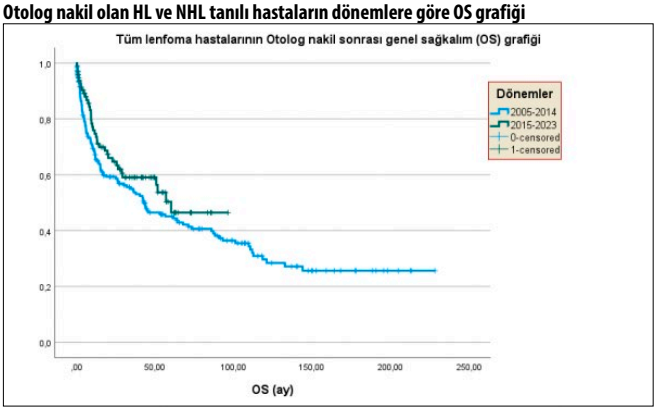
**Tartışma ve Sonuç:** Yaklaşık iki dekatlık süreçte OPKHN uygulanan lenfoma hastalarının kurtarma tedavi yaklaşımları belirgin olarak değişmiş olmakla birlikte, dönem etkisi ve kullanılan kurtarma tedavisi seçimi OS'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmedi. Buna karşılık yaş, lenfoma tipi, hastalık evresi, performans durumu ve özellikle nakil öncesi hastalık kontrolü uzun dönem sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak öne çıktı. Desai ve arkadaşlarının çok merkezli kohort çalışmasında benzer şekilde OPKHN öncesi pozitif PET sonucu daha düşük progresyon sonrası sağkalım ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. (4) Yakın zamanda yapılan bir başka çok merkezli retrospektif çalışma, OPKHN öncesinde BV/nivolumab veya tek başına PD-1 inhibitörü alan hastaların, platin bazlı kemoterapi alan hastalara kıyasla tek değişkenli analizde üstün PFS gösterdiğini ortaya koymuştur. (5) Bu bulgular, değişen tedavi yaklaşımlarına rağmen OPKHN öncesinde CR elde edilmesinin uzun dönem sonuçlar açısından önemini koruduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** lenfoma, otolog periferik kök hücre nakli

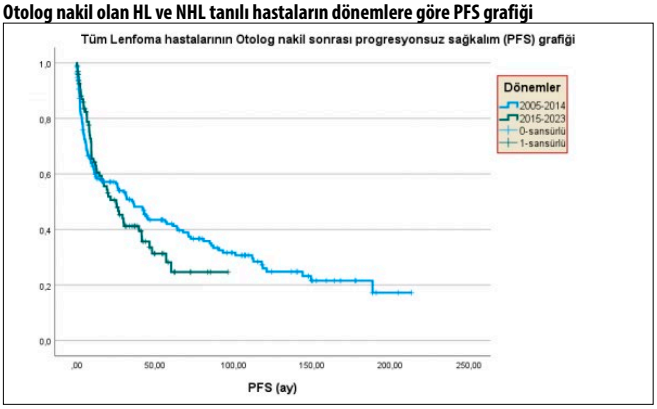
**Kaynaklar**

1. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(34):5074-5080.
2. Berning P et al (2024) Hematopoietic stem cell transplantation for DLBCL: a report from the European society for blood and mar¬row transplantation on more than 40,000 patients over 32 years. Blood Cancer J 14:106
3. Epperla N et al (2023) ASTCT clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in diffuse large B cell lymphoma. Transpl Cell Ther 29:548–555
4. Desai SH, Spinner MA, David K, et al. Checkpoint inhibitor-based salvage regimens prior to autologous stem cell transplant improve event-free survival in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2023;98(3):464-471.
5. Desai SH, Spinner MA, David KA, et al. Novel salvage regimens lead to better response and survival in relapsed refractory classic Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant [abstract]. Blood. 2021; 138(suppl 1):878.

**Otolog nakil olan HL ve NHL tanılı hastaların dönemlere göre OS grafiği**




**Otolog nakil olan HL ve NHL tanılı hastaların dönemlere göre PFS grafiği**




**Otolog nakil olan HL ve NHL tanılı hastaların dönemlere göre demografik verileri**

| DEMOGRAFİK VERİLER | 2005-2014 | 2015-2023 | p değeri |
|---|---|---|---|
| Nakil sayı (%) | 193 (66.6) | 97 (33.4) | |
| Yaş medyan, aralık | 41 (28–52) | 48 (31–60) | 0.007 |
| ≥60 n, (%) | 23 (11.9) | 26 (26.8) | 0.001 |
| <60 n, (%) | 71 (73.2) | 170 (88.1) | |
| Cinsiyet (%) | | | 0.8 |
| K= n, (%) | 79 (40.9) | 41 (42.3) | |
| E= n, (%) | 114 (59.1) | 56 (57.7) | |
| Lenfoma tipi (%) | | | 0.3 |
| HL | 82 (42.5) | 35 (36.1) | |
| NHL | 111 (57.5) | 62 (63.9) | |
| Evre (%) | | | 0.078 |
| 1-2 | 62 (32.5) | 20 (22.2) | |
| 3-4 | 129 (67.5) | 70 (77.8) | |
| Karnofsky PS (%) | | | <0.001 |
| ≥90 | 135 (71.8) | 14 (14.4) | |
| <90 | 53 (28.2) | 83 (85.6) | |
| B semptom (%) | | | <0.001 |
| Var | 75 (38.9) | 19 (19.6) | |
| Yok | 118 (61.1) | 78 (80.4) | |

**Otolog nakil olan HL ve NHL tanılı hastaların dönemlere göre demografik verileri**

| | | | |
|---|---|---|---|
| CD34×10⁶/kg<br>Medyan (aralık) | 5,45<br>(4,00-8,29) | 6,42<br>(5.10–8.39) | 0.053 |
| Nakil öncesi CR (%)<br>Var<br>Yok | <br>77 (62.6)<br>116 (69.5) | <br>46 (37.4)<br>51 (30.5) | 0.22 |
| Kurtarma Tedavisi n, (%) | | | <0,001 |
| Platin bazlı | 151 (79.5) | 33 (34) | |
| Gemsitabin bazlı | 9 (4.7) | 37 (38.1) | |
| Diğer | 30 (15.8) | 27 (27.8) | |
| HL N=117, Otolog öncesi BV n,(%)<br>Var<br>Yok | <br>0<br>79 (100) | <br>12 (34,3)<br>23 (65.7) | <0,001 |

Tablo 2. Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

| Değişken (karşılaştırma) | Tek değişkenli HR (%95 GA) | p | Çok değişkenli HR (%95 GA) | p |
|---|---|---|---|---|
| Nakil dönemi: 2005–2014 vs 2015–2023 | 1,26 (0,87–1,84) | 0,219 | 1,44 (0,89–2,33) | 0,135 |
| Yaş: <60 vs ≥60 | 0,47 (0,32–0,69) | <0,001 | **0,62 (0,39–0,98)** | **0,042** |
| Lenfoma tipi: HL vs NHL | 0,56 (0,39–0,78) | 0,001 | **0,62 (0,42–0,93)** | **0,020** |
| Evre: erken vs ileri | 0,55 (0,37–0,81) | 0,003 | **0,58 (0,39–0,88)** | **0,011** |
| KPS: <90 vs ≥90 | 1,42 (1,03–1,97) | 0,034 | **1,64 (1,07–2,53)** | **0,024** |
| OPKHN öncesi: CR yok vs CR | 1,64 (1,19–2,29) | 0,004 | **1,63 (1,13–2,34)** | **0,009** |
| **Kurtarma tedavileri** | – | **0,066** | – | **0,079** |
| Grup 1 vs Grup 3 | 1,16 (0,78–1,72) | 0,469 | 1,38 (0,86–2,20) | 0,179 |
| Grup 2 vs Grup 3 | 0,59 (0,31–1,12) | 0,107 | 0,71 (0,35–1,43) | 0,334 |

OS etkileyen bağımsız prognostik faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde gösterildi. Nakil dönemi OS etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmedi ancak yaş, lenfoma tipi, hastalık evresi, performans durumu ve OPKHN öncesi hastalık yanıtı uzun dönem sağkalım ile ilişkiliydi.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-79** **Referans Numarası: 634**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### TÜRKİYE'DE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ YÖNETİMİNDE BİYOBELİRTEÇLERE ERİŞİM, TEDAVİ TERCİHLERİ VE GERÇEK YAŞAM KISITLILIKLARI: ULUSAL ANKETİN ÖN SONUÇLARI

**Selin Küçükyurt Kaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Emel İşleyen[3], Zafer Serenli Yeğen[4], Meral Uluköylü Mengüç[5], Deniz Gören[6]**

*[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın*
*[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[4]Özel Doruk Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa*
*[5]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[6]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

**Giriş ve Amaç:** Kronik lenfositer lösemide (KLL) tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesiyle del(17p), *TP53* mutasyonu ve *IGHV* mutasyon durumu gibi biyolojik belirteçlerin tedavi öncesinde değerlendirilmesi, klinik karar sürecinin temel bileşenlerinden biri hâline gelmiştir. Ancak moleküler/sitogenetik testlere erişim, sonuçlanma süreleri, merkezlerin altyapısı ve ilaçların geri ödeme koşulları klinik uygulamada farklılıklara yol açabilmektedir. Bu çalışmada, Türkiye'de KLL hastalarını izleyen hematoloji hekimlerinin testlere erişim ve test isteme pratikleri ile tedavi tercihlerinin değerlendirilmesi; test erişimi, ilaç temini ve geri ödemeyle ilişkili güçlüklerin ortaya konması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu web tabanlı, ulusal, kesitsel ve tanımlayıcı anket çalışmasına 2026 yılında KLL hastalarının izlem ve tedavisinde görev alan hematoloji yan dal uzmanlık öğrencileri ve hematoloji uzmanları katıldı. Yirmi sekiz soruluk ankette katılımcı ve merkez özelliklerinin yanı sıra biyobelirteçlere erişim; testlerin uygulanma zamanı, sonuçlanma süresi, nüks/progresyonda tekrarlanması ve erişim engelleri sorgulandı. Tedavi tercihleri, *IGHV* mutasyon durumu ile *TP53* mutasyonu/del(17p) varlığına dayalı klinik senaryolar üzerinden incelendi. Ayrıca BTK inhibitörü seçimi, venetoklaks doz artırımı sürecindeki lojistik gereklilikler, obinutuzumaba erişim ve geri ödeme koşullarının tedavi kararlarına etkisi değerlendirildi. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu.

**Bulgular:** Ankete toplam 114 hekim katıldı. En yüksek katılım Ankara (%27,7) ve İstanbul'dan (%21,4) sağlandı; katılımcıların %71,4'ü Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde çalışırken Doğu Anadolu yalnızca Elazığ'dan bir, Güneydoğu Anadolu ise dört katılımcıyla temsil edildi. Katılımcıların %46,5'i beş yıldan kısa, %34,2'si 5–10 yıllık hematoloji deneyimine sahipti. Hekimlerin %52,6'sı eğitim ve araştırma/şehir, %31,6'sı üniversite hastanelerinde görev yapıyor; yarısı 100'den fazla KLL hastasının izlendiği merkezlerde çalışıyordu.

İlk basamak tedavi öncesinde rutin değerlendirme olanağı del(17p) FISH için %92,7, standart KLL FISH paneli için %91,7, kromozom analizi için %87,2, *TP53* mutasyon analizi için %82,6 ve *IGHV* mutasyon analizi için %75,2 iken, geniş yeni nesil dizileme paneli için %47,7'de kaldı. *TP53*/del(17p) değerlendirmesini ilk tedavi gereksinimi ortaya çıktığında yapanların oranı %82,5, tanıda yapanların oranı %44,7 ve progresyonda yapanların oranı %48,2 idi. Nüks/progresyonda veya yeni tedavi basamağı öncesinde del(17p)/*TP53* değerlendirmesini her zaman ya da çoğu zaman tekrarlayanların oranı %86,7'ydi. *TP53* mutasyon analizinde kullanılan yöntemler merkezler arasında heterojendi ve katılımcıların %18,6'sı bu testin merkezlerinde yapılmadığını bildirdi.

Katılımcıların %65,5'i *TP53*/*IGHV* testlerinin sonuçlanma süresinin 15 gün veya daha uzun olduğunu belirtti. Test gecikmesi veya teste erişilememesi nedeniyle gerekli sonuçlar görülmeden tedaviye sık ya da bazen başlandığını bildirenlerin oranı %58,8'di. Başlıca erişim engelleri uzun sonuçlanma süresi (%64,9), testin merkezde yapılamaması (%40,4), finansman/geri ödeme sorunları (%23,7) ve numune gönderimine ilişkin lojistik güçlüklerdi (%20,2).

İlk basamak tedavi seçimini en fazla etkileyen faktörler *TP53* mutasyonu/del(17p) varlığı (%93,0), ilaç erişimi/geri ödeme koşulları (%67,5) ve komorbiditelerdi (%65,8). *TP53* bozukluğu bulunmayan hastalarda *IGHV* mutasyon durumunun tedavi seçimini belirgin veya kısmen etkilediğini bildirenlerin oranı %88,6'ydı. *IGHV* mutasyonlu hastalarda sınırlı süreli venetoklaks-obinutuzumab ile bireyselleştirilmiş yaklaşım eşit oranda (%36,0) tercih edilirken kemoimmünoterapi %24,6 oranında önceliklendirildi. *IGHV* mutasyonu bulunmayan hastalarda sınırlı süreli venetoklaks-obinutuzumab %48,7 ile en sık tercih edilen yaklaşım olurken kemoimmünoterapi tercihi %8,8'e geriledi. *TP53* mutasyonu ve/veya del(17p) varlığında katılımcıların %64,0'ı sürekli BTK inhibitörünü, %19,3'ü sınırlı süreli venetoklaks-obinutuzumabı tercih etti. İkinci kuşak BTK inhibitörlerini her zaman veya uygun hastalarda ibrutinibe tercih edenlerin oranı %88,6'ydı.

Katılımcıların önceliklendirdiği başlıca tedavi hedefleri genel sağkalımı uzatmak (%69,6), yaşam kalitesini korumak (%57,4), tedavisiz dönem sağlamak (%55,7) ve toksisiteyi azaltmaktı (%53,0). Derin yanıt/MRD negatifliği sağlamak ve sınırlı süreli tedavi kullanmak katılımcıların %27,8'i tarafından öncelikli hedefler arasında gösterildi. Venetoklaks doz artırımı dönemindeki lojistik gerekliliklerin tedavi seçimini sık veya bazen etkilediğini belirtenlerin oranı %58,4'tü. Katılımcıların %33,9'u obinutuzumaba erişimde sık veya zaman zaman sorun yaşadığını, %41,6'sı infüzyon ilişkili reaksiyon riski ve gözlem/yatış gereksiniminin tedavi tercihini sık veya bazen etkilediğini bildirdi. Erişim veya geri ödeme kısıtlaması bulunmaması durumunda tedavi tercihlerinin belirgin olarak ya da bazı hastalarda değişeceğini belirtenlerin oranı %96,5'ti. Katılımcıların %87,7'si mevcut geri ödeme koşullarının optimal tedavi seçimini kısıtladığını, %63,2'si en fazla güçlüğün ilk basamakta yaşandığını belirtti. Moleküler testlere daha hızlı ve standart erişimin tedavi pratiğini belirgin veya kısmen değiştireceğini bildirenlerin oranı %89,5'ti. Öncelikli iyileştirme alanları geri ödeme koşulları (%68,4), *IGHV* testine erişim (%50,0), hedefe yönelik tedavilere erişim (%42,1), *TP53* testine erişim ve test sonuçlanma süreleriydi (her biri %40,4).

**Sonuç:** Bu ulusal anket, Türkiye'de KLL tedavisinde biyolojik risk temelli yaklaşımın büyük ölçüde benimsendiğini; ancak testlerin zamanında sonuçlanmaması, erişimdeki merkezler arası farklılıklar ve geri ödeme kısıtlamalarının bu yaklaşımın klinik uygulamaya tam olarak yansıtılmasını engellediğini göstermektedir. Hekimlerin önemli bir bölümünün moleküler sonuçlar görülmeden tedaviye başlamak zorunda kalması ve neredeyse tamamının erişim kısıtlamaları olmadığında tercihlerinin değişeceğini belirtmesi, kılavuz önerileri ile günlük uygulama arasındaki boşluğu ortaya koymaktadır. Tedavi tercihlerinin *TP53*/del(17p) ve *IGHV* durumuna göre değişmesi, *IGHV* mutasyon durumunun ilk tedavi öncesinde bir kez; *TP53* mutasyonu ve del(17p)'nin ise her yeni tedavi basamağı öncesinde değerlendirilmesinin önemini desteklemektedir. Ulusal test algoritmalarının standardize edilmesi, klinik karar zamanlamasıyla uyumlu sonuç sürelerinin sağlanması, referans laboratuvar ağlarının güçlendirilmesi ve geri ödeme politikalarının biyolojik risk sınıflamasıyla uyumlu hâle getirilmesi, KLL bakımında kaliteyi ve tedaviye erişimde eşitliği artıracak temel adımlardır.

**Anahtar kelimeler:** kronik lenfositer lösemi; anket çalışması; moleküler testler; TP53 mutasyonu; del(17p); IGHV mutasyon durumu; hedefe yönelik tedaviler; tedaviye erişim; geri ödeme.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

### SS-80 Referans Numarası: 268

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA PD-1 İNHİBİTÖRÜ BAŞARISIZLIĞI SONRASI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE KLİNİK SONUÇLARI

**Fatma Keklik Karadağ[1], Fatma Aykaş[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Süreyya Yiğit Kaya[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Güray Saydam[1], Volkan Karakuş[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye*
*[3]İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[4]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1) inhibitörleri, relaps/refrakter klasik Hodgkin lenfoma (R/R HL) hastalarının tedavisinde standart seçeneklerden biri haline gelmiştir. Bununla birlikte, PD-1 inhibitörü tedavisi sonrasında hastalık progresyonu gelişen hastaların optimal yönetimi halen net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, PD-1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların gerçek yaşam verilerinin, özellikle PD-1 inhibitörü başarısızlığı sonrasında uygulanan kurtarma tedavilerine odaklanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metot:** Bu çok merkezli retrospektif çalışmaya, üç farklı merkezde nivolumab tedavisi sırasında yanıtsızlık gelişen 20 R/R HL hastası dahil edildi. Demografik, klinik, patolojik, tedavi ve sağkalım verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Birincil sonlanım noktası, PD-1 inhibitörü başarısızlığı sonrasında uygulanan kurtarma tedavilerinin etkinliğiydi. İkincil sonlanım noktaları ise PD-1 inhibitörüne yanıt, genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve PD-1 tedavisi sonrası uygulanan tedavi stratejilerinin özelliklerinin değerlendirilmesini içeriyordu.

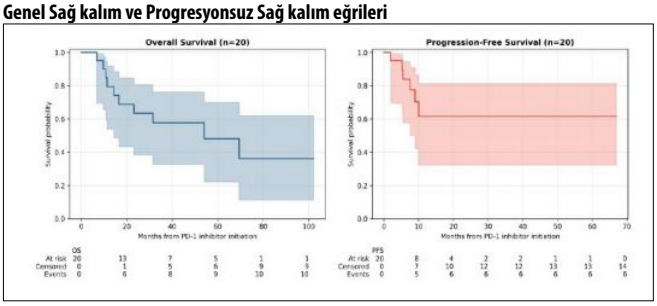
**Bulgular:** Çalışmaya medyan yaşı 30,5 yıl (aralık, 18–80) olan 20 hasta (%80 erkek) dahil edildi. On dört hasta (%70) daha önce otolog hematopoietik kök hücre nakli (oto-HSCT), 8 hasta (%40) ise allojenik HSCT (allo-HSCT) geçirmişti. Nivolumab öncesinde uygulanan tedavi basamaklarının medyan sayısı 3'tü (aralık, 0–5). PD-1 inhibitörü tedavisi ile genel yanıt oranı (ORR) %50 olarak bulundu; hastaların %35'inde tam yanıt (CR), %15'inde kısmi yanıt (PR) elde edildi. Medyan OS 54,1 ay olup, 12, 24 ve 36 aylık OS oranları sırasıyla %79,4, %63,5 ve %57,8 idi. PD-1 tedavisi sırasındaki PFS oranı 36 aya kadar %61,5 düzeyinde stabil kaldı.

PD-1 inhibitörü başarısızlığı sonrasında salvage tedavi uygulanabilen 19 hastada ORR %78,9 olarak bulundu (9 CR, 6 PR). Bendamustin monoterapisi ve vorinostat + everolimus kombinasyonlarının her ikisinde de ORR %100 iken, brentuksimab vedotin + bendamustin kombinasyonunda ORR %60 olarak saptandı. Hastalık kontrolü, 7 hastada transplantasyona köprüleme olanağı sağladı; bunların 6'sına oto-HSCT, 1'ine ise allo-HSCT uygulandı.

**Sonuç:** PD-1 inhibitörü tedavisi sonrasında progresyon gelişen R/R HL hastalarında, standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu gerçek yaşam kohortunda, PD-1 inhibitörü başarısızlığı sonrasında uygulanan tedaviler yüksek yanıt oranı sağlamış ve bazı hastalarda hastalık kontrolünü transplantasyona köprü oluşturacak düzeyde sürdürmüştür. Özellikle brentuksimab vedotin ve mTOR inhibitörü temelli yaklaşımlar umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu bulgular, PD-1 inhibitörü sonrası uygun kurtarma tedavisi seçimiyle hastaların yeniden yanıt elde edebileceğini ve transplantasyon gibi potansiyel olarak küratif tedavilere ulaştırılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, tedavi seçeneklerinin heterojenliği ve çalışmanın küçük örneklemli retrospektif yapısı nedeniyle, bu bulguların daha geniş prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma, immün kontrol noktası inhibitörleri, kurtarma tedavileri

**Genel Sağ kalım ve Progresyonsuz Sağ kalım eğrileri**




**PD-1 inhibitörüne yanıt durumlarına göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması**

| Özellik | Yanıt verenler (CR+PR), n=10 | Yanıt vermeyenler (SD+PD), n=10 |
|---|---|---|
| Medyan yaş, yıl (aralık) | 46 (18–80) | 23 (21–73) |
| Erkek cinsiyet, n (%) | 7 (70) | 9 (90) |
| Evre III–IV, n (%) | 7 (70) | 7 (70) |
| B semptomları, n (%) | 3 (30) | 7 (70) |
| Ekstranodal tutulum, n (%) | 1 (10) | 2 (20) |
| Kemik iliği tutulumu, n (%) | 2 (20) | 4 (40) |
| Bulky hastalık, n (%) | 3 (30) | 5 (50) |
| PD-1 inhibitörü öncesi medyan tedavi basamağı sayısı | 3 | 3,5 |
| Önceden otolog HSCT, n (%) | 5 (50) | 9 (90) |
| Önceden allojenik HSCT, n (%) | 3 (30) | 5 (50) |

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

### SS-81 Referans Numarası: 492

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 4*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### SARS-COV-2 İLE İLİŞKİLİ T-HÜCRE RESEPTÖRLERİ TÜMÖR-REAKTİF DİZİ UZAYIYLA ÖRTÜŞÜR: VİRÜSE-ÖZGÜ SEÇİLİM DEĞİL, PAYLAŞILAN PUBLİC ANTİVİRAL REPERTUAR ÖZELLİĞİ, İN-SİLİKO BİR FALSİFİKASYON ANALİZİ

**Hilmi Erdem Gözden[1]**

*[1]Tc Sbü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş ve Amaç:** SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hematolojik malignitelerde (klasik Hodgkin lenfoma, NK-hücreli lenfoma) spontan/geçici gerileme bildirilmiş; bu, enfeksiyonun tümöre yönelik, hücresel-tedavi (CAR/TCR) benzeri antijen-tanıma özelliği taşıyan endojen reseptörleri harekete geçirebileceği hipotezini doğurmuştur. Böyle bir testteki temel karıştırıcı, repertuar *public*'liğidir: yüksek üretilme-olasılıklı (yüksek-Pgen) TCR'ler yakınsak rekombinasyonla bireyler arasında tekrarlayarak

antijen-güdümlü paylaşımı taklit eder. Bu hipotezin T-hücre kolunu, Pgen'i kontrol eden ve viral karşılaştırıcı içeren açık bir falsifikasyon çerçevesinde sınadık.

**Yöntem:** Antijen-doğrulanmış SARS-CoV-2 TCRβ (VDJdb skor ≥1; n=896), viral karşılaştırıcılar (influenza n=1.782; CMV n=1.274; EBV n=554) ve OLGA Pgen-kalibreli ile uzunluk-eşli rastgele null repertuarları kullanıldı. Tümör-reaktif referans sınıflarıyla (melanom n=216; neoantijen n=894; açıkça güçsüz heme-ilişkili sınıf n=12) örtüşme, üç bağımsız kanıt katmanında (tam CDR3, TCRdist3 komşuluğu, yerel motif) ayrı ayrı ölçüldü. Çıkarım Pgen-kalibreli permütasyon (10.000), Benjamini-Hochberg FDR ve kat-zenginleşme ile yapıldı; belirleyici COVID-karşılaştırıcı kıyası boyut-, CDR3-uzunluğu- ve Pgen-eşli viral karşılaştırıcılarla (influenza/CMV n=896, EBV n=554; 1.000 yeniden örnekleme) tekrarlandı.

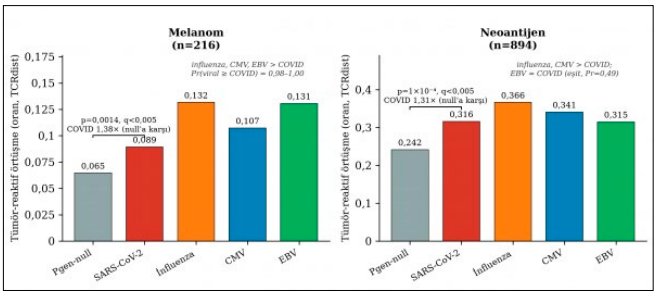
**Bulgular:** SARS-CoV-2 TCR'leri, bilgilendirici TCRdist katmanında her iki güçlü sınıfta Pgen-null'ın anlamlı üzerinde örtüştü (melanom 1,38 kat, p=0,0014, q=0,004; neoantijen 1,31 kat, $p=1\times10^{-4}$, q<0,001) ancak influenza karşılaştırıcısını hiçbir güçlü kıyasta aşmadı (COVID/influenza 0,56-0,72). Influenza referansları içsel olarak daha public'ti (ortanca $\log_{10}$Pgen −8,53'e karşı −8,86). Bu sıralama boyut/uzunluk/Pgen farkının artefaktı değildi: boyut-eşli influenza 1.000 yeniden örneklemenin tamamında COVID'i aştı [Pr=1,000], CMV COVID'i aştı, EBV neoantijende COVID ile eşitlendi; sıralama HLA-A*02:01 boyut-eşli altgrupta ve V/J-dahil tam TCRdist'te de korundu. Gözlenen repertuarın %91,6'sı tekil (singleton) klonotipti.

**Sonuç:** SARS-CoV-2 ile ilişkili TCR'ler tümör-reaktif uzaya rekombinasyon temelinin üzerinde ulaşır, ancak bu SARS-CoV-2'ye özgü seçilim değil, influenza/CMV/EBV ile paylaşılan public antiviral TCR-uzayının bir özelliğidir. Analiz, klonal genişlemiş/aktive efektör bölmeyi değil bulk/public repertuar vekilini test ettiğinden, biyolojik hipotez çürütülmemiş; öngörülen public-repertuar vekili, sınanan veri ve çerçevede desteklenmemiştir. Kesin değerlendirme, SARS-CoV-2 maruziyeti sonrası hematolojik malignite hastalarında eşli tek-hücre RNA/TCR verisi gerektirir. İşlevsel tümör-reaktivite iddia edilmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** T-hücre reseptörü repertuarı; üretilme olasılığı (Pgen); public TCR; SARS-CoV-2; tümör antijenleri; heterolog bağışıklık; hücresel tedavi; in-siliko immünogenomik

**Kaynaklar**

1. Grifoni A, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 in humans with COVID-19 and unexposed individuals. Cell. 2020;181:1489-1501. PMID:32473127.
2. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021;184:861-880. PMID:33497610.
3. Venturi V, et al. Sharing of T cell receptors in antigen-specific responses is driven by convergent recombination. PNAS. 2006;103:18691-18696. PMID:17130450.
4. Sethna Z, et al. OLGA: fast computation of generation probabilities of B- and T-cell receptor sequences and motifs. Bioinformatics. 2019;35:2974-2981. PMID:30657870.
5. Marcou Q, et al. High-throughput immune repertoire analysis with IGoR. Nat Commun. 2018;9:561. PMID:29422654.
6. Dash P, et al. Quantifiable predictive features define epitope-specific T cell receptor repertoires. Nature. 2017;547:89-93. PMID:28636592.
7. Mayer-Blackwell K, et al. TCR meta-clonotypes for biomarker discovery with tcrdist3: public HLA-restricted SARS-CoV-2 TCR clusters. eLife. 2021;10:e68605. PMID:34845983.
8. Glanville J, et al. Identifying specificity groups in the T cell receptor repertoire. Nature. 2017;547:94-98. PMID:28636589.
9. Huang H, et al. TCR clustering with GLIPH2 and genome-wide antigen screening. Nat Biotechnol. 2020;38:1194-1202. PMID:32341563.
10. Shugay M, et al. VDJdb: a curated database of T-cell receptor sequences with known antigen specificity. Nucleic Acids Res. 2018;46:D419-D427. PMID:28977646.
11. Goncharov M, et al. VDJdb in the pandemic era: TCRs specific for SARS-CoV-2. Nat Methods. 2022;19:1017-1019. PMID:35970936.
12. Zhou W, et al. NeoTCR: a database of functional neoantigen-specific TCR sequences. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2025;23:qzae010. PMID:39436255.
13. COMBAT Consortium. A blood atlas of COVID-19 defines hallmarks of disease severity and specificity. Cell. 2022;185:916-938. PMID:35216673.
14. Bieberich F, et al. A single-cell atlas of lymphocyte adaptive immune repertoires in convalescent COVID-19 patients. Front Immunol. 2021;12:701085. PMID:34322127.
15. Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2021;192:415. PMID:33386647.
16. Pasin F, et al. Oncolytic effect of SARS-CoV-2 in a patient with NK lymphoma. Acta Biomed. 2020;91:e2020047. PMID:32921739.
17. Welsh RM, Selin LK. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. Nat Rev Immunol. 2002;2:417-426. PMID:12093008.
18. Rubelt F, et al. AIRR Community recommendations for sharing immune-repertoire sequencing data. Nat Immunol. 2017;18:1274-1278. PMID:29144493.
19. June CH, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science. 2018;359:1361-1365. PMID:29567707.
20. Sewell AK. Why must T cells be cross-reactive? Nat Rev Immunol. 2012;12:669-677. PMID:22918468.




**Şekil 1.** SARS-CoV-2 TCR'leri tümör-reaktif uzaya Pgen-null'ın üzerinde örtüşür (melanom 1,38×, p=0,0014; neoantijen 1,31×, $p=1\times10^{-4}$), ancak influenza/CMV/EBV'yi aşmaz — virüse-özgü değil, paylaşılan public antiviral örüntü.

**Tablo 1.** Tümör-reaktif TCR örtüşme oranları (TCRdist): SARS-CoV-2, Pgen-null ve boyut-/uzunluk-/Pgen-eşli viral karşılaştırıcılar. COVID null'ın üzerinde, viral karşılaştırıcıların altında.

| Tümör sınıfı | Pgen-null | SARS-CoV-2 | COVID/null (p; q) | Influenza | CMV | EBV | COVID - viral |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Melanom (n=216) | 0,065 | 0,089 | 1,38× p=0,0014, q=0,004 | 0,132 | 0,107 | 0,131 | hepsinin altında Pr(viral≥COVID)=0,98-1,00 |
| Neoantijen (n=894) | 0,242 | 0,316 | 1,31× p=1×10⁻⁴, q<0,001 | 0,366 | 0,341 | 0,315 | influenza/CMV altında; EBV eşit (Pr=0,49) |

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-82** **Referans Numarası: 532**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE GÜNCEL RİSK MODELLERİNE KATKISI

**Arda Bayar[1], Muhammed Fatih Kırcalı[2], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Rana Berru Özince[1], Semih Özerol[1], İdil Pekpergel[1], Şevval Tekin[3], Elif Sakcı[1], Fatma Arıkan[1], Pınar Ata[4], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Marmara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü*
*[4]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**Giriş:** IPSS-M, Miyelodisplastik Sendrom (MDS) hastalarında risk değerlendirmesine önemli katkı sağlamış olmakla birlikte, kemik iliği mikroçevresine ilişkin prognostik özellikler güncel risk modellerinde yeterince temsil edilmemektedir. DSÖ 2022 sınıflamasında kemik iliği fibrozisi bağımsız bir olumsuz prognostik özellik olarak kabul edilmesine rağmen, güncel prognostik skorlama sistemlerinde yer almamaktadır. Bu çalışmada, kemik iliği fibrozisinin mevcut risk modellerinden bağımsız prognostik değerini ve risk sınıflandırmasına sağlayabileceği ek katkıyı değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif kohort çalışmasına 2015-2025 yılları arasında MDS tanısı alan 130 hasta dahil edildi. Orta-ağır derecede kemik iliği fibrozisi (MF-2/3) bulunan hastaların klinik ve genomik özellikleri, fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi bulunan (MF-0/1) hastalarla karşılaştırıldı.

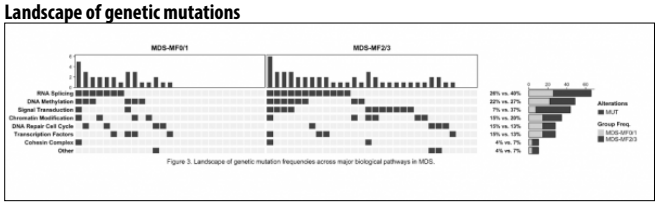
**Bulgular:** Kırk dokuz hastada (%37,6) MF-2/3 saptandı. Bu grupta erkek hasta oranı ve kemik iliği blast oranları daha yüksekti. Hedefe yönelik dizileme analizinde sinyal ileti yolaklarıyla ilişkili mutasyonlar MF-2/3 grubunda anlamlı olarak daha sık saptandı (%37'ye karşı %7,4; p=0,011). Ortanca genel sağkalım MF-2/3 bulunan hastalarda belirgin olarak daha kısaydı (19 aya karşı 72 ay; p<0,001). Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde MF-2/3, hem IPSS-R'ye (HR 2,14; p=0,015) hem de IPSS-M'ye (HR 3,37; p=0,021) göre düzeltme yapıldıktan sonra genel sağkalım açısından

bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak bulundu. Fibrozisin olumsuz prognostik etkisi, kemik iliği blast oranı <%5 olan hastalarda (HR 2,22; p=0,014) ve düşük riskli IPSS-M alt gruplarında (HR 4,73; p=0,011) da devam etti. Fibrozis derecesinin risk modellerine eklenmesi, optimizm açısından düzeltilmiş C-indeksini IPSS-R için 0,734'ten 0,785'e (p=0,013), IPSS-M için ise 0,767'den 0,810'a (p=0,009) yükseltti.

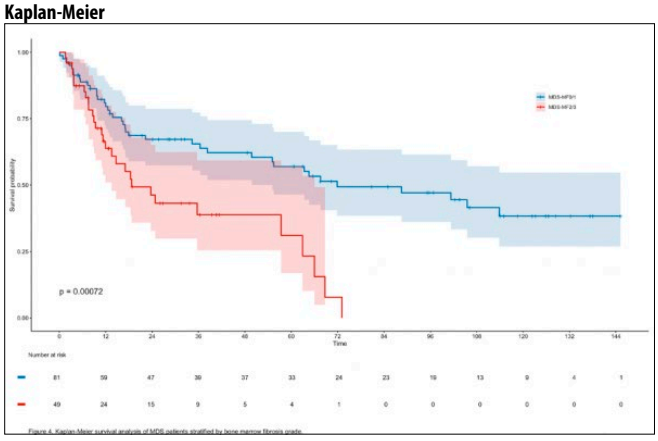
**Sonuç:** Orta-ağır derecede kemik iliği fibrozisi, MDS'de güncel risk modellerinin tam olarak yansıtamadığı, olumsuz klinik seyirle ilişkili bir fenotipi göstermektedir. Kemik iliği fibrozisinin prognostik değerlendirmeye dahil edilmesi, özellikle mevcut modellerle düşük riskli olarak sınıflandırılan hastalarda risk ayrımını iyileştirebilir ve IPSS-M'nin prognostik performansına ek katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Miyelodisplastik Sendrom, Kemik İliği Fibrozisi, Prognoz, Genel Sağkalım, Risk Sınıflandırması

**Landscape of genetic mutations**




**Kaplan-Meier**




**C-index**

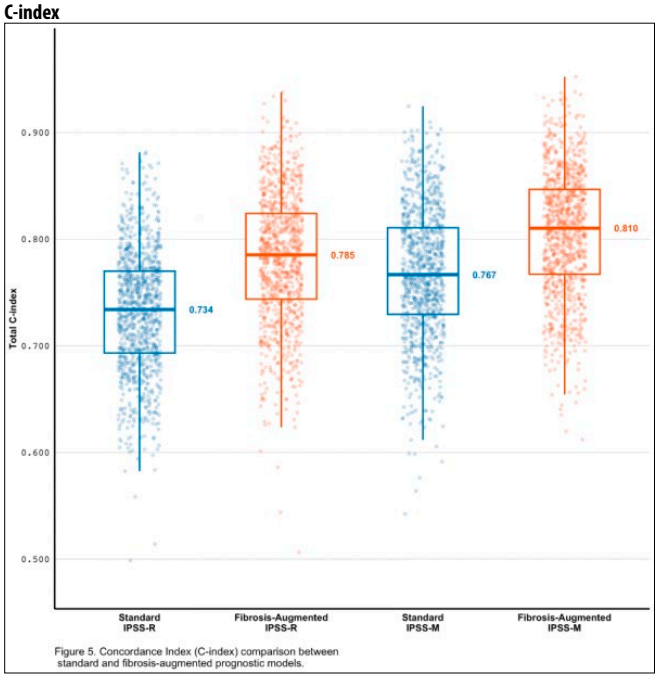



Figure 5. Concordance Index (C-index) comparison between standard and fibrosis-augmented prognostic models.

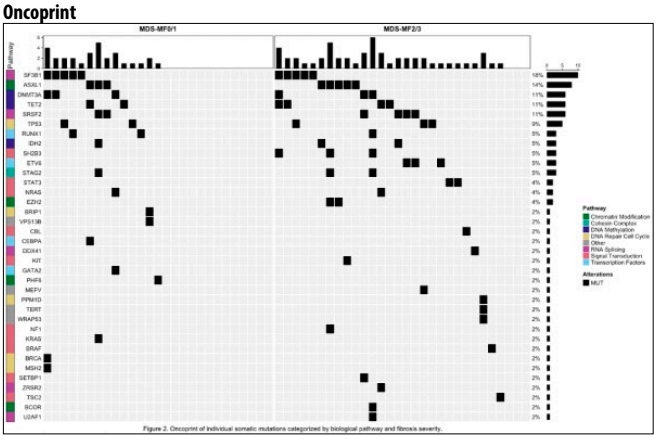
**Forest Plot**

| Subgroup | Event | N | HR (95% CI) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| All Patients | 64 | 131 | 2.69 (1.56–4.64) | <0.001 |
| Age | | | | |
| <65 | 22 | 56 | 6.21 (2.29–16.81) | <0.001 |
| >=65 | 42 | 75 | 1.63 (0.84–3.16) | 0.150 |
| Sex | | | | |
| Female | 26 | 59 | 7.16 (2.89–17.73) | <0.001 |
| Male | 38 | 72 | 1.30 (0.66–2.57) | 0.454 |
| Hemoglobin | | | | |
| Hgb >=10 | 12 | 35 | 6.43 (1.34–30.82) | 0.020 |
| Hgb <10 | 52 | 96 | 2.06 (1.15–3.68) | 0.015 |
| Platelets | | | | |
| Plt >=100 | 34 | 77 | 2.76 (1.25–6.08) | 0.012 |
| Plt <100 | 30 | 54 | 2.62 (1.22–5.60) | 0.013 |
| Neutrophils | | | | |
| Neu >=1800 | 36 | 78 | 2.37 (1.10–5.07) | 0.027 |
| Neu <1800 | 28 | 53 | 2.75 (1.21–6.24) | 0.016 |
| BM Cellularity | | | | |
| Cellularity >=25% | 59 | 115 | 2.51 (1.42–4.43) | 0.002 |
| Cellularity <25% | 5 | 16 | 3.39 (0.47–24.52) | 0.226 |
| BM Blasts | | | | |
| <5% | 46 | 104 | 2.51 (1.27–4.96) | 0.008 |
| >=5% | 18 | 27 | 0.62 (0.22–1.74) | 0.359 |
| IPSS-R | | | | |
| IPSS-R <= 3.5 | 32 | 81 | 3.61 (1.55–8.40) | 0.003 |
| IPSS-R > 3.5 | 19 | 30 | 1.62 (0.63–4.16) | 0.316 |
| IPSS-M | | | | |
| Low Risk (VL/L/ML) | 13 | 38 | 5.36 (1.25–22.92) | 0.024 |
| High Risk (MH/H/VH) | 7 | 19 | 1.01 (0.22–4.57) | 0.992 |
| Treatment | | | | |
| No HMA | 41 | 93 | 3.01 (1.52–5.97) | 0.002 |
| HMA (Aza/Deci) | 23 | 38 | 1.67 (0.62–4.48) | 0.308 |

0.5 1 2 4 8 16

Figure 6. Forest plot of overall survival across clinical and molecular subgroups.

**Oncoprint**



## Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

**SS-83** **Referans Numarası: 376**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### GESTASYONEL HİPERTANSİYON, GESTASYONEL DİYABET VE MORBİD ADHERENT PLASENTALI GEBELİKLERDE KORDON KANI FOLİKÜLER YARDIMCI T (TFH) HÜCRELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

**Alper Özcan[1], Yeşim Haliloğlu[2,3], Şerife Erdem[3,4], Zehra Büşra Azizoğlu[3], Fatma Zehra Okuş[3,5], Halit Canatan[3,6], Musa Karakükcü[1], Semih Zeki Uludağ[7,8], Mehmet Serdar Kütük[7,9], Ahmet Eken[3,6], Ekrem Ünal[10,11]**

*[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[2]Karolinska Enstitüsü, Onkoloji-patoloji Anabilim Dalı, Stockholm, İsveç.*
*[3]Betül-ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök), Kayseri, Türkiye*
*[4]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.*
*[5]Londra Üniversitesi Koleji, İmmünoloji Ve Transplantasyon Enstitüsü, Enfeksiyon Ve İmmünoloji Bölümü, Royal Free Hastanesi, Londra, İngiltere.*
*[6]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[7]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
*[8]Memorial Hastanesi, Tüp Bebek Ünitesi, Kayseri, Türkiye*
*[9]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul*
*[10]Medical Point Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi, Gaziantep, Türkiye*
*[11]Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep, Türkiye*

**Amaç:** Foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri, B hücrelerinin olgunlaşmasında, antikor sınıf değişiminde ve afinite matürasyonunda rol oynar. Tfh hücre sayısı ve fonksiyonundaki bozukluklar kronik inflamasyon veya immün yetmezlikle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, gestasyonel diyabet (GD), morbid adherent plasenta (MAP) ve gestasyonel hipertansiyon (HT) tanılı gebeliklerin kordon kanında Tfh hücre sayısının ve fenotipinin karakterizasyonu amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sezaryenle doğum yapan GD (n=13), MAP (n=9) ve HT (n=11) tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerden (n=20) alınan kordon kanı örneklerinden yoğunluk gradyan santrifügasyonu ile mononükleer hücreler izole edildi. CD4+/CXCR5+/CD45RA- olarak tanımlanan Tfh hücreleri ile bu hücrelerin PD-1+, ICOS+ ve CXCR3+ alt grupları akım sitometrisi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA (Tukey düzeltmeli) veya Kruskal-Wallis (Dunn düzeltmeli) testleri ile yapıldı; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** HT grubunun kordon kanında mutlak Tfh hücre sayısı, sağlıklı kontrol grubuna ve GD ile MAP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu artış PD1+, ICOS+ ve CXCR3+ Tfh alt gruplarında da gözlendi. Buna karşın hücre başına ICOS ekspresyonu HT grubunda MAP grubuna kıyasla, CXCR3 ekspresyonu ise GD grubunda kontrol, HT ve MAP gruplarına kıyasla anlamlı olarak azalmış saptandı. MAP grubunda doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile CXCR3+ Tfh yüzdesi (r=-0,786, p=0,028) ve CXCR3 ortalama floresan yoğunluğu (r=-0,826, p=0,017) arasında güçlü negatif korelasyon bulundu; bu ilişki HT ve GD gruplarında gözlenmedi. GD grubunda ise ICOS ekspresyonu ile gestasyonel yaş arasında negatif korelasyon (r=-0,812, p=0,011) saptandı.

**Sonuç:** Tfh hücreleri, intrauterin gelişme geriliğine yol açabilen HT, GD ve MAP gebeliklerinde farklı şekilde etkilenmekte olup, özellikle gestasyonel hipertansiyonlu gebeliklerin kordon kanında sayıca artış göstermektedir. CXCR3+ Tfh hücrelerinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile negatif korelasyonu, özellikle MAP grubunda Th1-benzeri Tfh yanıtının fetal büyüme üzerindeki olası olumsuz etkisine işaret etmektedir. Bu bulgular, Tfh hücrelerinin intrauterin gelişme geriliğine götüren farklı gebelik patolojilerinin immünopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Foliküler yardımcı T hücreleri, kordon kanı, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, morbid adherent plasenta, intrauterin gelişme geriliği

**Kaynaklar**

1. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. Immunity. 2019;50(5):1132-1148.
2. Heydarlou H, et al. Investigation of Follicular Helper T Cells, as a Novel Player, in Preeclampsia. J Cell Biochem. 2019;120(3):3845-3852.
3. Haliloglu Y, Ozcan A, Erdem S, et al. Characterization of Cord Blood CD3+TCRVα7.2+CD161high T and Innate Lymphoid Cells in the Pregnancies with Gestational Diabetes, Morbidly Adherent Placenta, and Gestational Hypertension Diseases. Am J Reprod Immunol. 2022;88(1):1-13.
4. Walker LSK. The Link between Circulating Follicular Helper T Cells and Autoimmunity. Nat Rev Immunol. 2022;22:567-575.
5. Wen Y, Crowley SD. Renal Effects of Cytokines in Hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27(2):70-76.
6. Monteiro C, et al. Pregnancy Favors the Expansion of Circulating Functional Follicular Helper T Cells. J Reprod Immunol. 2017;121:1-10.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-84** **Referans Numarası: 284**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE ÜÇ FARKLI MATUTES SKORLAMA SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ: CD200-NEGATİF OLGULARDA KÜMELENEN ATİPİK İMMÜNFENOTİPİK PROFİL

**Mehmet Çopur[1], Ali Ahadzade[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Tuğrul Elverdi[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakütesi*

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısında kullanılan immünfenotipik skorlama sistemleri zaman içerisinde farklı belirteçlerin eklenmesiyle modifiye edilmiştir. Bu çalışmada KLL tanılı hastalarda **Orijinal Matutes**, **Modifiye/Moreau** ve **CD200 içeren Adapted Matutes** skorlarının KLL'yi tipik olarak sınıflandırma performanslarının ve birbirleriyle uyumlarının karşılaştırılması; skorlar arasındaki uyumsuzlukların hangi immünfenotipik bileşenlerden kaynaklandığının araştırılması ve atipik immünfenotipik özelliklerin klinik gidiş ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** KLL tanılı 80 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Orijinal Matutes skoru; slg, CD5, CD23, FMC7 ve CD22; Modifiye/Moreau skoru ise slg, CD5, CD23, FMC7 ve CD79b; Uyarlanmış[AE1] [AA2] Matutes skoru ise slg, CD5, CD23 ve CD200 kullanılarak hesaplandı. Orijinal ve Moreau skorlarında ≥4/5, Adapted skorda ise ≥3/4 tipik KLL fenotipi olarak kabul edildi. Skorlar arasında tipik KLL olarak sınıflandırma oranları, eşleştirilmiş uyum ve skor farklılıklarının Kaynakları değerlendirildi. Ayrıca CD200-negatif hastaların CD20, CD22, CD23, CD79b, FMC7 ve CD38 ekspresyon özellikleri incelendi. CD20-bright, CD22-bright, CD79b-bright ve FMC7 pozitifliğinden oluşan 0–4 puanlık keşifsel bir **olgun/atipik B-hücre fenotip skoru** oluşturuldu. Klinik sonlanımlar kapsamında ilk tedaviye [AE3] [AA4] kadar geçen süre (TTFT), genel sağkalım (OS) ve enfeksiyon sıklığı değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher exact testi, sürekli/sıralı değişkenler Mann-Whitney U veya Spearman korelasyonu, zamana bağlı sonlanımlar Kaplan-Meier ve log-rank testi ile analiz edildi. Eşleştirilmiş skor karşılaştırmalarında McNemar testi ve Cohen kappa katsayısı kullanıldı.

**Bulgular:** Moreau skoru 80, orijinal Matutes skoru 79 ve Uyarlanmış Matutes skoru 78 hastada hesaplanabildi. Tipik KLL olarak sınıflandırılma oranı Orijinal Matutes ile **%75,9**, Moreau ile **%87,5**, Adapted Matutes ile ≥3/4 eşik kullanıldığında **%88,5** bulundu. Orijinal Matutes ile Moreau arasındaki fark anlamlıydı (**p=0,0039; κ=0,628**). Uyarlanmış Matutes ≥3/4 ile Moreau arasında tipik KLL sınıflandırma oranı açısından fark saptanmadı (**%88,5 ve %87,2; p=1,000**). Buna karşılık, uyarlanmış skor için yalnızca 4/4 tam puanın tipik kabul edilmesi durumunda sınıflandırma oranı %51,3'e düştü.

Orijinal ve Moreau skorları arasındaki dokuz uyumsuzluğun tamamında **CD22 bright/CD79b dim** fenotipi saptandı. CD23 ve CD200 ekspresyonları hastaların %84,6'sında uyumlu olmakla birlikte, şansa göre düzeltilmiş uyum sınırlıydı (κ=0,32); sekiz hastada CD23(-)/CD200(+) fenotipi, dört hastada ise CD23(+)/CD200(-) fenotipi saptandı.

**CD200-negatif hastalar (n=8), CD200-pozitif hastalara (n=70) göre belirgin olarak daha atipik bir immünfenotipik profil gösterdi.** CD22-bright ekspresyonu CD200-negatif grupta daha sık (**%75,0 vs %31,9; p=0,024**), CD23 pozitifliği ise daha düşüktü (**%50,0 vs %88,6; p=0,0168**). Orijinal Matutes skoru da CD200-negatif hastalarda daha düşüktü (ortanca **3 vs

4; p=0,006**); Moreau skor dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptandı (**p=0,0177**). Buna karşılık CD20-bright, CD79b-bright, FMC7 ve CD38 ekspresyonları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Matutes skorlarının farklı eşiklerle, sürekli değişken olarak veya bileşen bazında değerlendirilmesinde **TTFT, OS ve enfeksiyon sıklığı ile tutarlı bir ilişki saptanmadı**. Benzer şekilde, CD20-bright, CD22-bright, CD79b-bright ve FMC7 pozitifliğinden oluşturulan keşifsel mature/atipik fenotip skoru Orijinal ve Moreau skorlarıyla beklenen şekilde ters korelasyon göstermesine rağmen (sırasıyla rho=-0,63 ve -0,44), TTFT, OS veya enfeksiyon sıklığı ile anlamlı ilişki göstermedi.

**Sonuç:** Moreau modifikasyonunda CD22 yerine CD79b kullanılmasının, Orijinal Matutes skoruna göre daha fazla KLL hastasının tipik fenotip olarak sınıflandırılmasını sağladığı gösterildi. CD200 içeren Adapted Matutes skoru ≥3/4 eşik değerinde Moreau skoruna benzer sınıflandırma performansı gösterirken, CD23 ve CD200'ün birbirinin doğrudan karşılığı olmadığı görüldü. Özellikle **CD200 negatifliğinin düşük CD23 ekspresyonu, artmış CD22 parlaklığı ve daha düşük Matutes skorlarıyla birlikteliği**, CD200 negatifliğinin izole bir belirteç kaybından ziyade daha geniş bir **atipik KLL immünfenotipinin parçası olabileceğini** düşündürmektedir. Buna karşılık gerek Matutes skorları gerekse olgun/atipik B-hücre fenotipi incelenen klinik sonlanımlarla ilişkili bulunmamıştır.

**Sınırlılıklar:** Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması, non-KLL kontrol grubunun bulunmaması, atipik/CD200-negatif alt grupların küçük olması ve analizlerin MFI yerine kategorik immünfenotipik değerlendirmelere dayanması temel sınırlılıklardır.

**Gelecek perspektifi:** CD200-negatif/atipik KLL fenotipinin biyolojik ve olası klinik öneminin, daha geniş çok merkezli kohortlarda **IGHV, FISH/sitogenetik ve moleküler prognostik belirteçlerle birlikte** doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kll, Matutes skoru, Cd200 pozitifliği, immünfenotip

**Kaynaklar**

1. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994;8(10):1640-1645.
2. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, Seon BK, Catovsky D. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol. 1997;108(4):378-382.
3. D'Arena G, Vitale C, Rossi G, Coscia M, Omedè P, D'Auria F, Statuto T, Valvano L, Ciolli S, Gilestro M, Molica S, Bellesi S, Topini G, Panichi V, Autore F, Innocenti I, Musto P, Deaglio S, Laurenti L, Del Vecchio L. CD200 included in a 4-marker modified Matutes score provides optimal sensitivity and specificity for the diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. Hematol Oncol. 2018;36(3):543-546.
4. Mora A, Bosch R, Cuellar C, Vicente EP, Blanco L, Martino R, et al. CD200 is a useful marker in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. Cytometry B Clin Cytom. 2019;96(2):143-148.
5. Jalal SD. The contribution of CD200 to the diagnostic accuracy of Matutes score in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia in limited resources laboratories. PLoS One. 2021;16(2):e0247491.
6. Grobler SM, Van Marle A-C. Effects of sample age and storage temperature on the flow cytometric diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia in South Africa. Afr J Lab Med. 2025;14(1):a2688.

**Tablo 1.** Üç skorun eşleştirilmiş karşılaştırılması

| *Karşılaştırma* | *n* | *Tipik oranları* | *McNemar p* | *Kappa* |
|---|---|---|---|---|
| Orijinal vs Moreau | 79 | %75.9 vs %87.3 | 0.0039 | 0.628 (belirgin) |
| Orijinal vs Uyarlanmış (≥3) | 77 | %75.3 vs %88.3 | 0.0063 | 0.491 (orta) |
| Moreau vs Uyarlanmış (≥3) | 78 | %87.2 vs %88.5 | 1.000 | 0.461 (orta) |
| Orijinal vs Uyarlanmış (=4) | 77 | %75.3 vs %50.6 | <0.0001 | 0.451 (orta) |
| Moreau vs Uyarlanmış (=4) | 78 | %87.2 vs %51.3 | <0.0001 | 0.268 (zayıf-orta) |

**Tablo 2.** CD200 negatif hastaların immünfenotipik özellikleri

| *Değişken* | *CD200(-) (n=8)* | *CD200(+) (n=70)* | *p-değeri* |
|---|---|---|---|
| CD22 parlak (atipik marker) | %75.0 | %31.9 | 0.0240 |
| CD23 pozitif | %50.0 | %88.6 | 0.0168 |
| Orijinal Matutes skoru (medyanortanca) | 3.0 | 4.0 | 0.0060 |
| Moreau skoru (dağılım farkı) | 4.0 | 4.0 | 0.0177 |
| CD20 parlak | %75.0 | %81.4 | 0.646 |
| CD79b parlak | %37.5 | %14.3 | 0.124 |
| FMC7 pozitif | %12.5 | %10.0 | 1.000 |
| CD38 pozitif | %62.5 | %42.9 | 0.456 |
| TTFT (log-rank) | olay=1/8 | olay=31/70 | 0.095 |

## Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**SS-85** **Referans Numarası: 111**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### HEMATOLOJİ YAN DALINA İLGİ AZALIYOR MU? 12 YILLIK ULUSAL TERCİH, DOLULUK VE YERLEŞTİRME PUANLARININ ANALİZİ

Arda Bayar[1]

[1]Marmara Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** İç hastalıkları uzmanları; yüksek iş yükü ve yoğun çalışma koşulları gerektiren alanlar yerine, iş-yaşam dengesi sağlayan yan dallara giderek daha fazla yönelmektedir. Bu durum, sağlık sistemlerinde hekim iş gücü dağılım dengesizliğinin artmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki bu tercih değişiminin nicel olarak değerlendirilmesi ve hematoloji yan dalına yönelik tercihlerdeki azalmanın ortaya konulması amaçlandı.

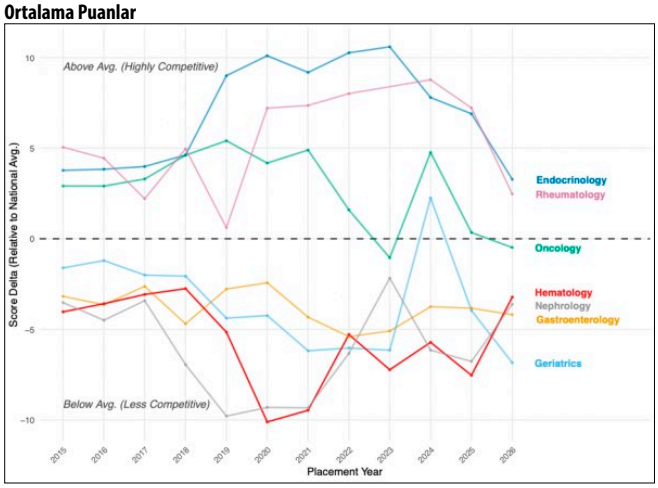
**Gereç ve Yöntem:** 2015-2026 yılları arasındaki Tıpta Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı (YDUS) kayıtları kullanılarak 12 yıllık retrospektif boylamsal bir analiz gerçekleştirildi. İç hastalıklarının yedi yan dalına ait ana yerleştirme dönemi genel kontenjan verileri (N=5.308) incelenerek eğitim kapasitesi, yıllık doluluk oranları ve yerleştirme puanları karşılaştırıldı. Ayrıca hematoloji programları kendi içinde bölgesel dağılım, üniversite veya devlet hastanesi statüsü ve kemik iliği nakli merkezi (KİT) olma özelliklerine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** İç hastalıkları yan dallarındaki toplam kontenjan sayısı 4,7 kat artmasına (217'den 1.015 kadroya) rağmen, genel doluluk oranı %97,7'den %52,7'ye gerilemiştir (r = -0,851, P < 0,001). Kadro doluluğunda en çarpıcı düşüşü hematoloji göstermiştir ve mevcut kadrolar dört katına çıkarken (39'dan 153'e), yıllık doluluk oranı %97,4'ten %14,4'e düşüş sergilemiştir (r = -0,820, P = 0,001). Buna, en yüksek giriş puanlarında 22,2 puanlık mutlak bir düşüş ve minimum puanların taban seviyelere gerilemesi eşlik etmiştir. Ayrıca hematolojinin ortalama puanı, 2020 yılı öncesinde ulusal ortalamanın 4,0 puan altındayken; sonraki yıllarda daha da gerileyerek ulusal ortalamanın 5,7 puan altına düşmüştür. Kadro doluluk oranlarındaki bu düşüş tüm coğrafi bölgeleri ve kurum türlerini genel olarak etkilemiştir. KİT merkezleri bu düşüş trendine geç dönemde daha yüksek bir direnç gösterse de (%50,2'ye karşı %21,5, P < 0,001), yüksek kapasiteli köklü akademik merkezler bile 2026 yılına gelindiğinde kontenjanlarını dolduramamıştır.

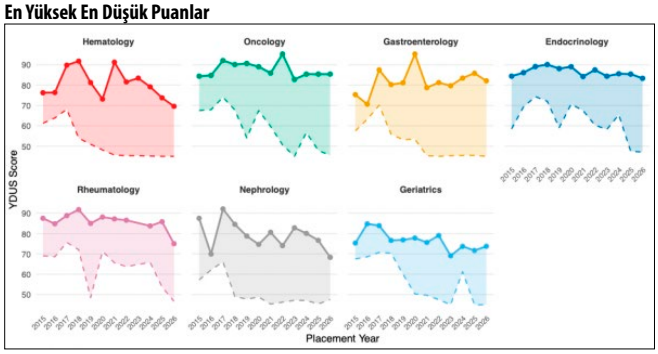
**Sonuç:** Türkiye'de hematoloji yan dal uzmanlık eğitiminin tercih edilme oranları, artan kapasiteye rağmen hızla düşmektedir. Yüksek puanlı adayların da alandan uzaklaşmasıyla belirginleşen bu durum, çok boyutlu ve ciddi bir gerilemeye işaret etmektedir. Ulusal çapta yaşanabilecek hematolog açığının kritik boyutlara ulaşmasını önlemek için, eğitim kontenjanlarını kontrolsüzce artırmak yerine; bu alandaki finansal, mesleki ve psikolojik sürdürülebilirliği hedefleyen kanıta dayalı politikalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Sağlık İş Gücü, Kariyer Seçimi, Uzmanlık Eğitimi, Uzmanlık Alanı Seçimi, Hematoloji, İç Hastalıkları, Hekim Açığı, Ulusal Kayıt

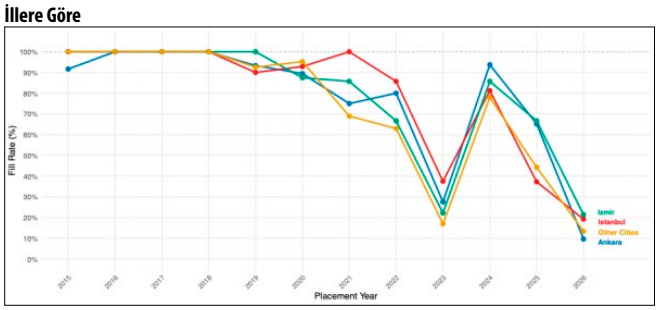
**Ortalama Puanlar**



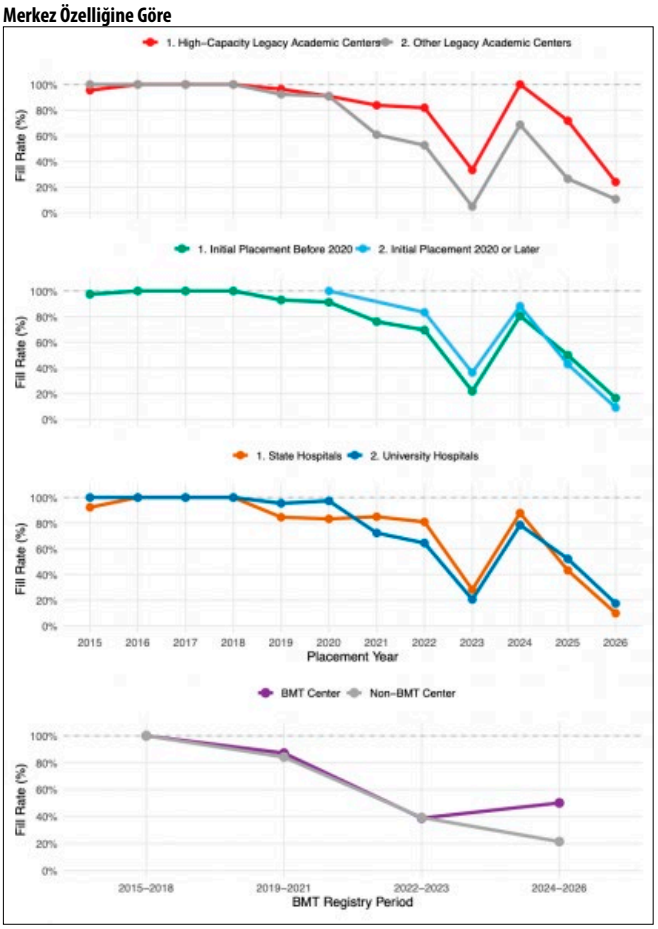

**En Yüksek En Düşük Puanlar**



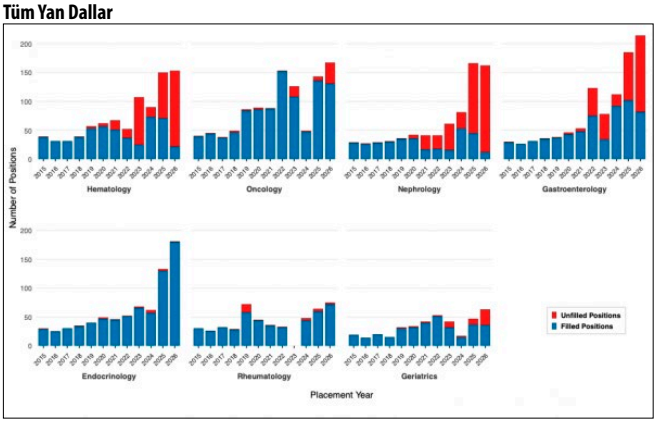

**İllere Göre**




**Merkez Özelliğine Göre**




**Tüm Yan Dallar**




■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-86** **Referans Numarası: 296**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMADA ≥60 YAŞIN PROGNOSTİK ÖNEMİ: IPS-7'NİN ≥45 YAŞ EŞİĞİ YETERLİ Mİ?

**Didem Koca[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

**Giriş:** İleri evre klasik Hodgkin lenfomada (kHL) prognostik değerlendirme amacıyla geliştirilen International Prognostic Score (IPS-7); ≥45 yaş, erkek cinsiyet, evre IV hastalık, serum albümin <4 g/dL, hemoglobin <10,5 g/dL,

lökosit ≥15.000/mm$^3$ ve lenfopeni olmak üzere yedi olumsuz prognostik faktörden oluşmakta ve her faktör bir puan olarak değerlendirilmektedir. Daha pratik bir prognostik yaklaşım olarak IPS-7'nin basitleştirilmiş alternatifi olan IPS-3; ≥45 yaş, hemoglobin <10,5 g/dL ve evre IV hastalık olmak üzere üç prognostik faktör içermektedir. Dolayısıyla yaş, her iki skorlama sisteminin ortak temel bileşenidir. Bununla birlikte IPS-7 ve IPS-3'te yaş yalnızca ≥45 yaş şeklinde ikili olarak değerlendirilmekte; 45–59 yaş ile ≥60 yaş hastalar aynı yaş risk puanını almaktadır. Buna karşılık agresif non-Hodgkin lenfomalarda kullanılan International Prognostic Index (IPI) sisteminde >60 yaş bağımsız olumsuz prognostik faktörlerden biridir. Lenfoma prognostik modellerinde 60 yaş eşiğinin klinik önemi ve ileri yaş HL hastalarında daha olumsuz klinik sonuçların gözlenmesi, ≥60 yaşın mevcut ≥45 yaş kriterinin ötesinde ek prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ileri evre klasik Hodgkin lenfoma (kHL) hastalarında ≥60 yaşın progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki prognostik etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 01.01.2005–20.08.2026 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde HL tanısıyla takip edilen ≥18 yaş hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaşından küçük, tedavi ve takip süreçlerine merkezimizde devam etmeyen ve ilk kür kemoterapi öncesinde IPS hesaplanması için gerekli klinik ve biyokimyasal parametreleri bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İleri evre kHL tanılı 178 hasta analize dahil edildi. Hastalar tanı yaşına göre <45, 45–59 ve ≥60 yaş olmak üzere üç gruba ayrıldı. Primer sonlanım noktası PFS, sekonder sonlanım noktası OS olarak belirlendi. PFS, patolojik tanı tarihinden hastalık progresyonu veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. OS, patolojik tanı tarihinden itibaren, yaşayan hastalar için 20.08.2026 veri kesim tarihine; ölen hastalar için ise herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemiyle gerçekleştirildi ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Yaşın PFS ve OS üzerindeki etkisi Cox orantısal risk regresyon analiziyle değerlendirildi. Temel karşılaştırma, mevcut IPS sistemlerinde aynı yaş risk puanını alan 45–59 ve ≥60 yaş grupları arasında yapıldı. ≥60 yaşın mevcut IPS-7 yaş kriterinin ötesinde prognostik değer taşıyıp taşımadığını değerlendirmek amacıyla, IPS-7 toplam skorundan ≥45 yaş için verilen bir puan çıkarılarak yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoru oluşturuldu ve bu skor Cox regresyon modeline dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya ileri evre kHL tanılı toplam 178 hasta dahil edildi. Hastaların 117'si (%65,7) erkek, 61'i (%34,3) kadındı. Histolojik alt tip dağılımı incelendiğinde 103 hastada (%57,9) Nodüler Sklerozan, 64 hastada (%36,0) Mikst Sellüler, 6 hastada (%3,4) Lenfositten Fakir ve 5 hastada (%2,8) Lenfositten Zengin alt tip mevcuttu. Kemik iliği tutulumu 29 hastada (%16,3), B semptomu ise 115 hastada (%64,6) saptandı.

Hastaların 95'i (%53,4) <45 yaş, 38'i (%21,3) 45–59 yaş ve 45'i (%25,3) ≥60 yaş grubundaydı. Kaplan–Meier analizinde üç yaş grubunun PFS eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log-rank p=0,019). 45–59 ve ≥60 yaş grupları doğrudan karşılaştırıldığında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log-rank p=0,062). Cox regresyon analizinde ≥60 yaş grubunda progresyon veya ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,12 kat yüksek saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (HR:2,12; %95 GA:0,94–4,77; p=0,069). Yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoruna göre ayarlanan Cox regresyon analizinde de ≥60 yaş grubunda progresyon veya ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,12 kat yüksek saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (HR:2,12; %95 GA:0,94–4,79; p=0,072). Üç yaş grubunun birlikte değerlendirildiği ve yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoruna göre ayarlanan Cox regresyon modelinde ise ≥60 yaş grubunda progresyon veya ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,33 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (HR:2,33; %95 GA:1,04–5,25; p=0,041).

OS açısından üç yaş grubunun Kaplan–Meier eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log-rank p<0,001). 45–59 ve ≥60 yaş grupları doğrudan karşılaştırıldığında ≥60 yaş grubunda OS anlamlı olarak daha düşük saptandı (log-rank p=0,031). Cox regresyon analizinde ≥60 yaş grubunda ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,71 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (HR:2,71; %95 GA:1,05–6,97; p=0,039). Yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoruna göre ayarlanan Cox regresyon analizinde de ≥60 yaş grubunda ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,63 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (HR:2,63; %95 GA:1,02–6,77; p=0,046).

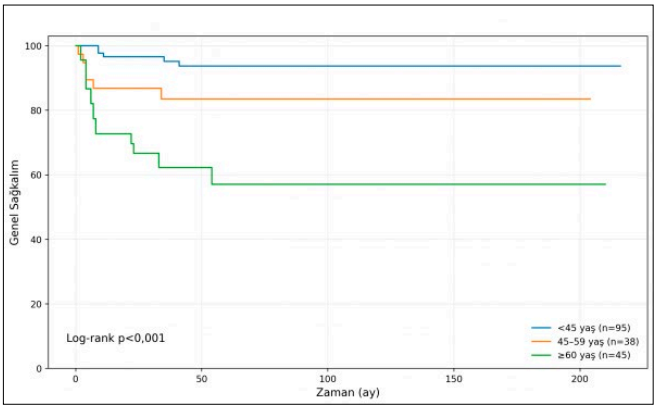
**Sonuç:** İleri evre kHL hastalarında ≥60 yaş grubunun, mevcut IPS sistemlerinde aynı yaş risk puanını alan 45–59 yaş grubundan farklı prognostik özellik gösterdiği saptandı. Bu farklılık özellikle OS açısından belirgindi. ≥60 yaş grubunda ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre 2,71 kat yüksek saptanırken, yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoruna göre yapılan ayarlama sonrasında da 2,63 kat yüksek bulundu.PFS açısından 45–59 ve ≥60 yaş grupları doğrudan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, ≥60 yaş grubunda progresyon veya ölüm riskinin yaklaşık iki kat yüksek olduğu gözlendi. Üç yaş grubunun birlikte değerlendirildiği ve yaş komponenti içermeyen IPS-7 skoruna göre ayarlanan modelde ise ≥60 yaş grubunda progresyon veya ölüm riski 45–59 yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Bulgularımız, ileri evre kHL'de yaşın yalnızca ≥45 yaş şeklinde ikili olarak değerlendirilmesinin ileri yaş grubundaki prognostik farklılığı yeterince yansıtmayabileceğini ve ≥60 yaşın, özellikle OS açısından, ayrı bir prognostik kategori olarak değerlendirilmesinin klinik açıdan anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların prognostik değerinin daha net ortaya konulabilmesi için geniş çaplı, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

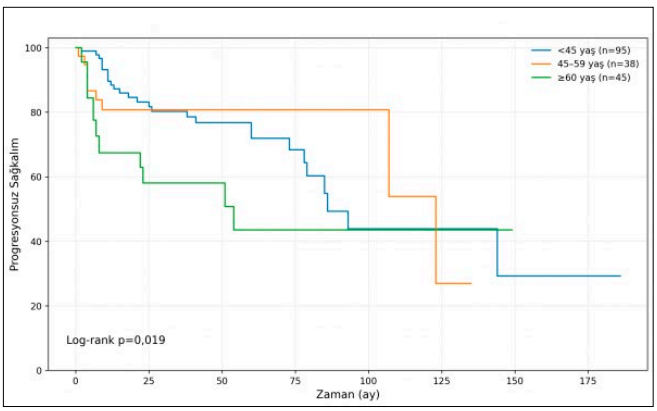
**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma; Prognoz; Progresyonsuz sağkalım; Genel sağkalım; İleri yaş.

**Kaynaklar**

1. Hasenclever D, Diehl V; International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506-1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104.
2. Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a simpler prognostic score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2015;171(4):530-538. doi:10.1111/bjh.13634.
3. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al.; International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-994. doi:10.1056/NEJM199309303291402.
4. Carter J, David KA, Kritharis A, Evens AM. Current treatment options for older patients with Hodgkin lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(5):42. doi:10.1007/s11864-020-00745-9.
5. Evens AM, McKenna M, Ryu Tiger YK, Upshaw JN. Hodgkin lymphoma treatment for older persons in the modern era. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023;2023(1):483-499. doi:10.1182/hematology.2023000449.




**Şekil 1.** İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Yaşa göre Genel Sağkalım




**Şekil 2.** İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Yaşa göre Progresyonsuz Sağkalım

**Tablo 1.** Univarite Cox Regresyon Analizi

| Sonuç | Karşılaştırma | Değişken(ler) | HR | %95 GA | p-değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| PFS | ≥60 vs 45-59 yaş | Yaş grubu (≥60 vs 45-59) | 2,12 | 0,94-4,77 | 0,069 |
| OS | ≥60 vs 45-59 yaş | Yaş grubu (≥60 vs 45-59) | 2,71 | 1,05-6,97 | **0,039*** |

*PFS: Progresyonsuz sağkalım; OS: Genel sağkalım; HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı.*
**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

**Tablo 2.** Multivarite Cox Regresyon Analizi

| Sonuç | Karşılaştırma | Değişken(ler) | HR | %95 GA | p-değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| PFS | ≥60 vs 45-59 yaş | Yaş grubu (≥60 vs 45-59) + IPS-7 (yaş komponenti çıkarılmış)[1] | 2,12 | 0,94-4,79 | 0,072 |
| PFS | ≥60 vs 45-59 yaş (üç yaş grubu)[2] | Yaş grubu (<45, 45-59, ≥60) + IPS-7 (yaş komponenti çıkarılmış)[1] | 2,33 | 1,04-5,25 | **0,041*** |
| OS | ≥60 vs 45-59 yaş | Yaş grubu (≥60 vs 45-59) + IPS-7 (yaş komponenti çıkarılmış)[1] | 2,63 | 1,02-6,77 | **0,046*** |

*PFS: Progresyonsuz sağkalım; OS: Genel sağkalım; HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı; IPS-7: Uluslararası Prognostik Skor-7.*
*[1] IPS-7, yaş komponenti çıkarılarak hesaplanmıştır (yaş ≥45 = 1 puan çıkarılmıştır).*
*[2] Üç yaş grubunu (<45, 45-59, ≥60) içeren model; HR, ≥60 yaş grubunun 45-59 yaş grubuyla karşılaştırmasını gösterir.*
**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-87** **Referans Numarası: 418**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

# DÜŞÜK RİSKLİ MDS HASTALARINDA ULUSAL GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: MDS BİLİMSEL ALT KOMİTESİ ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMASI

**Ayşe Uysal[1], Fatoş Dilan Köseoğlu[2], Batuhan Büyükyılmaz[3], Zehra Akşit Bozkına[4], Duygu Gül[5], Ulviyya Hasanzade[6], Yaşar Aslan[7], Betül Koyuncu[2], Volkan Karakuş[3], Melda Cömert[5], Aysun Şentürk Yıkılmaz[8], Zübeyir Yurtsever[9], Aslı Bozdemir[10], Sevgi Beşışık[6], Şerife Solmaz[7], Aysel Güden[11], Gülsüm Akgün Çağlıyan[10], Deniz Özmen[12], Eren Arslan Davulcu[13], Zekeriya Aksöz[1], Ufuk Demirci[14], Nur Soyer[4]**

*[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[2]Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[3]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[5]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[6]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[7]Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[8]Denizli Devlet Hastanesi*
*[9]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[10]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*[11]Başakşehir Çam Ve Sakura Hastanesi*
*[12]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*
*[13]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
*[14]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Miyelodisplastik sendrom (MDS), inefektif hematopoez, periferik kanda sitopeniler, hematopoetik hücrelerde displazi ile karakterize, biyolojik ve klinik açıdan heterojen bir hematolojik malignitedir. MDS' nin klinik seyri oldukça değişken olup, bazı hastalarda uzun yıllar boyunca stabil bir hastalık tablosu izlenirken, bazı hastalarda hızlı hastalık progresyonu ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların prognozlarının doğru şekilde belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının bireyselleştirilmesi için blast yüzdesi, sitogenetik özellikler, hemoglobin, trombosit ve nötrofil gibi parametreleri dikkate alan prognostik sistemler kullanılmakta ve hastalar düşük ve yüksek risk grubuna ayrılmaktadır. Biz de bu çok merkezli geriye dönük çalışma ile düşük risk MDS hastalarında gerçek yaşam verileri ile klinik bulgular, tedavi seçenekleri ve sağ kalım sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

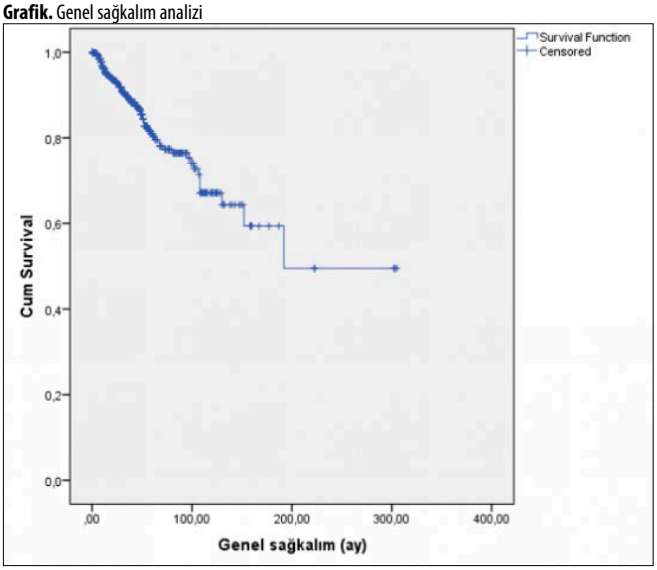
**Gereç-Yöntem:** Bu çok merkezli, geriye dönük çalışmaya ülkemizde 14 merkezden düşük risk MDS tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri dosyalarından elde edildi. Hastaların MDS tiplendirmesi Dünya Sağlık Örgütü miyeloid neoplaziler sınıflaması 5. baskısına göre yapıldı. Hastaların risk sınıflamasında revize edilmiş uluslararası prognostik puanlama sistemi (R-IPSS) kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 504 düşük riskli MDS hastası dahil edildi. Ortanca yaş 70 (19-89) yıl olup hastaların %53.2 (n=268) erkekti. Hastaların çoğunluğunda komorbidite mevcuttu (n=389, %77.2). Hastaların %94.3' ü (n=475) düşük blastlı MDS tipindeydi. Tanı anında ortanca hemoglobin, lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri sırasıyla 9.6 (3.0-15.1) gr/dL, 4810 (400-12930)/µL, 2710 (70-10800)/µL ve 189000 (1000-659000) )/µL idi. Hastaların sadece %8.1' inde (n=41) sitogenetik anomali olup 10 (%8.1) hastada kötü sitogenetik anomali mevcuttu. Aylık 2Ü' den fazla eritrosit transfüzyon ihtiyacı 115 (%22.8) hastada vardı. Eritropoez uyarıcı ajan hastaların çoğunluğunda (n=305, %60.5) kullanılmış olup 297 (%97.4) hastada birinci basamak tedavide kullanılmıştı. Eritropoez uyarıcı ajan olarak en fazla eritropoetin alfa (n=180, %59.2) tercih edilmişti. Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) kullanımı 89 (%17.7) hastada mevcuttu. Luspatercept sadece 9 (%1.8) hastada kullanılmıştı. Kullanılan diğer tedavi seçenekleri tabloda verilmiştir. Demir şelasyon tedavisi 83 (%16.5) hastada kullanılmıştır. Lösemik dönüşüm 34 (%6.7) hastada gözlenmiştir. Ortalama 45.7 aylık izlem süresinde tahmini 5 yıllık genel sağ kalım oranı %80.9 olarak saptandı. Ortanca genel sağ kalım süresi 109 (0.1-ulaşılamadı) aydı.

**Tartışma-Sonuç:** Çalışmamızdaki gerçek yaşam verileri, literatür ile uyumlu olarak düşük risk MDS' de aneminin ve eritrosit transfüzyon gereksiniminin önemli bir sorun olmaya devam ettiğini ve buna bağlı olarak eritropoez uyarıcı ajanların tedavide en sık kullanılan seçenek olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, luspatercept gibi yeni nesil tedavi seçeneklerinin gerçek yaşam pratiğinde kullanımının oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Bunun ülkemizde en önemli sebebi ilaç geri ödeme sorunudur. Demir şelasyon tedavisinin de sınırlı sayıda hastada uygulanması, özellikle uzun süreli transfüzyon alan hastalarda tedavi yönetiminin önemli bir alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızdaki genel sağ kalım süresi literatürdeki düşük risk MDS verileri ile benzer saptandı. Ayrıca çalışmamızda lösemik dönüşüm oranının %6.7 olması düşük risk MDS hastalarının genel olarak uzun süreli sağkalım göstermesine rağmen hastalığın tamamen benign bir seyir göstermediğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, ülkemizde düşük risk MDS hastalarının tedavisinde halen destek tedavileri ve eritropoez uyarıcı ajanlar ön planda olmakla birlikte, yeni nesil tedavilere erişimin artırılması ve gerçek yaşam koşullarında tedavi seçeneklerinin daha etkin kullanılabilmesi, transfüzyon bağımlılığının azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Miyelodisplastik sendrom, Düşük risk, Eritropoetin, Sağ kalım

**Grafik.** Genel sağkalım analizi



**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| ***Değişkenler*** | ***n:504*** |
|---|---|
| Ortanca yaş (aralık), yıl | 70 (19-89) |
| Cinsiyet, Kadın/Erkek, n (%) | 236 (48.8)/268 (53.2) |
| MDS tipi, n (%) | |
| Düşük blastlı MDS | 475 (94.3) |
| Hipoplastik MDS | 28 (5.6) |
| Bilinmeyen | 1 (0.1) |
| ECOG performans durumu, n (%) | |
| 0-1 | 340 (67.5) |
| 2-3 | 77 (15.2) |
| Bilinmeyen | 87 (17.3) |
| Komorbidite, n (%) | |
| Var | 389 (77.2) |
| Yok | 110 (21.8) |
| Bilinmeyen | 5 (1) |
| R-IPSS, n (%) | |
| Çok düşük | 142 (28.2) |
| Düşük | 314 (62.3) |
| Orta | 29 (5.8) |
| Bilinmeyen | 21 (4.2) |
| Sitogenetik anomali, n (%) | |
| Var | 41 (8.1) |
| Yok | 414 (82.1) |
| Bilinmeyen | 49 (9.7) |
| Kötü sitogenetik anomali, n (%) | |
| Var | 10 (24.3) |
| Yok | 31 (75.7) |
| Kemik iliğinde RLD ≥2 olan hasta, n (%) | 115 (22.8) |
| Aylık eritrosit transfüzyon ihtiyacı >2Ü olan hasta, n (%) | 113 (22.4) |
| Eritropoetin kullanan hasta, n (%) | 305 (60.5) |
| Eritropoetin tip, n (%) | |
| Eritropoetin alfa | 180 (59.2) |
| Darbopoetin | 71 (23.4) |
| Diğer | 54 (17.4) |
| GCSF kullanan hasta, n (%) | 89 (17.7) |
| Luspatercept kullanan hasta n (%) | 9 (1.8) |
| İMİD kullanan hasta, n (%) | 57 (11.3) |
| İmmünsüpresif ajan kullanımı, n (%) | 16 (3.2) |
| Azasitidin kullanan hasta, n (%) | 49 (9.7) |
| Şelasyon kullanan hasta, n (%) | 83 (16.5) |
| Lösemik dönüşüm olan hasta, n (%) | 34 (6.7) |



**SS-88** **Referans Numarası: 555**

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## LENFOMALARDA YAŞA BAĞLI TELOMER KISALMASI: YETİŞKİN HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ANALİZ

**Sana Jamal Eddin[1,2], Müge Sayitoğlu[1], Süheyla Ocak[3], Deniz Tuğcu[4], Serap Karaman[4], Muhlis Cem Ar[5], Tuğrul Elverdi[5], Rejin Kebudi[6,7], Hikmet Gülşah Tanıyıldız[6], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[8], Yücel Erbilgin[1]**

*[1]Genetik Anabilim Dalı, Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.*
*[2]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.*
*[3]Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye.*
*[4]Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.*
*[5]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye.*
*[6]Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.*
*[7]Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Anabilim Dalı, Vkv Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye.*
*[8]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.*

**Genel Bilgi ve Amaç:** Telomerler, kromozom uçlarını koruyan ve genomik stabiliteyi sağlayan tekrarlı DNA dizileridir. Bölünen hücrelerde, kromozom uçlarının eksik replikasyonu ve diğer hücresel hasarlar nedeniyle telomerler zamanla kısalır. Telomerler kritik derecede kısaldığında, hücresel büyümenin durmasına ve yaşlanmaya neden olarak, hücrenin malign transformasyonunu önlemektedir (Shay & Wright, 2019; Lansdorp, 2022). Bununla birlikte, kritik derecede kısalmış telomerlerin genomik kararsızlığa yol açabileceği de bilinmektedir. Yapısal olarak uzun telomerler ise uzun süreli hücresel çoğalmayı tetikleyeceği için onkogenik varyasyonların birikmesine izin verebilir. Bu doğrultuda, anormal derecede kısa ya da uzun telomerler kanser riskiyle ilişkilendirilmiş olup, bu durum bir telomer uzunluğu paradoksu yaratmaktadır (Aviv ve ark., 2017). Lenfoma ve telomer uzunluğu ile ilişkili literatür verileri tutarlı değildir. Non-Hodgkin lenfoma hastalarında telomer uzunluğunun kontrollere göre daha kısa olduğu bildirilmişken, artmış lökosit telomer uzunluğunun B hücreli lenfoma riski ile doğru orantılı olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Lee ve ark., 2003; Saberi Hosnijeh ve ark., 2014). Bu çalışmada, lenfoma tanısı ve tedavisi almış hastalarda telomer uzunluğunun yaşa bağlı olarak sağlıklı kontrol grubuna göre nasıl değişkenlik gösterdiğinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Lenfoma tedavisi almış 46 (n=30 Hodgkin lenfoma, n=16 Non-Hodgkin Lenfoma) hastanın ve eşlenik yaş gruplarından 105 sağlıklı gönüllüye ait periferik kan örneklerinden elde edilmiş olan DNA örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol örneklerinin yaş ve cinsiyet dağılımları Şekil 1 de gösterilmiştir. Örneklerde göreceli (rölatif) telomer uzunluğu, kantitatif gerçek zamanlı PZR (qRT-PZR) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (Cawthon 2002). Referans gen olarak 36B4 kullanılmıştır. Standart eğriye göre normalizasyon sonrasında her örnek için telomer sinyalinin (T) tek kopyalı referans genine (S) oranı hesaplandı; $T/S = [2^{C_t\,(Telomer)} / 2^{C_t\,(36B4)}]^{-1} = 2^{-\Delta C_t}$ dir. Yaşa bağlı bağıl telomer uzunluğunu hesaba katmak için örnekler beş gruba (<18, 18–29, 30–39, 40–49 ve ≥50 yaş) ayrıldı. Kontrol ve hastalar arasındaki telomer boyu farklılıkları $[2^{-(\Delta C_t\,örnek\,-\Delta C_t\,kontrol)} = 2^{-\Delta\Delta C_t}]$ formülü ile hesaplanmıştır. Yaş bağımlı sağlıklı-kontrol karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Telomer uzunluğu ile yaş arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler Python (SciPy kütüphanesi, sürüm 1.x) kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Spearman korelasyonu analizlerinde her grup kendi içinde değerlendirilmiş ve hem sağlıklı gönüllülerde hem de lenfoma örneklerinde T/S oranının yaş ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Hasta r= -0.291, Sağlıklı kontrol r= -0.304) (Şekil 2). Yaşa bağımlı olarak gruplar arası karşılaştırma analizlerinde, 18-50 yaş aralığındaki yetişkin lenfoma hastalarında kontrollere nazaran anlamlı ölçüde azalmış telomer uzunluğu tespit edilmiştir; 18-29 yaş grubunda 1.2 kat, 30-39 yaş grubunda 2.3 kat, 40-49 yaş aralığındaki hastalarda ise 1.65 kat kısalmış telomer uzunluğu (Şekil 3). Bunun yanında çocukluk çağı lenfoma örneklerinde telomer uzunluğu ile ilişkili olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz veriler, telomer uzunluğunun tek başına bağımsız bir parametreden ziyade yaş gruplarına göre dinamik bir değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Yaş-telomer uzunluğu ilişkisi, lenfoma hastalarında yaşlanma süreciyle telomer dinamiklerinin sağlıklı bireylerden farklı bir eğri izlediğini düşündürmektedir. Telomer uzunluğu paradoksunun lenfoma etiyolojisindeki ve tedavi sonrası süreçteki rolünü tam olarak aydınlatabilmek için, farklı lenfoma alt tiplerinin ve tedavi rejimlerinin ayrı ayrı analiz edildiği, daha geniş hasta kohortlarına sahip ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Telomere, Lenfoma, kantitatif gerçek zamanlı PZR

**Kaynaklar**

Aviv, A., Anderson, J. J., & Shay, J. W. (2017). Mutations, cancer and the telomere length paradox. Trends in Cancer, 3(4), 253–258. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.02.005

Lansdorp, P. M. (2022). Telomeres, aging, and cancer: The big picture. Blood, 139(6), 813–821. https://doi.org/10.1182/blood.2021014299

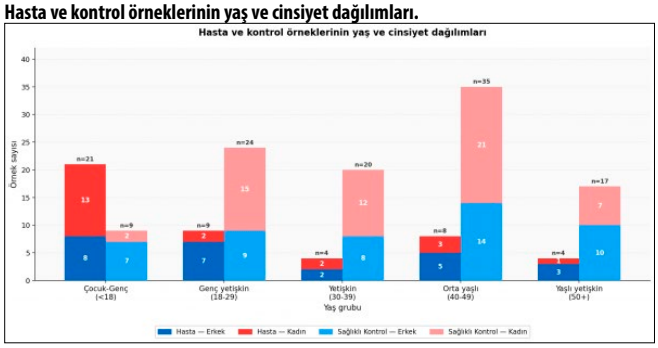
Lee, J.-J., Nam, C.-E., Cho, S.-H., Park, K.-S., Chung, I.-J., & Kim, H.-J. (2003). Telomere length shortening in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing chemotherapy. Annals of Hematology, 82, 492–495. https://doi.org/10.1007/s00277-003-0691-4

Saberi Hosnijeh, F., Matullo, G., Russo, A., Guarrera, S., Modica, F., Nieters, A., et al. (2014). Prediagnostic telomere length and risk of B-cell lymphoma: Results from the EPIC cohort study. International Journal of Cancer, 135, 2910–2917. https://doi.org/10.1002/ijc.28934

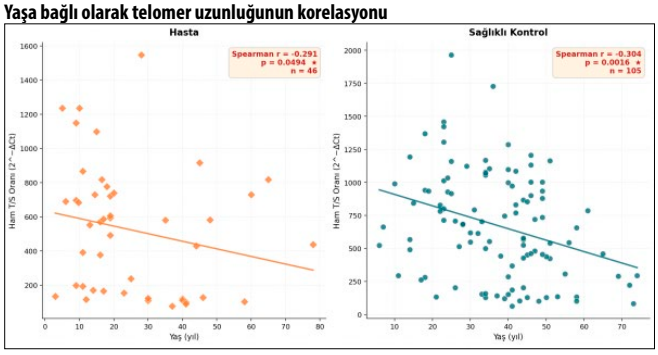
Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: Three decades of progress. Nature Reviews Genetics, 20, 299–309. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1

Cawthon, R. M. (2002). Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acids Research, 30(10), e47.

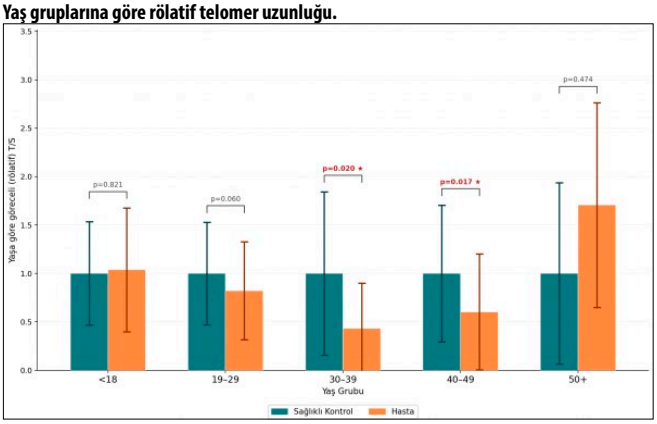
**Hasta ve kontrol örneklerinin yaş ve cinsiyet dağılımları.**




**Yaşa bağlı olarak telomer uzunluğunun korelasyonu**




**Yaş gruplarına göre rölatif telomer uzunluğu.**




■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

## SS-89 Referans Numarası: 249

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA DOUBLE/TRİPLE EKSPRESOR VE DOUBLE/TRİPLE HİT FENOTİPLERİNİN SIKLIĞI, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM SONUÇLARI

Gizem Şirin Kalem[1], Mesut Ayer[1]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Amaç:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), erişkinlerde en sık görülen non-Hodgkin lenfoma olup belirgin klinik ve biyolojik heterojenite göstermektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmaları, DBBHL'nin alt grubunda MYC, BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlenmelerini ortaya koymuştur; MYC ile birlikte BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlenmesi taşıyan olgular double hit (DHL) veya triple hit (THL) lenfoma olarak adlandırılır ve standart immünokemoterapiye direnç ile agresif klinik seyirle ilişkilidir. 2022 DSÖ sınıflandırmasında MYC ve BCL2 yeniden düzenlenmesini birlikte taşıyan olguları yüksek agresivite nedeniyle "HGBL-MYC/BCL2" başlığı altında ayrı bir kategoriye alırken, MYC+BCL6 yeniden düzenlenmesi olan hastaların heterojen yapısı nedeniyle bu grubun DBBHL, NOS veya HGBL, NOS (High-Grade B-Cell Lymphoma, NOS) (başka türlü sınıflandırılmamış ) içerisinde değerlendirilmesini önermektedir. Bu değişiklikler, double/triple ekspresör lenfoma (DEL/TEL) ve double/triple hit lenfoma (DHL/THL) fenotiplerinin prognostik önemini artırmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülen tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Merkezimizde Mayıs 2020 ile Temmuz 2025 arasında takip edilen, 18 yaş ve üzerindeki DBBHL hastaları retrospektif olarak analiz edildi. BCL-2, BCL-6 ve C-MYC immünohistokimyasal ekspresyonları patoloji raporlarından kaydedildi. Ekspresör fenotipleri C-MYC ≥ %40, BCL-2 ≥ %50 ve/veya BCL-6 ≥ %30 immünohistokimyasal eşik değerleri kullanılarak tanımlandı.

**Bulgular:** Merkezimizde takip edilen 242 DBBHL hastasının medyan yaşı 61 yıl olup %52,1'i erkekti. Hastaların %66,9'unda ileri evre (III–IV) hastalık saptandı. Hastaların %61,6'sı kontrol DBBHL, %20,7'si TEL, %14,9'u DEL, %1,7'si THL ve %1,2'si DHL grubundaydı. FISH değerlendirilebilen 82 hastanın 7'sinde (%8,5) hit lenfoma saptandı. Takip süresince hastaların %25,2'si hayatını kaybederken, %74,8'i son kontrolde hayattaydı. Ortalama takip süresi 610,6 gün, en uzun takip süresi ise 2477 gündü.

Tedavi sonu tam yanıt kontrol grubunda en yüksek (%87,4), ekspresör gruplarında daha düşüktü (DEL %76, TEL %75,7); gruplar arasındaki genel fark anlamlı değildi (p = 0,10). Medyan PFS kontrol grubunda 403 gün iken DEL, TEL, DHL ve THL gruplarında sırasıyla 176, 196, 153 ve 81 gündü. Ortalama OS kontrol grubunda 1801 günden THL grubunda 394 güne kadar değişti.

Kaplan–Meier analizinde PFS eğrileri beş grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (log-rank p = 0,16). THL grubunda progresyon riski kontrol (HR 3,44; %95 GA 0,33–36,3), DEL (HR 2,09; %95 GA 0,19–23,42), TEL (HR 2,23; %95 GA 0,20–24,63) ve DHL (HR 2,58; %95 GA 0,12–58,49) gruplarına

göre sayısal olarak daha yüksekti; ancak bu artışların hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Toplam 242 hastanın 61'i (%25,2) hayatını kaybetti. Mortalite THL grubunda en yüksek (%50), ardından DHL (%33,3) ve TEL (%28) geldi; kontrol grubunda en düşüktü (%23,5); DEL grubunda mortalite %25'ti. Ortalama OS kontrol grubunda 1801 gün, DEL, TEL, DHL ve THL gruplarında sırasıyla 1193, 1043, 1019 ve 394 gündü. Medyan OS yalnızca DHL (567 gün), TEL (975 gün) ve THL (140 gün) gruplarında hesaplanabildi; diğer gruplarda ölüm sayısı çok az olduğundan hesaplanamadı. Kaplan–Meier OS eğrileri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (log-rank p = 0,25).

36 DEL hastasının 11'i (%30,6) MYC+/BCL2+/BCL6- profile, 25'i (%69,4) MYC+/BCL6+/BCL2- profile sahipti.

BCL2+ olgular BCL2- olgulara göre daha kısa PFS (629'a karşı 857 gün; p = 0,32) ve daha kısa ortalama OS (864'e karşı 1336 gün; p = 0,06) gösterdi. BCL2+ olgularda progresyon (HR 1,77; %95 GA 0,57–5,46) ve ölüm (HR 4,19; %95 GA 0,96–18,24) riski sayısal olarak daha yüksekti. Buna karşılık BCL6+ olgular BCL6- olgulara göre daha uzun PFS (857'ye karşı 689 gün; p = 0,52) ve daha uzun ortalama OS (1337'ye karşı 947 gün; p = 0,13) vardı. Bu farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol DBBHL grubu ile karşılaştırıldığında MYC+/BCL2+/BCL6- alt tip, MYC+/BCL6+/BCL2- alt tipe (857 gün) ve kontrol grubuna (1198 gün) göre en kısa PFS'ye (629 gün) sahipti; log-rank p = 0,12. Aynı şekilde OS en kısaydı (sırasıyla 864, 1337 ve 1801 gün; log-rank p = 0,10). MYC+/BCL2+/BCL6- alt tipte ölüm riski, MYC+/BCL6+/BCL2- alt tipe (HR 3,27; %95 GA 0,66–16,09) ve kontrol grubuna (HR 2,49; %95 GA 0,62–10,05) göre sayısal olarak daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Beş grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık evresi, hücre kökeni ve tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi sonu tam yanıt oranı kontrol grubunda %87,4 iken DEL grubunda %76, TEL grubunda %75,7 ve DHL grubunda %50 olarak bulundu. THL grubunda tedavi yanıtı değerlendirilebilen iki hastada tam yanıt oranı %100 gözlendi.

Kontrol grubunda R-CHOP ile yüksek tam yanıt oranları elde edilirken, ekspresör ve özellikle hit alt tiplerinde yanıt oranları düşmüş ve progresyon daha erken ortaya çıkmıştır. Kaplan–Meier sağkalım eğrilerindeki farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da double hit ve triple hit fenotiplerindeki erken mortalite eğilimi klinik olarak dikkat çekicidir. Double ekspresör alt grubunda MYC+/BCL2+/BCL6- fenotip daha kısa PFS ve OS ile, MYC+/BCL6+/BCL2- fenotip ise kontrol kohortuna daha yakın bir seyirle ilişkiliydi; bu durum double ekspresör grubunun homojen bir kategori olmadığını ve MYC/BCL2 temelli risk sınıflamasının daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak bulgularımız DHL/THL olgularının erken progresyon ve mortalite açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir; sonuçlar daha büyük, çok merkezli, prospektif kohortlarda doğrulanmalıdır

**Anahtar kelimeler:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Double ekspresör lenfoma, Triple ekspresör lenfoma, Double hit lenfoma, Triple hit lenfoma, MYC, BCL2, BCL6, Prognoz, Tedavi yanıtı

**Kaynaklar**

Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Vol. 50, Pathology. Elsevier B.V.; 2018. p. 74–87.

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Vol. 36, Leukemia. Springer Nature; 2022. p. 1720–48.

Chan WC. Using Gene Expression Profiling to Move Beyond MYC/BCL2 Rearrangements in High-Grade Lymphoma. 2018; Available from: https://doi.

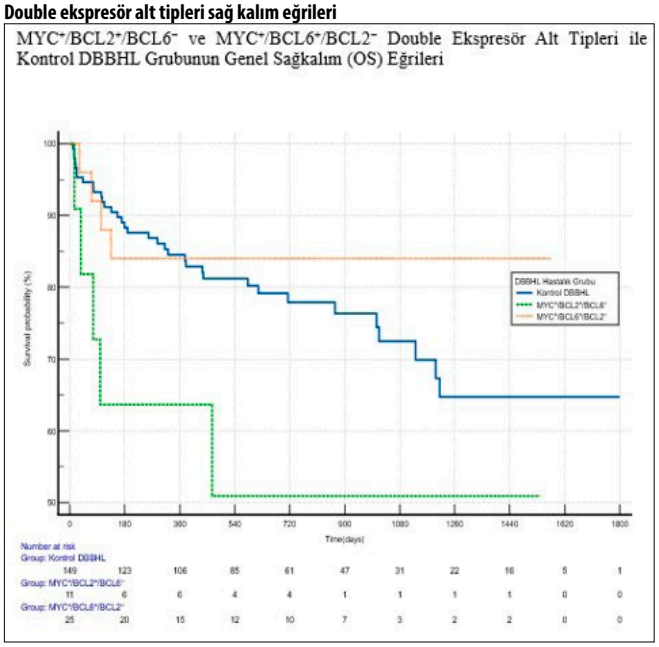
Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Vol. 31, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2017. p. 37–42.

**Double ekspresör alt tiplerinin kontrol dbbhl ile karşılaştırması**

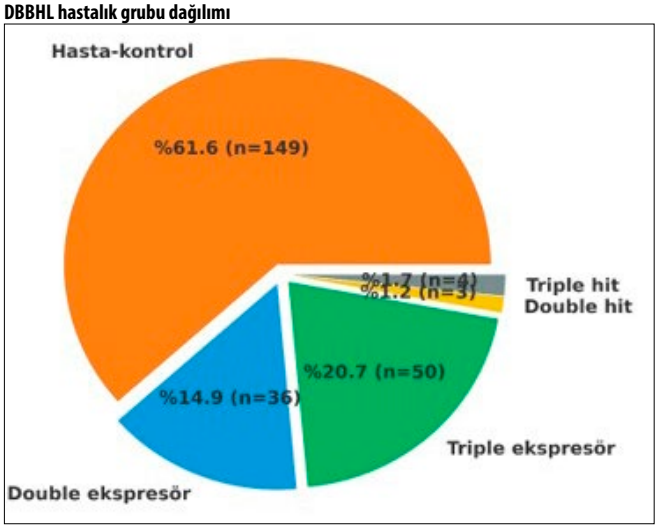
Double ekspresör alt tiplerinin kontrol DBBHL ile karşılaştırılması: progresyonsuz ve genel sağkalım

| Grup | Mean PFS, gün (95% CI) | PFS olasılığı | Ortalama OS, gün (95% CI) | Sağkalım olasılığı |
|---|---|---|---|---|
| MYC+/BCL2+/BCL6− (n = 11) | 629 (269–989) | 0.46 | 864 (431–1297) | 0.51 |
| MYC+/BCL6+/BCL2− (n = 25) | 857 (603–1111) | 0.60 | 1337 (1122–1550) | 0.84 |
| Kontrol DLBCL (n = 149) | 1198 (1056–1340) | 0.00 | 1801 (1604–1998) | 0.65 |

**Double ekspresör alt tipleri sağ kalım eğrileri**




**DBBHL hastalık grubu dağılımı**




**DLBCL alt grupları arasındaki özelliklerin karşılaştırılması (n = 242)**

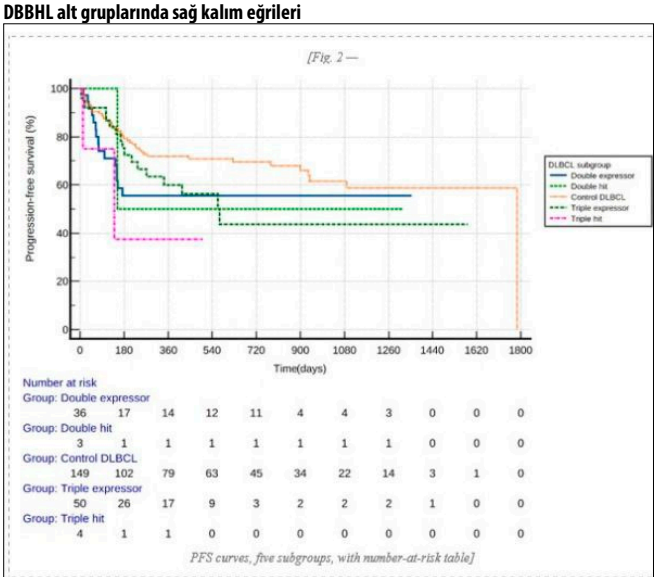
| Özellik | Control (n = 149) | DEL (n = 36) | TEL (n = 50) | DHL (n = 3) | THL (n = 4) | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PD | 6 (4.6) | 4 (13.8) | 6 (16.7) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Tedavi sonu yanıtı, n (%) | | | | | | 0.10 |
| CR | 97 (87.4) | 19 (76) | 28 (75.7) | 1 (50) | 2 (100) | |
| PR | 7 (6.3) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 0 (0) | |
| SD | 0 (0) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| PD | 7 (6.3) | 5 (20) | 8 (21.6) | 1 (50) | 0 (0) | |
| Son durum, n (%) | | | | | | 0.80 |
| Hayatta | 114 (76.5) | 27 (75) | 36 (72) | 2 (66.7) | 2 (50) | |
| Ölü | 35 (23.5) | 9 (25) | 14 (28) | 1 (33.3) | 2 (50) | |
| PFS, gün, median (Q1–Q3) | 403 (136–850) | 176 (68–755) | 196 (86–473) | 153 (92–735) | 81 (17–320) | 0.02 |
| Toplam takip, gün, median (Q1–Q3) | 645 (296–1015) | 455 (150–895) | 315 (203–575) | 567 (299–1019) | 251 (76–537) | 0.004 |

**DBBHL alt grubuna göre progresyonsuz sağ kalım**

DBBHL alt grubuna göre progresyonsuz sağkalım

| Grup | Progresyon gösteren, n (%) | Progresyon göstermeyen, n (%) | PFS olasılığı | Mean PFS, gün (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Kontrol DLBCL | 46 (30.9) | 103 (69.1) | 0.00* | 1198 (1056–1340) |
| Double ekspresör | 15 (41.7) | 21 (58.3) | 0.56 | 793 (580–1006) |
| Triple ekspresör | 18 (36) | 32 (64) | 0.44 | 841 (592–1090) |
| Double hit | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 0.50 | 735 (72–1541) |
| Triple hit | 2 (50) | 2 (50) | 0.38 | 243 (15–472) |
| Overall | 82 (33.9) | 160 (66.1) | 0.00* | 1115 (998–1231) |

**DBBHL alt gruplarında sağ kalım eğrileri**




DBBHL alt gruplarına göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri (log-rank p = 0,25).

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

## SS-90 Referans Numarası: 529

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## HIV İLE İLİŞKİLİ AGRESİF B/T-HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

**Aysun Senturk Yikilmaz[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Fatma Keklik Karadağ[1], Deniz Gören[1], Ekin Kırcalı[1], Esra Cengiz[1], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], Rafiye Çiftçiler[1], Tuğba Karaçamlı[1], A. Serpil Fakıoğulları[1], Cem Selim[1], Zeynep Tuğba Karabulut[1], Ünal Ataş[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Güray Saydam[1], Gülsüm Özet[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1]**

*[1]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]Memorial Şişli Hastanesi Hematoloji Kliniği*
*[5]Medicana İnternational Ankara Hastanesi; Hematoloji Kliniği*
*[6]Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[7]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[8]Adana Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[9]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[10]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[11]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** HIV enfeksiyonu, sürdürdüğü kronik immünsüpresyon nedeniyle özellikle agresif B hücreli non-Hodgkin lenfomalar (NHL) açısından bilinen bir risk faktörüdür. Kombine antiretroviral tedavi (ART) çağında genel sağkalım belirgin şekilde iyileşmiş olsa da, bu popülasyon; fırsatçı enfeksiyon riski, kemoterapiye bağlı toksisite ve ilaç etkileşimleri açısından özelleşmiş bir klinik yaklaşım gerektirmeye devam etmektedir. Türkiye'de bu popülasyona ait çok merkezli klinik verinin sınırlı olması, ulusal ölçekte tanımlayıcı verilere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

**Amaç:** Türkiye'deki farklı merkezlerden toplanan retrospektif olgu serisinde HIV ile ilişkili lenfoma hastalarının demografik, klinik ve immünolojik özelliklerini tanımlamak; tedavi yanıtı ve mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

**Yöntem ve İstatistik**
**Tasarım:** Çok merkezli, retrospektif, tanımlayıcı olgu serisi.

**Popülasyon:** N = 28 HIV(+) lenfoma tanılı hasta. Hodgkin lenfoma olguları (n=3), farklı biyoloji, evreleme yaklaşımı ve IPI'nin sınırlı uygulanabilirliği nedeniyle ana analiz dışında tutulmuş, agresif B/T-hücreli NHL popülasyonu üzerinden analiz yapılmıştır. Demografik veriler, lenfoma alt tipi, Lugano evresi, IPI, ECOG, B semptomu, kemik iliği/SSS tutulumu, HIV tanısından lenfoma tanısına geçen süre, tedavi öncesi–sonrası CD4 sayısı, HIV viral yükü, ART, birinci/ikinci basamak tedavi, tedavi yanıtı, otolog kök hücre nakli, tedavi sırasında enfeksiyon varlığı, izlem süresi ve mortalite üzerinden analiz yapılmıştır. Analiz öncesinde hasta kimlik bilgileri (ad-soyad, protokol/kimlik numarası) veri setinden çıkarılmış, hastalar rastgele koda (P01–P28) atanmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Sürekli değişkenler medyan (IQR) ile, kategorik değişkenler sayı (%) ile özetlendi. Eşleştirilmiş CD4 karşılaştırması için Wilcoxon işaretli sıra testi; küçük örneklem nedeniyle tüm kategorik ilişkiler için ki-kare yerine Fisher's exact testi kullanıldı. Genel sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle tahmin edildi ve 12/24/60. ay sabit zaman noktalarında raporlandı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular ve Sonuçlar:** Medyan yaşı 45 (IQR 39–54; dağılım 22–71) olan 28 olgunun; 24 (%86) 'ü erkek cinsiyettedir. Demografik veriler Tablo 1 'de özetlenmiştir. ECOG PS: 0- 1 olan 19 (%68) olgu, B semptomu ile başvuran olgu 16 (%57)'dır. Olguların; 5 (%18)'inde kemik iliği tutulumu ve 6 (%21)'sında SSS tutulumu vardır.

HIV tanısından lenfoma tanısına geçen süre: medyan 15.5 ay (IQR 1.75–43.5 ay) olup; hastaların %46'sında (13/28) lenfoma, HIV tanısıyla eşzamanlı veya ilk 3 ay içinde ortaya çıkmıştır — lenfoma sıklıkla HIV'in ilk AIDS-tanımlayıcı bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. **Lenfoma alt tipi dağılımında** DBBHL/DLBCL 17 (%61) · Plazmoblastik lenfoma 4 (%14) · Burkitt lenfoma 3 (%11) · T hücreli lenfoma 2 (%7) · Primer SSS lenfoması 2 (%7) olarak raporlanmıştır. Hastaların %71'i (20/28) ileri evrede (Evre 3–4), 24 olgunun prognostik skorlama verilerine ulaşılmış olup; bunların %58'i (14) orta-yüksek/yüksek IPI grubunda (IPI ≥2) tanı almıştır. Baskın histoloji DBBHL (DLBCL, %61) olmuştur.

Tüm hastalar; 28 hasta (%100) antiretroviral tedavi almıştır. Tedavi öncesi CD4 hücre sayısı 25 olguda değerlendirilmiştir, medyan 169/mm$^3$ (IQR 144–524). Tedavi sonrası CD4 hücre sayısı medyan 210/mm$^3$ (IQR 146–397; n=23). Eşleştirilmiş karşılaştırmada anlamlı değişim saptanmamıştır (Wilcoxon p=0.81) — rezidüel immün toparlanma sınırlıdır. Bazal CD4 hücre eşik analizlerine göre ; 14/25 hasta (%56)'da CD4<200/mm$^3$ (AIDS tanımlayıcı standart eşik); 3/25 hasta (%12)'da CD4<100/mm$^3$ olarak bulunmuştur. 25 verisine ulaşılabilinen olguda tanı anında HIV viral yükü medyan 125.907 kopya/mL; 6/25 (%24) hastada saptanamayan düzeyde bulunmuştur. Birinci basamak tedavi olarak olguların %46 'sı R-DA-EPOCH/hyperCVAD ve 1 olgu ALK pozitif anaplastik large T hücreli lenfoma nedeniyle BV-CHP, %39'u R-CHOP almıştır ve SSS için MPV/MTX 3 olgudan 2 si r-mpv 1 olgu yüksek doz metotreksat ile tedavi edilmiştir.

Yanıt değerlendirilmesinde 12 (%43) olguda 1. basamak tedaviye tam yanıt izlenirken; kısmi yanıt 8 (%29) olguda, progresif hastalık 8 (%29) olguda bildirilmiştir. Progresyon gösteren 8 (%29) olguda ikinci sıra tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalar içinde 7 (%25) olguya otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon uygulanmış olup; bunların arasında ; 2. sıra/kurtarma tedavisi sonrası uygulananlarda (n=4) 0 ölüm, 1. sıra sonrası konsolidasyon olarak uygulananlarda (n=3) 1 ölüm bildirilmiştir.

Kohortun en sık görülen tedaviyle ilişkili komplikasyonu enfeksiyon olarak raporlanmıştır 17 (%61) olguda bildirilmiştir. CD4 ve enfeksiyon ilişkisi (Fisher'in kesin testi): CD4<200/mm$^3$ olan hastalarda tedavi sırasında enfeksiyon riski belirgin daha yüksektir (12/14, %86 vs 4/11, %36; OR=10.5, p=0.017) — CD4 düzeyi, bu kohortta enfeksiyon riskinin en güçlü öngörücülerinden biridir.

Medyan izlem süresi 21 ay (IQR 5–68) olan olgu serisinde mortalite 12/28 (%42.9) olarak tespit edilmiştir. Sabit zaman noktalarında genel sağkalım 12. ayda %67.3, 24. ayda %63.6, 60. ayda %52.8 olarak öngörülmüştür. Medyan sağkalıma izlem süresi boyunca ulaşılmamıştır. Mortalite ile Fisher's exact testinde anlamlı ilişkili faktörler: ilk yanıtta tam yanıt sağlanamaması (%62 vs %17, p=0.024) ve ECOG≥2 (%78 vs %26, p=0.017) ve tedavi sırasında enfeksiyon sınırda anlamlılık göstermiştir (%59 vs %18, p=0.054). Bazal CD4<100 (p=0.067) ve evre 3-4 (p=0.088) ve IPI ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.70).

**Tartışma:** HIV pozitif lenfoma olgu serisi; ileri evre agresif B/T-hücreli lenfomaların baskın olduğu bir HIV-lenfoma popülasyonunu yansıtmaktadır (mortalite %42.9). İlk yanıtta tam yanıt elde edilmesi ve düşük ECOG, bu kohortta en güçlü olumlu prognostik işaretler olarak öne çıkmakta; CD4 düzeyi ise mortaliteden çok enfeksiyon riskini öngörmektedir. CD4<200/mm$^3$'ün enfeksiyon riskiyle güçlü ilişkisi (Fisher's exact testi, OR=10.5, p=0.017) bu grupta bilinen bir durumu yansıtmaktadır; bu, mortaliteden

bağımsız olarak, CD4 düzeyinin öncelikle bir enfeksiyon-risk belirteci olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. ART uygulamasının %100 olmasına karşın CD4 toparlanmasının sınırlı kalması rezidüel immün yetmezliğe işaret edebilir; kemoimmünoterapi boyunca yakın enfeksiyon takibi önceliklendirilmelidir. Demografik bulgularımız literatürle uyumlu kalmaya devam etmektedir: erkek baskınlığı, DBBHL ağırlıklı histoloji, ileri evre ile başvuru ve düşük bazal CD4'ün enfeksiyon riskiyle ilişkisi önceki serilerle örtüşmektedir. Mortalite %42.9, 154 hastalık çok merkezli Türkiye çalışması BUHASDER'de bildirilen %32'lik orandan biraz yüksektir; bu fark, Hodgkin gibi görece iyi prognozlu bir alt grubun dışlanmasıyla örneklemin daha agresif bir hastalık profiline kaymasıyla açıklanabilir. İlk yanıtta tam yanıt oranımız (%43) kombine ART döneminin en iyi merkezlerinden bildirilen oranların (DA-EPOCH ile %74'e varan CR) altında kalmaktadır bunu analizlerimizin, retrospektif, çok merkezli veri toplamaya bağlı standardizasyon eksikliği ile açıklamak olasıdır.

**Anahtar kelimeler:** HIV ilişkili lenfoma, agresif lenfoma, lenfoma, HIV

**Kaynaklar**

1. Hübel K, et al. HIV-associated lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. HemaSphere/Ann Oncol. 2024.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer in People with HIV. Version 1.2024.
3. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013;122(19):3251-3262.
4. Güler Ö, et al. Cancer prevalence and prognosis among individuals living with HIV and AIDS in Turkey: Multicenter BUHASDER study. Int J STD AIDS. 2025.

**Tablo 1.** Demografik, Klinik ve İmmünolojik Özellikler (N = 28)

| Değişken | Değer | n (%) veya medyan (IQR) |
|---|---|---|
| **DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER** | | |
| Hasta sayısı | N | 28 |
| Cinsiyet | Erkek, n (%) | 24 (%86) |
| | Kadın, n (%) | 4 (%14) |
| Yaş (yıl) | Medyan (IQR) | 45 (39–54) |
| | Dağılım (min–maks) | 22–71 |
| **LENFOMA ÖZELLİKLERİ** | | |
| Lenfoma alt tipi | DBBHL (DLBCL) | 17 (%61) |
| | Plazmoblastik lenfoma | 4 (%14) |
| | Burkitt lenfoma | 3 (%11) |
| | T hücreli lenfoma | 2 (%7) |
| | Primer SSS lenfoması | 2 (%7) |
| Lugano evresi | Evre 1 | 2 (%7) |
| | Evre 2 | 6 (%21) |
| | Evre 3 | 5 (%18) |
| | Evre 4 | 15 (%54) |
| IPI (n=24) | IPI 0-1 | 1 (%4) |
| | IPI 2 | 8 (%32) |
| | IPI 3 | 7 (%25) |
| | IPI 4-5 | 7 (%25) |
| ECOG PS | ECOG 0 | 11 (%39) |
| | ECOG 1 | 8 (%29) |
| | ECOG 2 | 4 (%14) |
| | ECOG 3 | 5 (%18) |
| B semptomu | Var, n (%) | 16 (%57) |
| Kemik iliği tutulumu | Var, n (%) | 5 (%18) |
| SSS tutulumu | Var, n (%) | 6 (%21) |
| HIV→lenfoma süresi (ay) | Medyan (IQR) | 16 (2–44) |
| **İMMÜNOLOJİK DURUM** | | |
| ART kapsamı | Aldı, n (%) | 28 (%100) |
| CD4 (tedavi öncesi, /mm³) | Medyan (IQR), n | 169 (144–524), n=25 |
| CD4 (tedavi sonrası, /mm³) | Medyan (IQR), n | 210 (146–397), n=23 |
| Bazal CD4 <200/mm³ | n (%) | 14 (%56) |
| Bazal CD4 <100/mm³ | n (%) | 3 (%12) |
| HIV viral yükü (tanı anında) | Medyan kopya/mL, n | 125.907, n=25 |
| **TEDAVİ VE SONUÇLAR** | | |
| 1. sıra tedavi | R-DA-EPOCH/hyperCVAD | 13 (%46) |
| | R-CHOP | 11 (%39) |
| | SSS için MPV/MTX | 4 (%14) |
| İlk yanıt | Tam yanıt (CR) | 12 (%43) |
| | Kısmi yanıt (PR) | 8 (%29) |
| | Progresif hastalık (PD) | 8 (%29) |
| 2. sıra tedavi aldı | n (%) | 8 (%29) |
| Otolog kök hücre nakli | n (%) | 7 (%25) |
| Tedavi sırasında enfeksiyon | n (%) | 17 (%61) |
| İzlem süresi (ay) | Medyan (IQR) | 21 (5–68) |
| Mortalite | n (%) | 12 (%43) |



**SS-91** **Referans Numarası: 260**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANIMININ ANTİ CD-20 TEDAVİLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ - TEK MERKEZ VERİSİ

**Batuhan Bulan[1], Hanne Beyza Çavlı[1], Elif Pelin Yılmaz[1], Fatma Kolunsağ[1], Esra Mahdum[1], Beren Özdemir[1], Esmanur Kamacı[1], Berkay Gündoğdu[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Umut Yılmaz[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

**Giriş ve Amaç:** Avrupa Hematoloji Derneği (EHA) nin 2025 yılında çıkan Büyük B Hücreli Lenfoma kılavuzunda kalsiyum kanal blokeri (CCB) kullanımından kaçınılması ve alternatif bir antihipertansif ajan sınıfına geçilmesi önerilmekte olup bu öneri tek bir preklinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. İlgili çalışmada anti CD-20 monoklonal antikorların, CD-20 pozitif B-lenfositlerde kalsiyum bağımlı çalışarak apoptozda rol alan EGR-1 'i indükleyip sitotoksik etki gösterdiği fakat kalsiyum kanal blokerlerinin bu etkiyi sönümlendirerek anti CD-20 monoklonal antikorların tedavi etkinliğini azalttığı sonucuna varılmış.

Üçüncü basamak tek merkezde yapılan retrospektif çalışmada kalsiyum kanal blokörü kullanımının B hücreli Hodgkin dışı lenfoproliferatif hastalığı (NHL) olan ve anti CD-20 temelli tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı ve progresyon üzerine etkisi sınanmıştır.

**Yöntem:** Üçüncü basamak tek merkezin hematoloji kliniğinde hastane arşivi ve veri tabanı kullanılarak, ilk sırada anti CD-20 bazlı tedavi almış, 18 yaşın üstündeki B hücreli NHL hastaları tespit edilerek hastalık ve tedavi verileri retrospektif olarak elde edilmiştir. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağ kalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon tanısıyla CCB kullanımı, CCB dışı antihipertansif ajan kullanımı ve hipertansiyon varlığından bağımsız olarak değerlendirilmiş beta bloker kullanımının 48 aylık PFS üzerindeki etkileri Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve tek değişkenli Cox regresyon analiziyle yapılmıştır. PFS analizinde progresyon yanında ölümler de sansürlenmiştir. Hastalara ait tüm veriler anonimize edilmiş olup ilgili merkezin etik kurulundan onay alınmıştır.

**Veriler:** İlk sıra tedavide anti CD-20 temelli tedavi almış toplam 339 NHL hastası ve 48 Kronik Lenfositik Lösemi (CLL) hastası olmak üzere toplam 387 hastanın verilerine ulaşılmıştır. NHL hastalarının ortanca yaşı 58 yıl (IQR 49-69) ve kadınların oranı %47,8' dir (n=162). NHL hastalarının %3,3' ünde (n=10) ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50 nin altında saptanmıştır. NHL hastalarının %18,3' ünün (n=62) ilk sıra tedavi aldığı süre zarfında hipertansiyon tanısıyla kalsiyum kanal blokeri (CCB) kullandığı tespit edilmiştir. Hipertansiyon tanısıyla CCB dışı antihipertansif ajan kullananların oranı %16,8' dir (n=57). NHL hastalarının %64,9'unda (n=220) hipertansiyon tanısı mevcut değildir. Antihipertansif ilaç kullanımından ayrı olarak değerlendirilmiş beta bloker kullanım oranı %21,2 (n=72) saptanmıştır.

NHL hastalarının %53,7'si (n=182) Büyük B Hücreli Lenfoma, %18,9' u (n=64) Folliküler Lenfoma (FL), %12,1'i (n=41) Marjinal Zon Lenfoma (MZL), %4,7' si (n=16) Mantle Hücreli Lenfoma (MCL) tanısına sahiptir. Lugano evresi 1-2 olanların oranı %33,9 (n=111) ve Lugano evresi 3-4 olanların oranı %66,1' dir (n=216). Sadece LBCL hastaları içinde IPI skoru 0-2 olanların oranı %59,3 (n=102) ve IPI skoru 3-5 olanların oranı %40,7' dir (n=70). İlk sıra tedavi olarak NHL hastalarının %66,1'i (n=224) R-CHOP, %13,3'ü (n=45) R-Bendamustin ve %10,9'u (n=37) Rituksimab monoterapi almıştır. Hastaların %13,6' sında (n=46) ilk sıra tedavide %25 ten fazla doz kısıtlamasına gidilmiştir. NHL hastalarında toplam yanıt oranı (ORR) %94,8 (n=309), tam yanıt oranı (CRR) %66,3 (216) saptanmıştır. NHL hasta grubundaki değişkenler CCB kullanan, CCB dışı antihipertansif kullanan, hipertansiyonu olmayan ve hipertansiyon varlığından bağımsız beta bloker kullanan hasta alt gruplarında homojen dağılmış olup ORR ve CRR yine benzer oranlardadır. Beta bloker kullanan alt grupta düşük EF sıklığı %9,1 (n=6) olup diğer alt gruplardakinden daha fazladır.

CLL hastalarının (n=48) ortanca yaşı 63,5 (IQR 53-71) saptanmış olup %22,9' u (n=11) kadındır. İlk sıra tedavi öncesi %4,2' sinde (n=2) Richter transformasyonu görülmüştür. Tedavi başlangıcında RAI evresi 0-2 olanların oranı %52,3 (n=23) ve RAI evresi 3-5 olanların oranı %47,7 (n=21)

saptanmıştır. CLL hastalarının %18,8'inin (n=9) ilk sıra tedavi aldığı sürede hipertansiyon tanısıyla CCB kullandığı saptanmış olup CCB dışı antihipertansif ajan kullananların oranı da %18,8' dir (n=9). CLL hastalarının %62,5'i (n=30) hipertansiyon tanısına sahip değildir. Hipertansiyon tanısından bağımsız olarak CLL hastalarının %25'i (n=12) beta bloker kullanmıştır. CLL hastalarında ilk sıra tedavide FCR alanların oranı %25 (n=12), R-Bendamustin alanların oranı %25 (n=12), R-klorambusil alanların oranı %18,8 (n=9), Obi-venetoklaks alanların oranı %8,3 (n=4) ve R-venetoklaks alanların oranı %6,3'tür (n=3). Hastaların %18,8'inde (n=9) ilk sıra tedavide %25 ten fazla doz azaltımına gidilmiştir. İlk sıra tedavide hipertansiyon olmayan CLL hastalarında %30 oranında (n=9) FCR tercih edilmiş olması dikkat çekmektedir. CLL hastalarında ORR %95,6 (n=43), CRR %55,6 (n=25) saptanmış olup hipertansiyon tanısıyla CCB kullanan, CCB dışı antihipertansif kullanan, hipertansiyonu olmayan ve hipertansiyondan bağımsız beta bloker kullanan hasta alt gruplarında yakın oranlardadır.

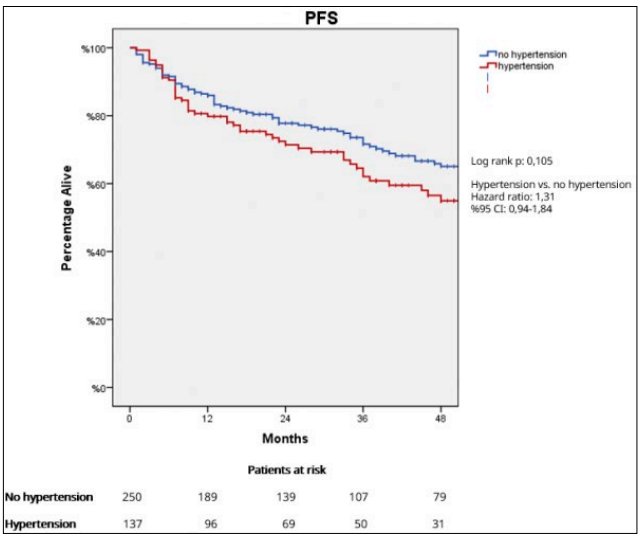
B hücreli NHL hastaları (n=387) içinde hipertansiyon varlığının 48 aylık PFS üzerinde etkisi görülmemiştir (hazard oranı [HR] 1,31; %95 güven aralığı [CI] 0,94-1,84). CCB kullanımının PFS üzerinde etkisi saptanmamıştır (HR 1,18; %95 CI 0,76-1,84). Hipertansiyon hastaları içerisinde CCB kullanımının, CCB dışı antihipertansif ajan kullanımıyla karşılaştırmasında PFS sürelerinde anlamlı fark çıkmamıştır (HR 0,94; %95 CI 0,55-1,6). Beta bloker kullanan hasta grubunda beta bloker kullanmayanlara göre PFS daha kısa saptanmıştır (HR 1,95; %95 CI 1,37-2,79).

**Sonuç ve Tartışma:** Çalışmamızda hipertansiyon tanısıyla kalsiyum kanal blokörü kullanımının B hücreli NHL hastalarında anti CD-20 temelli tedavi altında tedavi yanıtı ve PFS üzerinde etkisi gösterilememiştir. Beta bloker kullanımının PFS üzerindeki etkisi, beta bloker kullanımını endike kılan konjestif kalp yetmezliği ve ilişkili komplikasyonların prognostik etkisi olarak yorumlanabilir. EHA 2025 Büyük B Hücreli Lenfoma kılavuzunda yer alan kalsiyum kanal blokeri kullanımından sakınılması gerektiğine dair öneriye referans gösterilen preklinik çalışmada, iki farklı faz 3 çalışmanın alt grup analizlerinde CCB kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha kısa PFS saptandığı belirtilmiştir. B Hücreli Hodgkin dışı lenfoproliferatif hastalıklarda CCB kullanımıyla ilgili bu etki çalışmamızda doğrulanmamıştır. Literatürde bu ilişkiyi klinik hasta verileri üzerinden değerlendiren başka herhangi bir gözlemsel çalışma mevcut değildir.

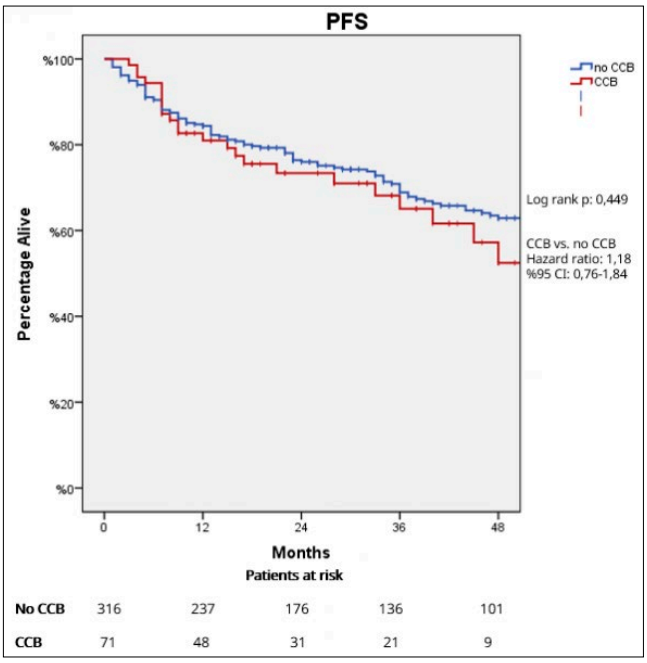
**Anahtar kelimeler:** Kalsiyum kanal blokeri, hipertansiyon, B Hücreli Hodgkin Dış Lenfoproliferatif Hastalık, anti CD-20 temelli tedavi

**Kaynaklar**

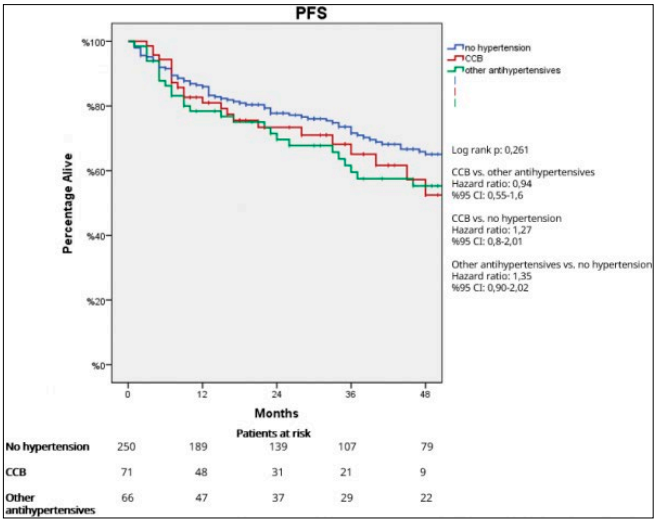
1. Thieblemont C, Gomes Da Silva M, Leppä S, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Hemasphere. 2025;9(9):e70207. Published 2025 Sep 23. doi:10.1002/hem3.70207
2. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. Leuk Lymphoma. 2022;63(1):54-63. doi:10.1080/10428194.2021.1975188
3. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. Semin Hematol. 2023;60(5):255-266. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
4. Spasevska I, Matera EL, Chettab K, et al. Calcium channel blockers impair the anti-tumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies by blocking EGR-1induction. Mol Cancer Ther. 2020;19:2371-2381.
5. Zhang JY, Zhang PP, Zhou WP, et al. L-Type Cav 1.2 Calcium Channel-α-1C Regulates Response to Rituximab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clin Cancer Res. 2019;25(13):4168-4178. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2146
6. Berditchevski F, Fennell E, Murray PG. Calcium-dependent signalling in B-cell lymphomas. Oncogene. 2021;40(45):6321-6328. doi:10.1038/s41388-021-02025-8
7. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. J Hematol Oncol. 2020;13(1):71. Published 2020 Jun 6. doi:10.1186/s13045-020-00900-7
8. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. J Clin Oncol. 2017;35(22):2473-2481. doi:10.1200/JCO.2017.72.6984



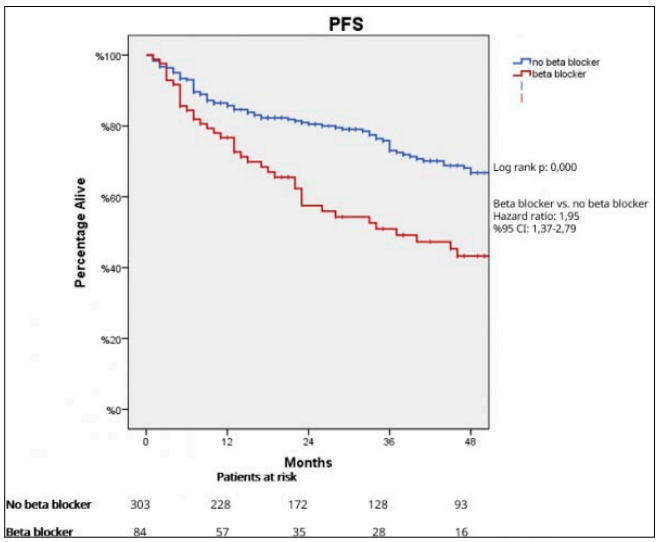

**Görsel 1.** Hipertansiyon varlığının PFS üzerindeki etkisini gösteren Kaplan Meier ve tek değişkenli Cox regresyon analizleri




**Görsel 2.** Hipertansiyon tanısıyla CCB kullanımının PFS üzerindeki etkisini gösteren Kaplan Meier ve tek değişkenli Cox regresyon analizleri




**Görsel 3.** Hipertansiyon tanısıyla CCB kullanan, CCB dışı antihipertansif kullanan ve hipertansiyonu olmayan hastalar arasındaki PFS farkını gösteren Kaplan Meier ve tek değişkenli Cox regresyon analizleri




**Görsel 4.** Hipertansiyon tanısından bağımsız olarak beta bloker kullanımının PFS üzerindeki etkisini gösteren Kaplan Meier ve tek değişkenli Cox regresyon analizleri

**Tablo 1.** İlk sıra anti CD-20 temelli tedavi alan NHL hastalarında temel değişkenler ve yanıt oranları

| NHL (n=339) | | Hipertansiyon yok (n=220) | CCB (n=62) | CCB dışı antihipertansifler (n=57) | Beta bloker (n=72) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ortanca yaş (IQR-yıl) | 58 (49-69) | 54 (44-64) | 66 (57-72) | 68 (60-74) | 68 (59-73) |
| Kadın | %47,8 (n=162) | %48,6 (107) | %48,4 (30) | %43,9 (25) | %45,8 (33) |
| Erkek | %52,2 (n=177) | %51,4 (113) | %51,6 (32) | %56,1 (32) | %54,2 (39) |
| EF < %50 | %3,3 (10) | %3,1 (6) | %3,5 (2) | %3,6 (2) | %8,1 (6) |
| LBCL | %53,7 (182) | %51,8 (114) | %54,8 (34) | %59,6 (34) | %63,9 (46) |
| FL | %18,9 (64) | %19,1 (42) | %19,4 (12) | %17,5 (10) | %11,1 (8) |
| MZL | %12,1 (41) | %13,2 (29) | %12,9 (8) | %7 (4) | %12,5 (9) |
| MCL | %4,7 (16) | %4,5 (10) | %4,8 (3) | %5,3 (3) | %6,9 (5) |
| Diğer NHL | %10,6 (36) | %11,4 (25) | %8,1 (5) | %10,5 (6) | %5,6 (5) |
| Lugano Evre 1-2 | %33,9 (111) | %34,7 (74) | %33,3 (20) | %31,5 (17) | %28,2 (20) |
| Lugano Evre 3-4 | %66,1 (216) | %65,3 (139) | %66,7 (40) | %68,5 (37) | %71,8 (5) |
| IPI 0-2 (sadece LBCL) | %59,3 (102) | %66,4 (75) | %48,4 (15) | %42,9 (12) | %48,8 (21) |
| IPI 3-5 (sadece LBCL) | %40,7 (70) | %33,6 (38) | %51,6 (16) | %57,1 (16) | %51,2 (22) |
| R-CHOP | %66,1 (224) | %65,9 (145) | %64,5 (40) | %68,4 (39) | %68,1 (49) |
| R-Bendamustin | %13,3 (45) | %11,8 (26) | %16,7 (10) | %15,8 (9) | %6,9 (5) |
| Rituksimab monoterapi | %10,9 (37) | %12,7 (28) | %9,7 (6) | %5,3 (3) | %13,9 (10) |
| Diğer rituksimab temelli tedaviler | %9,7 (33) | %9,5 (21) | %9,7 (6) | %10,5 (6) | %11,1 (8) |
| %25 ten fazla doz azaltma | %13,6 (46) | %6,4 (14) | %25,8 (16) | %28,1 (16) | %25 (18) |
| ORR | %94,8 (309) | %94,3 (98) | %98,4 (61) | %92,6 (59) | %82,8 (64) |
| CRR | %66,3 (216) | %68,6 (144) | %62,9 (139) | %61,1 (33) | %56,5 (39) |

**Tablo 2.** İlk sıra anti CD-20 temelli tedavi alan CLL hastalarında temel değişkenler ve yanıt oranları

| CLL (n= 48) | | Hipertansiyon yok (n=30) | CCB (n=9) | CCB dışı antihipertansifler (n=9) | Beta bloker (n=12) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ortanca yaş (IQR-yıl) | 63,5 (53-71) | 61 (46-70) | 63 (59-78) | 67 (55-69) | 64 (61,5-69,5) |
| Kadın | %22,9 (11) | %16,7 (5) | % 33,3 (3) | % 33,3 (3) | %25 (3) |
| Erkek | %77,1 (37) | %83,3 (25) | % 66,7 (6) | % 66,7 (6) | %75 (9) |
| EF < %50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RAI Evre 0-2 | %52,3 (23) | %53,6 (15) | %57,1 (4) | %44,4 (4) | %18,2 (2) |
| RAI Evre 3-4 | %47,7 (21) | %46,4 (13) | %42,9 (3) | %55,6 (5) | %81,8 (9) |
| Richter transformasyonu | %4,2 (2) | 0 | %22,2 (2) | 0 | %8,3 (1) |
| FCR | %25 (12) | %30 (9) | %11,1 (1) | %22,2 (2) | %16,7 (2) |
| R-Bendamustin | %25 (12) | %20 (6) | %33,3 (3) | %33,3 (3) | %41,7 (5) |
| R-Klorambusil | %18,8 (9) | %20 (6) | 0 | %33,3 (3) | %25 (3) |
| Obi-Venetoklaks | %8,3 (4) | %10 (3) | 0 | %11,1 (1) | 0 |
| R-Venetoklaks | %6,3 (3) | %10 (3) | 0 | 0 | %8,3 (1) |
| Diğer rituksimab temelli tedaviler | %16,7 (8) | %10 (3) | %55,6 (5) | 0 | %8,3 (1) |
| %25 ten fazla doz azaltma | %18,8 (9) | %20 (6) | %11,1 (1) | %22,2 (2) | %8,3 (1) |
| ORR | %95,6 (43) | %96,3 (26) | %88,9 (8) | %100 (9) | %90,9 (10) |
| CRR | %55,6 (25) | %59,3 (16) | %44,4 (4) | %55,6 (5) | %36,4 (4) |



**SS-92** **Referans Numarası: 625**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TP53 MUTASYONU, DEL(17P) VE P53 EKSPRESYONU ARASINDAKİ DİSKORDANS: BİR KOHORT ÇALIŞMASI

**Hilal Ebru İşikan[1], Enes Öztop[2], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Esra Hanedar[1], Uğur Çalış[1], Serhat Çelik[1], Seher Yüksel[3], Gülşah Kaygusuz[3], Nüket Kutlay[4], Hatice Ilgın Ruhi[4], Işınsu Kuzu[3], Meltem Kurt Yüksel[1], Uğur Şahin[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Güldane Cengiz Seval[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Hematoloji Bd*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi/ İç Hastalıkları Abd*
*[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Tıbbi Patoloji Abd*
*[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Tıbbi Genetik Abd*

**Giriş:** Erişkinlerde en yaygın görülen lösemi olan KLL (Kronik Lenfositer Lösemi) çeşitli genetik mutasyonlarla birliktelik göstermektedir, bu mutasyonların en önemlilerinden biri tP53 mutasyonudur [1], [2]. KLL hastalarında tP53 mutasyonu pozitifliğinin özellikle İmmünglobülin Ağır Zincir Mutasyonu olmayan hastalarda ve delesyon (17p) kromozom anomalisi olan hastalarda daha sık gözlendiği tespit edilmiştir, ek olarak bazı geçmiş çalışmalarda, tanı anında bu mutasyon sıklığının tedavi almış hastalardakine göre daha az olduğu bulunmuştur [3][4], [5]. Biz de çalışmamızda hastanemizin Hematoloji Bölümüne başvuran KLL tanılı hastalarda NGS analizlerini ve dokuda yapılan p53 boyamalarını retrospektif olarak korelasyon analizi ile inceleyerek tetkik sonuçlarının hangi ölçüde birbirini yansıttığını tespit etmeyi hedefledik.

**Bulgular:** Ankara Üniversitesi tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğine son bir yılda başvuran KLL tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 137 hastalık kohortta TP53 mutasyon analizi 62 hastada değerlendirilebilir olup, 13 hastada (%21,0) TP53 mutasyonu pozitif saptandı. del(17p) analizi 123 hastada mevcut olup, 7 hastada (%5,7) pozitifti. Doku p53 immünohistokimyasal değerlendirmesi 60 hastada yapılmış ve 12 hastada (%20) p53 pozitifliği saptanmıştır.

TP53 mutasyon analizi ile del(17p) FISH sonuçlarının birlikte değerlendirilebildiği 59 hastanın 47'sinde (%79,7) iki yöntem arasında konkordans saptandı. Her iki yöntem 44 hastada negatif, 3 hastada pozitifti. Buna karşılık 10 hastada TP53 mutasyonu bulunmasına rağmen del(17p) saptanmazken, 2 hastada del(17p) pozitif olmasına rağmen TP53 mutasyonu saptanmadı. İki yöntem arasındaki uyum düşük düzeydeydi (Cohen κ=0,240; p=0,032). Diskordant sonuçların dağılımı anlamlı olarak asimetrikti (exact McNemar testi, p=0,039); TP53 mutasyon pozitifliği del(17p) pozitifliğine göre daha sık saptandı (%22,0'a karşı %8,5).

TP53 mutasyon durumu ile yalnızca güçlü nükleer p53 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği immünohistokimyasal sınıflamanın birlikte değerlendirilebildiği 23 hastada, TP53 mutasyonu bulunan 7 hastanın 1'inde (%14,3), TP53 mutasyonu bulunmayan 16 hastanın ise 4'ünde (%25) güçlü p53 pozitifliği saptandı. TP53 mutasyon durumu ile doku p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki (Fisher kesin testi, p=1,000) veya uyum bulunmadı (κ=–0,117; p=0,567).

del(17p) ve doku p53 ekspresyonunun birlikte değerlendirilebildiği 49 hastada, del(17p) pozitif 4 hastanın 1'inde (%25), del(17p) negatif 45 hastanın ise 10'unda (%22,2) güçlü p53 ekspresyonu saptandı. del(17p) varlığı ile güçlü doku p53 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher kesin testi, p=1,000) ve iki yöntem arasında anlamlı uyum bulunmadı (κ=0,015; p=0,898).

TP53 mutasyonu ve/veya del(17p) varlığı TP53 aberasyonu olarak tanımlandığında, doku p53 değerlendirmesiyle birlikte verisi bulunan 24 hastanın 8'inde TP53 aberasyonu mevcuttu. TP53 aberasyonu bulunan hastaların 1'inde (%12,5), TP53 aberasyonu bulunmayanların ise 4'ünde (%25,0) güçlü p53 ekspresyonu saptandı. TP53 aberasyonu ile güçlü doku p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher kesin testi, p=0,631) ve iki yöntem arasında anlamlı uyum bulunmadı (κ=–0,138; p=0,477).

Üç yöntemin birlikte değerlendirilebildiği 23 hastada tam üçlü konkordans %56,5 idi. del(17p) saptanan tüm hastalarda eş zamanlı TP53 mutasyonu bulunurken, TP53-mutant hastaların %57,1'inde del(17p) saptanmadı. Buna karşılık güçlü doku p53 ekspresyonu moleküler ve sitogenetik TP53

bozukluklarıyla paralellik göstermedi; TP53-mutant hastaların yalnızca %14,3'ünde güçlü p53 ekspresyonu mevcuttur.

**Tartışma:** KLL erişkinlerde en sık görülen lösemi olup tanı anında veya hastalığın seyri sırasında bir çok genetik mutasyon ve kromozom anomalisi tespit edilebilmektedir [6]. KLL hastalarında trizomi 12, 13q delesyonu, 11q delesyonu, 17p delesyonu gibi çeşitli kromozom anomalileri görülebilmektedir, özellikle 17p delesyonunun tP53 mutasyonu pozitif olan hastalarda sıklığının arttığı bilinmektedir [2], [7]. Döhner ve ark.ın KLL tanılı 325 hastada yaptığı analizde 17 p delesyonuna sahip hastalar %7 oranında tespit edilmiş olup tP53 ile ilişkisi ve tp53 mutasyon sıklığı hakkında bir çıkarım yapılmamıştır, çalışmamızda ise del (17p) pozitifliği olan hasta oranı %5,7, NGS ile saptanan tP53 pozitifliği %21 oranında pozitiftir, tP53 pozitifliği ile del (17p) kromozom anomalisi pozitifliği arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca tP53 mutasyonu pozitif olan, del (17p) pozitif olan ve tP53/ del (17p) aberasyonu olan hastalar ile ayrı olarak immünohistokimyasal olarak p53 pozitifliği olanların korelasyon analizi yapıldı; fakat korelasyon tespit edilmedi [2]. Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları örneklem genişliğinin dar olması, NGS analizinin rutin kullanıma yakın zamanlı girmiş olması nedeni ile eksik verilerin bulunması olarak sayılabilir.

**Sonuç:** Çalışmamızda NGS analizinde saptanan tP53 pozitifliği ile dokuda immünohistokimyasal olarak saptanan p53 pozitifliğinin korele olup olmadığını tespit etmek amacı ile yapılmış olup bu ön çalışmanın sonuçları, hastaların klinik bulguları, tedavi yanıtları ve sağkalım verileri ile birlikte değerlendirilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Lenfositer Lösemi, tP53 mutasyonu, 17p delesyonu

**Kaynaklar**

[1] H. Döhner et al., "p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias," Blood, vol. 85, no. 6, pp. 1580–1589, Mar. 1995, doi: 10.1182/BLOOD.V85.6.1580.BLOODJOURNAL8561580.

[2] H. Döhner et al., "Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia," New England Journal of Medicine, vol. 343, no. 26, pp. 1910–1916, Dec. 2000, doi: 10.1056/NEJM200012283432602/ASSET/702AC3F1-4D5E-4699-BE72-8E6B8C4F5C66/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM200012283432602_F2.JPG.

[3] J. Malcikova et al., "ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—2024 update," Leukemia 2024 38:7, vol. 38, no. 7, pp. 1455–1468, May 2024, doi: 10.1038/s41375-024-02267-x.

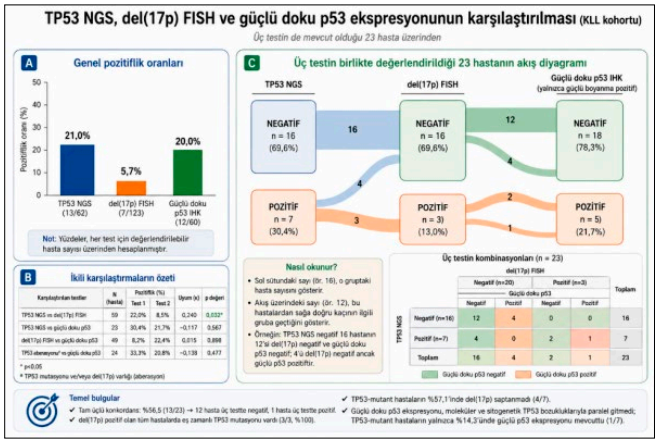
[4] R. Griffin et al., "Differential prognosis of single and multiple TP53 abnormalities in high-count MBL and untreated CLL," Blood Adv., vol. 7, no. 13, pp. 3169–3179, Jul. 2023, doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2022009040.

[5] M. Valgañón et al., "p53 Aberrations do not predict individual to response to fludarabine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia in advanced stages Rai III/IV," Br. J. Haematol., vol. 129, no. 1, pp. 53–59, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05405.x.

[6] A. Puiggros, G. Blanco, and B. Espinet, "Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia: Where We Are and Where We Go," 2014, doi: 10.1155/2014/435983.

[7] P. Baliakas et al., "Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: A systematic reappraisal of classic cytogenetic data," Am. J. Hematol., vol. 89, no. 3, pp. 249–255, Mar. 2014, doi: 10.1002/AJH.23618.

**Not:** Yüzdeler, üç testin de birlikte değerlendirilebildiği 23 hasta üzerinden hesaplanmıştır.




| Tablo 1. TP53 NGS, del(17p) ve Doku p53 Ekspresyonunun Üçlü Dağılımı | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***TP53 NGS*** | ***del(17p)*** | ***Güçlü doku p53*** | ***n*** | ***%*** |
| Negatif | Negatif | Negatif | 12 | 52,2 |
| Negatif | Negatif | Pozitif | 4 | 17,4 |
| Pozitif | Negatif | Negatif | 4 | 17,4 |
| Pozitif | Negatif | Pozitif | 0 | 0 |
| Negatif | Pozitif | Negatif | 0 | 0 |
| Negatif | Pozitif | Pozitif | 0 | 0 |
| Pozitif | Pozitif | Negatif | 2 | 8,7 |
| Pozitif | Pozitif | Pozitif | 1 | 4,3 |
| Toplam | | | 23 | 100 |

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

## SS-93 Referans Numarası: 266

*Sunum Alanı: ALİ ZAHİT BOLAMAN SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANIDAN NÜKSE HİSTOLOJİK ALT TİP DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Selin Küçükyurt Kaya[1], İsmail Emirhan Gülcan[2], Oğuzhan Koca[3], Simay Çokgezer[3], Selçuk Cin[4], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Suat Hilal Akı[4], Ahmet Emre Eşkazan[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
*[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**Amaç:** Klasik Hodgkin lenfomada (kHL) güncel tedavilerle yüksek kür oranlarına ulaşılmasına karşın, nüks/dirençli hastalık gelişen olgularda klinik seyri ve tedavi direncini belirleyen biyolojik süreçler yeterince açıklanamamıştır. kHL'nin histolojik alt tipleri yalnızca farklı morfolojik görünümleri değil, aynı zamanda tümör mikroçevresi, Epstein–Barr virüsü ilişkisi ve konak–tümör etkileşimlerindeki farklılıkları da yansıtmaktadır. Bu nedenle tanı ile nüks arasındaki histolojik alt tip değişimi, tedavi baskısı altında gelişen biyolojik evrimin görünür bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, bu değişimin klinik ve prognostik önemi belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada, nüks/dirençli kHL'de histolojik alt tipin korunma/değişme sıklığının belirlenmesi ve histolojik alt tipin korunma veya değişiminin kurtarma tedavisine yanıt, otolog kök hücre nakli (OKHN) ve sağkalım sonuçlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2000–2018 yılları arasında kHL tanısı alan, izlemde nüks/dirençli hastalık gelişen ve hem tanı hem de nüks dönemine ait histopatolojik materyali bulunan ardışık hastalar dâhil edildi. Kesin histolojik alt tip tayini yapılamayan 7 hasta dışlandı. Tüm eşleştirilmiş örnekler deneyimli bir hematopatolog tarafından merkezi olarak yeniden değerlendirildi. Tanı ve nüks sırasında aynı alt tipin korunması "histolojik alt tip korunan", herhangi bir alt tip değişikliği ise "histolojik alt tip değişen" olarak tanımlandı. Demografik ve hastalık özellikleri, ilk kurtarma tedavisine yanıt, OKHN'ye ilerleme, nakil öncesi kurtarma tedavisi sayısı ve nakil sonrası sonuçlar karşılaştırıldı. Birincil sonlanım noktası genel sağkalım (OS); ikincil sonlanım noktaları ise ilk progresyonsuz sağkalım (PFS1), ikinci progresyonsuz sağkalım (PFS2), ilk nükse kadar geçen süre ve tedavi sonuçlarıydı. Sağkalım analizlerinde Kaplan–Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde $p<0,10$ bulunan değişkenler Cox regresyon modeline alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya ortanca yaşı 39 (18–68) olan 47 hasta dâhil edildi; hastaların %66,0'sı erkek, %63,8'i ileri evreydi ve %66,0'sında B semptomu vardı. Tanıda nodüler sklerozan ve mikst sellüler alt tiplerin her biri hastaların %48,9'unda saptandı (Tablo 1). Histolojik alt tip 36 hastada (%76,6) korunmuştu, 11 hastada (%23,4) ise histolojik alt tip değişikliği mevcuttu. Değişen grupta ortanca yaş daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (48'e karşı 36,5 yaş; $p$=0,082); diğer başlangıç özellikleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). Tüm kohortta hastaların %10,6'sı primer refrakterdi, %17,0'sinde ilk 12 ay içinde, %72,3'ünde ise 12 aydan sonra nüks gelişti.

OKHN'ye ilerleme oranı, histolojik alt tip korunan grupta %80,5 iken değişen grupta %63,6 idi ($p$=0,221). Histolojik alt tip korunan hastaların %72,4'ü tek basamak kurtarma tedavisi sonrasında OKHN'ye ilerlerken, bu oran değişiklik gösteren grupta %42,9'du; histolojik alt tip değişen hastalarda birden fazla kurtarma rejimi gereksinimi daha sıktı ($p$=0,077). Benzer şekilde, ilk kurtarma tedavisiyle tam yanıt oranı histolojik alt tip korunan grupta değişen gruba göre daha yüksekti (%72,2'ye karşı %45,5; $p$=0,102). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bu farklılıklar, histolojik alt tip değişimi gösteren hastalarda daha düşük kemosensitiviteye işaret eden klinik açıdan tutarlı bir eğilim ortaya koydu. Buna karşılık OKHN sonrası nüks/dirençli hastalık oranları iki grupta benzerdi (%27,6'ya karşı %28,6; $p$=0,690).

Ortanca izlem süresi 81 (20–241) ay, ilk nükse kadar geçen ortanca süre 27 (1–189) aydı. Histolojik alt tip korunan ve değişen gruplar arasında PFS1 açısından anlamlı fark saptanmadı ($p$=0,573) (Şekil 1a). Değişen grupta daha kısa PFS2 yönünde sınırda bir eğilim gözlenirken ($p$=0,067) (Şekil 1b), OS histolojik alt tip değişen hastalarda anlamlı olarak daha kötüydü ($p$=0,035) (Şekil 1c). Çok değişkenli analizde ilk kurtarma tedavisi sonrası tam yanıt, daha uzun PFS2 ile bağımsız olarak ilişkili tek değişken olarak kaldı (HR: 0,14; %95 güven aralığı: 0,04–0,47; $p$=0,002). Tek değişkenli analizde histolojik alt tip değişikliğinin yanı sıra 60 yaşın altında olma ve OKHN uygulanması daha iyi OS ile ilişkiliydi.

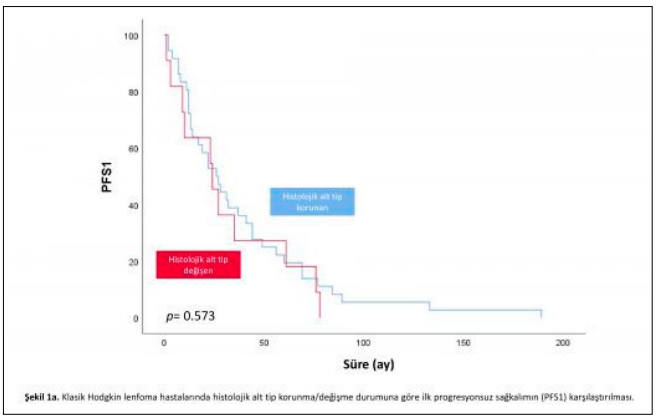
**Sonuç:** Tanı ile nüks arasında histolojik alt tip değişikliği, nüks/dirençli kHL hastalarının yaklaşık dörtte birinde görülmüş ve daha kötü OS ile ilişkili bulunmuştur. Alt tip değişen hastalarda ilk kurtarma tedavisine tam yanıtın daha düşük, birden fazla kurtarma rejimi gereksiniminin ise daha yüksek olması, bu bulgunun yalnızca morfolojik bir değişiklikten ibaret olmayabileceğini; tedavi direnci, klonal evrim veya tümör mikroçevresindeki dönüşümün bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sınırlı örneklem büyüklüğü ve düşük olay sayısı nedeniyle histolojik alt tip değişikliğinin bağımsız prognostik değeri gösterilememiştir. Bu bulgular nüks şüphesinde yeniden biyopsinin, yeterli doku örneklemesinin ve uzman hematopatolog değerlendirmesinin yalnızca tanısal değil, potansiyel prognostik önemini de desteklemektedir. Histolojik alt tip değişiminin biyolojik temellerinin ve risk uyarlanmış tedavi kararlarındaki yerinin belirlenebilmesi için merkezi patoloji incelemesi, moleküler profilleme, EBV dinamikleri ve mikroçevre belirteçlerini içeren geniş, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** klasik Hodgkin lenfoma; nüks/dirençli hastalık; histolojik alt tip değişimi; kurtarma tedavisi; otolog kök hücre nakli; sağkalım.

**Tablo 1.** Klasik Hodgkin Lenfomada Histolojik Alt Tipin Korunması ve Alt Tip Değişikliği Durumuna Göre Hastaların Tanı Sırasındaki Demografik ve Klinik Özellikleri (EBV, Epstein–Barr virüsü; IPS, Uluslararası Prognostik Skor; RT, radyoterapi).

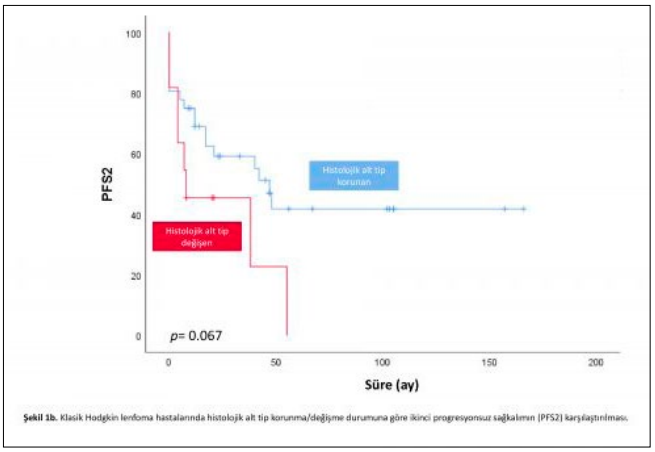
**Olay sayısının çok düşük olduğu veya herhangi bir olayın gözlenmediği kategorilerde p değeri hesaplanmamıştır.*

| Özellikler | Toplam (n = 47) | Histolojik Alt Tip Korunan (n = 36) | Histolojik Alt Tip Değişen (n = 11) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet, n (%)** | | | | |
| Kadın | 16 (34.0) | 11 (30.6) | 5 (45.6) | 0.287 |
| Erkek | 31 (66.0) | 25 (69.4) | 6 (54.5) | |
| **‡Ortanca tanı yaşı, yıl (aralık)** | 39 (18 – 68) | 36.5 (18 – 63) | 48 (23 – 68) | 0.082 |
| **Yaş kategorileri, n (%)** | | | | |
| < 45 yaş | 27 (57.4) | 23 (63.9) | 4 (36.4) | 0.103 |
| ≥ 45 yaş | 20 (42.6) | 13 (36.1) | 7 (63.6) | |
| > 60 yaş | 2 (4.3) | 1 (2.8) | 1 (9.1) | 0.417 |
| **Histolojik alt tip, n (%)** | | | | |
| Nodüler sklerozan | 23 (48.9) | 15 (41.7) | 8 (72.7) | |
| Mikst selüler | 23 (48.9) | 20 (55.5) | 3 (27.3) | 0.193 |
| Lenfositten zengin | 1 (2.1) | 1 (2.8) | 0 (0) | |
| Lenfositten fakir | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| **EBV pozitifliği, n (%)** | 14 (29.8) | 10 (27.8) | 4 (36.4) | 0.423 |
| **Evre, n (%)** | | | | 0.373 |
| Erken evre (Evre I-II) | 17 (36.2) | 14 (38.9) | 3 (27.3) | |
| İleri evre (Evre III-IV) | 30 (63.8) | 22 (61.1) | 8 (72.7) | |
| **Erken evre (n: 17), n (%)** | | | | |
| İyi riskli | 2 (11.8) | 2 (14.3) | 0 (0) | 0.604 |
| Kötü riskli | 12 (70.6) | 9 (64.3) | 3 (100) | |
| Değerlendirilemeyen | 3 (17.6) | 3 (21.4) | 0 | |
| **İleri evre (n: 30), n (%)** | | | | |
| IPS-3 | | | | |
| 0 puan | 6 (20) | 3 (13.6) | 3 (37.5) | 0.290 |
| 1-2 puan | 21 (70) | 17 (47.2) | 4 (50) | |
| 3 puan | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Değerlendirilemeyen | 3 (10) | 2 (9.1) | 1 (12.5) | |
| IPS-7 | | | | |
| 0-2 puan | 1 (3.3) | 0 (0) | 1 (12.5) | |
| 3-4 puan | 21 (70) | 16 (72.7) | 5 (62.5) | 0.334 |
| 5-7 puan | 5 (16.7) | 4 (18.2) | 1 (12.5) | |
| Değerlendirilemeyen | 3 (10) | 2 (9.1) | 1 (12.5) | |
| **B semptomu, n (%)** | 31 (66) | 22 (61.1) | 9 (81.8) | 0.185 |
| **Bulky hastalık, n (%)** | 1 (2.1) | 1 (2.8) | 0 (0) | -* |
| **Dalak tutulumu, n (%)** | 16 (34.0) | 12 (33.3) | 4 (36.4) | 0.562 |
| **Karaciğer tutulumu, n (%)** | 11 (23.4) | 9 (25) | 2 (18.2) | 0.492 |
| **Kemik iliği tutulumu, n (%)** | 10 (21.3) | 8 (22.2) | 2 (18.2) | 0.570 |
| **Ekstranodal tutulum, n (%) (dalak, karaciğer, kemik iliği dışında)** | 9 (19.1) | 7 (19.4) | 2 (18.2) | 0.650 |
| **RT maruziyeti, n (%)** | 3 (6.4) | 3 (8.3) | 0 (0) | -* |
| **İlk nükse kadar geçen ortanca zaman, ay (aralık)** | 27 (1 – 189) | 26.5 (2 – 189) | 27 (1 – 91) | - |
| **Ortanca takip süresi, ay (aralık)** | 81 (20 – 241) | 81.5 (20 – 241) | 56 (29 – 154) | 0.464 |



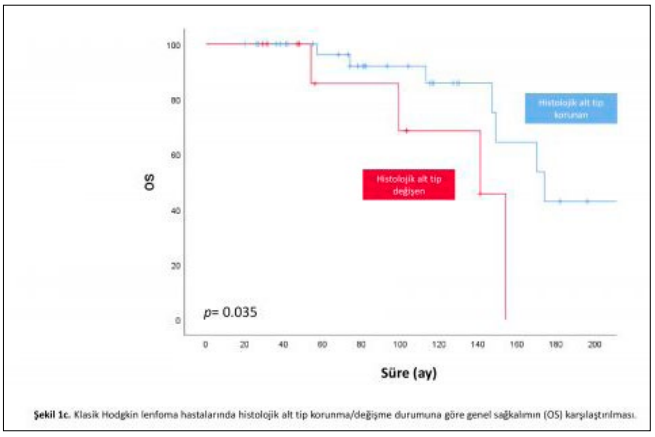

**Şekil 1a.** Klasik Hodgkin lenfoma hastalarında histolojik alt tip korunma/değişme durumuna göre ilk progresyonsuz sağkalımın (PFS1) karşılaştırılması.

**Şekil 1a**




**Şekil 1b.** Klasik Hodgkin lenfoma hastalarında histolojik alt tip korunma/değişme durumuna göre ikinci progresyonsuz sağkalımın (PFS2) karşılaştırılması.

**Şekil 1b**




**Şekil 1c.** Klasik Hodgkin lenfoma hastalarında histolojik alt tip korunma/değişme durumuna göre genel sağkalımın (OS) karşılaştırılması.

**Şekil 1c**

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-94** **Referans Numarası: 270**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

### RELAPS/REFRAKTER B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMADA ÇOKLU HEDEFLİ TEDAVİ YAKLAŞIMI: VİPOR REJİMİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI

**Süreyya Yiğit Kaya[1], Mehrad Vatani[2], Senem Maral[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Amir Hossein Abedi[2], Olgu Erkin Çınar[1], Beyza Oluk[3], Leylagül Kaynar[1]**

*[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.*
*[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye.*
*[3]Kocaeli Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Türkiye*

**Amaç:** Relaps/refrakter (R/R) B hücreli non-Hodgkin lenfomalar (B-NHL), özellikle agresif alt tipe sahip ve çoklu tedavi basamakları sonrasında seçenekleri sınırlı olan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Venetoklaks, ibrutinib, prednizon, obinutuzumab ve lenalidomidden oluşan çoklu hedefe yönelik ViPOR rejimi, erken faz çalışmalarda umut verici etkinlik göstermiştir; ancak gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Bu nedenle, ViPOR'un R/R B-NHL hastalarındaki etkinliğini ve güvenliliğini değerlendirmeyi; ayrıca sonraki tedavilere köprüleme stratejisi olarak kullanımı da dahil olmak üzere, gerçek yaşam klinik pratiğindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2024-Nisan 2026 tarihleri arasında ViPOR rejimiyle tedavi edilen R/R B-NHL hastalarının dahil edildiği, iki merkezli, retrospektif bir çalışma gerçekleştirildi. Hastaların klinik özellikleri, tedavi yanıtları, sağkalım sonuçları ve güvenlilik verileri analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 14 hasta dahil edildi. Medyan yaş 45 yıl, önceki tedavi basamağı sayısı ise medyan 3,5 idi. Hastaların çoğunda ileri evre hastalık bulunmaktaydı (%71'i evre IV) ve %36'sında primer refrakter hastalık mevcuttu. Ara değerlendirmede genel yanıt oranı (GYO) %62 olup, tam yanıt (TY) oranı %31 ve kısmi yanıt oranı %31 idi. Tedavi sonunda GYO %54, TY oranı ise %54 olarak saptandı. Radyoterapi, rezidüel hastalığı bulunan seçilmiş hastalarda tedaviye dahil edildi ve yanıtın derinleşmesine katkı sağladı. Altı hasta (%43), tamamı TY'de olmak üzere, başarılı şekilde allojenik kök hücre nakline köprülendi. Yanıtların aktive B hücreli (ABC) alt tipte, germinal merkez alt tipine kıyasla belirgin olarak daha olumlu olduğu görüldü. En sık görülen advers olaylar nötropeni (%57) ve diyare (%36) olup rejim yönetilebilir bir güvenlilik profili sergiledi. Takip süresince hastaların %57'si hayattaydı.

**Sonuçlar:** ViPOR rejimi, yoğun ön tedavi almış R/R B-NHL hastalarında, özellikle ABC alt tipinde, umut verici etkinlik ve kabul edilebilir güvenlilik göstermiştir. Derin yanıtlar oluşturabilmesi ve allojenik kök hücre nakline köprüleme olanağı sağlaması, rejimin gerçek yaşam pratiğindeki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır. Bu bulguların desteklenmesi için daha geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** ViPOR; allojenik kök hücre nakli; diffüz büyük B hücreli lenfoma; foliküler lenfoma; relaps/refrakter; B hücreli non-Hodgkin lenfoma.

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**SS-95** **Referans Numarası: 599**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 3*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### PRİMER VE SEKONDER MİYELODİSPLASTİK SENDROMLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Ulviyya Hasanzade[1], Nigar Aliyeva[1], Metban Mastanzade[1], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[1], Aynur Aday[1], Simge Erdem[1], Mustafa Murat Özbalak[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Şükrü Öztürk[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hastaneler, Topkapı Mah., Turgut Özal Millet Cad., No:118, Fatih, İstanbul*

**Giriş:** Miyelodisplastik sendromlar (MDS), etkisiz hematopoez, periferik sitopeniler ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski ile karakterize, biyolojik ve klinik açıdan heterojen miyeloid neoplazmlardır. Etiyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilen MDS olguları arasında hastalık biyolojisi, hematolojik özellikler ve klinik sonuçlar açısından farklılıklar bulunabilmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada, gerçek yaşam verileri üzerinden primer ve sekonder MDS hastalarının demografik, hematolojik, biyokimyasal, prognostik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya MDS tanısı ile izlenen toplam 139 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar primer MDS (n=102; %73,4) ve sekonder MDS (n=37; %26,6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sekonder MDS grubunda 10 hastada daha önce hematolojik malignite, 27 hastada ise solid organ malignitesi öyküsü mevcuttu.

Demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, tam kan sayımı parametreleri, ferritin, transferrin satürasyonu, vitamin B12, folat ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, R-IPSS risk sınıflaması, karyotipik prognostik özellikler, transfüzyon bağımlılığı, demir şelasyon tedavisi, G-CSF kullanımı, kemik iliği hücreselliği ve yağ dokusu oranı, AML transformasyonu ve mortalite açısından gruplar karşılaştırıldı. Serum protein elektroforezi sonuçları ve plazma hücre diskrazisi öyküsü ayrıca değerlendirildi. Miyeloid yeni nesil dizileme (NGS) yapılan hastalarda saptanan patolojik varyantlar tanımlayıcı olarak incelendi. Moleküler risk değerlendirmesi için mevcut NGS verilerinin tüm kohortu temsil edecek düzeyde olmaması nedeniyle IPSS-R temelli risk sınıflaması esas alındı.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher–Freeman–Halton exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 139 hastanın yaş ortalaması 64,0±16,1 yıl olup primer ve sekonder MDS gruplarında sırasıyla 62,5±16,6 ve 66,9±14,4 yıl idi ($p=0,155$). Cinsiyet dağılımı ve R-IPSS risk kategorileri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sekonder MDS grubunda trombosit sayısı primer MDS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu [66 (20–185,5) vs. 198 (95–294) $\times 10^3$/µL; $p=0,002$]. Hemoglobin, lökosit ve nötrofil sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum vitamin B12 düzeyi primer MDS grubunda daha yüksek bulundu [588 (387–1126) vs. 383 (272–509); $p=0,008$], LDH düzeyi ise sekonder MDS grubunda daha yüksek bulundu [209 (185–345) vs. 188 (153–241); $p=0,012$].

Karyotipik prognostik özellikler, transfüzyon bağımlılığı, demir şelasyon tedavisi, G-CSF kullanımı, kemik iliği hücreselliği ve yağ dokusu oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AML transformasyonu oranları da gruplar arasında benzerdi. Buna karşın, izlem sırasında mortalite sekonder MDS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%51 vs. %32; $p=0,041$).

Toplam 45 hastada monoklonal gammopathy unknown significance (MGUS), 39 hastada ise protein elektroforezi değerlendirmesinin bulunmadığı, 49 hastada monoklonal protein saptanmadığı gözlendi. Altı hastada ise MDS tanısından önce multipl miyelom tanısı mevcuttu.

Miyeloid NGS 48 hastada gerçekleştirildi. Bu hastaların 31'inde patolojik varyant saptanırken, 17'sinde patolojik varyant izlenmedi. En sık saptanan varyantlar SF3B1 (n=9), ASXL1 (n=7), TP53 (n=4), DNMT3A (n=4), TET2 (n=4) ve SRSF2 (n=3) idi. Altı hastada MDS/MPN özellikleri saptanmış olup bunların dördünde JAK2 pozitifliği bulundu. TP53 mutasyonu saptanan dört hastanın üçü sekonder MDS grubundaydı; bu hastalardan birine allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanırken, diğer iki hasta kemoterapinin erken döneminde kaybedildi.

**Sonuç:** Bu gerçek yaşam çalışmasında primer ve sekonder MDS hastalarının yaş, cinsiyet ve R-IPSS risk dağılımları büyük ölçüde benzer olmasına rağmen, sekonder MDS grubunda daha belirgin trombositopeni, daha yüksek LDH düzeyi ve daha yüksek mortalite saptandı. NGS verileri tüm kohort için moleküler risk değerlendirmesine yeterli olmamakla birlikte, TP53 mutasyonlarının dört olgunun üçünde sekonder MDS grubunda görülmesi ve bu hastalarda erken mortalitenin dikkat çekici olması, sekonder MDS'nin heterojen biyolojik özelliklerinin daha geniş moleküler çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu bulguların doğrulanması ve prognostik belirleyicilerin daha ayrıntılı ortaya konulması için daha geniş hasta serileri ve uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır. Primer ve sekonder MDS arasındaki farklılıkların daha

iyi ortaya konulması için daha geniş hasta serileri ve uzun dönem takip verileriyle yapılacak çalışmalar gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Miyelodisplastik sendrom, primer MDS, sekonder MDS, mortalite

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**SS-96** **Referans Numarası: 551**

*Sunum Alanı: Sözlü Sunu Salonu 2*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-04 18:15:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-04 19:15:00*

### ACALABRUTİNİB VE İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALAN B-HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA HİPOGAMAGLOBÜLİNEMİ VE KLİNİK SONUÇLARI: RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

**Elif Gizem Aktaş[1], Uğur Çalış[1], Esra Hanedar[1], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Hilal Ebru İşikan[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Serhat Çelik[1], Uğur Şahin[1], Güldane Cengiz Seval[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Çalışmaya toplam 45 KLL hastası dahil edilmiş olup, hastaların 23'ü acalabrutinib, 22'si ibrutinib tedavisi almaktaydı. Acalabrutinib ve ibrutinib grupları tanı yaşı [medyan 63,0 (IQR: 57,5–67,5) vs 60,5 (56,0–68,8) yıl; p=0,547], bulky hastalık sıklığı (%8,7 vs %10,0; p=1,000), ileri Rai evresi (Rai III–IV; %26,1 vs %25,0; p=1,000) ve CLL-IPI skoru [medyan 3 (3–4) vs 4 (2–6); p=0,398] açısından benzerdi. Daha önce tedavi alma oranı her iki grupta da %76,2 olarak saptandı (p=1,000). Genetik özellikler açısından del(17p), del(11q), del(13q), trizomi 12 ve unmutated IGHV sıklıkları bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (tümü p>0,05). BTK inhibitörü başlangıcındaki hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil, β2-mikroglobulin ve LDH düzeyleri de iki grup arasında benzerdi. Tedavi öncesi IgG düzeyi acalabrutinib grubunda numerik olarak daha düşük olmakla birlikte [medyan 7,05 (IQR: 5,12–8,83) vs 7,70 (6,60–10,90) g/L], bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,104). Genel olarak, acalabrutinib ve ibrutinib grupları başlangıç demografik, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri açısından karşılaştırılabilir nitelikteydi.

Acalabrutinib ve ibrutinib gruplarında IgG düzeyleri karşılaştırıldığında, başlangıç IgG düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,714). Eşleştirilmiş ölçümü bulunan hastalarda medyan başlangıç IgG düzeyi acalabrutinib grubunda 7,45, ibrutinib grubunda 6,62 iken, takip sırasında gözlenen en düşük medyan IgG düzeyleri sırasıyla 7,15 ve 5,69 olarak bulundu. En düşük IgG düzeyleri ibrutinib grubunda numerik olarak daha düşük olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,132). Başlangıç ile en düşük IgG arasındaki düşüş miktarının medyanı acalabrutinib grubunda 1,18, ibrutinib grubunda 1,77 olup, iki grup arasında IgG düşüş miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,575). Grup içi değerlendirmede ise IgG düzeyindeki azalma hem acalabrutinib grubunda (Wilcoxon Z=−2,118; p=0,034) hem de ibrutinib grubunda (Z=−2,857; p=0,004) istatistiksel olarak anlamlıydı. Takip sırasında IgG düzeyinin <700 mg/dL olması acalabrutinib grubunda 6/19 (%31,6), ibrutinib grubunda 10/22 (%45,5; p=0,522); <500 mg/dL olması sırasıyla 2/19 (%10,5) ve 6/22 (%27,3; p=0,249); <400 mg/dL olması ise 2/19 (%10,5) ve 1/22 (%4,5; p=0,588) hastada görüldü. Hiçbir IgG eşiğinde iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hipogamaglobülinemi bulunan hastalarda yatış gerektiren enfeksiyon oranı, hipogamaglobülinemi bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (%42,9'a karşı %3,6; OR=20,25; %95 GA: 1,67–245,44; p=0,019).

**Anahtar kelimeler:** Hipogamaglobulinemi, İntravenöz İmmünglobulin, Kronik Lenfositik Lösemi,

**Kaynaklar**

1-)Gaidano G, Danesi R. Acalabrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Pharmacology and Emerging Clinical Perspectives. Eur J Haematol. 2026 Jun;116(6):759-770. doi: 10.1111/ejh.70144. Epub 2026 Feb 24. PMID: 41736301; PMCID: PMC13141669.

2-)Ghosh N, Allan JN, Ghosh S, Qureshi ZP, Bokun A, O'Brien S. Real-World Evidence on Ibrutinib in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma: A Comprehensive Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026 Mar;26(3):142-153. doi: 10.1016/j.clml.2025.12.012. Epub 2025 Dec 19. PMID: 41529988.

3-)Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol. 2014 Dec 8;5:626. doi: 10.3389/fimmu.2014.00626. PMID: 25538710; PMCID: PMC4259107.

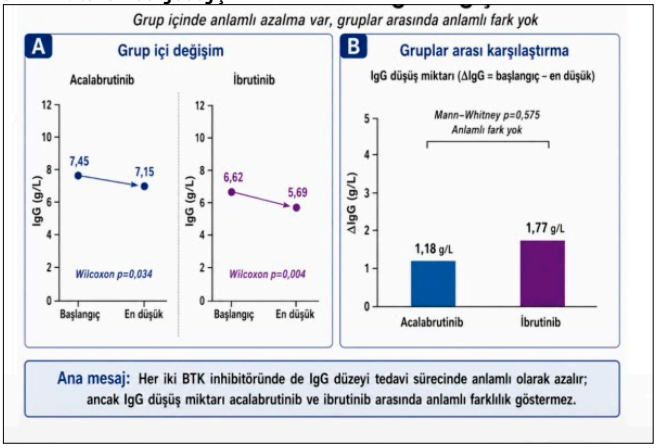
**Tablo 2.**

| Parametre | Acalabrutinib (n=22) | İbrutinib (n=23) | p |
|---|---|---|---|
| Başlangıç IgG düzeyi | 7,45 (IQR 4,59) | 6,62 (IQR 4,87) | 0,714 |
| Takipte gözlenen en düşük IgG | 7,15 (IQR 3,33) | 5,69 (IQR 5,40) | 0,138 |
| ΔIgG (başlangıç − en düşük IgG) | 1,18 (IQR 2,25) | 1,77 (IQR 3,34) | 0,592 |
| En düşük IgG <700 mg/dL | %31,6 | %45,5 | 0,522 |
| En düşük IgG <500 mg/dL | %10,5 | %27,3 | 0,249 |
| En düşük IgG <400 mg/dL | %10,5 | %4,5 | 0,588 |

**Tablo 1.**

| Özellik | Acalabrutinib (n=23) | Ibrutinib (n=22) | p |
|---|---|---|---|
| Tanı yaşı, yıl, medyan (IQR) | 63.0 (57.5–67.5) | 60.5 (56.0–68.8) | 0.547 |
| Bulky hastalık, n/N (%) | 2/23 (8.7) | 2/20 (10.0) | 1.000 |
| Rai evre III–IV, n/N (%) | 6/23 (26.1) | 5/20 (25.0) | 1.000 |
| CLL-IPI skoru, medyan (IQR) | 3 (3–4) | 4 (2–6) | 0.398 |
| Daha önce tedavi almış, n/N (%) | 16/21 (76.2) | 16/21 (76.2) | 1.000 |
| del(17p), n/N (%) | 4/12 (33.3) | 3/12 (25.0) | 1.000 |
| del(11q), n/N (%) | 4/12 (33.3) | 1/12 (8.3) | 0.317 |
| del(13q), n/N (%) | 7/12 (58.3) | 4/12 (33.3) | 0.414 |
| Trizomi 12, n/N (%) | 5/12 (41.7) | 5/12 (41.7) | 1.000 |
| IGHV unmutated, n/N (%) | 3/10 (30.0) | 1/7 (14.3) | 0.603 |
| BTKi başlangıcında Hb, g/dL, medyan (IQR) | 11.4 (9.5–12.9) | 11.1 (8.7–12.2) | 0.549 |
| BTKi başlangıcında PLT, ×10⁹/L, medyan (IQR) | 118 (89.5–183.5) | 142 (60–216) | 0.769 |
| BTKi başlangıcında WBC, ×10⁹/L, medyan (IQR) | 44.2 (8.6–104.9) | 35.4 (14.2–70.7) | 0.991 |
| BTKi başlangıcında nötrofil, ×10⁹/L, medyan (IQR) | 3.50 (2.84–4.59) | 3.48 (2.27–4.27) | 0.647 |
| BTKi başlangıcında β2-mikroglobulin, mg/L, medyan (IQR) | 5.10 (3.50–5.97) | 4.60 (3.51–8.05) | 0.974 |
| BTKi başlangıcında LDH, U/L, medyan (IQR) | 209 (181–242.5) | 224 (160–264) | 0.638 |
| BTKi öncesi IgG, g/L, medyan (IQR) | 7.05 (5.12–8.83) | 7.70 (6.60–10.90) | 0.104 |

**BTK İnhibitörlerinde IgG değişimi**



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-97** **Referans Numarası: 92**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## LENFOMA HASTALARINDA İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN ENFEKSİYON VE KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

**Selin Durak**[1], **İrfan Yavaşoğlu**[2]

[1]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[2]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve İmmünopatolojik Temeller:** Lenfomalar, lenfoid hücrelerden köken alan; biyolojik davranış, morfoloji, immünofenotip, klinik seyir ve tedavi yanıtı bakımından heterojen malign neoplazmlardır. Lenf nodları, dalak, timus ve Waldeyer halkası gibi lenfoid organlarda gelişebildikleri gibi gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, deri ve baş-boyun bölgesi gibi ekstranodal alanlardan da kaynaklanabilirler. Güncel sınıflandırmada Dünya Sağlık Örgütünün 2022 tarihli Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. baskısı (WHO-HAEM5) temel alınır. Lenfoid neoplaziler hücresel köken, morfoloji, immünofenotip, moleküler patogenez ve genetik özellikler birlikte değerlendirilerek sınıflandırılır. Başlıca gruplar B hücreli ve T/NK hücreli neoplazilerdir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), en sık görülen ve agresif seyreden non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tipidir. Hodgkin lenfoma (HL) ise Reed-Sternberg hücreleri ve reaktif tümör mikroçevresiyle NHL'den ayrılır.

Humoral bağışıklığın temel bileşenleri plazma hücrelerinin ürettiği immünglobulinlerdir. B hücreleri antijenle karşılaştıktan sonra germinal merkezlerde çoğalır; somatik hipermutasyon ve sınıf değişimi rekombinasyonu yoluyla yüksek afiniteli antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Bu genetik süreçlerde gelişen kontrolsüz kromozomal değişiklikler malign dönüşüme yol açabilir. Malign B hücreleri normal gelişimlerini tamamlayamadıkları için işlevsel antikor üretimi azalır. İmmünglobulinler IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE olmak üzere beş sınıftır. IgM primer yanıtta ve kompleman aktivasyonunda, serum immünglobulinlerinin %75-80'ini oluşturan IgG sistemik savunmada, IgA ise özellikle mukozal korunmada etkilidir.

Lenfomalarda sekonder antikor yetmezliği; malign hücrelerin normal lenfoid mikroçevreyi baskılaması, IL-10 ve TGF-beta gibi immünsüpresif sitokinler ve birikimli immün tükenme sonucunda gelişir. Bu nedenle hipogammaglobulinemi tedavi öncesinde de görülebilir. Anti-CD20 antikoru rituksimab, malign ve sağlıklı CD20 pozitif B hücrelerini azaltarak tümör kontrolü sağlarken humoral bağışıklığı uzun süre baskılar. B hücreleri genellikle tedaviden 6-12 ay sonra yeniden çoğalmaya başlasa da bellek B hücrelerinin toparlanması yıllar sürebilir. Kemoterapinin lenfositler ve mukozal bariyer üzerindeki etkisi de antikor üretimindeki azalmayı derinleştirir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında 2010-2026 yılları arasında izlenen erişkin lenfoma hastaları değerlendirildi. Amaç, tedavi öncesi ve sonrası serum IgG, IgA ve IgM düzeylerini, hipogammaglobulinemi sıklığını, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışla ilişkili faktörleri ve immünglobulin düzeylerinin genel sağkalım üzerindeki prognostik etkisini incelemekti. Histopatolojik HL veya NHL tanısı doğrulanan, immünglobulin ölçümleri ile klinik takip ve sağkalım verileri bulunan 508 hasta analize alındı. On sekiz yaşından küçükler, başka aktif malignitesi olanlar, immünglobulin ölçümü bulunmayanlar ve verileri yetersiz ya da çelişkili olanlar dışlandı.

IgG, IgA ve IgM düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü ve g/L birimine standardize edildi. IgG <7,0 g/L (700 mg/dL) hipogammaglobulinemi olarak tanımlandı; IgA için <0,7 g/L, IgM için <0,4 g/L düşük kabul edildi. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CRP, ESH, LDH, beta-2 mikroglobulin ve albümin verileri kaydedildi. Evreleme PET-BT veya gerekli olgularda BT bulgularına göre Lugano sistemiyle yapıldı. Alt tipe uygun olarak IPI, FLIPI ve MIPI risk indeksleri kullanıldı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 29.0 ile yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher testiyle, normal dağılmayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testiyle, tedavi öncesi ve sonrası immünglobulin ölçümleri Wilcoxon testiyle karşılaştırıldı. Enfeksiyon nedeniyle yatışın bağımsız belirleyicileri lojistik regresyonla, genel sağkalım Kaplan-Meier, Log-Rank ve Cox regresyon yöntemleriyle incelendi. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 508 hastanın 146'sı (%28,7) HL, 362'si (%71,3) NHL grubundaydı. NHL grubunun medyan yaşı 65,0 yıl (IQR: 55-74), HL grubunun 54,5 yıl (IQR: 36-69) idi (p<0,001). Erkek oranı HL'de %60,3, NHL'de %60,2 olup gruplar arasında fark yoktu (p=0,991). NHL olgularında en sık alt tip DBBHL (n=177, %48,9), ardından marjinal zon lenfoma (n=48, %13,3), foliküler lenfoma (n=39, %10,8) ve mantle hücreli lenfomaydı (n=36, %9,9). HL grubunda mikst selüler tip %41,8 ile en sık görülen alt tipti. Hastaların %76,3'ü (n=388) tanı sırasında Evre III-IV'tü.

Medyan LDH düzeyi NHL grubunda 277,5 U/L (IQR: 198,8-409,2), HL grubunda 239,5 U/L (IQR: 180,2-290,5) idi (p<0,001). HL grubunun medyan trombosit sayısı 309 x 10^3/µL, NHL grubunun 249 x 10^3/µL olarak bulundu (p<0,001). Hastaların %54,5'i (n=277) ilk basamak, %44,1'i (n=224) nüks veya refrakter hastalık nedeniyle ileri basamak tedavi aldı; %1,4'ü (n=7) tedavisiz izlendi. Rituksimab kullanımı NHL grubunda %88,1 (n=319), HL grubunda %5,5 (n=8) idi. Hastaların %20,3'üne (n=103) otolog kök hücre nakli (OKİT) uygulandı. Medyan takip süresi 32,5 aydı (IQR: 12-75).

Tüm kohortta tedavi öncesi medyan IgG, IgA ve IgM düzeyleri sırasıyla 10,9, 1,9 ve 0,84 g/L idi. Tedavi sonrasında medyan IgG 10,8'den 9,0 g/L'ye, IgA 1,9'dan 1,4 g/L'ye ve IgM 0,82'den 0,55 g/L'ye düştü. Rituksimab almayanlarda IgG 11,3'ten 9,8 g/L'ye, IgA 2,3'ten 1,6 g/L'ye ve IgM 0,68'den 0,55 g/L'ye geriledi. Rituksimab alanlarda ise IgG 10,5'ten 7,9 g/L'ye, IgA 1,8'den 1,2 g/L'ye ve IgM 0,86'dan 0,42 g/L'ye düştü. Bu grupta IgM azalması %51,2'ye ulaştı.

Takip sırasında 226 hasta (%44,5) ciddi enfeksiyon nedeniyle en az bir kez hastaneye yatırıldı. Tedavi sonrası IgG <7,0 g/L olanlarda yatış oranı %48,0, IgG ≥7,0 g/L olanlarda %17,8 idi (p<0,001). IgA <0,7 g/L ve IgM <0,4 g/L olanlarda yatış oranları sırasıyla %30,6 ve %51,7; normal düzeylerde ise %14,0 ve %24,8 bulundu (her ikisi için p<0,001). Çok değişkenli analizde kemik iliği tutulumu (OR=2,18; %95 GA: 1,19-4,00), nüks sonrası tedavi (OR=2,10; %95 GA: 1,18-3,74), OKİT öyküsü (OR=5,87; %95 GA: 2,80-12,29) ve tedavi sonrası IgG <7 g/L olması (OR=3,92; %95 GA: 2,31-6,68) enfeksiyon nedeniyle yatışı bağımsız olarak artırdı.

Bir, üç ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %86,5, %76,5 ve %72,3'tü. Beş yıllık sağkalım sınırlı evrede %92,5, ileri evrede %66,3; düşük risk grubunda %90,9, yüksek risk grubunda %63,2 idi (p<0,001). Kemik iliği tutulumu olanlarda beş yıllık sağkalım %60,2, olmayanlarda %75,7; ekstranodal tutulumu olanlarda %66,1, olmayanlarda %79,7 bulundu (her ikisi için p=0,001). Tanı anında IgG ≥7,0 g/L olan hastalarda bir, üç ve beş yıllık sağkalım %81,6, %66,9 ve %64,0; IgG <7,0 g/L olanlarda %67,6, %56,3 ve %37,5 idi (p=0,013). Medyan genel sağkalım normal bazal IgG grubunda 129 ay, hipogammaglobulinemisi olanlarda 41 aydı.

**Tartışma:** Bulgular, rituksimab ve yoğun tedavilerin humoral bağışıklığı baskıladığını; özellikle IgM'de belirgin azalma oluşturduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası düşük IgG ile enfeksiyon nedeniyle yatış, bazal düşük IgG ile kötü sağkalım arasındaki ilişki önceki çalışmalarla uyumludur. OKİT ve hipogammaglobulinemi yüksek riskli hastaların yakın izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

**Sonuç ve klinik öneriler:** Lenfoma hastalarında bazal ve tedavi sonrası IgG, IgA ve IgM düzeylerinin düzenli izlenmesi; özellikle rituksimab veya OKİT uygulananlarda enfeksiyon riskinin erken belirlenmesini sağlayabilir. Tekrarlayan ciddi enfeksiyonu ve düşük IgG düzeyi olan hastalarda IVIG, enfeksiyon profilaksisi ve uygun zamanda aşılama hasta bazında değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Lenfoma, hipogammaglobulinemi, immünglobulin G, enfeksiyon, hastane yatışı, mortalite, sekonder immün yetmezlik

**Kaynaklar**

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
2. Brazel D, Grant C, Cabal A, et al. Baseline IgG and immune function in non-Hodgkin lymphoma. Front Immunol. 2024;15:1334899.
3. Biggar RJ, Christiansen M, Rostgaard K, et al. Immunoglobulin subclasses in non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer. 2009;124(11):2616-2620.
4. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia and infections after rituximab. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130(6):699-712.
5. Ellison-Loschmann L, Benavente Y, Douwes J, et al. IgE levels and lymphoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(7):1492-1498.

6. Fischer T, Ni A, Bantilan KS, et al. Anti-CD20 therapy and hypogammaglobulinemia in follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. 2022;63(3):573-582.
7. Yang H, Xun Y, Ke C, et al. Extranodal lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment. Mol Biomed. 2023;4(1):29.
8. Friedberg JW. Non-Hodgkin lymphoma. N Engl J Med. 2023;388(6):549-562.
9. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. Semin Hematol. 2023;60(4):255-266.
10. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat Rev Cancer. 2005;5(4):251-262.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Lugano classification recommendations. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068.
12. International NHL Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive NHL. N Engl J Med. 1993;329(14):987-994.
13. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-1265.
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. Mantle cell lymphoma prognostic index. Blood. 2008;111(2):558-565.
15. Elmoursi A, Barmettler S. Therapeutic B-cell depletion and secondary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2025.
16. Mancuso S, Mattana M, Carlisi M, et al. Effects of B-cell lymphoma on the immune system. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3368.
17. Jolles S, Giralt S, Kerre T, et al. Secondary antibody deficiency in lymphoma. Blood Rev. 2023;58:101020.
18. Patel SY, Carbone J, Jolles S. Secondary antibody deficiency. Front Immunol. 2019;10:33.
19. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, et al. Rituximab and immune deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):594-600.
20. Ottaviano G, Sgrulletti M, Moschese V. Rituximab-associated immunodeficiency. Eur J Immunol. 2022;52:1572-1580.


**Tablo 1.** Hastaların tanı türüne göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı

| | Toplam (n=508) | HL (n=140) | NHL (n=362) | p |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 63,0 (49,2-73,0) | 54,5 (36-69) | 65,0 (55-74) | **<0,001**[*a] |
| **Cinsiyet** | | | | |
| Erkek | 306 (60,2) | 88 (60,3) | 218 (60,2) | 0,991[b] |
| Kadın | 202 (39,8) | 58 (39,7) | 144 (39,8) | |
| **AnnArbore Evresi** | | | | |
| I | 47 (9,3) | 8 (5,5) | 39 (10,8) | |
| II | 73 (14,4) | 29 (19,9) | 44 (12,2) | **0,002**[*b] |
| III | 145 (28,5) | 52 (35,6) | 93 (25,7) | |
| IV | 243 (47,8) | 57 (39,0) | 186 (51,4) | |
| **Prognostik Risk Düzeyi** | | | | |
| Düşük | 170 (33,5) | 51 (34,9) | 119 (32,9) | 0,656[b] |
| Yüksek | 338 (66,5) | 95 (65.1) | 243 (67,1) | |
| **Hepatosplenomegali** | 65 (12,8) | 9 (6,2) | 56 (15,5) | **0,004**[*b] |
| **Periferik LAP** | 409 (80,5) | 141 (96,6) | 268 (74,0) | **<0,001**[*b] |
| **Kemik İliği Tutulumu** | 104 (20,5) | 14 (9,6) | 90 (24,9) | **<0,001**[*b] |
| **Ekstranodal Tutulum** | 268 (52,8) | 55 (37,7) | 213 (58,8) | **<0,001**[*b] |
| **Tedavi Süreci** | | | | |
| İlk sıra tedavi | 277 (54,5) | 88 (60,3) | 189 (52,2) | |
| Nüks sonrası | 224 (44,1) | 57 (39,0) | 167 (46,1) | 0,208[b] |
| Tedavi almamış | 7 (1,4) | 1 (0,7) | 6 (1,7) | |
| **Rituksimab Maruziyeti** | 327 (64,4) | 8 (5,5) | 319 (88,1) | **<0,001**[*b] |
| **Remisyonda Olma Durumu** | 326 (64,2) | 95 (65,1) | 231 (63,8) | 0,789[b] |
| **Enfeksiyon Nedenli En Az Bir Kez Hastaneye Yatma Durumu** | 226 (44,5) | 58 (39,7) | 168 (46,4) | 0,170[b] |
| **OKİT** | 103 (20,3) | 32 (21,9) | 71 (19,6) | 0,559[b] |
| **Takip Süresi (ay)** | 32,5 (12-75) | 44,0 (12,8-86,5) | 32,0 (12-65) | 0,064[a] |
| **Mortalite Durumu** | | | | |
| Sağ | 376 (74,0) | 110 (75,3) | 266 (73,5) | 0,665[b] |
| Exitus | 132 (26,0) | 36 (24,7) | 96 (26,5) | |
| **Mortalite Nedenleri (n=132)** | | | | |
| Enfeksiyon | 57 (43,2) | 16 (44,4) | 41 (42,7) | |
| Hastalık progresyonu | 30 (22,7) | 6 (16,7) | 24 (25,0) | 0,562[b] |
| Diğer | 45 (34,1) | 14 (38,9) | 31 (32,3) | |

HL: Hodgin lenfoma; NHL: Non-Hodgin lenfoma; LAP: Lenfadenopati; İV: İntravenöz; OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu; Sürekli değişkenler "medyan (çeyrekler arası aralık)", kategorik değişkenler "sayı (yüzde)" olarak sunulmuştur; *p<0,05; [a]Mann Whitney U testi; [b]Pearson ki-kare testi

**Tablo 2.** Hastaların tanı gruplarının alt tipleri

| Tanı Grubu | Tanı Alt Tipi | (n=508) |
|---|---|---|
| HL | Miks selüler | 61 (12,0) |
| | Nodüler sklerozan | 37 (7,3) |
| | Alt tipi belirtilmemiş | 22 (4,3) |
| | Lenfositten zengin | 15 (3,0) |
| | Lenfositten fakir | 11 (2,2) |
| NHL | DBBHL | 177 (34,8) |
| | Marjinal zone lenfoma | 48 (9,4) |
| | Foliküler lenfoma | 39 (7,7) |
| | Mantle zone lenfoma | 36 (7,1) |
| | T hücreli lenfoma | 34 (6,7) |
| | Diğer | 28 (5,5) |

HL: Hodgin lenfoma; NHL: Non-Hodgin lenfoma; DBBHL: Değişkenler "sayı (yüzde)" olarak sunulmuştur; Diğer: B hücreli lenfoma, Plasmolenfoblastik lenfoma, Primer mediastinal timik B hücreli lenfoma, Primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma, Gray zone lenfoma, Enteropati ilişkili B hücreli lenfoma, Düşük dereceli B hücreli lenfoma, Yüksek dereceli agresif NHL, Alt tipi belirtilmemiş NHL,

**Tablo 3.** Tanı gurubuna göre ve tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

| | | n | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | p[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Toplam** | Ig G (g/L) | 138 | 10,9 (7,9-15,7) | 8,4 (5,7-11,7) | **<0,001*** |
| | Ig A (g/L) | 135 | 1,9 (1,0-2,8) | 1,3 (0,7-2,3) | **<0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 136 | 0,84 (0,42-1,14) | 0,50 (0,25-0,87) | **<0,001*** |
| **HL** | Ig G (g/L) | 36 | 11,9 (9,0-17,0) | 10,2 (8,5-13,4) | **0,007*** |
| | Ig A (g/L) | 34 | 2,2 (1,4-3,0) | 1,7 (1,1-2,4) | **0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 35 | 0,51 (0,36-1,05) | 0,54 (0,27-0,92) | **0,047*** |
| **NHL** | Ig G (g/L) | 102 | 10,6 (7,4-15,1) | 7,9 (5,2-10,7) | **<0,001*** |
| | Ig A (g/L) | 101 | 1,9 (1,0-2,8) | 1,2 (0,6-2,1) | **<0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 101 | 0,86 (0,48-1,20) | 0,48 (0,25-0,84) | **<0,001*** |
| **Rituksimab Maruziyeti Yok** | Ig G (g/L) | 44 | 11,3 (9,1-16,6) | 9,8 (7,5-12,7) | **0,002*** |
| | Ig A (g/L) | 42 | 2,3 (1,4-3,2) | 1,6 (1,1-2,3) | **<0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 43 | 0,68 (0,37-1,05) | 0,55 (0,28-0,95) | **0,016*** |
| **Rituksimab Maruziyeti Var** | Ig G (g/L) | 94 | 10,5 (7,4-15,6) | 7,9 (5,2-10,9) | **<0,001*** |
| | Ig A (g/L) | 93 | 1,8 (0,9-2,8) | 1,2 (0,6-2,1) | **<0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 93 | 0,86 (0,43-1,22) | 0,42 (0,25-0,83) | **<0,001*** |

Ig: İmmünoglobulin; *p<0,05; Değişkenler "medyan (çeyrekler arası aralık)" olarak sunulmuştur; [1]Wilcoxon işaretli sıralar testi

**Tablo 4.** En az bir kez enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatma durumları arasında tedavi sonrası immünoglobulin düzeylerinin dağılımı

| | | En Az Bir Kez Enfeksiyon Nedeniyle Hastaneye Yatma Durumu | | | | p[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Yatmamış | | Yatmış | | |
| | | n | medyan (ÇAA) | n | medyan (ÇAA) | |
| **Tedavi Sonrası** | Ig G (g/L) | 214 | 10,2 (7,8-12,7) | 175 | 7,3 (4,5-10,4) | **<0,001*** |
| | Ig A (g/L) | 214 | 1,6 (1,0-2,6) | 173 | 1,1 (0,6-1,9) | **<0,001*** |
| | Ig M (g/L) | 214 | 0,66 (0,40-1,04) | 174 | 0,38 (0,19-0,72) | **<0,001*** |

Ig: İmmünoglobulin; *p<0,05; ÇAA: Çeyrekler arası aralık; [1]Mann Whitney U testi

**Tablo 5.** En az bir kez enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatma durumları arasında tedavi sonrası hipogamaglobulinemi durumunun dağılımı

| | | En Az Bir Kez Enfeksiyon Nedeniyle Hastaneye Yatma Durumu | | p[1] |
|---|---|---|---|---|
| | | Yatmamış | Yatmış | |
| **Tedavi Sonrası Hipogamaglobulinemi** | **Ig G** | | | |
| | Var (<7,0) | 38 (17,8) | 84 (48,0) | **<0,001*** |
| | Yok (≥7,0) | 176 (82,2) | 91 (52,0) | |
| | **Ig A** | | | |
| | Var (<0,7) | 30 (14,0) | 53 (30,6) | **<0,001*** |
| | Yok (≥0,7) | 184 (86,0) | 120 (69,4) | |
| | **Ig M** | | | |
| | Var (<0,4) | 53 (24,8) | 90 (51,7) | **<0,001*** |
| | Yok (≥0,4) | 161 (75,2) | 84 (48,3) | |

Ig: İmmünoglobulin; *p<0,05; [1]Pearson Ki-Kare Testi; Değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunulmuştur

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**SS-98** **Referans Numarası: 106**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## KLASİK HODGKİN LENFOMADA TANI ANINDAKİ EASIX SKORUNUN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE RELAPS/ REFRAKTER HASTALIK İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KOHORT

**Alparslan Ahmet Ceran[1], Alperen Nuri Malkoç[2], Ali Furkan Küçükdoğru[2], İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı*

**Amaç:** Klasik Hodgkin lenfomada (kHL) yüksek kür oranlarına ulaşılmakla birlikte, hastaların bir kısmında relaps/refrakter (R/R) hastalık gelişmekte ve tanı anında bu riski öngörebilecek ucuz, erişilebilir belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Endotelyal Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX = LDH × kreatinin / trombosit), allojenik kök hücre nakli sonrası endotelyal hasarı öngörmek için geliştirilmiş, kolay hesaplanabilir bir belirteçtir; multipl miyelom ve diffüz büyük B hücreli lenfomada prognostik değeri bildirilmiş olmakla birlikte kHL'de tanı anındaki değeri sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada tanı anındaki EASIX skorunun kHL'de progresyonsuz sağkalım (PFS) ve R/R hastalık ile ilişkisini ve bağımsız prognostik değerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Kliniğimizde 2005–2025 yılları arasında histopatolojik olarak kHL tanısı almış, tanı anında LDH, kreatinin ve trombosit değerleri mevcut hastalar retrospektif olarak incelendi. Nodüler lenfosit predominant HL, eş zamanlı malignite ve yetersiz veri dışlanma nedenleriydi; 145 hasta analize alındı. EASIX tanı anındaki değerlerle hesaplandı; sürekli değişken olarak modellendi ve ayrıca görsel sağkalım karşılaştırması için medyan değere göre iki gruba ayrıldı. PFS; birinci basamak tedaviye primer yanıtsızlık (refrakter hastalık), progresyon, relaps veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Gruplar Mann-Whitney U testi ve Ki-kare/Fisher kesin testiyle karşılaştırıldı; sağkalım Kaplan-Meier ve log-rank ile, prognostik faktörler univaryant ve çok değişkenli Cox regresyonu ile değerlendirildi. Çok değişkenli modele alınan değişkenler univaryant p değerinden bağımsız olarak klinik önemlerine göre önceden belirlendi. EASIX'in sağa çarpık dağılımı nedeniyle log2 dönüşümü ile duyarlılık analizi yapıldı.

**Bulgular:** Medyan izlem 84 aydı (ÇAA 34–139). Hastaların 35'inde (%24.1) R/R hastalık gelişti. Beş yıllık PFS %76.3 (%95 GA 67.6–82.9), OS %94.3 (%95 GA 88.3–97.2) idi.

Tanı anındaki EASIX, remisyon ve R/R grupları arasında farklı değildi (medyan 0.6 vs 0.5; p=0.597) ve R/R hastalık için diskriminatif performans göstermedi (AUC=0.47, %95 GA 0.34–0.60; p=0.646). Evre alt gruplarında da fark saptanmadı (evre I–II p=0.346; evre III–IV p=0.925).

Univaryant Cox analizinde EASIX'teki her bir birimlik artış daha kısa PFS ile ilişkiliydi (HR=1.69, %95 GA 1.02–2.82; p=0.043); ancak bu ilişki log2 dönüşümü sonrası kayboldu (HR=1.16, %95 GA 0.83–1.63; p=0.377) ve çok değişkenli modelde anlamlılığını yitirdi (HR=1.29, %95 GA 0.72–2.30; p=0.396). Medyan EASIX değeri (0.55) kullanılarak oluşturulan gruplar arasında PFS farkı yoktu (p=0.943; Şekil 1A). EASIX genel sağkalımla da ilişkili değildi (HR=0.84, %95 GA 0.31–2.30; p=0.738). Yalnızca ABVD alan hastaların analizinde de EASIX ile PFS arasındaki ilişki anlamlı değildi (n=114; p=0.072).

ECOG performans durumu hem PFS (HR=1.93; p=0.007) hem OS (HR=3.34; p=0.005) ile; yaş (p<0.001) ve Charlson komorbidite indeksi (HR=1.33; p=0.002) ise yalnızca OS ile ilişkiliydi. EASIX; ECOG (rho=0.35; p<0.001) ve IPS-7 (rho=0.21; p=0.045) ile Spearman korelasyon analizinde zayıf-orta düzeyde koreleydi.

R/R grubunda tanı anında trombositoz (>400×10$^9$/L) sıklığı belirgin olarak daha yüksekti (%42.9 vs %18.2; p=0.006). Trombosit EASIX formülünün paydasında yer aldığından, trombositozu olan hastalar dışlandığında (n=110) EASIX medyanı R/R grubunda beklenen yönde yükseldi (0.99 vs 0.64; p=0.078).

**Tartışma:** Bu çalışmada tanı anındaki EASIX skoru, kHL'de R/R hastalığı ayırt etmemiş ve PFS ile bağımsız ilişki göstermemiştir. Univaryant analizde gözlenen ilişki (p=0.043), hem log2 dönüşümü hem de çok değişkenli düzeltme sonrasında kaybolmuştur; bu durum, ilişkinin EASIX'in dağılım özelliklerinden etkilenmiş olabileceğini ve bulgunun tutarlı olmadığını düşündürmektedir. EASIX allojenik nakil ve bazı hematolojik malignitelerde prognostik değer göstermiş olmakla birlikte, kreatinin ve trombosite dayanan klasik formül kHL'nin belirgin inflamatuvar bileşenini yeterince yansıtmıyor olabilir. Nitekim Hunutlu ve ark., kreatinin yerine CRP içeren modifiye EASIX (mEASIX) ile kHL'de anlamlı prognostik ilişki bildirmiştir; inflamasyonu daha doğrudan yansıtan formüllerin kHL için daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

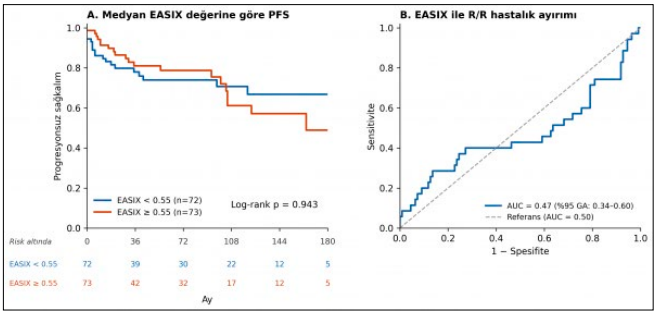
R/R grubunda trombositozun daha sık görülmesi ve trombositin EASIX formülünün paydasında yer alması, reaktif trombositozun skoru düşürerek olası prognostik ilişkiyi maskeleyebileceğini düşündürmektedir. Trombositozlu hastaların dışlandığı analizde R/R grubunda EASIX'in daha yüksek olma eğilimi göstermesi (0.99 vs 0.64; p=0.078) bu olasılığı desteklemekle birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Retrospektif, tek merkezli tasarım ve sınırlı olay sayısı çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, tanı anındaki klasik EASIX skoru kHL'de PFS veya R/R hastalık için bağımsız prognostik değer göstermemiştir. R/R hastalarda daha sık görülen trombositoz, EASIX değerini düşürerek skorun prognostik performansını olumsuz etkiliyor olabilir; ancak bu olası etkileşimin daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gerekmektedir. kHL'nin inflamatuvar biyolojisini daha iyi yansıtan modifiye EASIX modellerinin daha büyük ve prospektif kohortlarda değerlendirilmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma, EASIX,

**Kaynaklar**

1. Luft T, Benner A, Jodele S, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. Lancet Haematol. 2017;4(9):e414-e423.
2. Hunutlu F, Öztop H, Gürsoy V, et al. Modified Endothelial Activation and Stress Index: A New Predictor for Survival Outcomes in Classical Hodgkin Lymphoma. Diagnostics (Basel). 2025;15(2):185.
3. Song GY, Jung SH, Kim K, et al. EASIX is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma. BMC Cancer. 2020;20(1):803.
4. Park S, Go SI, Lee GW. The EASIX score is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2022;22(1):816.
5. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506-1514.




**Şekil 1.** Tanı anındaki EASIX skorunun prognostik performansı. (A) Medyan EASIX değerine (0.55) göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier analizi. (B) Tanı anındaki EASIX skorunun relaps/ refrakter hastalığı ayırt etme performansına ilişkin ROC analizi

**Tablo 1.** Remisyon ve relaps/refrakter gruplarının tanı anındaki özellikleri

| *Değişken* | *Remisyon (n=110)* | *R/R (n=35)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Yaş, medyan (ÇAA) | 42.0 (24.2–55.8) | 40.0 (25.5–54.0) | 0.859 |
| Cinsiyet, n (%) | | | 0.847 |
| Erkek | 60 (55) | 20 (57) | |
| Kadın | 50 (45) | 15 (43) | |
| ECOG, n (%) | | | 0.002 |
| 0 | 39 (35) | 3 (9) | |
| 1 | 54 (49) | 29 (83) | |
| 2 | 17 (15) | 3 (9) | |
| Evre, n (%) | | | 0.695 |
| Erken (I–II) | 46 (42) | 13 (37) | |
| İleri (III–IV) | 64 (58) | 22 (63) | |
| GHSG risk grubu, n (%) | | | 0.717 |
| Favorable | 26 (24) | 8 (23) | |
| Unfavorable | 22 (20) | 5 (14) | |
| Advanced | 62 (56) | 22 (63) | |
| B semptomu, n (%) | 42 (38) | 19 (54) | 0.117 |
| Bulky hastalık, n (%) | 6 (5) | 4 (11) | 0.246 |
| CCI, medyan (ÇAA) | 2.0 (2.0–3.0) | 2.0 (2.0–3.0) | 0.338 |
| LDH (U/L), medyan (ÇAA) | 224.5 (179–281) | 230.0 (193–311) | 0.278 |
| Kreatinin (mg/dL), medyan (ÇAA) | 0.7 (0.6–0.9) | 0.7 (0.6–0.8) | 0.087 |
| Trombosit ($\times 10^9$/L), medyan (ÇAA) | 305 (244–379) | 345 (198–426) | 0.636 |
| Trombositoz ($>400\times 10^9$/L), n (%) | 20 (18) | 15 (43) | 0.006 |
| EASIX, medyan (ÇAA) | 0.6 (0.4–0.8) | 0.5 (0.3–1.2) | 0.597 |

**Tablo 2.** Univaryant Cox regresyon analizi (PFS ve OS)

| *Değişken* | *PFS* | | *OS* | |
|---|---|---|---|---|
| | *HR (%95 GA)* | *p* | *HR (%95 GA)* | *p* |
| EASIX | 1.69 (1.02–2.82) | 0.043 | 0.84 (0.31–2.30) | 0.738 |
| log2(EASIX) | 1.16 (0.83–1.63) | 0.377 | 0.84 (0.50–1.41) | 0.514 |
| ECOG | 1.93 (1.19–3.13) | 0.007 | 3.34 (1.43–7.79) | 0.005 |
| Yaş | 1.02 (1.00–1.04) | 0.055 | 1.06 (1.03–1.10) | <0.001 |
| CCI | 1.11 (0.96–1.30) | 0.163 | 1.33 (1.11–1.60) | 0.002 |
| B Semptomu | 1.48 (0.80–2.77) | 0.213 | 1.76 (0.62–4.98) | 0.284 |
| Bulky Hastalık | 1.58 (0.56–4.45) | 0.388 | 0.98 (0.13–7.46) | 0.983 |
| İleri Evre(III-IV) | 0.96 (0.51–1.81) | 0.903 | 1.10 (0.39–3.08) | 0.862 |
| IPS-7 | 1.25 (0.96–1.62) | 0.102 | 1.12 (0.74–1.70) | 0.582 |

**Tablo 3.** Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli Cox regresyon analizi

| *Değişken* | *HR (%95 GA)* | *p* |
|---|---|---|
| EASIX | 1.29 (0.72–2.30) | 0.396 |
| İleri Evre(III-IV) | 0.84 (0.40–1.75) | 0.634 |
| B Semptomu | 1.44 (0.70–2.96) | 0.319 |
| Bulky Hastalık | 1.56 (0.52–4.63) | 0.424 |
| ECOG | 1.65 (0.86–3.19) | 0.133 |
| Yaş | 1.00 (0.98–1.03) | 0.927 |



**SS-99** **Referans Numarası: 42**

*Sunum Alanı: CAVİT ÇEHRELİ SALONU*
*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-05 07:45:00*
*Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-05 08:45:00*

## BORTEZOMİB İÇEREN TEDAVİLER PLAZMABLASTİK LENFOMADA SONUÇLARI İYİLEŞTİRİYOR MU?

**Denis Çetin[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Zühal Demirci[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[2], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]**

*[1]Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.*
*[2]Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.d.*

**Giriş ve Amaç:** Plazmablastik lenfoma (PBL), nadir görülen, son derece agresif seyirli ve plazma hücresi diferansiyasyonu gösteren bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Standart kemoterapi rejimleri (CHOP/EPOCH) ile uzun dönem tam yanıt oranları yetersiz kalmakta ve ortalama sağkalım süreleri kısa seyretmektedir. Proteazom inhibitörü olan bortezomibin ilk sıra tedaviye eklenmesinin klinik yanıtları iyileştirebileceği bildirilse de, gerçek yaşam verilerindeki prognostik katkısı tartışmalıdır. Bu çalışmada, merkezimizde izlenen PBL hastalarının klinik özelliklerini, bortezomib içeren ilk sıra tedavilerin sağkalım üzerindeki etkisini ve Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ile yapay zeka destekli yeni risk skorlama modelimizin (PBL-AI-RI) prognostik değerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010–2025 yılları arasında PBL tanısı alan 38 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalar ilk sıra tedavide bortezomib alanlar (n=21, %55.3) ve almayanlar (n=17, %44.7) olarak iki gruba ayrıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve Log-rank testi ile değerlendirildi. Bağımsız prognostik faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli Cox regresyon analizi uygulandı. Ayrıca, IPI skoru, hemoglobin (<11.5 g/dL), albümin (<35 g/L) ve mutlak lenfosit sayısını (<1500/μL) entegre eden yapay zeka temelli bir risk endeksi (PBL-AI-RI) geliştirilerek hastalar düşük (<3.0 puan), orta (3.0–4.4 puan) ve yüksek (≥4.5 puan) risk gruplarına ayrıldı.

**Bulgular:** Ortanca tanı yaşı 60.5 (IQR: 51.0–70.0) yıl olup, hastaların %73.7'si (n=28) erkekti. İleri evre (Evre III/IV) hastalık %65.8 (n=25), kemik iliği tutulumu %28.9 (n=11) ve HIV pozitifliği %14.7 (5/34) oranında saptandı. Tüm kohortta genel yanıt oranı (ORR) %57.9, tam yanıt (CR) oranı %50.0 olarak gerçekleşti. Bortezomib alan grupta CR oranı %38.1 iken, bortezomib almayan grupta %64.7 saptandı.

Tüm popülasyon için ortanca genel sağkalım (OS) 43.0 ay (%95 CI: 0.0–94.2) bulundu. Ortanca takip süresi bortezomib alan grupta 12.0 ay (yaşayan hastalarda 25.0 ay), almayan grupta ise 35.0 ay (yaşayan hastalarda 121.0 ay) idi. Kaplan-Meier analizinde ortanca OS bortezomib alan grupta 21.0 ay iken, bortezomib almayan grupta ortanca sağkalıma ulaşılamadı (Log-rank test, p = 0.059; 2 yıllık OS: %48.3 vs %64.7).

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde başlangıç IPI skoru (HR = 2.69; %95 CI: 1.53–4.73; p = 0.0006), başlangıç hemoglobin düzeyi (HR = 0.68; %95 CI: 0.52–0.89; p = 0.0050) ve mutlak lenfosit sayısı (HR = 1.36; %95 CI: 1.01–1.84; p = 0.0456) genel sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Geliştirilen PBL-AI-RI skorlama modeli sürekli değişken olarak genel sağkalımı yüksek kesinlikle öngördü (HR = 1.77; %95 CI: 1.35–2.32; p = 0.000036). PBL-AI-RI yüksek risk grubundaki (≥4.5 puan, n=14) mortalite oranı %85.7 ve ortanca OS 7.5 ay iken, orta riskte 65.0 ay ve düşük riskte 35.0 ay saptandı. Bortezomib alan grupta başlangıçta yüksek riskli hasta oranının daha yüksek olduğu (%42.9 vs %29.4) görüldü.

**Tartışma:** Plazmablastik lenfoma (PBL); yüksek derecede agresif doğası, tanısal karmaşıklığı ve standartlaştırılmış bir ilk sıra tedavi paradigmalarının bulunmaması nedeniyle hemato-onkolojideki en zorlu terapötik engellerden biri olmayı sürdürmektedir. Tarihsel olarak edinilmiş immün yetmezlik sendromunu (AIDS) tanımlayan bir malignite olarak tanımlanmış olsa da, güncel seriler sıklıkla farklı klinik seyirler sergileyen immün kompetan bireyler arasında artan bir insidansa işaret etmektedir. Bu retrospektif çalışmada, Ege Üniversitesi'nde 15 yıllık bir süreçte takip edilen 38 PBL hastasının uzun dönem sonuçlarını değerlendirdik. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, özellikle HIV-negatif bireylerin baskın olduğu bir popülasyonda bortezomib içeren rejimlerin karşılaştırmalı etkinliğine odaklanan en büyük tek merkezli gerçek yaşam kohortlarından birini temsil etmektedir.

Çok değişkenli Cox regresyon analizimizde elde edilen kilit bulgu; hem başlangıç Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorunun (HR = 2.69; p= 0.0006) hem de başlangıç hemoglobin düzeylerinin (HR = 0.68; p = 0.0050), mutlak lenfosit sayısı (ALC) (p = 0.0456) ile birlikte genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak öne çıkması olmuştur. Başlangıçtaki lenfopeni ve anemi ile yansıyan konak immünitesinin ve sistemik durumun prognostik önemi, diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DLBCL) gibi diğer agresif B-hücreli lenfomalarda iyi dokümante edilmiştir (8,9). Klinik olarak immün kompetan olarak sınıflandırılan hastalarda bile patogenezin immün dysregülasyon ile yakından ilişkili olduğu PBL'de; baskılanmış bir lenfosit sayısı ve sistemik enflamatuar anemi, muhtemelen etkili bir anti-tümör yanıtı oluşturamayan bozulmuş bir immün mikroçevreyi yansıtmaktadır (10).

Kohortumuz kayda değer bir epidemiyolojik kayma göstermiştir; değerlendirilen hastaların yalnızca %14.7'si HIV pozitif olup, sadece bir hastada solid organ nakli öyküsü mevcuttu. İmmün kompetan bireylerin bu yüksek oranı farklı bir bakış açısı sunmaktadır, çünkü PBL ile ilgili ilk mihenk taşı literatürün çoğunluğu HIV pozitif kohortlardan oluşmaktadır (11). İlginç bir şekilde, genel kohortumuz 43.0 aylık dikkate değer bir ortanca sağkalıma ulaşmıştır; bu süre, erken dönem AIDS ilişkili PBL serilerinde bildirilen tarihsel 6 ila 15 aylık sürelerden belirgin şekilde daha uzundur (12,13). Bu uzamış sağkalım, küresel ölçekte gelişen gerçek yaşam verileriyle uyumlu olarak, immün kompetan hastalarda gözlemlenen daha iyi performans durumunu, daha az fırsatçı komplikasyonu ve tam doz kemoterapiye üstün uyumu vurgulamaktadır (14).

PBL'de proteazom inhibisyonunun rolü son on yılda önemli bir ilgi görmüştür. Plazma hücresi belirteçlerinin (CD38, CD138) güçlü ekspresyonu ve plazmablastik hücrelerin katlanmamış protein yanıtı (UPR) yolaklarına biyolojik bağımlılığı göz önüne alındığında, bortezomib oldukça rasyonel bir hedefe yönelik ajanı temsil etmektedir. Başta Castillo ve ark. tarafından yapılanlar olmak üzere birkaç prospektif klinik çalışma ve retrospektif analiz, bortezomib ile güçlendirilmiş rejimlerle (bortezomib-EPOCH gibi) %65'e varan 5 yıllık genel sağkalım (GS) oranları gösteren cesaret verici sonuçlar bildirmiştir (15). Ancak bu sağkalım yararı bizim gerçek yaşam kohortumuzda tekrarlanamamıştır. Bortezomib içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda genel yanıt oranı (ORR) %52.3 ve ortanca sağkalım 21.0 ay iken, bortezomib almayan grupta ORR %64.7 olmuş ve ortanca sağkalıma ulaşılamamıştır (p = 0.059). Bortezomib kolundaki bu daha düşük sağkalım eğilimi başlangıçta sezgilerimize aykırı görünse de, gözlemsel gerçek yaşam çalışmalarına özgü kritik kronolojik, takip ve risk-seçim yanlılıklarını (bias) gün yüzüne çıkarmaktadır.

İlk olarak, iki grup arasında takip süreleri açısından derin bir kronolojik uyumsuzluk mevcuttur. Kurumumuzda bortezomib, uluslararası kılavuzlara girmesini ve vaat eden yayınlanmış literatürü takiben esas olarak daha yakın yıllarda (2020–2025) ilk sıra protokollere dahil edilmiştir. Sonuç olarak, bortezomib kolu için ortanca takip süresi belirgin şekilde daha kısa kalmıştır (bortezomib almayan kolda 35.0 aya karşılık 12.0 ay; hayatta kalan hastalar arasında 121.0 aya karşılık 25.0 ay). Bu sıkıştırılmış gözlem penceresi, erken tedavi başarısızlıklarının veya akut mortalite olaylarının bortezomib grubunun sağkalım eğrisini orantısız bir şekilde düşürdüğü (uzamış zaman yanlılığı / lead-time bias) anlamına gelirken, bortezomib almayan grup kararlı ve uzun dönem sansürlenmiş hastaların biriktiği daha uzun bir tarihsel süreçten faydalanmıştır.

Ayrıca, klinik seçim yanlılığı da önemli bir rol oynamıştır. Son yıllardaki pratikte klinisyenler, oldukça agresif seyirli, olumsuz biyolojik profile sahip veya hızlı semptomatik prezantasyon gösterdiği düşünülen hastaların rejimlerine seçici olarak bortezomib eklemişlerdir. Bu seçim yanlılığı, kohort yeni geliştirdiğimiz PBL-AI Risk Endeksi (PBL-AI-RI) aracılığıyla değerlendirildiğinde de doğrulanmıştır; nitekim bortezomib kolundaki hastaların %42.9'unun yüksek riskli hastalık taşıdığı (PBL-AI-RI ≥ 4.5; %85.7 mortalite oranı ve 7.5 aylık ortanca GS ile ilişkili), bortezomib almayan kolda ise bu oranın yalnızca %29.4 olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını, esas olarak retrospektif tasarımını ve küçük sağkalım farklarını tespit etmedeki istatistiksel gücü sınırlayan nispeten küçük örneklem büyüklüğünü kabul ediyoruz. Bununla birlikte bulgularımız, sıkı kontrollü prospektif çalışmalarda elde edilen olağanüstü sağkalım oranlarının, tedavi kararlarının riske göre uyarlandığı heterojen ve gerçek yaşam hasta popülasyonlarında tekrarlanmasının zor olabileceği gerçeğini pekiştirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız; IPI skorunun, başlangıç hemoglobininin, mutlak lenfosit sayısının ve kompozit PBL-AI Risk Endeksinin PBL'deki bağımsız prognostik değerini vurgulamaktadır. İlk sıra tedaviye bortezomib entegrasyonunun, daha kısa takip süreleri ve riske uyarlanmış hasta seçimi faktörleriyle gölgelendiğini ve gerçek yaşamda otomatik olarak üstün sonuçları garanti etmediğini göstermektedir. PBL'nin hangi biyolojik alt gruplarının proteazom inhibitörlerinden gerçek sağkalım yararı sağladığını kesin olarak tanımlamak için daha büyük, çok merkezli ortak çalışmalar zorunludur.

**Sonuç:** Çalışmamız, HIV-negatif popülasyonun baskın olduğu gerçek yaşam verilerinde IPI skorunun, hemoglobin düzeyinin ve mutlak lenfosit sayısının güçlü bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Geliştirdiğimiz PBL-AI-RI modeli, yüksek riskli hastaları başarıyla tabakalara ayırmaktadır. İlk sıra tedaviye bortezomib eklenmesinin belirgin bir sağkalım avantajı sağlamaması, bu gruptaki daha kısa takip süresi ve hekimlerin klinik olarak daha agresif seyirli/yüksek riskli hastalara bortezomib başlama eğiliminden (seçim yanlılığı) kaynaklanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Plazmablastik lenfoma, Bortezomib, Uluslararası Prognostik İndeks, Sağkalım, Yapay Zeka Risk Skoru

**Kaynaklar**

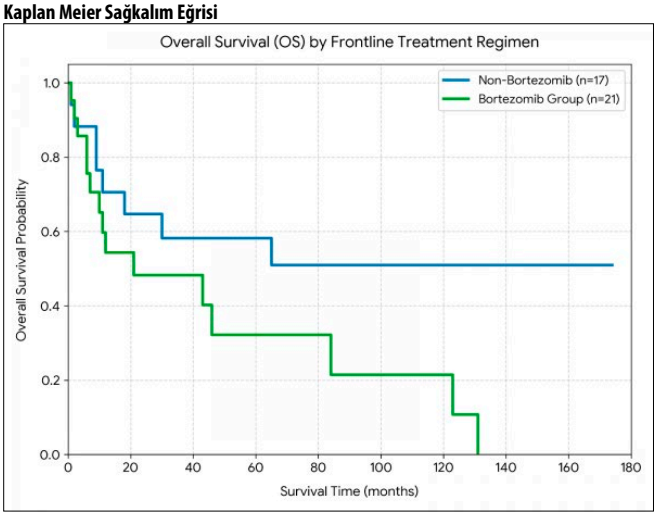
1. Castillo JJ, et al. Plasmablastic lymphoma: established knowledge and emerging therapeutic strategies. Blood. 2015;125(15):2323-2330.
2. Harmon CM, et al. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2021;145(3):373-379.
3. Borshumov G, et al. Proteasome inhibitors in the treatment of plasmablastic lymphoma: a systematic review. Leukemia & Lymphoma. 2022.
4. Tchernonog E, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis of 135 patients from the French LYSA group. Annals of Oncology. 2017;28(4):843-848.
5. Schaffer WL, et al. Management of plasmablastic lymphoma. Current Oncology Reports. 2020;22(3):24.
6. Beltran BE, et al. EBV-positive plasmablastic lymphoma: clinicopathological features and outcomes in a large multi-institutional study. American Journal of Hematology. 2016;91(10):1017-1021.
7. Guerrero-Garcia JL, et al. Bortezomib in combination with chemotherapy as first-line treatment for plasmablastic lymphoma. British Journal of Haematology. 2020.
8. J. J. Castillo, B. E. Beltrán, J. A. Florindez, J. C. Chavez, and L. Malpica, "Plasmablastic Lymphoma: 2026 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management," American Journal of Hematology 101, no. 8 (2026): 1997–2006.
9. Porrata, Luis F et al. "Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio." American journal of hematology vol. 85,11 (2010): 896-9.
10. Cox, M Christina et al. "Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma." British journal of haematology vol. 141,2 (2008): 265-8.
11. Mai, Brenda et al. "HIV-associated plasmablastic lymphoma in the era of HAART: a single-center experience of 21 patients." AIDS (London, England) vol. 34,12 (2020): 1735-1743.
12. Cattaneo, Chiara et al. "Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience." Leukemia & lymphoma vol. 56,1 (2015): 267-9.
13. Martinez-Cordero, Humberto et al. "Real-world outcomes of plasmablastic lymphoma: Treatment approaches and survival outcomes in the PLASMABLAT-001 cohort." Leukemia research, vol. 167 108265. 13 Jun. 2026.
14. Castillo, Jorge J et al. "Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma." British journal of haematology vol. 184,4 (2019): 679-682.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 2.2026. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2026.

**Yapay Zeka Destekli Risk Skoru**

| Risk Tier | PBL-AI-RI Score | Patients (n) | Mortality Rate | Median OS (months) |
|---|---|---|---|---|
| Low Risk | < 3.0 Points | 9 (23.7%) | 44.4% (4/9) | 35.0 |
| Intermediate Risk | 3.0 – 4.4 Points | 15 (39.5%) | 46.7% (7/15) | 65.0 |
| High Risk | ≥ 4.5 Points | 14 (36.8%) | **85.7% (12/14)** | **7.5** |

*Continuous Cox Proportional Hazards Model for PBL-AI-RI: Hazard Ratio (HR) = 1.77; 95% Confidence Interval (CI): 1.35–2.32; p-value = 0.000036.*

**Kaplan Meier Sağkalım Eğrisi**



52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026, ANTALYA

# Bildiri Özetleri

## Tartışmalı Posterler

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-01** **Referans Numarası : 574**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## SEKONDER ERİTROSİTOZDA TANISAL VE TEDAVİYE YÖNELİK HETEROJENİTE: ENTROPİ TEMELLİ ULUSAL KESİTSEL BİR ANKET ÇALIŞMASI

**Sinan Mersin**[1], **Ahmet Emre Eşkazan**[2]

[1]*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye*
[2]*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesie, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Amaç:** Sekonder eritrositoz sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte, polisitemia veranın aksine, tanı ve yönetimine ilişkin iyi tanımlanmış, kanıta dayalı standartlar bulunmamaktadır. Klinisyenler altta yatan bir miyeloproliferatif neoplazmın ne ölçüde araştırılacağına, eritropoietin testi veya *JAK2* mutasyon analizinin ne zaman kullanılacağına, kemik iliği biyopsisinin gerekli olup olmadığına ve flebotomi ile antiagregan tedaviye nasıl yaklaşılacağına çoğu zaman hastalığa özgü rehberlik olmaksızın karar vermek zorundadır. Önceki uluslararası anketler bu alanda uygulama farklılığı bulunduğunu göstermiş olsa da, her biri sürecin tek bir bölümünü incelemiş ve yalnızca tanımlayıcı sıklıklara dayanmıştır. Bu çalışmada, Türkiye'deki hematologların sekonder eritrositoza yaklaşımını değerlendirmeyi ve tanımlamanın ötesine geçerek, tüm klinik süreç boyunca uygulama farklılığının derecesini normalize edilmiş Shannon entropisi ile nicelleştirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Türkiye'de görev yapan hematologlara Şubat 2026'da elektronik ortamda, 22 maddelik ulusal ve kesitsel bir anket dağıtıldı. Anket; eritropoietin testi, *JAK2 V617F* mutasyon analizi, kemik iliği biyopsisi, flebotomi stratejileri ve antiagregan tedavi kararlarını değerlendirdi. Her karar için, 0'ın tam uzlaşıyı ve 1'in maksimum dağılımı gösterdiği normalize edilmiş Shannon entropisi (H), bootstrap %95 güven aralıklarıyla birlikte hesaplandı; 0,40'ın altındaki değerler yüksek uzlaşı, 0,40–0,70 orta düzeyde, 0,70'in üzeri belirgin dağılım olarak yorumlandı. Alt grup analizleri deneyim süresi, kurum türü ve poliklinik iş yüküne göre yapıldı; etki büyüklükleri ve çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulandı. Çalışma, kurumsal etik kurul tarafından onaylandı.

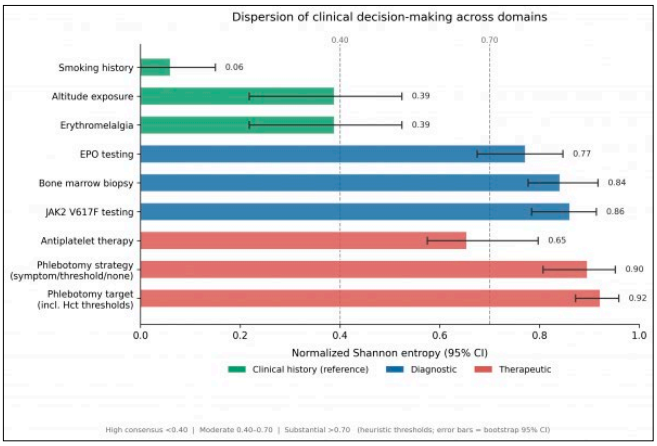
**Bulgular:** Ulusal erişkin hematoloji iş gücünün yaklaşık üçte birini temsil eden toplam 144 hematolog katıldı. Süreç boyunca belirgin bir gradyan gözlendi (Şekil 1). Klinik öykü alma yüksek düzeyde standardizeydi (ör. sigara öyküsü, H = 0,06). Tanısal kararlar belirgin ölçüde daha değişkendi: eritropoietin testi neredeyse evrenseldi, ancak subnormal eşik değeri, *JAK2* mutasyon analizinin kullanımı (H = 0,86) ve kemik iliği biyopsisinin rolü (H = 0,84) geniş ölçüde farklılık gösterdi. En yüksek dağılım tedavi kararlarındaydı; flebotomi hedefi seçimi tüm alanlar içinde en yüksek entropiyi gösterdi (H = 0,92; %95 GA 0,87–0,96). Hematokritten bağımsız bir yeniden analiz bunu doğruladı (H = 0,90); bu, farklılığın belirli bir eşikten ziyade temel yaklaşımdaki uyuşmazlıktan kaynaklandığını göstermektedir. Uygulamanın hekim deneyimi, kurum türü veya poliklinik iş yüküne göre değişip değişmediğini inceledik; hiçbir alan çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında anlamlı farklılık göstermedi ve tüm etki büyüklükleri küçüktü. Keşifsel analizlerde, daha yüksek iş yükü ile kardiyovasküler riske dayalı antiagregan kullanımı arasındaki tek değişkenli ilişki düzeltmeyi geçemedi; çok değişkenli modelde yalnızca üniversite hastanesinde çalışmak nominal bir ilişki gösterdi (düzeltilmiş OO 2,88; %95 GA 1,21–6,85). Bu bulgular hipotez üretici niteliktedir.

**Sonuç:** Bu ulusal anket, sekonder eritrositozun yönetiminde, en belirgin olarak tedaviye yönelik kararlarda olmak üzere, önemli ve daha önce belgelenmemiş bir heterojenite nicelleştirmektedir. Gözlenen farklılığın hekim veya kurum düzeyindeki özelliklerle açıklanamaması, hastalığa özgü rehberliğin genel yokluğuna işaret etmektedir. Katkımız değişkenliğin keşfi değil, nicelleştirilmesidir: dağılımı ortak bir ölçekte normalize entropi olarak ifade etmek, klinik kararları uzlaşı derecesine göre sıralamakta ve standardizasyona en çok gereksinim duyanları belirlemektedir. Genç hastalarda açıklanamayan eritrositozda, standart algoritmaların dışında kalan VHL ilişkili Chuvash polisitemisi ve konjenital methemoglobinemi gibi nadir kalıtsal nedenler de akılda tutulmalıdır. Hipotez üreten bu bulgular, sık görülen ancak yeterince çalışılmamış bu duruma yönelik uzlaşıya dayalı, kanıta dayalı algoritmalara açık bir gereksinimi vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Sekonder eritrositoz, Polisitemia vera, Klinik uygulama değişkenliği, Shannon entropisi, Anket

**Kaynaklar**

1. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2019;184:161-175.
2. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. CMAJ 2020;192:E913-E918.
3. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. Leukemia 2021;35:2166-2181.
4. Rumi E, McMullin MF, Harrison C, et al. Facing erythrocytosis: results of an international physician survey. Am J Hematol 2019;94:E225-E227.
5. Nicolson PLR, Asif M, Buka RJ, et al. Common themes and uncertainties in management of secondary polycythaemia: an international clinician survey of practice. eJHaem 2025;6:e70171.
6. Benish WA. A review of the application of information theory to clinical diagnostic testing. Entropy 2020;22:97.
7. Yurt ÖF, Şahin O, Atay MH. A rare cause of erythrocytosis: VHL gene mutation. Turk J Hematol 2026 (Epub ahead of print). doi:10.4274/tjh.galenos.2026.58046.
8. Nayak AR, Gudapati P, Tripathi S, et al. Unmasking congenital methemoglobinemia: a novel CYB5R mutation discovered in an adult with symptomatic polycythemia. Turk J Hematol 2024;41:281-282.




**Şekil 1.** Sekonder eritrositozda klinik kararların normalize edilmiş Shannon entropisi (H); yüksek değerler daha fazla dağılımı gösterir. Hata çubukları bootstrap %95 güven aralıklarıdır. Yeşil, klinik öykü (referans); mavi, tanısal; kırmızı, tedavi. Kesikli çizgiler sezgisel eşikleri gösterir (yüksek uzlaşı <0,40; orta 0,40–0,70; belirgin >0,70).

**Tablo 1.** Klinik karar alanlarına göre normalize edilmiş Shannon entropisi (H) değerleri.

| *Klinik karar alanı* | *Alan* | *H (normalize)* | *%95 GA* |
|---|---|---|---|
| Sigara öyküsü değerlendirmesi | Klinik öykü | 0,06 | 0,00-0,17 |
| Yükseklik/eritromelalji sorgulaması | Klinik öykü | 0,39 | 0,22-0,53 |
| Eritropoietin testi stratejisi | Tanısal | 0,77 | 0,68-0,85 |
| Kemik iliği biyopsisi kullanımı | Tanısal | 0,84 | 0,77-0,91 |
| JAK2 V617F test stratejisi | Tanısal | 0,86 | 0,79-0,92 |
| Antiagregan tedavi stratejisi | Tedavi | 0,65 | 0,57-0,80 |
| Flebotomi stratejisi (HKT-bağımsız) | Tedavi | 0,90 | 0,81-0,95 |
| Flebotomi hedefi seçimi | Tedavi | 0,92 | 0,87-0,96 |

**Tablo 2.** Seçilmiş klinik alanların alt gruplara göre karşılaştırması (çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrası).

| *Klinik alan* | *Değişken* | *Cramér V* | *Düzeltilmiş p* |
|---|---|---|---|
| JAK2 V617F testi | Deneyim | 0,20 | Anlamlı değil |
| Kemik iliği biyopsisi | Kurum Türü | 0,21 | Anlamlı değil |
| Flebotomi | İş Yükü | 0,13 | Anlamlı değil |
| Antiagregan tedavi | İş Yükü | 0,29 | 0,225 (Anlamlı değil) |
| Antiagregan tedavi | Kurum Türü | 0,23 | Anlamlı değil |

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-02** **Referans Numarası : 341**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## PONATİNİBİN TROMBOTİK İMZASI: ARTERİYEL FENOTİPLER, DEMOGRAFİK DEĞİŞTİRİCİLER, DOZ VE RAPORLAMA DÖNEMLERİNİN DERİNLEMESİNE FAERS ANALİZİ

Nergiz Usta[1], Özlen Balta[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Ponatinib, kronik miyeloid lösemi (KML) ve Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ALL) tedavisinde kullanılan potent bir BCR-ABL1 inhibitörüdür. Bu ilaç özellikle arteriyel trombotik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, ponatinibin trombotik advers olaylarla ilişkili raporlama profilinin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi; trombotik fenotiplerin ayrıştırılması, yaş ve cinsiyetin olası etkilerinin incelenmesi, farklı doz düzeylerinin karşılaştırılması ve düzenleyici uyarılar sonrasındaki zamansal değişimin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** FDA Advers Olay Raporlama Sistem (FAERS) veritabanındaki 133 kinaz inhibitörüne ait toplam 1.102.939 hasta-ilaç kaydı analiz edildi. Ponatinib için 10.243 kayıt değerlendirildi. Arteriyel tromboz, venöz tromboz ve herhangi bir spontan trombozun yanı sıra miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay/geçici iskemik atak (SVO/GİA) ve periferik arteriyel oklüzif hastalık (PAOH)/visseral/oküler tromboz alt fenotipleri incelendi. Her bir ilaç–sonlanım noktası kombinasyonu için bildirim odds oranı (ROR) ve %95 güven aralığı hesaplandı; çoklu karşılaştırmalar Benjamini–Hochberg yanlış keşif oranı (BH-FDR) yöntemiyle düzeltildi. Ponatinib için ayrıca cinsiyet (<65 ve ≥65 yaş), doz (15, 30 ve 45 mg/gün) ve 31 Ekim 2013 ile 20 Aralık 2013 düzenleyici kesim tarihleri temelinde duyarlılık analizleri gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Ponatinib, değerlendirilen altı trombotik sonlanım noktasının tamamında FDR-destekli pozitif raporlama sinyali gösterdi. En güçlü sinyal PAOH/visseral/oküler tromboz için saptandı. Bunu SVO/GİA, arteriyel tromboz, herhangi bir spontan tromboz ve MI'da belirgin pozitif sinyaller takip ederken, venöz tromboz sinyali daha düşük büyüklükte olmakla birlikte anlamlıydı (Tablo 1).

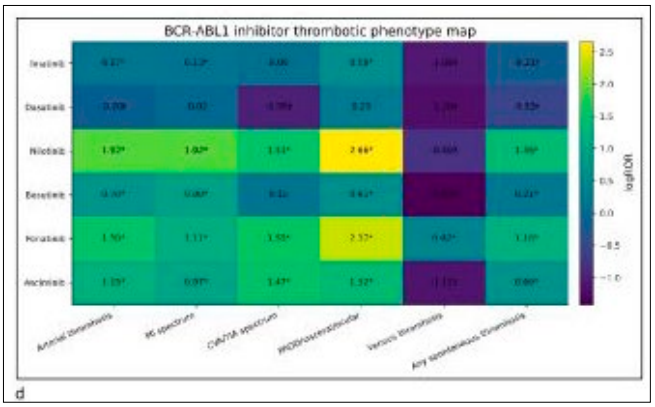
Kadınlarda erkeklere göre arteriyel tromboz, herhangi bir spontan tromboz, MI ve SVO/GİA raporlama orantısızlığı daha yüksekti. ≥65 yaş olanlarda <65 yaş olanlara göre PAOD/visseral/oküler tromboz, arteriyel tromboz ve herhangi bir spontan tromboz raporlama orantısızlığı daha yüksekti (Tablo 2).

15, 30 ve 45 mg/gün dozları arasında, üç primer trombotik sonlanım noktası açısından FDR-destekli anlamlı bir pozitif raporlama saptanmadı. Buna karşılık, düzenleyici müdahaleler sonrasında arteriyel tromboz raporlama sinyali belirgin şekilde azaldı. 20 Aralık 2013 kesiminde arteriyel tromboz ROR'u 9,54'ten 4,09'a, herhangi bir spontan tromboz ROR'u 5,71'den 2,96'ya geriledi 31 Ekim 2013 kesiminde de aynı örüntü doğrulandı. Arteriyel tromboz ROR'u 8,80'den 4,18'e, herhangi bir spontan tromboz ROR'u ise 5,27'den 3,01'e geriledi (Tablo 3).

BCR-ABL1 inhibitörleri arasında trombotik raporlama karşılaştırıldığında, özellikle nilotinib, ponatinib ve asiminib daha belirgin arteriyel tromboz ağırlıklı bir fenotip sergilerken, bosutinib ve imatinib daha az arteriyel tromboz ağırlıklı raporlama tespit edildi. Venöz tromboz açısından ponatinib için venöz tromboz ROR'u 1,52 olup FDR-destekli pozitif sinyal mevcutken; imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve asciminib için ROR<1 yönündeydi. Nilotinib ve ponatinib'de belirgin PAOH/visseral/oküler ağırlıklı bir örüntü görüldü. Bu farklılıklar ilaçlar arasında raporlama fenotipi heterojenliğini desteklemekle birlikte, doğrudan klinik tromboz riski karşılaştırması veya nedensel bir sınıf etkisi olarak yorumlanmamalıdır (Şekil 1).

**Sonuç:** Bu kapsamlı FAERS analizi, ponatinibin trombotik raporlama profilinin özellikle arteriyel olaylar ve PAOH/visseral/oküler tromboz fenotiplerinde belirgin olduğunu göstermektedir. Kadın cinsiyet ve ileri yaş, belirli arteriyel trombotik fenotiplerde daha yüksek raporlama orantısızlığı ile ilişkili bulunmuştur. 15, 30 ve 45 mg/gün dozları arasında tutarlı bir doz-yanıt ilişkisi gösterilememiştir. Düzenleyici uyarılar sonrasında arteriyel tromboz sinyalindeki belirgin azalma ise klinik riskte biyolojik bir azalmadan ziyade raporlama davranışı, hasta seçimi ve tedavi uygulamalarındaki değişikliklerin etkisini düşündürmektedir. Bulgular, ponatinib tedavisi sırasında özellikle arteriyel trombotik risk açısından dikkatli hasta değerlendirmesi ve yakın klinik izlemin önemini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ponatinib, Tromboz, FAERS Analizi




**Şekil 1.** Altı BCR-ABL1 inhibitörünün altı trombotik sonlanım noktası için logROR ısı haritası.

**Tablo 1.** Ponatinib için trombotik sonlanım noktasına göre raporlama orantısızlığı

| *Fenotip* | *Olay (n)* | *ROR* | *%95 CI* | *BH-FDR q* |
|---|---|---|---|---|
| PAOH/visseral/oküler | 171 | 10,68 | 9,12–12,51 | $<2{,}2\times10^{-105}$ |
| SVO/GİA | 192 | 4,71 | 4,07–5,45 | $2{,}62\times10^{-62}$ |
| Arteriyel tromboz | 590 | 4,46 | 4,10–4,86 | $2{,}16\times10^{-177}$ |
| Herhangi spontan tromboz | 737 | 3,18 | 2,95–3,43 | $8{,}12\times10^{-144}$ |
| MI | 250 | 3,04 | 2,67–3,45 | $7{,}69\times10^{-47}$ |
| Venöz tromboz | 166 | 1,52 | 1,30–1,77 | $4{,}54\times10^{-6}$ |

**Tablo 2.** Ponatinib için demografik etki modifikasyonu analizi

| *Sonlanım noktası* | *ROR* | *%95 CI* | *Etkileşim q* | *FDR desteği* |
|---|---|---|---|---|
| Arteriyel tromboz Kadın Erkek | 1,71 | 1,42–2,05 | $4{,}73\times10^{-7}$ | Evet |
| Herhangi spontan tromboz Kadın Erkek | 1,36 | 1,15–1,60 | 0,0057 | Evet |
| MI Kadın Erkek | 1,52 | 1,15–2,02 | 0,0421 | Evet |
| SVO/GİA Kadın Erkek | 1,72 | 1,26–2,34 | 0,0203 | Evet |
| PAOH/visseral/oküler Kadın Erkek | 1,67 | 1,18–2,37 | 0,269 | Hayır |
| Venöz tromboz Kadın Erkek | 1,10 | 0,79–1,54 | 0,991 | Hayır |
| Arteriyel tromboz ≥65 <65 yaş | 1,45 | 1,18–1,77 | Arteriyel tromboz ≥65 <65 yaş 1,45 1,18–1,77 0,0171 Evet | Evet |
| Herhangi spontan tromboz ≥65 <65 yaş | 1,54 | 1,28–1,85 | $9{,}65\times10^{-5}$ | $9{,}65\times10^{-5}$ |
| PAOD/visseral/oküler ≥65 <65 yaş | 2,40 | 1,60–3,60 | 0,00286 | Evet |
| MI ≥65 <65 yaş | 1,44 | 1,06–1,95 | 0,243 | Hayır |
| CVA/TIA ≥65 <65 yaş | 0,94 | 0,68–1,31 | 0,991 | Hayır |
| Venöz tromboz ≥65 <65 yaş 1,14 0,78–1,65 0,971 Hayır ROR: Reporting Odds | 1,14 | 0,78–1,65 | 0,971 | Hayır |

**Tablo 3.** Ponatinib için reporting-period/notoriety duyarlılık analizi

| *Kesim tarihi* | *Sonlanım noktası* | *Pre ROR* | *Post ROR* | *ΔlogROR* | *Global q* | *Anlamlı etkileşim* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 Aralık 2013 | Arteriyel tromboz | 9,54 | 4,09 | −0,847 | $1{,}10\times10^{-7}$ | Evet |
| 20 Aralık 2013 | Herhangi spontan tromboz | 5,71 | 2,96 | −0,657 | $7{,}47\times10^{-6}$ | Evet |
| 20 Aralık 2013 | Venöz tromboz | 1,72 | 1,46 | −0,161 | 0,573 | Hayır |
| 31 Ekim 2013 | Arteriyel tromboz | 8,80 | 4,18 | −0,744 | $1{,}13\times10^{-5}$ | Evet |
| 31 Ekim 2013 | Herhangi spontan tromboz | 5,27 | 3,01 | −0,559 | 0,000343 | Evet |
| 31 Ekim 2013 | Venöz tromboz | 1,83 | 1,46 | −0,220 | 0,548 | Hayır |

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**TP-03** **Referans Numarası : 628**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## DASATİNİB İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK VERİLERİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Fatma Keklik Karadağ[1], Ferda Can[2], Zeynep Tuğba Güven[3], Hacer Berna Afacan Öztürk[4], Serhat Çelik[5], Meltem Kurt Yüksel[5], Ahmet Kürşad Güneş[4], Güray Saydam[1], Ahmet Emre Eşkazan[6]**

*[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
*[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
*[3]Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
*[4]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
*[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[6]İstanbul- İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

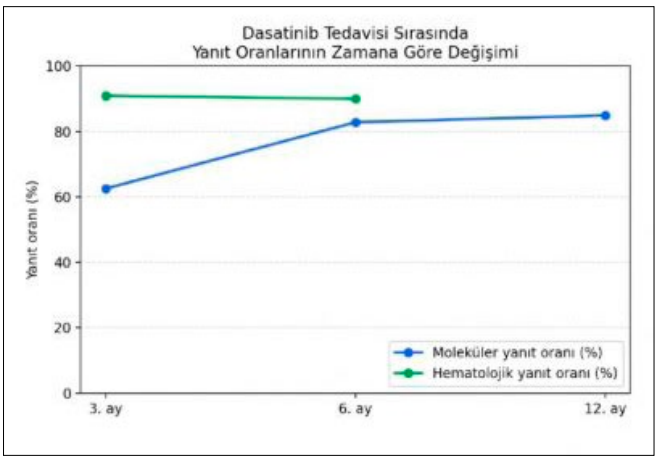
**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) standart yaklaşım olup, imatinib halen çoğu hastada birinci basamak tercih olarak kullanılmaktadır. Ancak imatinibe direnç veya intolerans gelişen hastalarda ikinci kuşak TKİ'ler, özellikle dasatinib, tedavi algoritmasında önemli bir yer tutmaktadır. Randomize çalışmalarla kanıtlanmış etkinliğine karşın, dasatinibin gerçek yaşam koşullarındaki klinik özellikleri, tedaviye geçiş nedenleri ve yan etki profili konusundaki çok merkezli veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, farklı merkezlerden bir araya getirilen hasta serisinde dasatinib tedavisinin gerçek yaşam etkinlik ve güvenlilik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metot:** Beş merkezden (Ege Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Adana Şehir Hastanesi, Etlik Şehir Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi) dasatinib tedavisi alan toplam 69 KML hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, risk skorları (Sokal, ELTS), önceki tedavi hatları ve bu hatların değiştirilme nedenleri kaydedildi. Dasatinib tedavisine ait başlangıç dozu, doz modifikasyonları, 3., 6. ve 12. ay moleküler/hematolojik yanıt durumları, elde edilen en iyi yanıt, tedavi süresi, gelişen yan etkiler ve son takipteki sağkalım durumu analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların %62'si erkek olup tanı anındaki ortanca yaş 46 (aralık 19-82) idi. Tanı anında hastaların yaklaşık %23'ünde kardiyovasküler hastalık, %9'unda diyabetes mellitus mevcuttu. Sokal ve ELTS risk skorlarına göre hastaların yarısı düşük risk grubunda (%50), üçte biri orta risk grubunda (Sokal %34, ELTS %38) yer alırken, geri kalan hastalar yüksek risk grubundaydı (Sokal %16, ELTS %12). Hastaların %97,1' i (67/69) birinci basamak tedavi olarak imatinib almıştı; birinci basamak tedavinin değiştirilme nedeni olguların yaklaşık %91'inde yanıtsızlık/yanıt kaybıyken, %6'sında toksisite idi. Dasatinib hastaların %87'sinde ikinci basamak TKİ olarak başlanmış olup, dasatinib öncesi son TKİ %94,2 oranında imatinibdi; benzer şekilde dasatinibe geçiş nedeni de büyük ölçüde (%90) direnç/yanıtsızlığa bağlıydı. Dasatinibe geçiş, tanıdan itibaren ortanca 16. ayda (aralık, 3-144) gerçekleşti ve hastaların %94 'ünde standart doz olan 100 mg/gün ile başlandı; tedavi sürecinde hastaların yaklaşık %30'unda doz modifikasyonuna gidildi. Ortanca dasatinib kullanım süresi 36 ay (aralık 2-190 ay) olarak saptandı. Değerlendirilebilen hastaların yaklaşık %85'inde majör moleküler yanıt (MMR) veya daha derin bir moleküler yanıt (MR4/MR4.5) elde edildi. Dasatinib tedavisi sırasında hastaların yaklaşık %39'unda en az bir yan etki gelişti; bunlar arasında en sık görülen, literatürle uyumlu şekilde pulmoner tutulum/plevral efüzyondu (%32), bir olguda plevral efüzyon nedeniyle bosutinibe geçilmişti. Kardiyak, diyabetojenik ve periferik arter hastalığı gibi diğer advers olaylar oldukça nadir görüldü. Lösemik transformasyon oranı düşük bulundu (%3'ün altında) ve son takipte hastaların büyük çoğunluğu (%84) hayattaydı.

**Sonuç:** Bu çok merkezli gerçek yaşam verisi, dasatinibin imatinibe dirençli veya intolerans gelişen KML hastalarında etkili ve genel olarak tolere edilebilir bir ikinci basamak tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Hastaların büyük kısmında derin moleküler yanıt elde edilmiş olması, dasatinibin klinik çalışmalardaki etkinlik verileriyle uyumlu sonuçlar sağladığını desteklemektedir. Plevral efüzyon, tedavi süresince yakın izlem gerektiren en belirgin yan etki olarak öne çıkmakta olup, bu bulgu dasatinib kullanan hastalarda pulmoner semptomların dikkatle takip edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Sonuç olarak bu çalışma, gerçek yaşam pratiğinde dasatinibin etkinlik ve güvenlilik profiline dair literatüre katkı sağlayan çok merkezli bir kanıt sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** kronik myeloid lösemi, dasatinib, moleküler yanıt, plevral efüzyon




**Şekil 1.** Dasatinib Tedavisi Sırasında Yanıt Oranlarının Zamana Göre Değişimi




**Şekil 2.** Dasatinib Tedavisinde Yanıt ve Yan Etki Karşılaştırması

**Tablo 1.** Hasta ve tedavi özellikleri (N=69)

| Özellik | Değer |
|---|---|
| Cinsiyet, erkek | 43 (%62) |
| Tanı yaşı, ortanca (aralık) | 46 (19-82) |
| Tanı anında kardiyovasküler hastalık | 16 (%23) |
| Tanı anında diyabetes mellitus | 6 (%9) |
| Sokal risk grubu: düşük / orta / yüksek (n=68) | %50 / %34 / %16 |
| ELTS risk grubu: düşük / orta / yüksek (n=68) | %50 / %38 / %12 |
| Birinci basamak tedavi: imatinib | 66 (%96) |
| Birinci basamak değişim nedeni: yanıtsızlık/yanıt kaybı | 63 (%91) |
| Birinci basamak değişim nedeni: toksisite | 4 (%6) |
| Dasatinib sırası: 2. basamak | 60 (%87) |
| Dasatinib öncesi son TKİ: imatinib | 65 (%94) |
| Dasatinibe geçiş zamanı, ortanca ay (aralık) | 16 (7-42) |
| Dasatinib başlangıç dozu: 100 mg/gün | 65 (%94) |
| Doz modifikasyonu yapılan | ~21 (%30) |
| Dasatinib kullanım süresi, ortanca ay (aralık) | 36 (2-190) |
| En iyi yanıt: MMR ve üzeri (değerlendirilebilenlerde) | 46/54 (%85) |
| Herhangi bir yan etki | 27 (%39) |
| Plevral efüzyon | 22 (%32) |
| Lösemik transformasyon | 2 %3 |
| Son takipte hayatta | 58 (%84) |

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

### TP-04 Referans Numarası : 512

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### POLİSİTEMİA VERA HASTALARINDA TRİPLE-A RİSK SKORUNUN UYGULANABİLİRLİĞİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

**Ahmet Mert Yanık**[1], **Tuba Güllü Koca**[1]

[1]*Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Polisitemia vera (PV), klinik seyri ve sağkalım sonuçları hastalar arasında farklılık gösterebilen kronik bir miyeloproliferatif neoplazidir [1]. Esansiyel trombositemide sağkalımı öngörmek amacıyla geliştirilen Triple-A modeli; yaş, mutlak nötrofil sayısı (ANC) ve mutlak lenfosit sayısından (ALC) oluşan, kolay uygulanabilir bir prognostik skorlama sistemidir [2]. Bununla birlikte, Triple-A skorunun PV hastalarındaki dağılımı ve prognostik değeri yeterince bilinmemektedir [3].

**Amaç:** Bu çalışmada, tek merkezde takip edilen JAK2-pozitif PV hastalarında Triple-A risk gruplarının dağılımının belirlenmesi ve skorun genel sağkalımla ilişkisinin keşifsel olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, PV tanısıyla izlenen hastaların klinik ve laboratuvar kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği tek merkezli bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Analize 18 yaş ve üzerinde, JAK2 mutasyonu pozitif ve Triple-A skorunun hesaplanması için gerekli yaş, ANC ve ALC verileri bulunan hastalar dahil edildi. Moleküler olarak doğrulanmış PV tanısı gösterilemediğinden triple-negatif hastalar ile mutasyon durumu bilinmeyen veya belirsiz olan hastalar dışlandı. Ayrıca eksik, birim açısından uyumsuz, kendi içinde tutarsız veya üç kat çeyrekler arası aralık dış sınırını aşan değerler veri kalitesi değerlendirmesi kapsamında analiz dışı bırakıldı.

Triple-A puanı; 50–70 yaş için 2 puan, >70 yaş için 4 puan, ANC ≥8×$10^9$/L için 1 puan ve ALC <1,7×$10^9$/L için 1 puan verilerek yeniden hesaplandı. Hastalar düşük (0–1), orta-1 (2–3), orta-2 (4) ve yüksek (5–6) risk gruplarına ayrıldı. Genel sağkalım, tanı tarihinden ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Olay sayısının düşük olması nedeniyle çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmadı.

**Bulgular:**
PV tanısıyla kayıtlı 159 hasta değerlendirildi. Yeterli veri elde edilemeyen 86 hasta dışlandı. JAK2-pozitif 73 hastanın dördü veri kalite ölçütlerini karşılamadığından nihai analiz 69 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Şekil 1'de kohortun nasıl oluşturulduğu özetlenmiştir. Hastaların 49'u (%71,0) erkekti ve tanı yaşı medyan 61 yıl (çeyrekler arası aralık: 50–69) idi. Tablo 1'de kohortun klinik özellikleri ve triple-A risk sınıflaması verilmiştir.

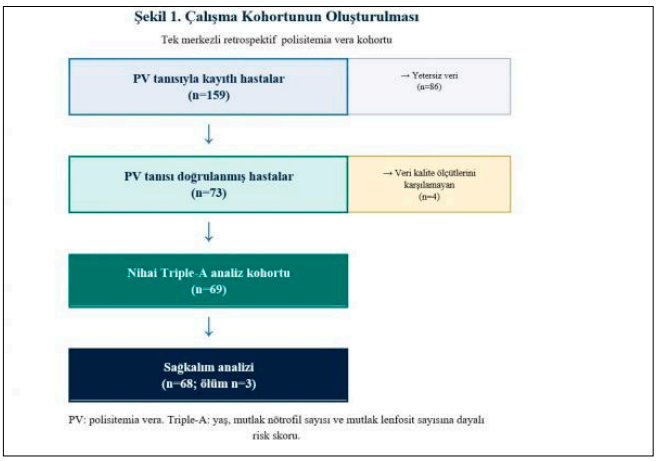
Yeniden hesaplanan Triple-A skoruna göre 17 hasta (%24,6) düşük, 33 hasta (%47,8) orta-1, 11 hasta (%15,9) orta-2 ve 8 hasta (%11,6) yüksek risk grubundaydı. Hastaların medyan takip süresi 22,0 ay (çeyrekler arası aralık: 13,9–31,9) idi. Takip süresince üç hastada (%4,3) ölüm görüldü ve ölümlerin tamamı orta-1 risk grubunda gerçekleşti. Triple-A risk grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (log-rank $\chi^2$=1,27; p=0,737). Medyan genel sağkalıma ulaşılamadı.

**Sonuç:** Triple-A skorunun JAK2-pozitif PV hastalarında kolaylıkla uygulanabildiği ve hastaları farklı risk kategorilerine ayırdığı görüldü. Bununla birlikte, düşük ölüm sayısı ve sınırlı takip süresi nedeniyle skorun PV'deki prognostik ayırt ediciliği gösterilemedi. Bulgular, Triple-A modelinin PV'deki prognostik değerinin daha geniş, çok merkezli ve uzun takip süreli kohortlarda araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Polisitemia vera , Myeloproliferatif Neoplazi, Triple-A skoru

**Kaynaklar**

1. Tefferi, A. and T. Barbui, Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 2023. 98(9): p. 1465-1487.
2. Tefferi, A., et al., A globally applicable "triple A" risk model for essential thrombocythemia based on Age, Absolute neutrophil count, and Absolute lymphocyte count. Am J Hematol, 2023. 98(12): p. 1829-1837.
3. Baysal, M., et al., Validation and interpretation of the Triple A model in Turkish myeloproliferative neoplasm patients with a focus on overall and thrombosis free survival. Journal of Hematopathology, 2025. 18(1): p. 50.




**Şekil 1**

**Tablo 1.**

| | |
|---|---|
| Tanı yaşı, yıl | 61 (50-69) |
| **Tanı anındaki laboratuvar bulguları** | |
| Lökosit, ×10⁹/L | 11,27 (8,71-13,78) |
| Mutlak nötrofil sayısı, ×10⁹/L | 7,68 (5,54-10,69) |
| Mutlak lenfosit sayısı, ×10⁹/L | 2,13 (1,79-2,53) |
| Hemoglobin, g/dL (n=48) | 17,45 (16,45-18,25) |
| Trombosit, ×10⁹/L (n=68) | 495 (356-669) |
| **Triple-A risk grupları** | |
| Düşük risk, n (%) | 17 (24,6) |
| Orta-1 risk, n (%) | 33 (47,8) |
| Orta-2 risk, n (%) | 11 (15,9) |
| Yüksek risk, n (%) | 8 (11,6) |
| **Takip ve sağkalım** | |
| Takip süresi, ay (n=68) | 22,0 (13,9-31,9) |

## Pediatrik Akut Lösemiler

### TP-05 Referans Numarası: 34

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE TANI ANINDAKİ SERUM İMMÜNOGLOBULİN PROFİLİ VE GENEL SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ: 375 OLGULUK TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

**Eren Müngen**[1], **Barış Yılmaz**[2], **Rabia Emel Şenay**[1], **Burcu Tufan Taş**[1], **Ahmet Koç**[2]

[1]*S.b. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
[2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Çocukluk çağı akut lösemilerinde humoral immünite hem hastalığın kendisinden hem de uygulanan antineoplastik tedaviden etkilenebilmektedir. Kemoterapi sırasında immünoglobulin (Ig) düzeylerinde azalma iyi tanımlanmış olmakla birlikte, tedavi öncesinde tanı anındaki Ig profiline ilişkin çalışmaların sonuçları heterojendir (1-5). Önceki çalışmaların çoğu akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarına odaklanmış olup ALL ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında IgG, IgM, IgA ve total IgE düzeylerini yaşa özgü referans aralıklarına göre birlikte değerlendiren geniş pediatrik seriler sınırlıdır. Ayrıca tanı anındaki Ig düşüklüklerinin sağkalımla ilişkisine yönelik veriler de yetersizdir. Bu çalışmada, çocukluk çağı akut lösemilerinde tanı anındaki serum Ig profilinin belirlenmesi, ALL ve AML grupları arasında karşılaştırılması ve Ig düşüklüklerinin genel sağkalımla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmada Nisan 2012-Ocak 2026 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde akut lösemi tanısı alan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların demografik özellikleri, lösemi tanıları ve antineoplastik tedavi başlanmadan önce ölçülen serum IgG, IgM, IgA ve total IgE düzeyleri kaydedildi. İmmünoglobulin

düzeyleri yaşa özgü referans aralıklarına göre değerlendirildi; IgG, IgM ve IgA düzeyleri düşük veya düşük olmayan, total IgE düzeyleri ise yüksek veya yüksek olmayan şeklinde sınıflandırıldı. Total IgE için yaşa özgü üst sınırlar Martins ve arkadaşlarının tanımladığı referans aralıklarına göre belirlendi (6). Ölçüm sonucu bulunmayan hastalar ilgili Ig analizinden çıkarıldı. Akut bifenotipik lösemi hastaları tanımlayıcı analizlere dâhil edilirken ALL ve AML gruplarının karşılaştırıldığı analizlerin dışında bırakıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan ve aralık; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. ALL ve AML gruplarının karşılaştırılmasında iki yönlü Fisher kesin testi kullanıldı. Genel sağkalım, tanı tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüme veya son izlem tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan, izlemden ayrılan veya başka merkeze devredilen hastalar son bilinen izlem tarihinde sansürlendi. Sağkalım olasılıkları Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. IgM düşüklüğünün mortaliteyle ilişkisi, yaş, cinsiyet ve lösemi türüne göre düzeltilmiş Cox orantılı risk regresyonuyla değerlendirildi. Orantılı risk varsayımı log-minus-log grafiğiyle incelendi. İki yönlü p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 375 akut lösemi hastası dâhil edildi. Hastaların 307'si (%81,9) ALL, 62'si (%16,5) AML ve 6'sı (%1,6) akut bifenotipik lösemi tanılıydı; 217'si (%57,9) erkek, 158'i (%42,1) kızdı. Tanı anındaki ortalama yaş 7,33 ± 4,89 yıl, medyan yaş 6 yıl (aralık: 0,07-19,54 yıl) idi. İzlem süresince 56 hasta (%14,9) herhangi bir nedenle kaybedildi. IgG, IgM, IgA ve total IgE düzeyleri sırasıyla 331 (%88,3), 305 (%81,3), 311 (%82,9) ve 258 (%68,8) hastada değerlendirilebildi. Ölçüm sonucu bulunan hastalarda düşük Ig sıklığı IgG için %36,6 (121/331), IgM için %39,3 (120/305) ve IgA için %29,3 (91/311) olarak saptandı. Düşük IgG sıklığı ALL grubunda %38,3 (106/277), AML grubunda %28,0 (14/50) idi (p=0,203). Düşük IgM sıklığı ALL grubunda %41,0 (105/256), AML grubunda %28,9 (13/45) olarak saptandı (p=0,139). Düşük IgA sıklığı ise ALL grubunda %28,6 (74/259), AML grubunda %33,3 (16/48) olarak bulundu (p=0,495). IgE ölçümü bulunan hastalarda yaşa göre yüksek total IgE sıklığı ALL grubunda %12,1 (26/215), AML grubunda %10,3 (4/39) idi (p=1,000). İncelenen Ig parametrelerinin hiçbirinde ALL ve AML grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

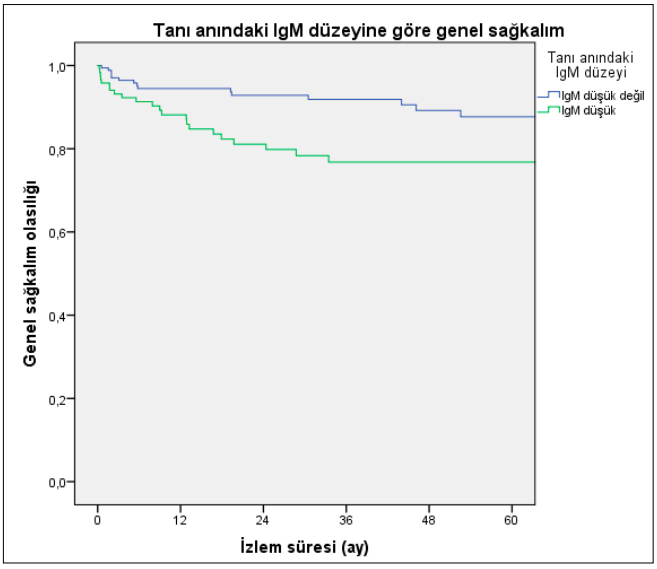
IgM ölçümü bulunan 305 hastanın 39'unda ölüm gerçekleşti. Kaplan–Meier analizinde IgM düşüklüğü bulunan hastaların genel sağkalımı, IgM düşüklüğü bulunmayan hastalara göre daha düşük bulundu (log-rank p=0,027). Beş yıllık genel sağkalım IgM düşüklüğü bulunan hastalarda %76,8, IgM düşüklüğü bulunmayan hastalarda ise %87,7 idi. IgG (p=0,332) ve IgA (p=0,644) grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş, cinsiyet ve lösemi türüne göre düzeltilmiş Cox regresyon analizinde tanı anındaki IgM düşüklüğü yaklaşık 2,1 kat daha yüksek mortalite riskiyle ilişkiliydi (HR: 2,105; %95 güven aralığı: 1,098-4,036; p=0,025). Log-minus-log eğrilerinin görsel incelemesinde orantılı risk varsayımına ilişkin belirgin bir ihlal izlenmedi.

**Sonuç:** Çocukluk çağı akut lösemilerinde antineoplastik tedavi başlanmadan önce IgG, IgM ve IgA düşüklüklerinin sık görüldüğü ve bu niceliksel değişikliklerin yalnızca kemoterapiye bağlı olmayıp tanı anında da bulunabildiği gösterildi. Düşük IgG ve IgM ALL grubunda, düşük IgA ise AML grubunda sayısal olarak daha sık olmakla birlikte, ALL ve AML arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tanı anındaki IgM düşüklüğü Kaplan–Meier analizinde daha düşük genel sağkalımla; yaş, cinsiyet ve lösemi türüne göre düzeltilmiş Cox analizinde ise daha yüksek mortalite riskiyle ilişkili bulundu. IgG ve IgA düşüklükleri için genel sağkalımla anlamlı ilişki gösterilemedi. Kemoterapi öncesinde serum Ig düzeylerinin değerlendirilmesi, immünoglobulin düşüklüğü bulunan hastaların belirlenmesine ve enfeksiyon riski açısından daha yakın izlem ile destekleyici tedavi yaklaşımlarının planlanmasına katkı sağlayabilir. Retrospektif tasarım, eksik Ig ölçümleri ve sağkalım analizlerinin keşifsel niteliği göz önünde bulundurularak, IgM düşüklüğünün prognostik değerinin ve enfeksiyonlarla ilişkisinin longitudinal ve kontrollü çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı akut lösemisi, İmmünoglobulinler, Genel sağkalım.

**Kaynaklar**

1. Khalifa AS, Take H, Cejka J, Zuelzer WW. Immunoglobulins in acute leukemia in children. J Pediatr. 1974;85(6):788-791.
2. Hann IM, Morris Jones PH, Evans DIK, Addison GM, Palmer MK, Scarffe JH. Low IgG or IgA: a further indicator of poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Cancer. 1980;41(2):317-319.
3. Leikin S, Miller D, Sather H, et al. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group. Blood. 1981;58(3):501-508.
4. Martín-Ibáñez I, Arce-Casas A, Cruz-Martínez O, Estella-Aguado J, Martín-Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. Allergol Immunopathol (Madr). 2003;31(6):303-310.
5. Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(2):129-137.
6. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):589-591.




**Şekil 1.** Tanı anındaki serum IgM düzeyine göre genel sağkalım eğrileri. IgM düşüklüğü bulunan hastaların genel sağkalımı, IgM düşüklüğü bulunmayan hastalara göre daha düşük bulundu (log-rank p=0,027).

**Tablo 1.** Tanı anındaki serum immünoglobulin anormalliklerinin lösemi türüne göre dağılımı

| *İmmünoglobulin anormalliği* | *Tüm hastalar, n/N (%)* | *ALL, n/N (%)* | *AML, n/N (%)* | *p değeri* |
|---|---|---|---|---|
| Düşük IgG | 121/331 (36,6) | 106/277 (38,3) | 14/50 (28,0) | 0,203 |
| Düşük IgM | 120/305 (39,3) | 105/256 (41,0) | 13/45 (28,9) | 0,139 |
| Düşük IgA | 91/311 (29,3) | 74/259 (28,6) | 16/48 (33,3) | 0,495 |
| Yüksek total IgE | 31/258 (12,0) | 26/215 (12,1) | 4/39 (10,3) | 1,000 |

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-06** **Referans Numarası : 368**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE TROMBOZ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Elif Bozdaş[1], Songül Beskisiz Dönen[2], Vehbi Demircan[3], Abdullah Karakuş[3], Orhan Ayyıldız[3]**

*[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, Diyarbakır/türkiye*
*[2]Sbü Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Diyarbakır/türkiye*
*[3]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı, Diyarbakır/türkiye*

**Giriş ve Amaç:** İmmün trombositopenide (İTP) tromboz, belirgin trombositopeniye rağmen gelişebilen ve hastalığın klinik seyrini etkileyen önemli bir komplikasyondur. Güncel veriler, arteriyel ve venöz trombotik olayların gelişiminde İTP'ye özgü immün-inflamatuvar mekanizmaların yanı sıra trombosit aktivasyonu, klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve tedavi maruziyetlerinin birlikte rol oynadığını göstermektedir. Özellikle trombopoietin reseptör agonistlerinin yaygın kullanımıyla birlikte, İTP'de trombotik risk profilinin gerçek yaşam verileriyle ortaya konması klinik açıdan önem kazanmıştır.

Bu çalışmada, tek merkezde uzun dönem izlenen erişkin İTP hastalarında tromboz sıklığının ve arteriyel/venöz dağılımının belirlenmesi; tromboz gelişimiyle ilişkili demografik, klinik ve tedaviye ilişkin faktörlerin retrospektif gerçek yaşam verileri üzerinden değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli, retrospektif çalışmada 1 Ocak 2010–20 Temmuz 2025 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda İTP tanısıyla izlenen erişkin hastalar değerlendirildi. Belirtilen dönemde kayıtları incelenen 600 hastadan çalışma ölçütlerini karşılayan 259 hasta analize dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki hematolojik parametreleri, kardiyovasküler komorbiditeleri, hepatit B serolojisi, geçirilmiş COVID-19 öyküsü, splenektomi durumu ve İTP'ye yönelik tedavi maruziyetleri kaydedildi. İzlem sırasında gelişen trombotik olaylar arteriyel ve venöz olarak sınıflandırıldı; tromboz gelişen ve gelişmeyen hastalar klinik ve tedaviye ilişkin özellikler açısından karşılaştırıldı.

Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre Student t testi veya Mann–Whitney U testi ile, kategorik değişkenler Ki-kare veya Fisher kesin testi ile analiz edildi. Tromboz ile bağımsız olarak ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Regresyon sonuçları düzeltilmiş odds oranı (aOR) ve %95 güven aralığı (GA) ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 259 erişkin İTP hastası dahil edildi; olguların %70,7'si kadın, %29,3'ü erkekti. Retrospektif değerlendirmede 26 hastada (%10,0) trombotik olay saptandı. Trombozların %65,4'ü arteriyel, %34,6'sı venöz sistemdeydi. Trombozu olan hastaların yaş ortalaması, trombozu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (55,73±18,73 vs. 36,54±15,35 yıl; p<0,001). Tanı anındaki trombosit düzeyleri ise iki grup arasında farklı değildi (p=0,710).

Tromboz grubunda diyabetes mellitus (%34,6 vs. %17,6; p=0,037), hipertansiyon (%57,7 vs. %16,7; p<0,001), koroner arter hastalığı (%65,4 vs. %9,0; p<0,001) ve dislipidemi (%46,2 vs. %10,3; p<0,001) daha sık saptandı. Geçirilmiş COVID-19 öyküsü (%26,9 vs. %8,6; p=0,010) ve Anti-HBc IgG pozitifliği (%42,3 vs. %21,5; p=0,017) de tromboz grubunda daha yüksek orandaydı. Splenektomi öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,623).

Tedavi öyküleri değerlendirildiğinde eltrombopag maruziyeti tromboz grubunda daha sıktı (%73,1 vs. %48,9; p=0,019); diğer İTP tedavileri açısından anlamlı fark saptanmadı. Trombozu olan hastalarda mortalite oranı da trombozu olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksekti (%26,9 vs. %2,6; p<0,001).

Yaş, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, Anti-HBc IgG pozitifliği ve eltrombopag maruziyetinin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yaş tromboz ile bağımsız ilişkisini korudu (aOR: 1,038; %95 GA: 1,005–1,072; p=0,024). Koroner arter hastalığı tromboz ile en güçlü ilişki gösteren değişken olarak öne çıktı (aOR: 13,03; %95 GA: 2,90–58,62; p<0,001). Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan eltrombopag maruziyeti, düzeltme sonrasında istatistiksel anlamlılığını korumadı (aOR: 2,70; %95 GA: 0,91–8,05; p=0,075). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve Anti-HBc IgG pozitifliği de çok değişkenli modelde tromboz ile bağımsız ilişki göstermedi.

**Tartışma ve Sonuç:** İTP'de tromboz, düşük trombosit sayısının trombotik olaylara karşı koruyucu olmadığı gerçeğini ortaya koyan ve hastalığın klinik yönetimini kanama ekseninin ötesine taşıyan önemli bir komplikasyondur. Tek merkezli uzun dönem gerçek yaşam verilerinde trombozun %10 oranında saptanması ve olayların yaklaşık üçte ikisinin arteriyel nitelikte olması, İTP'de aterotrombotik riskin klinik önemini özellikle ortaya koymaktadır. Tromboz grubunda ileri yaş ve kardiyometabolik komorbiditelerin belirginleşmesi, hastalığa özgü immün-inflamatuvar mekanizmaların mevcut vasküler risk zeminiyle birlikte trombotik fenotipi şekillendirdiğini düşündürmektedir. Çok değişkenli analizde yaş ve koroner arter hastalığının tromboz ile bağımsız ilişkisini koruması, buna karşılık diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipideminin anlamlılığını kaybetmesi, klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki etkileşimi ve özellikle yerleşik aterosklerotik damar hastalığının belirleyici rolünü ortaya koymaktadır.

Tanı anındaki trombosit düzeyinin tromboz varlığıyla ilişkili olmaması, mutlak trombosit sayısının trombotik riskin öngörülmesinde tek başına yeterli olmadığını desteklemektedir. Bu bulgu, İTP'de trombosit aktivasyonu, prokoagülan mikropartiküller, endotel aktivasyonu ve inflamasyon gibi trombosit sayısından bağımsız mekanizmaların önemine işaret etmektedir. Eltrombopag maruziyetinin tek değişkenli analizde tromboz grubunda daha sık saptanmasına karşın, çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığını korumaması dikkat çekicidir. Bu durum, TPO-RA maruziyeti ile tromboz arasındaki ilişkinin doğrudan ilaç etkisi olarak yorumlanmaması; yaş, kardiyovasküler komorbiditeler, hastalık süresi ve önceki tedavi yükü gibi karıştırıcı faktörlerle birlikte ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle TPO-RA tedavisi planlanırken yalnızca hematolojik yanıtın değil, hastanın başlangıç vasküler risk profilinin de dikkate alınması gerekir.

Geçirilmiş COVID-19 öyküsü ve Anti-HBc IgG pozitifliği ile tromboz arasında saptanan ilişkiler, enfeksiyon ve kronik immün aktivasyonun İTP'de protrombotik zemini modüle edebileceğini düşündüren, ileri çalışmalarda doğrulanması gereken bulgulardır. Buna karşılık splenektomi ile tromboz arasında anlamlı ilişki saptanmaması, trombotik riskin tek bir tedavi veya hastalık değişkeni üzerinden açıklanamayacağını desteklemektedir. Tromboz grubunda mortalitenin belirgin olarak yüksek olması ise trombotik olayların İTP'nin uzun dönem klinik seyrinde prognostik açıdan göz ardı edilemeyecek bir komplikasyon olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu gerçek yaşam verileri İTP'de trombozun yalnızca trombosit sayısı veya tedavi maruziyeti üzerinden açıklanamayacağını; hasta kaynaklı vasküler risk profilinin belirleyici olduğunu göstermektedir. Çok değişkenli analizde ileri yaş ve koroner arter hastalığının ön plana çıkması, İTP izleminin yalnızca kanama riski ve trombosit yanıtına odaklanmaması gerektiğini desteklemektedir. Özellikle ileri yaşta ve yerleşik kardiyovasküler hastalığı bulunan olgularda trombotik riskin tedavi kararları öncesinde ve izlem süresince sistematik olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni, tromboz, trombopoietin reseptör agonistleri

**Kaynaklar**

1) Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. EBioMedicine. 2022;76:103820. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103820.

2) Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, et al. Immune thrombocytopenic purpura as a hemorrhagic versus thrombotic disease: an updated insight into pathophysiological mechanisms. Medicina (Kaunas). 2022;58(2):211. doi:10.3390/medicina58020211.

3) Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;171:103581. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103581.

4) Dong Y, Xia Z, Zhou J, Hu Y, Yue M, Wang Y, et al. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis. Thromb J. 2023;21(1):69. doi:10.1186/s12959-023-00509-z.

5) Lambert C, Maitland H, Ghanima W. Risk-based and individualised management of bleeding and thrombotic events in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). Eur J Haematol. 2024;112(4):504-515. doi:10.1111/ejh.14154.

6) Goncalves I, Lewis C, Grainger B, Dring R, Lee N, Pasricha SR, et al. Thrombosis in patients with immune thrombocytopenia: incidence, risk, and clinical outcomes. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8(1):102342. doi:10.1016/j.rpth.2024.102342.

7) Saldanha A, Colella MP, Villaça PR, Thachil J, Orsi FA. The immune thrombocytopenia paradox: should we be concerned about thrombosis in ITP? Thromb Res. 2024;241:109109. doi:10.1016/j.thromres.2024.109109.

8) Yu J, Fu L, Jin G, Gao F, Ding L, Hong L, et al. Immune thrombocytopenia increases the risk of thrombosis: a two-sample Mendelian randomization study. Int J Cardiol. 2024;414:132417. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132417.

9) Ma Y, Yao W, Lang H, Cheng Y, Ren R, Chen Y, et al. Geographic and diagnostic variations in thrombosis risk among patients with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2025;254:109450. doi:10.1016/j.thromres.2025.109450.

10) Pincez T, Mathews N, Bonnefoy A. Haemostasis alterations in immune thrombocytopenia and their clinical significance. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(7):103210. doi:10.1016/j.rpth.2025.103210.

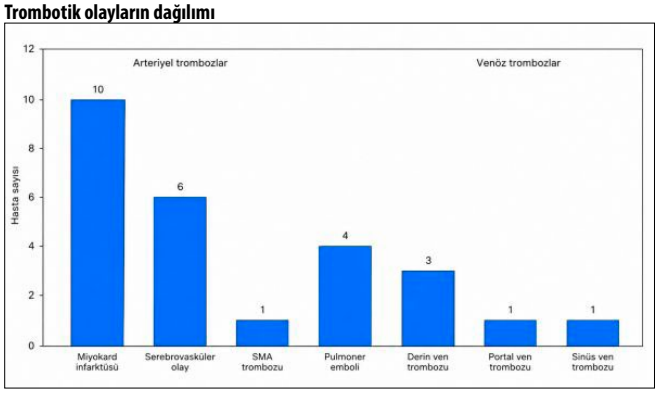
11) Dai MF, Chong GW, Xin WX, Kong SS, et al. Thromboembolic Risk of Thrombopoietin Receptor Agonists for Adult Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis Integrating Randomized Controlled Trials and Prospective Evidence. Pharmacotherapy. 2025 Nov;45(11):764-773. doi: 10.1002/phar.70075.

12) Zordan J, Zadro Y, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Moulis G, Lafaurie M. Risk of thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag vs romiplostim: a target trial emulation in the French Adult Immune Thrombocytopenia (FAITH) cohort. J Thromb Haemost. 2026;24(7):2567-2578. doi:10.1016/j.jtha.2026.04.002.

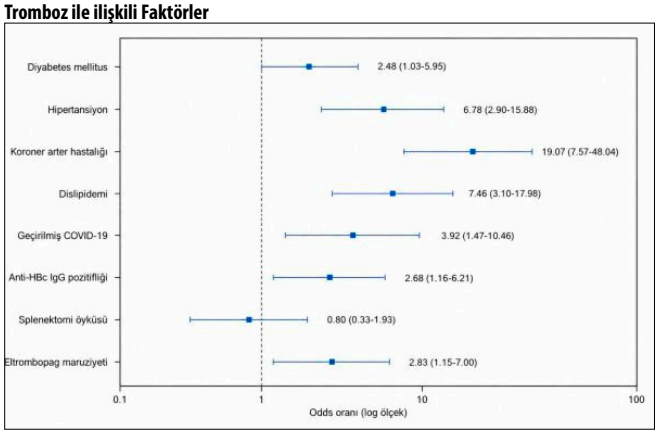
**Demografik ve temel klinik özellikler.**

| Özellik | Toplam kohort (n=259) |
|---|---|
| Yaş, yıl | 38,46 ± 16,71 |
| Kadın cinsiyet, n (%) | 183 (%70,7) |
| Erkek cinsiyet, n (%) | 76 (%29,3) |
| Tanı anındaki trombosit, ×10⁹/L | 34,31 ± 30,48 |
| Diyabetes mellitus, n (%) | 50 (%19,3) |
| Hipertansiyon, n (%) | 54 (%20,8) |
| Koroner arter hastalığı, n (%) | 38 (%14,7) |
| Dislipidemi, n (%) | 36 (%13,9) |
| Geçirilmiş COVID-19 öyküsü, n (%) | 27 (%10,4) |
| Splenektomi öyküsü, n (%) | 91 (%35,1) |
| Tromboz saptanan hasta, n (%) | 26 (%10,0) |
| Arteriyel tromboz, n (%) | 17 (%6,6) |
| Venöz tromboz, n (%) | 9 (%3,5) |

**Trombotik olayların dağılımı**




**Tromboz ile ilişkili Faktörler**




**Tromboz varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması**

| Parametre | Sonuç (Tromboz var / yok) | p değeri |
|---|---|---|
| Yaş, yıl | 55,73±18,73 / 36,54±15,35 | p<0,001 |
| Kadın cinsiyet, n (%) | 18 (%69,2) / 165 (%70,8) | p=0,866 |
| Tanı anındaki trombosit, ×10⁹/L | 32,19±31,05 / 34,54±30,48 | p=0,710 |
| Diyabetes mellitus, n (%) | 9 (%34,6) / 41 (%17,6) | p=0,037 |
| Hipertansiyon, n (%) | 15 (%57,7) / 39 (%16,7) | p<0,001 |
| Koroner arter hastalığı, n (%) | 17 (%65,4) / 21 (%9,0) | p<0,001 |
| Dislipidemi, n (%) | 12 (%46,2) / 24 (%10,3) | p<0,001 |
| Splenektomi öyküsü, n (%) | 8 (%30,8) / 83 (%35,6) | p=0,623 |
| Geçirilmiş COVID-19 öyküsü, n (%) | 7 (%26,9) / 20 (%8,6) | p=0,010 |
| Anti-HBc IgG pozitifliği, n (%) | 11 (%42,3) / 50 (%21,5) | p=0,017 |
| Eltrombopag maruziyeti, n (%) | 19 (%73,1) / 114 (%48,9) | p=0,019 |
| Mortalite, n (%) | 7 (%26,9) / 6 (%2,6) | p<0,001 |

## Pediatrik Akut Lösemiler

**TP-07** **Referans Numarası : 552**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİSİNDE SAĞKALIM VE PROGNOZ

**Fatih Enes Bozkurt[1], Çağrı Çoşkun[1], Tekin Aksu[1], Fatma Visal Okur[1], Şule Ünal[1], Barış Kuşkonmaz[1], Şevkiye Selin Aytaç[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı*

**Giriş:** Akut myeloid lösemili çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağı AML 'sinde sağkalımla ilgili veriler kısıtlı olup

**Amaç:** Bu çalışmada, AML'li çocuk hastalarda prognoz ve sağkalımın belirlenmesi ve sağkalıma etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Bireyler ve Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı'nda izlenen 1 Temmuz 2006 ile 1 Mayıs 2026 arasındaki yirmi yıllık dönemde AML tanısı alan 0-18 yaş arasındaki hastalar(n=81) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Remisyon indüksiyonu ile remisyona ulaşamayan 9 hasta ana analiz dışında tutulmuş, altta yatan bir hastalık veya önceki tedavi zemininde gelişen 21 sekonder AML olgusu de novo AML'den ayrı değerlendirilmiş, asıl çalışma grubunu 51 de novo AML tanılı hasta oluşturmuştur.

**Bulgular:** Çalışma grubunun(n=51) ortanca tanı yaşı 8,2 yıl olup kızlar %64,7'si kızlardan oluşmaktaydı (Tablo1). En sık morfolojik alt tip AML-M2 (%29,4) idi. Çalışma grubunda 5 yıllık genel sağkalım %77,2 ±6,6, 5 yıllık olaysız sağkalım %68,8±7,2 bulunmuş olup uluslararası literatür ile benzerdir (Şekil1A.1B) Çalışma grubundaki hastaların tanı anındaki laboratuvar bulgularından, beyaz küre sayısı ortanca 9.000 /µL (aralık 700-200.000 ) olup hiperlökositoz 8 hastada (%16,0), tanıda lökostaz bulgusu 9 hastada (%18,0) saptanmıştır. Çalışma grubunda 51 hastanın 50'sinin tanıda klonal sitogenetik ve/veya moleküler genetik sonucu vardı. Yirmi yedi hastada (%52,9 en az bir klonal sitogenetik veya moleküler genetik anomali saptanmıştır. İyi prognostik sitogenetik ve moleküler belirteçler 18 hastada (%36) mevcuttu ve bunlar t(8;21), t(15;17) ve inv (16)/t(16;16) olup sırasıyla (6/50 %12), (7/50; %14,) ve (5/50; %10) oranında gözlemlenmiştir Tanıda, ekstramedüller hastalık 50 hastanın 13'ünde (%26) vardı. Yaş gruplarına göre bakıldığında ekstramedüller tutulum sıklığı değişmekte olup infantlarda 4/6 (%66,7), 1-10 yaş arasında 7/23 (%30,4), ≥10 yaşta 2/21'dir (%9,5) (p=0,013). En sık tutulan bölge baş-boyundu. Ayrıca ekstramedüller tutulumu olan 13 hastanın 4'ünde (%30,8) tanı, izole ekstramedüller tutulumdu, izole ekstramedüller tutulumu olan hastalarda relaps ve eksitus görülmemiştir. Çalışma grubundaki hastaların 21'ine AML-BFM 2004, 20'sine AML-BFM 2012 ve 10'una AML-BFM 2019 protokolü uygulanmıştır Çalışma grubundaki hastalara uygulanan farklı protokoller arası karşılaştırma yapabilmek için farklı protokol alan hastaların tanıdaki klinik ve laboratuvar bulgularının homojen dağılımı analiz edilmiş olup, bu protokolleri alan hastaların yaş (p=0.215), cinsiyet (p=0.68), tanı anındaki ortanca beyaz küre sayısı ( p=0.372), yüksek risk olma ( p= 0.138) ve iyi prognostik karyotip bulundurma (p=0.703) açısından AML-BFM 2004, AML-BFM 2012 ve AML-BFM 2019 protokolleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma grubundaki hastaların aldıkları farklı AML-BFM protokolleri açısından karşılaştırıldığında, protokoller arasında 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım istatistiksel farklı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,368, p=0,244). Çalışma grubundaki hastaların ardışık tedavi protokollerini alma süreleri belirlenmiş olup, ardışık bloklar arasında geçen sürenin ortanca değeri hesaplanarak bu değerden uzun sürede tedaviyi alanlar ile almayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel

anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,868, p=0,827). Çalışma grubu komplikasyonlar açısından incelendiğinde tanı anında kanama hastaların %34,7'sinde, DIK %66'sında saptanmıştır. Kanaması olan hastalarda, tanı anı trombosit sayısı belirgin biçimde düşük bulunmuştur (ortanca 28.000'e karşı 66.000/µL; q=0,042). Trombositi $50\times10^3$/µL'nin altında olan hastaların %55'inde, trombosit değeri $50\times10^3$/µL'nin üzerinde olanların %21,4'ünde kanama görülmüştür (p=0.017). Kanaması olan ve olmayan hastalar Cox regresyon modeli kullanarak tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiş olup trombosit sayısı ve INR değeri istatiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.017, p=0.042). Trombosit değerindeki her bir standart sapmalık artma kanama olasılığını 5 kat azaltmaktadır (OR=0,18, GA %95) (1 standart sapma=11.000 µL trombosit). AML-M3 tanısı alan hastaların ortanca trombosit değeri 39.000/µL (aralık 14.000-110.000), ortanca fibrinojen değeri 154,5 mg/dL (aralık 65-245), ortanca D-dimer değeri 21 µg/mL (aralık 4-28), beyaz küre sayılarının ortanca değeri 1.600/µL ( aralık 700-13.100) olup, çalışma grubundaki AML-M3 tanısı olmayan hastalarla (n=43) karşılaştırıldığında fibrinojen, D-Dimer ve beyaz küre sayılarının istatistiksel anlamlı biçimde farklı olduğu ( sırasıyla p<0,001, p<0,001 ve p=0,002), trombosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (p=0.234)(Tablo2). AML-M3 tanısı olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %75 bulunmuş olup eksitus olan hastaların tamamı kanama komplikasyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Relaps 10 hastada (%19,6) gelişmiş olup, relapsların tamamı ilk yıldan sonra ortaya çıkmış olup, kümülatif relaps insidansı 12. ayda %0 iken üçüncü yılda %12,2 beşinci yılda %21,3' olarak saptanmıştır tanıdan relapsa kadar geçen sürenin ortanca değeri 24,9 aydır (14,2-61,8 ay). Çalışma grubunda, relaps olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, relaps olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalımı istatistiksel anlamlı farklı bulunmuştur (sırasıyla p=0.013, p<0.001). Çok değişkenli analizde ölüm riski için en güçlü bağımsız belirleyici olmuştur (HR=30; p<0,001). Relaps olan 10 hastanın 7'sine HKHN uygulanmıştır. HKHN 51 hastanın 16'sına (%31,4) uygulanmış olup HKHN'ye kadar geçen sürenin ortanca değeri 13,3 ay (aralık 5,4-65,7 ay) idi. Çalışma grubunda, HKHN yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,197, p=0,197)

**Sonuç:** Çalışmanın geriye dönük, tek merkezli tasarımı başlıca kısıtlılıktır, ülkemizde pediatrik AML sağkalım verisinin kısıtlı olması, ulusal literatüre katkı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, çocukluk çağı, sağkalım, sekonder akut miyeloid lösemi, sitogenetik, risk sınıflaması, hematopoetik kök hücre nakli, AML-M3.

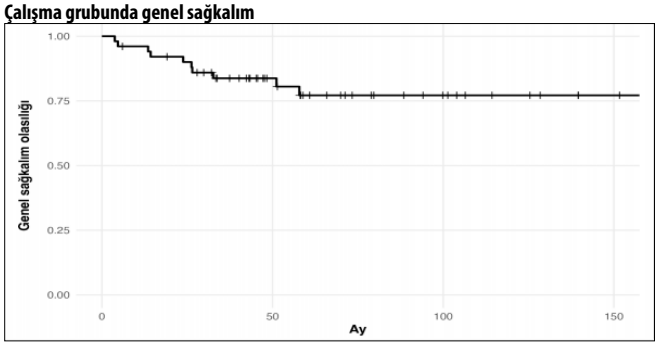
**Kaynaklar**

Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. Curr Opin Pediatr. 2020;32(1):57-66. doi:10.1097/MOP.0000000000000855.

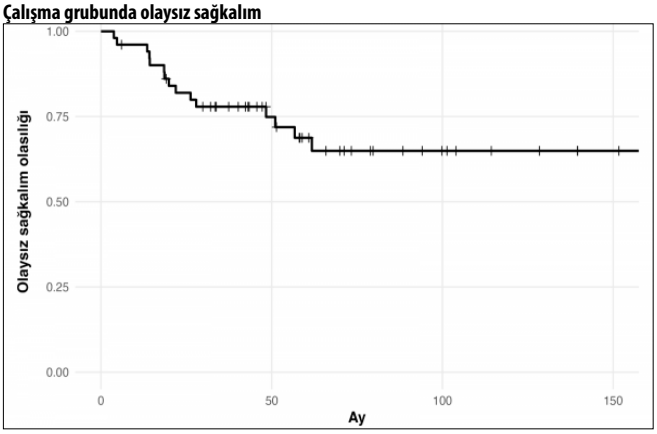
Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, ve ark; AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120(16):3187-3205. doi:10.1182/blood-2012-03-362608.

Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, ve ark. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.

**Çalışma grubunda genel sağkalım**




**Çalışma grubunda olaysız sağkalım**




**Tablo 1.** Çalışma Grubunun Bazı Klinik Özellikleri

| | |
|---|---|
| Kız/Erkek, n (%) | 33(%64,7)/ 18 (%35,3) |
| Tanı Yaşı, (Ortanca yıl) (Aralık) | 8,2 (0,3-17,8) |
| <1 yaş (infant), n (%) | 7 (%13,7) |
| >1-10 yaş, (%) | 23 (%45,1) |
| >10 yaş, n (%) | 21 (%41,2) |
| izlem süresi ( ortanca ay) (aralık) | 60,9 ( 3,8-171,1) |
| relaps, n (%) | 10 (%19,6) |
| HKHN, n(%) | 16 (%31,4) |
| son durum, n(%) (yaşıyor) (eksitus) | 41 (%80),4 10 (19,6) |

**Tablo 2.** AML-M3 ve Diğer AML Alt Tiplerindeki Hastaların Bazı Klinik ve Labarotuvar Özelliklerinin Karşılaştırması

| *Özellik* | *AML-M3(n=8)* | *Diğer Alt Tipler (n=43)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Kız/Erkek n (%) | 5(%62,5) / 3(%37,5) | 28(%65,1) / 15(%34,9) | 1 |
| Yaş(yıl) (ortanca, aralık) | 15,2 (1,3-17) | 7,8( 0,3-17,8) | 0,039 |
| Beyaz Küre ( ortanca aralık) | 1.600 (700-13.100) | 11.450 (900-200.000) | 0,002 |
| Fibrinojen (ortanca, aralık) | 154,5 ( 65-245) | 337 (74-839) | <0,001 |
| D-Dimer (ortanca aralık) | 21 (4-28) | 1,19 (0-75) | <0,001 |
| Trombosit (ortanca aralık) | 39.000 (14.000-110.000) | 55.000 (92.000-456.000) | 0,234 |
| DIK, n(%) | 8/8 (%100) | 25/43( %59,5) | 0,039 |
| Tanıda Kanama n (%) | 8/8 (%100) | 9/43 (%20) | <0,001 |

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**TP-08** **Referans Numarası : 660**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### KANAMA DİATEZİNİN ÇOCUKLARDA TANISINDA ZORLUKLAR, GENETİK DEĞERLENDİRME VE OLASI-NOVEL BİR VWF VARYANTI (P.SER1387ILE)

Hatice Mine Çakmak[1]

[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-onkoloji

**Giriş:** Kalıtsal kanama bozuklukları çocuklarda ayrı ayrı nadir görülür; birçok bozuklukta ölçülen faktör aktivitesi ile klinik fenotip arasındaki ilişki zayıftır. Bu ilişkinin değerlendirilmesi, doğumda çoğu pıhtılaşma faktörü düzeyinin erişkin düzeylerinin yaklaşık yarısında olması ve von Willebrand faktörünün (VWF) bebeklik döneminde fizyolojik olarak yüksek seyretmesi nedeniyle çocuklarda daha da karmaşıktır. Yeni nesil dizileme sıklıkla klinik önemi belirsiz varyantlar saptar ve bir varyantın laboratuvar tarafından "patojenik" olarak sınıflandırılması, tek başına çocuğun kanama fenotipini açıkladığı anlamına gelmez. Bu çalışmada, genetik panel istenen çocuklarda laboratuvar tarafından bildirilen varyantların, ölçülen fenotip temel alınarak değerlendirildiğinde, ne sıklıkla doğrulanmış bir tanıya karşılık geldiğini araştırdık.

**Yöntem:** Düzce Üniversitesi'nde tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma yürütüldü ve çalışma STROBE ilkelerine uygun olarak raporlandı. Kapsamlı kanama bozukluğu paneli veya klinik ekzom analizi istenen 18 yaş altındaki 72 çocuk değerlendirildi. Varyantlar önceden tanımlanmış

üç ölçüte göre yeniden incelendi: zigotluk–kalıtım uyumu, faktör/trombosit–fenotip uyumu ve bağımsız moleküler doğrulama. Negatif panel sonuçları negatif kabul edilirken, varyant saptanan olgular algoritmik olarak değerlendirildi. ISTH-BAT skoru tüm çocuklar için hesaplandı; VWF sonuçları 2021 ASH-ISTH-NHF-WFH rehberine göre yorumlandı. Genetik testler anlaşmalı dış laboratuvarda gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Laboratuvar tarafından 12 çocukta (%16.7) patojenik veya olası patojenik varyant bildirilmesine karşın, doğrulanmış kalıtsal kanama bozukluğu tanısı yalnızca 4 çocukta konuldu (%5.6; %95 GA 2.2–13.4); bu oranlar arasında üç kattan fazla fark vardı. Uyumsuzluk başlıca heterozigot taşıyıcılardan ve ölçülen faktör aktivitesiyle örtüşmeyen varyantlardan kaynaklandı; bunlar arasında FXI aktivitesi %65.5 olan patojenik bir F11 varyantı ile FVII aktivitesi %78 olan patojenik bir F7 varyantı bulunuyordu. Doğrulanan dört bulgu F11 p.(Glu135*), F8 p.(Arg1800His), WAS p.(Gln99*) ve VWF p.(Ser1387Ile) idi. Medyan ISTH-BAT skoru 1 [ÇAA 1–3] olarak bulundu ve bu skor doğrulanmış kanama diyatezini ayırt etmedi. VWF düzeyi 30–50 IU/dL aralığında olan çocukların kanama skorları, düzeyi ≥50 IU/dL olan çocukların skorlarından farklı değildi (p=0.712). VWF p.(Ser1387Ile) varyantı, tip 1 VWD tanısı referans laboratuvar tarafından doğrulanmış ve desmopressine yanıt vermeyen bir kız çocuğunda saptandı; varyant fenotiple tam uyumluydu ve olası yeni bir varyant olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Genetik test istenen çocuklarda patojenik varyant sınıflandırması ve yüksek kanama skoru çoğu zaman hastalık varlığıyla eşdeğer değildir. Faktör aktivitesini temel alan ve fenotip uyumunu gözeten değerlendirme, aşırı tanıyı belirgin ölçüde azaltır; bu nedenle genetik bulgular ölçülen hemostatik fenotiple birlikte yorumlanmalıdır. Olası yeni VWF p.(Ser1387Ile) varyantı için aile segregasyon analizi ve fonksiyonel doğrulama gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** von Willebrand hastalığı; kalıtsal kanama bozuklukları; çocuklar; ISTH-BAT; gelişimsel hemostaz; yeni nesil dizileme; belirsiz önemli varyant; VWF p.Ser1387Ile

**Anahtar kelimeler:** von Willebrand hastalığı; kalıtsal kanama bozuklukları; çocuklar; ISTH-BAT; gelişimsel hemostaz; yeni nesil dizileme; belirsiz önemli varyant; VWF p.Ser1387Ile

**Tablo 1.** Kohort ve laboratuvar özellikleri (n=72)

| *Özellik* | *Değer (n=72)* |
|---|---|
| Yaş, yıl — medyan [ÇAA] | 12 [8–16] |
| Kız, n (%) | 44 (61.1) |
| Erkek, n (%) | 28 (38.9) |
| VWF:Ag, IU/dL — medyan [ÇAA] | 71.0 [50.5–88.5] |
| VWF:RCo, IU/dL — medyan [ÇAA] | 56.0 [25.2–80.7] |
| FVIII, IU/dL — medyan [ÇAA] | 88.0 [53.5–105.3] |
| PT, sn — medyan [ÇAA] | 12.5 [11.7–13.8] |
| aPTT, sn — medyan [ÇAA] | 32.9 [31.0–36.4] |
| Trombosit, $\times 10^9$/L — medyan [ÇAA] | 330 [256–398] |
| Hemoglobin, g/dL — medyan [ÇAA] | 12.3 [10.8–13.2] |
| Ferritin, ng/mL — medyan [ÇAA] | 28.8 [13.0–45.7] |
| ISTH-BAT (resmî grid) — medyan [ÇAA] | 1 [1–3] |
| Anormal ISTH-BAT, n (%) | 16/66 (24.2) |
| Doğrulanmış kanama bozukluğu, n (%) | 4 (5.6) |
| Laboratuvarca bildirilen P/LP varyant, n (%) | 12 (16.7) |

ÇAA: çeyrekler arası aralık. Serum demiri ayrı kayıtlı değildir; ferritin verilmiştir. Bazı laboratuvar parametreleri her hastada mevcut değildi (VWF:Ag n=51, RCo n=45). Tam 72-hasta dökümü ayrı tablodadır.

**Tablo 2.** Genetik varyantlar ve faktör-çıpalı adjudikasyon (doğrulanmış + anahtar örnekler)

| *No.* | *Gen* | *Nükleotid* | *Amino asit* | *Ekson* | *Tip* | *ACMG* | *Sanger* | *Bildirilmiş* | *Adjudikasyon* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P01 | F11 | c.403G>T | p.E135* | 5 | nonsense | Patojenik | Beklemede | Evet | Nedensel |
| P02 | WAS | c.295C>T | p.Q99* | 3 | nonsense | Patojenik | Beklemede | Evet | Nedensel |
| P03 | F8 | c.5399G>A | p.R1800H | - | missense | Patojenik | - | Evet | Nedensel |
| P04 | VWF | c.4160G>T | p.S1387I | - | missense | Olası pat. | Beklemede | Hayır (novel) | Nedensel |
| - | F11 | c.325+1G>A | - | - | splice | - | - | Evet | Taşıyıcı |
| - | F11 | c.1556G>A | p.W519* | - | nonsense | - | Evet | Evet | Taşıyıcı |
| - | F7 | c.995C>T | p.A332V | - | missense | Patojenik | - | Evet | Taşıyıcı |
| - | F5 | c.4630G>T | p.V1544L | - | missense | VUS | Evet | - | Taşıyıcı/VUS |
| - | GP6 | c.172C>T | p.R58C | - | missense | VUS | Evet | Hayır (novel) | Taşıyıcı/VUS |

"Bildirilmiş": Evet = daha önce bildirilmiş, Hayır = olası-novel. Sanger: Evet = bağımsız doğrulandı, Beklemede = önerildi. Yeşil satırlar (P01–P04) nedensel; P04 novel. Amino asit değişimleri tek-harf kodunda (örnek makale formatı). Tam 34-varyant dökümü ayrı tablodadır.

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**TP-09** **Referans Numarası : 161**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### SPONTAN EKİMOZLA BAŞVURAN ERİŞKİNLERDE HEMOSTATİK ANORMALLİKLER VE ISTH-BAT'IN TANISAL DEĞERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Özlem Candan**[1], **Büşra Erdoğan**[2], **Dilek Keskin**[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

**Giriş:** Spontan veya tekrarlayan ekimoz, hematoloji polikliniklerine sık başvuru nedenlerinden biri olmakla birlikte, özellikle trombosit sayısı ve rutin koagülasyon testleri normal olan hastalarda tanısal güçlük oluşturmaktadır. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal olsa dahi von Willebrand faktör (vWF) bozuklukları, hafif faktör eksiklikleri ve primer hemostaz bozuklukları gözden kaçabilmektedir. Bu hastalarda ekimozların dağılımı, ağrılı olup olmaması veya kanama öyküsünün şiddeti ileri inceleme kararında sıklıkla kullanılmasına karşın, bu klinik özelliklerin altta yatan hemostatik bozukluğu öngörmedeki değeri net değildir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Kanama Değerlendirme Aracı (ISTH-BAT), kanama yükünün standart biçimde değerlendirilmesini sağlamakla birlikte, ağırlıklı olarak hafif ve tekrarlayan ekimozla başvuran hastalarda tanısal değeri yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada spontan ekimozla başvuran, trombosit sayısı ve rutin koagülasyon testleri normal olan erişkinlerde hemostatik anormalliklerin sıklığının belirlenmesi ve klinik özellikler ile ISTH-BAT skorunun tanısal değerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu tek merkezli, gözlemsel, kesitsel gerçek yaşam çalışmasına Aralık 2024–Aralık 2025 tarihleri arasında üçüncü basamak hematoloji polikliniğine spontan veya tekrarlayan ekimoz yakınmasıyla başvuran 143 erişkin hasta dahil edildi. Tüm hastaların trombosit sayıları, PT ve aPTT değerleri normaldi. Antiplatelet veya antikoagülan tedavi kullananlar, yakın zamanda trombosit işlevini etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar, romatolojik hastalık, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı bulunanlar ve daha önce tanı konmuş koagülasyon faktör eksikliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ekimoz süresi ve dağılımı, ağrılı ekimoz varlığı, eşlik eden mukokutanöz kanama bulguları ile kişisel ve ailevi kanama öyküleri kaydedildi. Kanama yükü tüm hastalarda aynı hekim tarafından ISTH-BAT kullanılarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, PT, aPTT, vWF antijen ve aktivitesi, faktör VIII (FVIII) ve faktör XIII (FXIII) aktiviteleri değerlendirildi. ISTH-BAT skoru hem cinsiyete özgü klasik eşik değerler kullanılarak hem de sürekli bir değişken olarak incelendi.

**Bulgular:** Toplam 143 hastanın ortanca yaşı 33 yıl (25–42) olup hastaların %97,2'si kadındı. Ekimoz yakınmasının ortanca süresi 12 ay (5–36) idi. Hastaların %15,4'ünde ağrılı ekimoz mevcuttu. Eşlik eden mukokutanöz kanama bulguları arasında menoraji %41,3, diş eti kanaması %40,6 ve epistaksis %11,9 oranında görüldü.

Tüm hastaların trombosit sayıları, PT ve aPTT değerleri normal olmasına rağmen, 58 hastada (%40,6) en az bir hemostatik anormallik saptandı. Hastaların 36'sında (%25,2) vWF antijen ve/veya aktivitesinde düşüklük bulundu. FVIII düzeyi 20 hastada (%14,0) düşük olup, bunların 11'inde eş zamanlı vWF bozukluğu, sekizinde ise normal vWF düzeyleri ile izole FVIII düşüklüğü vardı. FXIII aktivitesi 11 hastada (%7,7) düşük bulundu. Hastaların 85'inde (%59,4) değerlendirilen testlerde herhangi bir hemostatik anormallik saptanmadı.

Tüm kohortta ortanca ISTH-BAT skoru 2 (1–3) idi. Kadınlarda ≥6 ve erkeklerde ≥4 olan klasik eşik değerler kullanıldığında, 143 hastanın yalnızca birinde (%0,7) ISTH-BAT skoru patolojik düzeydeydi. Buna karşılık ISTH-BAT sürekli bir değişken olarak değerlendirildiğinde, hemostatik anormallik saptanan hastalarda skor anlamlı olarak daha yüksekti [2,5 (2–3) ve 2 (1–3); p=0,047].

Ekimozların anatomik dağılımı hemostatik anormallik varlığıyla ilişkili değildi (p=0,71). Benzer şekilde ağrılı ekimoz varlığı ile laboratuvar anormalliği arasında ilişki saptanmadı (p=0,73).

**Tartışma:** Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu, trombosit sayısı ve rutin koagülasyon testleri normal olan spontan ekimozlu hastaların %40,6'sında ileri hemostatik değerlendirmede en az bir anormallik saptanmış olmasıdır. Özellikle hastaların %25,2'sinde vWF anormalliği bulunması ve PT/aPTT ile saptanamayan FXIII düşüklüğünün %7,7 oranında görülmesi, normal tarama testlerinin altta yatan hafif hemostatik bozuklukları dışlamadığını göstermektedir.

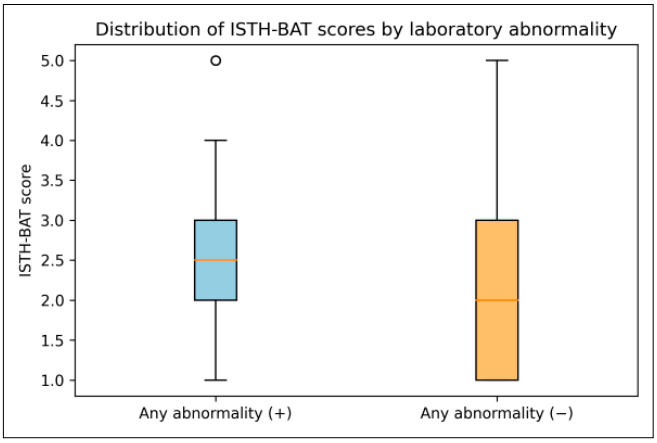
Buna karşılık ekimozun anatomik dağılımı veya ağrılı olması laboratuvar anormalliğini öngörmemiştir. Bu durum, ekimozun görünümüne dayalı klinik değerlendirmenin ileri hemostatik inceleme gereksinimini belirlemede tek başına yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

ISTH-BAT açısından da dikkat çekici bir uyumsuzluk saptandı. Kohortun %40,6'sında laboratuvar anormalliği bulunmasına rağmen klasik cinsiyete özgü eşik değerlerle yalnızca bir hasta patolojik BAT skoruna sahipti. Buna karşın, skor sürekli bir değişken olarak ele alındığında hemostatik anormalliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu, hafif ancak süreğen kanama bulgularıyla başvuran hastalarda ISTH-BAT'ın yalnızca "normal/patolojik" biçiminde yorumlanmasının tanısal duyarlılığının sınırlı olabileceğini; kanama yükünü dereceli olarak yansıtan sürekli bir ölçüm olarak değerlendirilmesinin daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın önemli kısıtlılığı, trombosit işlev testlerinin ve ileri hemostaz incelemelerinin tüm hastalarda yapılamamış olmasıdır. Bu nedenle laboratuvar anormalliği gösterilemeyen hastalarda hafif primer hemostaz bozukluklarının bulunması dışlanamaz. Bununla birlikte, 143 hastalık gerçek yaşam kohortu, standartlaştırılmış değerlendirme ve ISTH-BAT'ın aynı hekim tarafından uygulanması çalışmanın güçlü yönleridir.

**Sonuç:** Spontan ekimozla başvuran, trombosit sayısı ve rutin koagülasyon testleri normal olan erişkinlerin %40,6'sında ileri değerlendirmeyle en az bir hemostatik anormallik saptanmıştır. Ekimozun dağılımı ve ağrılı olması altta yatan laboratuvar bozukluğunu öngörmezken, klasik ISTH-BAT eşik değerleri bu hasta grubunda altta yatan hemostatik anormallikleri belirlemede yetersiz kalmıştır. Buna karşılık ISTH-BAT skorunun sürekli bir değişken olarak değerlendirilmesi, hemostatik anormalliği bulunan hastaların belirlenmesinde daha fazla bilgi sağlayabilir. Bulgularımız, normal PT, aPTT ve trombosit sayısının spontan ekimozla başvuran hastalarda ileri hemostatik değerlendirme gereksinimini tek başına dışlamaması gerektiğini ve tanısal yaklaşımın yapılandırılmış kanama öyküsü ile vWF, FVIII ve seçilmiş hastalarda FXIII değerlendirmesini içerecek şekilde genişletilebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Spontan ekimoz, ISTH-BAT, von Willebrand faktör, faktör VIII, faktör XIII, hemostaz bozuklukları, kanama değerlendirmesi




**Şekil 1.** Tanımlanabilir hemostatik anormallik varlığına göre ISTH-BAT skorlarının dağılımı. Kutu grafikleri, von Willebrand faktör, faktör VIII veya faktör XIII anormalliği bulunan ve bulunmayan hastalardaki ISTH-BAT skorlarının ortanca ve çeyrekler arası aralıklarını göstermektedir. ISTH-BAT skorları, hemostatik anormallik saptanan hastalarda anormallik saptanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,047; Mann–Whitney U testi).

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-10** **Referans Numarası : 528**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### SPLENEKTOMİ SONRASI TROMBOZ VE TROMBOSİTOZ İLE İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

**Esra Yıldızhan[1], Kerim Erer[1], Rasim Şahin[1], Olgu Erkin Çınar[1], Yeşim Çelik Kantar[2], Tamer Ertan[3]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi Kayseri Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü*

**Amaç:** Splenektomi sonrası gelişen reaktif trombositozun tromboz gelişimiyle ilişkisini araştırmak; tromboz insidansını, lokalizasyonunu ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2019-Aralık 2025 tarihleri arasında merkezimizde splenektomi uygulanan, 18 yaş üstü ve postoperatif en az 30 gün sağkalımı olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Splenektomi öncesinde veya splenektomiden sonra 1 ay içinde kemoterapi veya radyoterapi almış olan hastalar, öyküsünde tromboembolik hastalık, kronik karaciğer hastalığı, koagülopati veya herediter trombofili olanlar ve kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 174 hasta çalışmaya alındı. Trombosit, lökosit ve hemoglobin değerleri 5 zaman noktasında, preoperatif dönemde, postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve son poliklinik vizitinde, kaydedildi. Trombositoz ≥450×$10^3$/μL olarak tanımlandı. Tromboz, klinik şüphe olan hastalarda BT anjiyografi ve/veya Doppler USG ile doğrulandı.

**Bulgular:** Seksen üç kadın (%47,7) ve 91 erkek (%52,3) hastadan oluşan kohortun ortanca yaşı 52 (IQR 35-67) bulundu. Splenektomi 95 hastada (%54,6) terapötik, 58 hastada (%33,3) tamamlayıcı (multiviseral rezeksiyon kapsamında), 21 hastada (%12,1) tanısal amaçla yapıldı.

Etiyolojik olarak hastaların %32,8'i (n=57) gastrointestinal (GI) malignite, %32,8'i (n=57) travma, %21,3'ü (n=37) hematolojik hastalık ve %13,2'si (n=23) diğer nedenlerle opere edildi. Hematolojik hastalık grubundaki 37 hastanın tanı dağılımı immün trombositopeni (n=25, %67,6), non-Hodgkin lenfoma (n=6, %16,2), herediter sferositoz (n=3, %8,1), otoimmün hemolitik anemi (n=2, %5,4) ve Gaucher hastalığı (n=1, %2,7) şeklindeydi. Etiyoloji grupları arasında yaş dağılımı anlamlı olarak farklıydı; GI malignite grubu en yüksek (ortanca 67, IQR 57-72) ve travma grubu en genç (ortanca 36, IQR 24-49) ortanca yaşa sahipti (p<0,001). Ortanca takip süresi 12,5 aydı (%95 GA: 10,5–14,6). Takip sürecinde toplam 16 hastada (%9,2) tromboz gelişti ve ortanca splenektomi-tromboz süresi 42 gündü (IQR 13-218). Malign etiyolojili (GI malignite + hematolojik malignite) 63 hastada tromboz oranı %14,3 iken malign olmayan grupta %6,3 bulundu (OR=2,48, %95 GA 0,874-7,013, p=0,102). Etiyoloji alt gruplarına göre tromboz sıklığı GI malignite grubunda %14,0, hematolojik hastalık grubunda %5,4 ve travma grubunda %5,3 idi. Tromboz tipleri dağılımı şöyleydi: derin ven trombozu %37,5, arteriyel tromboz %37,5 ve portal ven trombozu %25,0; kohortumuzda pulmoner emboli izlenmedi.

Beş ölçüm noktasının en az birinde trombositoz görülen hastaların oranı %80,5'ti, postoperatif 1. haftada trombositoz gelişme oranı %58,6, 1. ayda %67,8 idi. Trombositoz varlığı, tromboz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark göstermedi (%87,5'e karşı %79,7, p=0,741) ve hiçbir zaman noktasında trombosit sayısı ile tromboz arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tromboz tanısı anında hastaların yalnızca %31,2'sinde trombosit sayısı ≥450×10$^3$/µL idi. Trombosit sayısı 1.000×10$^3$/µL üzerine çıkmış olan 28 hastanın yalnızca 3'ünde (%10,7) tromboz gelişti; bu oran genel kohort insidansına (%9,2) benzerdi. Tek değişkenli analizde ileri yaş, erkek cinsiyet, tanısal ve tamamlayıcı splenektomi amacı, yüksek postoperatif lökosit düzeyleri ve myeloproliferatif neoplazi varlığı tromboz ile ilişkili bulundu ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet (OR=5,68, %95 GA 1,42-22,73, p=0,014) ve postoperatif 1. hafta lökosit sayısı (OR=1,135, %95 GA 1,035-1,244, p=0,007) tromboz için bağımsız prediktörler olarak kaldı; trombositoz bağımsız bir öngördürücü değildi.

Tromboz gelişen hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kötüydü (log-rank p<0,001), ancak bu fark büyük ölçüde altta yatan malignite tarafından yönlendirilmekteydi.

**Sonuç:** Splenektomi sonrası reaktif trombositoz, hastaların büyük çoğunluğunda gelişmesine karşın tromboz gelişimini öngörmemektedir ve bu nedenle antitrombotik profilaksi kararlarının temel dayanağı olarak kullanılmamalıdır. Erkek cinsiyet ve postoperatif lökositoz, klinik izlemi daha iyi yönlendirebilecek bağımsız risk faktörleri olarak görülmektedir. Özellikle erkek hastalarda, tamamlayıcı veya tanısal amaçlı splenektomi uygulananlarda ve altta yatan malignitesi olan hastalarda aktif izlem faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** splenektomi,venöz tromboz, arteriyel tromboz, trombositoz

**Kaynaklar**

1. Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. J Visc Surg. 2016;153(4):277-86.
2. Abduljalil M. Evaluation of the risk factors for venous thromboembolism post splenectomy — a ten year retrospective cohort study in St James's hospital. Ann Med Surg. 2021;66:102381.
3. Thomsen RW, Schoonen W, Farkas D, Riis A, Fryzek J, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1413-6.
4. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans. Haematologica. 2014;99(2):392-8.

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

| *Özellik* | *Toplam (n=174)* | *Tromboz gelişen (n=16)* | *Tromboz gelişmeyen (n=158)* | *p değeri* |
|---|---|---|---|---|
| Yaş, ortanca (IQR), yıl | 52 (35–67) | 64 (49–71) | 50 (34–66) | 0.027 |
| Cinsiyet, kadın, n (%) | 83 (47.7) | 3 (18.8) | 80 (50.6) | 0.015 |
| Cerrahi yöntem | | | | 0.241 |
| Laparotomi | 125 (71.8) | 13 (81.2) | 112 (70.9) | |
| Laparoskopi | 49 (28.2) | 3 (18.8) | 46 (29.1) | |
| Splenektomi amacı | | | | 0.044 |
| Terapötik | 95 (54.6) | 4 (25.0) | 91 (57.6) | |
| Tanısal | 21 (12.1) | 3 (18.8) | 18 (11.4) | |
| Tamamlayıcı* | 58 (33.3) | 9 (56.2) | 49 (31.0) | |
| Etiyoloji | | | | 0.296 |
| GI malignite, n (%) | 57 (32.8) | 8 (50.0) | 49 (31.0) | |
| Hematolojik Hastalık, n (%) | 37 (21.3) | 2 (12.5) | 35 (22.2) | |
| Travma, n (%) | 57 (32.8) | 3 (18.8) | 54 (34.2) | |
| Diğer, n (%) | 23 (13.2) | 3 (18.8) | 20 (12.7) | |
| Splenomegali, n (%) | 21 (12.1) | 2 (12.5) | 19 (12.0) | 1.000 |
| Kardiyovasküler risk faktörü**,n (%) | 34 (19.5) | 6 (37.5) | 28 (17.7) | 0.090 |
| Perioperatif antitromboz ilaç kullanımı | | | | |
| Pre-op antiplatelet, n (%) | 25 (14.4) | 5 (31.3) | 20 (12.7) | 0.059 |
| Pre-op antikoagulan, n (%) | 3 (1.7) | 1 (6.3) | 2 (1.3) | 0.253 |
| Post-op antiplatelet, n (%) | 50 (28.7) | 6 (37.5) | 44 (27.8) | 0.400 |
| Post-op antikoagulan***, n (%) | 3 (1.7) | 1 (6.3) | 2 (1.3) | 0.253 |

GI: gastrointestinal; IQR: interquartile range. *Multivisseral rezeksiyonun bir parçası olarak splenektomi ** Kardiyovasküler risk faktörleri: diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ***splenektomiden taburculuk sonrası uzun dönem antikoagülan verilen hastaları tanımlar

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**TP-11** **Referans Numarası: 503**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## GLAZNMANN TROMBASTENİLİ 15 HASTADA KANAMA YÜKÜ VE TEDAVİ

**Narmin Guliyeva[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Gunel Musayeva[2], Ali Ahadzade[2], Tuğrul Elverdi[2], Deniz Özmen İbiş[2], Burçak Yuzbaşıoğlu[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Glanzmann trombastenisi (GT), trombosit membranındaki integrin αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) kompleksinin nicel veya işlevsel bozukluğuna bağlı, ITGA2B veya ITGB3 genleriyle ilişkili, otozomal resesif kalıtılan nadir bir trombosit fonksiyon bozukluğudur. Genel toplumdaki tahmini sıklığı yaklaşık 1/milyondur; akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha yüksek oranlarda görülebilir. Hastalık çoğunlukla çocukluk çağından itibaren mukokütanöz kanamalarla ortaya çıkar. Burun ve diş eti kanamaları, kolay morarma, kadınlarda uzun ve yoğun adet kanamaları ile cerrahi veya dental işlemler sonrasında uzamış kanama temel klinik özelliklerdir. Özellikle kadınlarda menstrüel kanama, tekrarlayan anemi ve oral ya da intravenöz demir replasmanı gereksiniminin önemli nedenidir.

**Amaç:** Tek merkezde izlenen GT tanılı hastaların demografik özelliklerini, başvuru laboratuvar değerlerini, ISTH-BAT skorlarını, kanama fenotiplerini, demir replasmanı gereksinimini, trombosit yanıtını, rFVIIa/NovoSeven kullanımını ve cerrahi işlem sonuçlarını birlikte değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** GT tanılı 15 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanı yaşı, cinsiyet, başvuru Hb, lökosit ve trombosit değerleri, ISTH-BAT skoru, akraba evliliği, doğrulanmış aile öyküsü, kanama bölgeleri, oral/IV demir tedavileri, trombosit transfüzyon yanıtı, rFVIIa kullanımı ve cerrahi/invaziv işlem sonuçları kaydedildi. Sürekli veriler ortalama±standart sapma ve medyan; kategorik veriler sayı ve yüzde ile sunuldu. Eksik veriler değişkene özgü geçerli payda üzerinden hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların 6'sı kadın (%40), 9'u erkekti (%60). Tanı yaşı 6,37±8,49 yıl, medyan 2 yıl (0,3-27) idi. Başvuruda Hb değeri bulunan 13 hastanın 11'inde (%84,6) cinsiyete özgü eşiklere göre anemi vardı. Ortalama Hb 10,33±2,99 g/dL, WBC 6.305±1.745/µL, trombosit 202.754±39.312/µL ve ISTH-BAT skoru 11,18±4,17 (medyan 11) bulundu. Doğrulanmış GT aile öyküsü 6/15 (%40), akraba evliliği 7/15 (%46,7) hastada mevcuttu.

En sık kanama fenotipi diş eti/ağız içi kanamasıydı (9/15; %60); bunu epistaksis (7/15; %46,7), cilt kanaması/morarma (6/15; %40) ve gastrointestinal kanama (4/15; %26,7) izledi. Kadınların tamamında menstrüel kanama ve herhangi bir demir tedavisi öyküsü vardı; Hb'si bulunan kadınların tamamı anemikti (5/5). Herhangi demir replasmanı 10/15 (%66,7), IV demir 6/15 (%40) ve oral demir 8/15 (%53,3) hastada kullanılmıştı; IV ve oral gruplar örtüşmekteydi.

Trombosit yanıtı değerlendirilebilen 14 hastanın 12'sinde yeterli (%85,7), ikisinde yetersizdi (%14,3). rFVIIa/NovoSeven 9/15 (%60) hastada kullanılmış; trombosit yanıtı yetersiz iki hastanın her ikisinde de rFVIIa ile kanama kontrolü sağlanmıştı. Düzenli ikincil rFVIIa profilaksisi 1/15, peri-prosedürel profilaktik kullanım 3/15 hastada açıkça belgelenmişti. On hastaya cerrahi veya invaziv işlem uygulanmış, 3/10'unda (%30) belirgin kanama komplikasyonu gelişmişti. Komplikasyonlar C/S sonrası gecikmiş kanama, ooferektomi sonrası trombosit refrakterliğiyle seyreden majör kanama ve dental işlem sonrası uzamış kanamaydı.

**Sonuç:** Bu seri, nadir görülmesine rağmen GT'nin özellikle kadınlarda ağır menstrüel kanama, anemi ve tekrarlayan demir tedavisiyle önemli bir kronik hastalık yükü oluşturduğunu göstermektedir. Trombosit yanıtı çoğu hastada yeterli olmakla birlikte refrakter hastalarda rFVIIa etkili bir kurtarma seçeneğidir. Cerrahi planlama trombosit yanıtı ve alloimmünizasyon öyküsüne göre bireyselleştirilmelidir. Türkiye'de tanı yaşı, ISTH-BAT, kadın sağlığı, demir yükü, alloimmünizasyon, cerrahi sonuçlar ve rFVIIa profilaksisini standart tanımlarla izleyen çok merkezli ulusal bir kayıt oluşturulması gereklidir.

**Tartışma:** Kohortumuzda mukokütanöz kanamalar ön planda olup kadın hastaların tamamında menstrüel kanama saptanmıştır. Başvuruda değerlendirilebilen hastaların %84,6'sında anemi bulunması ve kadınların tamamının demir tedavisi almış olması, menstrüel kanama–anemi–demir

gereksinimi ilişkisini göstermektedir. Kanama fenotipi, erken tanı ve mukokütanöz kanamaların sıklığı açısından bulgularımız Türkiye serileriyle genel olarak uyumludur [1,4,5].

Trombosit yanıtı değerlendirilen hastaların %85,7'sinde yanıt yeterliyken, yanıtsız iki hastanın her ikisinde de rFVIIa ile hemostaz sağlanmıştır. Bu bulgu, trombosit refrakterliği bulunan GT hastalarında rFVIIa'nın etkili bir seçenek olduğunu bildiren uluslararası kayıt verileriyle uyumludur [2,3].

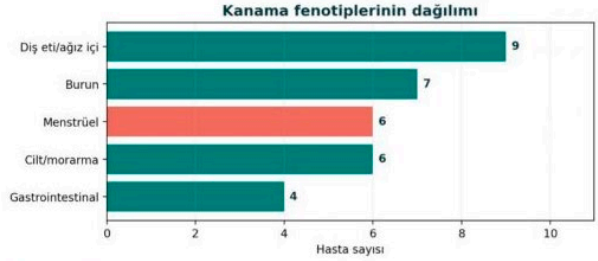
Cerrahi/invaziv işlem yapılan 10 hastanın üçünde (%30) kanama komplikasyonu gelişmiş; bunların ikisinde rescue rFVIIa gerekmiştir. Sonuçlarımız, GT'de cerrahi planlamanın önceki trombosit yanıtı ve olası refrakterlik dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmanın küçük ve tek merkezli olması nedeniyle bulguların daha geniş kohortlarla doğrulanması gereklidir [2,5].

**Anahtar kelimeler:** Glanzmann trombastenisi, menoraji, demir eksikliği anemisi, trombosit refrakterliği, rFVIIa.

**Kaynaklar**

1. Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. Haematologica. 2020;105(4):888-894.
2. Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB, et al. The international prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention. Haematologica. 2015;100(8):1038-1044.
3. Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, et al. Treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in the Glanzmann Thrombasthenia Registry. Haematologica. 2015.
4. Şalcıoğlu Z, Sayılan Şen H, Aydoğan G, et al. Glanzmann Trombastenili Hastalarımızın Değerlendirilmesi. JOPP Derg. 2010;2(1):31-34.
5. Kutlubay B, Özdemir GN, Tüysüz G, Apak H, Celkan T. Glanzmann thrombasthenia: Cerrahpaşa Medical Faculty experience. Turk Arch Pediatr.

**Tablo 2.** Kanama Fenotipi ve başvuru yakınmaları.




*Şekil 1. Kanama bölgelerinin çoklu yanıt analizi; yüzdelerin toplamı %100'ü aşabilir.*

| Kanama fenotipi | n/N | % |
|---|---|---|
| Diş eti / ağız içi | 9/15 | 60,0 |
| Burun kanaması | 7/15 | 46,7 |
| Menstrüel kanama | 6/6 kadın | 100,0 |
| Cilt kanaması / morarma | 6/15 | 40,0 |
| Gastrointestinal kanama | 4/15 | 26,7 |
| Prosedür/travmayla ilişkili başvuru | 4/15 | 26,7 |

**Tablo 3.** Tedavi, trombosit yanıtı ve rFVIIa.




*Şekil 2. Demir replasmanı, trombosit yanıtı ve rFVIIa kullanımı.*

| Tedavi/yanıt | n/N | % | Açıklama |
|---|---|---|---|
| Herhangi demir tedavisi | 10/15 | 66,7 | Oral ve/veya IV |
| IV demir/Ferinject | 6/15 | 40,0 | Açık IV kayıtlar |
| Oral demir | 8/15 | 53,3 | IV grupla örtüşebilir |
| Yeterli trombosit yanıtı | 12/14 | 85,7 | Bir hasta değerlendirilemedi |
| Yetersiz trombosit yanıtı | 2/14 | 14,3 | İkisinde de rFVIIa etkili |
| rFVIIa/NovoSeven kullanımı | 9/15 | 60,0 | Rescue ve profilaksi dahil |
| Düzenli ikincil rFVIIa profilaksisi | 1/15 | 6,7 | İki haftada bir kullanım kaydı |
| Peri-prosedürel rFVIIa profilaksisi | 3/15 | 20,0 | Rescue uygulamalar hariç |

*Tablo 2. Hemostatik tedaviler, demir replasmanı ve klinik yanıt.*

**Tablo 1.** Demografik özellikler ve başvuru laboratuvar bulguları.

| Değişken | Sonuç | Geçerli n |
|---|---|---|
| Toplam hasta | 15 | 15 |
| Kadın / erkek | 6 (%40) / 9 (%60) | 15 |
| Tanı yaşı (yıl) | 6,37±8,49; medyan 2; aralık 0,3-27 | 13 |
| Başvuruda anemi | 11/13 (%84,6) | 13 |
| Başvuru Hb (g/dL) | 10,33±2,99 | 13 |
| Başvuru WBC (/µL) | 6.305±1.745 | 13 |
| Başvuru PLT (/µL) | 202.754±39.312 | 13 |
| ISTH-BAT | 11,18±4,17; medyan 11; aralık 5-18 | 11 |
| Akraba evliliği | 7/15 (%46,7) | 15 |
| Doğrulanmış aile öyküsü | 6/15 (%40) | 15 |

## Erişkin Akut Lösemiler

**TP-12** **Referans Numarası : 58**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### 60 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK HİPOMETİLLEYİCİ AJAN VE VENETOKLAKS TEMELLİ TEDAVİ İLE STANDART 7+3 İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Zeynep Türkmen[1], İsa Yalçınkaya[1], Melis Mammacıoğlu[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

**Amaç:** Akut myeloid lösemi (AML), ileri yaşta görülme sıklığı artan ve prognozu hastalığın biyolojik özellikleri, sitogenetik/moleküler risk profili, performans durumu ve komorbiditelerden önemli ölçüde etkilenen agresif bir hematolojik malignitedir. Son yıllarda, yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun olmayan ileri yaş AML hastalarında hipometilleyici ajan ve venetoklaks (HMA-VEN) kombinasyonu, yüksek yanıt oranları ve sağkalım avantajı nedeniyle standart tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Buna karşın, HMA-VEN ile standart 7+3 indüksiyon kemoterapisini doğrudan karşılaştıran gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Bu çalışmada, 60 yaş ve üzerindeki yeni tanı AML hastalarında ilk basamak HMA-VEN tedavisi ile standart 7+3 indüksiyon kemoterapisinin tedavi yanıtı, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif tek merkezli çalışmaya, merkezimizde takip edilen 60 yaş ve üzerindeki yeni tanı AML hastaları dahil edildi.

Toplam 102 hasta ilk basamak tedavi yaklaşımına göre HMA-VEN grubu (n=80) ve standart 7+3 indüksiyon kemoterapisi grubu (n=22) olarak iki gruba ayrıldı. Demografik özellikler, başlangıç laboratuvar bulguları, tedavi yanıtı, minimal rezidüel hastalık (MRD) durumu, progresyon gelişimi ve mortalite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı ve gruplar log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi tipinin progresyon ve mortalite üzerindeki etkisi Cox orantılı risk modeli ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi. Çalışma, …… numaralı yerel etik kurul onayı doğrultusunda Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 80'i (%78,4) ilk basamak HMA-VEN, 22'si (%21,6) ise standart 7+3 indüksiyon kemoterapisi aldı. Tüm kohortun yaş ortalaması 72,5±6,9 yıl olup hastaların 54'ü (%52,9) erkekti. HMA-VEN grubundaki hastalar, 7+3 grubuna göre anlamlı derecede daha ileri yaşta idi (73,9±6,6 yıl ve 67,1±5,1 yıl; p<0,001). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, tam remisyon/minimal rezidüel hastalık (MRD) durumu, progresyon gelişimi ve son klinik durum açısından HMA-VEN ve 7+3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu bulgu, yaş ortalaması daha yüksek olan HMA-VEN grubunda dahi benzer erken tedavi etkinliğinin sağlanabildiğini düşündürmektedir.

Takip süresince 16 hastada (%15,7) hastalık progresyonu gelişti. Kaplan–Meier analizinde HMA-VEN grubunda progresyonsuz sağkalım eğrisinin sayısal olarak daha düşük seyretmesine rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (log-rank p=0,39). Cox regresyon analizinde HMA-VEN tedavisinin progresyon riski üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR=1,70; %95 GA:0,51–5,69).

Toplam 48 hasta (%47,1) takip süresince yaşamını kaybetti. Medyan genel sağkalım süresi 7+3 grubunda 12 ay (%95 GA:4–17), HMA-VEN grubunda ise 22 ay (%95 GA:12–25) olarak hesaplandı. Kaplan–Meier analizinde genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (log-rank p=0,59). Benzer şekilde Cox regresyon analizinde de 7+3 grubunda ölüm riskinin HMA-VEN grubuna göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (HR=1,22; %95 GA:0,59–2,53).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, HMA-VEN grubundaki hastaların anlamlı derecede daha ileri yaşta olmasına rağmen progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçlarının yoğun indüksiyon kemoterapisi ile benzer olduğu görülmektedir. Bu gözlem, uygun hasta seçimi yapıldığında HMA-VEN tedavisinin ileri yaş AML hastalarında etkili bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir.

**Tartışma:** Çalışmamızda, 60 yaş ve üzerindeki yeni tanı AML hastalarında ilk basamak HMA-VEN tedavisi ile standart 7+3 indüksiyon kemoterapisi arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, HMA-VEN grubundaki hastaların anlamlı derecede daha ileri yaşta olmasına rağmen sağkalım sonuçlarının yoğun indüksiyon kemoterapisi alan hastalarla benzer bulunmasıdır. Bu bulgu, kronolojik yaştan ziyade hastanın performans durumu, komorbidite yükü ve biyolojik uygunluğunun tedavi seçiminde belirleyici olması gerektiğini vurgulayan güncel kılavuzlarla uyumludur (1).

VIALE-A çalışması, yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında azasitidin ve venetoklaks kombinasyonunun, tek başına azasitidine göre anlamlı derecede daha yüksek tam remisyon oranı ve daha uzun genel sağkalım sağladığını göstermiştir (2). Bu çalışma sonrasında HMA-VEN kombinasyonu, yoğun tedaviye uygun olmayan ileri yaş AML hastalarında standart tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Bizim çalışmamızda karşılaştırma kolunun yoğun indüksiyon kemoterapisi olması nedeniyle doğrudan VIALE-A ile karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte, elde edilen benzer sağkalım sonuçları gerçek yaşam koşullarında HMA-VEN yaklaşımının etkinliğini desteklemektedir.

Gerçek yaşam çalışmalarında da HMA-VEN tedavisinin ileri yaş AML hastalarında yüksek yanıt oranları ve kabul edilebilir sağkalım sonuçları sağladığı bildirilmiştir. Winters ve arkadaşlarının çok merkezli kohortunda HMA-VEN tedavisinin klinik çalışma sonuçlarına benzer etkinlik gösterdiği bildirilirken (3), Morsia ve arkadaşları da yaşlı ve yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda HMA-VEN kombinasyonunun uygulanabilir ve etkili bir seçenek olduğunu göstermiştir (4). Çalışmamızda HMA-VEN grubunun daha ileri yaşta olmasına rağmen genel sağkalımın 7+3 grubuyla benzer bulunması, bu gerçek yaşam verileriyle uyumlu görünmektedir.

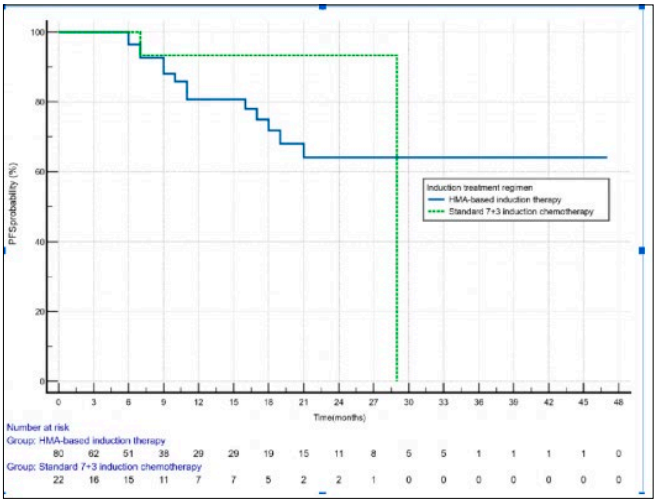
Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarımı, tek merkez deneyimini yansıtması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır. Ayrıca tedavi seçiminin randomize olmaması nedeniyle gruplar arasında başlangıç klinik özelliklerine bağlı seçilim yanlılığı olasılığı göz ardı edilemez. Bununla birlikte, ülkemizden ileri yaş AML hastalarında HMA-VEN ile standart yoğun indüksiyon kemoterapisini karşılaştıran gerçek yaşam verilerinin sınırlı olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Sonuç:** Bu tek merkezli gerçek yaşam çalışmasında, 60 yaş ve üzerindeki yeni tanı AML hastalarında ilk basamak HMA-VEN tedavisi ile standart 7+3 indüksiyon kemoterapisi arasında progresyonsuz ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. HMA-VEN grubunun anlamlı derecede daha ileri yaşta olmasına rağmen benzer sağkalım sonuçlarının elde edilmesi, uygun hasta seçimi yapıldığında HMA-VEN tedavisinin yoğun kemoterapiye alternatif etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın daha geniş hasta serileri ve çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut myeloid lösemi, ileri yaş AML, venetoklaks, hipometilleyici ajan, 7+3 indüksiyon kemoterapisi, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

**Kaynaklar**

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2022;140(12):1345-1377.
2. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-629.
3. Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and hypomethylating agents. Blood Neoplasia. 2024;1:100017.
4. Morsia E, McCullough K, Joshi M, et al. Venetoclax plus hypomethylating agents in older/unfit patients with acute myeloid leukemia: a multicenter real-world experience. Am J Hematol. 2020;95:E292-E294.
5. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. Blood. 2023;141(24):3018-3030.




**Şekil 1.** AML olgularında hipometile edici ajan temelli indüksiyon tedavisi alan hastaların PFS eğrisinin, standart 7+3 indüksiyon kemoterapisi alan hastalara göre daha düşük seyretme eğiliminde olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte, eğriler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (log-rank p=0.39) (Grafik 1.1).

**Tablo 1.** AML tanılı 60 yaş üzerindeki hastaların demografik, klinik ve tedavi özelliklerinin dağılımı (n=102)

| *Özellikler* | *Mean±SD* | *Medyan(Min-Max)* |
|---|---|---|
| Yaş (yıl) | Yaş (yıl) | 71.5(61-87) |
| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 48 | 47.1 |
| Erkek | 54 | 52.9 |
| Risk Sınıflaması | | |
| Düşük | 13 | 12.7 |
| İntermediate | 53 | 52 |
| Yüksek | 36 | 35.3 |
| İndüksiyon Tedavisi | | |
| 3+7 | 22 | 21.6 |
| Hipometile Edici Ajan+Ven | 80 | 78.4 |

**Tablo 2.** Progresyon Oluncaya Kadar Geçen Süreye İndüksiyon Tedavisi Etkisinin Değerlendirilmesi

| | *Progresyon n(%)* | *orogresyon yokn(%)* | *progresyonsuz sağkalım* | *ortalama progresyonsuz sağkalım (% 95 CI)* | *GÜven aralığı (% 95 CI)* | *Log Rank p değeri* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hipometile Edici Ajan+Ven | 14(17.5) | 14(17.5) | 0.64 | 35(30-40) | 1.7(0.51-5.69) | 0.39 |
| Standard 7+3 induction chemotherapy (ref) | 2(9.09) | 20(90.1) | 0.00 | 28(24-31) | | |
| Tüm Hastalar | 16(15.69) | 86(84.31) | 0.58 | 35(29-40) | | |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-13** **Referans Numarası : 508**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Guldana Zulfalıyeva[1], Sena Baytar[2], Mahmut Talha Uçar[3], Mustafa Kağan Erener[2], Fazıl Burak Dilek[1], Gunel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Batuhan Bulan[1], Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]Saray İlçe Sağlık Direktörlüğü, Tekirdağ İl Sağlık Merkezi*

**Giriş:** Multipl myelom (MM), klinik seyri ve tedavi yanıtı belirgin heterojenlik gösteren bir plazma hücre neoplazisidir. Hastalık prognozunun belirlenmesinde serum β2-mikroglobulin ve albümine dayalı International Staging System (ISS), ardından sitogenetik anomaliler ve LDH düzeyinin eklenmesiyle geliştirilen Revised International Staging System (R-ISS) yaygın olarak kullanılmaktadır [1,2]. Daha yakın dönemde geliştirilen R2-ISS ise özellikle 1q kazanımını da risk sınıflamasına dahil ederek prognostik ayrımı daha da geliştirmiştir [3]. Otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun hastalarda modern indüksiyon tedavileri ve nakil sonuçları iyileştirmiş olmakla birlikte, hastalar arasında progresyon ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar devam etmektedir. Bu nedenle klasik evreleme sistemlerinin yanı sıra hastalık biyolojisi, hasta özellikleri ve kolay erişilebilir hematolojik parametrelerin prognostik değerinin değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş risk sınıflaması açısından önem taşımaktadır.

**Amaç:** Bu çalışmada; OKHN'ye uygun MM hastalarında klinik ve laboratuvar özellikler, hastalık evresi, sitogenetik risk ve inflamatuvar bir biyobelirteç olan lenfosit/monosit oranı (LMR) ekstramedüller hastalık (EMH) dahil olmak üzere çeşitli prognostik faktörlerin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 2020-2025 yılları arasında ilk sıra standart tedavi sonrası hastalık kontrolü sağlanan ve otolog kök hücre nakli yapılan multipl myelom tanılı hastalar dahil edildi. FISH sonucuna göre hastalar standart ve yüksek riskli grupta değerlendirildi. 17p delesyonu, t(4;14), t (14;16), t(16;20) translokasyonu ve 1q amplifikasyonu olan hastalar moleküler sitogenetik olarak yüksek riskli gruba dahil edildi. EMH pozitif kabul edilen hastalar tanı anında veya takip süresinde EMH'si olan hastalar idi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics sürüm 23 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygun parametrik olmayan ve kategorik testler kullanıldı. PFS ve OS Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisi Cox regresyon analiziyle incelendi; Ekstramedüller hastalık (EMD), yüksek riskli FISH ve tanı LMR çok değişkenli PFS modeline dahil edildi. Tanı LMR'nin nüks/progresyonu ayırt etme performansı ROC analiziyle, R-ISS ve R2-ISS'nin prognostik performansları ise AIC ve Harrell C-indeksi ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı ortalaması 57,6 ± 8,4 yıl, mevcut yaş ortalaması 61,1 ± 8,6 yıl idi. İzlem verilerinde PFS ve OS sürelerinin medyanları sırasıyla 30 ay (ÇAA: 19,5–49,0) ve 36 ay (ÇAA: 24,0–54,0) olarak kaydedildi. Tanı anındaki ortalama hemoglobin, lenfosit, monosit, lenfosit/monosit, trombosit , LDH , beta-2 mikroglobulin, albümin ve 25-hidroksivitamin D düzeyi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tanı anındaki LMR, nüks/progresyon gelişen ve gelişmeyen MM'de benzerdi *[medyan 4,00 ve 3,85; Mann–Whitney U=1160,5; p=0,735]*. Bu bulgu, tanı anındaki LMR'nin nüks/progresyon durumunu tek başına ayırt etmediğini gösterdi (Tablo 2). EMH, yüksek riskli FISH ve tanı LMR'nin eş zamanlı olarak yer aldığı çok değişkenli Cox regresyon modelinde yalnızca EMD varlığı daha kısa PFS ile bağımsız olarak ilişkiliydi (HR=3,951; %95 GA: **1,452–10,755; p=0,007).** Buna karşılık yüksek riskli FISH ve tanı LMR bağımsız prognostik faktör olarak saptanmadı (Tablo 2).

Tanı LMR, örneklem medyanı temel alınarak düşük (<4) ve yüksek (≥4) olarak sınıflandırıldı. Medyan PFS düşük ve yüksek LMR gruplarında sırasıyla 58 ay (%95 GA: 51,39–64,61) ve 50 ay (%95 GA: 34,45–65,55) idi. Eğriler büyük ölçüde örtüşmekteydi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (log-rank $\chi^2$=0,000; p=0,985). Bu sonuç, LMR'nin sürekli değişken olarak değerlendirildiği Cox regresyon analiziyle uyumluydu (Şekil 1).

Tahmini ortanca OS düşük LMR grubunda 76,96 ay (%95 GA: 70,72–83,19), yüksek LMR grubunda 77,32 ay (%95 GA: 68,74–85,90) idi. Kaplan–Meier eğrileri benzer seyretmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (log-rank $\chi^2$=0,281; p=0,596). Her iki grupta da medyan OS'ye ulaşılamaması, çalışma süresince hastaların yarısından fazlasında ölüm olayının gözlenmediğini göstermektedir. Sınırlı ölüm sayısı nedeniyle OS sonuçları ihtiyatlı yorumlanmalıdır (Şekil 2).

**Sonuç ve tartışma:** Çalışmamızda EMH, daha kısa PFS ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (HR=3,951; $p$=0,007); bu bulgu, EMH'ın agresif hastalık biyolojisi ve kötü prognozla ilişkisini gösteren literatürle uyumludur (Gagelmann ve ark., 2018)(4). Buna karşılık, yüksek riskli FISH anomalileri sağkalım üzerinde anlamlı bulunmamış olup bu sonuç, sitogenetik özelliklerin güncel risk sınıflamasındaki güçlü prognostik rolünü vurgulayan IMS/IMWG konsensüsüyle farklılık göstermektedir (Avet-Loiseau ve ark., 2025)(5). Benzer şekilde, LMR ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmaması, düşük LMR'nin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren güncel meta-analizle uyumlu değildir (Luo ve ark., 2025)(6). Bu farklılıklar; hasta sayısının sınırlı olması, başlangıç verileri ile FISH sonuçlarındaki eksiklikler ve yalnızca nakil uygulanmış seçilmiş bir hasta grubunun değerlendirilmesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca izlem sırasında gelişen EMH olgularının da EMD grubuna alınması, EMH'ın tanı anındaki prognostik etkisinin özgül olarak değerlendirilmesini sınırlandırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** ekstramedüller hastalık, lenfosit/monosit , otolog kök hücre nakli

**Kaynaklar**

1- Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412–3420.

2- Palumbo A, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863–2869.

3- D'Agostino M, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. 2022;40:3406–3418.

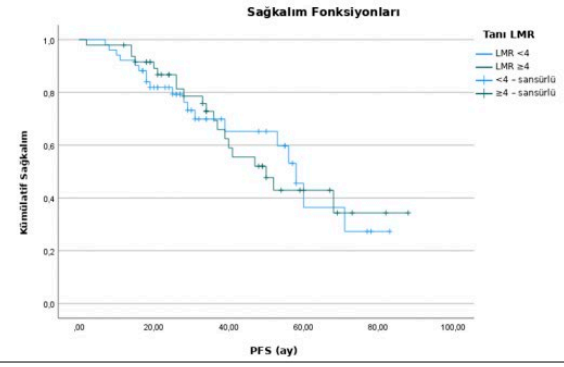
4- Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Haematologica. 2018;103(5):890–897. doi: 10.3324/haematol.2017.178434.

5- Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus

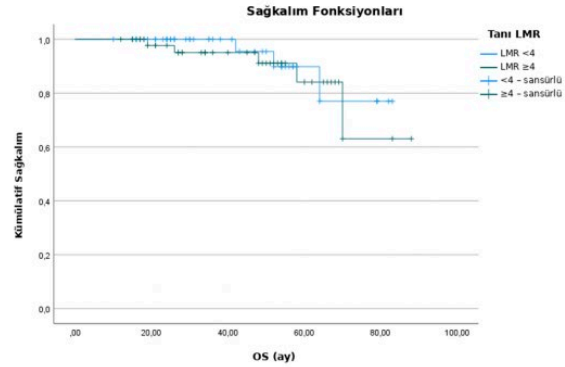
recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol. 2025;43(24):2739–2751. doi: 10.1200/JCO-24-01893.

6- Luo M, Qin L, Li Y, Mei Q, Wu Q, Feng X. Inflammatory markers from routine blood tests predict survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2025;16:1669878. doi: 10.3389/fimmu.2025.1669878

**Şekil 1.** LMR ve PFS




**Şekil 2.** LMR ve OS




Tanı anındaki LMR düzeyine göre genel sağkalımın Kaplan–Meier analizi. Eğriler üzerindeki "+" işaretleri sansürlenmiş gözlemleri göstermektedir. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmamıştır (log-rank p=0,596).

**Tablo 1.** Demografik, laboratuvar ve izlem özellikleri

| Değişken | n | Ortalama ± SS | Medyan (ÇAA) | Min–maks |
|---|---|---|---|---|
| Mevcut yaş, yıl | 105 | 61,1 ± 8,6 | 61,0 (55,0–68,0) | 33,0–77,0 |
| Tanı yaşı, yıl | 105 | 57,6 ± 8,4 | 58,0 (52,0–64,0) | 29,0–74,0 |
| Tanıda hemoglobin, g/dL | 103 | 11,0 ± 2,3 | 11,0 (9,1–12,6) | 5,9–15,5 |
| Tanıda lenfosit, /mm³ | 102 | 2.150,6 ± 805,7 | 2.000 (1.600–2.692,5) | 400–4.900 |
| Tanıda monosit, /mm³ | 102 | 563,3 ± 242,8 | 500 (400–700) | 0–1.600 |
| Tanıda LMR | 101 | 4,21 ± 1,89 | 3,90 (2,80–5,20) | 1,00–10,00 |
| Tanıda trombosit, /mm³ | 102 | 245.545 ± 86.570 | 240.500 (179.750–289.750) | 69.000–595.000 |
| Tanıda LDH, U/L | 102 | 195,8 ± 115,6 | 172,5 (142,0–210,0) | 95–897 |
| Tanıda β2-mikroglobulin, mg/L | 92 | 6,61 ± 7,42 | 3,80 (2,73–7,33) | 2,00–49,27 |
| Tanıda albümin, g/dL | 101 | 3,99 ± 0,63 | 4,00 (3,67–4,39) | 2,31–5,40 |
| 25(OH)D, ng/mL | 73 | 22,26 ± 13,45 | 19,20 (12,78–26,00) | 3,56–70,00 |
| PFS, ay | 103 | 35,0 ± 19,3 | 30,0 (19,5–49,0) | 2–88 |
| TTNT, ay | 40 | 29,9 ± 17,7 | 28,5 (17,8–39,3) | 1–71 |
| Nüks–OKHN süresi, ay | 43 | 22,3 ± 16,3 | 18,0 (10,0–32,5) | 0–61 |
| OS, ay | 105 | 40,9 ± 19,7 | 36,0 (24,0–54,0) | 10–88 |

**Not.** ÇAA: çeyrekler arası aralık; LMR: lenfosit/monosit oranı; LDH: laktat dehidrogenaz; PFS: progresyonsuz sağkalım; TTNT: bir sonraki tedaviye kadar geçen süre; **OKHN**: otolog kök hücre nakli; OS: genel sağkalım.

Tablo 2. PFS için çok değişkenli Cox regresyon analizi

| Değişken | HR | %95 GA | p |
|---|---|---|---|
| **EMH** | **3,951** | **1,452–10,755** | **0,007** |
| Yüksek riskli FISH | 0,986 | 0,430–2,261 | 0,973 |
| Tanı LMR | 1,006 | 0,864–1,172 | 0,935 |

**Not.** HR: hazard oranı; GA: güven aralığı; EMH: ekstramedüller hastalık; FISH: floresan in situ hibridizasyon; LMR: lenfosit/monosit oranı. Kalın satır istatistiksel olarak anlamlı sonucu göstermektedir.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-14** **Referans Numarası : 369**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## MULTİPL MİYELOMDA LENALİDOMİD DİRENCİ: SONRAKİ TEDAVİ YANITLARI VE YENİDEN KULLANIM SONUÇLARI

**İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Aybüke İrem Semizer[1], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi*

**Amaç:** Lenalidomid, multipl miyelomda (MM) indüksiyon, relaps ve idame tedavisinin temel bileşenlerinden biridir; yaygın kullanımı lenalidomid-refrakter hasta popülasyonunu artırmıştır. Gerçek yaşam çalışmalarında lenalidomid refrakterliği sonrası tedavilerle medyan progresyonsuz sağkalımın (PFS) yaklaşık 5,7-10,1 ay olduğu bildirilmiştir (2-4). Mayo Clinic serisinde standart ve düşük doz lenalidomid altında refrakterlik gelişen hastalarda ikinci basamak PFS benzer bulunmuş, lenalidomid yeniden kullanımında ise refrakter hastaların sonuçları refrakter olmayanlara göre daha düşük seyretmiştir (1). Bu çalışmada lenalidomid-refrakter MM hastalarında sonraki tedavi yanıtları ve PFS'nin değerlendirilmesi; sonuçların refrakterliğin geliştiği tedavi ortamına ve ortaya çıktığı lenalidomid maruziyetine göre karşılaştırılması; ayrıca lenalidomid-refrakter olmayan hastalarla post-lenalidomid sonuçların ve lenalidomid yeniden kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Merkezimizde lenalidomid içeren tedavi uygulanmış 167 MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Lenalidomid refrakterliği, tedavi sırasında veya lenalidomid kesildikten sonraki 60 gün içinde progresyon gelişmesi olarak tanımlandı. Refrakter hastalar, refrakterliğin geliştiği tedavi ortamına göre;idame altında, kombinasyon tedavisi altında ;ortaya çıktığı maruziyete göre ise ilk lenalidomid kullanımında, tekrarlayan lenalidomid kullanımında olmak üzere sınıflandırıldı. Birincil sonlanım, refrakterlik sonrası verilen ilk tedaviye genel yanıt oranı (ORR; ≥PR); ikincil sonlanımlar ≥VGPR oranı ve PFS idi. PFS, ilk post lenalidomid tedavinin başlangıcından progresyon veya ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı; olay gözlenmeyen hastalar son hastalık değerlendirmesinde sansürlendi. Lenalidomid sonrası yeni bir tedavi alan refrakter olmayan hastalar ile refrakter hastaların post-lenalidomid sonuçları ayrıca karşılaştırıldı. Lenalidomidin daha sonraki herhangi bir basamakta yeniden kullanıldığı refrakter hastalar ayrı bir alt grup olarak incelendi. Kategorik değişkenler uygun olduğunda ki-kare veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı; PFS analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı.

**Bulgular:** Toplam 167 hastanın 56'sı (%33,5) lenalidomid-refrakterdi. Refrakter ve refrakter olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, ISS/R-ISS, yüksek riskli sitogenetik, ekstramedüller hastalık ve otolog kök hücre nakli açısından anlamlı fark saptanmadı. Refrakterlik ortamı değerlendirilebilen 55 hastanın 30'unda (%54,5) refrakterlik idame, 25'nde (%45,5) kombinasyon tedavisi altında gelişti. Refrakterlik 45 hastada (%80,4) ilk, 11 hastada (%19,6) tekrarlayan lenalidomid kullanımında ortaya çıktı. Refrakter hastaların 51'i sonraki tedaviyi aldı; yanıtı değerlendirilebilen 44 hastada ORR %68,2 (30/44), ≥VGPR %40,9 (18/44) ve medyan post- lenalidomid PFS 8,7 ay (%95 GA 6,0-19,1) idi. Lenalidomid sonrası yeni bir tedavi alan refrakter olmayan ve refrakter hastalar karşılaştırıldığında ORR %94,7'ye karşı %68,2 (p=0,026), ≥VGPR %68,4'e karşı %40,9 (p=0,058) ve medyan PFS 22,8 aya karşı 8,7 ay (p=0,090) bulundu. İdame ve kombinasyon tedavisi altında refrakterlik gelişen hastalarda ORR benzerdi (%73,9'a karşı %61,9;p=0,521); ≥VGPR oranı idame grubunda daha yüksekti (%56,5'e karşı %23,8; p=0,036), medyan PFS ise farklı değildi (7,8 aya karşı 8,7 ay; p=0,927). Refrakterliğin tekrarlayan veya ilk lenalidomid kullanımında gelişmesine göre ORR (%70,0 a karşı %67,6; p=1,000), ≥VGPR (%50,0'a karşı %38,2; p=0,716) ve medyan PFS (12,1 aya karşı 7,8 ay; p=0,797) açısından anlamlı fark saptanmadı. Lenalidomid yeniden kullanılan 23 refrakter hastanın 21'inde yanıt değerlendirilebildi; ORR %66,7 (14/21), ≥VGPR %52,4 (11/21) idi. Yeniden kullanım sırasında idame altında refrakter hastalarda ORR %77,8, kombinasyon tedavisi altında refrakter olanlarda %58,3 (p=0,642); ≥VGPR oranları sırasıyla %77,8 ve %33,3 idi (p=0,080).

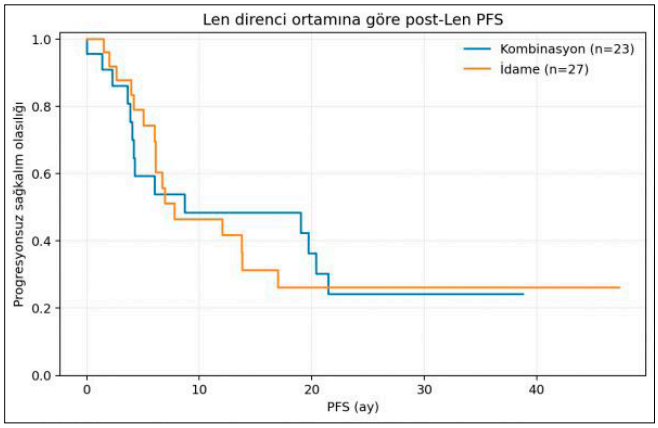
**Sonuç:** Lenalidomid-refrakter MM klinik olarak heterojen bir popülasyondur. Refrakter hastalarda 8,7 aylık post-lenalidomid PFS, gerçek yaşam kohortlarında bildirilen sonuçlarla uyumludur (2-4). Lenalidomid sonrası yeni bir tedavi alan refrakter hastalarda ORR, refrakter olmayanlara göre

daha düşük; PFS ise sayısal olarak daha kısaydı. Refrakterliğin idame veya kombinasyon tedavisi altında gelişmesi PFS açısından anlamlılığa yakın bir ayrım oluşturdu ve idame altında refrakterlik gelişen hastalarda sonraki tedavide daha derin yanıt elde edildi. Refrakterliğin ilk veya tekrarlayan lenalidomid kullanımında ortaya çıkması ise sonraki tedavi sonuçlarını anlamlı olarak etkilemedi. Seçilmiş lenalidomid-refrakter hastalarda yeniden lenalidomid kullanımıyla üçte iki oranında objektif yanıt elde edilmesi, lenalidomid refrakterliğinin her hastada mutlak ve geri dönüşsüz olmayabileceğini düşündürmektedir. Bulgular retrospektif tasarım ve küçük alt grup büyüklükleridikkate alınarak yorumlanmalıdır.

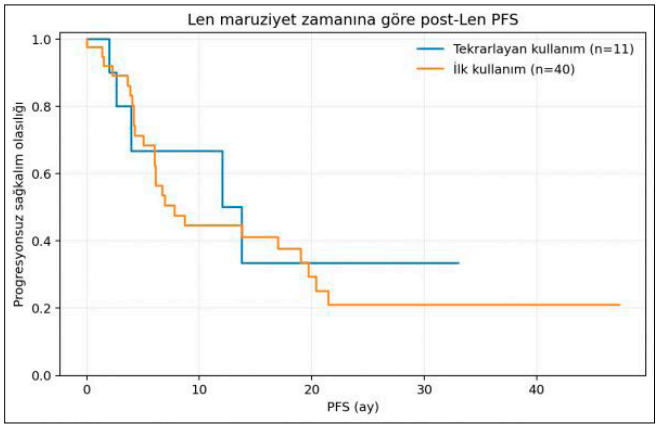
**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom; lenalidomid; refrakterlik; yeniden kullanım; progresyonsuz sağkalım

**Kaynaklar**

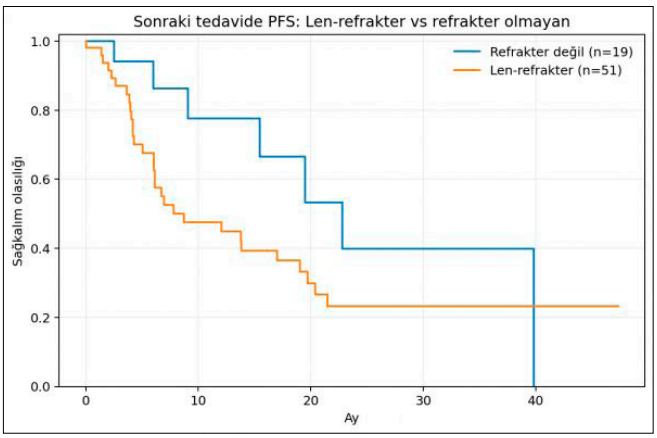
1. Goel U, Charalampous C, Kapoor P, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to standard dose vs low dose lenalidomide. Blood Cancer J. 2024;14:55. doi:10.1038/s41408-024-01039-1.
2. Lecat CSY, Taube JB, Wilson W, et al. Defining Unmet Need Following Lenalidomide Refractoriness: Real-World Evidence of Outcomes in Patients With Multiple Myeloma. Front Oncol. 2021;11:703233. doi:10.3389/fonc.2021.703233.
3. Dhakal B, Einsele H, Schecter JM, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma (1–3 prior lines): Flatiron database. Blood Adv. 2024;8(19):5062–5071. doi:10.1182/bloodadvances.2024012640.
4. Costa LJ, Nair S, O'Hara M, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Prior Exposure to Lenalidomide and Proteasome Inhibitors in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026;26(7):456–464. doi:10.1016/j.clml.2026.04.009.




**Şekil 1.** Refrakterliğin geliştiği tedavi ortamına göre post-Len PFS




**Şekil 2.** Lenalidomid maruziyet zamanına göre post-Len PFS




**Şekil 3.** Lenalidomid refrakterlik durumuna göre post-Len PFS

**Tablo 1.** Başlangıç hasta özellikleri: Len-refrakter ve Len-refrakter olmayan hastalar

| *Özellik* | *Tüm kohort (n=167)* | *Len-refrakter değil (n=111)* | *Len-refrakter (n=56)* | *p değeri* |
|---|---|---|---|---|
| Tanı yaşı, medyan (IQR | 63 (56-68) | 63 (56-68) | 62 (57-69 | 0,713 |
| Erkek, n (%) | 87 (%52,1) | 58 (%52,3) | 29 (%51,8) | 1,000 |
| ECOG PS ≥2, n/N (%) | 35/141 (%24,8) | 24/94 (%25,5) | 11/47 (%23,4) | 0,945 |
| ISS evre III, n (%) | 75 (%44,9) | 45 (%40,5) | 30 (%53,6) | 0,213 |
| R-ISS evre III, n/N (%) | 36/156 (%23,1) | 20/104 (%19,2) | 16/52 (%30,8) | 0,213 |
| Yüksek riskli sitogenetik, n/N (%) | 56/160 (%35,0) | 35/106 (%33,0 | 21/54 (%38,9) | 0,575 |
| Ekstramedüller hastalık, n (%) | 58 (%34,7) | 38 (%34,2) | 20 (%35,7) | 0,986 |
| OKHN, n (%) | 122 (%73,1) | 81 (%73,0) | 41 (%73,2) | 1,000 |

**Tablo 2.** Lenalidomid sonrası tedavi sonuçları ve Lenalidomid-refrakter alt grup analizleri

| **A. Lenalidomid sonrası ilk tedavide Len-refrakter olmayan ve Len-refrakter hastaların karşılaştırılması** | | | |
|---|---|---|---|
| *Sonlanım* | *Len-refrakter değil* | *Len-refrakter* | *p* |
| Sonraki tedavi alan hasta, n | 19 | 51 | |
| ORR (≥PR) | 18/19 (%94,7) | 30/44 (%68,2) | 0,026 |
| ≥VGPR | 13/19 (%68,4) | 18/44 (%40,9) | 0,058 |
| Medyan post-Len PFS | 22,8 ay | 8,7 ay | 0,090 |
| **B. Tüm Lenalidomid-refrakter hastalarda sonraki tedavi sonuçları** | | | |
| Sonlanım | Sonuç | | |
| ORR (≥PR | 30/44 (%68,2; %95 GA %53,4-80,0) | | |
| ≥VGPR | 18/44 (%40,9; %95 GA %27,7-55,6) | | |
| Medyan post-Len PFS | 8,7 ay (%95 GA 6,0-19,1; n=51) | | |
| **C. Refrakterliğin geliştiği tedavi ortamına göre karşılaştırma** | | | |
| Sonlanım | İdame altında refrakter | Kombinasyon tedavisi altında refrakter | p |
| ORR (≥PR) | 17/23 (%73,9) | 13/21 (%61,9) | 0,521 |
| ≥VGPR | 13/23 (%56,5) | 5/21 (%23,8) | 0,036 |
| Medyan post-Len PFS | 7,8 ay (n=27 | 8,7 ay (n=23) | 0,927 |
| **D. Lenalidomid direncinin ortaya çıktığı kullanım zamanına göre karşılaştırma** | | | |
| Sonlanım | Tekrarlayan Len kullanımında refrakter | İlk Len kullanımında refrakter | p |
| ORR (≥PR) | 7/10 (%70,0) | 23/34 (%67,6) | 1,000 |
| ≥VGPR | 5/10 (%50,0) | 13/34 (%38,2) | 0,716 |
| Medyan post-Len PFS | 12,1 ay (n=11) | 7,8 ay (n=40) | 0,797 |
| | | | |

**Tablo 3.** Lenalidomid-refrakter hastalarda Lenalidomid yeniden kullanım (rechallenge) sonuçları

| **A. Lenalidomid yeniden kullanım (rechallenge) kohortunun genel sonuçları** | | | |
|---|---|---|---|
| ***Sonlanım*** | ***Sonuç*** | | |
| Lenalidomid yeniden verilen hasta | 23 | | |
| Yanıtı değerlendirilebilen hasta | 21 | | |
| ORR (≥PR) | 14/21 (%66,7; %95 GA %45,4-82,8) | | |
| ≥VGPR | 11/21 (%52,4; %95 GA %32,4-71,7) | | |
| **B. Lenalidomid yeniden kullanımında, direncin geliştiği tedavi ortamına göre yanıt** | | | |
| Sonlanım | İdame altında refrakter | Kombinasyon tedavisi altında refrakter | p |
| Yanıtı değerlendirilebilen hasta | 9 | 12 | |
| ORR (≥PR) | 7/9 (%77,8) | 7/12 (%58,3) | 0,642 |
| ≥VGPR | 7/9 (%77,8) | 4/12 (%33,3) | 0,080 |

■ Erişkin Akut Lösemiler

## TP-15 Referans Numarası : 19

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

# ELN RİSK SINIFLAMASININ ÖTESİNDE TEDAVİ ÖNCESİ HASTA REZERVİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE GERÇEK YAŞAM KOHORTUNDA PROGNOSTİK DEĞER ÖN ÇALIŞMA RAPORU

**Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke [1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

**Amaç:** Avrupa Lösemi Ağı (ELN) risk sınıflaması akut miyeloid löseminin biyolojik riskini tanımlamakla birlikte, hastanın tedavi öncesi fizyolojik rezervini doğrudan yansıtmaz. Bu çalışmada performans durumu ve kolay erişilebilir klinik-laboratuvar değişkenlerinin genel sağkalımla ilişkisi ve ELN sınıflamasına ek prognostik katkısı değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif gerçek yaşam kohortuna yeni tanı erişkin AML hastaları dahil edildi. Tanımlayıcı kohort 126 hastadan oluştu. Ölüm durumu bilinen ancak ölüm tarihi bulunmayan 10 hasta zaman-aşamalı analizlerden çıkarıldı. Primer complete-case Cox modeli 115 hasta ve 70 ölüm olayı üzerinden kuruldu ve ELN risk grubu, ECOG performans skoru, serum albümini ve log(1+CRP) değişkenlerini içerdi. Model varsayımları Schoenfeld artıklarıyla; eşdoğrusallık varyans artış faktörüyle değerlendirildi. Ayırım gücü Harrell C-indeksi ve 180, 365 ve 730 günlük zaman-bağımlı AUC ile incelendi; iç doğrulama bootstrap yeniden örneklemesiyle yapıldı.

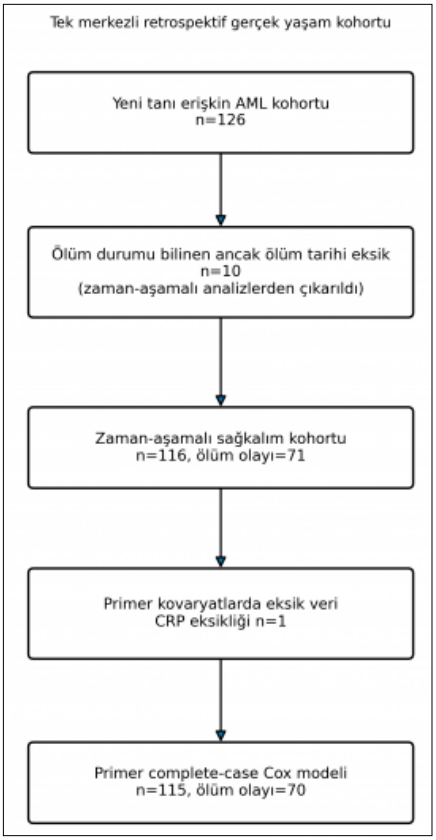
**Bulgular:** Tüm zaman-aşamalı kohortta medyan genel sağkalım 456 gün, tahmini 1 yıllık genel sağkalım %58,3 idi. ECOG 0-1 grubunda medyan sağkalıma ulaşılamazken ECOG ≥2 grubunda 235 gün bulundu; 1 yıllık sağkalım sırasıyla %71,7 ve %43,3 idi (log-rank p<0,001). Çok değişkenli analizde ECOG skorundaki her 1 puanlık artış ölüm hazardını %77 artırdı (HR 1,77; %95 GA 1,39-2,26; p<0,001). ELN modelinin optimism-düzeltilmiş C-indeksi 0,505 iken ELN'ye ECOG, albümin ve CRP eklenmesiyle 0,662'ye yükseldi. Zaman-bağımlı AUC 180 günde 0,504'ten 0,706'ya, 365 günde 0,538'den 0,721'e ve 730 günde 0,530'dan 0,802'ye yükseldi. Modelde belirgin eşdoğrusallık veya global orantılı risk varsayımı ihlali saptanmadı. Düşük albümin destekleyici duyarlılık analizinde olumsuz prognostik özellik gösterirken, CRP çok değişkenli modelde bağımsızlığını korumadı.

**Sonuç:** ECOG performans durumu, AML'de ELN ile tanımlanan biyolojik riskin ötesinde en tutarlı tedavi öncesi hasta rezervi belirtecidir. Kolay erişilebilir hasta değişkenlerinin ELN'ye eklenmesi, iç doğrulama sonrasında da modelin ayırım gücünü belirgin olarak artırmıştır. Bulgular, AML'de tedavi öncesi değerlendirmenin hastalık biyolojisi ve hastanın tedaviye dayanma kapasitesi olmak üzere iki tamamlayıcı eksende yürütülmesini desteklemektedir; birleşik model dış doğrulama olmadan bireysel tedavi karar aracı olarak kullanılmamalıdır.

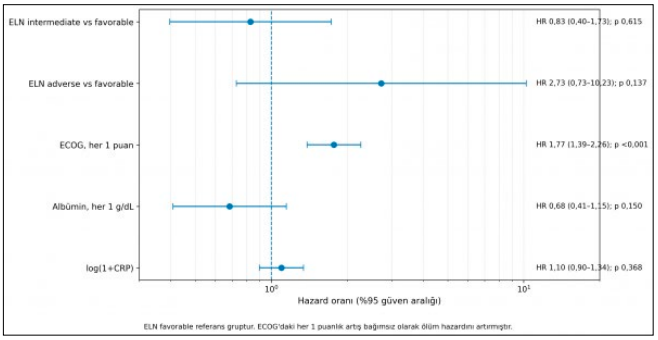
**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, ELN, ECOG, hasta rezervi, genel sağkalım, prognostik model

**Kaynaklar**

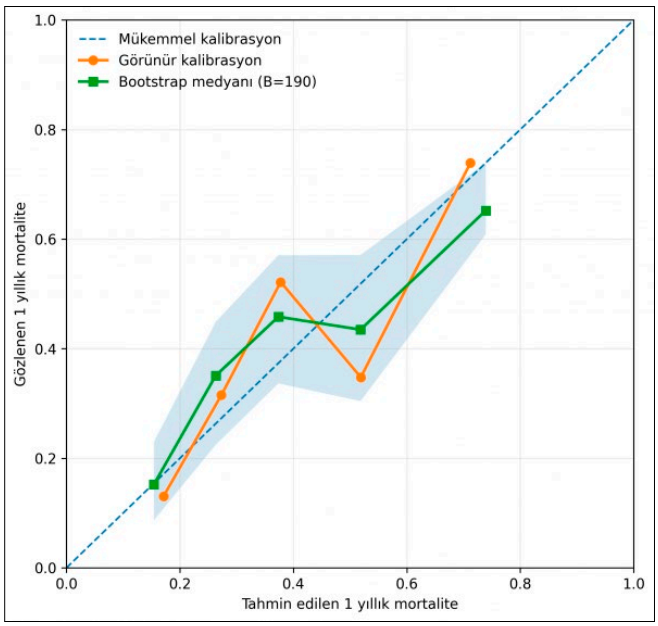
1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867. PMID:35797463.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196. PMID:27895058.
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192. PMID:27276561.
4. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. J Clin Oncol. 2011;29(33):4417-4424. doi:10.1200/JCO.2011.35.7525. PMID:21969499.
5. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. JAMA Oncol. 2017;3(12):1675-1682. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2714. PMID:28880971.



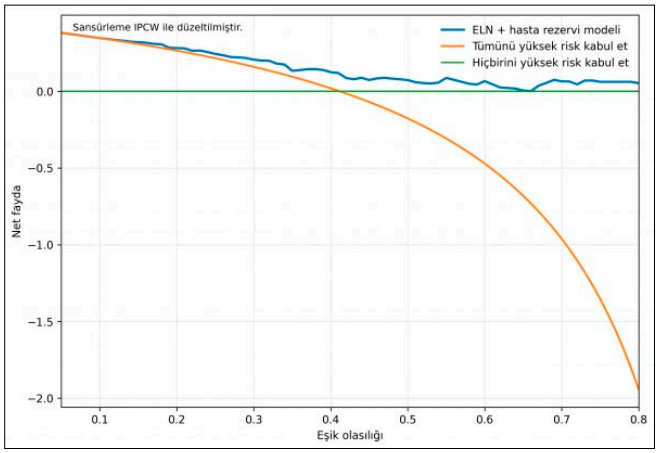

**Şekil 1.** Çalışma analiz kohortu akış diyagramı




**Şekil 2.** Primer çok değişkenli Cox modeli




**Şekil 3.** Bir yıllık mortalitenin iç kalibrasyonu




**Şekil 4.** 1 yıllık mortalitede karar eğrisi analizi

**Tablo 1.** Kohortun temel özellikleri ve klinik sonlanımlar

| Değişken | Değer |
|---|---|
| Hasta sayısı | 126 |
| Yaş, yıl | 59.0 (49.2–69.0) |
| Erkek cinsiyet | 68 (%54.0) |
| ECOG performans skoru | 1.0 (1.0–2.0) |
| ECOG ≥2 | 61 (%48.4) |
| Kemik iliği blast oranı, % | 59.9 (39.1–79.6) |
| Ejeksiyon fraksiyonu, % | 60.0 (60.0–60.0) |
| WBC, /µL | 9810 (3798–45375) |
| ANS, /µL | 1950 (352–4682) |
| Trombosit, /µL | 54500 (29250–97500) |
| Albümin, g/dL | 4.00 (3.54–4.40) |
| Albümin <3,5 g/dL | 26 (%20.6) |
| CRP, mg/L | 29.2 (10.0–80.0) |
| D-dimer | 1.83 (1.07–4.61) |
| LDH, U/L | 413 (255–596) |
| Yaşa uyarlanmış Charlson indeksi | 4.0 (2.0–5.0) |
| Yoğun tedavi (7+3/5+2 temelli) | 71 (%56.3) |
| HMA temelli tedavi | 53 (%42.1) |
| Diğer / tedavi alamayan | 2 (%1.6) |
| ELN favorable | 18 (%14.3) |
| ELN intermediate | 102 (%81.0) |
| ELN adverse | 6 (%4.8) |
| Ölüm kaydı | 81 (%64.3) |

Sürekli değişkenler medyan (ÇAA), kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.
HMA: hipometilleyici ajan; ELN: European LeukemiaNet; ÇAA: çeyrekler arası aralık.



**TP-17** **Referans Numarası : 656**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## ELRANATAMAB TEDAVİSİ ALAN NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOM'A SAHİP HASTALARDA EASIX AİLESİ SKORLARI VE ENFLAMASYON İNDEKSLERİNİN YANIT, SAĞKALIM VE TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK-YAŞAM DENEYİMİ

**Ali Ahadzade[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Batuhan Bulan[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Gunel Musayeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Umut Yılmaz[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Elranatamab, nüks/dirençli multipl myelomda (RRMM) kullanılan bir BCMA×CD3 bispesifik antikorudur. Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX) ve türevleri (modifiye EASIX [mEASIX], basitleştirilmiş EASIX [sEASIX]) allojenik kök hücre nakli ve CAR-T hücre tedavisi alan hastalarda sitokin salınım sendromu (CRS), immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) ve sağkalımın öngörülmesinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, elranatamab alan gerçek-yaşam grubunda EASIX ailesi skorlarının yanı sıra enflamatuvar belirteçler olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün-enflamasyon indeksinin (SII) tedavi yanıtı, genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toksisite ile ilişkileri araştırılmıştır. Elranatamab veya herhangi bir BCMA-bispesifik antikor alan hasta grubunda bu skorların birlikte değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

**Yöntem:** Tek merkezde elranatamab ile tedavi edilen 23 RRMM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. EASIX, mEASIX ve sEASIX skorları tedavi öncesi (bazal) ve siklus 1 gün 8'de (C1D8); NLR, MLR, PLR ve SII yalnızca bazal olarak hesaplandı. Skorlar log2 dönüştürülerek CRS, ICANS, tedavi yanıtı, OS ve PFS ile olan ilişki değerlendirildi. Ayrım gücü Mann-Whitney sıralama yöntemiyle AUC olarak; çok değişkenli ilişki yaş, önceki tedavi sırası ve triple-refrakterlik ile düzeltilmiş lojistik regresyonla; sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve Cox regresyonuyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Medyan yaş 65 (49-77), kadın hasta-erkek hasta, hastaların %78'i triple-refrakter idi. CRS %57, ICANS %13 (hangi hastalar bunlar, Fatma Kalkan vardı, başka kimi dedik?) oranında gelişti. ORR değerlendirilebilir hastalarda %60 idi. Bazal mEASIX, CRS ile en güçlü ayrımı gösterdi (AUC=0,72), çok değişkenli düzeltme sonrası anlamlılık sınırına yaklaştı (düzeltilmiş OR=1,45, p=0,105) ve genel sağkalımla da tutarlı yönde ilişkiliydi (Cox HR=1,46, p=0,098). C1D8 sEASIX de CRS ile benzer ayrım gücüne sahipti (AUC=0,72). ICANS ile (yalnızca 3 olay, kimdi bu 3'ü) C1D8 mEASIX (AUC=0,73), SII (AUC=0,75) ve MLR (AUC=0,75) göreceli olarak en güçlü ilişkiyi gösterdi. Medyan 6,5 aylık takipte PFS analizinde (9 olay) hiçbir skor anlamlılığa ulaşmadı; mEASIX yine en tutarlı yönde bir eğilim gösterdi (HR=1,25, p=0,151). NLR, MLR, PLR ve SII, CRS veya yanıt ile anlamlı ilişki göstermedi. Hasta grubunda CMV reaktivasyonu %35 oranında gözlendi.

**Sonuç:** Bu ilk gerçek-yaşam elranatamab kohortunda, EASIX ailesi skorları arasında özellikle bazal mEASIX'in CRS ve sağkalımla tutarlı, keşifsel düzeyde bir ilişki gösterdiği; buna karşın geleneksel enflamasyon indeksleri ile (NLR/MLR/PLR/SII) CRS veya yanıt arasında belirgin ilişkili bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bulgular küçük örneklem nedeniyle hipotez üretici niteliktedir ve daha büyük, çok merkezli kohortlarda doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Elranatamab, multipl myelom, EASIX, sitokin salınım sendromu, nötrofil-lenfosit oranı

## Erişkin Akut Lösemiler

**TP-18** **Referans Numarası : 132**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### HİPERLÖKOSİTOZ İLE BAŞVURAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ VE HİDROKSİÜRENİN ERKEN SONUÇLARA ETKİSİ: STEROİD TEDAVİSİNİN ROLÜ

**Alparslan Ahmet Ceran[1], Serhat Haliloğlu[2], Ömer Onur Karaca[2], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser Sarı[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı*

**Giriş:** Hiperlökositoz, akut myeloid lösemide (AML) erken mortalite açısından önemli bir risk oluşturur. Hidroksiüre ile sitoredüksiyona lökoferez eklenmesinin katkısı tartışmalıdır ve mevcut çalışmaların temel kısıtlılığı, lökoferezin daha ağır hastalara uygulanmasından doğan endikasyon yanlılığıdır. Çalışmamızda lökoferezin erken lökosit düşüş kinetiği ve klinik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildi.

**Yöntem:** 2005–2025 arasında taranan 1107 AML hastasından hiperlökositozu (WBC >100×10$^9$/L) olan ve ölçütleri karşılayan 71 hasta analize alındı. Tümü hidroksiüre almıştı; ilk 48 saatte lökoferez uygulanan 40 hasta Lökoferez (+), uygulanmayan 31 hasta Lökoferez (–) grubunu oluşturdu. WBC başvuruda ve 24., 48. ve 72. saatlerde kaydedildi. Mortalite lojistik regresyon, sağkalım Cox regresyon, düşüş kinetiği karma etkili modelle değerlendirildi; analizler başlangıç WBC ve lökostaz için düzeltildi.

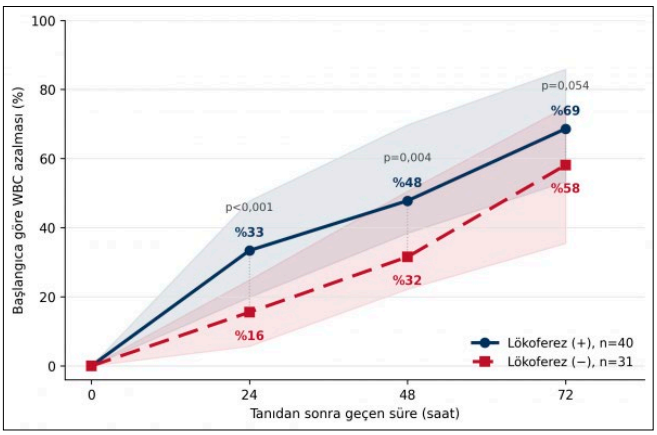
**Bulgular:** Lökoferez (+) grubunda başlangıç WBC (medyan 206'ya karşı 113×10$^9$/L) ve lökostaz (%70,0'a karşı %6,5) belirgin olarak yüksekti (Tablo 1). Başlangıca göre WBC azalması 24. saatte %33'e karşı %16 (p<0,001), 48. saatte %48'e karşı %32 (p=0,004) iken 72. saatte fark büyük ölçüde kapandı (%69'a karşı %58; p=0,054) (Şekil 1). Karma etkili modelde saatlik düşüş Lökoferez (+) grubunda %2,15, Lökoferez (–) grubunda %1,47 idi (p=0,003). Medyan genel sağkalım 11,8 aydı. Düzeltilmemiş analizde lökoferez daha yüksek hastane içi mortalite (OR 2,96; %95 GA 1,07–8,23) ve daha kısa sağkalımla (HR 2,04; %95 GA 1,10–3,77) ilişkiliydi; düzeltme sonrasında bu ilişkilerin tümü kayboldu (HR 0,81; %95 GA 0,32–2,06). Steroid kullanımı mortaliteyle ilişkili bulunmadı (düzeltilmiş OR 0,46; %95 GA 0,12–1,75); 72. saat WBC azalması steroid alanlarda %68, almayanlarda %53 idi (p=0,052).

**Sonuç:** Lökoferez erken sitoredüksiyonu hızlandırmakta, ancak bu üstünlük ilk 48 saatle sınırlı kalmakta ve bağımsız bir mortalite veya sağkalım yararına dönüşmemektedir. Düzeltilmemiş analizlerdeki olumsuz görünüm büyük ölçüde endikasyon yanlılığını yansıtmaktadır. Bulgular, hidroksiüre ile sitoredüksiyon uygulanan hiperlökositotik AML hastalarında rutin lökoferez gereksiniminin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut Myeloid Lösemi, Lökoferez, Sitoredüksiyon

**Kaynaklar**

1. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: can a better understanding of the underlying molecular pathophysiology lead to novel treatments? Cells. 2020;9(10):2310.
2. Stahl M, Shallis RM, Wei W, Montesinos P, Lengline E, Neukirchen J, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. Leukemia. 2020;34(12):3149-60.
3. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2014;38(4):460-8.
4. Cerrano M, Chevret S, Raffoux E, Rabian F, Sébert M, Valade S, et al. Benefits of dexamethasone on early outcomes in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: a propensity score matched analysis. Ann Hematol. 2023;102(4):761-8.




**Şekil 1.** Lökoferez uygulanmasına göre başlangıca oranla WBC azalması. Erken dönemdeki fark 72. saatte büyük ölçüde kapanmaktadır. Çizgiler medyanı, gölgeli alanlar çeyrekler arası aralığı göstermektedir; p değerleri Mann–Whitney U testine aittir.

**Tablo 1.** Hastaların başlangıç özellikleri

| *Değişken* | *Lökoferez (+) (n=40)* | *Lökoferez (–) (n=31)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Demografik ve genel durum | | | |
| Yaş, medyan [ÇAA] (yıl) | 54 [44–65] | 54 [42–66] | 0,926 |
| Kadın, n (%) | 15 (37,5) | 15 (48,4) | 0,468 |
| Erkek, n (%) | 25 (62,5) | 16 (51,6) | 0,468 |
| ECOG, medyan [ÇAA] | 1 [0–2] | 1 [1–1] | 0,561 |
| CCI, medyan [ÇAA] | 2 [2–4] | 2 [2–3] | 0,671 |
| Klinik bulgular, n (%) | | | |
| Lökostaz | 28 (70,0) | 2 (6,5) | <0,001 |
| Pulmoner lökostaz | 23 (57,5) | 2 (6,5) | <0,001 |
| Nörolojik lökostaz | 8 (20,0) | 0 (0) | 0,008 |
| Tümör lizis sendromu | 7 (17,5) | 3 (9,7) | 0,496 |
| DİK | 4 (10,0) | 3 (9,7) | 1,000 |
| Akut böbrek hasarı | 21 (52,5) | 7 (22,6) | 0,014 |
| Sepsis | 22 (55,0) | 9 (29,0) | 0,033 |
| Başvuru laboratuvarı, medyan [ÇAA] | | | |
| WBC (×10$^9$/L) | 206 [164–308] | 113 [102–131] | <0,001 |
| Hemoglobin (g/dL) | 8,2 [7,0–9,6] | 8,3 [7,0–9,8] | 0,903 |
| Trombosit (×10$^9$/L) | 45 [36–66] | 33 [20–88] | 0,210 |
| LDH (U/L) | 1508 [928–2256] | 855 [600–1346] | 0,002 |
| Ürik asit (mg/dL) | 8,0 [5,6–10,9] | 6,2 [4,9–8,3] | 0,057 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,18 [0,89–1,43] | 0,95 [0,82–1,13] | 0,107 |
| Eş zamanlı tedavi, n (%) | | | |
| Hidroksiüre | 40 (100) | 31 (100) | — |
| Steroid (ilk 72 saat) | 32 (80,0) | 22 (71,0) | 0,412 |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-19** **Referans Numarası : 167**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### OTOLOG NAKLE UYGUN YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA DARA-VRD VE VRD İNDÜKSİYONLARININ NAKİL ÖNCESİ YANIT DERİNLİĞİ VE ERKEN DÖNEM GÜVENLİLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Özkan Kaya[1], Tahacan Aydın[1], Tayfun Elibol[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1], Erman Öztürk[1]**

*[1]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun yeni tanı multipl miyelom hastalarında indüksiyon tedavisinin temel hedeflerinden biri, nakil öncesinde derin yanıt elde etmektir [1,2]. Proteazom inhibitörü, immünomodülatuvar ajan ve kortikosteroidden oluşan

bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd) rejimine anti-CD38 monoklonal antikoru daratumumabın eklenmesiyle oluşturulan Dara-VRd rejimi, randomize GRIFFIN ve PERSEUS çalışmalarında daha derin yanıt ve daha yüksek minimal rezidüel hastalık negatifliği ile ilişkilendirilmiştir [3–6]. Bununla birlikte, Dara-VRd'nin rutin klinik uygulamadaki nakil öncesi yanıt derinliği ve erken dönem güvenlilik sonuçlarına ilişkin gerçek yaşam verileri daha sınırlıdır [7–10]. Bu çalışmada, OKHN'ye uygun yeni tanı multipl miyelom hastalarında Dara-VRd ile VRd indüksiyon tedavilerinin OKHN öncesi yanıt derinliği ve erken dönem güvenlilik sonuçları açısından gerçek yaşam koşullarında karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli, retrospektif analitik kohort çalışmasında yeni tanı multipl miyelom nedeniyle tedavi edilen 48 erişkin hasta değerlendirildi. Önceden tanımlanan ana etkinlik popülasyonunu OKHN'ye uygun 34 hasta oluşturdu; 16 hasta Dara-VRd, 18 hasta VRd indüksiyon tedavisi aldı. Primer sonlanım noktası, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) yanıt kriterlerine göre OKHN öncesi dönemde elde edilen en iyi yanıtın çok iyi parsiyel yanıt veya daha iyi (≥VGPR) olmasıydı [11]. Dara-VRd grubundaki bir hastada henüz yanıt değerlendirmesi bulunmadığından primer etkinlik analizi, yanıt verisi mevcut 33 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Erken dönem güvenlilik değerlendirmesi her iki tedavi kolunda indüksiyon başlangıcından OKHN'ye kadar olan dönemle sınırlandırıldı; derece ≥3 hematolojik advers olaylar değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher kesin testi kullanıldı. Primer sonlanım için gruplar arası mutlak oran farkı ve risk oranı (RO) %95 güven aralıkları (GA) ile birlikte hesaplandı. Güvenlilik analizlerinde çoklu karşılaştırmalar için Benjamini-Hochberg yanlış keşif oranı (BH-FDR) düzeltmesi uygulandı.

**Bulgular:** Primer sonlanım açısından değerlendirilebilir 33 hastanın 15'i Dara-VRd, 18'i VRd grubundaydı. OKHN öncesi ≥VGPR oranı Dara-VRd grubunda 10/15 (%66,7), VRd grubunda 7/18 (%38,9) olarak saptandı. Dara-VRd grubunda ≥VGPR oranı VRd'ye göre 27,8 yüzde puan daha yüksekti (%95 GA −5,0 ile +60,6). Risk oranı 1,71 (%95 GA 0,87–3,39) olup gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Fisher kesin testi, p=0,166).

Gruplar arasında ISS ve R-ISS dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, bazı başlangıç klinik, laboratuvar ve sitogenetik özelliklerinde dengesizlikler mevcuttu.

Her iki grupta aynı erken dönem gözlem penceresinde değerlendirilen derece ≥3 hematolojik advers olaylar Dara-VRd grubunda 2/16 (%12,5), VRd grubunda 5/18 (%27,8) hastada gözlendi; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Fisher kesin testi, p=0,405). Çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında da güvenlilik sonlanımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Bu tek merkezli retrospektif gerçek yaşam kohortunda, OKHN'ye uygun yeni tanı multipl miyelom hastalarında Dara-VRd ile OKHN öncesi ≥VGPR oranı VRd'ye kıyasla sayısal olarak daha yüksek bulundu (%66,7'ye karşı %38,9). Dara-VRd lehine 27,8 yüzde puanlık mutlak fark ve 1,71'lik risk oranı gözlenmesine karşın, geniş güven aralıkları ile uyumlu olarak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Erken dönem derece ≥3 hematolojik toksisite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmanın retrospektif tasarımı ve sınırlı örneklem büyüklüğü dikkate alındığında, bulgular Dara-VRd ile daha derin OKHN öncesi yanıt yönünde bir sinyale işaret etmekte olup, bu bulguların daha geniş gerçek yaşam kohortlarında doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, Daratumumab, Dara-VRd, VRd, Otolog kök hücre nakli.

**Kaynaklar**

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(9):1802-1824. doi:10.1002/ajh.27422.
3. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
4. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288.
5. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(10):e825-e837. doi:10.1016/S2352-3026(23)00217-X.
6. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054.
7. Ebraheem MS, Chakraborty R, Rochwerg B, et al. Quadruplet regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2024;8(23):5993-6002. doi:10.1182/bloodadvances.2024014139.
8. Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe EQ, et al. Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J. 2025;15:37. doi:10.1038/s41408-025-01253-5.
9. Joseph NS, Kaufman JL, Gupta VA, et al. Quadruplet therapy for newly diagnosed myeloma: comparative analysis of sequential cohorts with RVd versus DRVd in transplant-eligible patients. Blood Cancer J. 2024;14(1):159. doi:10.1038/s41408-024-01120-9.
10. Tan CR, Gordan L, Richter J, et al. Effectiveness of daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) versus VRd for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. Future Oncol. 2026 Jul 14:1-9. doi:10.1080/14796694.2026.2698699.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

## Erişkin Akut Lösemiler

**TP-20** **Referans Numarası : 20**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### AML NUTRİTİONAL FRAİLTY INDEX: AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE AĞIR DESTEK BAKIM TOKSİSİTESİ VE SAĞKALIMIN ÖNGÖRÜLMESİNDE İÇ DOĞRULANMIŞ BİR KLİNİK SKOR ÖN ÇALIŞMA SONUÇLARI

**Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

**Amaç:** Akut miyeloid lösemide (AML) klinik sonuçlar yalnızca lösemi biyolojisine değil, hastanın fizyolojik ve beslenme rezervine de bağlıdır. Bu çalışmada rutin klinik değişkenlerden oluşturulan AML Nutritional Frailty Index (AML-NFI) skorunun ağır destek bakım toksisitesi ve sağkalımı öngörmedeki performansının değerlendirilmesi, ECOG performans durumu, yaşa uyarlanmış Charlson komorbidite indeksi ve European LeukemiaNet (ELN) risk sınıflamasıyla karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif kohortta 126 erişkin AML hastası değerlendirildi. Exitus olarak kaydedilmiş ancak ölüm tarihi bulunmayan 10 hasta dışlandı; eksiksiz veriye sahip 116 hasta analize alındı. AML-NFI; yaş ≥60 yıl, ECOG ≥2, vücut kitle indeksi <25 kg/m$^2$ ve serum albümini <3,5 g/dL için birer puan verilerek 0-4 arasında hesaplandı. Primer sonlanım, derece ≥3 mukozit, invaziv fungal enfeksiyon ve yoğun bakım ünitesine transfer bileşenlerinden en az ikisinin birlikteliği olarak tanımlandı. Lojistik regresyon, ROC analizi, Brier skoru, 2000 örneklemli bootstrap iç doğrulama, Kaplan-Meier, log-rank ve Cox regresyon analizleri kullanıldı.

**Bulgular:** Kohortun medyan yaşı 59,5 yıl, erkek oranı %52,6 idi. Primer sonlanım 20/116 hastada (%17,2), ölüm 71/116 hastada (%61,2) görüldü. AML-NFI'deki her bir puan artışı ağır destek bakım toksisitesiyle ilişkiliydi (OR 1,73; %95 GA 1,04-2,88; p=0,036). Ayırt edicilik AML-NFI için AUC 0,653, ECOG için 0,636, Charlson için 0,528 ve ELN için 0,588 bulundu. AML-NFI ≥2 eşiğinde duyarlılık %75,0, özgüllük %55,2 ve negatif prediktif değer %91,4 idi. AML-NFI ile ECOG arasındaki bootstrap AUC fark aralığı sıfırı içerdiğinden istatistiksel üstünlük gösterilemedi. AML-NFI+CRP modelinin apparent AUC'si 0,692, optimism-düzeltilmiş AUC'si 0,673 bulundu. AML-NFI, ELN ve tedavi yoğunluğuyla düzeltilmiş Cox modelinde genel sağkalımla bağımsız ilişkiliydi (HR 1,54; %95 GA 1,17-2,02; p=0,002). Medyan genel sağkalım AML-NFI <2 grubunda 870 gün, AML-NFI ≥2 grubunda 298

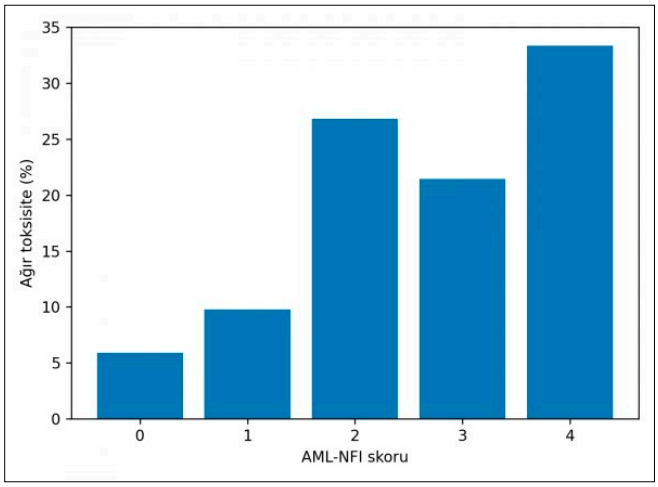
gündü (log-rank p=0,004). AML-NFI 90 günlük mortaliteyle de ilişkiliydi (OR 1,80; %95 GA 1,11-2,93; p=0,017).

**Sonuç:** AML-NFI, AML hastalarında ağır destek bakım toksisitesi açısından özellikle düşük riskli hastaları ayırmada yararlı, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir tarama aracıdır. ECOG'ye kesin üstünlük göstermemekle birlikte yaş, performans ve beslenme rezervini tek yapıda birleştirerek ELN'nin ölçmediği konak kırılganlığı boyutunu yansıtmaktadır. Dış doğrulama sonrasında klinik destek bakım planlamasında tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilebilir.

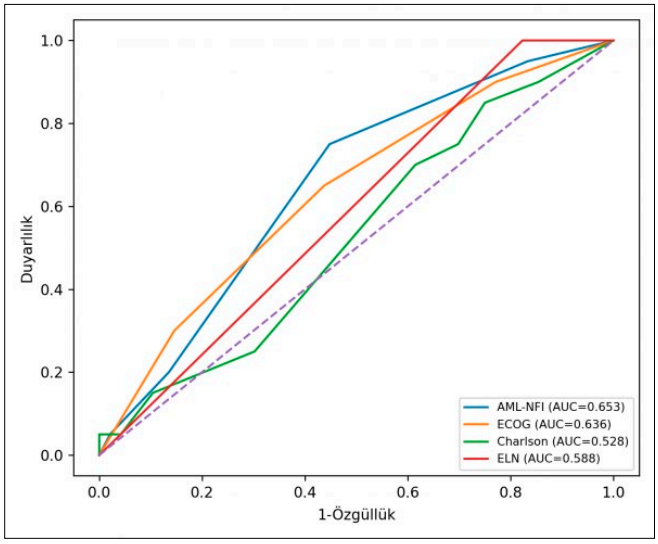
**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, frailty, beslenme, destek bakım toksisitesi, genel sağkalım, iç doğrulama

**Kaynaklar**

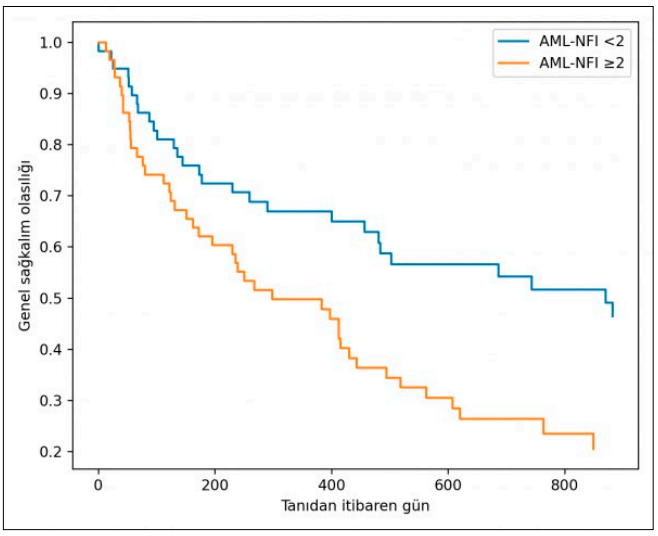
1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140:1345-1377.
2. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for AML. Blood. 2013;121:4287-4294.
3. Min GJ, Cho BS, Park SS, et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensively treated older adults with AML. Blood. 2022;139:1646-1658.
4. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement. BMJ. 2024;385:e078378.




**Şekil 1.** AML-NFI puanına göre ağır destek bakım toksisitesi oranları.

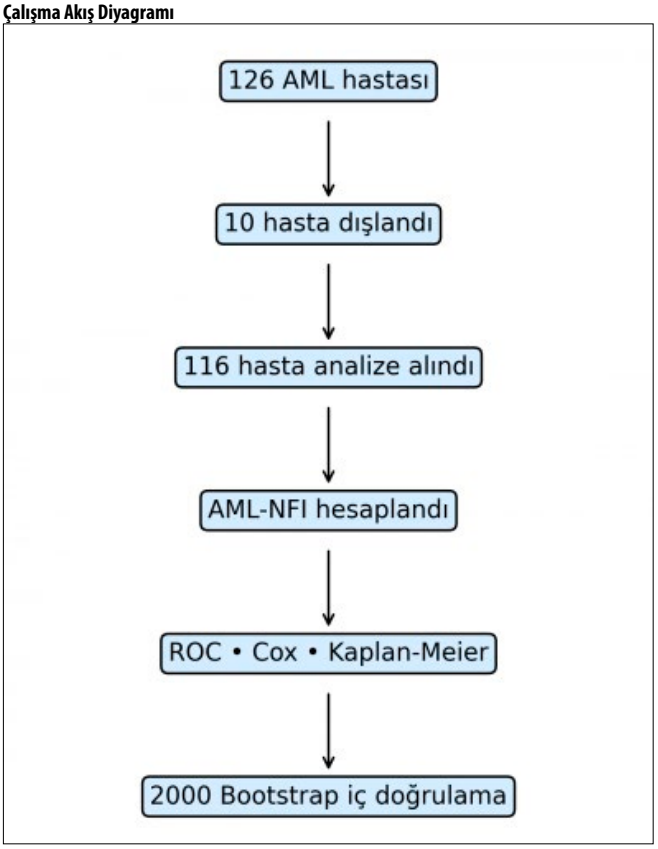



**Şekil 2.** AML-NFI, ECOG, Charlson ve ELN için karşılaştırmalı ROC eğrileri.




**Şekil 3.** AML-NFI <2 ve ≥2 gruplarında Kaplan-Meier genel sağkalım eğrileri.

**Çalışma Akış Diyagramı**




**Tablo 1.** Kohortun temel özellikleri ve klinik sonlanımlar

| Tablo 1. Hasta Özellikleri | |
|---|---|
| **Değişken** | **Değer** |
| Hasta sayısı | 116 |
| Medyan yaş | 59,5 |
| Erkek | %52,6 |
| ECOG ≥2 | %47,4 |
| VKİ <25 kg/m² | %35,3 |
| Albümin <3,5 g/dL | %19,8 |
| Primer sonlanım | %17,2 |
| Ölüm | %61,2 |

**Tablo 2.** AML-NFI'nin tahmin ve sağkalım performansı

| Tablo 2. Ana Bulgular | | |
|---|---|---|
| **Analiz** | **Sonuç** | **p** |
| Ağır toksisite | OR=1,73 | 0,036 |
| Genel sağkalım | HR=1,54 | 0,002 |
| AML-NFI AUC | 0,653 | - |
| Duyarlılık | %75,0 | - |
| Özgüllük | %55,2 | - |
| Negatif prediktif değer | %91,4 | - |
| Medyan sağkalım | 870 / 298 gün | 0,004 |

## Erişkin Akut Lösemiler

**TP-21** **Referans Numarası : 305**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

# 65 YAŞ VE ÜZERİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

**Ahmet Nuri Göksel[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Sarıcı[1]**

*[1]İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi*

**Giriş ve Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML), insidansı yaşla artan ve ileri yaş grubunda yüksek mortalite ile seyreden hematolojik bir malignitedir. Yaşlı AML hastalarında beslenme durumu, tedavi toleransı ve prognozu etkileyebilecek önemli faktörlerden biridir. Geriatrik Beslenme Risk İndeksi (GNRI), serum albümin düzeyi ile mevcut ve ideal vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanan objektif bir beslenme değerlendirme aracıdır. Bu çalışmada, 65 yaş ve üzeri AML hastalarında GNRI'nin klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisinin ve mortaliteyi öngörmedeki prognostik değerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli ve retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2010-Aralık 2023 tarihleri arasında AML tanısı alan ve tedavi edilen 65 yaş ve üzeri 139 hasta dahil edildi. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2024/6186 sayılı kararı ile onaylandı. Hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak elde edildi. GNRI; [1,489 × albümin (g/L)] + [41,7 × (vücut ağırlığı/ideal vücut ağırlığı)] formülüyle hesaplandı. GNRI ≥98 beslenme riski yok, 92-<98 düşük, 82-<92 orta ve <82 yüksek beslenme riski olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. GNRI'nin mortaliteyi öngörmedeki performansı ROC analizi ile değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 55'i (%39,6) kadın ve 84'ü (%60,4) erkek olmak üzere toplam 139 hasta dahil edildi. Ortalama GNRI 91,30±9,06 idi. Hastaların %27,3'ünde beslenme riski bulunmazken, %24,5'inde düşük, %34,5'inde orta ve %13,7'sinde yüksek beslenme riski saptandı.

GNRI; kilo (r=0,187; p=0,028), vücut kitle indeksi (r=0,174; p=0,041), total protein (r=0,452; p<0,001), albümin (r=0,976; p<0,001) ve hematokrit (r=0,173; p=0,041) ile pozitif; yaş (r=-0,187; p=0,028), LDH (r=-0,320; p<0,001), AST (r=-0,195; p=0,022), total bilirübin (r=-0,170; p=0,045), direkt bilirübin (r=-0,397; p<0,001), GGT (r=-0,197; p=0,020), lökosit (r=-0,251; p=0,003) ve monosit (r=-0,215; p=0,011) ile negatif korelasyon gösterdi.

Takip süresince 122 hasta (%87,8) yaşamını yitirdi. Ölen hastalarda GNRI, yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (90,43±8,91'e karşı 97,59±7,76; p=0,003). KOAH bulunan hastalarda GNRI anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,002). Yoğun tedavi alan hastalarda GNRI, düşük doz Ara-C alan hastalara göre daha yüksekti (93,61±8,11'e karşı 85,91±9,76; p=0,045).

ROC analizinde GNRI'nin mortaliteyi öngörmedeki AUC değeri 0,725 (%95 GA: 0,643-0,797; p<0,001) olarak bulundu. GNRI ≤89 eşik değerinin mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi %49,2, spesifitesi ise %88,2 idi.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda düşük GNRI değerlerinin 65 yaş ve üzeri AML hastalarında artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterildi. Bu bulgu, yaşlı hematolojik maligniteli hastalarda beslenme bozukluğu, komorbidite ve fonksiyonel durumun prognoz açısından önemli olduğunu vurgulayan Hamaker ve arkadaşlarının sistematik derlemesiyle uyumludur. Ayrıca kanser hastalarında GNRI ile olumsuz klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan Yiu ve arkadaşlarının meta-analizi de bulgularımızı desteklemektedir. Çalışmamızda ölen hastalarda GNRI'nin yaşayanlara göre belirgin olarak daha düşük olması ve GNRI ≤89 eşik değerinin mortalite açısından %88,2 spesifite göstermesi, GNRI'nin yaşlı AML hastalarında yüksek riskli bireyleri belirlemede yardımcı bir prognostik araç olabileceğini düşündürmektedir.

GNRI'nin total protein ve albümin ile güçlü pozitif; LDH, lökosit, AST ve bilirübin gibi hastalık yükü veya sistemik bozulmayı yansıtabilecek parametrelerle negatif korelasyon göstermesi, indeksin yalnızca nütrisyonel durumu değil, hastanın genel klinik durumunu da yansıtabileceğini düşündürmektedir. GNRI'nin yaşlı ve kronik hastalığı olan popülasyonlarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildiren önceki çalışmalar bu yorumu desteklemektedir. KOAH bulunan hastalarda GNRI'nin daha düşük saptanması da, Takahashi ve arkadaşlarının düşük nütrisyon skorlarının torasik malignite hastalarında olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren bulguları ve geriatrik solunum yetmezliği hastalarında GNRI'nin kısa dönem sağkalımla ilişkisini inceleyen Yenibertiz ve Cirik'in çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

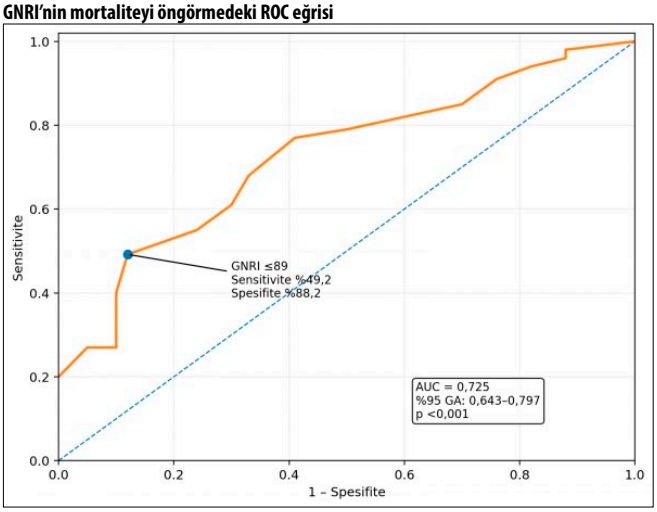
Yoğun tedavi alan hastalarda GNRI'nin düşük doz Ara-C alan hastalara göre daha yüksek bulunması, literatürde yoğun tedavilerin daha çok "fit" yaşlı AML hastalarına uygulanmasıyla uyumludur. Bununla birlikte retrospektif tasarım nedeniyle yüksek GNRI'nin yoğun tedavi seçimine yol açtığı veya yoğun tedavinin sağkalımı GNRI üzerinden etkilediği şeklinde nedensel bir yorum yapılamaz; bu ilişki hasta seçimi ve performans durumunun etkisini de yansıtıyor olabilir. Sonuç olarak, bulgularımız GNRI'nin 65 yaş ve üzeri AML hastalarında kolay hesaplanabilen, objektif ve mortalite riski açısından klinik değerlendirmeyi tamamlayabilecek bir belirteç olduğunu göstermektedir. GNRI'nin tedavi seçimi ve sağkalım öngörüsündeki bağımsız değerinin ortaya konabilmesi için prospektif, çok merkezli ve performans durumu ile hastalık riskini birlikte değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, geriatrik beslenme risk indeksi, GNRI, malnütrisyon, mortalite, prognoz

**Kaynaklar**

1. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr. 2005;82(4):777-783. doi:10.1093/ajcn/82.4.777.
2. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy: a systematic review. Leuk Res. 2014;38(3):275-283. doi:10.1016/j.leukres.2013.12.018.
3. Yiu CY, Liu YT, Chien SC, et al. Efficacy of the Geriatric Nutritional Risk Index for predicting overall survival in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2023;15(20):4348. doi:10.3390/nu15204348.
4. Takahashi M, Sowa T, Tokumasu H, Gomyoda T, Okada H, Ota S, et al. Comparison of three nutritional scoring systems for outcomes after complete resection of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(4):1257-1268.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.06.030.
5. Yenibertiz D, Cirik MO. The comparison of GNRI and other nutritional indexes on short-term survival in geriatric patients treated for respiratory failure. Aging Clin Exp Res. 2021;33(3):611-617. doi:10.1007/s40520-020-01740-8.

**GNRI'nin mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi**



**Tablo 1.** GNRI'nin mortalite ile ilişkisi ve mortaliteyi öngörmedeki ROC performansı

| *Parametre* | *Sonuç* |
|---|---|
| Ölen hastalarda GNRI | 90,43 ± 8,91 |
| Yaşayan hastalarda GNRI | 97,59 ± 7,76 |
| p değeri | 0,003 |
| ROC-AUC | 0,725 |
| %95 Güven Aralığı | 0,643-0,797 |
| ROC p değeri | <0,001 |
| GNRI eşik değeri | ≤89 |
| Sensitivite | %49,2 |
| Spesifite | %88,2 |

## Erişkin Akut Lösemiler

### TP-22 Referans Numarası : 303

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### GİLTERİTİNİB DİRENÇLİ FLT3 MUTASYONUNA ETKİLİ FLT3 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ TASARIMINDA YAPAY ZEKA TEMELLİ ARAÇLARIN KULLANILMASI

**Mehmet Kağan Albayrak[1], Davut Albayrak[2], Canan Albayrak[3]**

*[1]Tübitak Fen Lisesi, Gebze*
*[2]Medicalpark Samsun Hastanesi*
*[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi*

Akut Miyeloid Lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen, çocuklarda ise akut lenfoblastik lösemiden sonra ikinci sıklıkta görülen lösemi tipidir. AML hastalarının %30'unda FLT3-ITD ve TKD mutasyonları vardır. FLT3 (Fms-like Tyrosine Kinase 3) sınıf III bir reseptör tirozin kinazdır. FLT3 mutasyonunun varlığı, hastalarda ölüm oranını yaklaşık %25 arttırmaktadır. Mutant FLT3'e özgü onay almış ilaçlar mevcuttur ve hastaların yaşam oranını artırmaktadır.

Önceki ilaçlara dirençli mutasyonu olan hastalar için yeni bir ilaç olarak Gilteritinib kullanılmaktadır. Ancak FLT3 reseptöründe gelişen evrensel F691L direnç mutasyonu, Gilteritinibe direnç oluşturur ve aynı zamanda klinik onaylı bütün ilaçlara da dirençlidir.

Gilteritinib dirençli hastaların tedavisi için karşılanmamış ihtiyaç vardır, yeni ilaç geliştirilmesi gereklidir.

Biz FLT3'ün F691L mutasyonuna karşı etkin, yerli ve yeni bir ilaç molekül tasarlama çalışması yaptık. Bu bildiride F691L mutasyonuna etkili, toksisitesi azaltılmış ve hedef dışı etkisi azaltılmış molekül geliştirirken uyguladığımız yapay zeka yöntemlerini ve in silico testlerin uygulanmasını sunuyoruz.

Mutasyona etkin ilaç tasarımına, uygun iskele moleküllerin seçilmesi ile başlandı. Önceki ilaçların kristal üç boyutlu FLT3 yapısında bağlandığı ligand bağlanma cebinin şekli dikkate alınarak seçilen iskele moleküle ekler yapıldı ve ilk tasarım ortaya çıktı. Tasarıma, 1998 Nobel Kimya ödülü alan kuantum hesaplama yöntemi Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory, DFT ) ile kuantum kimyasal analizi yapıldı. Yapay zekâ araçlarıyla moleküllerin absorbsiyon, dağılım, metabolizma, atım ve toksisitesi (ADME-T) değerleri tahmin edildi. Bu değerler dikkate alınarak ilk molekülde değişiklikler yapıldı.

FLT3 F691L mutant proteinin kristal yapısı yayınlanmadığı için, mutant reseptör yapısı molekül simülasyonu yöntemi ile hesaplandı. İlacın mutasyonlu proteine uyumu bu model simülasyonu üzerinden hesaplandı. Geliştirilen ilaçla mutant protein kompleksinin moleküler dinamik simülasyonu ve Molecular Mechanics / Poisson–Boltzmann Surface Area (MMPBSA) aracılığıyla stabilitesi ve bağlanma enerjisi ölçüldü. Önceki ilaçların c-Kit gibi hedef dışı tirozin kinazlara etkilerinden kaçınmak için bu hedeflere etkisi de araştırıldı. Yapay zekâ temelli araçlarla tasarımı tamamlanan molekülün muhtemel sentez yolu belirlendi.

Yapay zekâ programlarındaki gelişmeler ve hedef moleküllerin yapılarının yüklü olduğu kütüphanelerin ulaşılabilir olması, ilaç tasarımında molekül tasarlanması, sentezi ve hücre çalışmaları yapılması gibi birçok adımın sanal ortamda yapılabilmesine imkân vermiştir. Bu kolaylıklar ülkemizde yeni bir ilaç tasarlama yapabilme ve dünyada hızlı bir rekabetin olduğu ilaç üretimine katılabilme imkânını artırmıştır. Biz karşılanmamış ihtiyacın olduğu AML de Gilteritinib dirençli FLT3 mutasyonuna da etkili bir ilaç geliştirme çalıştık. Başka ilaçlarda benzer yollarla geliştirilebilir.

FLT inhibitörlerinin geliştirilmesi adım adım olmuştur.

Birinci Nesil FLT3 İnhibitörlerinden Sorafenib ve Midostaurin, FLT3 dışında c-Kit, VEGFR, PDGFR gibi diğer birçok tirozin kinazı da inhibe ederler. Hedefe özgü oluşları, seçicilikleri ve güçleri azdır.

İkinci Nesil FLT3 İnhibitörlerinden Gilteritinib hem ITD hem TKD mutasyonlarını hedefler. FLT3 ün ATP cebini hedefler. Güçlü bir Tip I inhibitördür. Nüks/dirençli AML'de monoterapi onayı vardır. Crenolanib de bu grupta çalışmaları devam eden bir ilaçtır. Quizartinib TKD mutasyonlarında etkilidir. Yeni tanı ve nüks vakalarda kullanımı onaylanmıştır.

FLT3 F691L mutant hastalar bütün bu ilaçlara dirençlidir. Bu mutasyona da etkili fakat c-Kit gibi hedef dışı tirozin kinazlara etkisinin önlenmiş olduğu hedefe yönelik yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Biz, yeni bir molekül tasarımını yapay zekâ araçları ile yaptık. Kullanılan yapay zeka araçlarının uygulanması ile ilgili bilginin yaygınlaşması ülkemizde ilaç geliştirme imkanlarını artıracaktır. Bizim sunumumuzun yapay zeka araçları ile ilaç geliştirmeye ilgiyi artıracağını ve bu alanda çalışacak genç arkadaşlara yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** tedavi, FLT3 inhibitör, akut myeloid lösemi, ilaç geliştirme

**Kaynaklar**

1-Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, Amin K, Bewersdorf JP, Zeidan AM. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Blood Rev. 2022 Mar;52:100905. doi: 10.1016/j.blre.2021.100905. Epub 2021 Nov 3.

2-Solana-Altabella A, Ballesta-López O, Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P.Emerging FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia. Expert Opin Emerg Drugs. 2022 Mar;27(1):1-18. doi: 10.1080/14728214.2021.2009800. Epub 2022 Jan 25.

## Erişkin Akut Lösemiler

### TP-23 Referans Numarası : 601

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### AML'DE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ÖNCESİ SİSTEMİK İNFLAMASYON: MODİFİYE GLASGOW PROGNOSTİK SKORUNUN ERKEN KLİNİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

**Özgün Önder[2], Ali Ahadzade[1], Tuğrul Elverdi[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Akut miyeloid lösemide (AML) yoğun indüksiyon kemoterapisi sonrası erken mortalite ve yoğun bakım gereksinimi; hastalık biyolojisinin yanı sıra hastanın başlangıçtaki performans durumu, komorbiditeleri, enfeksiyon ve sistemik inflamasyon yükü ile ilişkilidir. Bununla birlikte, rutin laboratuvar parametrelerinden elde edilen inflamasyon indekslerinin erken klinik sonuçları öngörmedeki yeri net değildir.

Bu çalışmada, yoğun indüksiyon kemoterapisi uygulanan AML hastalarında farklı inflamasyon temelli prognostik indekslerin erken klinik sonuçları öngörme performanslarının birbirleriyle karşılaştırılması ve hangi göstergelerin klinik açıdan en güçlü prognostik sinyali taşıdığının araştırılması amaçlandı. Bu kapsamda Ferritin/Albümin Oranı (FAR), modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), CRP/Albümin oranı ve fibrinojen-albümin temelli göstergeler değerlendirildi.

**Yöntem:** Yoğun indüksiyon kemoterapisi alan 34 AML hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı anındaki FAR, mGPS, NLR, PLR, SII, CRP/Albümin oranı ve CRP × Fibrinojen/Albümin oranı hesaplandı; ayrıca ferritin, CRP, albümin, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit ve hemoglobin değerleri analiz edildi.

Primer klinik sonlanımlar indüksiyon sonrası mortalite, hastane yatışı gerektiren ağır enfeksiyon ve YBÜ yatışı olarak belirlendi. Transfüzyon gereksinimi ve febril nötropeni sıklığı ikincil klinik sonlanımlar olarak değerlendirildi.

İkincil klinik sonlanımlarda Mann–Whitney U testi ve ROC analizi; ordinal değişkenlerde Spearman korelasyonu kullanıldı. Mortalite, ağır enfeksiyon

ve YBÜ yatışı için yaş ve ELN risk grubuna göre düzeltilmiş çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Çoklu karşılaştırmaların etkisini değerlendirmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

**Sonuçlar:** mGPS arttıkça mortalitede belirgin ve kademeli artış izlendi. Benzer şekilde tanı anındaki mGPS, YBÜ gereksinimi ile de güçlü ilişki gösterdi (p=0,0001; AUC=0,91).

Gerçekleştirilen 112 ikili karşılaştırma için uygulanan Bonferroni düzeltmesi sonrasında istatistiksel anlamlılığını koruyan tek ilişki mGPS ile mortalite arasındaki ilişkiydi.

Yaş, mGPS'ten bağımsız olarak mortalite ve YBÜ yatışı ile güçlü ilişki gösterdi.

Değerlendirilen inflamasyon belirteçlerinin yanı sıra, tanı anı yaş da erken klinik sonuçlarla güçlü ilişki gösterdi. Sağ kalan hastalarda medyan yaş 44 iken eksitus olan hastalarda 72 idi (p=0,0016; AUC=0,84). Benzer şekilde YBÜ yatışı olmayan hastalarda medyan yaş 50, YBÜ yatışı olan hastalarda ise 71 olarak saptandı (p=0,0049; AUC=0,81). Ağır enfeksiyon ile ilişki istatistiksel anlamlılık sınırında kaldı (p=0,092).

mGPS ve yaşın birlikte yer aldığı çok değişkenli lojistik regresyon modelinde mGPS bağımsız prognostik değerini korudu (OR=9,25; %95 GA 1,68–50,87; p=0,011); yaşın etkisi ise bu modelde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,103), ancak etkinin yönü ve büyüklüğü değişmedi.

FAR ve fibrinojen-albümin temelli göstergeler beklenen prognostik performansı göstermedi

Çalışmanın başlangıç hipotezlerinden biri olan FAR, mortalite (p=0,818; AUC=0,53), ağır enfeksiyon (p=0,466) ve YBÜ yatışı (p=0,831) açısından anlamlı ayırt edicilik göstermedi.

FAR'ın tanı anından 7. ve 14. güne kadar olan dinamik değişimi de klinik sonuçlarla ilişkili değildi (Friedman $\chi^2$=0,961; p=0,619). FAR'ın incelenen klinik sonuçlar içerisindeki göreceli olarak en belirgin ilişkisi febril nötropeni sıklığı ile olmakla birlikte, bu ilişki de istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Spearman ρ=0,34; p=0,057).

Ağır enfeksiyon gelişiminde CRP, fibrinojen, sedimentasyon, CRP/Albümin ve CRP × Fibrinojen/Albümin gibi akut faz yanıtını yansıtan parametreler daha belirgin ilişkiler gösterirken, mGPS özellikle mortalite ve YBÜ gereksinimi ile ilişkiliydi.

Albümin ile transfüzyon gereksinimi arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı (Spearman ρ=-0,48; p=0,006). NLR ise erken klinik sonuçların öngörülmesinde belirgin prognostik performans göstermedi.

**Tartışma:** Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, çok sayıda inflamatuvar indeks içerisinde mGPS'nin mortalite ile güçlü ve basamaklı bir ilişki göstermesidir. mGPS=0 grubunda %7,1 olan mortalitenin mGPS=1 grubunda %30'a ve mGPS=2 grubunda %100'e ulaşması ve mortaliteyi ayırt etme performansının yüksek bulunması (AUC=0,91), skorun yoğun indüksiyon öncesinde yüksek riskli hastaların tanımlanmasında potansiyel bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

Yaş da tek başına mortalite ve YBÜ yatışı ile güçlü ilişkili bulunmuş olup (sırasıyla AUC=0,84 ve AUC=0,81), bu bulgu ileri yaşın indüksiyon sonrası kötü sonuçlar için bilinen bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır. mGPS ve yaşın birlikte yer aldığı modelde mGPS'nin etkisinin korunması (OR=9,25; p=0,011), mGPS'nin bu kohortta yaştan bağımsız ek prognostik bilgi taşıyabileceğini düşündürmektedir; ancak örneklem küçüklüğü nedeniyle bu bulgu dikkatli yorumlanmalıdır.

Bununla birlikte, mGPS'nin temel bileşenlerinin yüksek CRP ve düşük albümin olması nedeniyle bu ilişkinin özgün bir biyolojik prognostik etkiden mi, yoksa başlangıçta zaten klinik olarak daha ağır olan hastaların tanımlanmasından mı kaynaklandığı mevcut veri ile kesin olarak ayırt edilememektedir.

Yaş ve ELN risk grubuna göre düzeltilmiş analizler gerçekleştirilmiş olmakla birlikte, başlangıç enfeksiyonu, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), lökositoz ve komorbidite yükü gibi erken mortaliteyi etkileyebilecek klinik değişkenlerin sistematik olarak değerlendirilememesi, mGPS'nin bu faktörlerden bağımsız prognostik katkısı konusunda kesin çıkarım yapılmasını engellemektedir.

Ferritin temelli FAR'ın mortalite ve YBÜ yatışını öngörmemesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, AML'de ferritin düzeyinin inflamasyon dışında hastalık yükü, hücresel turnover, transfüzyon öyküsü ve demir metabolizması gibi çok sayıda faktörden etkilenmesinin prognostik özgüllüğünü azaltabileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde, fibrinojen ve fibrinojen-albümin temelli göstergelerin mGPS'ye benzer bir prognostik performans göstermemesi de dikkat çekicidir. Fibrinojen akut faz yanıtının bir göstergesi olmakla birlikte, tüketim koagülopatisinde azalabilmesi nedeniyle AML'de inflamasyon ve koagülasyon aktivasyonundan karşıt yönlerde etkilenebilir. Bu durum fibrinojen temelli göstergelerin prognostik sinyalini zayıflatmış olabilir. Bununla birlikte, çalışmada DIC varlığı sistematik olarak değerlendirilmediğinden, fibrinojen veya fibrinojen-albümin temelli indekslerin sonuçları DIC'nin prognostik etkisinin doğrudan bir değerlendirmesi olarak yorumlanamaz.

NLR gibi periferik hücre sayılarına dayalı indekslerin AML'deki prognostik değerinin sınırlı olması da biyolojik olarak anlaşılabilir bir bulgudur. AML'de nötrofil, lenfosit ve toplam lökosit sayıları yalnızca konak inflamatuvar yanıtını değil, doğrudan hematolojik malignitenin kendisini ve kemik iliği yetmezliğini de yansıtmaktadır. Bu nedenle solid tümörlerde kullanılan hücre sayımı temelli inflamasyon indekslerinin AML'ye doğrudan aktarılması sınırlı olabilir.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, FAR, fibrinojen-albümin temelli göstergeler ve NLR gibi alternatif inflamasyon indekslerinin aksine mGPS'nin belirgin biçimde öne çıkması, AML'de erken klinik kötüleşmenin yalnızca tek bir inflamatuvar parametre veya hücre sayımı ile değil, CRP yüksekliği ile hipoalbümineminin birlikteliğinin tanımladığı sistemik fenotiple daha güçlü ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Kısıtlılıklar:** Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarım, küçük örneklem büyüklüğü (n=34), bazı değişkenlerde eksik veri bulunması ve çok sayıda karşılaştırma yapılmasıdır. Toplam 112 ikili karşılaştırmanın gerçekleştirilmiş olması tip I hata riskini artırdığından Bonferroni düzeltmesi uygulanmış; mGPS-mortalite ilişkisi dışındaki nominal anlamlı sonuçların çoklu test düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumadığı dikkate alınmıştır.

Daha önemlisi, DIC varlığı, tanı/yatış sırasında dokümante enfeksiyon, başlangıç lökosit sayısı, komorbidite yükü ve diğer başlangıç klinik kötü-risk göstergelerinin sistematik olarak analiz edilememesi, mGPS'nin bu bilinen risk faktörlerinden bağımsız prognostik katkısının değerlendirilmesini engellemektedir.

**Sonuç:** Yoğun indüksiyon kemoterapisi uygulanan AML hastalarında değerlendirilen inflamasyon göstergeleri içerisinde mGPS, erken mortalite ve YBÜ gereksinimi ile en güçlü ve tutarlı ilişkiyi gösteren parametre olarak öne çıkmıştır. Buna karşılık FAR, fibrinojen-albümin temelli göstergeler ve NLR belirgin ve tutarlı prognostik değer göstermemiştir.

Yaş da mortalite ve YBÜ yatışı ile güçlü ilişkili bulundu ve çok değişkenli modelde mGPS'in etkisi yaştan bağımsız olarak devam etti (OR=9,25; p=0,011).

mGPS, mortalite açısından yüksek ayırt edici performans (AUC=0,91) ve skor kategorileri boyunca çarpıcı bir mortalite gradyanı (%7,1 → %30 → %100) göstermiştir.

mGPS'nin klinik önemi, yalnızca yüksek CRP ve düşük albümin birlikteliğinin kötü prognozla ilişkisini göstermesinden ziyade, rutin olarak elde edilen iki laboratuvar parametresiyle indüksiyon başlangıcında yüksek riskli bir hasta fenotipini tanımlayabilme potansiyelinde olabilir.

Bununla birlikte, mGPS'nin yaş, enfeksiyon, DIC, lökositoz, komorbidite ve performans durumu gibi yerleşik klinik erken mortalite belirleyicilerinin ötesinde bağımsız ve ek prognostik bilgi sağlayıp sağlamadığı, daha geniş ve klinik değişkenler açısından ayrıntılı kohortlarda doğrulanmalıdır.

**Ana Mesaj:** mGPS, AML'de "yeni bir risk faktörü" olmaktan çok, indüksiyon başlangıcındaki yüksek-risk klinik fenotipin kolay ulaşılabilir bir biyobelirteci olabilir. FAR, fibrinojen-albümin ve hücre sayımı temelli indekslerin aynı prognostik sinyali göstermemesi ise mGPS bulgusunu dikkat çekici kılmaktadır. Asıl klinik soru, mGPS'nin yaş dahil bilinen erken mortalite risk faktörlerinin ötesinde ek prognostik bilgi sağlayıp sağlamadığıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi,mGPS skoru,ferritin/albümin oranı,crp,albümin,fibrinojen

**Kaynaklar**

Berger MD, Heini AD, Seipel K, ve ark. "Simple acute phase protein score to predict long-term survival in patients with acute myeloid leukemia." Annals of Hematology / ilgili yayın kaydı, 2019.

Prognostic significance of the CFA ratio for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A multicenter retrospective çalışması. Hematological Oncology, 2023. Senjo H, Onozawa M, Hidaka D, et al.

"High CRP-albumin ratio predicts poor prognosis in transplant ineligible elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia." çalışması. Scientific Reports, 2022. çalışması

**Tablo 1.** Hasta Özellikleri ve Sonuçlar

| | |
|---|---|
| TOPLAM HASTA | 34 |
| YAŞ,MEDYAN | 53 YIL |
| KADIN | 22(%64.7) |
| ERKEK | 12(%35.3) |
| ECOG 0 | 2 (%5,9) |
| ECOG 1 | 25 (%73,5) |
| ECOG 2 | 7 (%20,6) |
| De novo AML* | 27 |
| Sekonder AML* | 5 |
| ELN düşük risk* | 11 |
| ELN orta risk* | 15 |
| ELN yüksek risk* | 7 |
| Moleküler/sitogenetik anomali | 20 |
| İndüksiyon sonrası mortalite | 13/34 (%38,2) |
| Hastane yatışı gerektiren ağır enfeksiyon | 19/34 (%55,9) |
| YBÜ yatışı | 12/34 (%35,3) |
| İndüksiyon sonrası sağkalım | 21/34(%61.7) |

**Tablo 2.** mGPS Mortalite

| | |
|---|---|
| 0 | 1/14 (%7,1) |
| 1 | 3/10 (%30,0) |
| 2 | 9/9 (%100) |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-24** **Referans Numarası : 445**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI LENALİDOMİD İDAMESİNDE TOKSİSİTE VE TEDAVİ SÜREKLİLİĞİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Mustafa Kağan Erener[1], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Guldana Zulfaliyeva[2], Samet Abacı[3], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen İbiş[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Biyometri Ve Genetik Anabilim Dalı*

**Giriş:** Multipl miyelom (MM) için günümüzde kabul edilen tedavi yaklaşımı, uygun hastalarda üçlü ilaç kombinasyonlarından oluşan indüksiyon tedavisinin ardından, otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanması ve sonrasında, öncesinde konsolidasyon uygulanmış olsun veya olmasın, uygun idame tedaviyi içerir. Otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası lenalidomid idamesi, multipl miyelomda progresyonsuz sağkalımı uzatan standart yaklaşımlardan biridir ve çoğunlukla progresyon veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülür. Bununla birlikte, idame sırasında doz azaltımı ve tedaviye ara vermelerin hastalığın seyri üzerindeki etkisini değerlendiren veriler sınırlıdır. Bu tek merkezli çalışmada, lenalidomid idamesinde tedavi maruziyeti, yan etki, doz/tedavi kesintileri ve idame yaklaşımının tedavi sürekliliği ile ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

**Yöntem:** 2022-2026 yılları arasında tek merkezde OKHN uygulanmış multipl miyelom hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. İdame tipi iki grupta incelendi [lenalidomid monoterapisi (Len Mono) veya lenalidomid + proteazom inhibitörü (Len+Pİ)]. Lenalidomid maruziyeti, her bir aylık tedavi süresini temsil eden ilaç kutusu/döngü sayısı üzerinden değerlendirildi. Tedavi döngüleri/kutu sayısı, yan etki, tedaviye ara verme veya tedaviyi sonlandırma, hastalık progresyon durumları elektronik kayıtlar ve hasta dosyalarından elde edildi. Elde edilen veriler hem hasta sayısı üzerinden hem de kullanılan tedavi döngüsü üzerinden değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 41 hasta değerlendirildi [Len Mono: n=30 (%73,2); Len+Pİ: n=11 (%26,8)]. Tanı anındaki ortalama yaş 59,0 ± 7,67 yıl, ortalama idame maruziyeti 14,8 ± 7,52 kutu/döngü (aralık 3-24) idi. Lenalidomid dozları kutu/döngü düzeyinde değerlendirildiğinde toplam 607 kayıt mevcuttu; bunların %66,7'si Len Mono, %33,3'ü Len+Pİ gruplarına aitti. Kutu düzeyindeki kayıtların %33,3'ünde yan etki gözlenmiş, %7,6'sında tedavi kesilmişti. Hasta düzeyinde ise Len Mono grubunda 17/30 (%56,7), Len+Pİ grubunda 5/11 (%45,5) hastada tedavi kesildiği gözlendi. (Tablo-1, Tablo-4)

Yan etki kaydı bulunan döngülerde tedavi kesilmesi, yan etki kaydı bulunmayan döngülere göre daha sıktı (%19,3'e karşı %1,7; p<0,001) (Tablo-2). Ancak bu karşılaştırma aynı hastaya ait tekrarlayan döngüleri içerdiğinden, hasta içi korelasyon gözetilmeden nedensel bir ilişki olarak yorumlanmadı. Zamana bağlı kovaryatlı Cox modelinde kümülatif doz ile yan etki riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (HR 1,0005; %95 GA 1,0001-1,0010; p=0,028) (Tablo-3); idame tipi ve cinsiyet ise istatiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. İlk yan etkilerin %55,9'u (19/34) ilk kutu/döngüde ortaya çıktı; daha sonraki yan etkiler en sık 3. döngüde görüldü. Bu bulgu, toksisiteye bağlı doz düzenlemelerinin özellikle erken tedavi döneminde yoğunlaştığını düşündürmektedir. (Şekil-1)

Şekil-2 ve 3'te sonlanım noktası olarak ilaç kesilmesinin kullanıldığı Kaplan-Meier analizi sunulmuştur. Grafikte gösterilen log-rank testi sonucuna göre (p=0,046), idame tipine göre ilaç kesilmeme olasılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tanımlayıcı veriler incelendiğinde (Tablo-4), Len Mono grubunda ilaç kesilme oranının (%56,7) Len+Pİ grubuna kıyasla (%45,5) daha yüksek olduğu görülmekte olup, bu fark Kaplan-Meier eğrileri üzerinde de görsel olarak yansımaktadır.

**Tartışma:** Gerçek yaşam ve randomize çalışma verileri, lenalidomid idamesinde doz modifikasyonlarının istisna değil, tedavinin doğal bir parçası olduğunu göstermektedir. İdame lenalidomid tedavisi, MM hastalarının progresyonsuz sağkalımında iyileşme sağlamış olsa da idame tedavi altında yan etki ve hastalık progresyonu sık görülmektedir ve optimal tedavi yaklaşımında rehberlik edecek veriler sınırlıdır. Myeloma XI çalışmasında hastaların %69'unda doz modifikasyonu yapılmış; tedaviyi bırakanların %28'inde neden yan etki, %54'ünde ise progresyon veya ölüm bildirilmiştir (1).

Danimarka ulusal gerçek yaşam kohortunda ise lenalidomid alan hastaların %37,5'inde doz azaltımı yapılmış, tedaviyi bırakma oranı ilk 12 ayda %34,5 ve toplam takipte %52,3 olarak bildirilmiştir. Tedaviyi bırakmanın en sık nedeni toksisite (%51,7) olmuş; 6 ve 12 aylık landmark analizlerinde erken tedavi kesilmesinin PFS veya OS üzerinde anlamlı olumsuz etkisi gösterilememiştir (2). Bir diğer post-OKHN gerçek yaşam verisinde lenalidomid idamesinin yan etki nedeniyle bırakılma oranı yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir (3).

Çalışmamızda 607 tedavi döngüsünün %33,3'ünde yan etki, %7,6'sında ilaç kesilmesi kaydedilmiş; hasta düzeyinde ise 41 hastanın 34'ünde (%82,9) takip sırasında en az bir yan etki gelişmiştir. Bu bulgular, idame lenalidomid tedavisinde uzun süreli takip sırasında hastaların önemli bir bölümünde en az bir toksisite olayının ortaya çıktığını göstermektedir. Bununla birlikte, döngü düzeyindeki yan etki sıklığı ile hasta düzeyindeki en az bir yan etki görülme oranının farklı analiz birimlerini temsil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle %33,3 ve %82,9 oranlarının birbirleriyle doğrudan karşılaştırılması uygun değildir. Ayrıca yan etki bulunan döngülerde tedavi kesilmesinin daha sık olması (%19,3'e karşı %1,7), toksisitenin tedavi sürekliliğini etkileyen önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda yan etkilerin %55,9'unun ilk tedavi döngüsünde ortaya çıkması ise doz düzenlemeleri ve tedavi kesintilerinin özellikle erken dönemde önem kazanabileceğine işaret etmektedir.

İlaç maruziyetinin tedavi etkinliği üzerindeki etkisine ilişkin veriler daha sınırlıdır. Transplant sonrası idameye özgü olmamakla birlikte, lenalidomid-deksametazon alan hastaların landmark analizinde ilk 12 ay içinde doz azaltımı yapılanlarda median PFS 28 ay iken, ≥12 ay tam doz tedaviden sonra doz azaltımı yapılanlarda median PFS'ye ulaşılamamıştır (4). Bu bulgu, doz azaltımının kendisinden çok hangi dönemde ve ne kadar ilaç maruziyetinden sonra yapıldığının önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Yan etki tipleri incelendiğinde CALGB 100104 ve IFM 2005-02 gibi temel çalışmalarda lenalidomid idamesinin plasebo veya gözleme kıyasla daha yüksek hematolojik toksisite ile ilişkili olduğu, ancak uygun doz

modifikasyonları ve destek tedavileri ile hastaların önemli bir bölümünde tedavinin sürdürülebildiği gösterilmiştir (5-6). Benzer şekilde Myeloma XI çalışmasında lenalidomid idamesi sırasında hematolojik toksisiteler önemli bir klinik sorun olarak öne çıkmış, özellikle nötropeni tedavi yönetiminde doz azaltımı veya geçici tedavi kesintisini gerektiren başlıca nedenlerden biri olmuştur. Çalışmamızda yan etkilerin tür ve dereceleri sınıflandırılmış olup randomize çalışmalar ve gerçek yaşam verilerinde bildirilen uzun dönem toksisite yükü ile genel olarak uyumludur.

Çalışmamızda lenalidomid monoterapisi alan hastalarda tedavi kesilmesi Len+Pİ grubuna göre daha sık bulunmuş (%56,7'ye karşı %45,5) ve ilaç kesilmeme olasılığı açısından gruplar arasında fark saptanmıştır (log-rank p=0,046). Ancak Len+Pİ grubundaki hasta sayısının düşük olması ve tedavi seçiminin randomize olmaması nedeniyle bu bulgu kombinasyon tedavisinin daha iyi tolere edildiği şeklinde yorumlanmamalıdır.

Sonuç olarak, lenalidomid idamesinde toksisite ve buna bağlı tedavi modifikasyonları sık görülmekte ve özellikle tedavinin erken döneminde yoğunlaşmaktadır. Bulgularımız, tedavi sürekliliğinin yalnızca kullanılan döngü sayısı ile değil, kümülatif ilaç maruziyeti ve tedavi kesintileri ile birlikte değerlendirilmesinin klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş hasta serilerinde doz yoğunluğu, kümülatif doz ve tedaviye ara verilen sürelerin progresyon ve sağkalım üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi bu ilişkinin daha iyi tanımlanmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Lenalidomid, Multipl Miyelom, Kök Hücre Nakli, Otolog Nakil, İdame Tedavi, Tedavi Sonuçları, Yan Etki

**Kaynaklar**

1. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:57-73.
2. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: a retrospective, real-world study. eJ Haem. 2024;5:316-324.
3. Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, et al. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. Blood Adv. 2018;2:1608-1615.
4. Dimopoulos MA, Hussein M, Swern AS, et al. Impact of lenalidomide dose on progression-free survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2011;25:1620-1626.
5. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, 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.
6. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02 trial. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.

Tablo 1 – Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

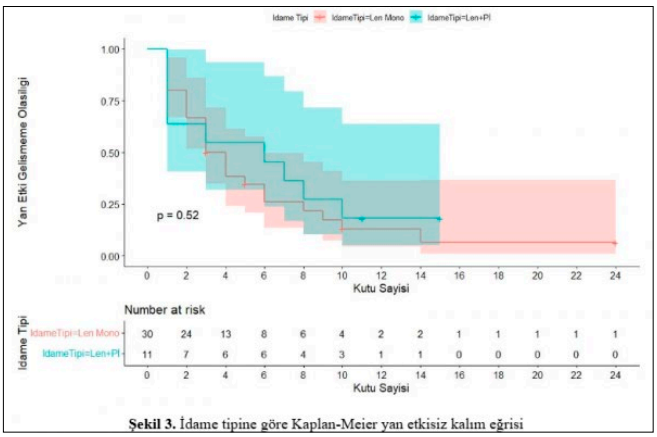
| Değişken | Kategori | n | % |
|---|---|---|---|
| Cinsiyet | Erkek | 354 | 58,3 |
| | Kadın | 253 | 41,7 |
| İdame Tipi | Len Mono | 405 | 66,7 |
| | Len + Pi | 202 | 33,3 |
| Yan Etki | Var | 202 | 33,3 |
| | Yok | 405 | 66,7 |
| İlaç Kesilmesi | Evet | 46 | 7,6 |
| | Hayır | 561 | 92,4 |

Tablo 2. Yan Etki Durumuna Göre İlaç Kesilme Dağılımı

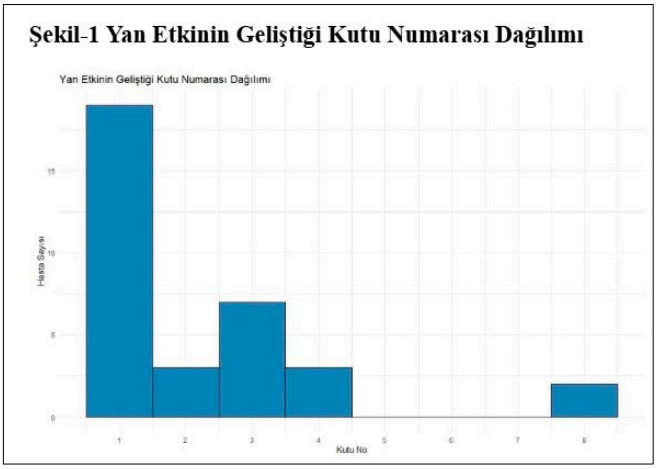
| Yan Etki | İlaç Kesilmedi | İlaç Kesildi | Toplam | χ2 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Yok | 398 (98,3) | 7 (1,7) | 405 | 59,462 | <0,001 |
| Var | 163 (80,7) | 39 (19,3) | 202 | | |
| Toplam | 561 | 46 | 607 | | |

**Tablo-3 Zamana Bağlı Kovaryatlı Cox Regresyon Modeli Sonuçları (n=208, olay=34)**

| Değişken | HR | %95 GA | Robust SH | z | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Kümülatif Doz | 1,0005 | 1,0001-1,0010 | 0,000245 | 2,203 | 0,028 |
| İdame Tipi (Len+pi vs Len Mono) | 0,9779 | 0,535-1,793 | 0,309 | -0,068 | 0,946 |
| Cinsiyet (Kadın vs Erkek) | 1,050 | 0,601-1,836 | 0,285 | 0,172 | 0,864 |
| Model uyum istatistikleri: Concordance = 0.566 (SH = 0.047); Likelihood oran test $\chi^2$=1.27, df=3, p=0.7; Wald test $\chi^2$=4.94, df=3, p=0.2; Robust skor testi $\chi^2$=2.42, p=0.5. | | | | | |

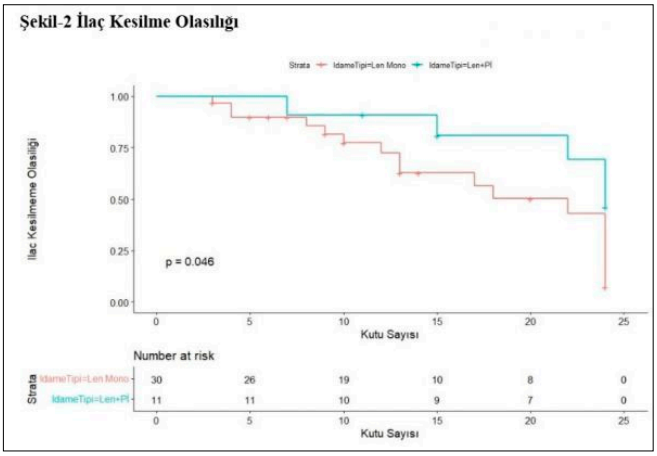



**Şekil 3.** İdame tipine göre Kaplan-Meier yan etkisiz kalım eğrisi




**Tablo-4 İdame Tipine Göre İlaç Kesilme Durumu**

| İdame Tipi | Kesilmedi | Kesildi |
|---|---|---|
| Len Mono | 13 | 17 (56,7) |
| Len+Pi | 6 | 5 (45,5) |



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**TP-26** **Referans Numarası : 84**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA SELİNEKSOR TEDAVİSİNDE DOZ MODİFİKASYONLARININ BELİRLEYİCİLERİ VE KLİNİK ETKİLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

**Esra Pirinççi[1], Nida Akgül[2], Etem Özkaya[3], Vehbi Demircan[1], Cihan Ural[2], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]**

*[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır*
*[2]Tc. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Van*
*[3]Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mardin*

**Giriş ve Amaç:** Relaps/refrakter multipl myelomda (RRMM), ardışık tedaviler sonrası gelişen çoklu ilaç yanıtsızlığı tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Selineksor, exportin-1 (XPO1) inhibisyonu yolu ile antikanser etkisini gösteren oral selektif nükleer eksport inhibitörüdür. Ancak özellikle trombositopeni, gastrointestinal toksisiteler, anoreksi ve halsizlik nedenli doz azaltımı, gecikmesi veya tedavi kesintileri gerekebilmektedir. Gerçek yaşam verilerinde ajanın etkinlik ve güvenliği bildirilmiştir ancak doz ayarlamalarının belirleyicileri ve klinik sonuçlara etkisine ilişkin veriler daha sınırlıdır. Çalışmamızda iki merkezde selineksor bazlı tedavi alan RRMM hastalarında doz ayarlamalarının sıklığı ve nedenleri ile tedavi ayarlamalarıyla ilgili klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu üç merkezli gerçek yaşam çalışmasına RRMM nedeniyle selineksor bazlı tedavi alan toplam 13 hasta dahil edildi. Hastaların 9'u Dicle Üniversitesi'nde ve Kızıltepe Devlet Hastanesi'nde, 4'ü Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde takip edilmişti. Demografik ve hastalık özellikleri, önceki tedavi basamakları, otolog kök hücre nakli öyküsü, refrakterlik durumu, selineksor kombinasyonu ve dozu, doz azaltımı, doz atlanması, hematolojik ve nonhematolojik toksisiteler, destek tedavileri ve en iyi tedavi yanıtı retrospektif olarak değerlendirildi.

Erken relatif doz yoğunluğu (RDI), tedavinin ilk sekiz haftasında alınan toplam selineksor dozunun aynı dönemde planlanan toplam doza oranı olarak hesaplandı ve ≥%75 ile <%75 olarak kategorize edildi. Erken progresyonun RDI'yi düşürebilmesi nedeniyle RDI analizleri keşifsel olarak değerlendirildi. Başlangıç nütrisyonel durumu Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRI) ve Prognostik Nütrisyonel İndeksi (PNI) ile, erken kilo değişimi ise başlangıç ve ikinci siklus ağırlıkları arasındaki değişimle değerlendirildi.

Başlangıç dozunun merkez ile tamamen örtüşmesi nedeniyle 80 ve 100 mg grupları arasında bağımsız doz etkisini değerlendirmeye yönelik nedensel karşılaştırma yapılmadı. Sürekli değişkenler medyan ve dağılım ölçüleriyle, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher kesin testi, sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle çok değişkenli analiz yapılmadı; alt grup analizleri keşifsel olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 13 hastanın medyan yaşı 59 yıl (39–74) olup 9'u erkekti. Hastalar medyan 3 (1–5) önceki tedavi basamağı almıştı ve tüm hastalarda otolog kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. Yedi hasta (%53,8) triple-class refrakter, iki hasta (%15,4) penta-class refrakterdi.

6 hastada (%46,2) en az bir doz azaltımı yapılırken, doz azaltımı ve/veya doz atlanması toplam 9 hastada (%69,2) görüldü. Grade 3–4 trombositopeni 7/13 (%53,8), nötropeni 2/13 (%15,4) ve anemi 3/13 (%23,1) hastada gelişti. Beş hastada (%38,5) trombosit transfüzyonu ve/veya TPO-reseptör agonisti (TPO-RA) desteği gerekti. Grade ≥2 halsizlik 9/13 (%69,2) hastada izlendi.

Doz azaltımı yapılan hastalarda objektif yanıt oranı 5/6 (%83,3), doz azaltımı yapılmayanlarda 5/7 (%71,4) olup aradaki fark anlamlı değildi (p=1,00). Grade 3–4 trombositopeni gelişen hastalarda başlangıç trombosit sayısı daha düşük olma eğilimindeydi [medyan $58\times10^9$/L'ye karşı $122,5\times10^9$/L; p=0,073]. Grade 3–4 trombositopeni gelişen 7 hastanın 5'inde TPO-RA desteği gerekirken, trombositopeni gelişmeyen 6 hastanın hiçbirinde destek gereksinimi olmadı (p=0,021). Trombositopeni, doz azaltımı veya tedavi kesintisine yol açan en sık toksisiteydi.

İkinci siklus ağırlık verisi bulunan 12 hastanın 9'unda (%75) kilo kaybı izlendi; medyan kilo değişimi yaklaşık %2,9 olup 5 hastada (%41,7) ≥%5 kilo kaybı vardı. GNRI ve PNI ile doz modifikasyonu veya tedavi yanıtı arasında tutarlı bir ilişki saptanmadı.

Keşifsel RDI analizinde RDI ≥%75 olan 9 hastanın tamamında objektif yanıt elde edilirken, RDI <%75 olan 4 hastanın yalnızca birinde yanıt elde edildi (%100'e karşı %25; p=0,014). Bununla birlikte erken progresyonun düşük RDI'ye yol açabilmesi nedeniyle bu ilişki nedensel veya prediktif olarak yorumlanmadı.

**Tartışma:** Exportin-1 (XPO1) inhibisyonu yoluyla antineoplastik etki gösteren Selineksor BOSTON ve STORM çalışmaları ile RRMM'da etkinliği kanıtlanmış yeni ajanlardan biridir (1). Çalışmamızda etkinliği izlenen bu ajanın tedavisinde doz modifikasyonlarının sık olduğunu ve trombositopeninin bu değişikliklerin başlıca nedeni olduğu tespit edilmiştir. Bu toksisite paterni, selineksorun klinik çalışma ve gerçek yaşam verileriyle uyumludur. Bir çalışmada selineksorun çoklu tedavi görmüş RRMM'deki klinik aktivitesini değerlendirirken, optimal kullanımda uygun dozlama, kombinasyon seçimi ve toksisite yönetiminin önemini vurgulamıştır (2). Benzer şekilde, 437 hastalık entegre güvenlilik analizinde trombositopeni öne çıkan hematolojik toksisitelerden biri olmuş ve advers olayların önemli bölümünün doz modifikasyonları ve destek tedavileriyle yönetilebildiği gösterilmiştir (3). Serimizde doz azaltımı yapılan hastalarda ORR'nin azalmamış olması, toksisite nedeniyle yapılan uygun doz modifikasyonunun doğrudan etkinlik kaybı anlamına gelmeyebileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada gerçek yaşam serisinde de doz azaltımı sık görülmüş, ancak daha düşük progresyonsuz sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (4). Çalışmamızda ciddi trombositopeni gelişen hastalarda daha düşük başlangıç trombosit değerlerinin gözlenmesi, bazal hematolojik rezervin tolerabilite açısından dikkate alınması gereken bir parametre olabileceğine işaret etmektedir; ancak örneklem büyüklüğü bu bulgunun prediktif olarak yorumlanmasına izin vermemektedir.

Yapılan bir çalışmada erken ve yoğun destek tedavisinin selineksor tolerabilitesi ve klinik sonuçlar üzerinde etkisini göstermiştir (5). Çalışmamız da benzer sonuçlar vermektedir.

RDI ≥%75 grubunda daha yüksek ORR dikkat çekici olmakla birlikte, ilk 8 haftalık RDI erken progresyon nedeniyle tedaviyi sürdüremeyen hastalarda doğal olarak düşük hesaplanabileceğinden ters nedensellik yanlılığı söz konusudur. Bu nedenle RDI bulgusu yalnızca hipotez oluşturucu kabul edilmelidir. İki merkez arasındaki başlangıç dozu ve kullanılan rejim farklılıkları, retrospektif tasarım ve sınırlı hasta sayısı çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Bu iki merkezli gerçek yaşam kohortunda selineksor tedavisinde maksimum dozu sürdürme yaklaşımından ziyade toksisitenin erken tanınması, uygun destek tedavisinin zamanında uygulanması ve bireyselleştirilmiş doz modifikasyonlarıyla tedavi sürekliliğinin sağlanmasının daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Doz azaltımı objektif yanıt kaybıyla ilişkili görünmemiştir. Selineksor doz azaltımı, uygun hastada tedavi başarısızlığı olarak değil, tedavinin sürdürülebilirliğini destekleyen bir yönetim stratejisi olarak ele alınabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myeloma, Selineksor, Trombositopeni

**Kaynaklar**

1. Grosicki S, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in multiple myeloma (BOSTON). Lancet. 2020;396:1563-1573
2. Richter J, et al. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720930629
3. Gavriatopoulou M, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma. Leukemia. 2020;34:2430-2440
4. Kastritis E, et al. Real-world efficacy and toxicity of selinexor. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23:844-849
5. Chari A, et al. Optimal supportive care with selinexor in RRMM. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21:e975-e984

■ Erişkin Akut Lösemiler

**TP-27** **Referans Numarası : 21**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KRONOLOJİK YAŞIN ÖTESİNDE: GENÇ-KIRILGAN VE YAŞLI-FİT PARADOKSUNUN SAĞKALIM VE TEDAVİ KARARLARINA ETKİSİ ÖN ÇALIŞMA RAPORU

**Güzin Oğuz[1], Cavit Mertcan Atçeken[3], Sevgi Işık[2], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*
*[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

**Amaç:** Akut miyeloid lösemide tedavi yoğunluğu sıklıkla kronolojik yaş temelinde belirlenmektedir. Bu çalışmada yaş ve başlangıç ECOG performans durumuna göre tanımlanan klinik fenotiplerin sağkalım ve tedavi seçimi üzerindeki etkisi ile genç-kırılgan/yaşlı-fit paradoksunun değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif kohort çalışmasına APL dışı erişkin AML hastaları dahil edildi. Hastalar yaş (<60/≥60) ve ECOG (0–1/≥2) durumuna göre genç-fit, genç-kırılgan, yaşlı-fit ve yaşlı-kırılgan olarak sınıflandırıldı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Bağımsız prognostik faktörler çok değişkenli Cox regresyonu, yoğun tedavi belirleyicileri lojistik regresyon ile değerlendirildi.

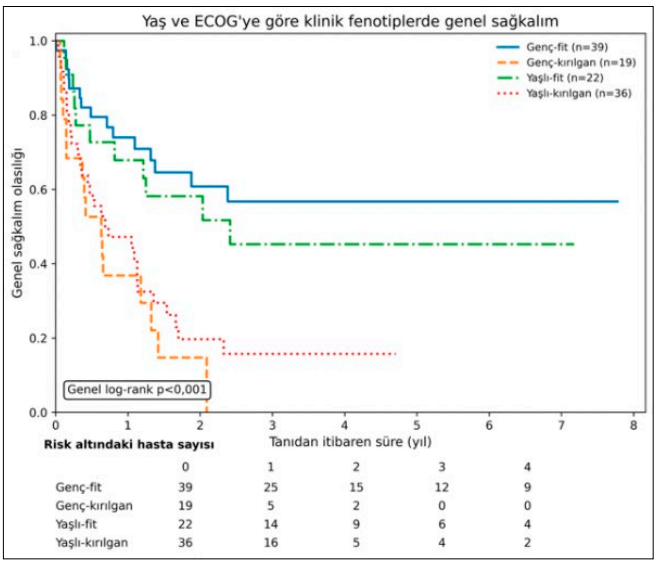
**Bulgular:** Toplam 116 hasta analiz edildi. Ölüm oranları genç-fit, genç-kırılgan, yaşlı-fit ve yaşlı-kırılgan gruplarında sırasıyla %38,5, %84,2, %50,0 ve %80,6 idi. Genç-kırılgan hastalarda medyan genel sağkalım 230 gün, yaşlı-fit hastalarda 882 gün bulundu. Yoğun tedavi oranları sırasıyla %92,3, %78,9, %45,5 ve %16,7 idi. Çok değişkenli analizde ECOG≥2 bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanırken kronolojik yaş bağımsız prognostik anlam taşımadı.

**Sonuç:** Fonksiyonel kırılganlık, kronolojik yaştan daha güçlü prognostik belirleyicidir. Genç-kırılgan hastaların yaşlı-fit hastalardan daha kötü sağkalım göstermesi, AML'de tedavi kararlarının kronolojik yaş yerine fonksiyonel uygunluk temelinde verilmesi gerektiğini desteklemektedir.

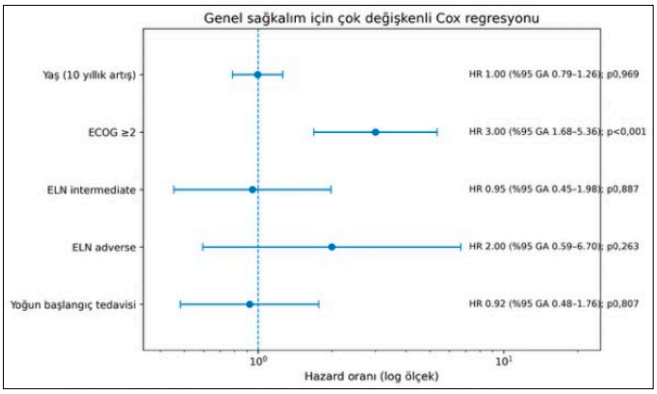
**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, ECOG, fonksiyonel kırılganlık, kronolojik yaş, genel sağkalım, tedavi yoğunluğu

**Kaynaklar**

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations. Blood. 2022;140:1345-1377. *Neden? AML yönetimi ve güncel standart referans.
2. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in AML. Leukemia. 2013;27:997-999. *Neden? "Fitness" kavramının temel referansı.
3. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for AML. Blood. 2013;121:4287-4294. *Neden? Fonksiyonel değerlendirmenin prognoz üzerindeki etkisini gösteren klasik çalışma.
4. Dale W, Klepin HD, Williams GR, et al. ASCO Guideline Update: Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2023;41:4293-4312. *Neden? Güncel ASCO önerileri; fonksiyonel değerlendirme vurgusu.
5. Bhatt VR, et al. Determining treatment tolerance and fitness for intensive chemotherapy in older adults with AML: a call to action. Blood Advances. 2024. *Neden? En güncel "fitness" yaklaşımını özetleyen yayın.
6. Ümit EG, Baysal M, Demir AM. Frailty in patients with acute myeloid leukaemia, conceptual misapprehension of chronological age. Eur J Cancer Care. 2018.




**Şekil 1.** Yaş ve ECOG performans durumuna göre genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri yaş (<60 ve ≥60 yıl) ile ECOG performans durumuna göre oluşturulan dört klinik fenotipin genel sağkalımını göstermektedir. Genç-kırılgan hastalar yaşlı-fit hastalara göre belirgin derecede daha kısa genel sağkalım göstermiştir. Grafik altında risk altındaki hasta sayıları verilmiştir. Genel karşılaştırma log-rank testi ile yapılmıştır.




**Şekil 2.** Çok değişkenli Cox regresyon analizi Forest plot yaş, ECOG performans durumu, ELN risk grubu ve başlangıç tedavi yoğunluğunu içeren çok değişkenli Cox regresyon modelini göstermektedir. Hazard oranları %95 güven aralıkları ile birlikte sunulmuştur. ECOG ≥2 bağımsız kötü prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır.

**Tablo 1.** Klinik fenotiplere göre temel özellikler Tablo; hasta sayısı, yaş dağılımı, ECOG performans durumu, ELN risk grupları, yoğun tedavi oranları, ölüm oranları ve medyan genel sağkalımı özetlemektedir. Bu tablo çalışma kohortunun temel karakteristiklerini göstermektedir

| Özellik | Genç-fit | Genç-kırılgan | Yaşlı-fit | Yaşlı-kırılgan |
|---|---|---|---|---|
| n | 39 | 19 | 22 | 36 |
| Yaş, medyan (ÇAA) | 45 (36–53) | 49 (45–57) | 66 (63–69) | 70 (67–76) |
| ECOG ≥2, n (%) | 0 (0,0) | 19 (100,0) | 0 (0,0) | 36 (100,0) |
| ELN favorable/intermediate/a | 9/28/2 | 1/16/2 | 3/18/1 | 4/32/0 |
| Yoğun tedavi, n (%) | 36 (92,3) | 15 (78,9) | 10 (45,5) | 6 (16,7) |
| Ölüm, n (%) | 15 (38,5) | 16 (84,2) | 11 (50,0) | 29 (80,6) |
| Medyan OS, gün | Ulaşılmadı | 230 | 882 | 250 |

**Tablo 2.** Çok değişkenli Cox regresyon sonuçları Tabloda çok değişkenli Cox regresyon analizine ait hazard oranları, %95 güven aralıkları ve p değerleri sunulmaktadır. Model, yaş, ECOG, ELN risk grubu ve tedavi yoğunluğu için düzeltilmiştir. Bulgular fonksiyonel durumun kronolojik yaştan daha güçlü prognostik belirleyici olduğunu desteklemektedir

| Değişken | HR | %95 GA | p |
|---|---|---|---|
| Yaş (10 yıllık artış) | 1,00 | 0,79–1,26 | 0,969 |
| ECOG ≥2 | 3,00 | 1,68–5,36 | <0,001 |
| ELN intermediate | 0,95 | 0,45–1,98 | 0,887 |
| ELN adverse | 2,00 | 0,59–6,70 | 0,263 |
| Yoğun başlangıç tedavisi | 0,92 | 0,48–1,76 | 0,807 |

## Erişkin Akut Lösemiler

### TP-28 Referans Numarası : 184

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### AKRABA DIŞI VE HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ALICI VE VERİCİ YAŞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

**İrem Eser Sarı[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Çiğdem İlhan[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Aybüke İrem Semizer[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Allojeneik kök hücre naklinde (AKHN) verici yaşı, nakil sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmekte ve genç vericiler öncelikli olarak tercih edilmektedir. Ancak mevcut kanıtlar büyük ölçüde HLA uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillere dayanmaktadır. Bu çalışmada, akraba dışı ve haploidentik nakillerde alıcı ve verici yaşının nakil sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Merkezimizde uyumlu akraba dışı (n=53), uyumsuz akraba dışı (n=61) veya haploidentik (n=53) vericiden AKHN yapılan 167 hasta geriye dönük olarak incelendi. En sık nakil endikasyonları akut miyeloid lösemi (%44,3), akut lenfoblastik lösemi (%12,6), primer miyelofibrozis (%10,8), lenfoma (%10,2) ve miyelodisplastik sendrom (%9) idi. Ortanca alıcı yaşı 50 (18-76), ortanca verici yaşı 31 (8-64) yıl idi. Hastaların %91'ine azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi, %70,7'sine ise nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) uygulandı. Alıcı ve verici yaşının genel sağkalım (GSK), ilerlemesiz sağkalım (İSK), engrafman süresi, akut ve kronik graft versus host hastalığı (GvHH) ve relaps gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirildi.

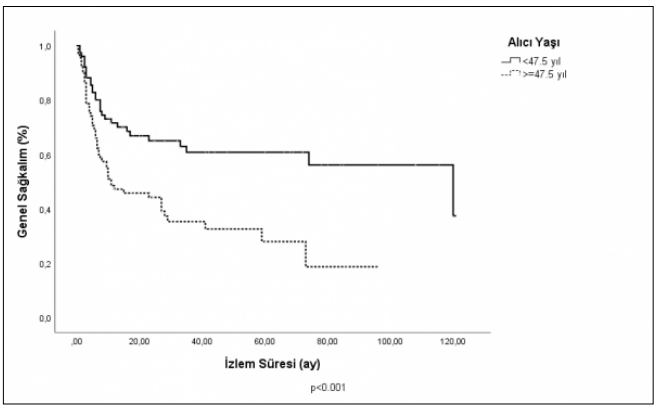
**Bulgular:** Ortanca 12 (0,5-121) aylık izlem sonunda mortalite %50,3, relaps %24, akut GvHH %50,3 ve kronik GvHH %9 oranında saptandı. Nakil sonrası siklofosfamid uygulanan hastalarda GSK olasılığının anlamlı yüksek olduğu gösterildi (%48.3 vs %20.3; p=0.037). Bununla birlikte PTCy kullanımının akut/kronik GvHH veya relaps gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Tek değişkenli analizde alıcı yaşı GSK açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak belirlendi (HR: 1,029; %95 GA: 1,014-1,045; p<0,001). Buna karşılık verici yaşı ile GSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR: 1,002; %95 GA: 0,983-1,022; p=0,848). Alıcı ve verici yaşının birlikte değerlendirildiği çok değişkenli analizde, alıcı yaşının GSK üzerindeki prognostik önemi devam ederken (HR: 1,029; p<0,001), verici yaşının anlamlı bir etkisi saptanmadı (HR: 0,998; %95 GA: 0,979-1,018; p=0,847). Alıcı yaşı için yapılan ROC analizinde anlamlı eşik değer 47,5 yıl olarak belirlendi (AUC: 0,638; p=0,002). Bu eşik değere göre yapılan analizde, ortanca 12 (0,5-121) aylık izlem süresi sonunda genç hasta grubunda GSK olasılığı yaşlı gruba göre anlamlı yüksek saptandı (%37.4 vs %18.6; p<0.001) (Şekil 1). Benzer şekilde, 5-yıllık GSK olasılığı genç hasta grubunda %60,7, yaşlı hasta grubunda ise %27,9 idi (p<0,001). Nakil öncesi hastalık durumunun İSK üzerine anlamlı etkisinin olduğu gösterildi (HR: 1,295; %95 GA: 1,039-1,613; p=0,021). İlerlemesiz sağkalım olasılığı genç hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (%72.4 vs %57.8, p>0.05). Verici yaşının engrafman süresi, akut/kronik GvHH ve relaps gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada, ağırlıklı olarak PTCy temelli GvHH profilaksisi uygulanan akraba dışı ve haploidentik nakillerde verici yaşının nakil sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Buna karşılık alıcı yaşının GSK açısından prognostik önem taşıdığı gösterilmiştir. Bu bulguların daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Allojeneik kök hücre nakli, yaş, haploidentik verici, akraba dışı verici, nakil sonrası siklofosfamid

**Kaynaklar**

1. 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):1049-1056.
2. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. Blood. 2016;127(2):260-267.
3. Mehta RS, Sparapani RA, Kanakry CG, et al. Unrelated Donor Age and Recipient Outcomes After Posttransplant Cyclophosphamide vs Conventional Prophylaxis. JAMA Oncol. 2025;12(1):28-37.
4. Mehta RS, Ramdial J, Marin D, et al. Impact of Donor Age in Haploidentical-Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Matched Unrelated Donor Post-Transplantation Cyclophosphamide Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Transplant Cell Ther. 2023;29(6):383.e1-383.e8.




**Şekil 1.** Alıcı yaşına göre (eşik değer: 47,5 yıl) genel sağkalım olasılığı (%37.4 vs %18.6; p<0.001).

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

### TP-29 Referans Numarası : 602

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### TÜRKİYE'DE HEMATOLOGLARIN MULTİPL MİYELOMADA YÜKSEK VE ULTRA YÜKSEK RİSK TANIMI VE TANDEM OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNA YAKLAŞIMLARI: ULUSAL ANKET ÇALIŞMASI

**Gülkan Özkan[1], Ahmet Kürşat Güneş[2], Ali Hakan Kaya[3], Ali İrfan Emre Tekgündüz[4], Ant Uzay[5], Buğra Sağlam[6], Duygu Avcı[7], Elçin Erdoğan Yücel [8], Elif Birtaş Ateşoğlu[9], Gülten Korkmaz[10], Handan Haydaroğlu Şahin[11], Işık Atagündüz[12], İpek Yönal Hindilerden[13], İstemi Serin[14], Mehmet Sinan Dal[15], Mehmet Yılmaz[16], Mustafa Merter[17], Nurgül Özgür Yurttaş[18], Orhan Kemal Yücel[19], Osman Kara[20], Ömer Ekinci[21], Ömür Gökmen Sevindik[22], Pelin Aytan[23], Sinem Civriz Bozdağ[24], Sinem Namdaroğlu[25], Süreyya Yiğit Kaya[26], Taha Ulutan Kars[27], Tuğrul Elverdi[28], Vildan Özkocaman[29], Ayşe Salihoğlu[28], Güldane Cengiz Seval[30], Meral Beksaç[31]**

*[1]Memorial Şişli Hastanesi , Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[2]Etlik Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[3]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[4]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[5]Atakent Acıbadem Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[6]Medical Point Interntional Hospital, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[7]Adana Başkent Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[8]İzmir Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[9]Yeditepe Üniveritesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[10]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[11]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[12]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi , Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[13]İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[14]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi,erişkin Hematoloji Kliniği*
*[15]Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi,erişkin Hematoloji Kliniği*
*[16]Gaziantep Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[17]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,erişkin Hematoloji Kliniği*
*[18]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Gop Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[19]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[20]Ataşehir Medicana Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[21]Şişli Kolan İnternational Hospital, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[22]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi , Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[23]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[24]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[25]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği*
*[i26]medipol Mega Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kli*
*[i27]konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kli*
*[i28]İ.ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kli*
*[i29]uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kli*
*[i30]ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kli*
*[i31]liv Hospital Ankara, Erişkin Hematoloji Kli*

**Giriş ve Amaç:** Yüksek riskli multipl myelomda (MM) tandem otolog kök hücre transplantasyonunun (OKHT) yararı tartışmalıdır ve kılavuzlar bu yaklaşımı kesin öneri yerine seçilmiş olgularda düşünülebilecek bir seçenek olarak konumlandırmaktadır. Anti-CD38 içeren quadriplet indüksiyon rejimlerinin yaygınlaşmasıyla tandem OKHT'nin güncel yeri tekrar

değerlendirilmesi gereken bir konudur. Bu çalışmada Türkiye'de OKHT yapan merkezlerdeki hematologların risk tanımlama pratikleri, tandem OKHT tercihleri ve uygulama eğilimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel anket çalışması olarak planlandı. Türkiye'de erişkin kemik iliği nakil merkezlerinde (SB kayıtlarına göre toplam 72 merkez) görev yapan hematologlara, Türk Hematoloji Derneği e-posta ağı aracılığıyla çevrimiçi platform (SurveyMonkey®) üzerinden 26 soruluk yapılandırılmış anket iletildi. Ankette merkez özellikleri, sitogenetik değerlendirme yöntemi, risk tanımlama ölçütleri, tandem OKHT endikasyonları, uygulama sıklığı ve 2015–2025 dönemine ait retrospektif hasta sayıları sorgulandı. Otuz üç hematolog anketi yanıtladı. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu.

**Bulgular:** Katılımcı merkezlerin %36,4'ü üniversite hastanesi, %33,3'ü özel üniversite hastanesi, %21,2'si eğitim ve araştırma hastanesi, %9,1'i özel hastane idi. Merkezlerin %42,4'ünde 15 yıldan uzun süredir otolog kök hücre nakli yapılmaktaydı. Yıllık otolog nakil MM hasta sayısı merkezlerin %60,6'sında 21-50, %18,2'sinde 51-75 idi. FISH analizinde CD138 seçilmiş hücre yöntemi merkezlerin yalnızca %39,4'ünde kullanılmaktaydı. Yüksek risk kriteri olarak del(17p)/TP53 mutasyonu katılımcıların tamamı (%100) tarafından, plazma hücreli lösemi %97,0, t(4;14)/t(14;16)/t(14;20) %93,9, gain/amp1q ve ekstramedüller hastalık %81,8, del1p %78,8, indüksiyona PR'dan az yanıt %63,6 ve R-ISS III %57,6 oranında kullanılmaktaydı. "Ultra yüksek riskli myelom" tanımını günlük pratiğinde kullananların oranı %69,7 idi. Merkezlerin %42,4'ünde transplant için değerlendirilen hastaların %11-20'si, %30,3'ünde %1-10'u yüksek riskli MM olarak tanımlandı. Katılımcıların %24,2'si tandem transplantı hiç tercih etmediğini bildirdi. Tandem uygulayanlar arasında en sık tercih edilen grup transplanta uygun tüm yüksek ve ultra yüksek riskli hastalardı (%36,4); bunu ilk nakil sonrası VGPR ve üzeri yanıt alınan yüksek riskli hastalar (%24,2), yalnızca ultra yüksek riskli hastalar (%21,2) ve ekstramedüller hastalığı olanlar (%12,1) izledi. Tandem planlanan hastalarda tercih edilen indüksiyon siklus sayısı %87,5 oranında 4 siklus, iki nakil arası süre %62,5 oranında 3-4 ay idi. İkinci nakil hazırlık rejiminde renal yetmezliği olmayan hastalarda melfalan dozu %59,4 oranında 140 mg/m² seçilmekteydi. İlk nakil sonrası yanıt değerlendirmesi merkezlerin %87,1'inde yapılmaktaydı. Tandem transplant için en sık bildirilen kontrendikasyonlar kırılganlık (%93,8), kardiyak komorbidite (%90,6), pulmoner komorbidite (%87,5), ilk nakle yanıt alamamak ve enfeksiyon varlığı (her biri %75,0) idi. Merkezlerin %96,9'u son bir yılda yalnızca 1-5 hastaya tandem transplant. En sık indüksiyon rejimleri VRD ve Dara-VRD (%78,8) idi. Katılımcıların yalnızca %27,3'ü kuadriplet çağında tandem transplanttan ek fayda beklemekte idi. 2015-2019 döneminde yıllık toplam otolog nakil sayısı, transplanta uygun yüksek/ultra yüksek riskli hasta sayısı ve tandem transplant uygulama sıklığı stabil seyretmiş, ilgili merkez oranları sırasıyla %15,4-22,2, %19,2-26,9 ve %29,2-40,0 aralığında saptanmıştır. 2020-2025 döneminde ise ilk iki parametrede belirgin artış (sırasıyla %20,7'den %48,5'e ve %34,5'ten %54,5'e) gözlenmesine rağmen tandem transplant uygulama sıklığında azalma saptanmış (%14,8'den %9,4'e), bu durum uygun hasta havuzu ve nakil kapasitesi genişlerken tandem yaklaşımının giderek daha az tercih edildiğini düşündürmektedir.

**Sonuç:** Türkiye'de hematologlar yüksek riskli MM tanımını uluslararası ölçütlerle büyük ölçüde uyumlu olarak kullanmakta; ancak tandem OKHT uygulaması sınırlı ve azalan bir eğilimde tercih etmektedir. Katılımcıların yarıdan fazlasının CD138 seçilmiş hücre yöntemi kullanmaması, risk sınıflamasının temelindeki önemli bir standardizasyon sorununa işaret etmektedir. Bu anket; yıllar içinde tespit edilen yüksek riskli hasta sayısı artarken tandem nakil sayılarının gerilemesi ve hekimlerin üçte ikisinden fazlasının bu yaklaşımdan fayda beklememesi, quadriplet indüksiyon çağında tandem OKHT'nin pratikte daha az sıklıkta tercih edilmekte olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** multipl myelom, tandem otolog transplant, yüksek risk, anket, Türkiye

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-30** **Referans Numarası : 321**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI OLAN PEDİATRİK HASTALARDA RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA AKUT BÖBREK HASARI: İNSİDANS, İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR — RETROSPEKTİF KOHORT

**Zeyneb Merve Küçük[1], Beyza Ural Koluaçık[2], Sinem Durdaş[2], Nilden Ünsal[2], Gülşah Kaya Aksoy[1], Funda Tayfun Küpesiz[3], Mustafa Koyun[1], Elif Çomak[1], Havva Serap Toru[4], Bahar Akkaya[4], Osman Alphan Küpesiz[3], Elif Güler[3]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı*
*[2]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı*
*[4]Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Ruksolitinib, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası steroid-dirençli graft-versus-host hastalığının (GVHH) tedavisinde temel bir ajandır; ancak tedavi sırasında böbrek fonksiyonuna ilişkin longitudinal veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada GVHH nedeniyle ruksolitinib alan pediatrik hastalarda böbrek fonksiyon biyobelirteçlerinin zamansal seyri, akut böbrek hasarı (ABH) insidansı ve ABH ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, retrospektif kohort çalışması. Ocak 2018–Aralık 2025 arasında allojenik HKHT uygulanan, akut veya kronik GVHH tanısı alan ve en az 6 ay ruksolitinib kullanan 0–18 yaş 38 hasta dahil edildi. Serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve sistatin C bazal, hafta 1, hafta 2, ay 1, ay 3 ve ay 6 olmak üzere altı zaman noktasında kaydedildi. Akut böbrek hasarı akut böbrek hastalığı (ABHast) KDIGO ölçütlerine göre tanımlandı. Zaman içindeki değişimler Friedman testi, bazale karşı ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıra testi ile değerlendirildi; ABH risk faktörleri tek değişkenli analizlerle incelendi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların 18'i (%47,4) erkekti; transplantasyon yaşı ortanca 6,11 yıl (IQR 9,62), izlem süresi ortanca 4,56 yıl (IQR 4,31) idi. Otuz hasta (%78,9) akut, 8 hasta (%21,1) kronik GVHH tanılıydı.

Başlangıç ruksolitinib dozu 24 hastada (%63,2) 10 mg/gün, 12 hastada (%31,6) 5 mg/gün, 2 hastada (%5,3) 2,5 mg/gün idi. En sık altta yatan tanı primer immün yetmezlikti (n=12, %31,6). İzlemde CMV viremisi 17 hastada (%44,7), BKV viremisi 7 hastada (%18,4) gelişti.

Serum kreatinin bazalde 0,34 ± 0,16 mg/dL iken ay 3'te 0,50 ± 0,34 mg/dL'ye yükseldi (p<0,001) ve ay 6'da 0,48 ± 0,23 mg/dL düzeyinde kaldı (p<0,001); hafta 1 (p=0,456), hafta 2 (p=0,242) ve ay 1 (p=0,079) farkları anlamlı değildi (Friedman $\chi^2$=48,6; p<0,001) (Şekil 1). Akut böbrek hasarı yedi hastada (%18,4), ruksolitinib başlangıcından ortanca 2,36 ay (IQR 1,97) sonra gelişti; bu hastaların 4'ü (%57,1) akut böbrek hastalığına ilerledi.

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda transplantasyon yaşı (ortanca 12,06 vs 4,44 yıl; p=0,015) ve bazal serum kreatinin (0,45 vs 0,26 mg/dL; p=0,038) daha yüksekti. Viral reaktivasyonlar ABH grubunda belirgin şekilde sıktı: BKV reaktivasyonu %71,4 vs %6,5 (p<0,001), CMV reaktivasyonu %85,7 vs %35,5 (p=0,031), BKV ilişkili hemorajik sistit %57,1 vs %6,5 (p=0,006) (Tablo 1). Tek değişkenli analizde BKV reaktivasyonu (OR 36,25; %95 GA 4,11–319,94; p=0,001), BKV ilişkili hemorajik sistit (OR 19,33; 2,43–153,56; p=0,005), CMV reaktivasyonu (OR 10,91; 1,16–102,60; p=0,037), transplantasyon yaşı (yıl başına OR 1,27; 1,05–1,53; p=0,014) ve bazal kreatinin (0,1 mg/dL başına OR 1,85; 1,05–3,27; p=0,038) ABH ile anlamlı ilişkiliydi; ruksolitinib dozu ilişkili değildi (Şekil 2).

Akut böbrek hasarı gelişen dört hastaya böbrek biyopsisi yapıldı; tümünde SV40 large T-antijen immünohistokimyası negatifti. Histopatolojide baskın bulgu tübülointerstisyel hasardı: lenfosit ağırlıklı interstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve fokal tübüler epitel hasarı,Eozinofilik infiltrasyon izlenmedi; glomerüler yapı büyük ölçüde korunmuştu (Şekil 3).

**Sonuç:** Ruksolitinib alan pediatrik GVHH kohortunda ABH yaklaşık her beş hastadan birinde (%18,4) gelişmiş, bu hastaların yarısından fazlası (%57,1) akut böbrek hastalığına ilerlemiştir. Akut böbrek hasarı; BK virüs

olmak üzere viral reaktivasyonlar, ileri transplantasyon yaşı ve yüksek bazal serum kreatinin ile ilişkili bulunmuş, ruksolitinib dozu ile ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** ruxolitinib; akut böbrek yetmezliği; akut böbrek hastalığı; greft-konakçı hastalığı; pediatrik hematopoetik kök hücre nakli; BK virüsü

**Kaynaklar**

1. Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. PLoS One. 2014;9(10):e109799.
2. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK1/2 blockade in graft-versus-host disease. Blood. 2014;123(24):3832–3842.
3. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2020;382(19):1800–1810.
4. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith AR. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(7):1264–1270.
5. Koh KN, Sunkara A, Kang G, et al. Acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, risk factors, and outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(4):758–764.
6. Hirano D, Kakegawa D, Miwa S, et al. Independent risk factors and long-term outcomes for acute kidney injury in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. BMC Nephrol. 2020;21(1):373.

Donör kaybı 12 hastada (%80,0) naklin gecikmesine yol açarken, 3 hastada (%20,0) nakil zamanlamasında değişiklik olmadı. Gecikme süresi 6 hastada (%40,0) 0–1 ay, 3 hastada (%20,0) 1–2 ay ve 3 hastada (%20,0) 2 aydan uzundu. İki aydan uzun gecikme yaşanan 3 hastanın 2'sinde nihai çözüm haploidentik nakil, 1'inde MUD nakil oldu. Genel olarak alternatif strateji olarak 10 hastada (%66,7) yeni bir akraba dışı donör seçilerek MUD nakil, 5 hastada (%33,3) haploidentik akraba nakli planlandı.

**Sonuç:** Akraba dışı donör vazgeçmesi veya inaktivasyonu olguların büyük bölümünde donöre ulaşılma aşamasında gerçekleşmiş ve hastaların %80'inde nakil zamanlamasında gecikmeye yol açmıştır. Hastaların üçte birinde birden fazla donör kaybının yaşanması, tek bir akraba dışı donöre bağımlı kalınmamasının ve alternatif donör planlarının erken dönemde oluşturulmasının önemini göstermektedir. Uzamış gecikme yaşayan hastalarda haploidentik donöre yönelme gereksinimi ortaya çıkması, donör kaybının yalnızca nakil zamanlamasını değil, planlanan donör kaynağını ve dolayısıyla nakil stratejisini de değiştirebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, akraba dışı donör sürecinde erken ve etkin iletişimin, uygun yedek donörlerin önceden belirlenmesinin ve alternatif donör seçeneklerinin nakil planlamasının başlangıcından itibaren değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** allojenik hematopoietik kök hücre nakli, akraba dışı donör, donör vazgeçmesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-31** **Referans Numarası : 483**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE AKRABA DIŞI DONÖR VAZGEÇMESİ VE İNAKTİVASYONUNUN NAKİL ZAMANLAMASINA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Seda Aras Gürcan[1], Sema Aylan Gelen[1], Damet Bağışov[1], Shahad Al Amoudi[1], İrem Süt[1], Başak Burcu[1], Koray Yalçın[1]**

*[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümüve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi*

**Giriş ve Amaç:** Akraba dışı vericiden allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), uygun aile içi donörü bulunmayan hastalarda önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Ancak donör seçiminden hücre toplamaya kadar geçen süreçte donörün vazgeçmesi veya tıbbi/operasyonel nedenlerle inaktive edilmesi, naklin gecikmesine ve alternatif donör Kaynaklarına yönelme gereksinimine yol açabilmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde akraba dışı donör vazgeçmesi veya inaktivasyonu yaşanan olguların özelliklerinin, donör kaybının gerçekleştiği aşamanın, nakil zamanlamasına etkisinin ve uygulanan alternatif donör stratejilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2025 – Temmuz 2026 tarihleri arasında merkezimizde AHKHN planlanan ve seçilmiş akraba dışı donöründe vazgeçme veya inaktivasyon gelişen hastalar retrospektif olarak incelendi. "Donör vazgeçmesi" donörün kendi isteğiyle bağıştan çekilmesi, "donör inaktivasyonu" ise tıbbi uygunsuzluk veya operasyonel nedenlerle donörün süreç dışı bırakılması olarak tanımlandı. Donörlerin yaşı ve cinsiyeti, seçildiği donör bankası (TÜRKÖK veya uluslararası), vazgeçme/inaktivasyonun gerçekleştiği süreç aşaması (doğrulama aşaması [CT], donöre ulaşılma, sağlık muayenesi ve sonrası, nakil tarihi planlaması, hücre toplama günü), nakil zamanındaki gecikme süresi ve seçilen alternatif donör stratejisi kaydedildi. Birden fazla donör olayı yaşanan hastalarda her donör olayı ayrı bir olay olarak değerlendirildi. Donör özellikleri ve olayın gerçekleştiği aşama donör bazında; nakil gecikmesi ve alternatif çözüm stratejisi ise hasta bazında analiz edildi. Bulgular tanımlayıcı istatistiklerle (frekans, yüzde, medyan ve aralık) sunuldu.

**Bulgular:** Çalışma döneminde toplam 15 hastada 23 donör olayı saptandı. Hastaların 10'unda (%66,7) tek bir donör kaybı, 5 hastada (%33,3) iki veya üç donör kaybı gerçekleşti. Olayların 19'u (%82,6) donör vazgeçmesi, 4'ü (%17,4) donör inaktivasyonu idi. Donörlerin medyan yaşı 27 yıl (aralık, 20–43) olup 20'si (%87,0) erkekti. Donörlerin 19'u (%82,6) TÜRKÖK, 4'ü (%17,4) uluslararası donör bankası kaynaklıydı.

Vazgeçme/inaktivasyon 18 donörde (%78,3) donöre ulaşılma aşamasında, 4 donörde (%17,4) nakil tarihi planlaması aşamasında ve 1 donörde (%4,3) sağlık muayenesi aşamasında veya sonrasında gerçekleşti. CT aşamasında ve hücre toplama gününde donör kaybı saptanmadı.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-32** **Referans Numarası : 423**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## ZAYIF GREFT FONKSİYONUNDA ELTROMBOPAG: YANITIN ANAHTARI SEKONDER FENOTİP Mİ? TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Barış Özkalemkaş[1], Vildan Özkocaman[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Fahir Özkalemkaş[2]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d.*
*[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.*

**Amaç:** Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası zayıf greft fonksiyonu (ZGF), kalıcı sitopeniler nedeniyle kanama, enfeksiyon ve mortalite riskini artıran, standart farmakolojik tedavisi bulunmayan ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmada HKHN sonrası ZGF gelişen hastalarda eltrombopagın etkinliği, hematolojik yanıt kinetiği, güvenliliği ve yanıtı öngören klinik özellikler değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmada Haziran 2020-Şubat 2026 arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde HKHN yapılan 385 erişkin tarandı. Nakil sonrası ZGF/refrakter trombositopeni nedeniyle eltrombopag verilen 22 hastadan en az 8 hafta tedavi alan ve yeterli seri laboratuvar verisi bulunan 19'u analize dahil edildi (13 allojeneik, 6 otolog). Allojeneik olgularda donör kimerizmi en az %95 idi. ZGF; nakilden sonra 35. günün ötesinde trombosit <20×$10^9$/L olması ve buna nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <1,0×$10^9$/L) ve/veya aneminin (hemoglobin <10 g/dL) eşlik edebilmesi şeklinde tanımlandı; relaps/progresyon ve diğer sekonder sitopeni nedenleri dışlandı. Sekizinci haftada trombosit sayısının en az 50×$10^9$/L olması tam yanıt, 30-<50×$10^9$/L olması parsiyel yanıt, <30×$10^9$/L olması yanıtsızlık kabul edildi. Genel yanıt oranı (ORR), tam ve parsiyel yanıtların toplamı olarak tanımlandı. Tekrarlı ölçümler Friedman testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testiyle; kategorik karşılaştırmalar Fisher kesin testiyle; sağkalım Kaplan-Meier, log-rank ve tek değişkenli Cox regresyonuyla incelendi.

**Bulgular:** Kohortun medyan nakil yaşı 59 yıl, erkek oranı %73,7 idi. On dört hastada sekonder, beş hastada primer ZGF; 16 hastada multilineer sitopeni, üç hastada izole trombositopeni vardı. Eltrombopag nakilden medyan 109 gün sonra başlandı; medyan tedavi süresi 128 gündü. Başlangıç dozu 15 hastada 50 mg/gün, dört hastada 150 mg/gün olup 11 hasta maksimum 150 mg/gün doza ulaştı. Sekizinci haftada ORR 13/19 (%68,4; %95 güven aralığı [GA] %46,0-%84,6), tam yanıt 10/19 (%52,6; %95 GA %31,7-%72,7) ve parsiyel yanıt 3/19 (%15,8) idi. Tam yanıt sekonder ZGF'de primer ZGF'ye göre belirgin olarak daha sıktı (10/14'e karşı 0/5; p=0,011); ORR de sekonder ZGF lehine sayısal olarak yüksekti (11/14'e karşı 2/5; p=0,262). Medyan trombosit sayısı başlangıçtaki 21,6×$10^9$/L'den 8. haftada 54,6×$10^9$/L'ye (p<0,001), başlangıçta nötropenisi bulunanlarda medyan nötrofil sayısı 0,6×$10^9$/L'den 1,8×$10^9$/L'ye yükseldi (p=0,006); hemoglobin değişimi anlamlı değildi (8,15'ten 9,60 g/dL'ye; p=0,121).

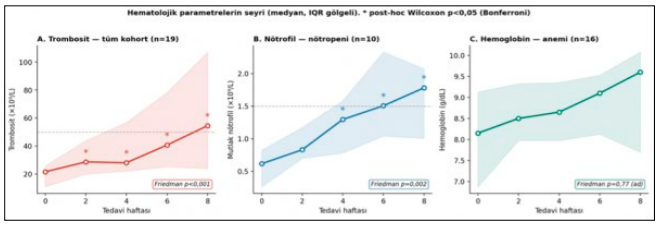
Trombosit artışı 2., nötrofil artışı 4. haftadan itibaren anlamlıydı. Yanıtlı ve yanıtsız hastaların trombosit yörüngeleri 6. haftada ayrıştı (p=0,005) ve fark 8. haftada belirginleşti (p<0,001); medyan trombosit artışı sırasıyla +74,0 ve +2,4×$10^9$/L idi (p=0,001). Nakilden itibaren medyan genel sağkalım 14,1 aydı. Yanıtlılarda medyan sağkalım 16,3 ay, yanıtsızlarda 9,7 ay olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (log-rank p=0,178; ölüm için hazard oranı 0,43, %95 GA 0,12-1,53). Eltrombopagla ilişkili derece 3-4 toksisite veya yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi görülmedi. Bir serebrovasküler olay kaydedildi; nedensellik kurulamadı.

**Sonuç:** Eltrombopag, HKHN sonrası ZGF'de erken trombosit ve nötrofil toparlanmasıyla birlikte %68,4 ORR sağlayan ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olabilir. Sekonder ZGF, tam yanıt olasılığı yüksek hastaları belirleyen en güçlü klinik sinyal olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte retrospektif tasarım, küçük örneklem ve eş zamanlı destek tedavileri nedeniyle bulgular hipotez üretici niteliktedir. Optimal doz, tedavi süresi ve primer ZGF'deki yaklaşımı tanımlamak için prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

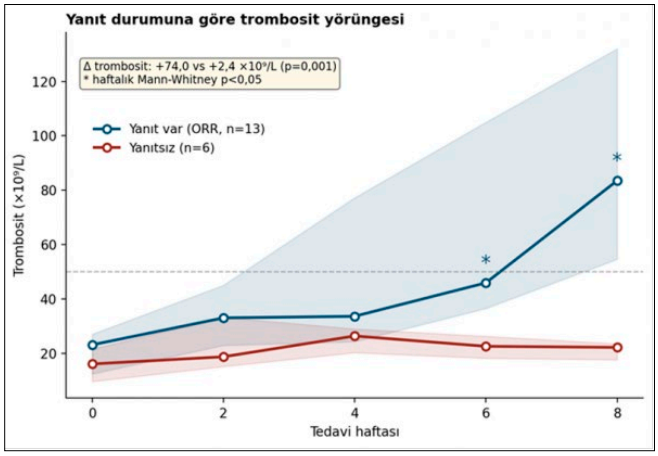
**Anahtar kelimeler:** Eltrombopag; hematopoietik kök hücre nakli; zayıf greft fonksiyonu; trombopoietin reseptör agonisti; trombositopeni; gerçek yaşam verisi

**Kaynaklar**

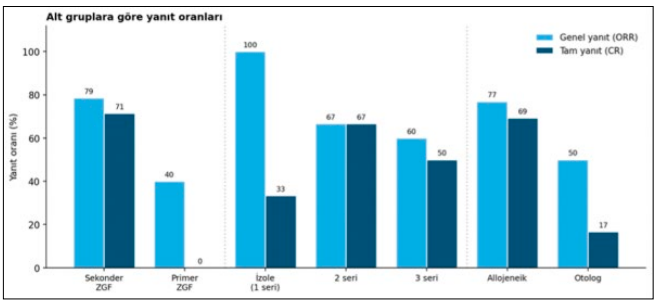
1. Tang C, Chen F, Kong D, et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. J Hematol Oncol. 2018;11:103. doi:10.1186/s13045-018-0649-6.
2. Marotta S, Marano L, Ricci P, et al. Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function. Bone Marrow Transplant. 2019;54:1346-1353. doi:10.1038/s41409-019-0442-3.
3. Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. Int J Hematol. 2021;114:228-234. doi:10.1007/s12185-021-03153-3.
4. Kırcalı E, Cengiz Seval G, Öztürk C, et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following haematopoietic cell transplantation: real-life data. Balkan Med J. 2023;40:51-56. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-2-48.
5. Arslan Davulcu E, Akad Soyer N, Vural F. Eltrombopag for the treatment of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related poor graft function. Cureus. 2023;15:e44555. doi:10.7759/cureus.44555.
6. Dyba J, Tinmouth A, Bredeson C, Matthews J, Allan DS. Eltrombopag after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a case of poor graft function and systematic review of the literature. Transfus Med. 2016;26:202-207. doi:10.1111/tme.12300.




**Şekil 1.** Eltrombopag tedavisi sırasında hematolojik parametrelerin sekiz haftalık seyri. Trombosit ve nötrofil artışları anlamlı, hemoglobin değişimi anlamlı değildir. Gölgeli alanlar çeyrekler arası aralığı göstermektedir.




**Şekil 2.** Yanıtlı ve yanıtsız hastalarda trombosit yörüngesi. Gruplar 6. haftada ayrışmış (p=0,005), fark 8. haftada belirginleşmiştir (p<0,001).




**Şekil 3.** Alt gruplara göre genel ve tam yanıt oranları. Sekonder ZGF'de tam yanıt %71 iken primer ZGF'de tam yanıt görülmemiştir (p=0,011).

**Tablo 1.** Eltrombopag tedavisinin temel etkinlik ve güvenlilik sonuçları

| Sonlanım | Sonuç | p değeri |
|---|---|---|
| Genel yanıt (ORR) | 13/19 (%68,4; %95 GA %46,0-%84,6) | - |
| Tam yanıt | 10/19 (%52,6; %95 GA %31,7-%72,7) | - |
| Tam yanıt: sekonder / primer ZGF | 10/14 / 0/5 | 0,011 |
| Trombosit: başlangıç / 8. hafta | 21,6 / 54,6 ×$10^9$/L | <0,001 |
| Nötrofil: başlangıç / 8. hafta (n=10) | 0,6 / 1,8 ×$10^9$/L | 0,006 |
| Hemoglobin: başlangıç / 8. hafta | 8,15 / 9,60 g/dL | 0,121 |
| Derece 3-4 ilişkili toksisite | 0/19 | - |

*GA: güven aralığı; ORR: genel yanıt oranı; ZGF: zayıf greft fonksiyonu.*

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**TP-33** **Referans Numarası : 593**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### RELAPS HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE İKİNCİ ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Aslıhan Sezgin[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Hasan Sami Göksoy[3]

[1]Kastamonu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gaziosmanpaşa
[3]Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası relaps halen mortalitenin önde gelen nedenidir. Son yıllarda hazırlık rejimleri, donor seçenekleri ve graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksilerindeki gelişmelere rağmen ikinci allojeneik kök hücre nakli önemli transplant ilişkili mortalite (TRM) ve relaps dışı mortalite (NRM) riski taşımaktadır [1]. Güncel veriler %50 ve üzerinde relaps insidansı (RI) ile %22 NRM oranları göstermekte ve genel sağkalım (OS) %38 bildirilmektedir [1,2].

Çalışmamızda ikinci kez HSCT yapılan akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) vakaların karakteristik ve sonuçlarını analiz ederek kötü prognoz için etkenleri araştırdık

**Çalışma Tasarımı:** Ocak 2017 ve Ağustos 2026 arasında merkezimizde birinci ve ikinci allojeneik kök hücre nakli yapılan ≥18 yaş hematolojik maligniteli hastaların progresyonsuz sağkalım (PFS), OS, RI, TRM and NRM verilerini ve bunları etkileyen faktörleri retrospektif olarak analiz ettik.

**Sonuçlar:** Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın çoğunluğu erkek (%65.3) ve tanı akut lösemi (ALL=7, AML=17, NHL=2) idi. İkinci nakil sırasında ortalama yaş 39,3 (19-66) ve ortalama takip süresi 299 gün (15-1694) iken hayatta kalan hastalarda ortalama takip süresi 645 gün (60-1694) saptandı. İkinci nakilde nakil sonrası siklofosfamid (post-cy) verilen hasta oranı %57.6 (n=), ilk nakilde tüm vücut ışınlama (TBI) içeren rejim almayan 9 hastada (%23,4) ikinci nakil hazırlık rejiminde TBI kullanıldı.

Hastaların %11.5'inde (n=3) ikinci nakil nedeni greft yetmezliği iken %88.5 (n=23) hastada ikinci nakil nedeni relaps hastalıktı, bu gruptaki hastaların %52'sinde (n=12) ikinci nakil öncesinde kemik iliğinde tam remisyon elde edilemedi.

Analiz edilen tüm hastalarda OS 1.yılda %30.5 [%95 GA (13.8-49.1)] 2.yılda %25.4 [%95 GA (11.2-45.2)] izlendi. Birinci yıl PFS %26.7 %95 [GA (11.2-45.2)] ve 2.yıl PFS %13.4 [%95 GA (3.4-30.2)] iken NRM 1.ve 2.yılda %50.7 saptandı.

Çok değişkenli istatiksel analizler incelendiğinde ikinci nakilde donor değişikliği, TBI ve post-cy içeren rejimlerin kullanılması, birinci nakil öncesi remisyon durumunun OS ve PFS üzerinde etkili olmadığı saptandı. AML tanılı hastalarda OS daha düşük izlendi. İkinci nakil öncesi tam remisyon elde edilmesi ise PFS üzerinde etkili tek faktor olarak kaydedildi.

İlk nakil sonrası akut GVHD gelişmiş olan 7 hastanın hiçbirinde ikinci nakil sonrasında relaps/progresyon kaydedilmemişken, ilk nakilde akut GVHD gelişmeyen 19 hastanın 10'unda (%52,6) ikinci nakil sonrası relaps/progresyon görüldü ( p=0,023). Küçük hasta sayısına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuç ilk nakil sırasında gelişen alloimmün yanıtın daha güçlü bir graft-versus-lösemi (GVL) etkisinin göstergesi olabilir. Bununla birlikte Kaplan–Meier analizlerinde ilk nakilde akut GVHH gelişenler hastalarda ikinci nakil sonrası ortalama OS 48 gün, 1 yıllık ve 2 yıllık OS ve %28 olarak hesaplandı. İlk nakilde akut GVHH gelişmeyenler grupta ise ortalama OS 160 gün, 1 ve 2 yıllık OS sırası ile %30,8 ve %23,1 saptandı ( p=0,662). İlk nakilde akut GVHH'nın 2.nakil sonrası relapsı azaltmasına rağmen bunun genel sağkalıma yansımadığı görüldü.

**Tartışma:** İkinci AKHN için belirlenmiş kesin endikasyon olmamakla birlikte ilk AKHN sonrası relaps olan hastalar için 2.nakil uzun sağkalım için tek seçenek gibi görünmektedir. Güncel retrospektif analizlerde mortalitenin %50-63 nedeni halen relaps olarak görülmektedir [1,2]. Çalışmamızdaki OS ve PFS değerleri bildirilen güncel analizlerle kıyaslanabilir düzeydedir. Hasta populasyonumuz dikkate alındığında 26 hastanın 12'sinde (%46.1) nakil öncesi tam remisyon elde edilemedi. Bu veri Avrupa Kemik İliği Transplantasyon (EBMT) veritabanı ve diğer merkezlerde yapılan çalışmalara göre belirgin yüksektir[1,2,3]. NRM açısından bakıldığında ortaya çıkan yüksek sonucu bu veri eşliğinde yorumlamak gerekir. Toplamda relaps nedeni ile nakil yapılan 17 hasta kaybedilirken nakil öncesi remisyonda olmayan 12 hastanın 5 tanesi remisyon değerlendirmesi yapılamadan kaybedildiğinden ve kesin löseminin varlığı gösterilemediğinden bu hastalar da NRM grubuna dahil edildi. Greft yetersizliği ile nakil yapılan 2 hasta kaybedilirken 2.nakil sonrası sadece 3 hasta kesin remisyon varlığında kaybedildi.

İlk nakil sonrası remisyon süresi uzadıkça genel sağkalımda artış eğilimi izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. AML tanılı hastalarda genel sağkalım düşük saptandı; fakat bu sonuç değerlendirilirken AML dışı hasta grubunun az sayıda hasta içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Donör değişikliği çeşitli merkezlerde tercih edilmektedir. Seçilmiş çalışmalarda donor değişikliğinin sağkalımı arttırdığı bildirilmekle birlikte [4,5] son verilerde farklı donörün sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir [1,2]. İleri yaş, ilk nakil sonrası erken relaps, kötü performans skoru da NRM için etkili faktörler olarak ortaya çıkmaktadır [1,2,6].

Çalışmamızda ortaya çıkan %25'lik sağkalım oranı da özellikle tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu hasta grubu için önemli bir oran olarak ortaya çıkmaktadır. ALL ve B hücreli lenfoma hastalarında kimerik antijen reseptör (Car) T hücre tedavisi ile minimal kalıntı hastalık negatifliğinin elde edilmesi güncel başarılı bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda da veriler Car T hücre tedavisi sonrası 2.nakil ile sağkalımın uzatıldığı yönündedir [7,8]. AML grubu ise nakil öncesi daha derin yanıt elde edilebilmesi için yeniliklere açıktır.

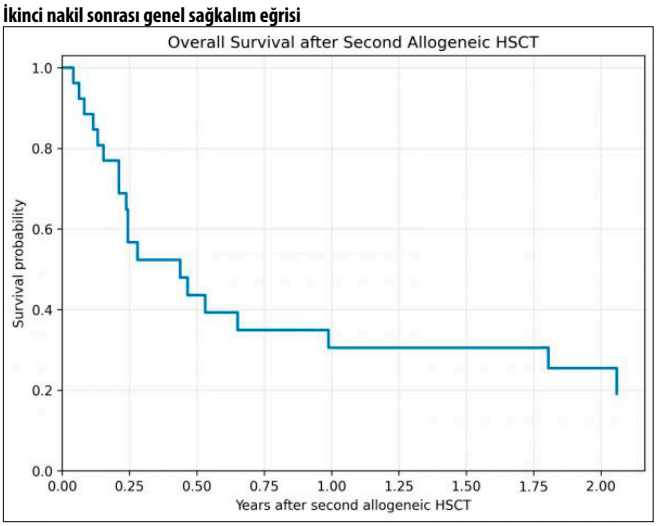
**Sonuç:** İlk HKHN sonrası nüks olan vakalarda ikinci HKHN özellikle uygun donor varlığında gerçerli bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. İkinci HKHN öncesi remisyon elde edilmesi progresyonsuz sağkalım için en önemli faktor olarak izlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, allojenik kök hücre nakli sonrası relaps, ikinci allojenik kök hücre nakli

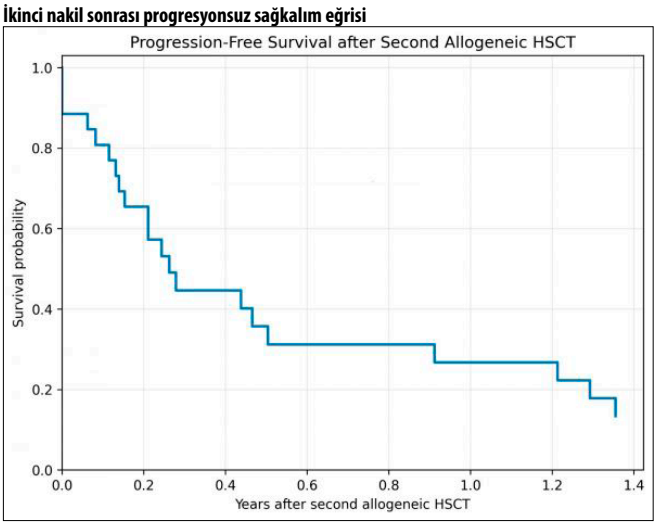
**Kaynaklar**

1. Schmälter, AK., Ngoya, M., Galimard, JE. et al. Continuously improving outcome over time after second allogeneic stem cell transplantation in relapsed acute myeloid leukemia: an EBMT registry analysis of 1540 patients. Blood Cancer J. 14, 76 (2024). https://doi.org/10.1038/s41408-024-01060-4
2. 2. Penack, O., Abouqateb, M., Peczynski, C. et al. How risky is a second allogeneic stem cell transplantation?. Leukemia 38, 1799–1807 (2024). https://doi.org/10.1038/s41375-024-02318-3
3. Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR. et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts. Leuk Lymphoma. 2019 Jul;60(7):1758-1766. doi: 10.1080/10428194.2018.1542149. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30668198; PMCID: PMC6594865..
4. Liu, Z., Yuan, E., Wang, Q. et al. Second allogeneic stem cell transplantation using different donors as the salvage treatment for acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Exp Med 25, 249 (2025). https://doi.org/10.1007/s10238-025-01787-9
5. Zhu X, Fu H, Liu J, Xu Z, Sun Y. et al. Outcomes and risk factors of second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed haematological malignancy after first transplantation. Br J Haematol. 2026 Feb;208(2):620-629. doi: 10.1111/bjh.70259. Epub 2025 Nov 18. PMID: 41250797.
6. Rodríguez-Arbolí E, Othus M, Orvain C. et al. Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Adult Acute Myeloid Leukemia: Outcomes and Prognostic Factors. Transplant Cell Ther. 2024 Sep;30(9):905.e1-905.e14. doi: 10.1016/j.jtct.2024.06.019. Epub 2024 Jun 22. PMID: 38914227; PMCID: PMC11344659.
7. Tingting Yang, Yetian Dong, Jimin Shi. et al. Sequential allogeneic HSCT after CAR-T therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients: A long-term follow-up result, Journal of Advanced Research, Volume 78, 2025, Pages 461-469, ISSN 2090-1232, https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.02.006.
8. Cao XY, Zhang JP, Zhao YL. et al. Analysis benefits of a second Allo-HSCT after CAR-T cell therapy in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia who relapsed after transplant. Front Immunol. 2023 Jul 4;14:1191382. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191382. PMID: 37469510; PMCID: PMC10352576.

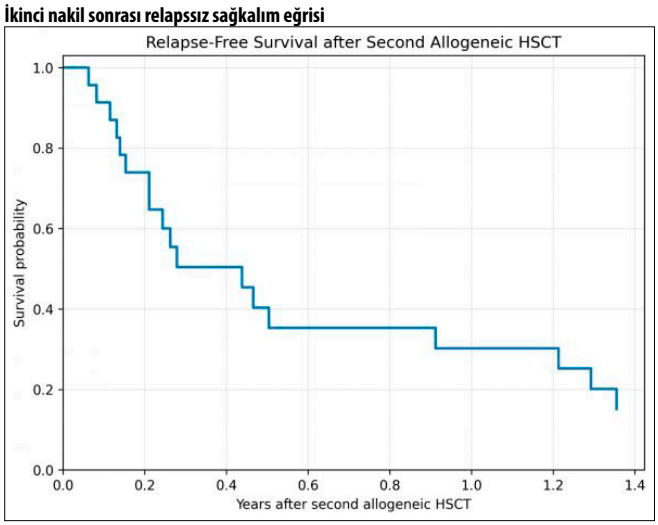
**İkinci nakil sonrası genel sağkalım eğrisi**



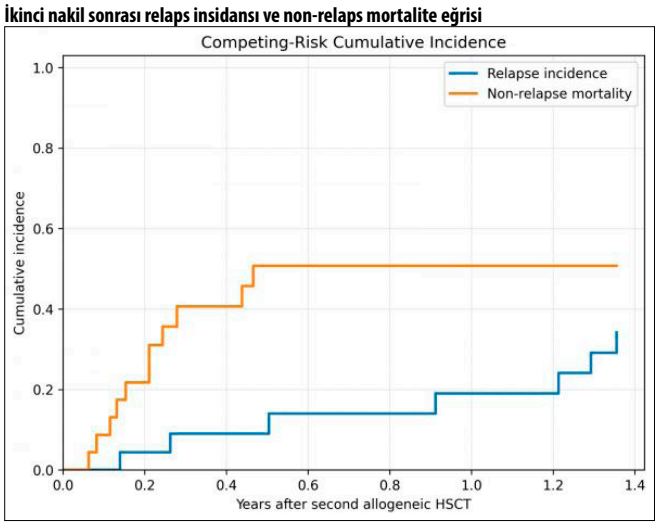

**İkinci nakil sonrası progresyonsuz sağkalım eğrisi**



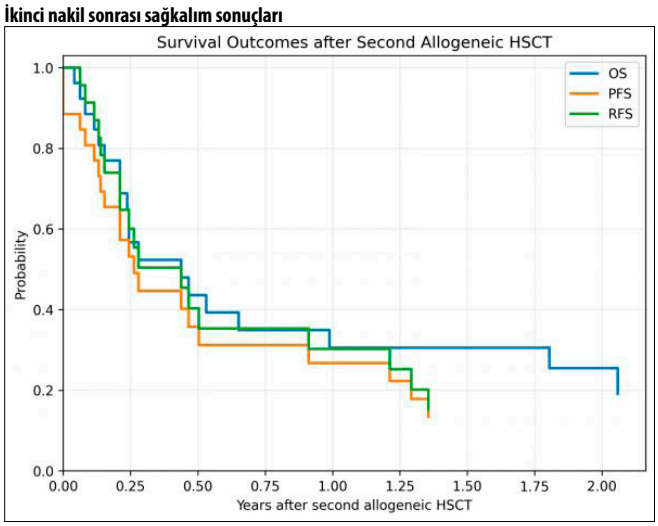
**İkinci nakil sonrası relapssız sağkalım eğrisi**




**İkinci nakil sonrası relaps insidansı ve non-relaps mortalite eğrisi**




**İkinci nakil sonrası sağkalım sonuçları**




**İkinci nakil sonrası prognostik faktörler**

| Faktör | OS HR (%95 GA) | p | PFS HR (%95 GA) | p |
|---|---|---|---|---|
| 2. nakil öncesi CR | 0.61 (0.25–1.53) | 0.297 | **0.40 (0.16–0.98)** | **0.045** |
| AML vs non-AML | **5.61 (1.55–20.29)** | **0.009** | 2.45 (0.89–6.76) | 0.083 |
| Donör değişikliği | 1.76 (0.67–4.57) | 0.249 | 1.49 (0.60–3.73) | 0.392 |
| 1. nakil öncesi CR | 0.63 (0.22–1.76) | 0.376 | 0.68 (0.25–1.87) | 0.453 |
| 2. nakilde TBI içeren conditioning | 2.59 (0.96–6.96) | 0.059 | 2.28 (0.88–5.87) | 0.089 |
| Post-Cy temelli yaklaşım | 0.46 (0.19–1.14) | 0.095 | 0.60 (0.25–1.43) | 0.251 |
| Nakiller arası süre, her +1 yıl | 0.66 (0.40–1.07) | 0.090 | 0.86 (0.61–1.23) | 0.410 |
| İlk remisyon süresi, her +100 gün | 0.87 (0.74–1.02) | 0.080 | 0.96 (0.86–1.06) | 0.391 |

## Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**TP-34** **Referans Numarası : 298**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### DARATUMUMAB İLİŞKİLİ ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMA UYUMSUZLUĞU OLAN HASTALARDA ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONLARININ KLİNİK SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

**Başak Bostankolu Değirmenci[1], Selim Sayın[2], Adnan Çağlı[3], Tahsin Akbaş[4], Müzeyyen Aslaner[5], Tuğçe Şevval Yıldız[6], Nur Furkan Cander[7], Şeyma Yıldız[8], Zeynep Türkmen[9], Ekin Kırcalı[10], Esra Cengiz[10], Zübeyde Nur Özkurt[6], Ümit Yavuz Malkan[7], İstemi Serin[9], Başak Adaklı Aksoy[11], İbrahim Eker[12], Dilek Gürlek Gökçebay[13]**

*[1]Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[2]Sbü Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi3*
*[4]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği4*
*[5]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[7]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[8]Kocaeli Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[9]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[10]Medicana International Ankara Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[11]Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[12]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[13]Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Kliniği, Ankara*

**Amaç:** Anti-CD38 monoklonal antikorları, multipl miyelom tedavisinde sağkalımı artıran ve yaygın olarak kullanılan ajanlardır (1). Multipl miyelom hastalarında, kemik iliği infiltrasyonu ve tedavi ilişkili sitopeniler nedeniyle eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyon ihtiyacı sık görülmektedir. Anti-CD38 monoklonal antikorları eritrosit yüzeyinde düşük düzeyde eksprese edilen CD38 antijenine bağlanmaları nedeniyle çapraz karşılaştırma (ÇK) testlerinde uyumsuzluğa neden olmaktadırlar. Bu etki, özellikle indirekt antiglobulin testi ve ÇK testlerinde panreaktivite oluşturarak klinik olarak anlamlı alloantikorların maskelenmesine ve uygun kan temininde gecikmelere yol açabilmektedir. Ayrıca bu durum gereksiz ek testlerin yapılmasına, laboratuvar iş yükünün artmasına ve acil transfüzyon gereksinimi olan hastalarda klinik karar süreçlerinin zorlaşmasına neden olabilmektedir. Son yıllarda fenotip/genotip uyumlu eritrosit seçimi, DTT uygulaması, enzim uygulaması ve anti-idiyotip antikor temelli nötralizasyon yöntemleri gibi çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir (2,3). Ancak Türkiye'de çoğu merkezde bunlar uygulanamamaktadır. Bu hasta grubunda gerçekleştirilen ES transfüzyonlarının gerçek yaşam klinik sonuçlarını değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır (4). Bu retrospektif çok merkezli çalışmada, daratumumab tedavisi alan ve ÇK uyumsuzluğu saptanan multipl miyelom hastalarında uygulanan ES transfüzyonlarının klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları, yeni alloantikor gelişimi, transfüzyon sonrası hemoglobin yanıtı, hemoliz parametreleri, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite incelenerek daratumumab ilişkili ÇK uyumsuzluğunun klinik güvenlik üzerindeki etkisinin ortaya konulması hedeflenmektedir**.**

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2023- Temmuz 2026 tarihleri arasında hematoloji polikliniklerinde multiple miyelom nedeniyle takip edilen ve daratumumab alan hastaların poliklinik notları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Daratumumab tedavisi başlandıktan sonra yapılan ES transfüzyonları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi bitimi sonrası ÇK uyumsuzluğu devam etmeyen transfüzyonlar dışlanmıştır. Çalışmaya katılan 10 merkezden toplam 106 hasta, 457 ES transfüzyonu değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 66(36-91) yıl; cinsiyet dağılımı erkek/kadın: 61/45 idi. Daratumumab tedavisini hastaların 45'i subkütan, 56'sı intravenöz, 5'i her iki formda almıştı. Gebelik hikayesi 45 kadın hastanın 43'ünde kaydedilmiş olup 33'ünde (%76,7) mevcuttu. Hastaların 58'ine (%54,7) daha önce otolog kök hücre nakli yapılmıştı. 106 hastanın sadece 1 tanesinde bilinen alloantikor hikayesi mevcut olup anti-E'ye karşı gelişmişti. Hastaların mevcut transfüzyonlarında nötralizan kullanılmaması veya kullanılanlarda da ÇK uyumsuzluğunun ortadan kalkması nedeniyle güncel alloantikor değerlendirmesi yoktu. Hastaların 33'ü (%31,1) daha önce ES almamıştı. Hasta ve tedavi özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yapılan 457 ES transfüzyonu öncesi 380'inde (%83,2) nötralizan kullanımı yokken, 13'ünde(%2,8) DaraClear ve 64'ünde(%14) DTT+Enzim kullanımı mevcuttu. ES hazırlama öncesi cihazdaki ÇK uyumsuzluk dereceleri, direkt-indirekt antiglobulin testi ve otokontrol sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Yapılan transfüzyonların 344'ü (%75,3) 1 ünite iken %23,4'ünün 2 ünite ve %1,3'ünün 3 ünite olarak yapıldığı görülmüştür. 457 transfüzyonun 120'si (%26,3) ÇK uyumlu iken, 197'si (%43,1) ÇK uyumsuz subgrup uyumlu, 140'ı (%30,6) ÇK uyumsuzdu (Şekil 1). Tüm transfüzyonların tamamlandığı saptandı. Aynı gün ES harici kan ürünü alımı %20,6 idi. Yapılan 457 ES transfüzyonunun hiçbirinde akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu ve diğer transfüzyon reaksiyonu saptanmadı. İlaç etkisi geçtikten sonra ÇK uyumsuzluğunun ortadan kalkması nedeniyle değerlendirilebilen 337 ÇK uyumsuz transfüzyonun 87'sinden sonra (%25,8) yeni alloantikor gelişimi şüphesi olmadığı saptandı. Benzer değerlendirmeyle 120 ÇK uyumlu transfüzyonun 104'ünden sonra (%86,7) yeni alloantikor gelişimi şüphesi olmadığı saptandı. Ortanca 202(6-1290) gün izlem süresi sonunda mortalite oranı %17 idi. Mortalitelerin hiçbiri transfüzyon ilişkili değildi. Hastaların 9'unun (%8,5) yoğun bakım ihtiyacı olmakla birlikte hiçbiri transfüzyon reaksiyonu ilişkili değildi. ES transfüzyonu ilişkili laboratuvar sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

**Sonuç:** Bu geriye dönük çok merkezli çalışmada, daratumumab tedavisi alan ve ÇK uyumsuzluğu saptanan multipl miyelom hastalarında uygulanan ES transfüzyonlarının sonucunda transfüzyon reaksiyonu gözlemlenmediği saptanmıştır. Diğer transfüzyon reaksiyonları kayıtlardan değerlendirilmiş olup hiç saptanmaması bildirimlerin eksik yapılması ile ilişkili de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak veri girişlerinde hemoliz açısından hematologlar tarafından girilen hemoliz parametrelerinin ve hemoglobin değerlerinin olması nedeniyle hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının yeniden gözden geçirilmiş olması hedeflenmiştir. Bu değerlendirmelerle beraber akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu saptanmamıştır. Yapılan nötralizan uygulamaları ile ÇK uyumsuzluğunun giderilmesi, manuel çalışma ile ÇK uyumsuzluğunun giderilmesi haricinde tedavinin erken döneminde veya tedavi aralarının açılmış olması nedeniyle de ÇK uyumluluklarının mevcut olduğu görülmüştür. Daratumumab ilişkili ÇK uyumsuzluğunun klinik güvenlik ile ilgili olumsuz sonuç yaratmadığı saptanmakla beraber alloimmunizasyon üzerindeki etkisinin daha net ortaya koyulması için ÇK uyumsuz çoklu ES transfüzyonu alan hastalarda nötralizan kullanımı sonrası antikor tarama ve tanımlama yapılacak prospektif kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Teşekkürler:** Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferez Ustalık Sınıfı 2026 öğrencilerine destekleri için teşekkür ederiz.

**Anahtar kelimeler:** Daratumumab, çapraz karşılaştırma, eritrosit süspansiyonu, transfüzyon

**Kaynaklar**

1. Gozzetti, A., Ciofini, S., Simoncelli, M., Santoni, A., Pacelli, P., Raspadori, D., & Bocchia, M. (2022). Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 18(5), 2052658.
2. Nedumcheril, M. T., DeSimone, R. A., Racine-Brzostek, S. E., Chaekal, O. K., & Vasovic, L. V. (2021). Overcoming drug interference in transfusion testing: a spotlight on daratumumab. Journal of blood medicine, 327-336.
3. Reggiani, A., Crottet, S. L., Waldvogel, S., Engström, C., Coluzzi, S., Matteocci, A., ... & Knappik, A. (2026). International multicentre evaluation of a new anti-idiotypic anti-daratumumab for resolving pre-transfusion interferences. Vox Sanguinis.
4. Eritzpokhoff, L., Talegón De La Fuente, E., Carril Barcia, A., Asensi Cantó, P., Gómez Segui, I., Arnao Herraiz, M., ... & Solves Alcaina, P. (2025). Absence of Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients Receiving Daratumumab: Experience from a Single Center. Journal of Clinical Medicine, 14(16), 5754.

**Tablo 1.** Hasta ve Tedavi Özellikleri

| | |
|---|---|
| **Yaş** (yıl) [ortanca(aralık)] | 66(36-91) |
| **Cinsiyet** (erkek/ kadın) [n(%)] | 61(57.5) /45(42.5) |
| **ABO kan grubu** [n(%)] | |
| A | 43(40.6) |
| B | 14(13.2) |
| AB | 12(11.3) |
| 0 | 37(34.9) |
| **Rh kan grubu** [n(%)] | |
| Pozitif | 90(84.9) |
| Negatif | 16(15.1) |
| **Ağır zincir tipi** [n(%)] | |
| IgG | 63(59.4) |
| IgA | 23(21.7) |
| IgD | 3(2.8) |
| Hafif zincir | 16(15.1) |
| Non-sekretuar | 1(0.9) |
| **Hafif zincir tipi** [n(%)] | |
| Kappa | 54(50.9) |
| Lambda | 51(48.1) |
| Non-sekretuar | 1(0.9) |
| **IVIG profilaksisi** [n(%)] | |
| Var | 30(28.3) |
| Yok | 76(71.7) |
| **OKHN hikayesi** [n(%)] | |
| Var | 58(54.7) |
| Yok | 48(45.3) |

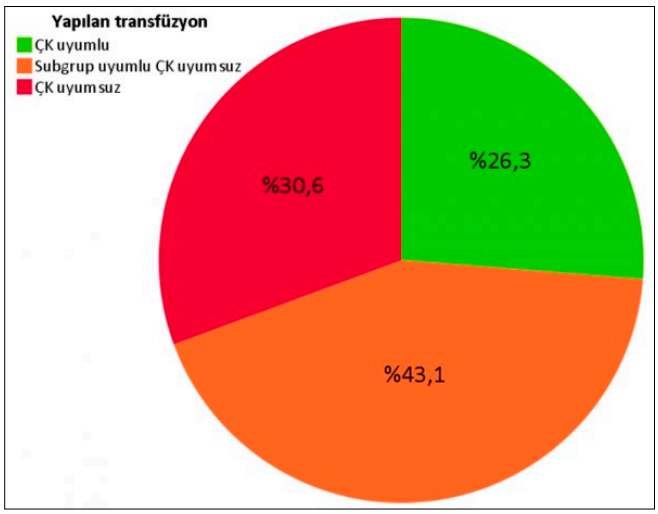
**IVIG:** İntravenöz immünglobulin, **OKHN:** Otolog kök hücre nakli

**Tablo 2.** Transfüzyon öncesi cihazda yapılan testlerin sonuçları

| | |
|---|---|
| **Çapraz karşılaştırma uyumsuzluk dereceleri** [n(%)] | |
| Negatif | 110(24.1) |
| Zayıf (+) | 26(5.7) |
| 1+ | 152(33.3) |
| 2+ | 115(25.2) |
| 3+ | 12(2.6) |
| Eksik veri | 42(9.2) |
| **Otokontrol sonuçları** [n(%)] | |
| Negatif | 256(56) |
| Pozitif | 137(30) |
| Eksik veri | 64(14) |
| **Direkt antiglobulin testi IgG** [n(%)] | |
| Negatif | 173(37.9) |
| Pozitif | 126(27.6) |
| Eksik veri | 158(34.6) |
| **Direkt antiglobulin testi C3d** [n(%)] | |
| Negatif | 243(53.2) |
| Pozitif | 2(0.4) |
| Eksik veri | 212(46.4) |
| **İndirekt antiglobulin testi** [n(%)] | |

**Tablo 3.** Laboratuvar sonuçları

| | |
|---|---|
| **Hemoglobin düzeyi** (gr/dl) [ortanca(aralık)] | |
| 0. gün | 7.1(3.5-10.5) |
| 1. gün | 8.5(4.6-12.2) |
| 28. gün | 8.5(3.5-12.9) |
| **Laktat dehidrogenaz düzeyi**(U/L) [ortanca(aralık)] | |
| 0. gün | 204(87-3905) |
| 1. gün | 215(84-3657) |
| 1-28. gün maksimum | 296(107-3905) |
| **İndirekt bilirubin** (mg/dl) [ortanca(aralık)] | |
| 0. gün | 0.28(0.01-2.71) |
| 1. gün | 0.3(0.01-3.1) |
| 1-28. gün maximum | 0.4(0.12-11.3) |
| **Hemoglobinüri** [n(%)] | |
| Negatif | 334(73.1) |
| İlk 24 saat pozitif | 5(1.1) |
| 1-28 gün aralığında pozitif | 6(1.3) |
| İlk 24 saat ve 1-28 gün aralığında pozitif | 3(0.7) |
| Eksik veri | 109 (23.9) |




**Şekil 1.** Yapılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonları

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-35** **Referans Numarası : 661**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

# PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE TEDAVİ KARARLARI: GERİ ÖDEME KISITI VE İDEAL ERİŞİM KOŞULLARINA GÖRE EŞLEŞTİRİLMİŞ OLGU SENARYOLARIYLA HEKİMLER ARASI UYUM, AYRIŞMA VE YAPAY ZEKâ ÇIKTILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI

**Olgu Erkin Çınar[1], Hilmi Erdem Gözden[2], Eren Gündüz[3], Fatoş Dilan Köseoğlu[4], Sinan Mersin[5], Eren Arslan Davulcu[6], Selin Küçükyurt Kaya[7], Mehmet Baysal[8], Bedrettin Orhan[2], Emine Merve Savaş[9], Osman Can Öztürk[10], Ufuk Demirci[11], Sercan Ünal[12], Fazıl Çağrı Hunutlu[13], Rafiye Çiftçiler[14], Yıldız İpek[15], Vildan Gürsoy[13], İbrahim Ethem Pınar[13], Volkan Karakuş[16], Özlen Balta[17]**

*[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Bölümü, İstanbul*
*[2]Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Bursa*
*[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir*
*[4]İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*
*[5]Mersin Üniversitesi Hematoloji Bölümü, Mersin*
*[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[7]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[8]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hematoloji Bölümü, Tekirdağ*
*[9]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği, Ankara*
*[10]Bingöl Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Bingöl*
*[11]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa*
*[12]Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Amasya*
*[13]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*
*[14]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya*
*[15]İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, İstanbul*
*[16]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Antalya*
*[17]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon*

**Amaç:** Paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) tedavisinde seçenekler son yıllarda hızla artmıştır: terminal C5 inhibitörlerine C3, faktör B ve faktör D'yi hedefleyen proksimal inhibitörler eklenmiş, kemik iliği yetmezliğinin ön planda olduğu hastalarda immünsüpresif tedavi ve allojeneik nakil seçenekleri de uygulanmaya devam etmektedir (1,2). Bu durum, birden fazla yaklaşımın mümkün olabileceği karar noktaları doğurmuştur (3). Geri ödeme kısıtlarının bulunduğu sağlık sistemlerinde ise hekimin uygun gördüğü optimal tedavi ile fiilen uygulayabildiği tedavi ayrışabilmektedir (2). Hematologların bu kararlarda nerede birleştiği, nerede ayrıştığı ve geri ödeme kısıtının seçimleri ne ölçüde etkilediği bilinmemektedir. Bu çalışmada uzman hekimlerin karar örüntüsünü olgu senaryoları (vinyetler) üzerinden inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Tanıdan tedaviye (6 olgu) ve tedaviye yanıtsızlık ile komplikasyon yönetimi (7 olgu) olmak üzere 13 standart olgu senaryosu (vinyet), 11 hematolog tarafından yanıtlandı (Tablo 1). Her senaryo iki farklı koşul için ayrıca soruldu: Q1'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödeme koşulları altında seçilebilecek yaklaşım, Q2'de tüm tedavilere kısıtsız ulaşılabilseydi seçilecek yaklaşım istendi; böylece 26 karar noktası için her iki koşul için 143'er eksiksiz yanıt elde edildi. Hekimler her kararda dikkate aldıkları parametreleri önem sırasıyla işaretledi. Yanıt dağılımı, hekimler arası uyum (ikili uyum yüzdesi, Fleiss κ, Krippendorff α), aynı hekimin Q1 ve Q2 yanıtları arasındaki değişim (Fisher kesin testi), karar profillerine göre kümelenme ve bu değişim ile ortak yanıttan sapma arasındaki ilişki (Spearman) incelendi. Doğru yanıt anahtarı, PNH alanında çalışan uzman hematologlar tarafından seçilmiş ve farklı klinik senaryolara dair önerileri kapsayan sekiz güncel literatür kaynağına bağlanarak oluşturuldu (2,4-8). Aynı 26 karar sorusu ayrıca, farklı yöntemlerle hazırlanmış yapay zekâ modellerinin bir nadir hastalık olan PNH'taki seçimlerini analiz etmek için, üç farklı metotla (özel koşullama olmaksızın kendi bilgisiyle; kaynak metinler önden verilerek; RAG modeliyle Kaynaklarla sınırlı kalması eğitilerek) altın standart olan yanıt anahtarına ve hekim seçimlerine kör olarak üçer kez çalıştırıldı ve cevapları analiz edildi (9,10).

**Bulgular:** Her olguda kılavuzların önerdiği seçenek çoğunluk yanıtı oldu (ortalama çoğunluk oranı Q1'de %92,3, Q2'de %90,9; her iki koşulda da 13 olgunun 5'inde tam görüş birliği). Hekimler arası ikili uyum yüksekti (Q1 0,857; %95 GA 0,782–0,930); buna karşılık şansa göre düzeltilmiş katsayılar sıfıra yakın çıktı (Fleiss κ 0,021). Bu tablo bir görüş ayrılığını değil, yanıtların %92,3'ünün tek bir seçenekte toplanmasının istatistiksel sonucunu yansıtmaktadır: beklenen uyum (0,854) gözlenen uyuma (0,857) neredeyse eşitlenmiştir (prevalans paradoksu) (Tablo 2).

Geri ödeme kısıtı kaldırıldığında 143 yanıtın 14'ü (%9,8) değişti. Değişim tanıdan tedaviye olgularında seyrek (3/66; %4,5), komplikasyon olgularında belirgindi (11/77; %14,3; Fisher kesin testi, tek yönlü p=0,045) (Şekil 2). Buna karşılık hekimlerin kararlarında dikkate aldıklarını bildirdikleri parametreler en çok hemoliz ve anemi göstergeleriydi: LDH %88,1 (medyan sıra 2), hemoglobin ve transfüzyon gereksinimi %83,2 (medyan sıra 2). Tedaviye erişim ise 11 parametre arasında en az işaretlenen ölçüttü (%16,8; medyan sıra 6,5; yalnızca %2,8 oranında ilk üçe girdi) (Şekil 1, Tablo 3).

Hekimlerin 26 karardan oluşan yanıt profilleri kümelendiğinde iki uç grup ortaya çıktı: üç hekim 26 kararın tamamında olgunun en sık verilen yanıtını seçmişken, iki hekim sırasıyla 7 ve 4 kararda ortak yanıttan ayrılmıştı; bu ayrım 2000 tekrarlı bootstrap ile doğrulandı. Panelde saptanan 24 sapmanın tamamı daha yoğun tedaviye geçiş yönündeydi ve sapan hekimler, geri ödeme kısıtı kalktığında en çok karar değiştiren hekimlerdi (Spearman rho=+0,81; p=0,002) (Şekil 3). Doğru yanıt anahtarıyla uyum Q1'de %92,3, Q2'de %91,6 idi; hekimlerin çoğunluk yanıtı 26 kararın tamamında anahtarla uyumluydu. Yapay zekâ modellerinin anahtarla uyumu %96,2–100, hekim çoğunluğuyla uyumu %92,3–96,2 bulundu.

**Tartışma ve Sonuç:** Panel, her iki koşulda da güncel PNH literatür önerileriyle büyük ölçüde uyumluydu. Sıfıra yakın κ ve α değerleri bir uyumsuzluk göstergesi değildir; olguların çoğunda tek bir bariz doğru seçeneğin bulunduğu senaryo çalışmalarında beklenen sonuçtur. Bu nedenle κ tek başına raporlanırsa yüksek uyumlu bir panel yanlış aktarılmış olur; ham uyum oranı, düzeltilmiş katsayılar ve yanıt dağılımı birlikte verilmelidir. Bu, kılavuz temelli sorulara dayanan bütün PNH olgu senaryosu ve Delphi çalışmaları için geçerlidir.

**Görüş ayrılıkları rastgele dağılmamıştır:** sapmaların tamamı tedaviyi yoğunlaştırma yönündedir, sınırlı sayıda hekimler geri ödeme kısıtı sebebiyle tercihlerini değiştirmişlerdir. Sapmaların yoğunlaştığı konular, literatürün de kesin bir tekil öneri vermediği konulardır: yetersiz yanıtta tedavinin değiştirilmesi veya yoğunlaştırılması (5,6), proksimal inhibisyon ve rezidüel ekstravasküler hemoliz (7,8) ve farmakokinetik hemolizinin yönetimi (4). Panelin tam da uzlaşı metinlerinin ve ilgili çalışmaların çekimser kaldığı noktalarda bölünmesi, gözlenen ayrılığın rastgele saptanan bir ayrışma değil, klinik olarak anlamlı bir farklılaşma olduğunu düşündürmektedir.

Erişim, hekimler tarafından öncelikli bir ölçüt olarak bildirilmediği hâlde kararları değiştiren ana faktördür: en az işaretlenen parametre olmasına karşın kısıt kaldırıldığında önerilerin %9,8'i değişmiştir. Hekimin planladığı ile yaptığı arasındaki bu fark, tek koşullu uygulama anketleriyle saptanamayacaktır. Kaynak metinler verilerek çalıştırılan yapay zekâ modeli hekim uzlaşısı doğrultusunda çıktılar üretmiş, doğruluğu artırmamış ancak yanıtların kaynağını izlenebilir kılmıştır ve karar verici altın standart değil, kararı gözden geçiren ikinci bir görüş konumundadır. On bir hekim ve 13 senaryoyla elde edilen bulgular hipotez üretici niteliktedir. Klinik açıdan asıl önemli çıkarım hekimler arası yüksek uyum değil, uyumun

ve ayrışmaların yapısıdır: tedaviyi erken yoğunlaştırma eğilimindeki bir hekim grubu ve tedavi değişimi gerektirebilen komplikasyon senaryoları, yapay zekâ temelli karar destek sistemleri ve geri ödeme politikasının en çok fark yaratabileceği alanlardır.

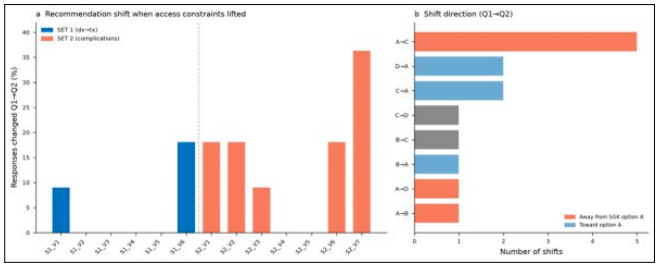
**Teşekkür:** Organizasyon ve eğitim konusunda katkıları için Barış Uçar ve Esin Özkan'a, koşulsuz desteği için Novartis'e teşekkür ederiz.

**Anahtar Kelimeler:** paroksismal noktürnal hemoglobinüri, kompleman inhibitörleri, tedaviye erişim, olgu senaryosu, yapay zekâ

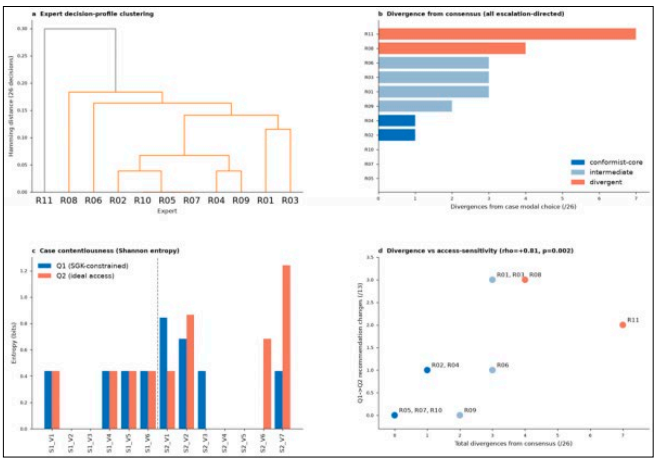
**Anahtar kelimeler:** paroksismal noktürnal hemoglobinüri, kompleman inhibitörleri, tedaviye erişim, olgu senaryosu, yapay zekâ

**Kaynaklar**

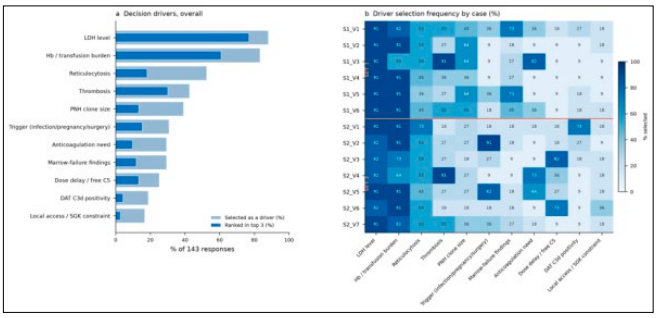

1. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pathophysiology, diagnostics, and treatment. Transfus Med Hemother. 2024;51(5):310-320.
2. Oliver M, Patriquin C. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current management, unmet needs, and recommendations. J Blood Med. 2023;14:613-628.
3. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2024;204(3):784-804.
4. Dingli D, De Castro III C, Koprivnikar J, et al. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology. 2024;29(1). doi:10.1080/16078454.2024.2329030
5. Bienz M, Oliver M, Sperlich C, Patriquin C. Optimizing care in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: managing suboptimal response and uncontrolled disease. J Blood Med. 2026;17:1-20.
6. Bienz M, Patriquin CJ. The varieties of therapeutic experience: navigating treatment options for patients with PNH. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):154-163.
7. Tamdin T, Rodgers G. Advances in complement inhibition therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and autoimmune hemolytic disorders. J Blood Med. 2025;16:559-572.
8. Padilla Kelley T, King H, Malhotra A, DeLoughery TG, Martens K, Shatzel JJ. Advancements in complement inhibition for PNH and primary complement-mediated thrombotic microangiopathy. Blood Adv. 2025;9(15):3937-3945.
9. Huo B, Collins G, Chartash D, et al. Reporting guideline for Chatbot Health Advice studies: the CHART statement. BMC Med. 2025;23(1). doi:10.1186/s12916-025-04274-w
10. Gallifant J, Afshar M, Ameen S, et al. The TRIPOD-LLM reporting guideline for studies using large language models. Nat Med. 2025;31(1):60-69.


**Şekil 2.** Geri ödeme kısıtı kaldırıldığında önerilerdeki değişim. (a) Olgu bazında Q1'den Q2'ye değişen yanıt oranı; değişim SET 2 komplikasyon olgularında yoğunlaşmaktadır. (b) Değişimin yönü; kırmızı çubuklar SGK ile erişilebilen A seçeneğinden uzaklaşan, mavi çubuklar A seçeneğine dönen yanıtlardır.




**Şekil 3.** Hekimlerin karar profilleri. (a) 26 karar üzerinden benzerliğe göre kümeleme. (b) Hekim başına ortak yanıttan sapma sayısı; sapmaların tamamı tedaviyi yoğunlaştırma yönündedir. (c) Olgu bazında görüş dağılımının genişliği. (d) Sapma sayısı ile geri ödeme kısıtı kalktığında değiştirilen öneri sayısı arasındaki ilişki (rho=+0,81; p=0,002).




**Şekil 1.** Hekimlerin bildirdiği karar ölçütleri. (a) 143 yanıt üzerinden ölçütlerin işaretlenme sıklığı; koyu çubuklar ölçütün ilk üç sıraya konulma oranını gösterir. (b) Ölçütlerin olgu bazında işaretlenme sıklığı (%). Tedaviye erişim en az işaretlenen ölçüttür.

**Tablo 1.** On üç olgu senaryosunun klinik özellikleri

| *Olgu* | *Seri* | *Yaş* | *Cinsiyet* | *Hb (g/dL)* | *Trombosit (/µL)* | *Retikülosit (%)* | *LDH (IU/L)* | *FLAER granülosit klonu (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1_V1 | SET 1 | 38 | K | 12,1 | 126.000 | 1,1 | 220 | 4 |
| S1_V2 | SET 1 | 27 | E | 8,4 | 178.000 | 4,8 | 980 | 85 |
| S1_V3 | SET 1 | 45 | K | 9,2 | 162.000 | 3,9 | 720 | 72 |
| S1_V4 | SET 1 | 51 | E | 11,4 | 410.000 | 2,6 | 230 | 78 |
| S1_V5 | SET 1 | 52 | K | 8,8 | 98.000 | 0,8 | 250 | 18 |
| S1_V6 | SET 1 | 41 | E | 12,2 | 210.000 | 1,4 | 210 | 82 |
| S2_V1 | SET 2 | 68 | K | 8,1 | 192.00 | 4 | 290 | 74 |
| S2_V2 | SET 2 | 70 | K | 8,6 | 185.000 | 5,1 | 960 | 78 |
| S2_V3 | SET 2 | 54 | E | 7,6 | 368.000 | 4,6 | 640 | 76 |
| S2_V4 | SET 2 | 19 | E | 10,4 | 385.000 | 2,8 | 310 | 82 |
| S2_V5 | SET 2 | 28 | K | 9,1 | 132.000 | 4,2 | 360 | 78 |
| S2_V6 | SET 2 | 34 | E | 9,4 | 158.000 | 5,1 | 520 | 85 |
| S2_V7 | SET 2 | 41 | E | 12,1 | 198.000 | 2,0 | 290 | 91 |

Olgular bu çalışma için yazılmış kurgusal olgulardır; gerçek hasta verisi içermez. SET 1: tanıdan tedaviye serisi; SET 2: tedaviye yanıtsızlık ve komplikasyon serisi. Yer nedeniyle lökosit sayısı, LDH'nin normalin üst sınırına oranı ve monosit/eritrosit FLAER klon oranları tabloya alınmamıştır. Her senaryo 11 hekimin tamamı tarafından iki farklı koşulla yanıtlanmış, koşul başına 143 yanıt elde edilmiştir. FLAER: floresan aerolizin; Hb: hemoglobin; LDH: laktat dehidrogenaz.

**Tablo 2.** Hekimler arası uyum ve doğru yanıt anahtarıyla uyum

| *Ölçüt* | *Q1 (SGK koşulları)* | *Q2 (kısıtsız erişim)* |
|---|---|---|
| Kılavuzun önerdiği seçeneğin ortalama çoğunluk oranı, % | 92,3 | 90,9 |
| Tam görüş birliği olan olgu, n/13 | 5 | 5 |
| İkili uyum yüzdesi (%95 GA) | 0,857 (0,782–0,930) | 0,835 (0,741–0,918) |
| Fleiss κ | 0,021 | 0,030 |
| Krippendorff α | 0,028 | 0,037 |
| Gözlenen / beklenen uyum | 0,857 / 0,854 | – |
| Doğru yanıt anahtarıyla uyum, % | 92,3 | 91,6 |
| Hekim çoğunluğunun anahtarla uyumu, n/13 olgu | 13/13 | 13/13 |

Güven aralıkları 2000 tekrarlı bootstrap ile hesaplanmıştır. κ ve α değerlerinin sıfıra yakın olması uyumsuzluğu değil, yanıtların tek bir seçenekte toplanmasını ifade etmektedir. Bu durumda şans eseri beklenen uyum, gözlenen uyuma yaklaşır (prevalans paradoksu). Hekim çoğunluğu, Q1 ve Q2 birlikte değerlendirildiğinde 26 kararın tamamında anahtarla uyumluydu. GA: güven aralığı; Q1: SGK geri ödeme koşulları altında sorulan soru; Q2: tüm tedavilere kısıtsız erişim varsayımıyla sorulan soru; SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu.

**Tablo 3.** Geri ödeme kısıtının etkisi, bildirilen karar ölçütleri ve hekim profilleri

| *Değişken* | *Değer* |
|---|---|
| Q1'den Q2'ye değişen yanıt, n/143 (%) | 14 (9,8) |
| SET 1, tanıdan tedaviye, n/66 (%) | 3 (4,5) |
| SET 2, yanıtsızlık ve komplikasyon, n/77 (%) | 11 (14,3) |
| Fisher kesin testi, OR (tek yönlü p) | 3,5 (0,045) |
| En sık görülen değişim yönü, n | A→C (5) |
| Bildirilen ölçüt: LDH, % (medyan sıra) | 88,1 (2) |
| Bildirilen ölçüt: Hb ve transfüzyon gereksinimi, % (medyan sıra) | 83,2 (2) |
| Bildirilen ölçüt: tedaviye erişim / SGK kısıtı, % (medyan sıra) | 16,8 (6,5) |
| 26 kararın tamamında çoğunluk yanıtını seçen hekim, n | 3 |
| Ortak yanıttan ayrılan hekim, n (sapma sayısı) | 2 (7/26 ve 4/26) |
| Tedaviyi yoğunlaştırma yönündeki sapma, n/24 (%) | 24 (100) |
| Sapma ile erişime duyarlılık arasındaki ilişki | rho=+0,81 (p=0,002) |

Erişime duyarlılık, hekimin Q1'den Q2'ye değiştirdiği öneri sayısıdır. SGK ile erişilebilen A seçeneğine dönüşler: C→A (2), D→A (2), B→A (1). Tedaviye erişim 11 ölçüt arasında en az işaretlenen ölçüt olmasına karşın, kısıt kaldırıldığında önerilerin %9,8'i değişmiştir; hekimin bildirdiği ölçüt ile fiilî tercihi arasındaki bu fark çalışmanın ana bulgusudur. Hb: hemoglobin; LDH: laktat dehidrogenaz; OR: odds oranı; SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

## TP-36 Referans Numarası : 504

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## SEKONDER İMMÜN YETERSİZLİK TANILI ERİŞKİN HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Ahmet Yılmaz Asil[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Gunel Musayeva[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bd*

**Giriş:** Sekonder immün yetersizlikler (SİY), hematolojik maligniteler, kemoterapi, immünsupresif tedaviler veya hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen hipogamaglobulinemi ile karakterizedir. Bu hasta grubunda immünoglobulin replasman tedavisi, enfeksiyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) uygulaması uzun yıllardır standart tedavi olarak kullanılmakla birlikte, damar yolu sorunları ve sistemik yan etkiler nedeniyle subkutan immünoglobulin (SCIG) uygulaması alternatif bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. SCIG, daha güvenli ve sürdürülebilir bir replasman stratejisi sunarak SİY tanılı hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilir.

Çalışmamızın amacı lenfoproliferatif hastalıklara bağlı sekonder immün yetersizlikte SCIG kullanımının klinik sonuçlarının ve hasta memnuniyetinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğinde lenfoproliferatif hastalıklara bağlı sekonder immün yetersizlik tanısıyla izlenen ve halihazırda SCIG tedavisi alan 13 hasta dahil edildi. Dokuz hastada daha önce IVIG kullanım hikayesi mevcutken bu hastaların beş tanesinde SCIG tedavisine geçildiğinde hastalar uzun süredir IVIG kullanmıyordu; 4 hastada ise IVIG kullanmaktayken SCIG'ye geçildi (Switch).

**Bulgular:** Hastalara ait demografik veriler ve SCIG deneyimleri sırasıyla Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Buna göre bizim kohortumuzda SİY, altta yatan primer hastalığa (MM, KLL ve NHL) ve/veya primer hastalığın tedavisine (kök hücre nakli, monoklonal antikorlarla B hücre deplesyonu) bağlı olarak gelişmiştir.

SCIG altında medyan IgG düzeyi 800 mg/dL olup, IVIG'den SCIG'e geçiş yapan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IgG değerlerinde artış (736'dan 810'a) gözlenmiştir. Ortanca 18 aylık izlem süresince ağır enfeksiyon görülmemiş, 8 hasta hiç enfeksiyon geçirmemiş, beş hastada ise oral antibiyotik ile düzelen basit enfeksiyonlar kaydedilmiştir. Lokal uygulama reaksiyonları altı hastada izlenmiş ve bu durum daha çok ilk 1-2 uygulamada gerçekleşmiştir; sistemik yan etki bildirilmemiştir. Hastaların SCIG deneyimini genel olarak mükemmel olarak değerlendirmesi ve medyan memnuniyet skorunun 10 olması dikkat çekicidir. Tercih nedenleri arasında evde uygulanabilmesi ve hekim önerisi öne çıkmıştır. Hastalar SCIG'den memnun olmakla birlikte toplam hacmin düşürülmesi ve oral tedaviler üzerinde çalışılması gibi önerilerde bulunmuşlardır.

**Tartışma:** Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında, bizim sonuçlarımız SCIG'in hematolojik malignitelerde sekonder immün yetersizlik tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olduğunu doğrulamaktadır. Cinetto ve arkadaşlarının 2021'de yayımladığı çalışmada SCIG'in sekonder antikor yetersizliklerinde enfeksiyon sıklığını azaltmada IVIG kadar etkili olduğu ve daha stabil IgG düzeyleri sağladığı gösterilmiştir. Visentin ve arkadaşlarının 2023'te kronik lenfositik lösemi hastalarında yaptığı çalışmada SCIG'in IVIG'e göre daha yüksek IgG düzeyleri ve daha düşük enfeksiyon oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dimou ve arkadaşlarının 2025'teki gerçek yaşam verilerinde kolaylaştırılmış SCIG kullanımının yüksek tolerabilite ve düşük yan etki profili ile öne çıktığı görülmüştür. Seaquist ve arkadaşlarının 2026'da hematolojik maligniteye bağlı sekonder immün yetersizlikte immünoglobulin replasman tedavisini değerlendiren çalışmasında SCIG'in uzun dönem kullanımda daha stabil IgG düzeyleri ve daha az sistemik yan etki sağladığı vurgulanmıştır. Bizim serimizde de benzer şekilde SCIG, enfeksiyon kontrolünde etkin, güvenli ve hasta dostu bir seçenek olarak öne çıkmıştır.

Sonuç olarak, lenfoproliferatif hastalıklara bağlı sekonder immün yetersizlikte SCIG, etkinliği, güvenliği ve yüksek hasta memnuniyeti ile intravenöz immünoglobuline güçlü bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Evde uygulanabilmesi, daha stabil IgG düzeyleri sağlaması ve ciddi yan etkilerin olmaması SCIG'i uzun dönem immünoglobulin replasman tedavisinde öne çıkarmaktadır. Gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar, optimal dozlama ve izlem kriterlerinin netleştirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Sekonder İmmün Yetersizlik, İmmünoglobülin Replasman Tedavisi, Yetişkin, Subkutan Uygulama, Yaşam Kalitesi

**Kaynaklar**

1. Cinetto F, et al. SCIG in secondary antibody deficiencies. PLOS One, 2021.
2. Visentin A, et al. SCIG vs IVIG in CLL. Curr Oncol, 2023.
3. Dimou M, et al. Real-world effectiveness of fSCIG 10%. J Clin Med, 2025.
4. Seaquist E, et al. IgRT in hematologic malignancy-associated SID. Front Hematol, 2026.
5. Abolhassani H, et al. Systematic review of SCIG vs IVIG. J Clin Immunol, 2012.
6. Kastritis E, et al. Real-world usage of fSCIG in MM. Haematologica, 2026.

**Tablo 1.** Hasta Özellikleri

| | |
|---|---|
| **Hasta Sayısı (n)** | 13 |
| **Güncel Yaş (Medyan [aralık], yıl)** | 58[30-70] |
| **Primer Hastalık Tanı Yaşı (Medyan [aralık], yıl)** | 50 [15-64] |
| **SİY Tanı Yaşı/IGRT Başlama Yaşı (Medyan [aralık], yıl)** | 57 [20-68] |
| **Erkek/Kadın** | 10/3 |
| **Primer Tanı (MM/KLL/NHL)** | 9/2/2 |
| **Kök Hücre Nakli (Allogenik/Otolog)** | 2/8 |
| **SİY Toplam İzlem Süresi (Medyan [aralık], ay)** | 18 [6-116] |
| **SCIG Altında Toplam İzlem Süresi (Medyan [aralık], ay)** | 18 [5-54] |
| **Daha önce aralıklı IVIG kullanım hikayesi** | 9 |
| **Monoklonal Antikor Kullanımı [toplam n]**<br>• Rituksimab (Geçmişte/Halen)<br>• Daratumumab (Geçmişte/Halen)<br>• Elranatamab (Halen) | <br>2/1 [3]<br>3/6 [9]<br>3 [3] |
| **SİY Tanısında İmmunoglobulin Düzeyleri (Medyan [aralık], mg/dl)**<br>• IgG<br>• IgM<br>• IgA | <br>300 [11-3199]<br>14,45 [1,4-187]<br>27,2 [5-7533] |
| **SCIG altında IgG Değeri (Son 3 değer ortalaması) (Medyan [aralık], mg/dl)** | 800 [630-1900] |
| **Kullanılan SCIG Ürünü (Standart/Kolaylaştırılmış)** | 4/9 |
| **IVIG'den SCIG'e Switch [hasta sayısı]** | 4 |
| **Switch IGRT altında IgG Değerleri (Medyan [aralık], mg/dl) ***<br>• IVIG altında<br>• SCIG altında | <br>736 [690-790]<br>810 [730-970] |
| **SCIG Türleri Tedavi Etkililiği (Medyan [aralık], mg/dl) *#**<br>• Standart SCIG altında (3 hasta)<br>• Kolaylaştırılmış SCIG altında (8 Hasta) | <br>800 [712-910]<br>725 [630-790] |

***İstatistiksel olarak anlamlı fark yok**

**#Her iki grupta MM'ye bağlı yüksek IgG değeri olan birer hasta hesaplamaya dahil edilmemiştir.**

**Kısaltmalar:** IGRT, İmmunoglobulin replasman tedavisi; İVİG, İntravenöz immunoglobulin; KLL, Kronik lenfositik lösemi; MM, Multipl miyelom; NHL, Non-Hodgkin lenfoma; SCIG, Subkutan immunoglobulin; SİY, Sekonder immun yetersizlik

**Tablo 2.** SCIG Memnuniyeti

| | |
|---|---|
| **Hasta neden SCIG tercih ediyor? [hasta sayısı]**<br>• Evde yapılıyor<br>• Daha kısa sürüyor<br>• IVIG'de daha etkili<br>• Hekim önerisi/Tıbbi gereklilik | <br>7<br>1<br>1<br>4 |
| **Uygulamayı kim yapıyor? [hasta sayısı]**<br>• Hasta<br>• Hasta yakını<br>• Hastane/Sağlık personeli | <br>6<br>4<br>3 |
| **Uygulama yerinde reaksiyon yaşayan hasta oranı** | 6/13 |
| **Daha önce IVIG kullanma öyküsü olanlarda tekrar IVIG'e dönmek isteyenlerin oranı** | 0/9 |
| **SCIG altında enfeksiyon paterni [hasta sayısı]**<br>• Hiç enfeksiyon geçirmeyen<br>• Basit, oral antibiyotik ile düzelen kısa süreli enfeksiyon geçirenler<br>• Ağır, hastane yatışı ve/veya parenteral antibiyotik gerektiren enfeksiyon geçirenler | <br>8<br>5<br>0 |
| **Halsizlik yakınmasında değişiklik oldu mu? (Medyan [aralık])**<br>(1= hiç değişiklik olmadı/arttı – 10= ciddi şekilde düzeldi) | 3 [1-10] |
| **Hastalar SCIG deneyimini toplam nasıl değerlendiriyor? (Medyan [aralık])**<br>(1= çok kötü – 10= mükemmel) | 10 [7-10] |

**Kısaltmalar:** İVİG, İntravenöz immunoglobulin; SCIG, Subkutan immunoglobulin;

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**TP-37** **Referans Numarası : 520**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK TAKİBİNDE DİJİTAL PCR KULLANIMININ OPTİMİZASYONU

**Karen Telciyan[1], Ant Uzay[2,3], Naci Çine[4], Sait Tümer[5], Koray Yalçın[6], Gizem Önder[7], Alper Akkuş[1,7], Özkan Özdemir[7,8], Özden Hatırnaz Ng[1,8]**

*[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

*[2]Acıbadem Atakent Hastanesi, Hematoloji Ve Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul, Türkiye*

*[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

*[4]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmit, Türkiye*

*[5]Acıbadem Labgen Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye*

*[6]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi, İstanbul, Türkiye*

*[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye*

*[8]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML), genetik ve moleküler açıdan heterojen, klonal bir hematolojik malignitedir. Tedavi sonrasında morfolojik tam remisyon sağlanmasına rağmen düşük düzeyde lösemik hücrelerin varlığı hastalık nüksünün başlıca nedenlerinden biridir. Bu nedenle ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) değerlendirmesi; tedavi yanıtının belirlenmesi, nüks riskinin öngörülmesi ve hastaların moleküler takibi açısından önemli bir prognostik araçtır.*NPM1* mutasyonları erişkin AML olgularında en sık görülen moleküler değişikliklerden biri olup özellikle normal karyotipli AML'de yüksek sıklıkta saptanmaktadır. Lösemiye özgü olmaları, hastalık seyri boyunca çoğunlukla kararlılık göstermeleri ve lösemik klonun büyük bölümünde bulunmaları, bu mutasyonları MRD izlemi için değerli moleküler hedefler hâline getirmektedir. *NPM1* mutasyonları arasında terminal ekzon bölgesindeki dört baz çifti TCTG duplikasyonu ile karakterize edilen *NPM1* Tip A en sık görülen varyanttır. *NPM1* temelli moleküler izlemde yaygın olarak kullanılan qPCR, yüksek analitik duyarlılığa sahip olmakla birlikte standart eğri ve hedefe özgü kalibrasyon gerektirmektedir. Buna karşın, dijital PCR (dPCR), reaksiyonun binlerce bölmeye ayrılması sayesinde nadir mutant alellerin standart eğri gerektirmeden kantifikasyonuna ve varyant-yabanıl tip ayrımına olanak sağlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, AML örneklerinde *NPM1* Tip A mutasyonunun duyarlı ve özgül olarak saptanması amacıyla dupleks bir dPCR testinin optimize edilmesi ve duyarlılığının klinik kullanıma uygunluğunun belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya morfolojik, immünfenotipik ve genetik bulgularla tanısı doğrulanmış 35 AML hastasına ait tanı örneği ile daha önce *NPM1* Tip A pozitifliği saptanmış iki hastaya ait remisyon takip örneği dâhil edildi. Periferik kan ve/veya kemik iliği örneklerinden genomik DNA izole edilerek konsantrasyon ve saflık kontrolleri yapıldı. Daha önce moleküler yöntemlerle *NPM1* Tip A pozitif veya negatif olduğu belirlenmiş örnekler kontrol olarak kullanıldı.

*NPM1* **Tip A varyantına (NM_002520.7:**c.860_863dupTCTG) yönelik ortak primer çifti ile mutant ve yabanıl tip alele özgü hidroliz probları tasarlandı. Dijital PCR, QIAcuity One 2-Plex sistemi ve her örnek için yaklaşık 26.000 bölme oluşturan 26K nanoplaklar kullanılarak optimize edildi. Mutant yükü, mutant kopya sayısının toplam *NPM1* kopya sayısına oranlanmasıyla normalize mutant fraksiyonu (%) olarak hesaplandı. Düşük düzeyli mutant sinyal saptama performansı, *NPM1* Tip A pozitif DNA'nın yabanıl tip genomik DNA içerisinde $10^{-1}$–$10^{-6}$ oranlarında seri dilüsyon ile üç bağımsız deneyde değerlendirildi. Arka plan sinyalini belirlemek amacıyla beş sağlıklı kontrol örneğiyle boş örnek limiti (*limit of blank*, LoB) değerlendirmesi yapıldı. Seçili örneklerin dPCR sonuçları mevcut RNA dizileme ve Nanopore dizileme bulgularıyla karşılaştırıldı.

Klinik ve hematolojik değişkenler Fisher'ın kesin testi, Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle incelendi; $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Yabanıl tip ve mutant ayrımının 100 ng DNA miktarı ve 60 °C bağlanma/uzama sıcaklığı ile dupleks formda en iyi şekilde yapılabildiği tespit edildi. Testin analitik duyarlılığını ve MRD koşullarındaki performansını değerlendirmek amacıyla *NPM1* Tip A pozitif DNA, yabanıl tip genomik DNA içerisinde $10^{-1}$–$10^{-6}$ oranlarında seri olarak seyreltildi. Böylece tedavi sonrasında yüksek miktardaki yabanıl tip DNA içerisinde kalabilecek düşük düzeyli mutant klonların bulunduğu MRD koşulları deneysel olarak taklit edildi. Üç bağımsız dilüsyon deneyinde mutant yükünün azalmasıyla uyumlu, kademeli bir sinyal düşüşü gözlendi ve mutantla ilişkili sinyal $10^{-4}$ dilüsyon düzeyine kadar tekrarlanabilir biçimde saptandı. LoB analizi için gerçekleştirilen deneyde, normalize edilmiş mutant fraksiyonu %0,000–0,085 arasında bulundu. Bu nedenle $10^{-4}$ düzeyindeki sinyal testin ön analitik saptama kapasitesini desteklemekle birlikte, arka plan sınırına yaklaşan düşük düzeyli sinyallerin temkinli yorumlanması gerektiği görüldü.

Optimize edilen dupleks dPCR testiyle 35 AML hastasına ait tanı örneği tarandı. Örneklerin 10'u (%28,6) *NPM1* Tip A pozitif, 25'i (%71,4) negatif olarak sınıflandırıldı. Pozitif örneklerde normalize mutant fraksiyonu %6,362–37,119 arasında değişti. Seçili örneklerde dPCR sonuçları mevcut RNA kısa dizileme ve Nanopore uzun dizileme bulgularıyla uyumlu bulundu. Tanıda *NPM1* Tip A pozitifliği gösterilen ve izlem sırasında morfolojik remisyonda bulunan iki hastadan alınan takip örnekleri aynı dupleks dPCR testiyle MRD açısından değerlendirildi. Bir hastada mutant sinyal saptanmazken (%0,000), diğer hastada saptanan %0,037'lik normalize mutant fraksiyonu LoB aralığında idi.

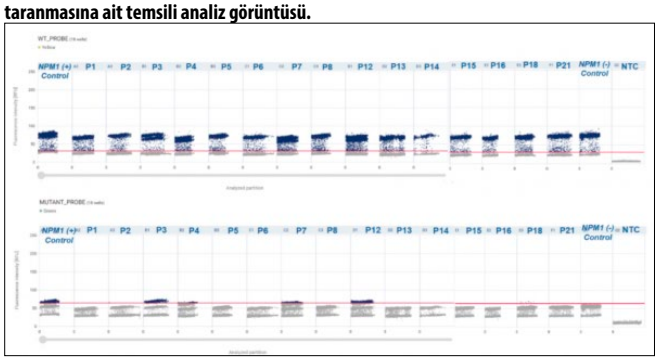
Klinik veri karşılaştırmalarında ise *NPM1* Tip A pozitif hastaların beyaz kan hücresi sayısı negatif gruba göre daha yüksek bulundu ($p$=0,031). Ayrıca *FLT3* değişiklikleri pozitif grupta 5/10, negatif grupta 3/25 hastada saptandı ve *NPM1* Tip A pozitifliği ile *FLT3* değişiklik durumu arasında anlamlı ilişki belirlendi ($p$=0,027). Genel sağkalım açısından pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada geliştirilen nanoplak tabanlı dupleks dPCR testi, AML örneklerinde *NPM1* Tip A mutasyonunun özgül ve düşük düzeylerde saptanmasına olanak sağlamıştır. Seri dilüsyon deneylerinde yabanıl tip DNA arka planında $10^{-4}$ düzeyine kadar mutant sinyal elde edilmesi ve

remisyon örneklerinin değerlendirilebilmesi, yöntemin *NPM1* temelli MRD izlemi açısından potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte, arka plan sınırına yaklaşan düşük düzeyli sinyallerin güvenilir biçimde yorumlanabilmesi için daha geniş sağlıklı kontrol gruplarıyla analitik eşiklerin doğrulanmasına ve ardışık hasta örneklerini içeren klinik validasyon çalışmalarına gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, NPM1 Tip A mutasyonu, Dijital PCR, Ölçülebilir kalıntı hastalık, Moleküler izlem

**NPM1 Tip A mutasyonunun optimize edilmiş dijital PCR yöntemi ile hasta örneklerinde taranmasına ait temsili analiz görüntüsü.**




## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-38** **Referans Numarası : 389**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

# EGE ÜNİVERSİTESİNDE TAKİPLİ HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EBER POZİTİFLİĞİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Hakan Turan Kiriş[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Didem Koca[2], Denis Çetin[2], Ajda Güneş[2], Derya Demir[3], Nur Soyer[2], Fahri Şahin[2], Filiz Vural[2], Mahmut Töbü[2], Nazan Özsan[3], Güray Saydam[2]**

*[1]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Abd*
*[2]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları, Hematoloji Bd*
*[3]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş ve amaç:** Hodgkin lenfoma (HL), tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturan, sıklıkla servikal lenf nodlarından köken alan ve bimodal yaş dağılımı gösteren bir lenfoid neoplazidir. Klasik HL olgularının önemli bir bölümü Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkilidir; bildirilen oranlar coğrafi bölgeye, hasta yaşına ve histolojik alt tipe göre %20 ile %50 arasında değişmektedir. EBV varlığının gösterilmesinde altın standart yöntem, viral kodlu küçük RNA'ların in situ hibridizasyon ile saptanmasıdır (EBER-ISH).

EBV pozitifliğinin klinik seyir üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı serilerde özellikle ileri yaş hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmişken, diğerlerinde bağımsız prognostik değer gösterilememiştir. Türkiye kohortlarından bu konuda sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen klasik HL hastalarında EBER pozitifliğinin sağkalım üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

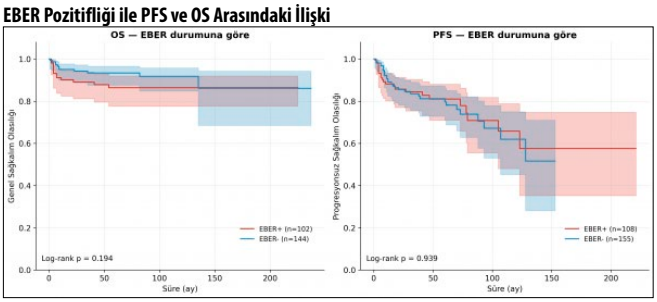
**Gerekçe ve yöntem:** Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında 2015-2025 yılları arasında takip edilen ≥18 yaş klasik HL tanılı hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, patoloji preparatlarındaki EBER durumu, progresyon tarihi, son takip tarihi ve sağ kalım durumları kaydedildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemiyle gerçekleştirildi ve gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. EBER durumu, evre, B semptomu, ECOG performans durumu ve yaşın PFS ve OS üzerindeki bağımsız etkisi çok değişkenli Cox orantısal risk regresyon analiziyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya klasik Hodgkin lenfoma tanılı 292 hasta dahil edildi. Tanı anındaki ortanca yaş 35 (18-81) olan hasta grubumuzun 168'i (%57.5) erkekti. Klasik HL alt tiplerinin sıklığı; nodüler sklerozan 158 (%54.1) · mikst selüler 94 (%32.2) ; lenfositten zengin 12 (%4.1) ; lenfositten fakir 8 (%2.7). Kemik iliği tutulumu 252 hastada biyopsi ile değerlendirilmiş olup %11.9 'unda (30/252) infiltrasyon izlenmiştir. Ann-arbor evrelemesine göre hasta dağılımı şu şekildeydi; evre I: 23 (%7.9) ; evre II: 128 (%43.8) ; evre III: 57 (%19.5) ; evre IV: 83 (%28.4). Hastaların %85.6' sı ilk sıra tedaviye tam yanıt vermişti. EBER sonucu 263 hastada (%90,1) mevcuttu ve 108'i (%41,1) pozitifti. EBER pozitifliği ileri evre (Evre III, IV hasta oranı %56 vs %40, p=0.021) ve yüksek IPS3 (%21.3 vs %6.7, p=0.024) ile ilişkili bulundu. Ortanca 75 aylık (%95 CI 70–82) takipte 38 hastada progresyon görülürken 26 hasta kaybedildi. Tüm kohortta EBER pozitifliği OS ve PFS ile ilişkili bulunmadı (OS p=0.194, PFS p=0.940). Çok değişkenli cox regresyon analizinde; ileri evre (p=0.027), ECOG ≥1 (p=0.019) ve yaş (p=0.002) OS için bağımsız prognostik faktörler; ileri evre (p=0.008) ve ECOG ≥1 (p=0.012) hem PFS için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. B semptomu varlığı ise OS ve PFS ile anlamlı ilişki göstermedi (sırasıyla p=0.723 ve p=0.253).

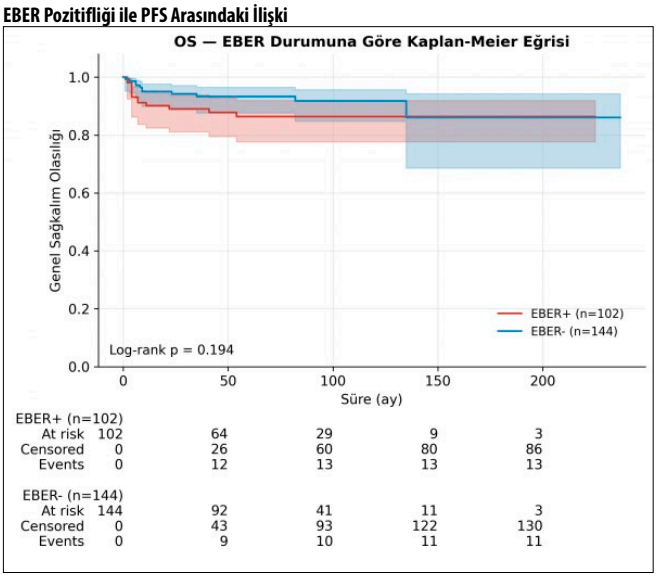
**Sonuç:** Daha önce yapılmış çalışmalarda EBV pozitifliği OS için olumsuz bir prognostik faktör olarak bildirilmiş ancak PFS/FFS/EFS üzerinde anlamlı bir etki saptanmamış; bu olumsuz etkinin özellikle ileri yaş grubunda belirgin olduğu vurgulanmıştır. Kohortumuzun görece genç yaş profili (ortanca 35 yaş) EBV'nin sağkalıma olumsuz bir etkisinin gözlenmemesini kısmen açıklayabilir. Retrospektif ve tek merkezli tasarım, EBER sonucunun hastaların ~%10'unda değerlendirilememiş olması çalışmamızın kıtlılıklarından olmakla birlikte geniş kohortumuzda EBER pozitifliği ileri evre hastalık ve yüksek risk skoru ile ilişkili bulunmuş, ancak sağkalım üzerinde bağımsız bir etkisi gösterilememiştir. Evre ve performans durumu, EBV durumundan bağımsız olarak sağkalımın en güçlü belirleyicileri olmaya devam etmektedir. Bulgularımız literatürdeki heterojen sonuçlarla uyumlu olup, EBV'nin Hodgkin lenfomada tek başına prognostik bir belirteç olarak kullanılmaması, tedavi kararlarının klasik klinik risk faktörlerine dayandırılması gerektiğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin Hastalığı, Epstein-Barr Virus, Lenfoma

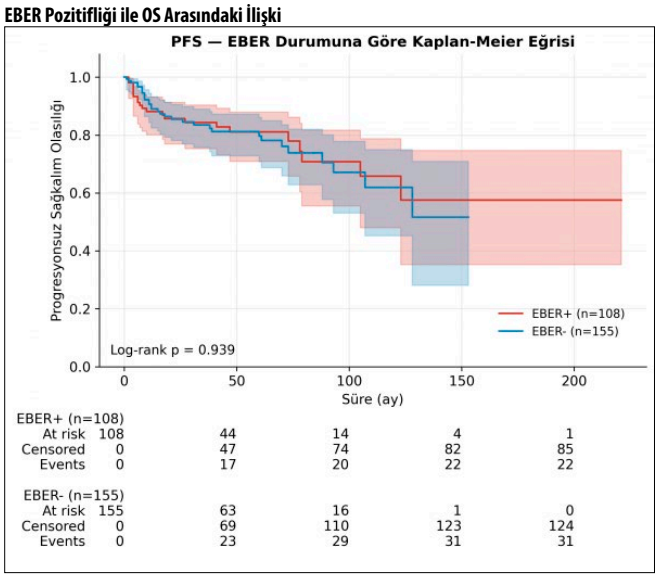
**EBER Pozitifliği ile PFS ve OS Arasındaki İlişki**




**EBER Pozitifliği ile PFS Arasındaki İlişki**



**EBER Pozitifliği ile OS Arasındaki İlişki**




■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

## TP-39 Referans Numarası : 564

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## BİALLELİC SH2B3 VARİANTS EXPAND THE CLİNİCAL AND MOLECULAR SPECTRUM OF SH2B3-RELATED DİSEASE

**Alper Özcan[1], Zeynep Esener[2], Zehra Büşra Azizioğlu[3], Ramazan Üzen[4], Kübra Aslan Dal[3,5], Turan Güzel[1], Muhammet Ensar Doğan[7], İbrahim Barış[8], İbrahim Tekedereli[9], Halit Canatan[3,5], Veysel Gök[1], Ebru Yılmaz[1], Musa Karakükçü[1], Ayşegül Ünüvar[10], Ahmet Eken[3,5], Ekrem Ünal[1,12]**

*[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye. Türkiye.*
*[2]Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbı Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.*
*[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabili Dalı,kayseri Türkiye*
*[4]Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye*
*[5]Betül-ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök), Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 38030, Türkiye.*
*[6]Başak Şehir Çam Sakura Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*
*[7]Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbı Genetik Kliniği, Kayseri, Türkiye.*
*[8]Koç Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[9]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbı Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.*
*[10]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*
*[11]Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Gaziantep,*
*[12]12. Medical Point Gaziantep Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi, Gaziantep, Türkiye.*

**Giriş ve Amaç:** SH2B3 (LNK), başta JAK-STAT yolağı olmak üzere sitokin reseptörü sinyallemesini baskılayan bir adaptör proteini kodlar ve hematopoetik proliferasyon ile immün homeostazın düzenlenmesinde rol oynar. Germline SH2B3 varyantları nadirdir ve miyeloproliferasyon, kemik iliği fibrozisi, immün yetmezlik ve immün disregülasyonla seyreden heterojen fenotiplere yol açabilir. Bu bildiride, aynı genle ilişkili olmasına karşın belirgin ölçüde farklı klinik tablolar gösteren üç olgunun klinik, hematolojik, immünolojik ve moleküler özelliklerinin yanı sıra tedavi yanıtlarının sunulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Üç olgunun klinik, laboratuvar, moleküler, tedavi ve izlem verileri birlikte değerlendirildi. Olgularda tüm ekzom sekanslama (WES) uygulandı ve varyasyonlar aile içi segregasyon analiziyle doğrulandı.

**Olgu Sunumları:** Olgu 1: Üç aylık kız hasta, doğumdan beri artan karın şişliği, persistan sarılık, belirgin lökositoz ve periferik kanda atipik hücreler nedeniyle başvurdu. Anne-baba birinci derece kuzendi ve önceki gebelikte ölü doğum öyküsü vardı. Muayenede karaciğer sağ kostal kenarın 7 cm altında, dalak ise inguinal bölgeye kadar palpe ediliyordu. Lökosit 116,4×10$^3$/mm$^3$, hemoglobin 11,2 g/dL, trombosit 14×10$^9$/mm$^3$; total/direkt bilirubin 7,05/6,59 mg/dL, AST 278 U/L, GGT 261 U/L ve LDH 1184 U/L idi. Periferik yaymada immatür miyeloid hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda yaklaşık %5 CD34+/CD117+ immatür hücre saptanmakla birlikte akut lösemi lehine morfolojik veya immünfenotipik bulgu yoktu. Karaciğer biyopsisi neonatal kolestatik hepatitle uyumluydu. Hastada SH2B3 geni c.1244G>A (p. Arg415His) varyasyonu homozigot olarak saptandı. Anne babada aynı varyant heterozigot idi. SH2B3 ilişkili infantil miyelofibroz tanısı konuldu. Ruksolitinib sonrası ilk haftada lökosit sayısı belirgin azaldı, trombosit sayısı yükseldi; bir ay içinde hepatosplenomegali ve kolestaz geriledi. Beş yıllık izlemde kan sayımı ve karaciğer testleri normal, büyüme ve nörogelişimi yaşına uygun olup önemli uzun dönem tedavi toksisitesi gözlenmedi.

**Olgu 2:** On üç yaşındaki kız hasta, persistan lenfopeni, hipogamaglobulinemi ve etiyolojisi açıklanamayan splenomegali nedeniyle değerlendirildi. Öyküsünde yürüme bozukluğu, Hashimoto tiroiditi, malnütrisyon, vitiligo ve bronşektazi vardı; anne-baba birinci derece kuzendi. Dalak sol kostal kenarın 3 cm altında ele geliyordu ve büyüme geriliği vardı. Lökosit 11x10$^3$/mm$^3$, hemoglobin 10,5 g/dL, trombosit 429x10$^3$/mm$^3$ ve mutlak lenfosit sayısı 1,14x10$^3$/mm$^3$ idi. IgM 3,57 mg/dL, IgG 599 mg/dL, IgA 3,73 mg/dL ve IgE <0,2 IU/mL bulunurken T, B ve NK hücre dağılımları normaldi. WES ile homozigot SH2B3 geni c.685_691del (p. Gly229Metfs*47) varyasyonu saptandı. Sanger dizileme ve aile segregasyonu otozomal resesif kalıtımla uyumluydu. SH2B3 eksikliği ile ilişkili kombine immün yetmezlik/immün disregülasyon olarak değerlendirilen hastaya intravenöz immünoglobulin replasmanı başlandı ve çok disiplinli izleme alındı.

**Olgu 3:** On altı yaş 11 aylık kız hasta, masif splenomegali, trombositoz ve miyeloproliferatif hastalık ön tanılarıyla değerlendirildi. Anne-baba birinci derece kuzendi; erkek kardeşi juvenil miyelomonositik lösemi/lökoz ön tanılarıyla 1 yaşında kaybedilmişti. Hastamızda yaşamın 5. gününde splenomegali saptandığı öğrenildi. Boyu 151 cm (-1,99 SDS) olup dalak 8 cm palpe edildi ve sağ aksiller bölgede mobil lenf nodu saptandı. Periferik yaymada nötrofil hipersegmentasyonu ve granülasyon artışı; eritrositlerde sferosit, stomatosit ve gözyaşı hücreleri; trombositlerde değişken boyut izlendi. Ruxolitinib, hidroksiüre ve aspirin ile normal trombosit değerlerine görüldü. WES analizinde SH2B3 geninde homozigot c.1093T>C p.(????????) varyasyonu saptandı ve aile segregasyonu yapıldı.

**Fonksiyonel Çalışmalar:** Olgu 1: Hastada bazal STAT5 fosforilasyonu kontrollere göre yüksek değildir. Ayrıca, IL-7 uyarımı sonrasında STAT5 fosforilasyonu hastada kontrollere kıyasla bir miktar daha düşük olmakla birlikte, uyarılmamış koşula göre artış göstermiştir. In vitro Ruxolitinib maruziyeti sonrasında ise STAT5 fosforilasyonunun belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla, Olgu 2 ile karşılaştırıldığında, SH2B3 mutasyonunun ya Olgu 1 kadar güçlü bir fonksiyon kaybına yol açmadığı; ya da hastanın halihazırda kullandığı ruxolitinib in bu sonuçlara yol açtığı değerlendiriebilir.

**Olgu 2:** Bazal STAT5 fosforilasyonu hastada kontrole göre yüksek seyretmiştir. Ayrıca, özellikle IL-7 uyarımı sonrasında pSTAT5 düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. In vitro Ruxolitinib uygulaması kontrollerde STAT5 fosforilasyonunu azaltırken, hastada ruxolitinibin bu etkisine karşı direnç gözlenmiştir. TPO reseptör agonisti eltrombopag uyarımına yanıt olarak ise hem kontrol hem de hasta hücrelerinde güçlü STAT5 fosforilasyonu oluşmuştur. Hastada hem bazal koşulda hem de IL-7 uyarımı sonrasında gözlenen anormal STAT5 fosforilasyon artışı, bu sinyal yolağının negatif düzenleyicisi olan SH2B3'teki mutasyonun çok güçlü şekilde fonksiyon kaybına yol açtığı hipotezini desteklemektedir.

**Olgu 3:** Hücrelerin canlılığını kaybetmiş olması nedeniyle deneylerden değerlendirilebilir sonuç elde edilememiştir

**Tartışma ve Sonuç:** Bu üç olgu, bialelik germline SH2B3 varyantlarının erken başlangıçlı ağır miyeloproliferasyon ve kolestazdan immün yetmezlik-immün disregülasyona, konjenital splenomegali ve trombositozla seyreden daha uzun süreli miyeloproliferatif fenotipe kadar uzanan geniş klinik spektrumunu göstermektedir. Açıklanamayan hepatosplenomegaliye lökositoz, trombositopeni veya trombositoz; lenfopeni, hipogamaglobulinemi ya da çoklu otoimmün bulguların eşlik ettiği olgularda SH2B3 ilişkili hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Moleküler tanı; ilk olguda JAK inhibisyonu gibi hedefe yönelik tedavinin, ikinci olguda immünoglobulin replasmanının seçilmesini sağlarken tüm aileler için uygun genetik danışmanlığa da olanak vermektedir. Özellikle c.1093T>C varyantının klinik etkisinin ve SH2B3 genotip-fenotip ilişkisinin netleştirilmesi için daha geniş olgu serilerine ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** : SH2B3, LNK, JAK-STAT, infantil miyelofibroz, immün yetmezlik, immün disregülasyon, ruksolitinib

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-41** **Referans Numarası : 505**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## ERİŞKİN PRİMER İMMUN YETERSİZLİKLİ HASTALARDA SUBKUTAN İMMUNOGLOBULİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Ayşe Başak Kara[1], Pelin Öztürk[2], Ali Ahadzade[2], Fazıl Burak Dilek[2], Batuhan Bulan[2], Buğse Güleç Zengin[2], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Selin Tezel[2], Muhlis Cem Ar[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad*
*[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bd*

**Giriş:** Primer immün yetersizlikler (PİY), doğuştan gelen immün sistem bozuklukları ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalarda hipogamaglobulinemiye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün komplikasyonlar ve sekonder malignite riski artmaktadır. İmmünoglobulin replasman tedavisi (IGRT), PİY yönetiminde standart yaklaşım olup uzun yıllar intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile uygulanmıştır. Ancak IVIG'in damar yolu gereksinimi, infüzyon reaksiyonları ve zaman alıcı uygulama süreci nedeniyle subkutan immünoglobulin (SCIG) uygulaması giderek daha fazla tercih edilmektedir. SCIG, daha stabil serum IgG düzeyleri, evde uygulama kolaylığı ve daha az sistemik yan etki ile öne çıkmaktadır. Türkiye'de standart ve kolaylaştırılmış SCIG ürünleri 2022 yılında kullanıma girmiştir.

**Amaç:** Bu çalışmada, erişkin primer immün yetersizlik tanılı hastalarda SCIG ile yapılan yerine koyma tedavisinin etkililiği, hasta memnuniyeti ve güvenlik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya toplam Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD Polikliniğinde izlenen 26 hasta dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 33 yıl olup (19–64), tanı yaşı ve IGRT başlama yaşı medyan 19 yıl (2–54) olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı eşit olup 13 erkek ve 13 kadın yer almaktadır. Alt grup dağılımında en sık CVID (13 hasta) gözlenmiş, bunun yanında Bruton, LRBA, kombine immün yetersizlik ve nadir sendromlar (Roifman, Prolidaz, ADA-2, ARGHEF1 eksiklikleri) de tanımlanmıştır. PİY toplam izlem süresi medyan 109 ay (48–304), SCIG altında izlem süresi medyan 43,5 ay (12–52) olarak bulunmuştur. Hastaların 25'inde daha önce IVIG kullanımı mevcut olup, 8 hasta IVIG'den SCIG'e geçiş yapmıştır. Tanı anında IgG düzeyi medyan 295 mg/dl (10–1310), IgM 7 mg/dl (0,1–330) ve IgA 4,3 mg/dl (0–150) iken, SCIG altında son üç değer ortalaması medyan 813 mg/dl (228–2400) olarak saptanmıştır. Switch yapılan hastalarda IVIG altında medyan IgG 747 mg/dl (228–1400) iken SCIG altında 980 mg/dl (476–1580) bulunmuştur. Standart SCIG kullanan 18 hastada medyan IgG 824,5 mg/dl (496–1200), kolaylaştırılmış SCIG kullanan 8 hastada ise 965 mg/dl (476–1580) olarak ölçülmüştür. (Tablo 1)

**Bulgular:** SCIG tercih nedenleri incelendiğinde 18 hasta evde uygulama kolaylığı nedeniyle, 2 hasta daha kısa sürmesi nedeniyle, 4 hasta IVIG'e göre daha etkili olduğunu düşündüğü için ve 2 hasta hekim önerisi veya tıbbi gereklilik nedeniyle SCIG'i tercih etmiştir. Uygulamanın kim tarafından yapıldığı değerlendirildiğinde 19 hasta kendi uygulamasını gerçekleştirirken, 7 hastada uygulama hasta yakını tarafından yapılmıştır. Uygulama yerinde lokal reaksiyon 11 hastada gözlenmiş, sistemik ciddi yan etki bildirilmemiştir. Daha önce IVIG kullanmış olan 25 hastadan hiçbiri tekrar IVIG'e dönmek istememiştir. SCIG altında enfeksiyon sıklığında değişiklik medyan 6 (2–10) olarak değerlendirilmiş ve bu, enfeksiyon sıklığında belirgin azalma olduğunu göstermiştir. Halsizlik yakınmasında değişiklik medyan 1,5 (1–9) olup belirgin düzelme sınırlı kalmıştır. Hastaların genel deneyim puanı medyan 8 (5–10) olarak bulunmuş, standart SCIG kullananlarda medyan 8, kolaylaştırılmış SCIG kullananlarda ise medyan 9 (7–10) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca hastalara SCIG kullanımının hasta odaklı olarak daha fazla nasıl geliştirilebileceği sorusu yöneltilmiştir. En sık belirtilen 3 öneri şunlardır:

1. Uygulama sıklığının azalması ve dozlar arası sürenin uzaması,
2. IVIG/SCIG gibi enjeksiyon formlar yerine oral/tablet formun olması,
3. İlacın daha konsantre içerikte tasarlanarak cilt altına daha küçük hacimlerde uygulanması.

**Tartışma:** Bu tek merkez retrospektif analiz, SCIG'in PİY hastalarında etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. SCIG ile serum IgG düzeylerinde stabilizasyon sağlanmış, enfeksiyon sıklığında azalma gözlenmiş ve hasta memnuniyeti yüksek bulunmuştur. Lokal reaksiyonlar en sık yan etki olmakla birlikte yönetilebilir düzeydedir. Literatürle karşılaştırıldığında, Avrupa ve Kuzey Amerika serilerinde bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak SCIG'in evde uygulanabilirliği, yaşam kalitesini artırması ve tedaviye uyumu kolaylaştırması öne çıkmaktadır. Türkiye'de erişkin PİY hastalarında SCIG kullanımına ilişkin veriler sınırlı olup, bu çalışma ulusal düzeyde önemli katkı sağlamaktadır. Halsizlik yakınmalarında sınırlı düzelme, literatürde de heterojen sonuçlarla bildirilmiştir.

Ayrıca hyalüronidaz aracılı kolaylaştırılmış SCIG'in, standart SCIG'e göre daha büyük hacimlerin tek/az sayıda bölgeden uygulanabilmesine ve uygulama sıklığının haftada birden üç-dört haftada bire düşmesinin hastaların yaşam kalitesinde iyileştirme sağlama beklentisini kısmen karşıladığı görülmüştür. Sonuç olarak, SCIG PİY hastalarında güvenli, etkili ve hasta odaklı bir tedavi seçeneği olup, uzun dönem izlem verileri ile daha güçlü kanıtlar elde edilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Primer İmmun Yetersizlik, İmmunglobulin Replasman Tedavisi, Erişkin, Subkutan Uygulama, Yaşam Kalitesi

**Kaynaklar**

1.Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin replacement therapy is effective and safe in patients with primary immunodeficiency. Clin Exp Immunol. 2004.

2. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al. Current treatment options with immunoglobulin for primary immunodeficiency diseases: subcutaneous and intravenous. Clin Exp Immunol. 2014.

3. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2008.

4. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to intravenous immunoglobulin by patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2010.

5. Eijkhout HW, van Der Meer JW, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with antibody deficiency: a prospective study. J Clin Immunol. 2001.

**Tablo 1.** Hasta Özellikleri

| | |
|---|---|
| **Hasta Sayısı (n)** | 26 |
| **Güncel Yaş (Medyan [aralık], yıl)** | 33[19-64] |
| **PİY Tanı Yaşı/IGRT Başlama Yaşı (Medyan [aralık], yıl)** | 19 [2-54] |
| **Erkek/Kadın** | 13/13 |
| **Primer İmmun Yetersizlik Alt Grupları [Hasta sayısı]** | 26 |
| • ADA-2 Eksikliği | 1 |
| • ARGHEF1 Eksikliği | 1 |
| • Bruton | 2 |
| • CVID | 13 |
| • Kombine İmmun Yetersizlik | 2 |
| • LRBA | 1 |
| • Prolidaz Eksikliği | 1 |
| • Roifman Sendromu | 1 |
| • Tanımlanmamış | 4 |
| **Eşlik Eden Hastalıklar** | |
| • Otoimmun Hastalıklar | 12 |
| • Enfeksiyon | 15 |
| • Hemat. Malinite | 3 |
| **PİY Toplam İzlem Süresi (Medyan [aralık], ay)** | 109 [48-304] |
| **SCIG Altında Toplam İzlem Süresi (Medyan [aralık], ay)** | 43,5 [12-52] |
| **Daha önce IVIG kullanım hikayesi** | 25 |
| **PİY Tanısında İmmunoglobulin Düzeyleri (Medyan [aralık], mg/dl)** | |
| • IgG | 295 [10-1310] |
| • IgM | 7 [0,1-330] |
| • IgA | 4,3[0-150] |
| **SCIG altında IgG Değeri (Son 3 değer ortalaması) (Medyan [aralık] , mg/dl)** | 813 [228-2400] |
| **Kullanılan SCIG Ürünü (Standart/Kolaylaştırılmış)** | 18/8 |
| **IVIG'den SCIG'e Switch [hasta sayısı]** | 8 |
| **Switch IGRT altında IgG Değerleri (Medyan [aralık] , mg/dl)*** | |
| • IVIG altında | 747 [228-1400] |
| • SCIG altında | 980 [476-1580] |
| **SCIG Türleri Tedavi Etkililiği (Medyan [aralık] , mg/dl)*** | |
| • Standart SCIG altında (18 hasta) | 824,5 [496-1200] |
| • Kolaylaştırılmış SCIG altında (8 Hasta) | 965 [476-1580] |

*İstatistiksel olarak anlamlı fark yok

**Kısaltmalar:** IGRT, İmmunoglobulin replasman tedavisi; İVİG, İntravenöz immunoglobulin; PİY, Primer immun yetersizlik; SCIG, Subkutan immunoglobulin

**Tablo 2.** SCIG Memnuniyeti

| | |
|---|---|
| **Hasta neden SCIG tercih ediyor?[hasta sayısı]** | |
| • Evde yapılıyor/Uygulama kolaylığı | 18 |
| • Daha kısa sürüyor | 2 |
| • IVIG'den daha etkili | 4 |
| • Hekim önerisi/Tıbbi gereklilik | 2 |
| **Uygulamayı kim yapıyor? [hasta sayısı]** | |
| • Hasta | 19 |
| • Hasta yakını | 7 |
| **Uygulama yerinde reaksiyon yaşayan hasta oranı** | 11/26 |
| **Daha önce IVIG kullanma öyküsü olanlarda tekrar IVIG'e dönmek isteyenlerin oranı** | 0/25 |
| **SCIG altında IVIG'e göre enfeksiyon sıklığında değişiklik oldu mu? (Medyan [aralık])** (1= hiç değişiklik olmadı/aynı sıklıkta kaldı – 10= ciddi şekilde azaldı) | 6 [2-10] |
| **Halsizlik yakınmasında değişiklik oldu mu ? (Medyan [aralık])** (1= hiç değişiklik olmadı/arttı – 10= ciddi şekilde düzeldi) | 1,5 [1-9] |
| **Hastalar SCIG deneyimini toplam nasıl değerlendiriyor? (Medyan [aralık])** (1= çok kötü – 10= mükemmel) | |
| Toplam | 8 [5-10] |
| Standart | 8 [5-10] |
| Kolaylaştırılmış | 9 [7-10] |
| **Zorluklar/Öneriler** | |

*İstatistiksel olarak anlamlı fark yok
**Kısaltmalar:** IVIG, İntravenöz immunoglobulin; SCIG, Subkutan immunoglobulin;

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**TP-42** **Referans Numarası : 100**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### YAŞLI HODGKİN LENFOMADA PERFORMANS DURUMUNUN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ: RETROSPEKTİF BİR KOHORT ÇALIŞMASI

**Ebru Kavak Yavuz[1], Kübra Yazar[1], Leyla Seyhan Dursun[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]**

*[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Hodgkin lenfoma (HL) bimodal bir yaş dağılımı gösterir; genç erişkinlikteki ilk pikin ardından altıncı dekattan sonra görece az çalışılmış ikinci bir insidans piki bulunmaktadır. Genç hastalarda ABVD temelli kemoterapi rejimleriyle oldukça küratif seyreden bu hastalık, ileri yaştaki hastalarda komorbidite yükünün fazla olması, tedavi toleransının azalması, kemoterapi doz azaltımlarının sık gerekmesi, tedaviye bağlı pulmoner ve kardiyak toksisite riskinin artması ve hastalık biyolojisinin gerçek yaşam kohortlarında yeterince tanımlanmamış olması nedeniyle belirgin olarak daha kötü sağkalım sonuçlarıyla seyretmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda yaygın kullanılan International Prognostic Score (IPS) gibi risk sınıflama araçları büyük ölçüde genç ve ileri evre hastalardan oluşan popülasyonlarda geliştirilmiş olup, bu araçların ileri yaş grubundaki prognostik performansı sınırlı sayıda çalışmayla değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, kolay ölçülebilir fonksiyonel durum göstergeleri ile ucuz ve rutin olarak elde edilebilen enflamasyon-nutrisyon temelli laboratuvar biyobelirteçlerinin, yaşlı Hodgkin lenfoma hastalarında konvansiyonel risk sınıflamasına katkı sağlayıp sağlamayacağı güncel bir araştırma konusudur. Nitekim son yıllarda yayımlanan çalışmalar, geriatrik değerlendirme ölçeklerinin ve rutin kan tetkiklerinden türetilen basit indekslerin, pahalı görüntüleme veya moleküler testlere ihtiyaç duymadan risk sınıflamasına katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir; ancak bu yaklaşımların yaşlı Hodgkin lenfoma popülasyonundaki değeri hâlâ net değildir. Bu çalışmada, 60 yaş ve üzeri Hodgkin lenfomalı hastalarda demografik, klinik, laboratuvar ve tedaviye yanıt temelli parametrelerin genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PSS) üzerindeki prognostik etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezde, 60 yaş ve üzerinde Hodgkin lenfoma tanısı almış 42 ardışık hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, Charlson Komorbidite İndeksi, Karnofsky ve ECOG performans skorları, IPS risk skoru, histolojik alt tip, Ann Arbor evresi, B semptomu, dalak ve ekstranodal tutulum durumu, tanı anındaki laboratuvar parametreleri (hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, ferritin) ile bunlardan türetilen enflamasyon-nutrisyon indeksleri (nötrofil/lenfosit oranı [NLR], CRP/albümin oranı [CAR], nötrofil yüzdesi/albümin oranı [NPAR], sistemik immün-enflamasyon indeksi [SII], Prognostik Nutrisyonel İndeks [PNI]) hastane kayıtlarından elde edildi. Tedavi rejimi, tedavi basamak sayısı, radyoterapi uygulanması, bleomisin ve doksorubisin doz azaltımı, pulmoner ve kardiyak toksisite gelişimi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, tedaviye yanıt (tam yanıt, parsiyel yanıt, refrakter hastalık — birbirini dışlamayan, bağımsız olarak kaydedilen üç ayrı değişken olarak) ve nüks sayısı değerlendirildi. GS ve PSS Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı ve alt gruplar arasında log-rank testi ile karşılaştırıldı; GS ve PSS ile ilişkili faktörleri belirlemek için tek değişkenli Cox orantısal hazard regresyon analizi uygulandı.

**Bulgular:** Tanı anında medyan yaş 68 (dağılım: 60-94) olup, hastaların %57,1'i (n=24) erkekti; medyan hastalık süresi 6 ay (1-44) idi. Hastaların %71,4'ünde (n=30) yüksek, %19,0'ında (n=8) çok yüksek Charlson Komorbidite İndeksi saptandı; yalnızca %2,4'ü düşük komorbidite grubundaydı. Karnofsky performans skoruna göre hastaların %38,1'i kötü (<50), ECOG'a göre ise %33,3'ü günün %50'sinden fazlasını yatakta geçirmekteydi (ECOG 3). IPS risk skoruna göre hastaların %59,5'i orta, %4,8'i yüksek risk grubundaydı. En sık histolojik alt tip miks sellüler tip (%28,6) olup, bunu nodüler sklerozan (%23,8) ve lenfositten fakir tip (%23,8) izledi. Hastaların %38,1'i evre II, %28,6'sı evre III, %21,4'ü evre IV hastalıkla başvurdu; %95,2'sinde B semptomu, %35,7'sinde dalak tutulumu, %19,0'ında ekstranodal tutulum mevcuttu. Tanı anındaki laboratuvar değerlendirmesinde ortalama albümin 3,20±0,68 g/dL, ortalama NPAR 22,41±7,72, medyan NLR 3,60 (0,31-40,18), medyan CAR 18,07 (0,49-113,62) ve medyan SII 955,65 (73,07-8639,42) olarak saptandı; ortalama PNI skoru 40,49±9,64 idi.

Birinci basamak tedavide en sık ABVD rejimi (%64,3) tercih edilirken, %14,3'üne bleomisin çıkarılmış AVD rejimi uygulandı; kalan hastalar BV-AVD, R-CHOP, GDP ve diğer kombine rejimlerle tedavi edildi. Hastaların %81,0'i tek basamak tedaviyle yönetildi, yalnızca 1 hastaya (%2,4) radyoterapi uygulandı. Bleomisin dozu hastaların %7,1'inde, doksorubisin dozu ise %2,4'ünde azaltıldı; değerlendirilebilen hastaların %5,6'sında pulmoner, %5,6'sında kardiyak toksisite gözlendi. Tam yanıt oranı %66,7 (n=28), parsiyel yanıt oranı %4,8 (n=2), refrakter hastalık oranı %14,3 (n=6) olarak saptandı. Hastaların %19,0'ında en az bir nüks gelişti; dağılım 1 nüks %11,9 (n=5), 2 nüks %2,4 (n=1), 3 nüks %4,8 (n=2) şeklindeydi. Medyan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %60 (30-65) olarak ölçüldü; tek değişkenli analizde ejeksiyon fraksiyonunun GS veya PSS ile anlamlı ilişkisi saptanmadı (sırasıyla p=0,237 ve p=0,595). Kohortun medyan GS'si 29,5 ay, medyan PSS'si 21,5 ay olup, izlem süresince 22 hasta (%52,4) eksitus oldu.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde GS ile anlamlı ilişkili faktörler: ileri tanı yaşı (HR 1,09/yıl, p=0,003), günün %50'sinden fazlasında yatak istirahati gerektiren ECOG durumu (HR 8,20, p=0,001), yüksek IPS skoru (HR 10,4, p=0,007), evre IV hastalık (HR 7,67, p=0,016), dalak tutulumu (HR 4,36, p<0,001), ekstranodal tutulum (HR 8,27, p<0,001), düşük hemoglobin (HR 0,79, p=0,013), düşük albumin (HR 0,35, p=0,005), yüksek LDH (p=0,015), yüksek NLR (HR 1,07, p=0,022) ve düşük PNI (HR 0,93, p=0,003) idi. AVD rejimi alan hastalarda ABVD'ye kıyasla GS anlamlı olarak daha kötüydü (HR 5,23, p=0,005); tedavi almayan hastalarda da benzer şekilde kötü GS gözlendi (HR 8,40, p=0,010). Tam yanıt GS için güçlü koruyucu faktördü (HR 0,09, p<0,001); refrakter hastalık ise hem GS (HR 5,49, p=0,001) hem PSS (HR 12,1, p=0,013) için en güçlü olumsuz faktördü. Çalışmanın güçlü yönü, hem klasik histopatolojik/evreleme parametrelerini hem de güncel enflamasyon-nutrisyon indekslerini aynı kohortta bir arada değerlendirmesidir; bu da performans durumu ile hastalık biyolojisinin prognostik katkısının doğrudan karşılaştırılmasına imkân tanımıştır. PSS için ayrıca dalak tutulumu (HR 4,24, p=0,047) ve düşük hemoglobin (HR 0,71, p=0,025) anlamlıydı; tam yanıt PSS'yi de güçlü etkiledi (HR 0,06, p=0,002). Charlson Komorbidite İndeksi ve bazı tedavi alt gruplarında olay sayısının azlığına bağlı aşırı geniş güven aralıkları gözlendi ve bu değişkenler için sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır.

Kaplan-Meier analizi ve log-rank testleri; ECOG ($\chi^2$=20,872, p<0,001), IPS grubu ($\chi^2$=9,468, p=0,009), evre ($\chi^2$=7,377, p=0,007), dalak tutulumu ($\chi^2$=12,974, p<0,001), ekstranodal tutulum ($\chi^2$=20,068, p<0,001), tam yanıt ($\chi^2$=30,883, p<0,001) ve refrakter hastalık ($\chi^2$=13,345, p<0,001) alt gruplarına göre GS'de anlamlı farklılıklar olduğunu doğruladı. PSS için IPS grubu ($\chi^2$=21,232, p<0,001), tam yanıt ($\chi^2$=14,877, p<0,001) ve refrakter hastalık ($\chi^2$=9,426, p=0,002) belirgin ayrışma gösterdi; cinsiyetin GS ve PSS üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı (sırasıyla p=0,405 ve p=0,557).

**Sonuç:** Bu gerçek yaşam verisine dayanan yaşlı Hodgkin lenfoma kohortunda, performans durumu, komorbidite yükü, IPS risk grubu, ekstranodal/dalak tutulumu ve kolay erişilebilir enflamasyon-nutrisyon biyobelirteçleri (albumin, PNI, NLR) kötü sağkalım riski taşıyan hastaları güvenilir şekilde belirlerken, tam yanıta ulaşmak açık ara en güçlü olumlu sağkalım belirleyicisi olmuş; refrakter hastalık ise en güçlü olumsuz belirleyici olarak öne çıkmıştır. Fonksiyonel durum ve komorbidite yükünün konvansiyonel hastalık biyolojisi göstergeleriyle (IPS gibi) kıyaslanabilir hatta bazı analizlerde daha güçlü prognostik değer taşıması, yaşlı Hodgkin lenfoma hastalarının tedavi planlamasında geriatrik değerlendirme ve biyobelirteç temelli risk sınıflamasına da yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, ileri yaş grubunda tedaviye erken yanıtın yakın izlemi ve

fonksiyonel kapasitenin tedavi kararlarına entegre edilmesinin sağkalım üzerinde belirleyici katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir. Çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip tasarımı bazı alt grup analizlerinde geniş güven aralıklarına yol açmıştır; bulguların daha büyük, çok merkezli ve prospektif kohortlarla doğrulanması gerekmektedir. Literatürdeki bazı yaşlı Hodgkin lenfoma serileriyle karşılaştırıldığında, kohortumuzdaki yüksek komorbidite ve düşük performans durumu oranları, günlük pratikte bu hasta grubunun klinik çalışmalara dahil edilen popülasyonlardan belirgin şekilde farklı olduğunu ve tedavi kararlarının bireyselleştirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma; yaşlı; prognoz; sağkalım analizi; komorbidite; International Prognostic Score

**Kaynaklar**

Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: 2025 update... Am. J. Hematol. 2025, 100.

Canellos, G.P. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease... N. Engl. J. Med. 1992, 327, 1478–1484.

Lia, K. et al. Overall survival and causes of death... Haematologica 2024, 109, 1403–1412.

Evens, A.M. et al. Hodgkin lymphoma treatment for older persons... Hematology 2023, 2023, 483–491.

GHSG. Bleomycin in older early-stage favorable HL... Blood 2016, 127, 2189–2192.

Hasenclever, D.; Diehl, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 1998, 339, 1506–1514.

Bellera, C.A. et al. Screening older cancer patients... Ann. Oncol. 2012, 23, 2166–2172.

Lia, K. et al. A simplified frailty score... Haematologica 2025, 110, 2356–2366.

Charlson, M.E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity... J. Chronic Dis. 1987, 40, 373–383.

Karnofsky, D.A.; Burchenal, J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. 1949.

Oken, M.M. et al. Toxicity and response criteria of ECOG. Am. J. Clin. Oncol. 1982, 5, 649–655.

Cheson, B.D. et al. The Lugano classification. J. Clin. Oncol. 2014, 32, 3059–3068.

Swerdlow, S.H. et al. 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016, 127, 2375–2390.

Porrata, L.F. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis... Leuk. Lymphoma 2017.

Hu, B. et al. Systemic immune-inflammation index... Clin. Cancer Res. 2014, 20, 6212–6222.

Onodera, T. et al. Prognostic nutritional index... 1984, 85, 1001–1005.

Friedberg, J.W. et al. Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline therapy... Blood 2024, 143, 786–795.

Tóthfalusi, D. et al. Impact of comorbidities on prognosis and treatment outcomes... Clin. Pract. 2025, 15, 15

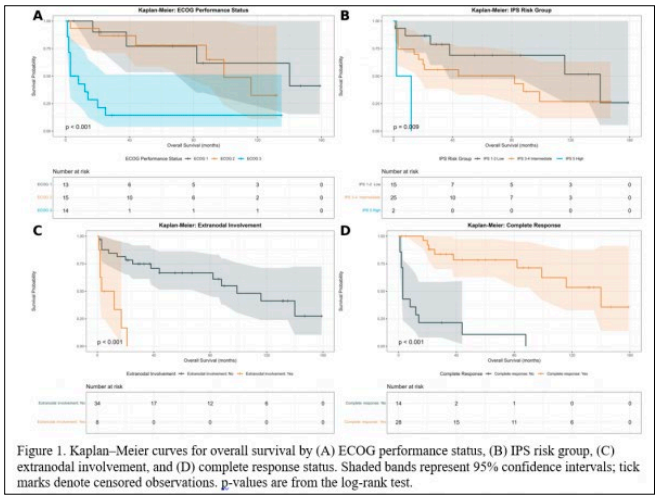
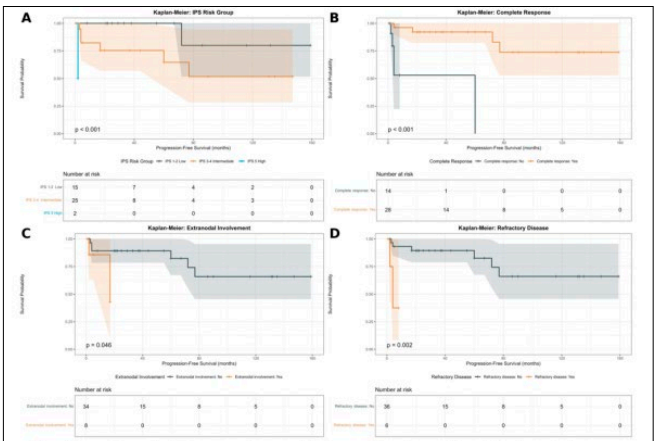



Figure 1. Kaplan–Meier curves for overall survival by (A) ECOG performance status, (B) IPS risk group, (C) extranodal involvement, and (D) complete response status. Shaded bands represent 95% confidence intervals; tick marks denote censored observations. p-values are from the log-rank test.

**Şekil 1.** (A) ECOG performans durumu, (B) IPS risk grubu, (C) ekstranodal tutulum ve (D) tam yanıt durumuna göre genel sağkalım için Kaplan–Meier eğrileri. Gölgeli alanlar %95 güven aralığını temsil eder; işaretler sansürlenmiş gözlemleri gösterir. p değerleri log-rank testinden elde edilmiştir.




Şekil 2. (A) IPS risk grubu, (B) tam yanıt durumu, (C) ekstranodal tutulum ve (D) refrakter hastalık durumuna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan–Meier eğrileri. Gölgeli alanlar %95 güven aralığını temsil eder; işaretler sansürlenmiş gözlemleri gösterir. p değerleri log-rank testinden elde edilmiştir.

**Şekil 2.** (A) IPS risk grubu, (B) tam yanıt durumu, (C) ekstranodal tutulum ve (D) refrakter hastalık durumuna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan–Meier eğrileri. Gölgeli alanlar %95 güven aralığını temsil eder; işaretler sansürlenmiş gözlemleri gösterir. p değerleri log-rank testinden elde edilmiştir.

**Genel sağkalım için tek değişkenli Cox orantısal hazard regresyonu.**

| Özellik | N | HR | %95 GA | p |
|---|---|---|---|---|
| Tanı yaşa (yıl başına) | 42 | 1.09 | 1.03–1.15 | **0.003** |
| *Cinsiyet* | 42 | | | |
| Erkek | | — | — | |
| Kadın | | 0.69 | 0.29–1.65 | 0.405 |
| *Charlson Komorbidite İndeksi* | 42 | | | |
| 0–1 (düşük risk) | | — | — | |
| 2–3 (orta risk) | | $4.19 \times 10^{8}$ | 0–∞ | 0.998 |
| 4–5 (yüksek risk) | | $1.63 \times 10^{7}$ | 0–∞ | 0.998 |
| 7–8 (çok yüksek risk) | | $7.75 \times 10^{7}$ | 0–∞ | 0.998 |
| *ECOG performans skoru* | 42 | | | |
| Hafif kısıtlı | | — | — | |
| Günün <%50'si yatakta | | 1.43 | 0.36–5.72 | 0.616 |
| Günün >%50'si yatakta | | 8.20 | 2.26–29.8 | **0.001** |
| *IPS risk skoru* | 42 | | | |
| 1–2 (düşük) | | — | — | |
| 3–4 (orta) | | 1.95 | 0.74–5.13 | 0.174 |
| 5 (yüksek) | | 10.4 | 1.88–57.6 | **0.007** |
| *Evre (Ann Arbor)* | 42 | | | |
| I | | — | — | |
| II | | 1.09 | 0.22–5.46 | 0.916 |
| III | | 2.50 | 0.50–12.5 | 0.266 |
| IV | | 7.67 | 1.45–40.5 | **0.016** |
| B semptomu (var/yok) | 42 | 1.32 | 0.17–9.89 | 0.790 |
| Dalak tutulumu (var/yok) | 42 | 4.36 | 1.82–10.4 | **<0.001** |
| Ekstranodal tutulum (var/yok) | 42 | 8.27 | 2.79–24.5 | **<0.001** |
| Hemoglobin (g/dL başına) | 42 | 0.79 | 0.66–0.95 | **0.013** |
| Albümin (g/dL başına) | 42 | 0.35 | 0.17–0.73 | **0.005** |
| LDH (U/L başına) | 41 | 1.00 | 1.00–1.00 | **0.015** |
| NLR (birim başına) | 42 | 1.07 | 1.01–1.14 | **0.022** |
| PNI skoru (birim başına) | 42 | 0.93 | 0.88–0.98 | **0.003** |
| *Tedavi rejimi* | 42 | | | |
| ABVD | | — | — | |
| AVD | | 5.23 | 1.66–16.5 | **0.005** |
| BV-AVD | | 0.00 | 0–∞ | 0.999 |
| R-CHOP | | 0.00 | 0–∞ | 1.000 |
| GDP | | 0.00 | 0–∞ | 0.998 |

**Demografik özellikler**

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (N = 42).

| Özellik | Değer |
|---|---|
| **Tanı yaşı, yıl, medyan (aralık)** | 68 (60–94) |
| **Cinsiyet, n (%)** | |
| Erkek | 24 (57.1) |
| Kadın | 18 (42.9) |
| **Hastalıklı süre, ay, medyan (aralık)** | 6 (1–44) |
| **Charlson Komorbidite İndeksi, n (%)** | |
| 0–1 (düşük risk) | 1 (2.4) |
| 2–3 (orta risk) | 3 (7.1) |
| 4–5 (yüksek risk) | 30 (71.4) |
| 7–8 (çok yüksek risk) | 8 (19.0) |
| **Karnofsky Performans Skoru, n (%)** | |
| İyi (≥80) | 8 (19.0) |
| Orta (50–70) | 18 (42.9) |
| Kötü (<50) | 16 (38.1) |
| **ECOG performans skoru, n (%)** | |
| Hafif kısıtlı (ECOG 1) | 13 (31.0) |
| Günün <%50'si yatakta (ECOG 2) | 15 (35.7) |
| Günün >%50'si yatakta (ECOG 3) | 14 (33.3) |
| **IPS risk skoru, n (%)** | |
| 1–2 (düşük) | 15 (35.7) |
| 3–4 (orta) | 25 (59.5) |
| 5 (yüksek) | 2 (4.8) |
| **Histolojik alt tip, n (%)** | |
| Nodüler sklerozan | 10 (23.8) |
| Miks sellüler | 12 (28.6) |
| Lenfositten fakir | 10 (23.8) |
| Lenfositten zengin | 9 (21.4) |
| Lenfosit predominant | 1 (2.4) |

**Tedavi, yanıt ve sınuç özellikleri**

Tablo 2. Tedavi, yanıt ve sonuç özellikleri (N = 42).

| Özellik | Değer |
|---|---|
| **Birinci basamak tedavi rejimi, n (%)** | |
| ABVD | 27 (64.3) |
| AVD | 6 (14.3) |
| BV-AVD | 1 (2.4) |
| R-CHOP | 1 (2.4) |
| GDP | 2 (4.8) |
| Tedavi verilmedi | 2 (4.8) |
| 4 ABVD + radyoterapi + HDAP* | 1 (2.4) |
| 4 ABVD + brentuximab vedotin + nivolumab | 1 (2.4) |
| 2 ABVD + 4 brentuximab vedotin + dakarbazin | 1 (2.4) |
| **Tedavi basamak sayısı, n (%)** | |
| 1 | 34 (81.0) |
| 2 | 4 (9.5) |
| 3 | 2 (4.8) |
| 4 | 2 (4.8) |
| **Radyoterapi, n (%)** | |
| Yok | 41 (97.6) |
| Var | 1 (2.4) |
| **Tam yanıt, n (%)‡** | |
| Yok | 14 (33.3) |
| Var | 28 (66.7) |
| **Parsiyel yanıt, n (%)‡** | |
| Yok | 40 (95.2) |
| Var | 2 (4.8) |
| **Refrakter hastalık, n (%)‡** | |
| Yok | 36 (85.7) |
| Var | 6 (14.3) |
| **Nüks sayısı, n (%)** | |
| Nüks yok | 34 (81.0) |
| 1 nüks | 5 (11.9) |
| 2 nüks | 1 (2.4) |
| 3 nüks | 2 (4.8) |
| **Bleomisin doz redüksiyonu, n (%)** | |
| Yok | 39 (92.9) |
| %50 | 1 (2.4) |
| %100 (kesildi) | 2 (4.8) |



**TP-43** **Referans Numarası : 339**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PROFİLAKTİK ANTİFUNGAL VE ANTİBAKTERİYEL KULLANIMININ ENFEKSİYON İLİŞKİLİ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Gizem Gürpınar[1], Büşra Kaya[2], Selim Öncel[3], Emine Zengin[2]**

*[1]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye*
*[2]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye*
*[3]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye*

**Giriş:** Çocukluk çağı akut miyeloid lösemide (AML) yoğun kemoterapiye bağlı derin ve uzamış nötropeni nedeniyle enfeksiyonlar başlıca morbidite ve mortalite nedenidir [1]. Kan dolaşımı enfeksiyonlarını (KDE) ve invaziv fungal enfeksiyonları (İFE) azaltmak amacıyla antibakteriyel ve antifungal profilaksi uygulanmakta [2, 3]; ancak profilaksinin etkinliği ülkemiz verileriyle sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir.

**Amaç:** Merkezimizde uygulanan antibakteriyel ve küf etkili antifungal profilaksinin enfeksiyon ilişkili morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek ve sonuçları merkezimizin profilaksi uygulanmayan dönemine ait tarihsel kohortları ve güncel literatürle karşılaştırmaktır.

**Gereç-Yöntem:** Mart 2016–Mart 2025 tarihleri arasında merkezimizde AML tanısıyla izlenen ve COG AAML1031 (n=24, %61,5) veya MRC AML-12 (n=15, %38,5) protokolü uygulanan 18 yaş altı 39 hasta geriye dönük incelendi. Relaps AML ve tedavisini başka merkezde sürdüren olgular dışlandı. 153 febril nötropeni (FN) atağının dördü ilaç ateşi kabul edilerek dışlandı, analizler 149 atak üzerinden yapıldı.

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) <1000/mm$^3$ olan tüm hastalara siprofloksasin (1,5 yaş altında sefiksim); vorikonazol ve trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi uygulanmakta olup, profilaksi kullanımı atakla başvuru anındaki duruma göre atak düzeyinde kodlandı. KDE periferik kan kültürü pozitifliğiyle (koagülaz-negatif stafilokoklarda iki ayrı kültür) tanımlandı; yalnızca kateter kültüründe üreyenler ayrı değerlendirildi. İFE'ler EORTC/MSGERC 2020'ye göre [4], ikincil *(breakthrough)* enfeksiyon, aynı atakta ≥48 saatlik ateşsiz dönem sonrası yeni ateş, enfeksiyon ilişkili mortalite (EİM) ise enfeksiyonun doğrudan sonucu olan ölüm olarak tanımlandı. Mann-Whitney U, ki-kare ve sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier testi kullanıldı; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların 26'sı (%66,7) erkek olup ortanca tanı yaşı 11 yıl (0,1–17,6), ortanca izlem 76,1 ay (2,0–118,6) idi. 25 hasta (%64,1) düşük, 3 (%7,7) orta, 11 (%28,2) yüksek riskliydi.

Enfeksiyon yükü. Hasta başına FN atak sayısı 3,82 ± 1,35; ortanca nötropeni süresi 17 (0–66), ateş süresi 2 (0–20) gündü. Atakların %55,7'sinde (83/149) antibakteriyel, %61,1'inde (91/149) antifungal profilaksi vardı; en sık siprofloksasin (%79,5) ve vorikonazol (%90,1) kullanıldı. Blok başına atak sayıları (1,13; 0,89; 1,03; 1,03) profilaksisiz tarihsel kohortumuzdakilerle (1,3; 0,9; 0,7; 1,1) benzerdi. Yük en yoğun miyelosüpresif bloklarda toplandı; MA/MidAC'ta nötropeni süresi (22 gün) ve mukozit sıklığı (%48,4) en yüksekti (Tablo 1).

Etken profili. KDE 33 atakta (%22,1) saptandı, 38 izolat üretildi; %60,5'i (23/38) gram-pozitif, %39,5'i (15/38) gram-negatifti. En sık etkenler viridans grubu streptokoklar ve S. epidermidis idi (her biri 7 izolat, %18,4) (Tablo 2). Gram-negatiflerin %53,3'ünde (8/15) siprofloksasin direnci vardı; iki atakta GSBL pozitif E. coli saptandı, biri karbapeneme de dirençliydi. Periferik kanda fungemi görülmedi; Candida türleri ve R. mucilaginosa yalnızca kateter kültürlerinde üredi (izole kateter enfeksiyonu 6 atak, %4,0). KDE sıklığı bloklar arasında farklıydı (MA/MidAC %35,5'e karşı ADE 2 %3,0; p=0,005). Profilaksi öncesi dönemde gram-negatifler (E. coli, K. pneumoniae) baskındı, viridans streptokoklar öne çıkmamıştı.

İnvaziv fungal enfeksiyonlar. İFE 12 atakta (%8,1) ve 12 hastada (%30,8) saptandı; biri kanıtlanmış, 11'i olasıydı ve çoğu konsolidasyonda, özellikle MA/MidAC'ta görüldü. Olası olguların tamamında uzamış nötropeni ile toraks BT'de nodüler lezyon vardı; galaktomannan yalnızca 7 atakta çalışılabildi ve tümü negatifti. İFE gelişen ataklarda nötropeni daha uzundu, fark anlamlı değildi (21'e karşı 17 gün; p=0,055). Bu 12 atağın sekizinde

hastalar hem antibakteriyel hem antifungal profilaksi altındaydı. HEPA filtreli izolasyon yalnızca Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde mevcuttu.

Enfeksiyon morbiditesi. Atakların %43,0'ünde mukozit, %18,8'inde diyare vardı. Evde geçirilen ortanca süre ADE 1'de 3,5 gün ile en kısa, AE/ICE'de 9 gün ile en uzundu; blok başlangıcındaki ortanca VKİ ADE 1'de 18,7 kg/m$^2$ iken izleyen bloklarda 18,1–18,5 kg/m$^2$ aralığına geriledi (Tablo 1). Ampirik tedavi atakların %57,7'sinde (86/149) modifiye edildi; ortanca toplam antibiyotik süresi 12 (3–50), antifungal 10 (4–41) gündü. İkincil enfeksiyon 32 atakta (%21,5) gelişti; bu ataklarda nötropeni anlamlı olarak uzundu (22'ye karşı 16 gün; p=0,005), başvuru MNS'si ile ilişki saptanmadı (p=0,812). KDE saptanan ataklarda başvuru MNS'si daha düşüktü (0'a karşı 30/mm$^3$; p=0,017). İFE gelişenlerde ateşli gün sayısı (5'e karşı 2 gün; p=0,002) ve toplam antibiyotik süresi (30,5'e karşı 11 gün; p<0,001) daha yüksekti. On bir hastada (%28,2) toplam 13 yoğun bakım (YBÜ) yatışı gerekti; en sık nedenler sepsis, solunum yetmezliği ve fungal pnömoniydi. YBÜ gereksinimi KDE saptanan ataklarda %21,2 (7/33), saptanmayanlarda %6,0 (7/116) (p=0,015); İFE gelişenlerde %33,3 (4/12), gelişmeyenlerde %7,3 (10/137) (p=0,016) idi.

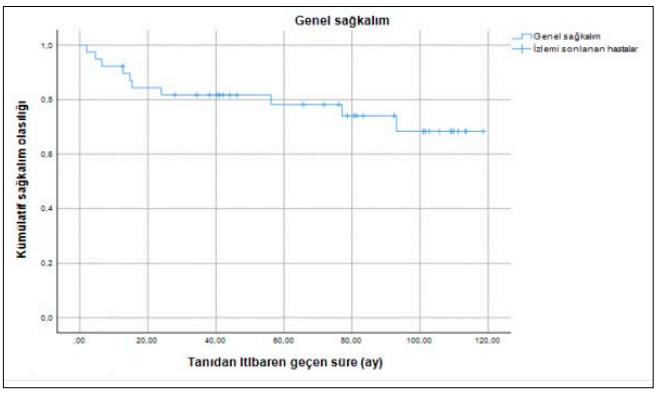
Mortalite ve sağkalım. Genel mortalite %25,6 (10/39); ölümlerin altısı nakil komplikasyonu, biri relaps/refrakter hastalık, biri kardiyak trombüstü. EİM %5,1 (2/39) idi; her iki ölüm de fungal pnömoniye bağlıydı, bakteriyemi veya sepsis kaynaklı ölüm görülmedi. Merkezimizin ardışık üç döneminde EİM oranları %14,3, %7,2 ve %5,1'dir. Beş yıllık genel sağkalım %78,2 (%95 GA: 64,7–91,7) (Şekil 1), olaysız sağkalım %61,2 (%95 GA: 44,0–78,4) (Şekil 2) olup tarihsel kohortta altı yıllık değerler %61,2 ve %42,9 idi.

**Sonuç:** Antibakteriyel ve küf etkili antifungal profilaksi altında FN sık görülmeye devam etmiş, blok başına atak sayıları profilaksi uygulanmayan tarihsel kohortla benzer kalmıştır. Bu bulgu profilaksinin FN sıklığını azaltmadaki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık etken dağılımı değişmiş; tarihsel kohortta baskın olan gram-negatif etkenlerin yerini gram-pozitif etkenler, özellikle viridans grubu streptokoklar almıştır. Bu değişimin florokinolon temelli profilaksiyle ilişkili olabileceği düşünülebilir; ancak gram-negatif etkenler tümüyle ortadan kalkmamış ve dirençli suşlar saptanmıştır. Bu nedenle ampirik tedavi planlanırken profilaksi durumu ile birlikte merkezin lokal direnç profili dikkate alınmalıdır. Periferik kanda fungemi saptanmaması küf etkili profilaksinin olası bir katkısını düşündürmekle birlikte, vorikonazol profilaksisi altında dahi hastaların %30,8'inde İFE gelişmiş ve İFE'ler enfeksiyon ilişkili ölümlerin tek nedeni olmayı sürdürmüştür; vorikonazol serum düzeyleri ölçülemediğinden yetersiz ilaç maruziyetinin bu tabloya katkısı değerlendirilememiştir. Profilaksi, uzun süreli geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi, mukozit ve yoğun bakım gereksinimini ortadan kaldırmamış; ağır klinik seyir KDE ve İFE gelişen ataklarda yoğunlaşmıştır. Bu nedenle uzamış nötropenisi olan ve KDE ya da İFE gelişen hastalar, profilaksi altında olsalar bile yüksek riskli kabul edilmeli; uzamış ateş veya solunum bulgusu varlığında İFE erken araştırılmalıdır. Çalışmanın geriye dönük tasarımı ve eş zamanlı kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle profilaksinin bağımsız etkisi gösterilememiştir; dönemler arasındaki farklar destekleyici bakım, mikrobiyolojik tanı olanakları ve tedavi protokollerindeki değişikliklerden de etkilenmiş olabilir. Bulgularımız, profilaksinin etkinliğinin yalnızca enfeksiyon sıklığıyla değil, enfeksiyonun karakteri, şiddeti ve klinik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

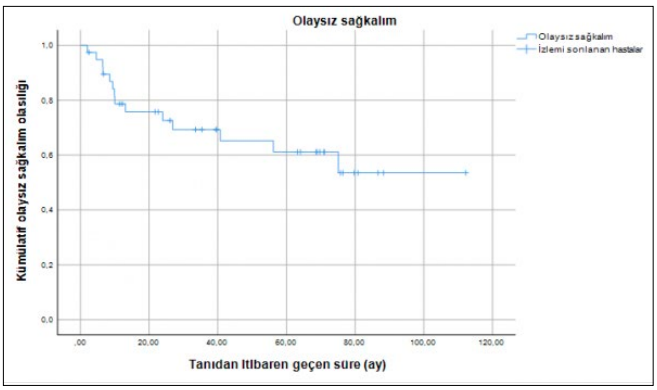
**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, antibiyotik profilaksisi, antifungal profilaksi, enfeksiyon ilişkili mortalite, febril nötropeni, invaziv fungal enfeksiyon, kan dolaşımı

**Kaynaklar**

1. Avcu G, Karadas N, Goktepe SO ve ark. Invasive fungal infections in children with acute myeloid leukemia: a single-center experience over 19 years. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(7):392-397.
2. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E ve ark. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021;22(6):e270-e280.
3. Lehrnbecher T, Bochennek K, Groll AH. Mold-active antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer or undergoing hematopoietic cell transplantation. J Fungi (Basel). 2023;9(3):387.
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA ve ark. 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. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-1376.




**Şekil 1.** Genel sağkalım




**Şekil 2.** Olaysız sağkalım

**Tablo 1.** Kemoterapi bloklarına göre enfeksiyon yükü

| | *ADE 1 (n=38)* | *ADE 2 (n=37)* | *AE/ICE (n=37)* | *MA/MidAC (n=31)* |
|---|---|---|---|---|
| FN atak sayısı | 43 | 33 | 38 | 31 |
| Hasta başına atak sayısı (ort. ± SS) | 1,13 ± 0,41 | 0,89 ± 0,57 | 1,03 ± 0,69 | 1,03 ± 0,41 |
| Hiç atak gelişmeyen hasta, n (%) | 1 (2,6) | 8 (21,6) | 7 (18,9) | 3 (9,7) |
| Evde geçirilen süre, ortanca gün | 3,5 (0–22) | 8 (0–30) | 9 (0–51) | 7 (0–39) |
| Ateş süresi, ortanca gün | 3 (1–20) | 2 (0–8) | 2 (1–8) | 2 (1–11) |
| Nötropeni süresi, ortanca gün | 18 (0–66) | 15 (2–36) | 12,5 (2–57) | 22 (5–43) |
| Toplam antibiyotik süresi, ortanca gün | 15 (5–40) | 7 (3–23) | 10 (3–23) | 14 (5–50) |
| Toplam antifungal süresi, ortanca gün | 10 (6–41) | 14 (7–26) | 9 (4–10) | 14 (7–34) |
| Mukozit, % (n/atak) | 44,2 (19/43) | 42,4 (14/33) | 39,5 (15/38) | 48,4 (15/31) |
| Kan dolaşımı enfeksiyonu, % (n/atak) | 20,9 (9/43) | 3,0 (1/33) | 26,3 (10/38) | 35,5 (11/31) |
| İnvaziv fungal enfeksiyon (n) | 4 | 1 | 1 | 5 |
| Yoğun bakım gereksinimi, % (n/hasta) | 13,2 (5/38) | 2,7 (1/37) | 5,4 (2/37) | 12,9 (4/31) |

**Tablo 2.** Kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmaların kemoterapi bloklarına göre dağılımı

| | ADE 1 (n=43 | ADE 2 (n=33) | AE/ICE (n=38) | MA/MidAC (n=31) | HD Ara-C/ L-ASP (n=4) | Toplam n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gram-pozitif bakteriler | 5 | 1 | 9 | 6 | 2 | 23 (60,5) |
| Staphylococcus epidermidis | 3 | — | 2 | 2 | — | 7 (18,4) |
| Viridans grubu streptokoklar | — | — | 3 | 4 | — | 7 (18,4) |
| Staphylococcus haemolyticus | — | 1 | 1 | — | 1 | 3 (7,9) |
| Staphylococcus hominis | — | — | 2 | — | 1 | 3 (7,9) |
| Staphylococcus aureus | 1 | — | 1 | — | — | 2 (5,3) |
| Enterococcus faecium | 1 | — | — | — | — | 1 (2,6) |
| Gram-negatif bakteriler | 6 | — | 2 | 5 | 2 | 15 (39,5) |
| Escherichia coli | 2 | — | 1 | 1 | 1 | 5 (13,2) |
| Pseudomonas aeruginosa | 1 | — | 1 | 1 | — | 3 (7,9) |
| Klebsiella pneumoniae | 1 | — | — | 1 | — | 2 (5,3) |
| Enterobacter cloacae | 1 | — | — | 1 | — | 2 (5,3) |
| Stenotrophomonas maltophilia | 1 | — | — | — | 1 | 2 (5,3) |
| Sphingomonas paucimobilis | — | — | — | 1 | — | 1 (2,6) |
| Toplam | 11 | 1 | 11 | 11 | 4 | 38 (100) |

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-44** **Referans Numarası : 144**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## RELAPS/REFRAKTER NON-HODGKİN LENFOMADA BEGEV: ETKİNLİK, SAĞKALIM VE NAKLE GEÇİŞİN GERÇEK YAŞAM ANALİZİ

**Özlem Candan[1], Başak Büyükkürkçü[2], Sami Kartı[3], Ant Uzay[3]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*
*[3]Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Relaps/refrakter (R/R) non-Hodgkin lenfoma (NHL), özellikle primer tedaviye dirençli hastalık, erken relaps ve agresif histolojik alt tipe sahip hastalarda önemli bir tedavi güçlüğü oluşturmaktadır. Kök hücre nakline uygun hastalarda kurtarma tedavisi ile yeterli hastalık kontrolünün sağlanması, otolog kök hücre naklinin uygulanabilmesi açısından önem taşımaktadır. R/R NHL tedavisinde ICE, DHAP, GDP ve ESHAP gibi platin veya ifosfamid temelli rejimler başlıca kurtarma tedavileri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu tedavilere rağmen yeterli yanıt elde edilemeyen veya birden fazla tedavi basamağı sonrasında hastalığı devam eden hastalarda etkili ve uygulanabilir tedavi seçeneklerine gereksinim bulunmaktadır. Bendamustin, gemsitabin, vinorelbin ve prednizolondan oluşan BEGEV rejiminin R/R klasik Hodgkin lenfomada etkinliği gösterilmiş olmasına karşın, NHL'de ve özellikle ileri tedavi basamaklarındaki kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, çoğunluğu daha önce birden fazla tedavi basamağı almış R/R NHL hastalarında BEGEV tedavisinin gerçek yaşam koşullarındaki etkinliği, güvenliliği, sağkalım sonuçları ve tedavi sonrasında kök hücre nakli uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya Mayıs 2018–Eylül 2025 tarihleri arasında R/R NHL nedeniyle BEGEV tedavisi alan 68 erişkin hasta dahil edildi. Klinik takip Nisan 2026'ya kadar sürdürüldü. BEGEV; bendamustin 90 mg/m$^2$ 2. ve 3. günlerde, gemsitabin 800 mg/m$^2$ 1. ve 4. günlerde, vinorelbin 20 mg/m$^2$ 1. günde ve prednizolon 100 mg 1–4. günlerde uygulanarak klinik olarak uygun hastalarda 21 günde bir tekrarlandı. CD20 pozitif B-hücreli lenfomalarda tedaviye rituksimab eklendi. Tedavi yanıtları PET/BT ile Lugano 2014 ölçütlerine göre tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY), stabil hastalık (SH) ve ilerleyici hastalık (İH) olarak değerlendirildi. Genel yanıt oranı (GYO), TY+KY olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi. Tedavi sırasında gelişen yan etkiler CTCAE v5.0 ölçütlerine göre derecelendirildi.

**Bulgular:** Toplam 68 hastanın ortanca yaşı 55,5 yıl (20–81) olup %63,2'si erkekti. En sık histolojik alt tip diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL; n=49, %72,1) iken, bunu foliküler lenfoma (n=10, %14,7) ve periferik T-hücreli lenfoma (PTHL; n=5, %7,4) izledi. Verisi bulunan hastaların %71,9'unda evre III–IV, %45,8'inde büyük hacimli hastalık mevcuttu. Hastaların %55,9'unda primer tedaviye dirençli hastalık bulunurken, %35,3'ünde ilk basamak tedaviden sonraki 12 ay içerisinde erken relaps gelişmişti.

BEGEV, daha önce yoğun tedavi almış bir hasta grubunda kullanıldı. Hastaların %77,9'u BEGEV'i üçüncü basamakta, %16,2'si dördüncü basamakta, %4,4'ü ise beşinci veya daha ileri basamakta aldı. Tedavi yanıtı 68 hastanın 56'sında değerlendirilebildi. Yanıtı değerlendirilebilen hastalarda GYO %73,2 (41/56) olup, TY %51,8 ve KY %21,4 olarak saptandı. Çalışmaya alınan 68 hastanın tamamının değerlendirildiği analizde GYO %60,3, TY %42,6 ve KY %17,6 idi.

DBBHL alt grubunda yanıt değerlendirmesi yapılabilen 41 hastanın 32'sinde objektif yanıt elde edildi (GYO %78,0); TY ve KY oranları sırasıyla %53,7 ve %24,4 idi. Yanıt değerlendirmesi yapılamayan hastalar da dahil olmak üzere tüm DBBHL kohortu (n=49) esas alındığında, GYO %65,3 olarak hesaplandı. DBBHL grubunda ortanca PS 4 ay, ortanca GS 25 ay olup, 12 ve 24 aylık GS oranları sırasıyla %83,5 ve %51,0 idi.

BEGEV tedavisi sonrasında 25 hasta (%36,8) OKHN oldu; 8 hasta (%11,8) allojenik kök hücre nakli oldu. Bazı hastaların her iki nakil türünü de geçirmiş olması nedeniyle, toplam 30 farklı hastaya (%44,1) BEGEV sonrasında en az bir kök hücre nakli uygulandı. Nakil durumu ve takip verileri net olarak değerlendirilebilen 62 hastada ortanca PS 4 ay, ortanca GS 26 ay olarak saptandı. BEGEV sonrasında nakil yapılan hastalarda GS (p=0,012) ve PS (p=0,011) daha uzun bulundu. Bununla birlikte, bu bulgu, çalışmanın retrospektif yapısı ve nakil yapılan hastaların tedavi yanıtı ile klinik uygunluk açısından seçilmiş bir hasta grubu oluşturması nedeniyle dikkatle yorumlandı.

PTHL alt grubunda yanıtı değerlendirilebilen üç hastanın ikisinde tedavi yanıtı elde edildi; bir hastada TY, bir hastada KY saptandı. Hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu bulgular tanımlayıcı olarak değerlendirildi.

Tedavi sırasında görülen yan etkiler ağırlıklı olarak hematolojikti. Derece 3–4 nötropeni %19,1, febril nötropeni %17,6, anemi %7,4 ve trombositopeni %4,4 oranında izlendi. Beklenmeyen yeni bir güvenlik sorunu saptanmadı.

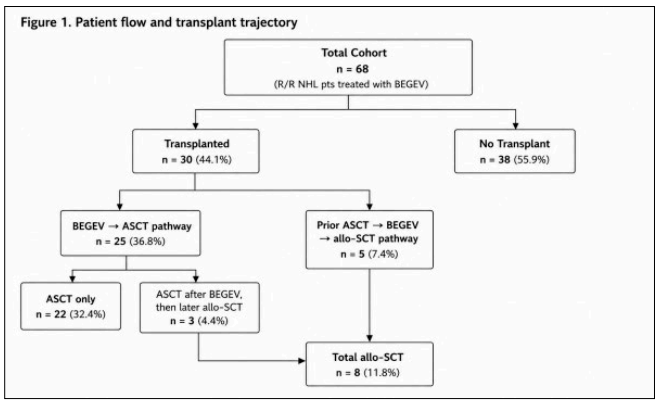
**Tartışma:** Çalışmamız, BEGEV rejiminin çoğunluğu üçüncü veya daha ileri basamakta tedavi edilen R/R NHL hastalarında anlamlı etkinlik sağlayabildiğini göstermektedir. Daha önce yoğun tedavi almış bu hasta grubunda, yanıtı değerlendirilebilen hastalarda %73,2 genel yanıt ve %51,8 tam yanıt elde edilmesi dikkat çekicidir. DBBHL alt grubunda genel yanıt oranının %78 olması da BEGEV'nin agresif B-hücreli lenfomalardaki etkinliğini destekleyen bir bulgudur.

Günümüzde kimerik antijen reseptörlü T hücre tedavileri, bispesifik antikorlar ve yeni hedefe yönelik tedaviler R/R lenfoma tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hasta uygunluğu, tedaviye erişim, maliyet ve deneyimli merkez gereksinimi nedeniyle klasik kurtarma tedavileri günlük uygulamadaki önemini sürdürmektedir. Çalışmamızda daha önce yoğun tedavi almış hastaların %44,1'ine BEGEV sonrasında en az bir kök hücre nakli uygulanabilmiş olması klinik açıdan dikkat çekicidir ve BEGEV ile sağlanan hastalık kontrolünün seçilmiş hastalarda nakil uygulanmasına olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir.

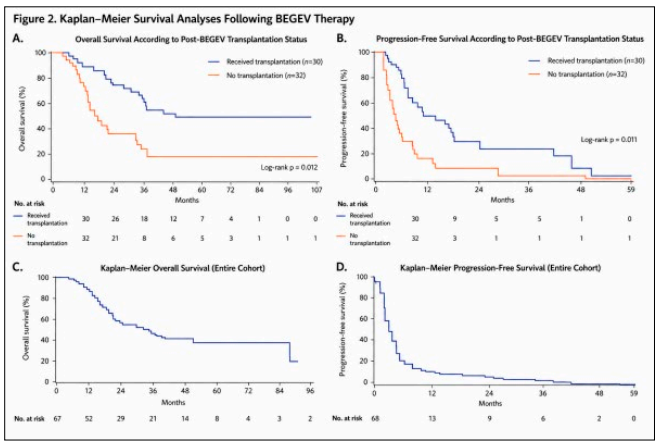
BEGEV sonrasında nakil yapılan hastalarda gözlenen daha uzun PS ve GS, doğrudan naklin sağkalım üstünlüğü olarak yorumlanmamalıdır. Nakil yapılan hastaların tedaviye daha iyi yanıt veren, yeterli klinik uygunluğu bulunan ve nakil zamanına kadar sağ kalabilen seçilmiş bir hasta grubunu oluşturması sonuçları etkilemiş olabilir. PTHL grubunda gözlenen yanıtlar ise hasta sayısının azlığı nedeniyle ileri çalışmalar için ön bulgu niteliğindedir.

**Sonuç:** BEGEV, daha önce yoğun tedavi almış R/R NHL hastalarında yüksek genel ve tam yanıt oranları ile kabul edilebilir bir güvenlilik profili göstermiştir. Hastaların %44,1'ine BEGEV sonrasında en az bir kök hücre nakli uygulanabilmiş olması, rejimin seçilmiş hastalarda yeterli hastalık kontrolü sağlayarak nakil seçeneğinin uygulanmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. NHL'de BEGEV kullanımına ilişkin verilerin oldukça sınırlı olması nedeniyle, bu gerçek yaşam bulguları rejimin R/R NHL'deki yerinin daha geniş, ileriye dönük çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Relaps/refrakter non-Hodgkin lenfoma, BEGEV, kurtarma tedavisi, kök hücre nakli, diffüz büyük B-hücreli lenfoma, gerçek yaşam verisi




Hasta akış şeması ve nakil süreci. BEGEV tedavisi alan 68 R/R NHL hastasının 30'una (%44,1) kök hücre nakli uygulandı. BEGEV sonrası 25 hasta (%36,8) otolog kök hücre nakline (OKHN) ilerlerken, toplam 8 hastaya (%11,8) allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulandı.




BEGEV tedavisi sonrası Kaplan–Meier sağkalım analizleri. Nakil uygulanan hastalarda nakil uygulanmayanlara kıyasla hem genel sağkalım (A; p=0,012) hem de progresyonsuz sağkalım (B; p=0,011) anlamlı olarak daha uzundu. C ve D panellerinde tüm kohortun sırasıyla genel ve progresyonsuz sağkalım eğrileri gösterilmektedir.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-45** **Referans Numarası : 502**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## RELAPS/REFRAKTER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA GLOFİTAMAB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Hanne Beyza Çavlı[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Muhlis Cem Ar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Umut Yılmaz[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Glofitamab, relaps/refrakter Büyük B Hücreli Lenfomaların (BBHL) tedavisinde kullanılan CD20×CD3 bispesifik monoklonal antikordur. Glofitamab'ın gemsitabin ve oksaliplatinle kombinasyonu 2. sıra tedavi itibariyle, monoterapisiyse üçüncü sıra itibariyle Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylıdır. Ancak gerçek yaşam pratiğinde ilaca ancak daha ileri tedavi basamaklarında erişilebilmesi, etkinlik kaybı endişelerini beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde Glofitamab içeren tedavi uygulanan relaps/refrakter BBHL hastalarının klinik özellikleri, tedavi yanıtları ve kısa dönem sonuçları değerlendirilerek ülkemizdeki glofitamaba erişim koşullarında etkinlik ve güvenliğin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Merkezimizde Glofitamab içeren tedavi uygulanan relaps/refrakter BBHL tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, histolojik tanıları, önceki tedavi basamakları, Glofitamab uygulama sayısı, tedavi yanıtları, progresyon ve sağkalım durumları kaydedildi. Tedavi yanıtları tam yanıt (CR), parsiyel yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırıldı. Objektif yanıt oranı (ORR) CR ve PR; hastalık kontrol oranı ise CR, PR ve SD elde edilen hastaların oranı olarak hesaplandı.

**Bulgular:** Klinikte bugüne kadar 12 hastaya Glofitamab başvurusu yapıldığı, 8 hastaya ilacın en az ilk dozunun uygulandığı, iki hastanın Glofitamab temin edilemeden progresif hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği, iki hastanın da ilaç temin sürecinin devam ettiği gözlendi.

Glofitamab uygulanan 8 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 57,5 yıl (36–81 yaş aralığında) olup 6'sı (%75) erkekti. Bütün hastalar Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı olup 5 hasta (%62,5) diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 2 hasta (%25) Transforme Büyük B Hücreli Lenfoma ve 1 hasta (%12,5) Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma tanılıydı. Hastaların 6'sında (%75) tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde progresyon öyküsü mevcuttu. Glofitamab başvurusu sonrası hastaların ortanca ilaç temin süresi 29 gündü.

Hastalar ortanca 4. basamak (3-5.basamak) tedavi olarak Glofitamab almış olup 3 hastaya (%37,5) daha önce otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Ortanca 2 (1–4 uygulama) Glofitamab uygulaması yapıldı. Tedavi sonrası değerlendirmede 3 hastada (%37,5) CR, 2 hastada (%25) PR, 1 hastada (%12,5) SD ve 2 hastada (%25) PD saptandı. ORR %62,5, hastalık kontrol oranı %75 olarak bulundu. Glofitamab başlangıcından yanıt değerlendirmesine kadar geçen medyan süre 24 gün (4–88 gün) idi.Glofitamab tedavisi öncesinde yapılan biyopsilerde 3 hastada (%37,5) CD20 ekspresyonu negatif saptandı. 8 hastanın 4'ü Glofitamab-Gemox kombinasyonuyla, 4'ü Glofitamab monoterapisiyletedavi edilmişti.

Medyan takip süresi 31 gün (6–122 gün) olup takip sırasında 3 hastada (%37,5) progresyon gözlendi. Takip süresince 5 hasta (%62,5) hayatını kaybetti. Ölüm nedenleri 2 hastada hastalık progresyonu, 1 hastada sepsis, 1 hastada fungal artrit ve 1 hastada CMV pnömonisiydi.

Takip süresince 1 hastada Candida tropicalis'e bağlı septik artrit tablosu geliştiği görüldü.

Tedavi ilişkili toksisiteler açısından hastalar CRS ve ICANS gelişimi yönünden değerlendirildi, hastalardan 4'ü CRS (%50), 1'i ICANS (%12,5) kriterlerini karşılıyordu. Hepsi ilk kursta görülmüş olup 2. Kursta CRS-ICANS gelişimi görülmedi.

Glofitamab tedavisine erişim beklenirken 1 hastaya lokal radyoterapi uygulandı. Hastalarımızın hiçbirine Glofitamab tedavisi öncesi veya sonrasında CAR-T hücre tedavisi erişim sağlanamamıştır.

**Tartışma:** Bu tek merkez gerçek yaşam serisinde, ileri basamaklarda tedavi edilmiş relaps/refrakter BBHL hastalarında Glofitamab içeren tedaviler ile %62,5 objektif yanıt ve %37,5 tam yanıt oranı elde edilmiştir. Bununla birlikte, kısa takip süresi içerisinde yüksek mortalite oranı (%62,5) gözlenmiş olup ölümlerin önemli bir kısmı enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili görülmüştür. Hasta popülasyonumuzun %75'i ilk 1 yıl içinde progresyon gelişen yüksek riskli gruptadır ancak hastalarımızın Glofitamab öncesinde medyan 4 basamak sistemik tedavi almış olması, ilacın merkezimizde çoğunlukla ileri tedavi basamaklarında kullanılabildiğini göstermektedir. Hastaların tanı anından itibaren tedavi aldığı sürecin uzaması; önceki sıra tedavilerin yarattığı T hücre deplesyonu, ilaç teminin gecikmesi, hastane yatışı ihtiyacı ve septik komplikasyonların gelişmesine ve buna bağlı morbidite-mortalite artışına neden olmaktadır. Güncel uluslararası tedavi yaklaşımlarında Glofitamab içeren rejimlerin daha erken basamaklarda yer alması göz önüne alındığında, Glofitamab'a ileri basamaklarda erişilmesinin; erken mortalite nedeniyle optimal takip süresinin sağlanamaması ve tedavi yanıtının izlenememesine yol açtığını düşündürmektedir. Aynı zamanda Glofitamab öncesi alınan biyopsilerde görülen CD20 ekspresyonu negatifliğinin daha çok kez uygulanmış Rituksimab tedavileri ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle de Glofitamab tedavisine yanıtı olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.

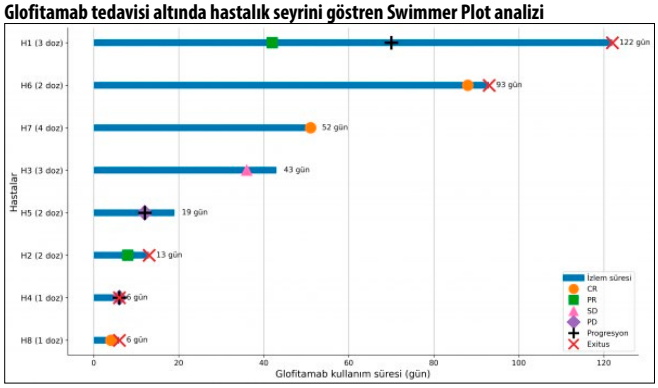
Hasta sayısının sınırlı ve takip süresinin kısa olması nedeniyle uzun dönem etkinlik ve sağkalım sonuçları hakkında kesin çıkarım yapmak mümkün olmasa da, Glofitamab tedavisinin ancak geç sıra tedavilerde kullanılabiliyor oluşunun sonuçları olumsuz etkilediğini düşündüren sinyaller görülmektedir. CAR-T hücre tedavilerine erişimin son derece sınırlı olduğu ülkemizde, kemorefrakter hastalarda bispesifik antikorların optimal kullanımı hayati önem taşımaktadır. Daha uzun takip süreli ve daha geniş gerçek yaşam serileri, Glofitamab'ın en uygun kullanımının değerlendirilmesi, tedavi sekansın etkisinin araştırılması ve karşılanmamış ihtiyaçların somut olarak tanımlanması için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Glofitamab; Bispesifik Antikorlar, Lenfoma; Büyük B Hücreli

**Kaynaklar**

1. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1959-1970.
2. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913.
3. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024;404(10466):1940-1954.
4. Shumilov E, Wurm-Kuczera R, Kerkhoff A, et al. Safety and efficacy of glofitamab for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in a multinational real-world study. Blood Adv. 2025;9(15):3865-3877. doi:10.1182/bloodadvances.2024014903.
5. Ateşoğlu EB, et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience. 2023.
6. Marshalek JP, et al. Retrospective study of CD20 expression loss in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. 2024.
7. European Medicines Agency. Columvi (glofitamab): European Public Assessment Report.
8. Yılmaz U, Dal MS, Ulaş T, et al. A Large Room for Improvement in the Management of Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in Türkiye: Real-World Outcomes in a Setting Without Access to T-Cell Redirecting Therapies. Turk J Haematol. 2025;42(4):265-280. doi:10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0352

**Glofitamab tedavisi altında hastalık seyrini göstren Swimmer Plot analizi**




■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-46** **Referans Numarası : 246**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI YAŞLI HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSLER OLARAK CONUT SKORU, PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS VE GERİATRİK NUTRİSYONEL RİSK İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Beyza Arslansoy[1], Mesut Ayer[1]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Amaç:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), ağırlıklı olarak ileri yaş erişkinlerde görülen ve malnütrisyonun sık olduğu bir hastalıktır; malnütrisyon klinik sonuçları etkileyebilir. Bu çalışmada Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru ile Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI) karşılaştırılmış; ayrıca bu indekslerin Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ile birlikte, ≥65 yaş DLBCL hastalarında tedavi yanıtı ve genel sağkalım (OS) ile ilişkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, 150 DLBCL hastası taranmış ve uygunluk kriterlerini karşılayan, Mayıs 2020-Ocak 2024 tarihleri arasında takip edilen ≥65 yaş 58 hasta analize dahil edilmiştir. CONUT skoru, PNI ve GNRI tanı anında hesaplanmıştır. Mortaliteyi öngörmede optimal eşik değerler receiver operating characteristic (ROC) analizi ile belirlenmiştir. OS, Kaplan–Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmış; hazard oranları (HR) hesaplanmıştır.

**Bulgular:**Ortalama yaş 70,9 ± 5,6 yıl (medyan 70, aralık 65–93) ve ortalama VKİ 25,36 ± 5,27 kg/m² (medyan 24,92, aralık 13,21–37,81) idi. Hastaların 31'i (%53,4) erkek, 27'si (%46,6) kadındı. 55 hastada mevcut olan Ann Arbor evresi; 6 hastada (%10,9) evre I, 13 hastada (%23,6) evre II, 10 hastada (%18,2) evre III ve 26 hastada (%47,3) evre IV idi; dolayısıyla evresi belirlenebilen kohortun yaklaşık yarısı ileri evrede (evre IV) başvurmuştu.

Ekstranodal tutulum 43 hastada (%74,1) mevcuttu ve ECOG-PS 0–4 arasında değişmekteydi (ortalama 1,92 ± 0,80; medyan 2). Tedavi sonu değerlendirmesinde 37 hastada (%68,5) tam yanıt, 5 hastada (%9,3) kısmi yanıt, 1 hastada (%1,9) stabil hastalık ve 1 hastada (%1,9) progresif hastalık elde edilirken, 8 hasta (%14,8) hayatını kaybetmişti.

İndekslerin mortaliteyi öngörmedeki tanısal performansı: ROC analizinde mortaliteyi öngörmek için optimal eşik değerler CONUT >3 (AUC 0,74; duyarlılık %80, özgüllük %61; PPV %41, NPV %90; P=0,008), PNI ≤41 (AUC 0,77; duyarlılık %80, özgüllük %70; PPV %46, NPV %91; P=0,004) ve GNRI ≤96 (AUC 0,80; duyarlılık %80, özgüllük %70; PPV %48, NPV %91; P<0,001) olarak belirlenmiştir. Her üç indeks de kaybedilen hastalar ile sağ kalanları ayırt edebilmiş, en yüksek AUC GNRI ile elde edilmiştir (Tablo 1, Şekil 1).

**Sağkalım analizi:** Retrospektif takip sonunda 58 hastanın 15'i (%25,9) hayatını kaybetmiş ve tüm kohortun medyan OS süresi 1260 gün (%95 GA 772–1749) olarak bulunmuştur. Olumsuz indeks değerlerine sahip hastalarda medyan OS anlamlı olarak daha kısaydı.

CONUT skoru açısından medyan OS, >3 grubunda 794 gün (%95 GA 472–1116), ≤3 grubunda ise 1927 gün (%95 GA 1358–2496) idi (HR 4,93; %95 GA 1,74–13,92; log-rank P=0,003).

PNI açısından medyan OS, ≤41 grubunda 710 gün (%95 GA 387–1033), >41 grubunda 1972 gün (%95 GA 1453–2491) idi (HR 5,19; %95 GA 1,84–14,62; log-rank P=0,002).

GNRI açısından medyan OS, ≤96 grubunda 688 gün (%95 GA 365–1012), >96 grubunda 1976 gün (%95 GA 1459–2494) idi (HR 5,71; %95 GA 2,01–16,22; log-rank P=0,001).

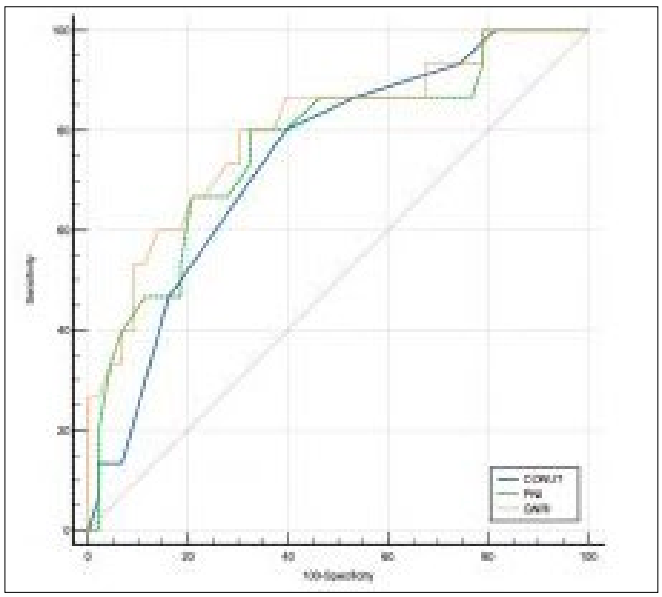
**Tedavi yanıtı:** Tedavi sonu yanıt, üç indeksin her biri ile anlamlı olarak ilişkiliydi: CONUT (P=0,006), PNI (P=0,002) ve GNRI (P=0,001). Olumlu kategorilerdeki hastalarda (CONUT ≤3, PNI >41, GNRI >96) tam yanıt daha sık elde edilirken, olumsuz kategorilerdeki hastalar ölüm, progresyon veya kısmi yanıt görülen gruplarda daha yüksek oranda yer almıştır

**Sonuç:** 65 yaş ve üzeri DLBCL hastalarında, CONUT skoru, PNI veya GNRI ile tanımlanan kötü beslenme durumu, tek değişkenli analizde daha kötü tedavi yanıtı ve daha kısa genel sağkalım (OS) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek CONUT skoru, yüksek IPI skoru ile korelasyon göstermiştir. Üç indeks benzer performans göstermiş olup, hiçbirinin diğerlerine üstün olduğu istatistiksel olarak kesin biçimde gösterilememiştir. Basit, düşük maliyetli ve rutin olarak elde edilebilen verilerden hesaplanabilmeleri nedeniyle bu indeksler, DLBCL tanılı, kırılgan ve yüksek riskli yaşlı hastaların belirlenmesinde yararlı aday araçlar olabilir. Bununla birlikte, bu indekslerin IPI'ye sağladığı ek katkının ve bu hasta grubunda beslenme müdahalesinin klinik sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğinin, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, CONUT skoru, prognostik nutrisyonel indeks, geriatrik nutrisyonel risk indeksi, nutrisyonel durum, genel sağkalım, yaşlı

**Kaynaklar**

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. Blood. 2006;107(1):265–276.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017;390(10091):298–310.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684–1692.
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva: WHO Press; 2008.
5. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021;384(9):842–858.



**Şekil 1.** Mortalitenin öngörülmesinde CONUT skoru, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI)'ne ait ROC eğrileri. Eğri altında kalan alan CONUT için 0,74, PNI için 0,77 ve GNRI için 0,80 olarak bulunmuştur.

**Tablo 1.** CONUT skoru, PNI ve GNRI'nin mortaliteyi öngörmedeki tanısal performansı (ROC analizi).

| *Index* | *Cut-off* | *AUC* | *Sensitivity, %* | *Specificity, %* | *PPV, %* | *NPV, %* | *P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CONUT | >3 | 0.74 | 80 | 61 | 41 | 90 | 0.008 |
| PNI | ≤41 | 0.77 | 80 | 70 | 46 | 91 | 0.004 |
| GNRI | ≤96 | 0.80 | 80 | 70 | 48 | 91 | <0.001 |

**Table 2.** Overall survival by index category (Kaplan–Meier estimates, log-rank test and hazard ratios).

| *Index / category* | *Deaths, n (%)* | *Alive, n (%)* | *Median OS, days (95% CI)* | *HR (95% CI)* | *Log-rank P* |
|---|---|---|---|---|---|
| CONUT >3 | 12 (41.4) | 17 (58.6) | 794 (472–1116) | 4.93 (1.74–13.92) | 0.003 |
| CONUT ≤3 | 3 (10.3) | 26 (89.7) | 1927 (1358–2496) | Reference | |
| PNI ≤41 | 12 (46.2) | 14 (53.8) | 710 (387–1033) | 5.19 (1.84–14.62) | 0.002 |

## İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-47** **Referans Numarası : 498**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### ALLOJENİK VE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA RİFAKSİMİN VE SİPROFLOKSASİN PROFİLAKSİLERİNİN FEBRİL NÖTROPENİYE ETKİSİ

Yunus Can Özalp[1], Leylagül Kaynar[2], Süreyya Yiğit Kaya[2], Hüseyin Saffet Beköz[2], Olgu Erkin Çınar[2], Meyha Şahin[3], Ali Mert[3], Senem Maral[2]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Abd
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

**Giriş-Amaç:** Allojenik ve otolog kemik iliği nakli yapılan hastalarda rifaksimin ve siprofloksasin profilaksilerinin febril nötropeni gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalarda enfeksiyonlar, tedavi sürecini olumsuz etkileyen ve yaşamı tehdit edebilen önemli komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu komplikasyonların başında gelen febril nötropeni, özellikle nötropeni süresinin uzadığı ve bağışıklık sisteminin baskılandığı dönemlerde sık görülmektedir (1). Bu nedenle febril nötropeni gelişimini önlemeye yönelik profilaktik uygulamaların etkinliğinin araştırılması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, rifaksimin ve siprofloksasin kullanan hasta gruplarında febril nötropeni sıklığının karşılaştırılması; ayrıca bu profilaksi yaklaşımlarının allojenik ve otolog nakil hastalarındaki etkilerinin ortaya konulması hedeflenmektedir. Araştırma sonucunda elde edilecek verilerin, kemik iliği nakli hastalarında enfeksiyon profilaksisine ilişkin klinik uygulamalara katkı sağlaması ve uygun profilaksi yaklaşımının belirlenmesine yardımcı olması amaçlanmaktadır. MATERYAL

**Metod:** Retrospektif çalışmanın verileri, İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde 05.06.2014 ile 08.12.2025 tarihleri arasında kemik iliği nakli yapılan hastalara ait elektronik hasta kayıt sistemi, laboratuvar veritabanı, mikrobiyoloji sonuçları, radyoloji raporları ve klinik konsültasyon notları kullanılarak elde edilmiştir.

**Bulgular:** Profilaksi bilgisi geçerli olan final analiz kohortunda (n=952) profilaksi gruplarına göre FN sıklığı değerlendirildiğinde; profilaksi almayan hastalarda %91,4, rifaksimin alanlarda %94,7 ve siprofloksasin alanlarda %93,9 oranında FN gelişmiştir. Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Ki-kare; $\chi^2$=3,610; p=0,164; Tablo 4.3). Rifaksimin ile siprofloksasin grupları doğrudan karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fisher kesin testi; p=0,770). İlk 100 gün mortalitesi profilaksi grupları arasında karşılaştırıldığında; profilaksi almayanlarda %5,5, rifaksimin grubunda %7,8 ve siprofloksasin grubunda %13,6 olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare; p=0,038) FN gelişen hastalarda dokümante edilen enfeksiyon odakları incelendiğinde, tüm popülasyonda en sık batın/gastrointestinal kaynaklı enfeksiyonlar (n=247) saptanmıştır; bu bulgu özellikle otolog grupta belirgin olup (n=191) yüksek doz kemoterapiye bağlı gastrointestinal mukozal hasarı yansıtmaktadır. Bunu orofarenks enfeksiyonları (n=45), kateter ilişkili enfeksiyonlar (n=39), perianal enfeksiyonlar (n=37) ve pnömoni (n=30) izlemiştir. Kan kültürü pozitifliği 19 hastada dokümante edilmiştir.

**Tartışma:** Rifaksimin, siprofloksasin ve profilaksi almayan gruplar arasında FN gelişim sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Rifaksimin ile siprofloksasin doğrudan karşılaştırıldığında da FN sıklığı ve FN gelişim zamanı açısından anlamlı üstünlük izlenmemiştir. Literatürde florokinolon profilaksisinin nötropenik hastalarda ateşli atak sıklığını ve gram-negatif bakteremiyi azaltabildiği bildirilmekle birlikte, bu etkinin merkezlere özgü direnç paternlerine göre büyük değişkenlik gösterdiği vurgulanmaktadır (2). Kimura ve arkadaşlarının HKHN hastalarında antibiyotik profilaksisini değerlendiren meta-analizinde, florokinolon profilaksisinin FN'yi azaltabildiği ancak çalışmalar arası belirgin heterojenlik bulunduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda siprofloksasin grubunda dahi FN oranının yüksek kalması, siprofloksasin direncinin yaygınlaşmasıyla ilişkilendirilebilir ve bu bulgu Gavriilaki ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasındaki gözlemlerle uyumludur (4,5).Çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve kayıt/nakil epizodu bazlı tasarımı nedeniyle sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Profilaksi gruplarının randomize olmaması, grup büyüklüklerinin dengesizliği, bazı değişkenlerde eksik veri bulunması ve merkez içi uygulamaların zaman içinde değişebilmesi temel kısıtlılıklardır.

**Sonuç:** Bu bulgular doğrultusunda HKHN hastalarında antibakteriyel profilaksi seçimi; nakil türü, hasta risk faktörleri, nötropeni süresi, mukozal bariyer hasarı, lokal direnç paternleri ve merkeze özgü mikrobiyolojik veriler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Rifaksimin ve siprofloksasin profilaksilerinin febril nötropeni, direnç gelişimi, C. difficile enfeksiyonu, mikrobiyota değişiklikleri ve erken mortalite üzerindeki etkilerini daha güvenilir biçimde değerlendirmek için prospektif, çok merkezli ve uygun şekilde dengelenmiş çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli ,Otolog hematopoietik kök hücre nakli, Rifaksimin, Siprofloksasin,Profilaksi, Febril Nötropeni

**Kaynaklar**

1. Aydoğan M. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların akraba donörlerinde kısa ve uzun dönemde gelişen yan etkiler, komorbid hastalıklar ve sağkalım oranlarının belirlenmesi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2020. (Doktora Tezi)
2. Töreci K. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. Flora. 2003;8(2):89–110.
3. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect. 2014;69:13–25.
4. Gavriilaki E, Mallouri D, Laspa E, Papakonstantinou A, Lazaridou A, Varelas C, et al. Open-label randomized controlled study of ciprofloxacin vs rifaximin as neutropenia prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Proc. 2024;56(2):380–385. doi:10.1016/j.transproceed.2023.12.010.
5. Baltas I, Hederih J, Kvam N, Kavallieros K, Konstantinou G, Koutoumanou E, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in allogeneic haematopoietic cell transplantation reduces bacteraemia but increases antimicrobial resistance without improving patient outcomes. Int J Infect Dis. 2026;167:108660.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-49** **Referans Numarası : 309**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## RİSK SINIFLAMALARININ MDS HASTALARINDA PROGNOZU ÖNGÖRME GÜCÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

**Gülçin Miyase Sönmez[1], Melis Demir[1], Kemal Efe Karaçalı[1], Klara Dalva[1], Güldane Cengiz Seval[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Osman İlhan[1], Meral Beksaç[1], Selami Koçak Toprak[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Miyelodisplastik sendrom (MDS), periferik sitopeniler, morfolojik displazi, inefektif hematopoez ve lösemik dönüşüm riski ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. MDS'de risk tahmini için farklı prognostik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada MDS'li hastalarda kullanılan farklı risk sınıflamalarının hastalığın prognozunu öngörmedeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

**Yöntem:** Çalışma ile 2012-2024 yılları arasında kliniğimizde MDS tanısı ile takip edilen 78 hastanın verileri geçmişe dönük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, tanı sırasındaki klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Tüm hastaların uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS), revize edilmiş uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS-R), yaşa göre düzeltilmiş IPSS-R, yeni moleküler uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS-M), düşük riskli miyelodisplastik sendrom için prognostik skorlama sistemi (LR-PSS), genetik verileri içeren revize edilmiş prognostik skorlama sistemi (GIPSS-R ), MD Anderson prognostik skorlama sistemi (MDAPSS) sınıflamalarına göre risk grupları ayrı ayrı hesaplandı. Araştırmadaki verilerin sonuçları IBM SPSS Statistics programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 44'ü kadın (%56.4) 34'ü erkek (%43.6) olmak üzere medyan yaşı 69 yıl (29-84 yıl) olan toplamda 78 hasta dahil edildi. Hastalarda en sık görülen sitopeni anemiydi (n:30, %38.5). %42.7 (n:32) hasta transfüzyon bağımlı idi. Hastaların %16.7'sinde (n:13) kemik iliği blast oranı %10 -19 arasındaydı. Hastaların %16'sında (n: 12) akut myeloid lösemiye dönüşüm izlendi. %11.5 (n:9) hastanın tp53 mutasyonu pozitif olarak saptandı. Hastaların %12.8'inin (n:10) ECOG performans skoru 2 ve üzerinde idi. Tüm hastaların genel sağkalımı ortanca 21.9 ay (1.43-1466 ay) olarak hesaplandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların IPSS, IPSS-R, IPSS-M, LR-PSS, GIPSS-R, MDAPSS sınıflamalarına göre risk grupları Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen tüm risk skorlama sistemleri (IPSS, IPSS-R, IPSS-M vb.) birbiriyle pozitif yönlü ve ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi ($p < 0.001$). Özellikle IPSS-R ile IPSS-M arasında çok güçlü bir korelasyon saptandı ($r = 0.787$). Risk grupları yönünden sınıflandırmalar karşılaştırıldı. Klasik IPSS'ye göre düşük risk grubunda yer alan hastaların %31'inin (n:9) riski, IPSS-M ile daha yüksek risk gruplarına ( orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk) yükseldi. IPSS-R'ye göre düşük risk grubunda olan hastaların 45.9'unun (n:17), orta risk grubunda olan hastaların ise %42.8'inin (6 hasta) risk grubunun IPSS-M ile daha üst kategorilere kaydığı gözlendi. Altı kategoriye bölündüğünde her bir kategori başına düşen hasta sayısı çok azaldığı için IPSS-M kategorileri azaltılarak sağkalım ve AML ye dönüşüm karşılaştırılması yapıldı. AML dönüşümünü açısından klasik IPSS ($p = 0,011$), IPSS-R ($p = 0,013$) ve IPSS-M (kategorileri bazaltılmış) ($p = 0,011$) modellerinin hepsi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi. Ayrıca IPSS-M sınıflaması ile yüksek risk grubundaki hastaların %36,8'inde (7/19) AML'ye dönüşüm gelişti ve gerçekleşen tüm AML dönüşümlerinin %58,3'ü yüksek risk kategorisi tarafından doğru öngörüldü. IPSS-M, klasik IPSS'e kıyasla sağkalımı öngörmede ve risk grubunu doğru belirlemede daha üstün bulundu ($p < 0,001$). IPSS-M ile özellikle yüksek risk grubundaki hastaların mortalite riski düşük risk grubundaki hastalara göre daha yüksek bulundu ($p = 0,038$ ve {HR} = 5,471)

**Tartışma:** MDS biyolojisinin ve kliniğinin son derece heterojen olması hastalığın yönetiminde ve tedavi kararında bireysel risk skorlamalarının önemini ortaya çıkarmaktadır (1). MDS'de ortalama hayatta kalma süresi ve prognoz bakımından farklılık gösteren hasta gruplarını ayırmak için birçok prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (1,2,3 ). Biz bu çalışmada mevcut kullanılmakta olan risk skorlarının MDS hastalarında prognozu öngörme güçlerini karşılaştırdık. IPSS-M'in klasik IPSS'e kıyasla sağkalımı öngörmede ve risk grubunu doğru belirlemede daha üstün olduğunu tespit ettik. Yine AML dönüşümünü öngörmede IPSS-M skorlama sisteminin klasik IPSS ve IPSS-R modellerine kıyasla daha yüksek bir klinik ayrım gücüne sahip olduğunu tespit ettik. Hasta sayımızın nispeten az olması, çalışmanın tek merkezli, retrospektif bir tasarıma sahip olması, hastaların takip sürelerinin ve aldıkları tedavilerin değişkenliği çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir.

Sonuç olarak; IPSS-M sınıflamasının prognozu öngörme yeteneğini daha net ortaya koyabilmek adına, daha fazla hasta sayısına sahip, çok merkezli ve prospektif tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Miyelodisplastik Sendrom, risk sınıflandırması, prognoz öngörme

**Kaynaklar**

1- Baer C. Ve ark. Risk predictionin MDS: in dependent validation of the IPSS-M—ready for routine? Leukemia volume 37, pages 938–941 (2023

2- Kasprzak, A. Veark Assessing the Prognosisof Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). Cancers 2022,14, 1941. https://doi.org/10.3390/cancers 14081941

3-De Zern A.E. ve ark. The trajectory of prognostication and risk stratification for patients with myelodysplastic syndromes Blood . 2023 Dec 28;142(26):2258-2267. doi: 10.1182/blood.2023020081.

**Tablo 1.** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

| ***Hasta Özellikleri*** | | ***n (%)*** |
|---|---|---|
| Cinsiyet | Kadın | 44 (%56,4) |
| | Erkek | 34 (%43,6) |
| Yaş (yıl ) | ortanca (minimum-maksimum) | 69 (29-84 ) |
| ECOG Performans Status | 2 altı | 68 (%87,2) |
| | 2 ve üstü | 10 (%12,8) |
| Sitopeni (IPSS göre) | Yok | 8 (%10,3) |
| | Anemi | 30 (%38,5) |
| | Trombositopeni | 3(%3,8) |
| | Nötropeni | 4(%5,1) |
| | Anemi+nötropeni | 9(%11,5) |
| | Trombositopeni+nötropeni | 7(%9) |
| | Anemi+trombositopeni | 5(%6,4) |
| | Pansitopeni | 12(%15,4) |
| Kemik iliği blast oranı | %5 altı | 59 (%75,6) |
| | %5-9 | 6 (%7,7) |
| | %10-19 | 13 (%16,7) |
| Sideroblast artışı | | 31 (%39,7) |
| Karyotip | Normal | 48 (%61,5) |
| | 5q delesyonu | 9 (%11,5) |
| | 20q delesyonu | 6 %7.7 |
| | 17p delesyonu | 1(%1,3) |
| | İnversiyon 9 | 1(%1,3) |
| | Monozomi 7 n (%) | 3 %3.8 |
| | Trizomi 8 n (%) | 8 %10.3 |
| | 11q delesyonu | 2 (%2,6) |
| | Trizomi19 | 1 (%1,3) |
| | Birden fazla anomali | 8 (%10,3) |
| Sitogenetik (IPSS göre) | Çok iyi | 3 (%3,8) |
| | İyi | 58 (%74,4) |
| | Orta | 9 (%11,5) |
| | Kötü | 2 (%2,6) |
| | Çok kötü | 3 (%3,8) |
| Moleküler özellikler (mutasyonlar) | N-ras | 6 (%7,7) |
| | RUNX1 | 7 (%9) |
| | SRSF2 | 8 (%10,3) |
| | Tp53 | 9 (%11,5) |
| | DNMT3A | 11 (%14,1) |
| | ASXL1 | 12 (%15,4) |
| | TET2 n | 15 (%19,2) |
| | SF3B1 | 15 (%19,2) |
| Transfüzyon bağımlı olan hasta | | 32 (%41) |
| AML dönüşümü olan hasta | | 12 (%16) |
| Nakil olan hasta | | 14 (%17,9) |
| Ex olan hasta | | 17 (%21,8) |

**Tablo 2.** Hastaların IPSS, IPSS-R, IPSS-M, LR-PSS, GIPSS-R, MDAPSS sınıflamalarına göre risk grupları

| *Risk Sınıflamaları* | | *n (%)* |
|---|---|---|
| IPSS Kategori | DÜŞÜK | 29 (%37,2) |
| | ORTA-1 | 41 (%52,6) |
| | ORTA-2 | 5 (%6,4) |
| | YÜKSEK | 3 (%3,8) |
| IPSS-R Kategori | ÇOK DÜŞÜK | 14 (%17,9) |
| | DÜŞÜK | 37(%47,4) |
| | ORTA | 14 (%17,9) |
| | YÜKSEK | 6 (%7,7) |
| | ÇOK YÜKSEK | 7 (%9) |
| IPSS-R-Age Kategori | ÇOK DÜŞÜK | 18 %23,1) |
| | DÜŞÜK | 33 (%42,3) |
| | ORTA | 10 (%12,8) |
| | YÜKSEK | 10 (%12,8) |
| | ÇOK YÜKSEK | 7 (%9) |
| IPSS-M Kategori | ÇOK DÜŞÜK | 2 (%2,6) |
| | ORTA DÜŞÜK | 15 (%19,2) |
| | DÜŞÜK | 30 (%38,5) |
| | ORTA YÜKSEK | 11 (%14,1) |
| | YÜKSEK | 12 (%15,4) |
| | ÇOK YÜKSEK | 8 (%10,3) |
| WPSS Kategori | ÇOK DÜŞÜK | 28 (%35,9) |
| | DÜŞÜK | 24 (%30,8) |
| | ORTA | 8 (%10,3) |
| | YÜKSEK | 14 (%17,9) |
| | ÇOK YÜKSEK | 4 (%5,1) |
| MDAPSS Kategori | DÜŞÜK | 26(%33,3) |
| | ORTA-1 | 32 (%41) |
| | ORTA-2 | 12 (%15,4) |
| | YÜKSEK | 8 (%10,3) |
| LRPSS Kategori | KATEGORİ 1 (DÜŞÜK ) | 13 (%16,7) |
| | KATEGORİ 2 (ORTA ) | 48 (%61,5) |
| | KATEGORİ 3 (YÜKSEK) | 17 %21,8) |
| GIPSS-R Kategori | ÇOK DÜŞÜK | 12 (%15,4) |
| | DÜŞÜK | 33 (%42,3) |
| | ORTA | 16 (%20,5) |
| | YÜKSEK | 7 (%9) |
| | ÇOK YÜKSEK | 10 (%12,8) |

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-50** **Referans Numarası : 627**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## HODGKİN LENFOMADA HER HASTAYA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ YAPILMALI MI? PET/BT TUTULUM PATERNLERİ İLE BİYOPSİ İLİŞKİSİ

**Meltem Kurt Yüksel[1], Serhat Çelik[1], Mahsun Çidemal[2], Melis Bektaş[1], Ebru Hilal İşikan[1], Muhit Özcan[1], Pervin Topçuoğlu[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Çiğdem Soydal[2]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Ankara*

**Giriş:** Hodgkin lenfomada kemik iliği tutulumu, hastalığın evre IV olarak sınıflandırılmasına neden olması ve tedavi yoğunluğunu etkileyebilmesi nedeniyle başlangıç evrelemesinin önemli bileşenlerinden biridir. Kemik iliği (Kİ) tutulumunun değerlendirilmesinde uzun yıllar boyunca posterior iliak krestten yapılan kemik iliği biyopsisi standart yöntem olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte kemik iliği biyopsisi invaziv bir işlem olmasının yanı sıra yalnızca sınırlı bir anatomik alanı örneklemektedir. Bu nedenle özellikle yamalı veya iliak krest dışındaki bölgelerde bulunan fokal kemik iliği tutulumlarını kaçırabilmektedir.

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (18F-FDG PET/BT) Hodgkin lenfoma (HL) evrelemesinde yaygınlaşması, Kİ tutulumunun değerlendirilmesini önemli ölçüde değiştirmiştir. PET/BT, tüm iskelet sistemini değerlendirebilmesi sayesinde kör iliak krest biyopsisinin örneklemediği fokal tutulum alanlarını gösterebilmektedir. Lugano sınıflaması, başlangıç PET/BT yapılan HL'li hastalarda rutin Kİ biyopsisinin gerekli olmadığını belirtmektedir. Benzer şekilde güncel British Society for Haematology kılavuzu, PET/BT'nin Kİ tutulumunu yüksek doğrulukla gösterebildiğini ve biyopsiyi çoğu klasik HL hastasında gereksiz hale getirdiğini vurgulamaktadır [1,2]. Dokuz çalışma ve 955 hastayı içeren meta-analizde ise PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu saptamadaki birleşik duyarlılığı %96,9, özgüllüğü %99,7 ve PET-negatif/biyopsi-pozitif hasta oranı yalnızca %1,1 olarak bildirilmiştir [3,4].

Bununla birlikte Kİ'deki her FDG artışı aynı klinik anlamı taşımamaktadır. Ayrık fokal veya multifokal tutulumlar lenfomatöz infiltrasyon açısından daha şüpheli kabul edilirken, homojen diffüz artmış tutulum sıklıkla sistemik inflamasyon, sitokin aktivasyonu veya reaktif hematopoezle ilişkilendirilmektedir. Güncel kılavuzlarda da diffüz Kİ tutulumunun HL'de sık görüldüğü ve çoğunlukla reaktif olduğu belirtilmektedir [2]. Büyük PET serilerinde fokal/multifokal tutulumun gerçek hastalıkla daha güçlü ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, Kİ FDG tutulum paternlerine göre biyopsinin histolojik verimi gerçek yaşam kohortlarında yeterince tanımlanmamıştır.

Bu çalışmanın birincil amacı, erişkin HL'li hastalarda başlangıç 18F-FDG PET/BT Kİ tutulum paternleri ile Kİ biyopsisi pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. İkincil amaçlar; farklı PET paternlerinin tanısal performansını belirlemek, PET-negatif ve izole diffüz tutulumlu hastalarda biyopsinin ek tanısal verimini incelemek ve LDH, cinsiyet, evre, B semptomları ve International Prognostic Score (IPS) gibi klinik değişkenlerin PET paterni ve biyopsi pozitifliğiyle ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu: Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen erişkin HL hastalarının geriye dönük olarak değerlendirildiği tek merkezli gözlemsel bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Kasım 2011 ile Şubat 2026 tarihleri arasında HL tanısı alan, başlangıç evreleme döneminde 18F-FDG PET/BT ve Kİ biyopsisi yapılmış 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışma için tarandı.

Klasik HL (kHL) ile nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) biyolojik ve klinik olarak farklı hastalıklar olduğundan, önceden belirlenen primer analiz klasik Hodgkin lenfoma hastaları üzerinde yapıldı.

**PET/BT değerlendirmesi:** Kemik iliği FDG tutulum paternleri mevcut PET/BT raporları ve kaydedilmiş görüntüleme bulgularına göre üç grupta sınıflandırıldı:

1. Tutulum yok

2. Diffüz tutulum

3. Multifokal tutulum

Kemik iliği SUVmax, karaciğer SUVmean ve kan havuzu SUVmean değerleri Nükleer Tıp Ana Bilim tarafından kaydedildi.

**Bulgular:** Hasta özellikleri: Çalışmaya 54 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların 44'ü (%81,5) kHL, 10'u (%18,5) NLPHL tanılıydı. Ortanca yaş 31 yıl, yaş aralığı 18–68 yıl olup hastaların 34'ü (%63,0) erkekti.

kHL grubunda ortanca yaş 31 yıl ve erkek hasta oranı %63,6 idi. Histolojik alt tipler 26 hastada (%59,1) nodüler sklerozan, 7 hastada (%15,9) mikst sellüler ve 11 hastada (%25,0) başka türlü sınıflandırılamayan kHL şeklindeydi.

PET/BT ile Kİ biyopsisi arasındaki ortanca süre toplam kohortta 5 gün (ÇAA: 2,3–18,5), klasik Hodgkin lenfoma grubunda 5 gün (ÇAA: 2–14) idi.

PET/BT kemik iliği paterni ve biyopsi pozitifliği: kHL kohortunda (n=44) 24 hastada (%54,5) Kİ tutulumu yoktu, 16 hastada (%36,4) diffüz ve 4 hastada (%9,1) multifokal tutulum vardı.

PET/BT'de Kİ tutulumu olmayan 24 hastanın hiçbirinde biyopsi pozitif değildi. İzole diffüz tutulum bulunan 16 hastanın da tamamında biyopsi negatifti. Buna karşılık multifokal tutulum bulunan dört hastanın tamamında kemik iliği biyopsisi pozitifti. Multifokal tutulum ile biyopsi pozitifliği arasında güçlü ilişki vardı (multifokal 4/4'e karşı diğer paternler 0/40; Fisher kesin testi p<0,001).

Toplam popülasyonda tutulum olmayan 32 hastanın hiçbirinde, diffüz tutulum bulunan 18 hastanın birinde (%5,6) ve multifokal tutulum bulunan dört hastanın tamamında biyopsi pozitifti. Diffüz tutulum gösterip biyopsisi pozitif olan tek hasta NLPHL grubundaydı. Toplam kohortta multifokal tutulum ile biyopsi pozitifliği arasındaki ilişki anlamlıydı (4/4'e karşı 1/50; p<0,001).

**Tanısal performans:** kHL grubunda herhangi bir Kİ FDG tutulumu pozitif PET bulgusu olarak kabul edildiğinde duyarlılık ve negatif prediktif değer %100 bulundu. Ancak diffüz tutulumların tamamının biyopsi negatif olması nedeniyle özgüllük %60 ve pozitif prediktif değer yalnızca %20 idi.

Yalnızca multifokal tutulum pozitif kabul edildiğinde kHL grubunda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk %100 olarak hesaplandı. Bununla birlikte yalnızca 4 biyopsi pozitif hasta bulunduğundan duyarlılık ve pozitif prediktif değerin güven aralıkları genişti.

Toplam kohortta yalnızca multifokal patern pozitif kabul edildiğinde duyarlılık %80 oldu. Bunun nedeni, NLPHL grubunda diffüz tutulum gösteren bir hastanın biyopsi pozitif olmasıydı.

**SUVmax analizi:** kHL grubunda gerçek SUV ölçümü bulunan PET-pozitif 20 hasta değerlendirildi. Diffüz tutulum grubunda kemik iliği SUVmax medyanı 3,50 (ÇAA: 2,74–4,50), multifokal grupta 6,37 (ÇAA: 2,77–11,67) idi. Multifokal grupta SUVmax numerik olarak daha yüksek olmakla birlikte muhtemelen hasta sayısı az olduğu için fark anlamlı değildi (Mann–Whitney U testi p=0,539).

**Tartışma:** Bu çalışmanın en önemli bulgusu, kHL'de başlangıç PET/BT'deki Kİ tutulum paterninin biyopsi pozitifliğiyle güçlü biçimde ilişkili olmasıdır. PET/BT'de Kİ tutulumu bulunmayan 24 hastanın ve izole diffüz tutulum gösteren 16 hastanın hiçbirinde biyopsi pozitif değilken, multifokal tutulum bulunan 4 hastanın tamamında biyopsi pozitifti.

PET-negatif hastalarda biyopsi pozitifliği bulunmaması, mevcut literatürle uyumludur. Adams ve arkadaşlarının meta-analizinde PET-negatif olup biyopsisi pozitif hasta oranı yalnızca %1,1 olarak bildirilmiştir [4]. Voltin ve arkadaşlarının GHSG HD16, HD17 ve HD18 çalışmalarından 832 hastayı içeren analizinde PET, pozitif biyopsilerin 19/20'sini saptamış ve negatif prediktif değeri %99,9 bulunmuştur [5]. Çalışmamızda PET-negatif hastalarda negatif prediktif değerin %100 olması, küçük örneklem büyüklüğüne rağmen bu güçlü literatür bulgusunu desteklemektedir.

Multifokal patern ile biyopsi pozitifliği arasındaki güçlü ilişki, Kİ tutulumunun HL'de çoğunlukla yamalı ve multifokal dağılım gösterebildiğine ilişkin önceki gözlemlerle uyumludur. Weiler-Sagie ve arkadaşlarının 473 hastalık çalışmasında PET/BT ile Kİ tutulumu 73 hastada (%15) saptanmış ve bu hastaların %62'sinde en az üç odaktan oluşan multifokal patern görülmüştür. Buna karşılık 336 hastada yapılan iliak krest biyopsisinin yalnızca 9'u pozitifti [6]. Bu bulgu, tüm iskeleti değerlendiren PET/BT'nin tek bir anatomik bölgeden yapılan kör biyopsiden daha duyarlı olabileceğini göstermektedir.

Voltin ve arkadaşlarının çalışmasında PET/BT ile 129 hastada fokal kemik iliği lezyonu saptanmış olup patern 43 hastada unifokal, 17 hastada bifokal, 11 hastada trifokal ve 58 hastada dörtten fazla odak içeren multifokal tutulum şeklinde sınıflandırılmıştır. PET/BT, pozitif biyopsilerin 19'unu saptamasının yanı sıra biyopsisi negatif 110 hastada ilave fokal lezyon göstermiştir [5]. Fokal PET lezyonu bulunan fakat iliak krest biyopsisi negatif olan hastaların doğrudan "yalancı pozitif" kabul edilmemesi gerekir. Lezyonun iliak krest dışında yerleşmesi halinde kör biyopsi gerçek tutulum alanını örneklemeyebilmektedir.

Diffüz tutulum açısından sonuçlarımız özellikle dikkat çekicidir. Primer kHL kohortundaki 16 diffüz tutulumlu hastanın hiçbirinde biyopsi pozitif değildi. Toplam kohortta diffüz tutulum gösterip biyopsisi pozitif olan tek hasta NLPHL grubundaydı. Bu durum, kHL'de diffüz tutulumun çoğunlukla reaktif olduğu yönündeki kılavuz önerilerini desteklemektedir [2].

Zwarthoed ve arkadaşlarının 180 hastalık uluslararası çalışmasında 38 hastada fokal, 53 hastada güçlü diffüz ve 89 hastada tutulum olmayan veya karaciğer düzeyini aşmayan patern tanımlanmıştır. Biyopsi pozitifliği fokal grupta %15,7, diffüz grupta %1,9 olarak bulunmuştur. Diffüz tutulumlu hastaların üç yıllık progresyonsuz sağkalımı, tutulum olmayan hastalarla hemen hemen aynıydı. Buna karşılık fokal tutulum daha düşük progresyonsuz sağkalımla ilişkiliydi [7].

**Sonuç:** Başlangıç 18F-FDG PET/BT Kİ tutulum paterni, erişkin kHL'de Kİ biyopsisi pozitifliğiyle güçlü biçimde ilişkiliydi. PET/BT'de Kİ tutulumu bulunmayan veya izole diffüz tutulum gösteren kHL hastalarında biyopsinin tanısal verimi sıfıra yakınken, multifokal tutulum bulunan hastaların tamamında histolojik Kİ tutulumu gösterildi.

Bulgularımız, PET-negatif hastalarda rutin Kİ biyopsisinin gerekli olmadığı ve izole diffüz tutulumun çoğunlukla reaktif olduğu yönündeki mevcut literatürü desteklemektedir. Multifokal tutulum histolojik infiltrasyon açısından güçlü bir belirteç olmakla birlikte, küçük hasta sayısı nedeniyle sonuçlar hipotez oluşturucu olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Klasik Hodgkin lenfoma; 18F-FDG PET/BT; kemik iliği tutulumu; kemik iliği biyopsisi; FDG tutulum paterni.

**Kaynaklar**

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059–3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
2. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma—A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;197:558–572. doi:10.1111/bjh.18083
3. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30:4508–4514. doi:10.1200/JCO.2012.42.4036
4. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol. 2014;25:921–927. doi:10.1093/annonc/mdt533
5. Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. Ann Oncol. 2018;29:1926–1931. doi:10.1093/annonc/mdy250
6. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1133–1140. doi:10.1007/s00259-014-2706-x
7. Zwarthoed C, El-Galaly TC, Canepari M, et al. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scans in Hodgkin lymphoma: results from an international collaborative study. J Nucl Med. 2017;58:1249–1254. doi:10.2967/jnumed.116.184218
8. Salaün PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36:1813–1821. doi:10.1007/s00259-009-1183-0

**Çalışmanın görsel özeti**




**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun temel özellikleri.

| Değişken | Toplam kohort (n=54) | Klasik HL (n=44) | NLPHL (n=10) |
|---|---|---|---|
| Yaş, medyan (ÇAA), yıl | 31 (23–45) | 31 (23–43,5) | 30,5 (24–53,3) |
| Erkek cinsiyet | 34 (%63,0) | 28 (%63,6) | 6 (%60,0) |
| Kadın cinsiyet | 20 (%37,0) | 16 (%36,4) | 4 (%40,0) |
| LDH, medyan (ÇAA), U/L | 191 (169,5–229) | 193 (170,5–232,3) | 181 (162,8–200,5) |
| LDH >214 U/L | 20 (%37,0) | 18 (%40,9) | 2 (%20,0) |
| PET/BT–biyopsi aralığı, medyan gün | 5 (2,3–18,5) | 5 (2–14) | 9,5 (3,5–32) |
| PET'te kemik iliği tutulumu yok | 32 (%59,3) | 24 (%54,5) | 8 (%80,0) |
| Diffüz tutulum | 18 (%33,3) | 16 (%36,4) | 2 (%20,0) |
| Multifokal tutulum | 4 (%7,4) | 4 (%9,1) | 0 |
| Kemik iliği biyopsisi pozitif | 5 (%9,3) | 4 (%9,1) | 1 (%10,0) |

**Tablo 2.** PET BT kemik iliği paternlerine göre biyopsi pozitifliği

**Tablo 2. PET/BT kemik iliği paternlerine göre biyopsi pozitifliği**

| PET/BT paterni | Klasik HL, biyopsi (+)/toplam | NLPHL, biyopsi (+)/toplam | Toplam kohort, biyopsi (+)/toplam |
|---|---|---|---|
| Tutulum yok | 0/24 (%0) | 0/8 (%0) | 0/32 (%0) |
| Diffüz tutulum | 0/16 (%0) | 1/2 (%50,0) | 1/18 (%5,6) |
| Multifokal tutulum | 4/4 (%100) | 0/0 | 4/4 (%100) |
| Toplam | 4/44 (%9,1) | 1/10 (%10,0) | 5/54 (%9,3) |

**Tablo 3.** PET BT paternlerinin kemik iliği biyopsisi için tanısal performansı

| Kohort ve PET pozitiflik tanımı | Duyarlılık, % (95% GA) | Özgüllük, % (95% GA) | PPV, % (95% GA) | NPV, % (95% GA) | Doğruluk, % (95% GA) |
|---|---|---|---|---|---|
| Klasik HL – herhangi bir tutulum | 100 (39,8–100) | 60 (43,3–75,1) | 20 (5,7–43,7) | 100 (85,8–100) | 63,6 (47,8–77,6) |
| Klasik HL – yalnız multifokal | 100 (39,8–100) | 100 (91,2–100) | 100 (39,8–100) | 100 (91,2–100) | 100 (92,0–100) |
| Toplam kohort – herhangi bir tutulum | 100 (47,8–100) | 65,3 (50,4–78,3) | 22,7 (7,8–45,4) | 100 (89,1–100) | 68,5 (54,4–80,5) |
| Toplam kohort – yalnız multifokal | 80,0 (28,4–99,5) | 100 (92,7–100) | 100 (39,8–100) | 98,0 (89,4–99,9) | 98,1 (90,1–100) |

PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; GA: güven aralığı.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-51** **Referans Numarası : 74**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## MİKOZİS FUNGOİDES'TE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SİSTEMİK İNFLAMASYONUN ROLÜ: C-REAKTİF PROTEİN, C-REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN ORANI, TROMBOSİT SAYISI VE ÖTESİ

**Tuğçe Şevval Yıldız[1], Hale Nur Ertugay[2], Emre Can Doğruer[3], İrem Eser Sarı[1], Ahmet Alparslan Ceran[1], Aybüke İrem Semizer[1], Esra Adışen[2], Emine Merve Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Abdullah Münci Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Gazi Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı*
*[3]Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Amaç:** Mikozis fungoides (MF) ve kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL), prognozun büyük ölçüde hastalık evresiyle ilişkili olduğu değişken bir klinik gidişe sahiptir. C-reaktif protein (CRP), CRP/albümin oranı (CAR) ve nötrofil/lenfosit oranı gibi sistemik inflamasyon göstergelerinin hastalık şiddeti ve prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, MF/KTHL tanılı hastalarda, klinik ve biyokimyasal özelliklerin olası prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde 2000-2025 yılları arasında MF/KTHL tanısıyla izlenen 52 hasta [E/K: 37/15; ortanca yaş 58.5 (18-82) yıl] geriye dönük olarak incelendi. Hastalar MF, Sézary sendromu ve büyük hücre transformasyonu (LCT) tanılarına göre sınıflandırıldı. Tanı anında ve tedavi öncesinde ölçülen tam kan sayımı parametreleri, CRP, albümin, CAR, laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin ve β2-mikroglobulin (B2M) düzeyleri değerlendirildi.

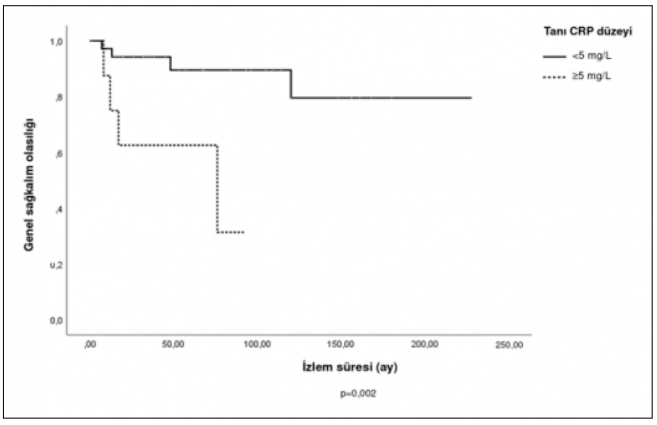
**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın %76.9'u MF, %1.9'u Sézary sendromu ve %21.2'si LCT olarak değerlendirildi. Hastaların 29'u (%55.8) erken, 23'ü (%44.2) ileri evrede idi. İzlemde 15 hastada (%28.8) relaps/ilerleyici hastalık gelişti; 2 hastaya otolog (OKHN), 3 hastaya allojeneik kök hücre nakli (AKHN) uygulandı. Tüm grupta ortanca genel sağkalım (GSK) süresi 62 ay (IQR: 24.5-120), GSK olasılığı %37 idi. Genel sağkalım olasılığı erken evre hastalarda %96.6 iken, ileri evrede %19.5 idi (p=0.001). İleri evre hastalarda tanı CRP (2.9 vs 4.17, p=0.049), tanı B2M (2 vs 3, p=0.001), tedavi öncesi LDH (194 vs 227, p=0.048) ve tedavi öncesi CAR (0.63 vs 0.89, p=0.016) değerleri anlamlı yüksek saptandı. Tanı CRP değeri ≥ 5 mg/L olan hastalarda GSK anlamlı düşüktü (%31.5 vs %79.5, p=0.002; Şekil 1). Benzer şekilde, tanı trombosit değeri > 300.000/mcL olan hastalarda GSK olasılığının anlamlı düşük olduğu gösterildi (%59.6 vs %81.5, p=0.037; Şekil 2). Çok değişkenli analizde ECOG (p=0.019), B2M (p=0.049) ve lenfositozun (p=0.041) GSK üzerine anlamlı etkili olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde ECOG (p<0.001), evre (p=0.002), tanı trombosit sayısı (p=0.015), lenfosit sayısı (p=0.025), CRP (p=0.005), albümin (p=0.001), CAR (p=0.019), tedavi öncesi B2M (p=0.03), LCT varlığı (p=0.048) ve CD30 ifadelenmesi (p=0.003) relaps gelişimi üzerine anlamlı etkili idi. Çok değişkenli analizde, ileri evre (p=0.005) ve CAR (p=0.047) relaps için bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirildi.

**Tartışma:** Bu çalışmada, hastalık evresi ve ECOG performans durumu, MF/KTHL hastalarının klinik seyrini belirleyen temel faktörler olarak öne çıkmaktadır. İleri evre hastalık ve tanı CAR değeri relaps gelişimini öngörebilen bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır. Yüksek CRP ve trombosit düzeyinin sağkalım üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın geriye dönük, tek merkezli yapısı ve sınırlı örneklemi nedeniyle sonuçların daha geniş serilerde doğrulanması gerekmektedir.

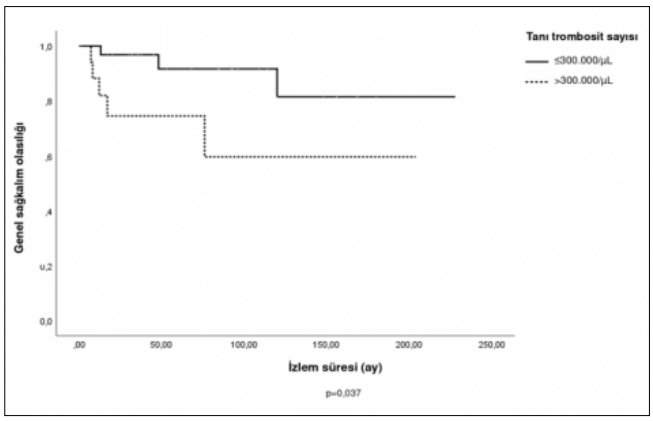
**Anahtar kelimeler:** Mikozis fungoides; kütanöz T hücreli lenfoma; C-reaktif protein; C-reaktif protein/albümin oranı; trombosit; prognoz; genel sağkalım; relaps

**Kaynaklar**

1. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet. 2008;371(9616):945-957.
2. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):223.e1-223.e17.
3. Taş-Aygar G, Ataş H, Gönül M, Kartal SP. Importance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in the Diagnosis and Prognosis of Mycosis Fungoides. Dermatol Pract Concept. 2024;14(2):e2024097.
4. Di Raimondo C, Lombardo P, Tesei C, et al. Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Patients with Mycosis Fungoides. Diagnostics (Basel). 2023;13(11):1979.
5. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the ISCL/EORTC. Blood. 2007;110(6):1713-1722.
6. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised ISCL/EORTC staging proposal. J Clin Oncol. 2010;28(31):4730-4739.
7. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. Clin Cancer Res. 2012;18(18):5051-5060.
8. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. Am J Surg Pathol. 2009;33(12):1860-1868.
9. Johnstone C, et al. Large-cell transformation of mycosis fungoides: Patterns of care and patient outcomes. Br J Haematol. 2025;207(3):824-833.




**Şekil 1.** Tanı trombosit sayısına göre (eşik: 300.000/µL) genel sağkalım




**Şekil 2.** Tanı CRP değerine göre (eşik: 5 mg/L) genel sağkalım

## İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**TP-52** **Referans Numarası : 370**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA KANITA DAYALI PNEUMOCYSTIS JIROVECII ENFEKSİYON SIKLIĞI VE KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Vural Kıraç[1], Mutlu Arat[2], Deniz Gören[3]**

*[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastlıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]Memorial Şişli Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul*
*[3]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Şişli Memorial Hastanesi, İstanbul*

**Amaç:** Hematolojik malignitesi olan hastalarda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) önemli bir mortalite sebebi olabilmektedir, bu risk özellikle yoğun kemoterapi, nakil süreçleri ve profilaksi eksiklikleri ile artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hematolojik malignite tanısı ile izlenen hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonlarında PJP sıklığını belirlemek ve PJP gelişen olguların klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2014–2022 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi İstanbul Florence Nightingale Hastanesi'nde yatarak veya ayaktan başvuran, hematolojik malignite tanısı ile izlenen ve enfeksiyon kliniği ile başvurmuş bronkoalveoler lavaj (BAL) örneği alınan toplam 282 hasta dahil edilmiştir. Her hastanın yalnızca ilk başvurusu analize alınmıştır. PJP tanısı, klinik radyolojik ve BAL örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile konulmuştur. Hastaların demografik verileri, primer hematolojik tanıları, nakil durumları, komorbiditeleri, laboratuvar bulguları, profilaksi kullanımı, enfeksiyonun klinik sonuçları, eşlik eden enfeksiyon etkenleri ve sağkalım verileri değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı yöntemler, tek/çok değişkenli lojistik regresyon ve Kaplan–Meier sağkalım analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** 2014–2022 yılları arasında izlenen 3056 hematolojik malignite hastası arasında yapılan taramada, PJP insidansı %1,3 (n=39) olarak saptanmıştır. Klinik olarak PJP şüphesi ile bronkoskopi yapılarak BAL örneği çalışılan hastalar değerlendirilmiş, toplam 282 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu hastalardan 39'unda (%13,9) BAL örneklerinde PJ-PZR pozitifliği saptanmış, klinik, radyolojik ve olarak doğrulanan bu olgular PJP (+) kabul edilerek tedavi edilmiştir. Demografik özellikler açısından PJP (+) ve PJP (–) saptanan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. PJP (+)hastalarda mortalite oranı %20,5 (8/39) olarak saptanmıştır. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda, PJP (+) hastalarda başvuru anındaki CRP ve LDH düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Hem genel popülasyonda (p=0,037) hem de PJP (+) hasta grubunda (p=0,008), tek değişkenli mortalite analizinde Gram-negatif bakteriyemi varlığı anlamlı bulunmuştur. Tüm hasta popülasyonunda yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, enfeksiyon sonrası mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak ileri yaş (OR: 1,032; %95 GA: 1,00–1,06; p=0,038) ve düşük albümin düzeyi (OR: 0,244; %95 GA: 0,10–0,56; p<0,001) saptandı. Ayrıca, hematopoetik kök hücre nakli yapılan olgularda PJP'nin yalnızca erken dönemde değil, ileri takip dönemlerinde de gelişebildiği ve profilaksi altında dahi ortaya çıkabildiği tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda PJP insidansı ve mortalite oranlarının gerek genel popülasyonda gerekse hematopoetik kök hücre nakli yapılan hasta grubunda güncel literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. İleri yaş ve düşük albümin düzeyi mortaliteye olumsuz etki eden bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Güncel profilaksi yaklaşımlarına rağmen PJP'nin hematolojik hastalarda halen önemli bir enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkması, henüz netleşmemiş ek risk faktörlerinin varlığına işaret etmektedir. Bu nedenle, daha güçlü kanıtların elde edilebilmesi için çok merkezli, geniş serili ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hematolojik malignite, Pulmoner enfeksiyon, Pneumocystis jirovechii

**Kaynaklar**

1. Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2013;8(9):e73099.
2. Paterno G, Guarnera L, Palmieri R, Del Prete V, Bonanni F, Buzzatti E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with previously untreated acute myeloid leukaemia. Mycoses. 2022;65(2):233-8.
3. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2379- 85.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-53** **Referans Numarası : 507**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Gökhan Sami Aydın[1], Elif Aksoy[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Berrin Şenkaya[1], Edanur Köse Erdoğan[1], Cem İdrisoğlu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İstanbul*

**Amaç:** Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL), nadir ancak agresif seyirli non-Hodgkin lenfoma (NHL) türüdür. Merkezimizde takip ettiğimiz PSSSL tanılı hastalarımızın tanısal özellikleri, tedavi yanıtları ve takip verilerini paylaşmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2016-2026 yılları arasında takip edilmiş 18 hastanın verileri hastane kayıtları ve dosyalardan taranarak kaydedildi ve retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın yaş ortalaması 53 (29-72) olup klinik özellikleri Tablo-1'de incelenmiştir. Tüm vakalarda histopatolojik tanı diffüz büyük B hücreli lenfoma olup 9 hasta (%50) germinal merkez dışı fenotip, 2 hasta (%11,1) germinal merkez fenotip olarak sınıflanmışken 7 hastada (%38,9) alt tiplendirilme yapılamamıştır. Radyolojik tutulum bölgeleri 12 hastada (%66,7) derin doku (periventriküler bölge, korpus kallosum, bazal gangliyonlar, beyin sapı, serebellum) invazyonu ve 5 hastada (%27,8) sadece serebral hemisferlerde tutulum şeklindedir. On bir hastada (%61) tanıda tek kitlesel lezyon saptanmış olup 6 hastada (%33,4) multipl lezyon saptanmıştır. Beyin omurilik sıvı sitolojisi ile tanı alan bir hastada ise kitlesel lezyon saptanmadı. Dokuz hastada (%50) tanı yöntemi stereotaktik biyopsi olup sekiz (%44,4) hastaya cerrahi yöntemle tanı konuldu. IELSG skorlama sistemine göre 8 hasta (%44,4) düşük, 9 hasta (%50) orta, 1 hasta (%5,6) yüksek risk grubundaydı. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 29,2 ± 7,77 (9-78) gündü. Tanıda ortalama LDH düzeyi 244,8 ± 89,3 (143-453) U/L saptandı. Tanıdan tedaviye geçen ortalama süre 24,6 ± 17,3 (5-64) gün saptandı. Hastaların indüksiyon tedavileri ve yanıt durumu Tablo-2'de incelenmiştir. Konsolidasyon tedavileri Tablo-3'te incelenmiştir. Konsolidasyon aşamasında tüm beyin radyoterapi (WBRT) uygulanan bir hastada nörolojik komplikasyon olarak mix tip işitme kaybı olarak gözlendi. Otolog kök hücre nakli (OKHN) ile konsolide edilen tüm hastalarda nakil sonrası yanıtın tam yanıt olduğu saptandı. İki hasta indüksiyon ve konsolidasyon sonrası idame ibrutinib tedavisi aldı. Üç hastada (%16,7) relaps görüldü. İki olguda OKHN sonrası sırasıyla 4 ve 13.ayda; 3.olgu ise WBRT konsolidasyon tedavisi sonrası ibrutinib idamesinin 10. ayında relaps saptandı. OHKN sonrası relaps olan iki hastaya kurtarma tedavisi olarak WBRT uygulandı. Bu hastalardan biri WBRT sonrası ibrutinib idamesinin 6.ayında sepsisle, diğer hasta ise WBRT tamamlanmasından bir ay sonra pnömosepsis ile kaybedildi. Relaps eden 3. olguda kurtarma tedavisi olarak R-DeVIC protokolü takiben OHKN ile

konsolidasyon yapılmış olup OHKN sonrası 4. ayında konfirme edilmemiş tam yanıt (CRu) olarak takip edilmektedir. Tam yanıtlı (CR) olup ibrutinib idamesi altında olan hasta 21 ay izlem sonrası tüberküloz reaktivasyonu ile kaybedildi. Hastaların medyan takip süresi 12,5 ay idi. Vaka kayıtları tamamlandığı anda on üç hasta (%72,2) kaybedilmişti. Medyan sağkalım süresi 18 (CI %95, 5-30) aydı.

**Sonuç:** PSSSL, tüm NHL'lerin yaklaşık %1'ini ve tüm beyin tümörlerinin %4-7'sini oluşturur (1). 4375 hastalık seride yapılan çalışmada PSSSL'de medyan sağkalım süresi 18 ay olarak saptanmıştır (2). Çalışmamızda demografik özellikler ve sağkalım süresi literatürle uyumludur. Yüksek doz metotreksat içeren rejimleri takiben ibrutinib idamesinin tedavi yanıtlarına olumlu etkisi vurgulanmıştır (3,4).

**Anahtar kelimeler:** Lenfoma, santral sinir sistemi

**Kaynaklar**

1) Lauw MIS, Lucas CG, Ohgami RS, Wen KW. Primary Central Nervous System Lymphomas: A Diagnostic Overview of Key Histomorphologic, Immunophenotypic, and Genetic Features. Diagnostics (Basel). 2020 Dec 11;10(12):1076. doi: 10.3390/diagnostics10121076.

2)Chihara D, Fowler NH, Oki Y, Fanale MA, Nastoupil LJ, Westin JR, Fayad LE, Neelapu SS, Cheah CY. Impact of histologic subtypes and treatment modality among patients with primary central nervous system lymphoma: a SEER database analysis. Oncotarget. 2018 Jun 22;9(48):28897-28902.

3) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørløv JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016 May;3(5):e217-27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.

4) Chang X, He Z, Wang H, Zhu H, Guo Y, Zou D, Zhao Z, Song T, Hu R, Ni J, Zhao H, Hui W, Liu Z, Li Z, Zhang W, Zhou D, Zhang Y, Sun W. Real-world comparison of BTK inhibitors and lenalidomide as first-line maintenance in primary CNS lymphoma: a multi-center retrospective study. J Neurooncol. 2026 Mar 2;177(1):26. doi: 10.1007/s11060-026-05492-9.

**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri

| *Klinik Özellik* | *Hasta sayısı (%)* |
|---|---|
| Cinsiyet | |
| *Erkek | 11 (61) |
| *Kadın | 7 (39) |
| Başvuru bulguları | |
| *Baş ağrısı ve baş dönmesi | 8 (44,4) |
| *Ekstremitelerde motor güç kaybı | 5 (27,8) |
| *Dizartrik konuşma | 3 (16,7) |
| Komorbid hastalık | 10 (55,6) |
| *HIV pozitifliği | 2 (11,1) |
| ECOG perfomans skoru | |
| *0 | 7 (38,9) |
| *1 | 7 (38,9) |
| *2 | 3 (16,6) |
| *3 | 0 |
| *4 | 1 (5,6) |

**Tablo 2.** İndüksiyon tedavisi ve yanıt durumu

| *İndüksiyon Tedavisi* | *Hasta sayısı (%)* |
|---|---|
| Tedavi rejimi | |
| *MATRIX | 15 (83,3) |
| *Rituksimab-yüksek doz metotreksat-temozolamid | 1 (5,6) |
| *Rituksimab-yüksek doz metotreksat -ARA-C | 1 (5,6) |
| *Rituksimab-yüksek doz metotreksat | 1 (5,6) |
| *Ek olarak intratekal tedavi | 1 (5,6) |
| Tedavi sonrası yanıt durumu | |
| *Tam yanıt (CR) | 8 (44,4) |
| *Konfirme edilmemiş tam yanıt (CRu) | 4 (22,2) |
| *Kısmi yanıt | 1 (5,6) |
| *Yanıtsızlık | 1 (5,6) |
| *Tedavi sürecinde vefat etmiş | 4 (22,2) |
| **Sepsis | 3 (16,6) |
| **Steven Johnson Sendromu | 1 (5,6) |

**Tablo 3. Konsolidasyon tedavisi**

| *Konsolidasyon tedavisi* | *Hasta sayısı (%)* |
|---|---|
| Konsolidasyon | 10 (55,6) |
| *Otolog kök hücre nakli (OHKN) | 5 (27,8) |
| *Tüm beyin radyoterapi (WBRT) | 4 (22,2) |
| *Kemoterapi (R-DeVIC) | 1 (5,6) |

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**TP-54** **Referans Numarası : 354**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MOLEKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ, KLL-IPI VE TEDAVİ TERCİHLERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Ufuk Saglik[1], Mürüvvet Seda Aydın[2], Betül Erişmiş[1], Osman İnan[1], Funda Ceran[2], Simten Dağdaş[2], Gülsüm Özet[2]**

*[1]İç Hastalıkları, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[2]Hematoloji, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemide (KLL) klinik seyir oldukça heterojendir ve moleküler/sitogenetik belirteçler günümüzde risk sınıflaması ve tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır [1]. Bununla birlikte, bu değerlendirmelerin gerçek yaşam pratiğinde uygulanabilirliği çeşitli nedenlerle sınırlı olabilmektedir [2]. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen KLL hastalarında yüksek riskli biyolojik belirteçlerin değerlendirilme sıklığının, Kronik Lenfositik Lösemi Uluslararası Prognostik İndeksi'nin (KLL-IPI) uygulanabilirliğinin ve bunların tedavi tercihleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2004–2024 yılları arasında takip edilen 18 yaş ve üzerindeki 250 KLL hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanı anındaki Rai evresi, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile del(17p) durumu, immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) mutasyon durumu, KLL-IPI bileşenleri ve tedavi özellikleri değerlendirildi. Tüm bileşenlerine ulaşılabilen hastalarda KLL-IPI hesaplandı. Venetoklaks ve Bruton tirozin kinaz inhibitörü temelli rejimler yeni nesil tedaviler olarak sınıflandırıldı. Tedavi tercihleri; KLL-IPI risk grupları, del(17p) ve IGHV mutasyon durumu ile ilişkileri ve tedavinin uygulandığı dönem açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 250 hastanın ortanca tanı yaşı 63 yıl olup hastaların %56,4'ü erkekti. FISH ile del(17p) değerlendirmesi hastaların %72,4'ünde, IGHV mutasyon analizi ise %34,4'ünde mevcuttu. KLL-IPI tüm bileşenleriyle hastaların yalnızca %24,4'ünde hesaplanabildi. Kohortun 62'si (%24,8) en az bir basamak tedavi almıştı. 2020 öncesinde birinci basamakta yeni nesil tedavi alan hasta bulunmazken, 2020 ve sonrasında tedavi başlanan hastaların 13'ünde (%43,3) yeni nesil tedavi kullanılmıştı (p<0,001). Tüm çalışma dönemi değerlendirildiğinde yeni nesil tedaviler birinci, ikinci ve üçüncü basamakta sırasıyla 13 (%20,9), 12 (%46,1) ve 9 (%69,2) hastada kullanılmıştı. KLL-IPI risk grubu, del(17p) ve IGHV mutasyon durumu ile birinci basamak tedavi tercihi arasında istatistiksel olarak

anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,462, p=0,689 ve p=0,387). Tedavi alan ve son yanıt durumu değerlendirilebilen 59 hastanın 48'i (%81,4) son vizitte remisyonda olduğu izlendi.

**Sonuç:** Gerçek yaşam pratiğinde moleküler ve genetik değerlendirmelerin tüm KLL hastalarında eksiksiz yapılamaması, kapsamlı KLL-IPI değerlendirmesini sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda tedavi tercihleri ile biyolojik risk göstergeleri arasında anlamlı ilişki gösterilememekle birlikte, yeni nesil tedavilerin kullanımının zaman içerisinde ve ileri tedavi basamaklarında arttığı görülmüştür. Bu bulgular, KLL'de sistematik moleküler değerlendirmenin yaygınlaştırılmasının ve biyolojik risk özelliklerinin güncel tedavi yaklaşımına daha etkin biçimde entegre edilmesinin önemini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** B-hücreli kronik lenfositik lösemi, Prognoz, Mutasyon, İmmünoglobulin değişken bölgesi, Moleküler hedefe yönelik tedavi

**Kaynaklar**

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy. Am J Hematol. 2025;100(3):450–480.
2. Gentile M, et al. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. Blood. 2016;128(16):2093–2095.

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**TP-55** **Referans Numarası : 350**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

### KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİNDE TANISAL SONUCU ÖNGÖREN HEMATOLOJİK PARAMETRELER: 1140 HASTADA SİTOPENİYE ÖZGÜ EŞİK DEĞERLER VE MDS ALT GRUP ANALİZİ

Melis Mammacıoğlu[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** Açıklanamayan sitopenilerin değerlendirilmesinde kemik iliği incelemesi temel tanısal yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, kemik iliği biyopsisinden tanısal sonuç elde edilme olasılığını öngörebilecek basit periferik kan parametreleri ve bunlara ait eşik değerler yeterince tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, rutin tam kan sayımı parametrelerinin kemik iliği incelemesinde tanısal sonuç elde edilmesini ayırt etmedeki performansının değerlendirilmesi ve farklı sitopeni alt gruplarında tanısal sonuçla ilişkili eşik değerlerin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Kemik iliği biyopsisi yapılan 1140 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hemoglobin (HGB), lökosit (WBC), mutlak nötrofil sayısı (NEU) ve trombosit (PLT) düzeyleri, son değerlendirmede tanısal sonuç elde edilen ve edilemeyen hastalar arasında karşılaştırıldı. Analizler tüm kohortun yanı sıra anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni alt gruplarında ve miyelodisplastik sendrom (MDS) ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda ayrı ayrı gerçekleştirildi. Parametrelerin ayırt edici performansı ROC analizi ile değerlendirildi; optimal eşik değerler ile bu eşiklere ait duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler hesaplandı.

**Bulgular:** Toplam 1140 hastanın 737'sinde (%64,6) tanısal sonuç elde edilirken, 403'ünde (%35,4) tanısal sonuç elde edilemedi. Anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni sırasıyla hastaların %85,1, %39,0, %27,7 ve %58,8'inde mevcuttu. Tanısal sonuç elde edilen hastalarda HGB (8,97±2,27'ye karşı 10,32±2,62 g/dL; p<0,001) ve PLT düzeyleri [105'e karşı 142×$10^3$/µL; p<0,001] daha düşüktü. Tüm kohortta en yüksek ayırt edici performans HGB için saptandı (AUC=0,65); ≤10,8 g/dL eşik değeri %84,3 duyarlılık gösterdi.

Alt grup analizlerinde ayırt edici performansın arttığı görüldü. Lökopenik hastalarda HGB ≤9,2 g/dL için AUC 0,71; nötropenik hastalarda HGB ≤9,2 g/dL ve PLT ≤56×$10^3$/µL için AUC sırasıyla 0,72 ve 0,71 bulundu. Trombositopenik hastalarda HGB ≤9,3 g/dL için AUC 0,70 idi. Böylece lökopeni, nötropeni ve trombositopeni ile tanımlanan üç farklı alt grupta HGB, tanısal sonucu ayırt eden en tutarlı rutin hematolojik parametre olarak öne çıktı.

MDS ön tanısıyla değerlendirilen 153 hastada HGB, tanısal sonucu anlamlı olarak ayırt eden tek rutin hematolojik parametreydi (AUC=0,70; %95 GA: 0,62–0,77; p=0,002). HGB ≤8,9 g/dL eşik değerinin duyarlılığı %57,3, özgüllüğü %77,3 ve PPV'si %93,7 olarak saptandı.

**Sonuç ve Tartışma:** Çalışmamızda kemik iliği biyopsisinden tanısal sonuç elde edilme olasılığının yalnızca mevcut sitopeninin tipiyle değil, sitopeninin derinliği ve diğer hematopoetik serilerde eşlik eden etkilenmeyle ilişkili olduğu gösterildi. Önceki çalışmalar periferik kan parametreleri ve çoklu seri etkilenmesinin kemik iliği hastalığı olasılığının öngörülmesine katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Çalışmamız ise geniş bir gerçek yaşam kohortunda farklı sitopeni fenotipleri için kolay uygulanabilir hematolojik eşik değerler ortaya koyması açısından bu verilere katkı sağlamaktadır.

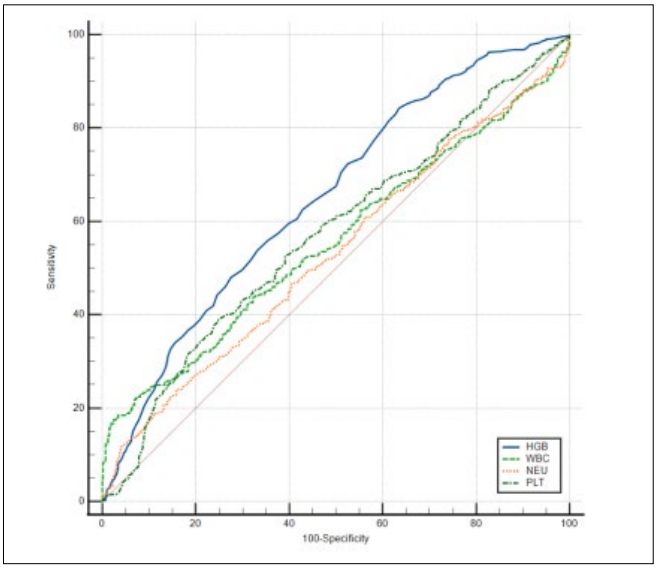
Dikkat çekici olarak, lökopeni, nötropeni veya trombositopeni ile tanımlanan alt grupların her birinde aneminin derinliği tanısal sonucu en tutarlı şekilde ayırt eden parametre olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, tanısal olasılık açısından indeks sitopeninin tek başına değerlendirilmesinden ziyade eşlik eden çoklu seri etkilenmesinin ve özellikle aneminin şiddetinin dikkate alınmasının daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. MDS ön tanılı hastalarda da HGB'nin anlamlı ayırt edicilik gösteren tek rutin hematolojik parametre olması bu gözlemi desteklemektedir.

Bununla birlikte, elde edilen AUC değerlerinin orta düzeyde olması nedeniyle bu eşik değerler kemik iliği incelemesinin gerekliliğini belirleyen bağımsız tanısal kriterler olarak yorumlanmamalıdır. Rutin tam kan sayımı parametrelerinin, klinik değerlendirme ve diğer tanısal bulgularla birlikte kullanıldığında biyopsi öncesi risk sınıflandırmasına ve tanısal değerlendirmenin önceliklendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kemik iliği biyopsisi, sitopeni, anemi, myelodisplastik sendrom, ROC analizi, tanısal değer

**Kaynaklar**

1. Træden D, Tulstrup M, Cowland JB, et al. A predictive model for bone marrow disease in cytopenia based on noninvasive procedures. Blood Adv. 2022;6(11):3541-3550. doi:10.1182/bloodadvances.2021006649.
2. Oster HS, Crouch S, Smith A, et al. A predictive algorithm using clinical and laboratory parameters may assist in ruling out and in diagnosing MDS. Blood Adv. 2021;5(16):3066-3075. doi:10.1182/bloodadvances.2020004055.
3. Boutault R, Peterlin P, Boubaya M, et al. A novel complete blood count-based score to screen for myelodysplastic syndrome in cytopenic patients. Br J Haematol. 2018;183(5):736-746. doi:10.1111/bjh.15626.




**Grafik 1.** Son Değerlendirmede Tanı Varlığının Öngörülmesinde Hematolojik Parametrelerin ROC Eğrileri

**Tablo 1.**

| *Hastanesi grubu* | *En iyi ayırt edici parametre* | *AUC (%95 GA)* | *Optimal* | *Duyarlılık (%)* | *Özgürlük (%)* | *PPV (%)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tüm kohort (n=1140) | Hgb | 0,65 (0,62-0,68) | ≤10,8 g/dl | 84,26 | 36,48 | 70,28 |
| Anemi (n=970)0 | Plt | 0,61(0,58-0,65) | ≤111x103/uL | 50,75 | 69,33 | 78,7 |
| Lökopeni (n=445) | Hgb | 0,71 (0,67-0,75) | ≤9,2 g/dl | 64,58 | 70,69 | 77,4 |
| Nötropeni (n=316) | Hgb | 0,72 (0,66-0,77) | ≤9,2 g/dl | 64,38 | 73,20 | 84,4 |
| Trombositopeni (n=670) | Hgb | 0,70 (0,66-0,74) | ≤9,3 g/dl | 59,17 | 71,26 | 81,6 |
| MDS ön tanısı (n=153) | Hgb | 0,70 (0,62-0,77) | ≤8,9 g/dl | 57,25 | 77,27 | 93,7 |

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**TP-56** **Referans Numarası : 633**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI 65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARIN İLK SIRA TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMALI GERÇEK HAYAT VERİSİ

**Kadir Acar[1], Derya Şahin[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Gürsel Güneş[1], Murat Albayrak[1], Ahmet Kürşat Güneş[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoljoi Kliniği*

Non Hodgkin lenfoma (NHL), en yaygın hematolojik malignitedir (1). Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBCL) yetişkinlerde en sık görülen tür olup tüm lenfomaların yaklaşık %30'unu oluşturmakta ve ortalama yaş yaklaşık 70'tir (2). Tedavi yaklaşımındaki ilerlemeler ile birinci basamak kemoimmünoterapi ile çoğu hastayı iyileştirebilse de, ne yazık ki yaşlı veya daha kırılgan hastalara eşit şekilde yansımamaktadır. Genç hastalarda hayatta kalma oranında %28'lik bir iyileşme görülürken, 75 yaş üstü hastalarda sadece %13'lük bir iyileşme görülmüştür (3). 65 yaş üstü hastalarda beş yıllık genel sağkalım (OS) oranı %54,3 iken, daha genç hastalarda bu oran %78,4'tür (4). 80 yaş üstü hastalar için sonuçlar daha da kötüdür; bu yaş grubundaki hastaların yaklaşık üçte biri tedavi görmemektedir. Bunda yaşlı, kırılgan hastalar için en uygun tedavi rejimini seçmenin başlıca zorluklarından kaynaklanmaktadır.

Materyal metod; Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji kliniğinde Ekim 2022-Haziran 2026 arasında DBBHL tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden toplandı. Çalışmaya DBBHL NOS 125 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 65 yaş ve üzeri ve 65 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı. 65 yaş ve üzeri hastalar ayrıca 65-69, 70-79 ve 80 ve üstü olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS IBM 20.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal ve kategorik değişkenler parametrik ve non-parametrik testler kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan ve uymayan değişkenler student t testi, ki kare testi, kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 düzeyi kabul edildi. Sağ kalım analizleri, tek değişkenli analizler Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalım oranlarının karşılaştırılması log-rank testi ile yapıldı.

Sonuçlar; Hastalık özellikleri Tablo1'de verilmiştir. İleri evre hastalık, bulky hastalık ve EM tutulum oranları 65 yaş ve üstü hastalarda daha yüksek olmasına rağmen yalnızca IPI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark var idi. EM tutulum sayısı birden fazla olan hasta sayısı 65 yaş altında toplam EM tutulumların %14.7'sini oluşturur iken 65 yaş ve üstü hastalarda %23.52'ini oluşturuyordu.

65 yaş ve üstü olan hastaların 41'ı R-CHOP, 12'si R-miniCHOP tedavisi alırken kırılganlık durumu ve kardiyak nedenlerle antrasiklin alamayacak hastaların ise 3'ü R-CVP, 1'i R-CEOP ve 1'i R-GCVP almıştır. 65 yaş altı hastalarda tedavi olarak 52'si R-CHOP 13'ü DA-R-EPOCH almıştır. Santral sinir sistemi nüksü açısından yüksek riskli olan hastalara 2 kür yüksek doz metotreksat eklenmiştir. Yine bulky kitlesi olup ta radyoterapi için uygun olanlara tedavi sonrası tutulu alan radyoterapisi yapılmıştır.

65 yaş ve üstü hastalarda tedavi alan 58 hastanın 39'u (%65.0) tam yanıt (CR), 3 (%5) hasta kısmi yanıt (PR) elde edilirken, 9 (%15) hasta yanıtsız (NR) idi ve 9 (%15) hasta (2 hasta tedavi öncesi, 7 hasta yanıt değerlendirilmeden vefat etti) hastanın yanıtı değerlendirilemedi. 65 yaş altı hastalarda ise 57 hasta (%87.7) CR, 5 (%7.7) hasta NR idi ve 3 (%4.6) hasta erken vefat nedeniyle değerlendirilemedi. Tedavi öncesi ölen veya en az 1 kür tedavi almasına rağmen yanıt değerlendirmesine ulaşmadan ölen hastalar erken ölüm olarak kabul edildi. 65 yaş üstü hastalarda objektif yanıt oranları (ORR) %82.4'ye karşın %91.9 iken, CR oranları %76.5'a karşın %91.9 idi ve yanıtlar açısından her iki grup karşılaştırıldığında genel yanıt oranları açısından fark görülmez iken (p=0.124) CR'lar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edildi (p=0.022). Tedavi sonrası yanıt değerlendirmeleri şekil-1'de verilmiştir.

65 yaş ve üstü grupta RCHOP ve R-miniCHOP alanlar yanıtları karşılaştırıldığında sırayla 42 hastanın 30'si CR 1'i PR 6'sı NR ve 8'i CR, 3'ü NR ve 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. RCVP alan 3 hastadan yanlıca 1'inde CR elde edilir iken 2'si PR idi. RCHOP ve RminiCHOP alan hastalar arasında ORR (%83.8'ye karşı %72.7) açısından fark saptanmadı (p=0.498), ancak tam yanıtlar %81.6'ya karşın %64.3 idi ve yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.189). RCHOP alan grupta 1 hasta kısmi yanıt ve 6 hasta yanıtsız iken RminiCHOP alan grupta 2 hasta kısmi yanıt ve 3 hasta yanıtsız idi. RCHOP tedavisi alan hasta da nüks gözlenirken RminiCHOP tedavisi alan hastalarda nüks gözlenmedi.

Yaşlı grupta ilk sıra tedavi sonrası RminiCHOP ve RCVP alan hastalarda nüks görülmezken RCHOP alan 3 (%7.7) hastada nüks görüldü. Genç hastalarda ise RCHOP alan 50 hastanın 7'si DA-R-EPOCH alan 7 hastadan 1'inde olmak üzere toplam 8 (%14) hastada nüks görüldü. Nüks açısında 65 yaş ve üstü ile altı grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.516).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde genel sağ kalım (OS) 20.7 ay iken 65 yaş ve altı hastalarda 16.21 ay 65 yaş altı hastalarda ise 24.8 ay idi. Yanıt değerlendirmesine ulaşan 65 yaş ve üstü hastalarda OS 18.92 ay iken 65 yaş altı hastalarda 26 ay idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.03). Tam yanıt elde edilen hastalarda ise sırayla 25.91 aya karşın 20.95 ay olup benzer iken (p=0.158) tam yanıt elde edilemeyen hastalarda ise 27 aya karşın 8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark var idi (p=0.000). 80 yaş üstü h 5 hastanın 2'si CR olmasına rağmen hastalık dışı nedenle vefat etmişti ve diğer 2 hasta hastalık ilişki ve 1 hastada tedavi ilişkili ölüm görüldü ve bu grupta OS 3.2 idi.

65 yaş ve üstü hastalarda 39 halen CR iken 65 yaş altı hastalarda 53 hasta CR idi. 65 yaş altı hastalrda RCHOP ve DA-R-EPOCH alan hastaları OS değerlendirildiğinde sırayla 25.6 aya karşın 18.6 ay idi ve fark tespit edilmedi (p=0.060). 65yaş ve üstü hastalarda RCHOP ve RminiCHOP alan hastaların OS2leri karşılaştırıldığında 18.3 aya karşın 13.5 ay idi va istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.314). Hastaların son yanıtları değerlendirildiğinde 65 yaş ve üstü hastaları %83'ü (39 hasta) halen tam CR iken 65 yaş altı hastaların %91.4'ü (53 hasta) CR idi.

Tartışma; Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hastalar genç hastalara göre olumsuz risk faktörleri daha sık olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark yok idi. Her iki grupta tedavi sonuçları ORR açısından fark gözükmez iken CR açısından genç hastalar lehine anlamlı idi. 65 yaş ve üstü hastalarda ilk sıra tedavi ile CR elde edilen grupta yanıtlar korunur iken CR elde edilemeyen hastalarda ikinci sıra tedavinin hastaların yaş, komorbidite ve kırılganlıkları dikkate alındığında genç hastaların seçeneklerine göre daha zayıf kalması, otolog kök hücre nakline ulaşamama gibi nedenlerle sonuçlar kötüydü ve OS 6 ay olarak hesaplandı. Oysa tam yanıta ulaşılamayan genç hastalarda ikinci basamak tedavi ve otolog kök hücre nakli ile yanıta ulaşmış ve bu hastaların OS'mı birinci basamak tedavi ile tam yanıt veren hastalar düzeyine ulaşmıştır. Bu CR elde edilemeyen yaşlı hastalarda kırılganlıkları nedeniyle tedavi seçeneklerinin sınırlı olması maalesef sonuçların olumsuz olmasının nedeni olarak gözükmektedir.

Bizim çalışmada 65 yaş ve üstü hastalar RCHOP ve RminiCHOP tedavisi karşılaştırıldığında yanıtlar açısından benzer olduğu ve iki grupta nüksler açısından fark olmadığı görüldü. RminiCHOP tedavisinin daha zayıf kalacağını düşünülsede RminiCHOP kırılgan hastalar için iyi bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

Hollanda Kanser Kayıt Sistemi üzerinden RminiCHOP ve R-CHOP ile tedavi edilen hastalar arasında hem ORR (%72'ye karşı %83) hem de CR (%60 ve %73) açısından anlamlı bir fark tespit edilmiş (5). Nüks sırayla %16'ya karşın %11 olarak gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın aksine bu çalışmada benzer sonuçlan bulunmuş olsa da hasta sayısı ve takip süresinin kısa olması bu sonuçlarda etkili olmuş olabilir. Seksen yaş üstü hastalarda miniCHOP tedavisi ile OS 29 ay 2 yıllık OS %59 olarak bulunmuş ve standart kabul edilebileceği vurgulanmış (6) olsa da bizim çalışmamızda 80 yaş üstünde OS oldukça kısa idi.

İleri yaş hastalara ibrutinib artı RminiCHOP ve ibrutinibrü ve rituksimab döngüsü şeklinde düzenlenen tedavi ile ORR hastaların %76 olup, CR oranı %71olarak bulunmuş. iki yıllık OS %68 ve 2 yıllık PFS %60,0 olarak belirlenmiş. Ortanca OS ve PFS süreleri sırasıyla 72 ay ve 40 ay olarak tespit edilmiş (7).

Bir başka çalışmada zanubrutinib, lenmalidomi ve rituksimab (ZR2) ile indüksiyon sonrası ORR %100, CR ise %33,3 iken tedavinin sonunda ORR %100 olarak kalmış ve CR %80,5'e yükselmiştir (8).

Gerçek şu ki, 65-80 yaş ve üstü birçok hasta da tam doz kemoterapiyi iyi tolere edebilir ancak kronolojik yaş tek başına bir hastanın lenfoma tedavisini nasıl tolere edeceğini tahmin etmekte yetersizdir (9). Bizim çalışmamızda da ilk sıra tedavi ile CR oranların daha düşük olması ve yaşlı hastaların %15'inde CR'a ulaşılamaması ve bu hastalarda ikinci sıra tedavi başarısızlığı ve OS de kısalma ile sonuçlanmıştır. Genç hastalarda

göre yaklaşık 2 kat daha fazla yanıtsızlık ve 3 kat daha fazla erken ölüm anlamına geliyordu.

Aynı yaştaki bireyler arasında sağlık ve işlevsellik açısından önemli farklılıklar olması nedeniyle, yaşlı bireyleri sınıflandırmak için yalnızca kronolojik yaşın yetersiz olduğu giderek fonksiyonel durumu ve kırılganlığı da içeren daha incelikli bir yaklaşıma doğru evirilmektedir. Fondazione Italiana Linfomi (FIL), orijinal geriatrik değerlendirme aracını, Yaşlı Projesi adlı prospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışma ile optimize ederek Yaşlı Prognostik İndeksi'ni (EPI) geliştirdi ve doğruladı (10). EPI, hem hastanın fiziksel uygunluğunu hem de kırılganlığını değerlendirmek ve DBBHL'de birinci basamak tedavi ile sonuçları tahmin etmek için anlamlı bir araç olarak doğrulandı.

R-miniCHOP daha tolere edilebilir olsa da, kemoterapi dozunun azaltılması R-CHOP'a kıyasla sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini düşündürsede bu çalışmada tam yanıt elde edilen hastaları sonuçları benzer olsa da yanıta ulaşamayan hastalar sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle ilk sıra tedavide en iyi sonuçları getirecek tedavilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** difüz büyük B hücreli lenfoma, ileri yaş, RCHOP, RminiCHOP

**Kaynaklar**


1. F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, et al., "Global CancerStatistics 2022: GLOBOCAN Estimates of IncidenceandMortalityWorldwidefor 36 Cancers in 185 Countries," CA: A CancerJournalforClinicians 74, no. 3 (2024): 229–263
2. DiffuseLarge B-Cell Lymphoma—Cancer Stat Facts," SEER, accessedJanuary 1, 2026, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/DBBHL.html.
3. Issa, D.E.; van de Schans, S.A.M.; Chamuleau, M.E.D.; Karim-Kos, H.E.; Wondergem, M.; Huijgens, P.C.; Coebergh, J.W.W.; Zweegman, S.; Visser, O. Trends in incidence, treatmentandsurvival of aggressive B-celllymphoma in TheNetherlands 1989–2010. Haematologica 2015, 100, 525–533.
4. Hamlin, P.A.; Satram-Hoang, S.; Reyes, C.; Hoang, K.Q.; Guduru, S.R.; Skettino, S. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: A surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. Oncologist 2014, 19, 1249–1257.
5. Al-Sarayfi D, Brink M, Chamuleau MED, Brouwer R, vanRijn RS, Issa D, Deenik W, Huls G, Mous R, Vermaat JSP, Diepstra A, Zijlstra JM, van Meerten T, Nijland M. R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-celllymphoma: A propensity matched population-based study. Am J Hematol. 2024 Feb;99(2):216-222.
6. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, at all.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460-8.
7. Verner E, Johnston A, Pati P, at all. Ibrutinib plus rituximab and mini-CHOP in older patients with newly diagnosed DLBCL: a phase 2 ALLG study. Blood Adv. 2024 Nov 12;8(21):5674-5682.
8. Sun J, Xu Y, Zheng X, at all. ZR2-miniCHOP for elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2026 Apr 1;26(1):609.).
9. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al., "Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer," Journal of Clinical Oncology 30, no. 15 (2012): 1829–1834
10. Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. J. Clin. Oncol. 2021, 39, 1214–1222.


**Tabo 1.** Hastaların dağılımı ve hastalık özellikleri.

| | *<65 N:65 hasta* | *<65 N:65 hasta ≥65 N: 60 hasta* | *p* |
|---|---|---|---|
| Yaş | 50.89±10.18 | 71.87±5.32 | |
| Cinsiyet | 24 Kadın, 41 Erkek | 34 Kadın, 26 Erkek | |
| Evre III-IV | 33/65 (%50.8) | 38/60 (%64.3) | P=0.206 |
| Ektramedüller hastalık | 34/65 (%52.3) | 34/60 (%56,7) | P=0.720 |
| Bulky hastalık | 13/65 (%18.5) | 14/60 (%23.3) | P=0.518 |
| IPI 3-4 | 28/65 (43.0) | 50/60 (%83.3) | P<0.001 |



**TP-57** **Referans Numarası : 68**

*Sunum Başlangıç Tarihi: 2026-11-06 18:00:00* *Sunum Bitiş Tarihi: 2026-11-06 19:30:00*

## RİTUKSİMAB TEDAVİSİ SONRASI ERKEN DÖNEM C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN ARTIŞININ B HÜCRELİ LENFOMALARDA KLİNİK VE PROGNOSTİK ETKİLERİ

**Hilal Nur Kotan[1], Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[1]**

*[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Rituksimab, B lenfositleri tarafından ifade edilen CD20 yüzey antijenine yüksek afiniteye sahip bir monoklonal antikorudur. 1997 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, Non-Hodgkin lenfomalar (NHL)'ı da içeren B hücreli malignitelerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (1). Rituksimabın CD20'ye bağlanması kompleman bağımlı sitotoksisite, apoptozisin uyarılması veya antikor bağımlı sitotoksisite dahil olmak üzere 3 potansiyel mekanizma yoluyla B lenfositin yıkımına neden olur (2). Rituksimab ilişkili en yaygın yan etki ateştir (%43). Bunu bronkospazm (%8) ve hipotansiyon (%10) izler (3). Titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, rinit ve hafif hipotansiyon gibi diğer yan etkiler, infüzyonun kesilmesi ve daha yavaş bir hızda yeniden başlatılmasıyla düzelir (3). Rituksimab infüzyon reaksiyonu için belirlenen risk faktörleri şunlardır: ilk infüzyon, büyük tümör yükü veya dolaşımdaki B lenfositlerinin yüksek seviyeleri. Bu toksisite, rituksimabın CD20'ye bağlanmasının ardından B lenfositleri tarafından tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-6 ve diğer sitokinlerin salınmasına bağlanmıştır (4). Akut faz yanıtı (APR); doku hasarına karşı ani gelişen doğal bir biyokimyasal, fizyolojik ve immünolojik reaksiyondur (5). Prototipik akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), tipik olarak IL-6 ve IL-1β kombine uyarımına yanıt verir (6). Patojenlerin ve hedef hücrelerin opsonizasyonu, CRP'nin başlıca görevidir. Vücut bakteri, mantar, parazit gibi patojenler tarafından istila edildiğinde, inflamatuar uyaranlara maruz kaldığında veya travma ve ilerleyici kanserin neden olduğu doku hasarından sonra, plazma CRP konsantrasyonu 6-8 saat içinde hızla artabilir. Enfeksiyon dışı nedenler arasında kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit, alkol alımı, kronik inflamasyon, sepsis, şiddetli koronavirüs hastalığı ve bazı kanser türleri CRP seviyesinin artmasıyla ilişkilendirilebilir (6,7). Prokalsitonin (PCT), tiroid dışı hastalıkları olan hastaların dolaşımında bakteriyel enfeksiyonun bir biyobelirteci olarak tanımlanan 116 amino asitlik bir peptittir (8,9). Fizyolojik koşullar; 0,05 ng/mL'den daha düşük serum PCT seviyelerine neden olur. Bununla birlikte PCT sentezi, çeşitli dokular üzerinde etkili olan dolaşımdaki endotoksinler veya IL-6, TNF-alfa ve IL-1β gibi sitokinler nedeniyle 100 ila 1000 kata kadar artırılabilir (15). Giderek artan sayıda kanıt, prokalsitonin yükselmesinin enfeksiyon için patognomonik olarak kabul edilemeyeceğini göstermektedir. PCT konsantrasyonlarının yükselmesiyle ilişkili enfeksiyon dışı durumlar arasında çoklu travma, yanıklar, maligniteler, kardiyojenik şok, pankreatit, Child-Pugh Sınıf C siroz bulunur (8,10,11).

Biz bu çalışmada, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ve NHL tanılı hastalarımızda rituksimab tedavisinin ardından 48 saat içinde gelişen CRP-PCT artışının klinik yansımasını, sağkalım etkisini ve diğer belirteçlerde laboratuvar korelasyonlarını incelemeyi amaçladık.

**Materyal Ve Yöntem:** Çalışmamıza 2020-2025 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran, Rituksimab tedavisi başlanan 229 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları ve elektronik sistemdeki klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak tarandı. Rituksimab tedavisinin benign hastalıklarda kullanıldığı durumlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, rituksimab tedavisine başlama tarihleri, tanıları, evreleri, laboratuvar verileri, sağkalım analizleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60,4±13,7 olup, ortanca yaş 61,0 (53,0-71,0) olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde hastaların %58,1'inin erkek, %41,9'unun kadın olduğu görülmektedir. (Tablo 1).

Şekil 1, DBBHL tanılı hastalarda CRP-PCT artış durumuna göre genel sağkalım eğrilerini göstermektedir. DBBHL alt grubunda CRP-PCT artışının daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. RMST artış olmayan grupta 30,3 ay, artış olan grupta 17,6 ay olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (log-rank p<0,001) (Şekil 1). Şekil 2, DBBHL tanılı hastalarda CRP-PCT artış durumuna göre PFS eğrilerini göstermektedir. CRP-PCT artışı olan DBBHL hastalarında progresyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu saptanmıştır. RMST artış olmayan grupta 22,4

ay, artış olan grupta 10,3 ay olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (log-rank p=0,006) (Şekil 2).

KLL hastalarında CRP-PCT artış durumuna göre 1. lenfosit ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, CRP-PCT artışı olan grupta ortalama lenfosit düzeyinin (81,4±85,0) artış olmayan gruba (36,2±44,8) göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,029) (Tablo 2).

CRP-PCT artışı olan hastalarda artışın nedenleri incelendiğinde, tüm hastalar düzeyinde artışın büyük ölçüde ilaç ilişkili olduğu (%62,7), enfektif nedenlerin ise daha düşük oranda (%37,3) gözlendiği görülmektedir. Tanı alt gruplarına göre değerlendirildiğinde: MCL hastalarında artışın büyük oranda ilaç ilişkili olduğu (%80,0) dikkat çekmektedir. KLL (%66,7) ve WM (%66,7) gruplarında da benzer şekilde ilaç ilişkili nedenler baskındır. DBBHL hastalarında ise ilaç ilişkili (%57,9) ve enfektif (%42,1) nedenler birbirine daha yakın oranlardadır. MZL grubunda ise diğer gruplardan farklı olarak enfektif nedenlerin daha yüksek olduğu (%57,1) görülmektedir (Tablo 3).

**Tartışma:** Biz bu çalışmada temel olarak; birçok hastalıkta yaygın kullanıma girmiş olan Rituksimab tedavisinin ardından 48 saat içinde CRP-PCT artışının kliniğe nasıl yansıdığını incelemeyi amaçladık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 229 hastanın %29,3'ünde CRP-PCT artışı görülmüştür. Ve bu artışın olduğu hastaların büyük çoğunluğunda (%70,7) non-enfektif artış görülmüştür. Yapılan alt analizlerde DBBHL tanılı hastalarda CRP-PCT artışı olan hastaların daha kötü sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Aynı şekilde KLL tanılı hastalarda lenfosit sayısı yüksek olanların daha fazla CRP-PCT artışı ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. MCL alt grubunda ise rituksimab tedavisi sonrası CRP-PCT artışı olan hastaların büyük çoğunluğunun (%80) ilaç ilişkili olduğu görülmüştür.

Robier ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda, rituksimab tedavisi sonrası infüzyon reaksiyonu gelişen bir hastada CRP ve PCT artışını sunmuştur. Sonraki günlerde ardışık yapılan incelemelerinde CRP-PCT düzeylerinin kademeli olarak azaldığını göstermişlerdir. Vakada bu artışların ilaç ilişkili olduğu düşünülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da CRP-PCT artışı tüm hastalar genelinde 67 hastada (%29,3) gözlenmiş olup, CRP-PCT artışı olan hastalarda artışın büyük ölçüde ilaç ilişkili olduğu (%62,7), enfektif nedenlerin ise daha düşük oranda (%37,3) gözlendiği saptanmıştır. Bu sonuçlar bize tedavi sürecinde CRP-PCT artışının sadece enfektif olmayacağını, Rituksimab tedavisi sonrası da görülebileceğini düşündürmüştür.

Troppan ve arkadaşları 2014 yılında 430 DBBHL tanılı hastadan oluşan bir çalışma yayınlamışlardır. Yapılan çalışmada tanı anındaki yüksek CRP seviyeleri ile daha kötü bir OS ve PFS saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca, yüksek CRP düzeyleri ile diğer klinikopatolojik faktörler arasında ileri tümör evresi (p<0,001) ile bir korelasyon saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda da DBBHL hastalarının %75,0'inin yüksek risk grubunda (IPI 3-4) yer aldığı görülmektedir ve DBBHL hastalarında CRP-PCT artışı olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu gözlenmiştir.

Herishanu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada NHL tanılı 55 hasta dahil edilmiştir. Kaydedilen erken-orta dönem CRP düzeylerinin en düşük değeri, ara dönem Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) sonuçlarıyla ve klinik seyirle karşılaştırılmıştır. Kemoterapi sırasında, erken-orta tedavi dönemindeki en düşük CRP seviyesi, ara dönem FDG-PET sonuçlarını anlamlı şekilde öngörmüştür (p=0,04). Erken-orta tedavi döneminde CRP seviyesi <5 mg/L'nin altına düşmeyen hastaların, hastalık ilerlemesi veya nüksetme süresi daha kısadır (*p*=0,001) ve genel sağkalımları (OS) daha düşük saptanmıştır (*p*=0,016) (14). Bizim çalışmamızda da DBBHL alt grubunda CRP-PCT artışı incelendiğinde OS RMST artış olmayan grupta 30,3 ay, artış olan grupta 17,6 ay olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. PFS'de RMST artış olmayan grupta 22,4 ay, artış olan grupta 10,3 ay olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu görülmektedir ve tedavi sürecindeki CRP ölçümlerinin sağkalımı öngörmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Winkler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada daha önce rituksimab tedavisi almayan 10 KLL tanılı hasta incelenmiştir. Rituximab tedavisine başlandıktan 90 dakika sonra, tüm hastalarda IL-6 ve TNF-α düzeylerinde anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. Hem TNF-α hem de IL-6 düzeyleri, ilk rituximab infüzyonunun tamamlanmasının ardından başlangıç değerlerine geri dönmüştür. Lenfosit sayısı 50 × $10^9$ /L' yi aşan hastalarda, daha düşük lenfosit popülasyonuna sahip hastalara kıyasla daha yüksek TNF-α ve IL-6 düzeyleri ve daha sık ve şiddetli infüzyonla ilişkili yan etkiler görülmüştür (*p=0,0017)* (15). Bizim çalışmamızda moleküler temelli bir çalışma olmamasına karşın, CRP-PCT artışı olan grupta ortalama lenfosit düzeyinin (81,4±85,0) artış olmayan gruba (36,2±44,8) göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, rituksimabın hedef hücresi olan lenfosit yükü ne kadar fazlaysa, sitokin salınımının ve dolayısıyla CRP-PCT yükselmesinin o kadar şiddetli olabileceği hipotezinizi desteklemektedir. Retrospektif olması ve moleküler düzeyde çalışmanın olmaması çalışmamızın kısıtlılığıydı. Bazı alt gruplarda hasta sayısının yetersiz olması ve karşılaştırılabilir veri bulunmaması nedeniyle sağkalım analizleri gerçekleştirilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Rituksimab, C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Non-Hodgkin Lenfoma

**Kaynaklar**

1) Chari R, Abdelghany Y, Purcell M, Kenaa B. Rituximab induced lung injury. BMC Pulm Med. 2025;25(1):359. doi:10.1186/s12890-025-03802-x

2) Selewski DT, Shah GV, Mody RJ, Rajdev PA, Mukherji SK. Rituximab (Rituxan). AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(7):1178-1180. doi:10.3174/ajnr.A2142

3) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am J Transplant. 2006;6(5 Pt 1):859-866. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x

4) Ghrenassia E, Mariotte E, Azoulay E. Rituximab-related severe toxicity. In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2018. Cham: Springer International Publishing; 2018:579-596.

5) Potempa LA, Rajab IM, Olson ME, Hart PC. C-Reactive Protein and Cancer: Interpreting the Differential Bioactivities of Its Pentameric and Monomeric, Modified Isoforms. Front Immunol. 2021;12:744129. doi:10.3389/fimmu.2021.744129

6) Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. Front Immunol. 2024;15:1425168. doi:10.3389/fimmu.2024.1425168

7) Pohanka M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. Biosensors (Basel). 2022;12(5):344. doi:10.3390/bios12050344

8) Popa SL, Incze V, Ismaiel A, et al. Non-Infectious Causes for Elevated Procalcitonin. Medicina (Kaunas). 2026;62(3):464. doi:10.3390/medicina62030464

9) Özgüngör Y, Gilik BE, Karagöz E, et al. Impact of Procalcitonin Kinetics on Mortality in Intensive Care Patients with Sepsis. Medicina (Kaunas). 2026;62(3):487. doi:10.3390/medicina62030487

10) Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.

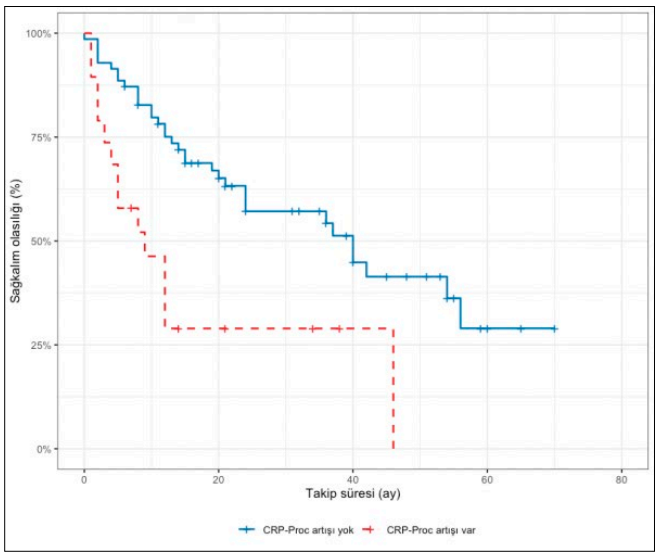
11) Finnberg-Kim A, Pihlsgård M, Önnerhag K, Melander O, Enhörning S. Procalcitonin as a Predictive Marker of Incident Liver Disease. Liver Int. 2025;45(6):e70132. doi:10.1111/liv.70132

12) Robier C, Neubauer M, Reicht G. Marked elevation of procalcitonin in a patient with a drug related infusion reaction to rituximab. Clin Chem Lab Med. 2016;54(3):e101-e103. doi:10.1515/cclm-2015-0772

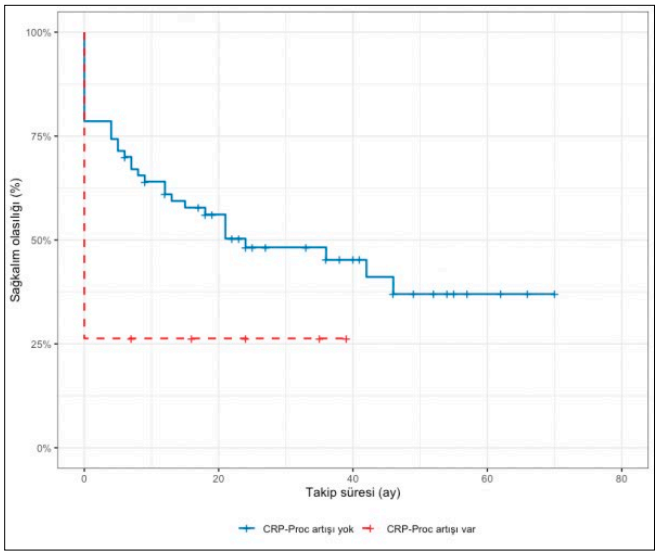
13) Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, et al. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. Br J Cancer. 2014;111(1):55-60. doi:10.1038/bjc.2014.277

14) Herishanu Y, Perry C, Braunstein R, et al. Early-mid treatment C-reactive protein level is a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol. 2007;79(2):150-154. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00894.x

15) Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood. 1999;94(7):2217-2224.




**Şekil 1.** DBBHL olan hastalarda CRP–prokalsitonin artış durumuna göre genel sağkalım (OS) eğrileri




**Şekil 2.** DBBHL olan hastalarda CRP–prokalsitonin artış durumuna göre progresyon sürelerine ilişkin sağkalım (PFS) eğrileri

52. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

3-7 Kasım 2026, ANTALYA

# Bildiri Özetleri

## Poster Bildiriler

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-001** **Referans Numarası : 642**

## İKİ MUTASYON, TEK FIRTINA: EBV İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZDA METABOLİK–İMMÜN ETKİLEŞİM

**Sefika Akyol[1], Zehra Büşra Azizoğlu[2], Şerife Erdem[2], Hasan Baş[3], Vedat Uygun[4], Ahmet Eken[5], Ekrem Ünal[6]**

*[1]Medikalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Pediatrik Kemik İliği Transplant Ünitesi, Antalya*
*[2]Erciyes Üniversitesi Genom Ve Kök Hücre Enstitüsü, Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkok), Kayseri*
*[3]Intergen Genetik Ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma Uygulama Merkezi, Ankara*
*[4]İstinye Üniversitesi Medikalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Pediatrik Kemik İliği Transplant Ünitesi, Antalya*
*[5]Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ve Mikrobiyoloji Bölümü, Colorado*
*[6]Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep*

**Amaç:** Folat taşıma bozuklukları, immün fonksiyon bozukluğunun nadir ve yeterince tanınmayan nedenleri arasındadır. Redükte folat taşıyıcısını kodlayan SLC19A1 genindeki patojenik varyantların, serum folat düzeyleri normal olmasına rağmen T-hücre proliferasyonunda bozulma ve immün yetmezlik ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. Epstein–Barr virüsü (EBV) ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), altta yatan bu tür immüno-genetik yatkınlıkları ortaya çıkarabilir.

**Yöntem / Olgu:** Yirmi altı aylık erkek hasta, oral antibiyotiyoterapiye yanıt vermeyen 3 haftalık persistan ateş öyküsü ile acil servise başvurdu. Fizik muayenede, solunum güçlüğü ve trakeal basıya yol açan servikal lenfadenopati ve inguinal bölgeye kadar uzanan masif hepatosplenomegali saptandı. Özgeçmişinde düşük doğum ağırlığı ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları bulunmakla birlikte, daha önce hastaneye yatış öyküsü yoktu.

Başlangıç laboratuvar incelemelerinde sitopeni saptanmadı; beyaz küre sayısı 12.600/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı (ANC) 7410/mm$^3$, hemoglobin 10 g/dL ve trombosit sayısı 432.000/mm$^3$ idi. LDH ve ferritin düzeylerinde hafif artış mevcuttu (sırasıyla 550 U/L ve 112 mg/dL). Başvuru sırasında EBV PCR düzeyi 53.065 kopya/mm$^3$ olup, takipte 526.316 kopya/mm$^3$ düzeylerine kadar yükseldi.

Solunum sıkıntısı ve pozitif EBV PCR nedeniyle enfeksiyöz mononükleoz ön tanısıyla intravenöz metilprednizolon (2 mg/kg/gün, 2 gün) başlandı. Ancak hastanın klinik durumu; persistan ateş, ilerleyici solunum sıkıntısı, abdominal distansiyon ve giderek derinleşen sitopeniler ile kötüleşti. Beyaz küre sayısı 2950/mm$^3$, ANC 1500/mm$^3$, hemoglobin 8,8 g/dL ve trombosit sayısı 74.000/mm$^3$ olarak ölçüldü. Buna eşlik eden LDH ve ferritin düzeyleri sırasıyla 9800 U/L ve 10.316 mg/dL'ye yükseldi.

Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz olmaksızın hiposelülarite saptandı. Beyin omurilik sıvısında pleositoz ve protein yüksekliği mevcut olmakla birlikte mikrobiyolojik incelemelerde etken saptanmadı. Ayrıca immünolojik değerlendirmede hipogammaglobulinemi, doğal öldürücü (NK) hücre sayısında belirgin azalma ve CD4$^+$ ve CD8$^+$ T lenfositlerinde ileri derecede düşüklük saptandı.

İntravenöz immünoglobulin (1 g/kg/gün, 2 gün) tedavisi uygulandı ve ardından EBV ilişkili sekonder HLH nedeniyle HLH-2004 protokolü başlandı. Son derece yüksek EBV DNA düzeyleri nedeniyle tedaviye rituksimab (375 mg/m$^2$, toplam 4 doz) eklendi. Solunum durumunun kötüleşmesi üzerine hasta pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve plazmaferez uygulandı. İkinci etoposid dozunun ve dört seans plazmaferezin ardından ateşi geriledi; ancak derin sitopenileri devam etti.

Tüm ekzom dizilemesinde (WES) patojenik heterozigot bir TNFRSF13B varyantı, NM_012452.3: c.260T>A; p.(Ile87Asn) ve trans konumda bileşik heterozigot iki SLC19A1 varyantı, NM_194255.4: c.181C>T; p.(Arg61Trp) ve c.395C>T; p.(Ala132Val) saptandı. SLC19A1 varyantlarının her ikisi de başlangıçta klinik önemi belirsiz varyant (VUS) olarak yorumlandı.

TNFRSF13B, transmembran aktivatör ve kalsiyum modülatörü ile siklofilin ligand etkileşim proteini (TACI) kodlamakta olup, bu genin eksikliği immün disregülasyon ve EBV ilişkili T/NK lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir ve bu durumlarda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) önerilmektedir (1–3). SLC19A1, folat taşıyıcı 1'i kodlamakta ve T-hücre fonksiyon bozukluğu ile immün yetmezlikle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, bu konudaki klinik veriler halen sınırlıdır (4). Fonksiyonel çalışmalar sonucunda SLC19A1 mRNA ekspresyonunda düşüklük, metotreksat maruziyeti sonrasında apoptozda azalma (folat alımında bozukluğu düşündürmektedir) ve HLH ile uyumlu olacak şekilde NK hücre sitotoksisitesinde azalma gösterildi (Şekil 1).

Genetik tanının ardından folinik asit desteği başlandı. Uzamış ve dirençli klinik seyir nedeniyle, T-hücre sayılarının düşük olması nedeniyle emapalumab uygulanmadı. Şekil 2'de hastanın klinik yönetimi ve uygulanan tedavileri ayrıntılı olarak gösteren zaman çizelgesi sunulmaktadır. Klinik kısmi düzelme sonrasında; refrakter hastalık, NK/T hücre fonksiyon bozukluğu ve TNFRSF13B patojenik varyantlarında HKHN'yi destekleyen literatür verileri göz önünde bulundurularak, tam uyumlu akraba dışı vericiden HKHN gerçekleştirildi. HKHN'den bir buçuk yıl sonra hasta tam remisyonda, tam donör kimerizmi ile izlenmekte olup folinik asit tedavisine devam edilmektedir.

**Bulgular:** Bu olgu, SLC19A1 ilişkili immün fonksiyon bozukluğunun klinik spektrumunu, eşlik eden TNFRSF13B ilişkili immün disregülasyon zemininde gelişen EBV tetiklemeli HLH ile ilişkilendirerek genişletmektedir. Güncel veriler, fonksiyonel olarak bozuk SLC19A1 varyantlarının optimal olmayan folat koşullarında lenfosit proliferasyonunu bozduğunu ve antiviral immün yanıtı zayıflatabileceğini göstermektedir. Olgumuzda folinik asit desteği, potansiyel olarak geri döndürülebilir metabolik–immün bozukluğu hedeflerken; HKHN, temel olarak TNFRSF13B ilişkili immün disregülasyonun neden olduğu immün yetmezlik için definitif immün yeniden yapılanmayı sağlamıştır. Bu olgu, HLH'nin tanısal değerlendirmesinde metabolik yolakların da dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

**Sonuç:** Bu olgu, EBV tetiklemeli HLH tablosunda TNFRSF13B ve SLC19A1 varyantlarının nadir birlikteliğini ortaya koymakta ve yüksek klinik şüphe ile uygun tedavinin hızla başlanmasının kritik önemini vurgulamaktadır; zira HLH'nin klinik seyri hızla ilerleyici ve fatal olabilir. Yönetim; kapsamlı genetik ve fonksiyonel immünolojik değerlendirmeyi içermeli, tedavi stratejileri altta yatan immüno-genetik yolaklara göre bireyselleştirilmelidir. Bu tür kompleks olgularda hematopoietik kök hücre nakli definitif bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar kelimeler:** SLC19A1, TNFRSF13B, EBV, HLH, İmmün Disregülasyon

**Kaynaklar**

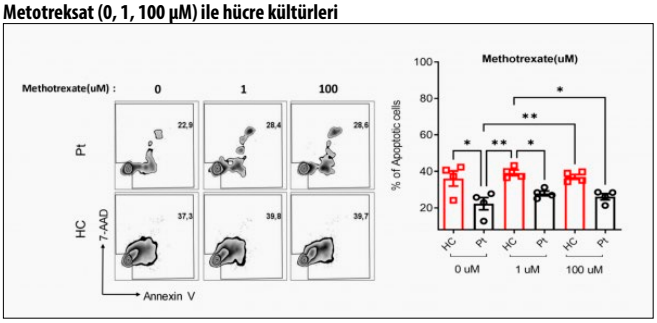
1.Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. Nat Genet. 2005;37(8):820-828. doi:10.1038/ng1600

2.Luo H, Liu D, Liu W, et al. Clinical and genetic characterization of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(4):1096-1109. doi:10.1016/j.jaci.2022.11.012

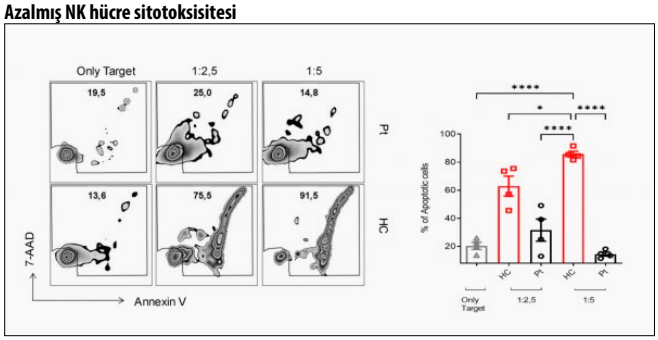
3.Deng X, Ge T, Shen K, et al. Novel heterozygous mutations of TNFRSF13B in EBV-associated T/NK lymphoproliferative diseases (EBV-T/NK-LPDs). Blood Sci. 2024;6(1):e00180. Published 2024 Jan 15. doi:10.1097/BS9.0000000000000180

4.Gök V, Erdem Ş, Haliloğlu Y, et al. Immunodeficiency associated with a novel functionally defective variant of SLC19A1 benefits from folinic acid treatment. Genes Immun. 2023;24(1):12-20. doi:10.1038/s41435-022-00191-7

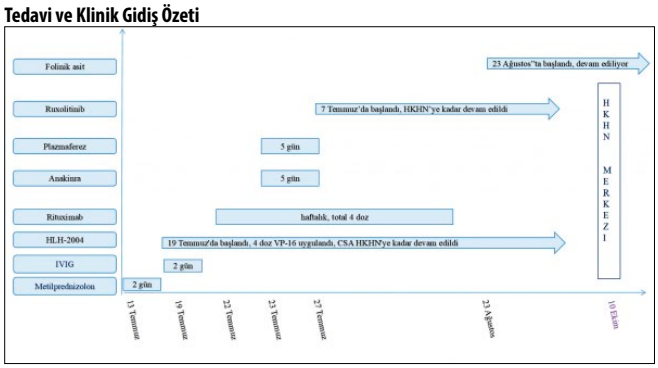
**Metotreksat (0, 1, 100 µM) ile hücre kültürleri**



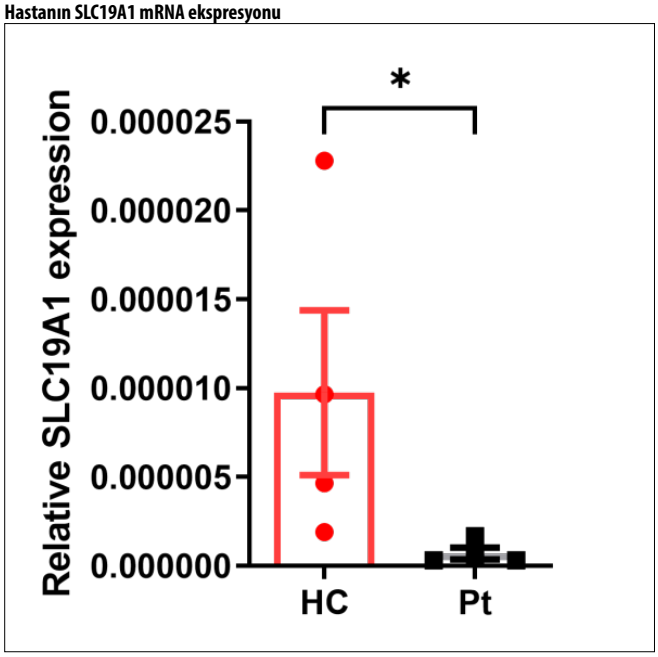
**Azalmış NK hücre sitotoksisitesi**




**Tedavi ve Klinik Gidiş Özeti**




**Hastanın SLC19A1 mRNA ekspresyonu**




## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-002** **Referans Numarası: 174**

### VEXAS SENDROMUNDA ABO UYUMSUZ ALLOJENİK HSCT SONRASI REFRAKTER SAF ERİTROİD APLAZİNİN DARATUMUMAB İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Gökhan Burul[1], İsa Yalçınkaya[1], Merve İnceman[1], İstemi Serin[1], Şeniz Öngören[1], Mustafa Pehlivan[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

**Giriş:** VEXAS sendromu, X kromozomuna bağlı UBA1 genindeki somatik mutasyonlar sonucu gelişen, erişkin başlangıçlı bir otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalık sıklıkla miyelodisplastik sendrom başta olmak üzere çeşitli hematolojik anomalilerle ilişkilidir. (1). VEXAS sendromunda medikal tedaviler çoğunlukla semptom kontrolü sağlarken, refrakter olgularda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) potansiyel küratif bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (2).

Saf eritroid aplazi (PRCA), özellikle majör ABO uyumsuz allojenik HSCT sonrası gelişebilen nadir ancak klinik olarak önemli bir immün komplikasyondur (3). PRCA'nın temel patofizyolojik mekanizması, alıcıya ait persistan yüksek titreli anti-donör izohemaglutininlerin donör kaynaklı eritroid öncülleri baskılamasıdır. Majör ABO uyumsuz allo-HSCT sonrası PRCA insidansının yaklaşık %7–30 arasında değiştiği bildirilmektedir (4).

PRCA tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur; rituksimab dahil immünsüpresif tedaviler kullanılmakla birlikte dirençli olgular bildirilmektedir (5). Plazma hücrelerini hedefleyen daratumumab, özellikle rituksimab refrakter PRCA olgularında giderek daha fazla kullanılmaktadır (6-9). Literatürde daratumumab ile başarılı şekilde tedavi edilen PRCA vakaları çoğunlukla ABO uyumsuz allojenik HSCT sonrası gelişen transplant ilişkili olgularla sınırlıdır (9–11). Burada, VEXAS sendromu nedeniyle allojenik HSCT uygulanan ve majör ABO uyumsuzluk sonrası gelişen, standart tedavilere dirençli PRCA olgusunda daratumumab ile başarılı hematolojik yanıt elde edilen nadir bir vakayı sunuyoruz.

**Olgu sunumu:** Kırk beş yaşında, relapsing polikondrit öyküsü bulunan erkek hasta, açıklanamayan makrositik anemi ve trombositopeni nedeniyle değerlendirildi. Başvuru sırasında tam kan sayımında lökosit 7.700/µL, mutlak nötrofil sayısı 5.200/µL, hemoglobin 8 g/dL, hematokrit %25,4, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 107 fL ve trombosit sayısı $110\times10^9$/L olarak saptandı. Kemik iliği incelemesi normosellüler olup miyeloid seride belirgin displazi ve hipogranülasyon izlendi. Relapsing polikondrit öyküsü, erkek cinsiyet, makrositer anemi ve trombositopeni varlığı nedeniyle Ferrada ve ark.'nın önerdiği yaklaşım doğrultusunda VEXAS sendromu açısından değerlendirildi ve UBA1 gen analizi gerçekleştirildi (12). Moleküler genetik incelemede UBA1 geninde c.122T>C (p.Met41Thr) hemizigot somatik mutasyon saptanması üzerine hastaya VEXAS sendromu tanısı konuldu. Başlangıçta steroid yanıtı izlenen hastada, takip sürecinde steroid bağımlılığı gelişti. Anakinra, tocilizumab ve ruksolitinib tedavilerine rağmen transfüzyon bağımlı anemi ve aktif hastalığın devam etmesi nedeniyle allojenik HSCT planlandı.26.05.2025 tarihinde, ABO major uyumsuz (O+ alıcı, A+ verici) 10/10 HLA uyumlu erkek kardeş vericiden miyeloablatif fludarabin-busulfan rejimi ile nakil gerçekleştirildi. Kondisyonlama rejimi olarak fludarabin 30 mg/m$^2$/gün (Day -6 ile -2) ve busulfan 0,8 mg/kg 6 saatte bir (Day -4 ile -2) uygulandı. Anti-timosit globulin 7,5 mg/kg dozunda Day -1'de verildi. Graft-versus-host disease (GVHD) profilaksisi amacıyla siklosporin A 2×1,5 mg/kg/gün (2×100 mg) Day -1'de başlandı. Nakil günü (Day 0) hastaya, $6,05\times10^6$ CD34$^+$ hücre/kg içeren periferik kan kök hücre grefti infüze edildi. Post-transplant siklofosfamid 35 mg/kg/gün dozunda Day +3 ve +4'te uygulandı ve eş zamanlı olarak mesna profilaksisi verildi. Nakil sonrası erken dönemde engraftman sağlanmakla birlikte, ilerleyen süreçte derin anemi ve transfüzyon bağımlılığı gelişti. Hastanın hemoglobin düzeyini >7 g/dL'de tutabilmek için haftada 1 kez O grubu eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmekteydi. Haptoglobin düzeyi 0,7 g/L (referans: 0,3–2 g/L) ve laktat dehidrogenaz 130 U/L (referans: 0–250 U/L) normaldi. Retikülosit sayısı ise $25\times10^9$/L (referans: $39–57\times10^9$/L) olarak düşüktü. Direkt antiglobulin testi negatif olup hemoliz ile uyumlu klinik bulgu saptanmadı. PNH klonu izlenmedi. Kimerizm %99 (donör dominant) olarak saptandı.

Nakil sonrası +32. günde yapılan kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hiperselüler kemik iliği izlendi. Belirgin miyeloid hiperplazi ve korunmuş maturasyon gözlenirken, eritroid seri belirgin olarak azalmıştı. Glikoforin A ile yapılan immünohistokimyasal boyama, eritroid hipoplaziyi ayrıca doğruladı. Kemik iliği aspirasyon yayması bulguları biyopsi ile uyumluydu ve maturasyon gösteren miyeloid hiperplazi ile eritroid serinin baskılanması izlendi (Şekil 1). Kemik iliğinde Parvovirus B19 enfeksiyonunu düşündüren morfolojik bulgu saptanmadı ve serum Parvovirus B19 DNA PCR sonucu negatifti. Hastanın anti-A izohemaglütinin titresi 1:64 olarak yüksek bulundu ve ABO kan grubu dönüşümü henüz tamamlanmamıştı. Bulgular, transplantasyon sonrası gelişen saf eritroid seri aplazisi (PRCA) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya +63. günde metilprednizolon 1 mg/kg başlandı. İki haftalık tedaviye rağmen, hemoglobin seviyeleri düşüş eğilimini sürdürdü. Daha sonra +85. günde haftalık rituksimab (375 mg/m$^2$) tedavisine geçildi ve dört doz tamamlandı; ancak hematolojik yanıt elde edilemedi, transfüzyon ihtiyacı ile anti-A izohemaglütinin titrelerinde iyileşme gözlenmedi (Şekil 2).

Nakil sonrası +117. günde yapılan kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hafif hiposelüler kemik iliği izlendi. Megakaryositlerin sayısı azalmış olup, boyut ve morfolojilerinde belirgin farklılıklar mevcuttu. Miyeloid seri, hafif sola kayma ile birlikte hiperplazi gösterirken, eritroid elemanlar

belirgin olarak azalmıştı. Glikoforin A immünohistokimyasal boyaması, kemik iliği parankimi içerisinde çoğunlukla dağınık tek hücreler ve yer yer küçük fokal kümeler şeklinde bulunan eritroid öncüllerini belirginleştirdi. Kemik iliği aspirasyon yaymalarında miyeloid seri hücreleri belirgin olarak baskındı (Şekil 3). Kimerizm analizinde donör miyeloid kimerizmi %70,1 olarak bulundu. Bu bulgu doğrultusunda immünsüpresif tedavi azaltılarak kesildi. Dört hafta aralıklarla iki kez donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulandı (kümülatif doz: $7,12\times10^7$ $CD3^+$ T hücresi/kg). İzlem sırasında donör kimerizmi %99'a ulaştı.

+155. günde endikasyon dışı Daratumumab (1800 mg subkutan, sabit doz) ile tedaviye başlandı. Haftada bir doz şeklinde toplam 8 doz uygulandı. Takipte hastanın anti-A izohemaglütinin titresi negatifleşti (Şekil 2). Hasta, daratumumab ile son tedaviden 2,5 ay sonra transfüzyon bağımsızlığına kavuştu. Hemoglobin düzeyi tedavi öncesi 5,4 g/dL iken, son daratumumab dozundan 1 ay sonra 7 g/dL'ye ve 3 ay sonra 12,7 g/dL'ye yükseldi. Retikülosit sayısındaki düzelme ve transfüzyon ihtiyacının ortadan kalkması, daratumumab tedavisine yanıtı göstermekteydi. Kemik iliği yeniden incelemesinde, eritroid baskınlık gösteren hipersellüler kemik iliği bulguları izlendi. Bugüne kadar, nakilden 1 yıl sonra hasta, yaklaşık 13 g/dL hemoglobin düzeyi ile transfüzyon bağımsızlığını sürdürmektedir.

**Tartışma:** PRCA, özellikle ABO uygunsuz allojenik HSCT sonrası gelişen ve eritroid serinin selektif baskılanması ile karakterize nadir ancak klinik olarak önemli bir komplikasyondur (13). Düşük yoğunluklu şartlandırma rejimleri ve majör ABO uyumsuzluğu başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (4). Patofizyolojide, şartlandırma tedavisine rağmen persiste eden alıcı plazma hücrelerinin donör eritroid öncüllerine karşı izohemaglutinin üretimini sürdürmesi temel mekanizma olarak kabul edilmektedir (14). Olgumuzda miyeloablatif şartlandırma uygulanmasına rağmen, majör ABO uyumsuzluğa bağlı persistan yüksek titrede anti-A izohemaglutininler nedeniyle PRCA gelişti. Yüksek donör kimerizmine rağmen anti-A üretiminin devam etmesi dikkat çekiciydi.

PRCA bazı olgularda spontan düzelebilse de, önemli bir kısmında uzamış transfüzyon bağımlı anemi gelişmektedir (5). Tedavide eritropoietin, plazmaferez, kortikosteroidler, rituksimab, bortezomib, DLI ve immünsüpresyonun azaltılması gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmakta, ancak standart bir tedavi algoritması bulunmamaktadır (15).

Anti-CD20 monoklonal antikoru rituksimab, B lenfositlerini baskılayarak izohemaglutinin üretimini azaltmayı hedeflemektedir (16). Ancak plazma hücreleri üzerindeki etkisinin sınırlı olması, dirençli olgularda yetersiz yanıtın önemli bir nedeni olabilir (15). Longval ve ark.'nın majör ABO uyumsuz allo-HSCT sonrası PRCA gelişen 17 hastayı içeren analizinde, rituksimab ile hastaların yaklaşık yarısında geçici transfüzyon bağımsızlığı sağlanmış, ancak hastalık süresinde anlamlı bir kısalma gösterilememiştir (15). Bizim olgumuzda da rituksimab tedavisine rağmen anti-A üretiminin sürmesi ve hematolojik yanıt alınamaması, CD20-negatif plazma hücrelerinin olası rolünü desteklemektedir.

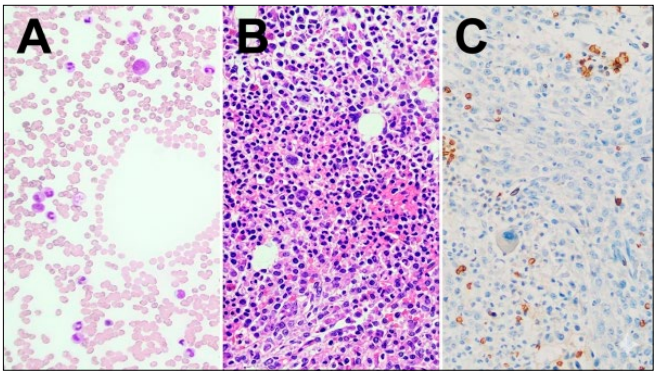
Daratumumab, CD38-pozitif plazma hücrelerini hedefleyerek izohemaglutinin üretimini baskılaması nedeniyle refrakter PRCA'da umut verici bir tedavi seçeneğidir (6–9). Mevcut kanıtlar çoğunlukla vaka sunumları ve küçük serilere dayanmakla birlikte, özellikle rituksimab dirençli olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (16). Olgumuzda haftalık daratumumab tedavisi toplam sekiz kür uygulanmış ve kalıcı hematolojik yanıt elde edilmiştir. Tedavi sonrasında transfüzyon bağımsızlığı sağlanması, retikülosit yanıtının belirginleşmesi ve anti-A izohemaglutinin titresinin kaybolması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak, VEXAS sendromu zemininde allojenik HSCT sonrası gelişen refrakter PRCA olgumuzda daratumumab ile başarılı ve kalıcı yanıt elde edildi. Bu bulgu, özellikle persistan izohemaglutinin üretiminin ön planda olduğu dirençli PRCA olgularında daratumumabın etkili bir seçenek olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, optimal doz, tedavi süresi ve uzun dönem sonuçların belirlenmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

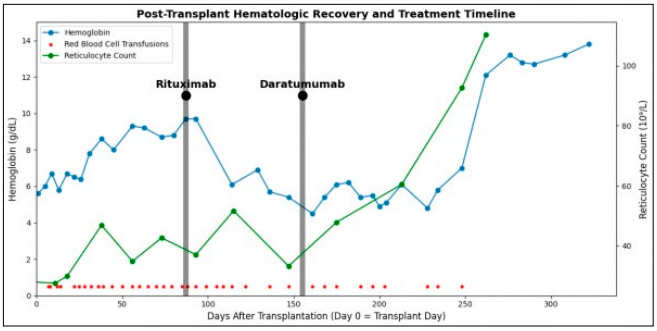
**Anahtar kelimeler:** VEXAS sendromu; Saf eritroid aplazi; Allojenik hematopoietik kök hücre nakli; ABO uyumsuzluğu; Daratumumab

**Kaynaklar**

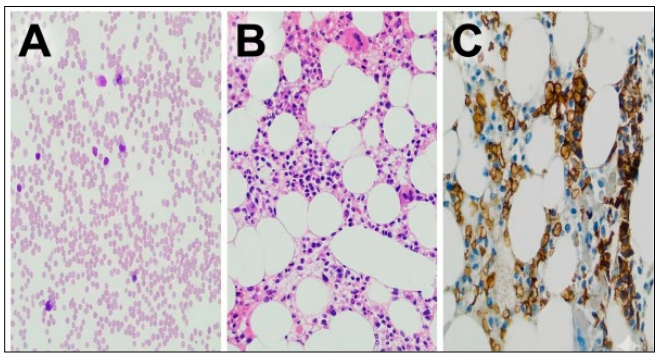
1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic UBA1 mutations in severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med. 2020;383:2628-2638.
2. Mohty R, Reljic T, Abdel-Razeq N, et al. Allogeneic transplantation in VEXAS syndrome: systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2024;59:1423-1427.
3. Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, et al. PRCA after major ABO-mismatched transplantation. Br J Haematol. 2013;160:798-805.
4. Kopko PM. Transfusion support for ABO-incompatible transplantation. Transfus Med Hemother. 2016;43:13-18.
5. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired PRCA: treatment review. Br J Haematol. 2008;142:505-514.
6. Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for delayed red cell engraftment. N Engl J Med. 2018;379:1846-1850.
7. Martino R, Garcia-Cadenas I, Esquirol A. Daratumumab for post-graft PRCA. Bone Marrow Transplant. 2022;57:282-285.
8. Gangat N, Bleeker J, Lynch D, et al. Daratumumab for refractory acquired PRCA. Haematologica. 2022;107:2523-2526.
9. Asawapanumas T, et al. Daratumumab for PRCA after major ABO-mismatched HSCT. Leuk Res Rep. 2022;17:100314.
10. Rautenberg C, Kaivers J, Germing U, et al. Daratumumab for PRCA after allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2020;55:1191-1193.
11. Salas MQ, Alahmari A, Lipton JH. Daratumumab for refractory red cell aplasia after HSCT. Eur J Haematol. 2020;104:145-147.
12. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. UBA1 mutations in VEXAS. Arthritis Rheumatol. 2021;73:1886-1895.
13. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, et al. Treatment of PRCA after major ABO-incompatible HSCT. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1026-1032.
14. Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, et al. Recipient plasma cells and anti-donor isohaemagglutinins after ABO-incompatible HSCT. Br J Haematol. 2005;128:668-675.
15. Longval T, Galimard JE, Lepretre AC, et al. Treatment of PRCA after major ABO-incompatible HSCT. Br J Haematol. 2021;193:814-826.
16. Marco-Ayala J, Gomez-Segui I, Sanz G, Solves P. PRCA after ABO-incompatible HSCT: treatment considerations. Bone Marrow Transplant. 2021;56:769-778.




**Şekil 1.** (A) Kemik iliği aspirasyon yaymasında miyeloid hiperplazi ve belirgin azalmış eritroid seri (H&E, ×200). (B) Hiperselüler kemik iliğinde boyut ve morfolojilerinde belirgin değişkenlik gösteren artmış megakaryositler, belirgin miyeloid hiperplazi ve azalmış eritroid seri (H&E, ×200). (C) Kahverengi boyanan belirgin azalmış eritroid öncüllerini gösteren Glikoforin-A immünohistokimyasal boyanma (×200).




**Şekil 2.** Transplantasyon sonrası klinik seyir ve hematolojik parametreler.




**Şekil 3.** (A) Hiposelüler kemik iliği aspirasyon yaymasında belirgin miyeloid seri hakimiyeti (H&E, ×200). (B) Yaşa göre hafif hiposelüler kemik iliği biyopsisinde azalmış ve boyut/morfoloji açısından belirgin değişkenlik gösteren megakaryositler, hafif sola kayma ile miyeloid hiperplazi ve belirgin azalmış eritroid öncüller (H&E, ×200). (C) Kemik iliği parankiminde çoğunlukla dağınık tek hücreler ve yer yer küçük fokal kümeler halinde seyrek eritroid elemanları gösteren Glikoforin-A boyanması (×200).

## İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**P-003** **Referans Numarası: 632**

### İMMÜNSUPRESE MULTİPL MYELOM HASTASINDA GASTRİK KANDİDA ENFEKSİYONU: OLGU SUNUMU

**Zülal Arıcı[1], Dılşad Dereli[2], Merve Eren Durmuş[3], Erdal Kurtoğlu[1], Volkan Karakuş[1]**

*[1]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
*[3]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Candida türleri gastrointestinal sistemin mukozal mikrobiyotasında bulunan bir mayalardır. Bununla birlikte hematolojik malignite, kemoterapi, kortikosteroid, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, nötropeni ve mukozal bariyer hasarı kolonizasyondan mukozal ya da invaziv hastalığa geçişi kolaylaştırır [1,2]. Gastrointestinal kandidiyazis en sık özofagusta tanımlanırken izole gastrik tutulum nadirdir; endoskopik görünümü beyaz plaklardan nodüler veya ülseratif lezyonlara kadar değişebilir [3,4].

Candida kefyr (Kluyveromyces marxianus), klinik örneklerde seyrek saptanan non-albicans bir Candida türüdür. Genel popülasyonda yaygın görülen gastrik mikrobiyata üyesi olarak kabul edilmemekle birlikte gastrointestinal sistem dâhil mukozal yüzeylerden kolonize olup izole edilebilir. Candida türleri içerisinde candida kefyr özellikle hematolojik maligniteli hastalarda kolonizasyon ve invaziv enfeksiyon yönünden öne çıkmaktadır; bu grup hastada bu türün klinik önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır [5-7]. Otolog kök hücre nakli sonrasında C. kefyr'e bağlı fungal enterit bildirilmiş olması, yoğun kemoterapi ve mukozal hasar bağlı gastrointestinal tutulumun mümkün olduğunu desteklemektedir [8].

Bu olgu sunumunda, multipl miyelom nedeniyle yüksek doz melfalan ve otolog hematopoietik kök hücre nakli uygulanan; flukonazol profilaksisi sırasında nötropeni, hematemez ve septik şok gelişen bir hastada endoskopik olarak ülseratif-beyaz plaklı gastrik lezyonlar ile birlikte mide aspiratında hiflerin ve kültürde C. kefyr'in gösterilmesi sunulmaktadır. Olgu, nakil döneminde gelişen üst gastrointestinal sistem bulgularında nadir non-albicans Candida türlerinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğine dikkat çekmektedir.

**Vaka Sunumu:** IgG Kappa Multipl myelom tanılı 69 yaş kadın hasta, 5 kür VCD(bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) sonrası otolog kemik iliği transplantasyonu için Hematoloji-KİT Ünitesine yatırıldı. Yatışı sırasında hemoglobinde bir hafta içinde 3 gr/dl düşüş gelişmesi üzerine hemoliz bulgusu saptanmayan, gaytada gizli kan pozitif saptanmanan hastaya yapılan endoskopide antral gastropati, gastrik biyopside ise kronik gastrit saptandı. Kolonoskopide splenik fleksurada saptanan polibin patolojik değerlendirilmesi tübüler adenom-düşük dereceli displazi şeklinde yorumlandı. Tam kan sayımı ile takip edilen, hemogram düşüşü saptanmayan ve klinik olarak stabil seyreden hastaya nakil öncesi 2. günde melfalan verildi. Hastaya 5.8 milyon/kg kök hücre verildi. Nakil sonrası 6. Günde, grade 3 nötropenin geliştiği gün, bulantı, saatte 2-3 kez olan ve her seferinde yaklaşık 100-200 cc kadar siyah-kırmızı renkli kusması başlayan hastanın batın muayenesinde hassasiyeti mevcuttu, defansı ve reboundu yoktu. Acil endoskopide proksimal midede üzeri beyaz plak kaplı ülseratif lezyonlar saptandı. Eroziv pangastropati, gastroparezi, süpüratif gastrit, fungal enfeksiyonu ön planda ayırıcı tanılar arasında yer aldı. CMV-PCR negatif saptanan hastanın endoskopide alınan mide aspirast sıvısından fungal enfeksiyona yönelik yapılan mikroskopik incelemede mantar hifleri saptandı (Figure 1). Alınan aspirat mantar kültüründe Candida kefyr üremesi görüldü.

Flukonazol proflaksisi altındaki hastada flukonazol stoplandı, mikafungin ve asiklovir tedavisi başlandı. Septik şok tablosu gelişen hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın tedavisine meropenem ve daptomisin eklendi. Dört günlük yoğun bakım takibi sonrasında servise devir alındı.

Nakil sonrası 12.günde nötropenisi düzelen hastanın meronem, daptomisin, asiklovir tedavileri 14 güne, mikafungin tedavisi 20 güne tamamlandı. Genel durumu iyi vitalleri stabil seyreden hasta oral flukonazol tedavisi ile taburcu edildi.

**Tartışma:** Candida türlerinin gastrointestinal sistem mikrobiyatasında bulunması nedeniyle herhangi durumda izole edilmesi tek başına enfeksiyon anlamına gelmemektedir. Kolonizasyon ile mukozal invazyonun ayrılması klinik yorumun temel güçlüğüdür. Gastrik kandidiyazis için en güçlü kanıt, biyopsi veya ülser tabanında maya ve psödohif/hiflerin doku invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesidir [3,4]. Bu olguda nakil öncesi biyopsi yalnızca kronik gastrit olarak değerlendirilmiş, akut dönemde ise lezyondan alınan aspiratın sitolojik incelemesinde hifler ve kültüründe C. kefyr saptanmıştır. Dolayısıyla histolojik doku invazyonu gösterilememiş olması invaziv gastrik kandidiyazis tanısını sınırlamaktadır. Bununla birlikte nötropeni ile eş zamanlı başlayan hematemez, endoskopide beyaz plakla kaplı ülseratif lezyonlar, doğrudan lezyondan alınan örnekte fungal elemanların gösterilmesi ve antifungal tedavi sonrası klinik düzelme kolonizasyondan ziyade klinik olarak anlamlı gastrik Candida enfeksiyonunu desteklemektedir.

Olgudaki konağa ait risk faktörleri, multipl miyelom, önceki bortezomib-siklofosfamid-deksametazon tedavisi, yüksek doz melfalana bağlı mukozal bariyer hasarı, otolog kök hücre nakli ve gelişen nötropeni candida enfeksiyonuna zemin hazırlayan risk faktörleridir. Candida enfeksiyonlarında gastrointestinal kolonizasyon çoğu kez başlangıç tablosunu oluşturur; kemoterapiye bağlı epitel bütünlüğü kaybı ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması mukozal hastalık ve translokasyon riskini artırmaktadır [1,2]. Nitekim C. kefyr, nötropenik lösemi hastalarında nozokomiyal kandidemi etkeni olarak bildirilmiş ve hematolojik maligniteli hastaları içeren bir seride C. kefyr saptanan 83 hastanın 8'inde (%9,6) invaziv kandidiyazis gelişmiştir [5,6]. Bu veriler, türün genel klinik örneklerde nadir görülmesine rağmen hematoloji popülasyonunda rastlantısal bir izolat olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

C. kefyr'in gastrointestinal sistemdeki doğal ekolojisi bütünüyle açıklığa kavuşmuş değildir. Tür, fermente süt ürünleriyle ilişkili bir maya olmakla birlikte klinik olarak gastrointestinal, üriner ve solunum örneklerinden; ayrıca kan ve diğer invaziv örneklerden izole edilmiştir [5,7]. Bu nedenle 'normal mide florasının zorunlu bir üyesi' şeklinde bir tanımlama yerine, duyarlı konaklarda geçici veya kalıcı mukozal kolonizasyon gösterebilen ve uygun koşullarda fırsatçı patojene dönüşebilen nadir bir tür olarak değerlendirilmesi daha isabetlidir. Aynı türle otolog kemik iliği nakli sonrasında bildirilen fungal enterit olgusu da gastrointestinal tropizmi destekleyen doğrudan bir klinik örnektir [8].

Enfeksiyonun flukonazol profilaksisi altında ortaya çıkması, profilaksinin tüm Candida enfeksiyonlarını önlemediğini ve tür düzeyinde tanımlama ile antifungal duyarlılık testinin önemini göstermektedir. C. kefyr izolatlarının çoğu azollere ve ekinokandinlere duyarlı olmakla birlikte azol direnci, amfoterisin B'ye azalmış duyarlılık ve tedavi sırasında hızla gelişebilen ekinokandin direnci bildirilmiştir [7,9]. Hemodinamik instabilite ve septik şok bulunan nötropenik hastada başlangıçta ekinokandin tercih edilmesi klinik açıdan rasyoneldir; ancak kesin tedavi seçimi ve oral basamak tedavisi izolatın duyarlılık sonucu, klinik yanıt ve olası derin odaklar birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. Bu olguda mikafungin sonrası klinik düzelme sağlanmış ve hasta oral flukonazol ile taburcu edilmiştir. Kan kültürü sonuçları, antifungal duyarlılık değerleri ve kontrol endoskopisinin bulunmaması tedavi yanıtının mikrobiyolojik ve endoskopik olarak doğrulanmasını kısıtlayan diğer sınırlılıklardır.

**Sonuç:** Nötropenik ve hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalarda hematemezle birlikte beyaz plak veya ülseratif gastrik lezyonların görülmesi, nadir de olsa gastrik kandidiyazisi düşündürmelidir. Lezyondan doğrudan örnek alınması, histopatolojik invazyonun araştırılması, kültürde tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık

testi; kolonizasyon-enfeksiyon ayrımı ile hedefe yönelik tedavi açısından kritik önem taşımaktadır. C. kefyr, özellikle hematolojik maligniteli konakta klinik kötüleşmeyle birlikteliğinde, akılda tutulması gereken bir kolonizasyondur.

**Anahtar kelimeler:** immünsüpresyon, gastrik kandida, kandida, kandida kefr

**Kaynaklar**

1. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18026. doi:10.1038/nrdp.2018.26.
2. Lionakis MS, Levitz SM. Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts. Annu Rev Immunol. 2018;36:157-191. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053318.
3. Minoli G, Terruzzi V, Butti G, Frigerio G, Rossini A. Gastric candidiasis: an endoscopic and histological study in 26 patients. Gastrointest Endosc. 1982;28(2):59-61.
4. Scott BB, Jenkins D. Gastro-oesophageal candidiasis. Gut. 1982;23(2):137-139. doi:10.1136/gut.23.2.137.
5. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, et al. Epidemiology of Candida kefyr in patients with hematologic malignancies. J Clin Microbiol. 2014;52(6):1830-1837. doi:10.1128/JCM.00131-14.
6. Reuter CWM, Morgan MA, Bange FC, et al. Candida kefyr as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1365-1366. doi:10.1086/497079.
7. Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L, Asadzadeh M. Candida kefyr in Kuwait: prevalence, antifungal drug susceptibility and genotypic heterogeneity. PLoS One. 2020;15(10):e0240426. doi:10.1371/journal.pone.0240426.
8. Direkze S, Mansour M, Rodriguez-Justo M, Kibbler C, Gant V, Peggs KS. Candida kefyr fungal enteritis following autologous BMT. Bone Marrow Transplant. 2012;47(3):465-466. doi:10.1038/bmt.2011.112.
9. Fekkar A, Meyer I, Brossas JY, et al. Rapid emergence of echinocandin resistance during Candida kefyr fungemia treatment with caspofungin. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2380-2382. doi:10.1128/AAC.02037-12.

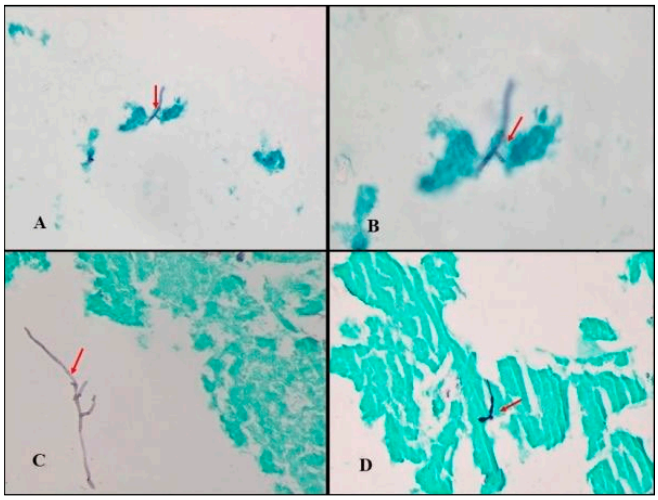



**Figure 1.** A-B:Sıvı bazlı preparatda hif yapısı (kırmızı ok) (x200 ve x400, PAP) C-D, Hücre bloğunda birkaç alandaki hif yapısı (kırmızı ok) (x400, GMS).

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-004** **Referans Numarası: 32**

### KRONİK FAZ KML'DE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KESİLMESİ VE TEDAVİSİZ REMİSYON: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[2], Edanur Erdoğan[2], Fehmi Hindilerden[2]**

*[1]Kırklareli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazmdır. 2000'li yılların başlarında, ilk ABL1 tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan imatinibin keşfiyle KML ölümcül bir lösemiden kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Bu durum hastalık kontrolünü ile birlikte uzun vadeli beklentilere ve yaşam kalitesine odaklanılmasını sağlamıştır. TKI'lerin uzun süreli kullanımı kardiyovasküler hastalılar, plevral efüzyon, yorgunluk, kas ağrısı gibi yan etkilerle ilişkilidir. TKI tedavisinin süresiz olarak devam etmesi tüm dünyada sağlık sistemi ve hastalar için bir yük haline gelmiştir. Son çalışmalar, TKI tedavisinin, derin moleküler yanıt (DMR) elde eden seçilmiş bir kronik faz KML hasta grubunda güvenli bir şekilde kesilebileceğini ve böylece tedavisiz remisyonun (TFR) yeni bir tedavi hedefi haline geldiğini göstermiştir. Bu çalışmada, merkezimizde güncel kriterler eşliğinde TFR denemesi yapılan ve takip süresi uzayan genişletilmiş hasta kohortumuzun klinik özellikleri, relaps dinamikleri ve uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Çalışmaya merkezimizde kronik faz KML tanısı ile takip edilen TKİ tedavisi altında ≥MR4.5 düzeyinde kalıcı derin moleküler yanıt elde eden ve en az 3 yıl TKİ tedavisi sonrası gönüllü olarak TFR programına alınan 14 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, Sokal risk skorları, toplam tedavi süreleri ve moleküler yanıtları hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemleri kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Tedavi yanıtları ve TFR başarısızlığı kriteri, European LeukemiaNet (ELN) ve uluslararası güncel rehberler doğrultusunda belirlendi. Hastalar, TFR'nin ilk 6 ayında aylık, 6-12. aylar arasında 2-3 ayda bir, sonrasında ise 3 ayda bir düzenli kantitatif PCR (IS) ile yakın takibe alındı. Moleküler relaps gelişen olgularda yeniden TKİ tedavisi başlanarak yanıt durumu yeniden değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya TKİ tedavisi kesilen 14 kronik faz KML hastası dahil edildi. Tanı anındaki medyan yaş 45 (20–70) olarak saptandı. Hastaların 8'i (%57,1) kadın, 6'sı (%42,9) erkekti. Tanı anındaki risk sınıflamasına göre hastaların %57,1'i (n=) düşük risk, %42,9'u (n=) ise orta risk grubunda yer almaktaydı; yüksek Sokal riskine sahip hasta bulunmamaktaydı.

Tüm hastalarda TFR öncesinde sürdürülebilir derin moleküler yanıt (DMR) elde edilmişti. TFR öncesi medyan TKİ kullanım süresi 101 ay (65–211) olarak hesaplandı. TFR sonrası medyan takip süresi 17 aya (8–55 ay) ulaştı. Takip süresince 3 hastada moleküler relaps gözlendi, hematolojik relaps ise görülmedi. Moleküler relaps 2 hastada 5 ay bir hastada ise 9 ay sonra görüldü. MMR kaybı gelişen bu 3 hastada relaps öncesi kullanılan TKİ tedavisine yeniden başlandı, tüm hastalarda MMR sağlandı. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı yaşı, TKI süresi, TFR sonrası takip süresi ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Tüm kohortta TFR döneminde veya sonrasında hastalığın akselere veya blastik faza progresyonu, hematolojik relaps görülmedi.

**Tartışma:** Kronik faz KML hastalarında, derin ve sürdürülebilir moleküler yanıt sağlanması halinde TKI kesilmesiyle tedavisiz remisyon mümkün olabilmektedir. TFR başarısında tedavi süresi, DMR süresi ve hasta uyumu belirleyici faktörlerdir. Çalışmamız LALNET önerileriyle uyumlu şekilde seçilmiş KML hastalarında TFR'nin gerçek yaşam pratiğinde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Moleküler relaps oranımız (%21,4), STIM, EURO-SKI ve ENESTfreedom gibi büyük ölçekli uluslararası çalışmalarda bildirilen yaklaşık %50'lik relaps oranlarından daha düşüktür. Literatürde bildirildiği üzere, TFR sonrası moleküler relapsların %70-95'i tedavinin kesildiği ilk 6 ay içerisinde gerçekleşmektedir. Çalışmamızda da relaps görülen iki hastada ilk 6 ay bandında görülmesi bu veri ile benzerdir ve özellikle ilk 6-12 aylık periyotta sıkı PCR takibinin vazgeçilmez olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca moleküler relaps gelişen hastalarda TKİ tedavisinin yeniden başlanmasının son derece etkili ve güvenli bir kurtarma stratejisi olduğu, hastaların hızla yeniden derin moleküler yanıt elde edebildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, kronik faz KML yönetiminde TFR; yeterli tedavi süresi, standardize laboratuvar altyapısı ve düzenli moleküler takip uyumu sağlandığında ülkemiz şartlarında güvenle uygulanabilir. TFR başarısızlığı olan hasta gruplarının daha net belirlenebilmesi için daha uzun takipli ve geniş prospektif serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** KML, Tirozin kinaz inhibitörleri, Tedavisiz remisyon ·

**Kaynaklar**

Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w

Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. Blood Adv. 2021;5(23):4855-4863.

Punatar S, Jindal N, Gokarn A, et al. Treatment free remission (TFR) in chronic myeloid leukemia-results, compliance and patterns of failure from a tertiary care cancer centre in India. Blood Cancer J. 2025;15(1):186. Published 2025 Oct 31.

Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):1029-1035.

Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. Leukemia. 2017;31(7):1525-1531

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-005** **Referans Numarası: 572**

## CAPLACİZUMAB İLE TEDAVİ EDİLEN İMMÜN TTP'DE ADAMTS13 REMİSYONU SIRASINDA GELİŞEN DE NOVO İMMÜN TROMBOSİTOPENİ: BİR OLGU SUNUMU

**Hayrunnisa Albayrak[1], Semih Con[1], Büşra Meral[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]**

*[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi*

**Giriş:** İmmün aracılı trombotik trombositopenik purpura (iTTP), ciddi ADAMTS13 eksikliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir trombotik mikroanjiyopatidir. Akut iTTP sonrası yeniden gelişen trombositopeni relaps düşündürse de, ADAMTS13 aktivitesi düzelmiş ve mikroanjiyopatik hemoliz yoksa alternatif nedenler araştırılmalıdır.

Bu olgu, yoğun immünsüpresif tedavi ve caplacizumab sonrası klinik ve ADAMTS13 remisyonu sağlanan, ancak daha sonra hemoliz olmaksızın kalıcı izole trombositopeni gelişen ağır refrakter iTTP'li bir hastayı sunmaktadır. Klinik tablo ITP ile uyumlu değerlendirilmiş ve konvansiyonel tedavilere dirençli trombositopenide splenik arter embolizasyonu sonrası hızlı ve kalıcı yanıt elde edilmiştir.

**Olgu Sunumu:** Elli beş yaşında, hipertansiyon ve hipotiroidi öyküsü bulunan kadın hasta, bir haftadır devam eden bilinç bulanıklığı, göğüste sıkışma hissi ve çarpıntı yakınmalarıyla başvurdu. Başvuru sırasındaki laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8,7 g/dL, trombosit sayısı 7 × $10^9$/L, serum kreatinin 1,02 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 458 U/L, total bilirubin 3,55 mg/dL ve indirekt bilirubin 2,5 mg/dL olarak saptandı. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal sınırlardaydı ve periferik kan yaymasında şistositler izlendi. ADAMTS13 aktivitesi %8, fonksiyonel ADAMTS13 inhibitör düzeyi ise 16,7 BU/mL olarak saptandı ve bu bulgularla immün aracılı trombotik trombositopenik purpura (iTTP) tanısı doğrulandı. Antikardiyolipin IgG/IgM, anti-β2-glikoprotein IgG/IgM ve antinükleer antikorlar negatifti; kompleman C3 ve C4 düzeyleri normal aralıktaydı.

Yatışın ilk gününde (D0) günlük terapötik plazma değişimi (TPE) ve metilprednizolon 1 mg/kg/gün tedavisi başlandı. İlk 10 gün içerisinde yeterli trombosit yanıtı elde edilememesi üzerine D10'da tedaviye rituksimab 375 mg/$m^2$/hafta, toplam dört doz olacak şekilde eklendi. D14'te hastada afazi gelişmesi üzerine yapılan difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sol frontal bölgede akut iskemik enfarkt saptandı. Refrakter klinik seyir nedeniyle pulse kortikosteroid tedavisine ek olarak tek doz siklofosfamid ve vinkristin uygulandı. Trombosit sayısı ilk kez D21'de 50 × $10^9$/L'nin üzerine çıktı ve daha sonra 150 × $10^9$/L'nin üzerine yükseldi. Klinik ve hematolojik düzelmenin ardından TPE sıklığı kademeli olarak azaltıldı ve D28'de sonlandırıldı.

D30'da hastada jeneralize tonik-klonik nöbet ve ardından kardiyak arrest gelişti. Başarılı resüsitasyon sonrasında yapılan difüzyon ağırlıklı beyin MRG'de sol talamus, sağ serebellar hemisfer, sağ kaudat nükleus ile sağ frontal ve parietal bölgelerde çok sayıda yeni akut iskemik enfarkt saptandı. Bu sırada ADAMTS13 aktivitesi %18 idi. Yoğun TPE ve çoklu immünsüpresif tedavilere rağmen yaşamı tehdit eden tekrarlayan iskemik komplikasyonların gelişmesi, hastalığın ağır ve refrakter seyrini ortaya koydu. Günümüzde akut iTTP'de caplacizumabın erken dönemde başlanması önerilmekle birlikte, tedavinin uygulandığı dönemde ilaç Türkiye'de rutin olarak erişilebilir ve geri ödeme kapsamında değildi. Bireysel erişim sağlandıktan sonra D35'te steroid ve TPE tedavisine ek olarak caplacizumab 10 mg/gün başlandı.

Caplacizumab tedavisinin sekizinci gününde trombosit sayısı 153 × $10^9$/L'ye yükseldi. Ancak tedavi devam ederken trombosit sayısı yeniden azaldı ve caplacizumab tedavisinin 18. gününde 69 × $10^9$/L'ye geriledi. Dikkat çekici olarak, bu dönemde LDH, total ve indirekt bilirubin ile haptoglobin düzeyleri normal sınırlarda seyrederken ADAMTS13 aktivitesinde belirgin düzelme izlendi. Caplacizumab toplam 28 gün uygulandı. Takip eden dönemde ADAMTS13 aktivitesindeki düzelme kalıcı olarak devam etti ve tekrarlayan mikroanjiyopatik hemoliz bulgusu saptanmadı. Buna karşın trombositopeni devam etti ve trombosit sayıları çoğunlukla 70–90 × $10^9$/L arasında seyretti. Trombosit sayısı ile ADAMTS13 aktivitesinin birbirinden ayrışan seyri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Caplacizumabın kesilmesinden 70 gün sonra trombosit sayısı 17 × $10^9$/L'ye düştü. Bu sırada ADAMTS13 aktivitesi %66 idi; LDH, bilirubin ve haptoglobin düzeyleri normaldi ve periferik kan yaymasında şistosit saptanmadı. Antifosfolipid antikor testleri ve otoimmün serolojik incelemeler tekrarlandı ve negatif bulundu. Enfeksiyöz nedenlere yönelik değerlendirmede aktif enfeksiyon saptanmadı. Malignite tarama için çekilen PET-CT'de patolojik tutulum saptanmadı. Yine malignite ekartesyonu için yapılan kemik iliği incelemesinde infiltrasyon veya blast artışı olmaksızın, megakaryositlerin görüldüğü normosellüler kemik iliği izlendi.

ADAMTS13 aktivitesinin %66'ya düzelmiş olması ve mikroanjiyopatik hemoliz bulgularının bulunmaması iTTP relapsı olasılığını desteklemiyordu. Trombositopeninin diğer olası nedenlerinin dışlanmasının ardından klinik tablo immün trombositopeni (ITP) ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Kortikosteroid ve ardışık iki gün 1 g/kg/gün dozunda intravenöz immünoglobulin tedavileri ile kalıcı trombosit yanıtı elde edilemedi. Bunun üzerine eltrombopag başlandı; ancak hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle tedavi kesildi. Hasta iTTP tedavisi sırasında rituksimab almış olduğundan yeniden rituksimab uygulanmadı. Splenektomi uygun bir seçenek olarak değerlendirilmedi ve romiplostim o dönemde Türkiye'de mevcut değildi. Uygun aşılama sonrasında splenik arter embolizasyonu uygulandı. İşlemden sonraki üçüncü günde trombosit sayısı 269 × $10^9$/L'ye yükseldi. Üç yıllık takip sonunda hasta, normal trombosit sayısı ile tedavisiz kalıcı remisyonda izlenmekte olup iTTP veya ITP rekürrensi gelişmemiştir.

**Tartışma:** Caplacizumab, VWF'nin A1 domenine bağlanarak VWF ile trombosit GPIb-IX-V kompleksi arasındaki etkileşimi inhibe eder ve ADAMTS13 düzelmesini beklemeden mikrovasküler trombosit agregasyonunu azaltır. HERCULES çalışmasında daha hızlı trombosit normalizasyonu ve daha düşük TTP ilişkili komplikasyon oranları bildirilmiş, güncel kılavuzlar da akut iTTP'de TPE ve immünsüpresyona caplacizumab eklenmesini desteklemiştir [1,2].

Caplacizumab sırasında veya sonrasında gelişen trombositopeni her zaman aktif iTTP veya relaps olarak değerlendirilmemelidir. Trombosit sayısı, ADAMTS13 aktivitesi ve hemoliz belirteçleri birlikte yorumlanmalıdır; güncellenmiş uluslararası tanımlar da relaps değerlendirmesinde diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanmasını önermektedir [3]. Olgumuzda trombosit 153 × $10^9$/L'den 69 × $10^9$/L'ye düşerken hemoliz belirteçleri normal kalmış ve ADAMTS13 düzelmiştir. Daha sonra ağır trombositopeni sırasında ADAMTS13'ün %66 olması ve mikroanjiyopatik hemolizin bulunmaması, iTTP relapsından farklı bir süreci desteklemiştir.

Bruns ve arkadaşları, önceden ITP öyküsü olan bir hastada iTTP nedeniyle caplacizumab tedavisi sırasında ITP alevlenmesi bildirmiştir [4]. Hastada daha önce anti-GPIIb/IIIa pozitif, anti-GPIb/IX negatifken, caplacizumab döneminde anti-GPIb/IX da pozitifleşmiş ve mikroanjiyopatik hemoliz olmaksızın ağır trombositopeni gelişmiştir. Önceden ITP ve eşlik eden otoimmün özellikler nedeniyle caplacizumab ile doğrudan nedensellik kurulamamıştır. Bizim hastamızda ise ITP öyküsünün olmaması, trombositopeninin ADAMTS13 remisyonunda caplacizumab sırasında başlaması ve diğer nedenlerin dışlanması de novo ITP'yi desteklemektedir.

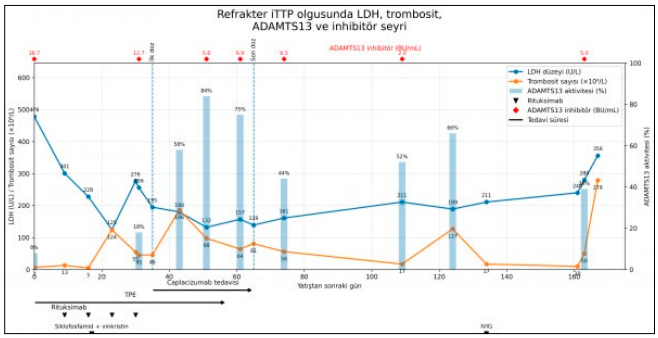
GPIb/IX, ITP'de önemli otoantijenik hedeflerden biridir ve anti-GPIb/IX antikorları trombosit klirensine katkıda bulunabilir [5]. Caplacizumab GPIb/IX'a doğrudan bağlanmasa da VWF–GPIb etkileşimini bloke eder. Bruns ve arkadaşlarının olgusunda daha önce negatif olan anti-GPIb/IX reaktivitesinin caplacizumab döneminde ortaya çıkması ve bizim olgumuzda ADAMTS13 remisyonuna rağmen caplacizumab sırasında yeni trombositopenik sürecin başlaması, VWF–GPIb ekseninin uzun süreli farmakolojik blokajının duyarlı bireylerde trombosit otoimmünitesini etkileyip etkileyemeyeceği sorusunu gündeme getirmektedir. Ancak mevcut veriler nedensellik için yeterli değildir ve büyük gerçek yaşam serilerinde de novo ITP tanımlanmış bir güvenlilik sinyali değildir [6]. Bu nedenle olgumuz, caplacizumabın ITP'ye neden olduğunu göstermekten çok, caplacizumab maruziyeti ile GPIb/IX yönelimli otoimmünite arasında olası bir ilişkiye işaret eden hipotez oluşturucu bir gözlem olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, caplacizumab ile tedavi edilen iTTP hastalarında yeni gelişen her trombositopeni hastalık relapsı şeklinde yorumlanmamalıdır. ADAMTS13 aktivitesinin korunmuş olması ve mikroanjiyopatik hemolizin bulunmaması durumunda ITP dahil alternatif nedenler araştırılmalıdır. Ayrıca Bruns olgusu ile birlikte değerlendirildiğinde, VWF–GPIb ekseninin farmakolojik blokajı ile GPIb/IX yönelimli antiplatelet otoimmünite arasındaki olası ilişkinin gelecekte prospektif çalışmalarla araştırılması düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** caplacizumab, trombotik trombositopenik purpura, immün trombositopeni, ADAMTS13

**Kaynaklar**

1. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019;380:335-346. doi:10.1056/NEJMoa1806311.
2. Zheng XL, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2025;23:3711-3732. doi:10.1016/j.jtha.2025.06.002.
3. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. Blood. 2021;137:1855-1861. doi:10.1182/blood.2020009150.
4. Bruns L, Völker L, Klamroth R, Kuhlmann MK, Jabs WJ. Concomitant presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura, immune thrombocytopenia, and autoimmune hemolytic anemia in a patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol Case Stud. 2023;11:147-153. doi:10.5414/CNCS111193.
5. Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia. Haematologica. 2022;107:2195-2205. doi:10.3324/haematol.2021.279751.
6. Coppo P, et al. Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective cohort study (The Capla 1000+ project). 2025.




**Şekil 1.** Refrakter iTTP olgusunda trombosit sayısı, LDH, ADAMTS13 aktivitesi ve ADAMTS13 inhibitör düzeylerinin zaman içindeki seyri ile uygulanan tedaviler. Caplacizumab tedavisi sırasında trombosit sayısında başlangıçta belirgin artış izlenmiş, ancak daha sonra ADAMTS13 aktivitesindeki düzelme ve hemoliz belirteçlerinin normal seyretmesine rağmen yeniden trombositopeni gelişmiştir. TPE, terapötik plazma değişimini göstermektedir..

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-006** **Referans Numarası: 280**

### KRONİK MYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA İZLENEN OLGULARDA GEBELİK SÜRECİNİN, HASTALIK DURUMU İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ ÖN SONUÇLARIMIZ

**Bahar Sevgili[1], Güray Saydam[2], Fatoş Dilan Köseoğlu[4], Ahmet Emre Eşkazan[3]**

*[1]İskenderun Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Ege Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[4]İzmir Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Kronik myelositer lösemi (KML); tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) keşfiyle derin moleküler yanıt elde edilebilen, süreğen bir hastalık statüsüne erişmiştir. Buna karşın; gebelik sürecinde TKİ'lerin kullanımı ile ilgili fetal toksisite riski ekarte edilemediği için gebelikte kullanımı, kategori D olarak belirlenmiştir. Gebelik sürecinde TKİ özellikle ilk trimestrda kesilmesi önerilmekle birlikte özellikle yüksek riskli hastalarda standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. 2024 yılında Avrupa Hematoloji Ağı (ELN) tarafından yapılan geniş katılımlı veritabanı çalışmasında ise özellikle derin moleküler yanıt elde edilen olgularda TKİ kesilse bile fetal ve maternal sonlanımda belirgin bir olumsuzluk göstermediği bildirilmiştir. Ülkemizdeki olguların takibi ve güncel durumu hakkında ise çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Bu bildiride, merkezimize ait gebelik izlemi bulunan olguların hastalık durumu, major moleküler yanıt (MMY) durumuna dair bir kesit sunulması amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde Haziran 2010- Kasım 2024 tarihleri arasında KML tanısı alan ve tanı sırasında gebelik izlemine ait dosya verileri tam olan olgular dahil edildi. Olguların yaş, tanı yaşı, ELTS risk skoru, kullanılan TKİ, tanıya dek geçen süre, gebelik öncesi moleküler yanıt durumu, interferon kullanım öyküsü, izlemde MMY sürdürme durumu, gebelik sonrası 1. Ve 5. Yıllarda moleküler yanıt bilgisi kaydedilerek sunuldu.

**Sonuçlar:** Merkezimizde takip edilen 6 olgu ve 8 gebelik olgu serisi çalışmaya dahil edildi. Olgulardan 3ü gebelik halihazırda devam ederken tanı almıştı. 5 olguda ise tanıdan sonra gebeliğe dek geçen süre medyan 49,1 ay (min 28,4 – maks 81,7 ay) olarak hesaplandı. Gebelik sırasında tanı alan 3 olgu dışlandığında, kalan 5 gebeliğin tamamında (%100) hasta gebelik öncesinde en az majör moleküler yanıt (MMY) düzeyinde bir yanıtla gebeliğe girmişti. İnterferon, gebeliklerin 4/8'inde (%50) kullanılmış olup kullanım süresi medyan 6,5 ay (4–26 ay) idi. Gebelik izlemi sırasında moleküler yanıtın sürdürülme oranı %75 (6/8) idi; gebelik sonrası 1. yılda hastaların %50si MR4 (%50, 4/8) %38' (3/8) ise MMY sürdürdüğü görüldü. 5. yılda ise %63'ü (5/8) MR4, %38'i (3/8) MMY düzeyinde izlenmişti; hiçbir hastada akselere/blastik faza geçiş veya eksitus gözlenmedi.

**Tartışma:** Serimizde 3/8 olguda gebelik anında tanı aldığı görülmüş; güncel çok merkezli bir kohortta ise bu oran 70 gebeliğin 9'unda (%13) olarak bildirilmiştir. Bu durum, 3. Basamak hastane statüsündeki merkezimize seçilmiş hasta refere edilmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. İFN kullanım oranımız (%50, 4/8), doğumla sonuçlanan gebeliklerde TFR ve İFN-α tedavisinin sırasıyla 26 ve 17 gebelikte tercih edildiği bir seriden (~%35) daha yüksektir.

Gebelik boyunca moleküler yanıtın sürdürülme oranımız (%75, 6/8), tedavisiz izlem kriterlerini karşılayan hastalarda bildirilen %77'lik TFR oranına ve TFR'li 26 gebeliğin 18'inde (%69) sürdürülen major/derin moleküler yanıt oranına yakındır.

Küçük hasta populasyonunda yapılan bu örneklemin, daha fazla merkez katılımı ile büyütülmesi ve daha sağlıklı bir veri sunulması için çalışmalar devam etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** gebelik, kronik myelositer lösemi

**Kaynaklar**

1. Ekinci O, Kizilkaya I. Imatinib mesylate in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Ann Med Res. 2019;26(9):1737. doi:10.5455/annalsmedres.2019.08.449
2. Eskazan AE. Do all patients with chronic myeloid leukemia need to receive interferon during pregnancy? Leuk Lymphoma. 2017;58(8):2019-2020. doi:10.1080/10428194.2016.1272685
3. Chelysheva E, Apperley J, Turkina A, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia. 2024;38(4):788-795. doi:10.1038/s41375-024-02183-0

## Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-007** **Referans Numarası: 41**

### DARATUMUMAB VE EKULİZUMAB KOMBİNASYONU İLE IGM SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE BAŞARILI KURTARMA TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

**Ahmet Bera Aygün[1], Melis Dila Özer Çerme[2], Fazıl Burak Dilek[2], Tuğrul Elverdi[2], Muhlis Cem Ar[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

Otoimmün hemolitik anemiler (OIHA) immunoglobulin aracılı eritrosit yıkımının görüldüğü bir hastalık grubudur. OİHA'ler hastalığa yol açan immunoglobulin tipi, termal özellikleri, hedeflenen eritrosit antijeni ve klinik özelliklere göre sınıflandırılır. (Tablo 1) Ancak klinik olarak atipik prezentasyon ve örtüşen özellikler görülebilmektedir. IgM otoantikorları klasik olarak düşük sıcaklıklarda reaktivite göstermekte olup soğuk agglütinin hastalığı ve soğuk agglütinin sendromuna eşlik ederler. IgM tipi sıcak OİHA ise oldukça nadir bir durum olup klinik olarak tanı ve tedavi olarak diğer OİHA formları ile karışabilir. IgM antikorlarının yüksek termal amplitüdleri ve yüksek hemoliz kabiliyetleri nedeniyle IgM sıcak tip OİHA oldukça agresif bir varyant olup şiddetli hemolizle, tedavi direnciyle ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu varyantta IgM antikorlarının sıra dışı özellikleri nedeniyle antikorların tespiti zor olabilmekte ve ek testler gerekmektedir. Atipik OİHA'lerin doğru tanısı tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir. OİHA tedavi yaklaşımı hemolizin yeri ve derecesi, klinik bulgular ile önceki tedaviler göz önüne alınarak şekillenir. Bu grup hastalıkların

patofizyolojisi ve immünolojisindeki gelişmeler yeni tedavilere ışık tutmaktadır. Bu sunumda ilk ve ileri sıra tedavilere direnç gösteren IgM sıcak tip OİHA hastamızda yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkan ekulizumab ve daratumumab kombinasyonu ile elde edilen sonuçlarımızı ve IgM sıcak tip OİHA'de literatürde bulunan vakaları ve tedavi seçeneklerini aktaracağız.

**Olgu Sunumu:** 51 yaşında kadın hasta acil servise sarılık, solukluk, nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile başvurdu. Hastaya 9 ay önce OİHA tanısı koyulduğu, birtakım tedaviler gördüğü ancak yanıt alınamadığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde bir myomektomi operasyonu ve hemoroidal hastalık olduğu öğrenildi. Periferik yaymasında polikromazi görülmekle beraber atipik hücreye rastlanmadı. Soğuk agglütinin testleri ve kriyoglobulinler negatif sonuçlandı. Serum immunoglobulinlerinde IgM dışında bir düşüklük görülmedi. Serum protein elektroforezinde (SPEP) paraproteinemi ile uyumlu sonuç görülmedi. Serum serbest kappa/lambda oranı 0.84 idi. Sekonder hemolizi dışlamak amacıyla istenen antimiktobiyal serolojilerinde ve romatolojik muayenesi ve tetkiklerinde bütün sonuçlar negatifti ve. Direkt antiglobulin testi (DAT) C3d için 4+, IgG için ise negatif sonuçlandı. Periferik kandan gönderilen paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonu testi negatif sonuçlandı. Önceki kemik iliği biyopsisinde eritroid hiperplazi gösteren hiperselüler bir kemik iliği raporlanmıştı. Yüksek hemoliz belirteçleri, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi, DAT pozitifliği ve sekonder hemoliz nedenlerinin dışlanması ile beraber OİHA tanısı doğrulandı.

Hastamızın önceki değerlendirmesinde IgM aracılı OİHA tanısı koyulmuş olup belirgin bir lenfoproliferatif B hücre klonu gösterilememişti. İlk basamak tedavi olarak 4 kür ritüksimab tedavisi verilmesine rağmen tedavi yanıtı alınamamış. (Resim 1) Ardından ritüksimab-bendamustin (R-Benda) kombinasyon tedavisi uygulanan hasta 2 kür kullanımın ardından yan etkiler (bulantı, kusma, ürtiker benzeri döküntüler) nedeniyle tedavinin devamını reddetmiş. 2 kür R-Benda tedavisinin ardından yaklaşık 3 aylık süre boyunca stabil hemoglobin seviyeleri görülen hasta takiplerine devam etmemiş ancak bu sürenin ardından hemoliz belirteçlerinde ve hemoglobin düzeylerinde hızlı bir kötüleşme ile tekrar hastane başvurusu olmuş. (Resim 1) Önceki tedavilere yanıt vermeyen hasta ibrutinib tedavisine başlamış ancak yaklaşık 14 günlük kullanım sonrasında fayda görmediğini düşünerek tedaviyi bırakmış.

Hastanın tekrar eden acil başvuruları nedeniyle merkezimize ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Tekrar edilen kemik iliği biyopsisinde belirgin normoblastik matürasyon gösteren eritroid hiperplazi ve hiperselüler kemik iliği, nötrofillerde sola kayma ve %4 lenfosit oranı, aktif myelopoez ve normal megakaryositler görüldü. Kemik iliği aspiratının akım sitometrisinde klonal infiltrasyon bulgusu görülmedi. Yatış tetkiklerinde haptoglobin 0,02 g/l (0,3-2), retikülosit yüzdesi %65,41, LDH 1433 U/L (<250 U/L), soğuk agglütininler negatif, indirekt Coombs testi negatif, DAT AHG 3+, IgM 3+, IgG 0,5+, IgA -, C3d 3+, C3c -, C4 3+ görüldü. Malign hastalıklar açısından çekilen PET görüntülemede adneksiyal bölgede hipermetabolik bir lezyon görüldü. Pelvik MR görüntülemede de uyumlu olarak uterus korpus ve fundus bileşkesinde 25x18 mm boyutlarında, kontrast tutulumu olan, T1A ve T2A kesitlerde hipointens bir lezyon görüldü. Hastanın jinekolojik ileri tetkikine hastanın reddetmesi üzerine devam edilmedi. Hastaya yattığı tarihte hızlı bir şekilde patolojik klona yönelik olarak bir doz bortezomib tedavisi uygulandı. Ancak hastada şiddetli bir intravasküler hemoliz olması nedeniyle kompleman hedefleyici ajan ekulizumab tedavisine geçilmesi planlandı. Ilımlı bir yanıt alınmasına rağmen beklenen düzeyde olmaması nedeniyle tedaviye patolojik klona yönelik olarak anti-CD38 ajan daratumumab eklendi. Daratumumab tedavisinin eklenmesinin ardından ciddi şekilde klinik ve biyokimyasal düzelme elde edildi ve hemoglobin seviyesi 14 g/dL düzeyine kadar yükseldi. Ayrıca hastanın kronik hemolitik süreci nedeniyle servis takiplerinde sol alt ekstremitesinde derin ven trombozu saptandı ve hastaya antikoagülan tedavi verildi. Hastanın biyokimyasal tetkikleri normal aralıklara gelmesine rağmen retikülositozunun (%6) ve DAT pozitifliğinin devam etmesi üzerine tedaviye devam edilmektedir. Hasta asemptomatik ve normal aralıklardaki hemoglobin düzeyi ile takip edilmektedir.

**Tartışma:** OİHA heterojen bir hastalık grubu olup tedaviler farklı tiplerde değişiklik göstermektedir. Tedavi yaklaşımı hastalığa eşlik eden antikorun immünolojik özelliklerine ve hemolizin şiddetine göre şekil almaktadır. Bu nedenle doğru tipin tanınması önemlidir. IgM antikorları klasik olarak soğuk agglutinin hastalığı ve soğuk agglütinin sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Soğuk agglütinin hastalığı son sınıflamalarda lenfoproliferatif bozukluklar arasında gösterilir ve kemik iliğinde patolojik bir B-hücre klonunun hastalığın temelinde yattığı gösterilmiştir. Soğuk agglütinin sendromunda ise malignite, enfeksiyon veya otoimmün hastalıklara sekonder olarak IgM aracılı bir hemolitik anemi gelişir. Bu hastalıklarda görülen IgM antikorları termal amplitüdlerine göre azalan sıcaklıklarda aktifleşirler. Hemolizin şiddeti IgM antikorlarının titresine ve termal amplitüdlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. IgM antikorları pentamerik yapıları sayesinde eritrosit aglütinasyonuna neden olarak periferal dolaşımsal semptomlara ek olarak intravasküler ve ekstravasküler hemolize neden olurlar. IgM aracılı OİHA'de kompleman aracılı intravasküler hemoliz ve Kupffer hücrelerinin fagositozu ile karaciğerde ekstravasküler olarak gerçekleşir. Nadiren IgM antikorları sıcak tip OİHA ile de ilişkili olabilir. 49 tane IgM tip sıcak OİHA hastasının incelemesinde antikorların sıra dışı özellikleri nedeniyle monospesifik ve polispesifik DAT'ne ek olarak tetkikler gerekebileceği görülmüştür. IgM tip sıcak OİHA özellikle kötü prognoz ve tedavi direnci ile ilişkilidir. Literatürde sadece vaka raporu şeklinde görülmekte olup Tablo 3'te bu vakalar derlenmiştir. IgM tip sıcak OİHA yenidoğan döneminden ileri yaşlara kadar hastaları etkileyebilir. Görüldüğü üzere bu vakalardaki mortalite oranı diğer tip OİHA'lere göre oldukça yüksektir. Bazı hastalarda hemolitik anemi primer olarak görülmüşken bazı hastalarda ise altta yatan bir hastalığa sekonder olarak görülmüştür. Hastalar oldukça çeşitli farklı tedaviler almış olmasına rağmen bazılarında dirençli hemoliz devam etmiştir. Bazı hastalarda ise hemoliz başarılı şekilde kontrol altına alınmıştır. Bu nedenle tedaviler her hasta için özel olarak şekillendirilmelidir.

Yüksek tedavi direnci ile ilişkili bulunan IgM tip sıcak OİHA'de standart bir tedavi bulunmamaktadır. Dirençli OİHA'de son yıllarda ortaya çıkan yeni tedaviler patolojik B hücre klonunu ve kompleman yolağını hedef almaktadır. Bizim hastamız da çeşitli nedenlerle farklı tedavilere cevap vermeyen şiddetli bir hemolitik anemi ile başvurmuştu. Hastamızda intravasküler hemolizin ağırlıklı olması nedeniyle ekulizumab tedavisi, istenen düzeyde yanıt alınamaması üzerine ise patolojik klona yönelik daratumumab tedavisi ekleyerek oldukça başarılı bir yanıt aldık. Hastada ekulizumab tedavisi sonrası sebat eden LDH yüksekliği, düşük hemoglobin düzeyi, retikülositoz ve daratumumab eklendikten sonra alınan dramatik yanıt hastalığın altında yatan hemolizin birden fazla şekilde gerçekleştiğini ve sadece kompleman inhibisyonunun yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu nedenle kompleman aracılı intravasküler hemolize ek olarak patolojik B hücre/plazma hücre klonunu hedef alan tedavilerin kullanılması bu hasta grubunda faydalı olabilir. Ekulizumab ve daratumumabın soğuk agglütinin hastalarında kullanımı hakkındaki veriler vaka raporları ile sınırlıdır. IgM tip sıcak OİHA'de ise hasta sayısının çok daha az olması nedeniyle herhangi bir tedavi standardı oluşamamıştır. Vakamız literatürde ekulizumab ve daratumumab kombinasyonunun IgM sıcak tip OİHA'de beraber kullanıldığı ilk vakadır. Refrakter ve atipik OİHA hastalarında yeni standart tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Kompleman ve patolojik B/plazma hücre klonuna yönelik tedavilerin kombine edilmesi refrakter hemoliz görülen hastalarda etkili olabilir. Hastamızda görülen dramatik sonuç göz önüne alındığında benzer durumdaki hastaların tedavisi için ileride yapılacak olacak çalışmalarda yararlı olmasını ummaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün, anemi, hemoliz, immunoglobulin, direkt antiglobulin testi, daratumumab, ekulizumab, kompleman, lenfosit, plazma hücresi

**Kaynaklar**

1- Tajima, K. (2012). Autoimmune hemolytic anemia with warm-reactive immunoglobulin M antibody in multicentric Castleman disease. Annals of Hematology 2012 92:6, 92(6), 849–851. https://doi.org/10.1007/S00277-012-1626-8

2- Garatty, G. (1997). Severe Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with IgM Warm Autoantibodies Directed against Determinants on or Associated with Glycophorin A. Vox Sanguinis, 72(2), 124–130. https://doi.org/10.1159/000461976

3- Chao, M. P. (2014). Refractory warm IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia associated with Churg-Strauss Syndrome responsive to eculizumab and rituximab. American Journal of Hematology, 90(1), 78. https://doi.org/10.1002/AJH.23791

4- Fest, T. (1994). Successful response to alpha-interferon 2b in a refractory IgM autoagglutinin-mediated hemolytic anemia. Annals of Hematology, 69(3), 147–149. https://doi.org/10.1007/BF01695696/METRICS

5- Tordon, B. (2025). Rare case of warm IgM autoimmune hemolytic anemia. Transfusion, 65(9), 1756–1760. https://doi.org/10.1111/TRF.18353;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15372995;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER

6- Garg, M. (2022). A single dose of eculizumab terminated life-threatening haemolysis in idiopathic IgM-mediated warm autoimmune haemolytic anaemia: A case report. In British Journal of Haematology (Vol. 197, Issue 2, pp. e28–e31). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/bjh.18011

7- Ito, T., Tojo, N. (2019). IgM-mediated Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: An Autopsy Report. Internal Medicine, 58(7), 999–1002. https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.1291-18

8- Shinoda, K. (2010). Severe autoimmune hemolytic anemia associated with IgM warm auto-antibodies in primary Sjögren's syndrome. International Journal of Rheumatic Diseases, 13(1), 94–96. https://doi.org/10.1111/J.1756-185X.2009.01450.X;ISSUE:ISSUE:DOI

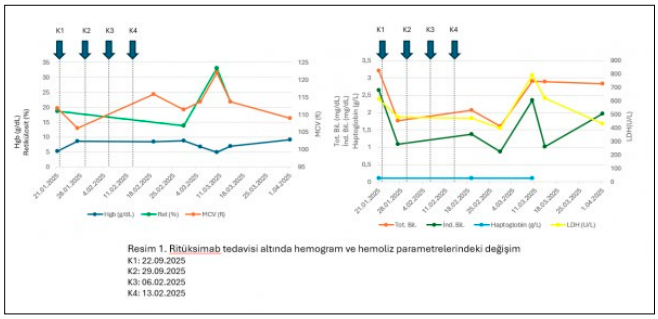
9- Wright, J. (1987). Hemolytic warm IgM autoagglutinins in autoimmune hemolytic anemia. Transfusion, 27(6), 464–467. https://doi.org/10.1046/J.1537-2995.1987.27688071695.X;WGROUP:STRING:PUBLICATION

10- Bartolmäs, T. (2010). A dual antiglobulin test for the detection of weak or nonagglutinating immunoglobulin M warm autoantibodies. Transfusion, 50(5), 1131–1134. https://doi.org/10.1111/J.1537-2995.2009.02533.X;ISSUE:ISSUE:DOI

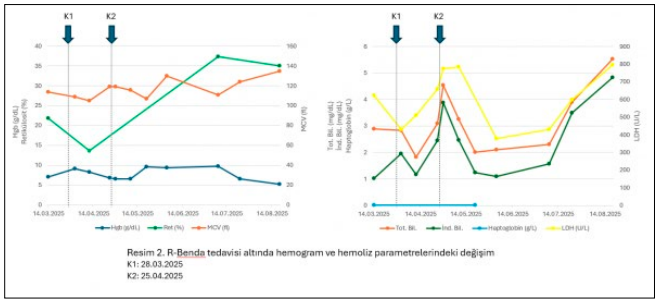
11- Friedmann, A. M. (1998). Fatal autoimmune hemolytic anemia in a child due to warm-reactive immunoglobulin M antibody. Journal of pediatric hematology/oncology, 20(5), 502–505. https://doi.org/10.1097/00043426-199809000-00020

12- Shirey, R. S. (1987). Fatal Immune Hemolytic Anemia and Hepatic Failure Associated with a Warm-Reacting IgM Autoantibody. Vox Sanguinis, 52(3), 219–222. https://doi.org/10.1159/000461652

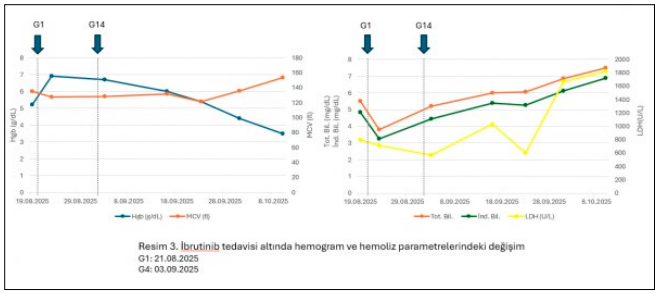
13- Takahashi, H. (2016). Fatal warm autoimmune hemolytic anemia in a child due to IgM-type autoantibodies. Pediatrics International, 58(8), 744–746. https://doi.org/10.1111/PED.12931;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER



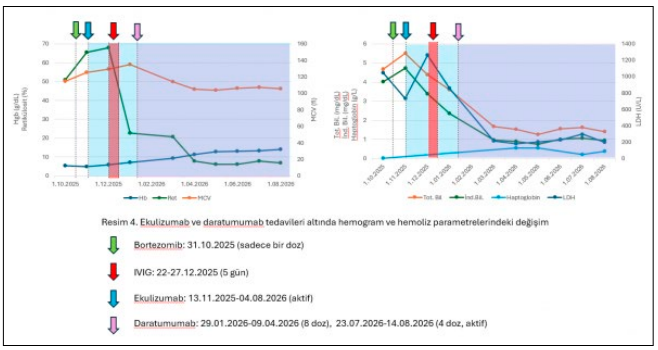

**Resim 1.** Ritüksimab tedavisi altında hemogram ve hemoliz parametrelerindeki değişim




**Resim 2.** R-Benda tedavisi altında hemogram ve hemoliz parametrelerindeki değişim




**Resim 3.** İbrutinib tedavisi altında hemogram ve hemoliz parametrelerindeki değişim




**Resim 4.** Ekulizumab ve daratumumab tedavisi ile hemogram ve hemoliz parametrelerinde elde edilen değişim

**Tablo 1.** Otoimmün Hemolitik Anemi Tipleri ve Özellikleri

| | ***Antikor Sınıfı*** | ***Antikor Hedefi*** | ***Antikor Özellikleri*** | ***Etiyoloji*** | ***Tanı*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Sıcak OİHA | IgG. IgM (nadir) | Rh antijeni, glikoforinler | Ekstravasküler hemoliz (dalak), zayıf kompleman aktivasyonu, genellikle poliklonal | Primer (idiopatik), sekonder (solid ve hematolojik maligniteler (KLL), otoimmün hastalıklar (SLE), enfeksiyonlar (HIV)) | DAT'nde anti-IgG pozitifliği, bazı vakalarda zayıf kompleman pozitifliği de görülebilir |
| Soğuk Agglütinin Hastalığı (SAH), Soğuk Agglütinin Sendromu (SAS) | IgM | Anti-I | Güçlü kompleman aktivasyonu, intravasküler (kompleman aracılı) ve ekstravasküler (karaciğer) hemoliz, genellikle monoklonal | SAH: primer düşük dereceli B-hücreli lenfoproliferatif hastalık, SAS: Lenfoproliferatif hastalıklar, paraproteinemiler, enfeksiyonlar (EBV, M.pneumoniae) | DAT'nde anti-kompleman pozitifliği (C3d), soğuk agglütinin titresi gösterilmeli, sekonder nedenler araştırılmalı |
| Paroksismal Soğuk Hemoglobinüri (PSH) | IgG (Donath-Landsteiner bifazik hemolizin) | Anti-P | +4C'de eritrosit membranına bağlanır, 37C'de hemolize yol açar, çoğunlukla kompleman ilişkili hemoliz | Enfeksiyonlar (sifiliz, viral enfeksiyonlar), lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar | Donath-Landsteiner antikorunun gösterilmesi |
| Kombine Tip OİHA | IgG, IgM | RH antijeni, anti-I | SAH ve sıcak OİHA'nin özellikleri beraber görülür | Lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaç ilişkili | Soğuk agglütinin titresinin gösterilmesi, IAT/elüasyon ile sıcak IgG antikorlarının gösterilmesi, DAT'nde C3d/IgG pozitifliği |
| Atipik OİHA | IgA, Düşük affiniteli antikorlar, IgM (sıcak reaktif) | Değişken | Sıcak reaktif IgM antikorları, DAT negatif görülebilir (düşük titre/affinite) | Lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaç ilişkili | İstisnai otoantikorların özel testlerle gösterilmesi (genişletilmiş Coombs, LISS) |
| İlaç ilişkili OİHA | IgM, IgG | Belirsiz | Değişken, ekstravasküler veya intravasküler hemoliz görülebilir | İlaç-bağımlı antikor (hapten veya immün kompleks), ilaç-bağımsız antikor (otoantikor indüksiyonu) | İlacın kesilmesi ile hemolizin ilaç ilişkili olduğunun gösterilmesi |

**Tablo 2.** Literatürde Bildirilmiş IgM Sıcak Tip OİHA Vakaları ve Özellikleri

| *Vaka Raporu* | *Yaş/ Cinsiyet* | *Tedavi(ler)* | *Sonuç* | *Ek bilgi* |
|---|---|---|---|---|
| Tajima (2012) | 50/E | R-CHOP | Remisyon | Multisentrik Castleman hastalığına sekonder |
| Garratty (1997) | 64/E | IV metilprednizolon | Exitus | metildopa kullanım öyküsü |
| Garratty (1997) | 72/K | - | Exitus | NHL ve meme kanseri öyküsü |
| Garratty (1997) | 15/E | Eritromisin/prednizon/IVIG | Remisyon | |
| Chao (2014) | 29/K | steroid/siklofosfamid direnci, ritüksimab/ekulizumab yanıtı | Remisyon | OİHA'ye eşlik eden EGPA tanısı |
| Fest (1994) | 70/K | Steroid/siklofosfamid/IVIG/ plazmaferez direnci, alfa-interferon 2b yanıtı | Remisyon | Komorbid hastalık yok |
| Tordon (2025) | 19/E | Steroid/ritüksimab | Remisyon | Renal nakil ve post-transplant LPH öyküsü, azatioprin/ takrolimus/prednizon ile immünosupresyon öyküsü |
| Garg (2022) | 58/E | Ritüksimab/MMF/IVIG/ekulizumab | Remisyon | Komorbid hastalık yok. Tek doz ekulizumab ve ardından ritüksimab ve MMF ile kalıcı yanıt |
| Ito (2019) | 79/E | Steroid/plazmaferez/ hemodiyafiltrasyon/ritüksimab | Exitus | Sjögren Sendromu'na sekonder |
| Shinoda (2010) | 61/K | Steroid | Remisyon | Sjögren Sendromu'na sekonder |
| Freedman (1987) | 49/E | Steroid/plazmaferez | Exitus | Tedavi edilmemiş AF ve poliartrit öyküsü, otopside altta yatan SLE tanısı |
| Bartolmas (2010) | 39/E | Steroid/azatioprin direnci, steroid/ siklofosfamid yanıtı | Remisyon | Yanlış SAH tanısı |
| Friedmann (1998) | 9/K | Steroid/tam kan değişimi/ siklofosfamid/MMF/Siklosporin A | Exitus | Evans sendromu öyküsü, sepsis ilişkili mortalite |
| Shirey (1987) | 22/K | Steroid | Exitus | sOİHA öyküsü. İntrahepatik eritrosit agglütinasyonu nedeniyle hepatik koma |
| Takahashi (2016) | 11/E | Steroid | Exitus | Aspirasyona bağlı solunum yetmezliği ve takip eden kardiyak arrest |

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-008** **Referans Numarası: 457**

## ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İZOLE EKSTRAMEDÜLLER RELAPS GELİŞEN T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: BİR OLGU SUNUMU

**Müfide Okay Özgeyik[1,2], Mustafa Çabuk[1,2], Galiya Almabekova[1,2], Fatih Demirkan[1,3], Melek Doğan Kapan[2], Mürüvvet Gülbağı[2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[1,2], Mustafa Çetin[1,2]**

*[1]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
*[2]Medstar Antalya Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi*
*[3]Memorial Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü*

**Giriş:** T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), erişkinlerde agresif seyirli bir hematolojik malignitedir. Yüksek riskli hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT), uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilen önemli bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, allo-HSCT sonrası relaps gelişmesi kötü prognozla ilişkilidir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır (1). Allo-HSCT sonrası relaps gelişen hastalarda donör lenfosit infüzyonu, salvage kemoterapi, hedefe yönelik/hücresel tedaviler ve seçilmiş hastalarda ikinci bir allo-HSCT gündeme gelebilmektedir. Buna karşılık, ilk allo-HSCT sonrasında otolog hematopoietik kök hücre naklinin kullanımı standart bir yaklaşım değildir. Burada, ilk allo-HSCT'den yaklaşık 6 yıl sonra tam donör kimerizmi ve negatif kemik iliği ile izole ekstramedüller T-ALL relapsı gelişen ve salvage tedavi sonrasında otolog HSCT ile konsolide edilen erişkin bir hastayı sunuyoruz.

**Olgu sunumu:** 39 yaşında erkek hasta, başlangıçta ciddi anemi (Hb: 2 g/dL), trombositopeni (16.000/µL) ve belirgin lökositoz (WBC: 209.000/µL) ile başvurdu. ALT düzeyi 1400 U/L idi. Hastanın başvuru sırasında görme bulanıklığı şikâyeti mevcuttu. Periferik kan akım sitometrisinde %54 oranında blast saptandı. Kemik iliği incelemesi T-hücreli akut lenfoblastik lösemi ile uyumlu bulundu. BCR:ABL1 p190 ve p210 negatifti. Sitogenetik incelemede normal karyotip saptandı. Santral sinir sistemi tutulumu gösterilemedi. Başvuru sırasındaki belirgin hiperlökositoz ve görme semptomları nedeniyle lökostaz/hiperviskozite ilişkili komplikasyon açısından plazma değişimi uygulandı. Hastaya intratekal metotreksat, sitarabin ve deksametazon ile santral sinir sistemi profilaksisi uygulandı ve ardından Hyper-CVAD protokolü ile tedavi başlandı. İlk kür sonunda tam hematolojik yanıt elde edildi ve toplam 5 kür tedavi uygulandı. Hasta 23 Ocak 2020 tarihinde ilk tam remisyonda allo-HSCT'ye alındı. Kardeş donörün 5/10 HLA uyumlu olması nedeniyle, TÜRKÖK aracılığıyla tam HLA uyumlu akraba dışı donör belirlendi. hazırlama rejimi busulfan, fludarabin, metotreksat ve siklofosfamid/mesna içermekteydi. GVHD profilaksisi siklosporin ve mikofenolat mofetil ile gerçekleştirildi. Toplam 5,27 × $10^6$ CD34+ hücre/kg infüze edildi. Nötrofil engraftmanı +14. günde, trombosit engraftmanı ise +16. günde gerçekleşti. Nakil sonrası uzun dönem takipte hastanın donör kimerizmi %96–100 arasında seyretti ve yaklaşık 6 yıl boyunca klinik olarak hastalık kontrolü sağlandı.

İlk allo-HSCT'den yaklaşık 6 yıl sonra hasta sağ ayak ve ayak bileğinde şişlik nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenede sağ inguinal bölgede lenfadenopati saptandı. PET/BT'de sağ paraaortik yerleşimli, iliak zincir boyunca inferiora doğru pelvise uzanan; sağ psoas ve iliakus kaslarına ve sağ pelvik yan duvara infiltrasyon gösteren, vasküler yapıları çevreleyen ve sağ üreter ile distal bölümde yağ planı ayırt edilemeyen, mesane ve kolonu sola iten yaklaşık 14 × 7 cm boyutunda, SUVmax 9,4 olan sınırları belirsiz kitle lezyonu saptandı. Ayrıca sol supraklaviküler ve sol üst paratrakeal lenf nodlarında metabolik aktivite artışı mevcuttu (şekil 1). Sol supraklaviküler lenf nodunun eksizyonel biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede tümör hücreleri CD3, CD5 ve TdT pozitif; PAX5, CD20, CD10 ve CD23 negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi %98, BCL-6 negatif ve BCL-2 pozitif olarak saptandı. Bulgular T-ALL infiltrasyonu ile uyumlu bulundu. Bakılan GATA3 pozitif, CD30 pozitif olarak saptandı. Kemik iliği biyopsisinde lösemik infiltrasyon saptanmadı. Aynı dönemde donör kimerizmi %100 olarak bulundu.

Bu bulgular ile hasta, tam donör kimerizmi ve kemik iliği negatifliği eşliğinde izole ekstramedüller T-ALL relapsı olarak değerlendirildi. Relaps tedavisi amacıyla brentuksimab içeren CHEP protokolü başlandı. İki kür tedavi sonrasında yapılan PET/BT'de tam metabolik yanıt elde edildi (Resim 1). İkinci kür sonrasında G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu gerçekleştirildi ve toplam 22 × $10^6$ CD34+ hücre/kg otolog hematopoietik kök hücre toplandı.

Toplam 4 kür salvage tedavisi sonrasında hastanın tam metabolik yanıtı devam etti (Resim 2). Tam yanıtın sağlanmasının ardından, tiotepa içeren hazırlama rejimi kullanılarak (TEAM) otolog hematopoietik kök hücre nakli (11 × $10^6$ CD34+ hücre/kg verildi) gerçekleştirildi. Nakil sonrasında 100. gün değerlendirmesi için hasta takip edilmektedir.

**Tartışma:** Bu olgunun en dikkat çekici özelliği, relapsın kemik iliğinde değil, ekstramedüller bölgede ortaya çıkması ve relaps sırasında donör kimerizminin %100 olarak korunmuş olmasıdır. Allo-HSCT sonrası graft versus lösemi etkisinin kemik iliği ve ekstrameduller kompartmanlarda biyolojisinin farklılığından dolayı relaps olabilir (2). Allo-HSCT sonrası relaps gelişen T-ALL hastalarında tedavi stratejisi standart değildir, vaka bazında örnekler bulunmaktadır (3). Güncel yaklaşım hastanın performansı, relapsın zamanlaması ve lokalizasyonu, hastalık yükü, MRD/kimerizm durumu, önceki nakil komplikasyonları ve uygulanabilecek immünoterapilere göre bireyselleştirilmektedir (4,5).

Bu hastada relapsın ilk allo-HSCT'den yaklaşık 6 yıl sonra ortaya çıkması, kemik iliğinin negatif olması, tam donör kimerizminin korunması ve salvage tedavi ile tam metabolik yanıt elde edilmesi, tedavi kararında önemli faktörler olmuştur. İkinci bir allo-HSCT düşünülebilecek olmakla birlikte, daha önce allo-HSCT geçirmiş ve uzun süreli tam donör kimerizmi bulunan bir hastada ikinci allojenik nakil; artmış GVHD, enfeksiyon ve transplant ilişkili mortalite gibi riskleri beraberinde getirebilir (5). Bu nedenle, hastalık yükünün salvage tedavi ile tamamen kontrol altına alınmasının ardından otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon, bu seçilmiş hastada alternatif bir strateji olarak tercih edilmiştir.

T-ALL'de otolog HSCT'nin rolü günümüzde sınırlıdır ve özellikle allo-HSCT sonrası relaps bağlamındaki kanıtlar oldukça kısıtlıdır. Güncel literatürde allo-HSCT sonrası relaps için hücresel tedaviler ve ikinci allo-HSCT daha fazla çalışılmıştır; T-ALL'de CD7 hedefli CAR-T yaklaşımlarının ardından allo-HSCT ile konsolidasyon da araştırılmaktadır (5).

Sonuç olarak, bu olgu, ilk allo-HSCT'den uzun yıllar sonra gelişen izole ekstramedüller T-ALL relapsında, tam donör kimerizmi ve negatif kemik

iliği varlığında salvage tedavi sonrası otolog HSCT'nin uygulanabilir bir konsolidasyon stratejisi olabileceğini göstermektedir.

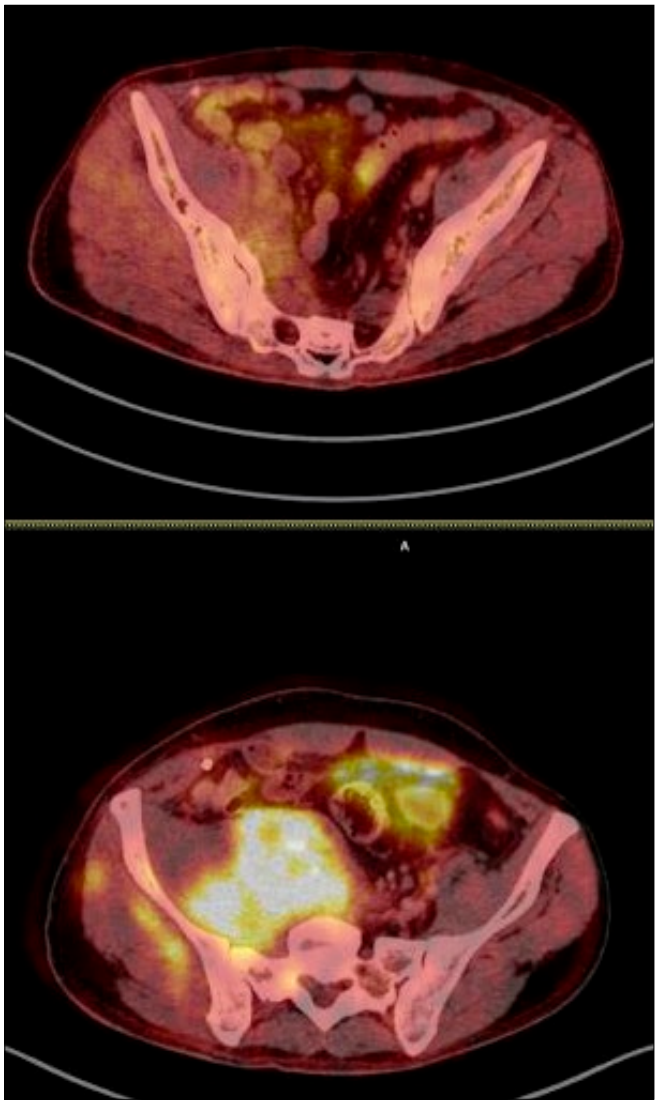
Özellikle geç relaps, ekstramedüller hastalık, tam metabolik yanıt ve korunmuş donör kimerizmi gibi özellikler, tedavi seçiminin bireyselleştirilmesinde önemli olabilir.

Bununla birlikte, allo-HSCT sonrası otolog HSCT'nin T-ALL'deki rolünün belirlenebilmesi için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.

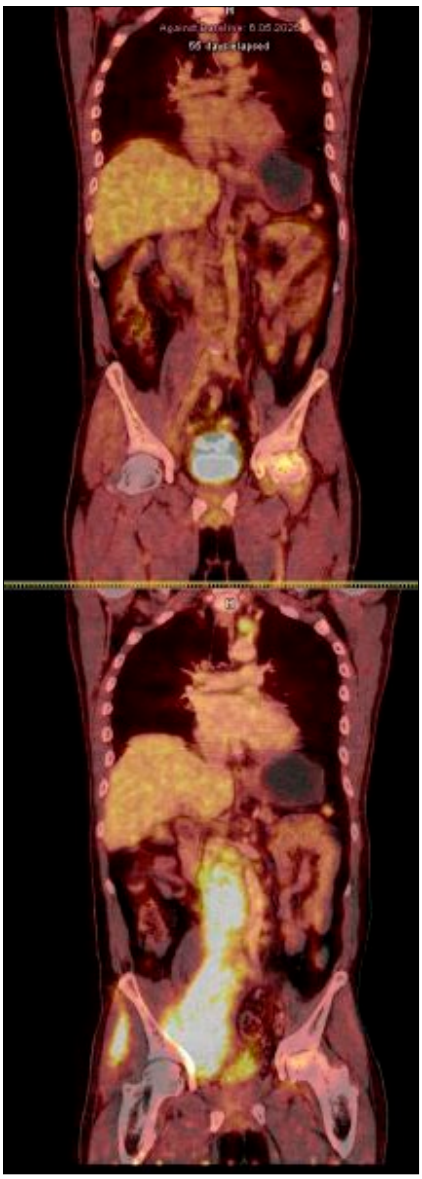
**Anahtar kelimeler:** T-cell acute lymphoblastic leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, isolated extramedullary relapse, autologous stem cell transplantation, complete donor chimerism, brentuximab

**Kaynaklar**

1. Shem-Tov N, et al. Isolated Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(7):1092-1099.
2. Simio C, Vatteroni A, Grandi C. Extramedullary Escape in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) After Allogeneic Transplantation: A Practical Guide to Diagnosis and Management. Lymphatics. 2026; 4(2):25.
3. Pack HS, et al. Unusual isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in the breast despite complete donor hematopoietic chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Korean J Intern Med. 2018;33(1):218-220.
4. Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;24:1137-1140.
5. Varadarajan I, Pierce E, Scheuing L, Morris A, El Chaer F, Keng M. Post-Hematopoietic Cell Transplantation Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Challenges and Future Directions. Onco Targets Ther. 2023 Jan 14;16:1-16.



**Resim 2.** Tedavi öncesi ve 4 kür kurtarma tedavisi sonrası PET BT görüntüsü.



**Resim 1.** Tedavi öncesi ve 2 kür kurtarma tedavisi sonrası PET BT görüntüsü.

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-009** **Referans Numarası: 477**

### KEMİK İLİĞİNDE FİBROZİSİ OLAN HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME (NGS) SONUÇLARININ KLİNİK YAKLAŞIMA ETKİSİ

**Selim Talha Şahiner[1], Osman İnan[1], Ferda Can[2]**

*[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

**Amaç:** Kemik iliği fibrozisi, heterojen nedenlerle gelişen ve altta yatan hastalığın biyolojik davranışını, prognozunu ve yönetimini etkileyen bir bulgudur. Bu çalışmada, kemik iliğinde fibrozis saptanan miyelofibrozis (MF) hastalarında yeni nesil dizileme (NGS) bulgularının tanısal değerlendirme, prognostik risk sınıflaması ve tedavi kararlarına katkısının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif, gözlemsel kohort çalışmasına Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde MF tanısıyla takip edilen 85 erişkin hasta dâhil edildi. Demografik, klinik, laboratuvar, kemik iliği, sitogenetik ve moleküler veriler hastane kayıtlarından elde edildi. Hastalar primer MF (n=23) ve sekonder MF (n=62) olarak gruplandırıldı. JAK2 (Janus Kinaz 2), CALR (Kalretikülin) ve MPL sürücü mutasyonları ile NGS'de saptanan ek mutasyonlar incelendi. Prognostik değerlendirmede DIPSS-plus (Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi), MIPSS70+ v2.0 (Moleküler Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi), GIPSS (Genetik Uluslararası

Prognostik Skorlama Sistemi) ve MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Prognostic Model) sistemleri kullanıldı. Tedavi basamakları, blastik transformasyon ve mortalite değerlendirildi.

**Bulgular:** Primer MF grubunda sekonder MF grubuna göre konstitüsyonel semptom sıklığı, MPN10 (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) ürik asit düzeyi, dalak boyutu ve periferik blast oranı daha yüksek; hemoglobin ve trombosit düzeyleri daha düşüktü (tümü p<0,05). Sürücü mutasyonların dağılımı gruplar arasında benzerken, SRSF2 mutasyonu primer MF'de daha sıktı (%13,0'a karşı %0; p=0,018). DIPSS-plus ile MIPSS70+ v2.0 ikili risk sınıflamaları 12 hastada (%14,1) farklılık gösterdi. DIPSS-plus Orta-1 grubundaki dokuz hasta MIPSS70+ v2.0'a göre yüksek, Orta-2 grubundaki üç hasta orta riskli sınıflandırıldı (Şekil 1). MIPSS70+ v2.0 yüksek risk grubunda ASXL1 ve SRSF2 mutasyonları, ikinci basamak tedavi gereksinimi ve mortalite daha yüksekti. Hastaların 59'u (%69,4) birinci, 11'i (%12,9) ikinci basamak tedavi aldı. İzlemde yedi hasta (%8,2) öldü; beş ölüm tromboembolik olaylara, iki ölüm hastalık progresyonuna bağlıydı.

**Sonuç:** Primer MF, sekonder MF'ye göre daha olumsuz klinik özelliklerle ilişkiliydi. Klinik risk skorları ile moleküler ve sitogenetik verileri içeren MIPSS70+ v2.0 arasındaki farklılıklar, NGS'nin bazı hastalarda ek prognostik bilgi sağladığını gösterdi. NGS sonuçlarının klinik ve sitogenetik verilerle birlikte değerlendirilmesi, yüksek riskli hastaların belirlenmesine ve bireyselleştirilmiş izlem ve tedavinin planlanmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Miyelofibrozis, Yeni Nesil Dizileme, Miyeloproliferatif Neoplaziler, Sürücü Mutasyonlar, Prognostik Risk Sınıflaması.

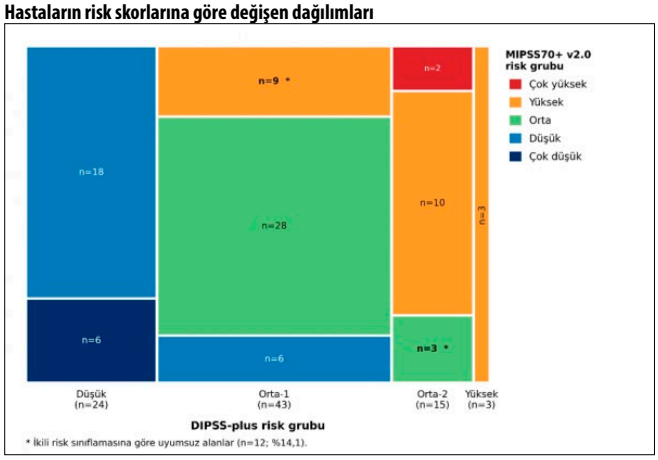
**Kaynaklar**

Hernández-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya JM, Martínez-López J, et al. Prognostic risk models for transplant decision-making in myelofibrosis. Ann Hematol. 2018 May;97(5):813-820. doi: 10.1007/s00277-018-3240-x. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29396714.

Mora B, Bucelli C, Cattaneo D, Bellani V, Versino F, Barbullushi K, et al. Prognostic and Predictive Models in Myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2024 Oct;19(5):223-235. doi: 10.1007/s11899-024-00739-6. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39179882; PMCID: PMC11416430.

Kirito K, Choi CW, Hein T, Hou HA, Jung CW, et al. Clinical Practice Recommendations for Myelofibrosis Management in the Asia-Pacific Region: The APAC-MF Alliance. JCO Oncol Pract. 2026 May;22(5):821-833. doi: 10.1200/OP-24-00916. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40674679; PMCID: PMC13185719.

**Hastaların risk skorlarına göre değişen dağılımları**




■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-011** **Referans Numarası: 331**

## WOLMAN HASTALIĞINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ, 2 OLGU SUNUMU: 28 AYLIK BAŞARILI İZLEM VE ERKEN DÖNEM HAPLOİDENTİK NAKİL DENEYİMİ

**Suleimen Zhumatayev[1], Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1], Mehmet Cihan Balcı[2], Dilek Güneş[2], Meryem Karaca[2], Koray Yalçın[3], Gülsün Karasu[3], Akif Yeşilipek[1,3]**

*[1]Medicalpark Pendik Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Bölümü, İstanbul*
*[3]Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*

**Giriş:** Wolman hastalığı, lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliği sonucu gelişen, erken infantil dönemde mortal seyreden nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Enzim replasman tedavisi (ERT) sağkalımı artırmakla birlikte bazı hastalarda metabolik düzelme ve klinik iyileşme yetersiz kalmaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), donör kaynaklı enzim üretimi sağlayarak potansiyel küratif bir tedavi seçeneğidir; ancak literatürde bildirilen olgu sayısı oldukça sınırlıdır ve özellikle uzun dönemde başarılı transplant sonuçlarına ilişkin veriler son derece azdır. Bu çalışmada, iki Wolman hastasının HKHN sonrası erken ve uzun dönem sonuçlarını sunmayı amaçladık. İlk olgu, 28 aylık sorunsuz izlem, tam donör kimerizmi ve metabolik düzelmenin kalıcı olduğunu göstermesi açısından dikkat çekicidir.

**Olgu 1:** 29 aylık erkek hasta, homozigot **LIPA** mutasyonu ve ciddi LAL eksikliği (<0.03 nmol/punch/h) nedeniyle 6 aylıkken yüksek doz sebelipaz alfa tedavisine başlanmıştı. Yüksek doz enzim tedavisine rağmen hepatosplenomegali, malabsorpsiyon, hipertrigliseridemi ve büyüme geriliği devam etmişti. Nakil öncesi değerlendirmede hafif karaciğer enzimi yüksekliği ve malnütrisyon saptandı. Hastaya tam uyumlu (6/6 HLA) annesinden kemik iliği kaynaklı hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Hazırlama rejimi treosulfan (42 g/m$^2$, −6 ila −4 günler arası), fludarabin (150 mg/m$^2$, −6 ila −2 günler arası), thiotepa (10 mg/kg, −2.gün) ve antitimosit globulin (ATG, toplam 20 mg/kg, −6 ila −5) kombinasyonundan oluştu. TNC:6 x 10$^8$/kg, CD34: 8,3 x 10$^6$/kg hücre içeren 100 ml kök hücre ürünü verildi. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde takrolimus ve düşük doz metotreksat (+1. ve +3. günler) kullanıldı. Destek tedavisi kapsamında yoğun beslenme desteği ve standart antimikrobiyal profilaksi uygulandı. Transplantasyon sürecinde nakle bağlı toksisite, organ yetmezliği veya ciddi enfeksiyöz komplikasyon gelişmedi. Nötrofil ve trombosit engraftmanı +14. günde gerçekleşti. Donör kimerizmi +60. günde %100'e ulaştı ve takiplerde tam donör olarak devam etti. LAL enzim aktivitesi üçüncü ayda normale döndü. Nakil öncesi ve sonrasında 6 ay haftalık enzim tedavisine devam edildi. Trigliserid, kolesterol ve karaciğer fonksiyon testleri normale geldi. Nakil sonrası 16. ayda gelişen evre 2 kronik cilt GVHH, takrolimus tedavisi ile başarılı şekilde kontrol altına alındı. Hasta, nakil sonrası 28 aylık izleminde tam donör kimerizmi ve metabolik düzelmesini koruyarak sağlıklı klinik seyrini sürdürmektedir.

**Olgu 2:** 3 aylık erkek hasta, homozigot LIPA mutasyonu ile doğrulanmış Wolman hastalığı tanısı ile enzim replasman tedavisi (ERT) başlanmış, hastalığın erken dönemde hızlı ve ilerleyici seyri nedeniyle hematopoietik kök hücre nakli için bölümümüze yönlendirilmişti. Hastaya, 5/10 HLA uyumlu babadan kemik iliği kaynaklı haploidentik HKHN yapıldı. Hazırlama rejimi olarak treosulfan (42 g/m$^2$, −6 ila −4 günler arası), fludarabin (150 mg/m$^2$, −6 ila −2 günler arası), thiotepa (5 mg/kg, −2.gün) ve antitimosit globulin (ATG, toplam 20 mg/kg, −3 ila −2 günleri) verildi. TNC: 22,9 x 10$^8$/kg, CD34: 9,2 x 10$^6$/kg hücre içeren 50 ml kök hücre ürünü verildi. GVHH profilaksisinde takrolimus, düşük doz metotreksat (+1, +3 ve +6. günler) ve mikofenolat mofetil (MMF) uygulandı. VOD profilaksisi açısından Defibrotide 25 mg/kg/gün verildi (-7 ve +25 günler arasında). Transplantasyon süreci sorunsuz geçti; ciddi toksisite, organ disfonksiyonu veya ciddi enfeksiyöz komplikasyon gözlenmedi. Nötrofil engraftmanı +12.günde ve trombosit engraftmanı +15. günde gerçekleşti. Nakil sonrası +14. günden başlayıp 2 hafta süreliğine evre 2 cilt akut GVHH nedeniyle metilprednizolon kullanıldı. Donör kimerizmi nakil sonrası 1.ayda %99 olarak sonuçlandı. Nakil öncesi ve sonrasında halen haftalık enzim tedavisine devam edilmektedir. Takipte LAL enzim aktivitesi, ferritin ve kolesterol değerlerinde pozitif değişiklikler görüldü. Hasta, nakil sonrası 3. ay kontrolünde klinik olarak stabil olup ayaktan izlenmektedir. Hastaların HKHN öncesi ve sonrası klinik ve metabolik parametrelerindeki değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Sonuç:** Hematopoietik kök hücre nakli, Wolman hastalığında donör kaynaklı enzim üretimi sağlayarak metabolik düzelme ve uzun dönem

hastalık kontrolü sağlayabilecek potansiyel küratif bir tedavi seçeneğidir. Sunulan iki olguda farklı donör tipleriyle gerçekleştirilen HKHN sonuçlarının başarılı olduğunu görüyoruz. Wolman hastalığında HKHN deneyiminin halen oldukça sınırlı olduğu göz önüne alındığında, özellikle ilk olgumuzun uzun dönem izlem sonuçlarıyla mevcut literatüre değerli katkı sağlayacağına inanıyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Wolman hastalığı, kemik iliği nakli, enzim tedavisi, haploidentik, nadir hastalıklar

**Tablo 1.** HKHN öncesi ve sonrası klinik ve metabolik parametreler

| | Olgu 1 | | | Olgu 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nakil öncesi | Nakil sonrası (28 ay) | Δ (%)* | Nakil öncesi | Nakil sonrası (3 ay) | Δ (%)* |
| **LAL enzim** *(nmol/punch/h)* | <0.03 | 4.73 | ↑ | <0.03 | 0,46 | ↑ |
| **Ağırlık** *(kg)* | 10 | 16.2 | *+62.0* | 3.75 | 4.3 | *+14.7* |
| **Boy** *(cm)* | 78 | 91 | *+16.7* | 55 | 58 | *+5.5* |
| **Trigliserit** *(mg/dL)* | 223 | 84 | *−62.3* | 111 | 107 | *−3.6* |
| **Kolesterol** *(mg/dL)* | 203 | 161 | *−20.7* | 188 | 237 | *+26.1* |
| **HDL-Kolesterol** *(mg/dL)* | 28 | 29 | *+3.6* | 23 | 42 | *+82.6* |
| **Ferritin** *(ng/ml)* | 162 | 57 | *−64.8* | 374 | 203 | *−45.7* |

**Δ (%) = [(Nakil sonrası − Nakil öncesi) / Nakil öncesi] × 100*

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-012** **Referans Numarası: 278**

### NADİR BİR KALITSAL TROMBOSİTOPENİ: MAKROTROMBOSİTOPENİ VE STOMATOSİTOZ BİRLİKTELİĞİ İLE TANI KONULAN, HOMOZİGOT ABCG8 VARYANTI SAPTANAN SİTOSTEROLEMİ OLGUSU

Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Özgür Mehtap[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

[1]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

**Giriş:** Sitosterolemi, fitosterol (bitkisel kaynaklı sterol) düzeylerinin artışı ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın genetik temelini ABCG5/ABCG8 genlerindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar oluşturmaktadır (1).

ABCG5/ABCG8 genleri, intestinal fitosterol emilimini sınırlayan ve biliyer atılımını sağlayan sterol taşıyıcılarını kodlar. Bu genlerdeki patojenik varyantlar, fitosterollerin plazmada birikimine ve sitosterolemi gelişimine yol açar (2).

Nadir görülen bu hastalıkta erken başlangıçlı koroner arter hastalığı ve ölüm, hemolitik anemi, makrotrombositopeni, stomatositoz, splenomegali, adrenal disfonksiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve siroz görülebilmektedir (1).

**Amaç:** Bu olgu sunumunda, kronik trombositopeni ile birlikte periferik yaymada dev trombosit ve stomatositlerin saptandığı bir hastada, homozigot ABCG8 varyantı ile desteklenen sitosterolemi tanısına dikkat çekilmesi ve açıklanamayan makrotrombositopeni olgularında sitosteroleminin ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmasının vurgulanması amaçlanmıştır.

**Olgu:** Yirmi dört yaşında kadın hasta, anemi ve trombositopeni ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın önceki laboratuvar sonuçları incelendiğinde, trombositopeninin bilinen en az dört yıldır devam ettiği görüldü. Özgeçmişinde belirgin bir kanama öyküsü bulunmuyordu. Menstrüel kanamalarının uzamış veya aşırı olmadığı, daha önce cerrahi operasyon geçirmediği öğrenildi.

Hematoloji başvurusunda hemoglobin 10,7 g/dL, hematokrit %34,6, MCV 83,6 fL ve trombosit sayısı $84\times10^3$/μL olup diğer hemogram parametreleri normaldi. Demir 31,4 μg/dL, total demir bağlama kapasitesi 440 μg/dL, transferrin satürasyonu %7,1 ve ferritin 10,5 μg/L olarak saptandı; vitamin B12 ve folat düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın hemoliz tetkikleri negatif saptandı.

Fizik muayenede lenfadenopati veya splenomegali saptanmadı ve Traube alanı açıktı. Hastanın anemisi öncelikle demir eksikliği anemisi şeklinde değerlendirildi ve oral demir replasman tedavisi başlandı.

Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve belirgin stomatositoz dikkati çekerken, trombosit morfolojisinde dev trombositler izlendi. Periferik yaymada trombosit sayısı yaklaşık $110\times10^3$/μL olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Trombositopeni etiyolojisine yönelik incelemelerde enfeksiyöz ve otoimmün nedenlere ilişkin testler negatif saptandı. Lipid profilinde belirgin hiperlipidemi izlenmezken yalnızca LDL-kolesterol düzeyinde hafif artış mevcuttu.Trombosit agregasyon tetkikinde trombosit fonksiyon defekti ile uyumlu bulgu saptanmadı. Abdominal ultrasonografide dalak boyutu normal olarak değerlendirildi.

Aile öyküsünde anne ve baba arasında akraba evliliği bulunduğu, hastanın üç kız kardeşten biri olduğu ve ablasının da uzun süre idiyopatik trombositopeni ön tanısıyla takip edildiği öğrenildi. Hastadaki persistan trombositopeni, periferik yaymada dev trombositlerin varlığı, stomatositoz ve benzer aile öyküsü birlikte değerlendirilerek kalıtsal trombositopeni açısından genetik inceleme planlandı.

Yeni nesil dizileme (NGS) analizinde ABCG8 geninin 3. ekzonunda c.192G>A (p.Trp64Ter) varyantı homozigot olarak saptandı ve varyant olası patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın hematolojik fenotipi ve moleküler bulguları değerlendirildiğinde sitosterolemi tanısı konuldu. Tanının biyokimyasal olarak desteklenmesi amacıyla plazma fitosterol düzeylerinin ölçülmesi planlandı; ancak bu analiz merkezimizde çalışılmadığından gerçekleştirilemedi.

**Tartışma:** Sitosterolemi, ABCG5/ABCG8 genlerindeki patojenik varyantlar sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır (3). Klinik spektrum heterojen olup stomatositoz, hemolitik anemi ve makrotrombositopeni, hastalığın karakteristik hematolojik bulguları arasında yer almakta ve bazı hastalarda ilk veya tek klinik bulgu olabilmektedir (4).

Sitosterolemide eritrosit ve trombosit membranlarında artmış fitosterol birikiminin hücre membran yapısı ve fonksiyonunu bozarak eritrositlerde stomatositoz ve hemolize, trombositlerde ise dev trombosit oluşumu, trombositopeni ve fonksiyonel bozukluklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (3,4). Stomatositoz ve makrotrombositopeninin birlikteliği, özellikle kronik ve açıklanamayan trombositopenisi bulunan hastalarda sitosterolemi açısından önemli bir morfolojik ipucu olarak kabul edilmektedir (4).

Geniş kapsamlı bir derlemede hemolitik anemi ve makrotrombositopeni gibi hematolojik anomalilerin hastaların yaklaşık %25–35'inde görülebileceği bildirilmiştir (5). ABCG8 mutasyonu bulunan sitosterolemi olgularını değerlendiren güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde ise anemi prevalansı %6,8 olarak hesaplanmış; trombositopeni ve stomatositozun sıklıkla eşlik ettiği gösterilmiştir (2).

Sitosterolemili hastalar, özellikle trombositopeninin ön planda olduğu durumlarda immün trombositopeni olarak yanlış sınıflandırılabilmektedir. Bu durum gereksiz immünsüpresif tedavilere ve bazı olgularda splenektomiye kadar uzanan girişimlere yol açabilmektedir (5). Bu nedenle persistan trombositopenisi olan hastalarda periferik yaymanın dikkatle değerlendirilmesi; dev trombositlere stomatositozun eşlik ettiği durumlarda kalıtsal trombositopenilerin ve özellikle sitosteroleminin ayırıcı tanıya dahil edilmesi önemlidir.

Olgumuzda trombositopeninin bilinen en az dört yıldır mevcut olması, belirgin kanama öyküsünün bulunmaması, periferik yaymada dev trombositler ve stomatositlerin birlikte izlenmesi, anne-baba arasında akraba evliliğinin bulunması ve kardeşte de açıklanamayan trombositopeni öyküsünün olması kalıtsal bir trombositopeniyi düşündürmüştür. NGS'de ABCG8 geninde homozigot c.192G>A (p.Trp64Ter) varyantının saptanması, klinik ve hematolojik fenotiple birlikte değerlendirildiğinde sitosterolemi açısından güçlü moleküler destek sağlamıştır.

Sitosterolemide konvansiyonel lipid profili tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Plazma kolesterol düzeyi normal olabileceği gibi belirgin derecede yüksek de olabilir ve karakteristik hematolojik fenotip normal kolesterol düzeylerinde dahi görülebilir (4). Bu nedenle olgumuzda total kolesterol düzeyinin normal sınırlarda, LDL-kolesterol düzeyinin ise yalnızca hafif yüksek olması sitosterolemi olasılığını dışlamamaktadır. Olgumuzda plazma fitosterol düzeylerinin merkezimizde çalışılamamış olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır.

**Sonuç:** Kronik trombositopeni ile birlikte periferik yaymada dev trombosit ve stomatositlerin saptanması, sitosterolemi açısından önemli bir tanısal ipucudur. Özellikle aile öyküsü bulunan ve sekonder trombositopeni nedenleri dışlanan olgularda, rutin lipid profili normal olsa dahi sitosterolemi ayırıcı tanıda düşünülmeli ve ABCG5/ABCG8 genetik incelemesi planlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Sitosterolemi; ABCG8; makrotrombositopeni; stomatositoz;

**Kaynaklar**

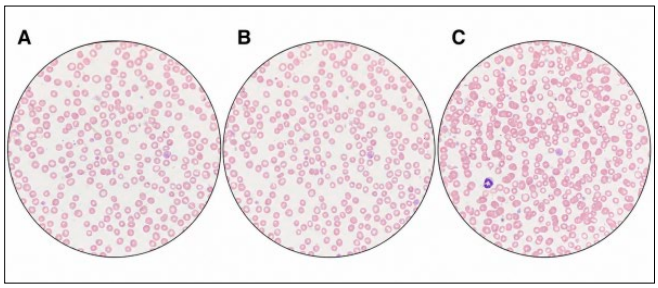
1-Williams K, Segard A, Graf GA. Sitosterolemia: Twenty Years of Discovery of the Function of ABCG5ABCG8. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2641. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/ijms22052641

2-Parekh D, Bassir A, Desai D, Ashok Kumar P, Ghimire K. A systematic review of ABCG8 mutation and sitosterolemia. Am J Blood Res. 2025;15(3):40-46. Published 2025 Jun 15. doi:10.62347/PJQO4776

3- Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21(1):7-14. doi:10.6065/apem.2016.21.1.7

4- Rees DC, Iolascon A, Carella M, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. Br J Haematol. 2005;130(2):297-309. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05599.x

5- Bastida JM, Girós ML, Benito R, Janusz K, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. Curr Med Chem. 2019;26(37):6766-6775. doi:10.2174/0929867325666180705145900




**Şekil 1.** Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve belirgin stomatositoz dikkati çekerken, trombosit morfolojisinde dev trombositler izlendi.

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-013** **Referans Numarası: 337**

### ÇOKLU SIRA TEDAVİ DİRENÇLİ LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZDA MEK İNHİBİTÖRÜ DENEYİMİ

**Behram Boz[1], Ali Ahadzade[1,2], Umut Yılmaz[1,2], Tuğrul Elverdi[1,2], Ayşe Salihoğlu[1,2], Ahmet Emre Eşkazan[1,2], Muhlis Cem Ar[1,2], Deniz Özmen İbiş[1,2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Langerhans hücreli histiositoz (LHH), CD1a ve CD207 (Langerin) pozitif miyeloid dendritik hücrelerin neoplastik proliferasyonu ile karakterize, nadir görülen inflamatuvar miyeloid bir neoplazidir. En sık kemik ve deriyi tutmakla birlikte akciğer, kemik iliği, karaciğer, dalak, hipofiz ve santral sinir sistemi gibi birçok organı etkileyerek multisistem hastalık şeklinde seyredebilir. Patogenezinde MAPK sinyal yolağının aktivasyonu temel rol oynamakta olup olguların yarısından fazlasında BRAF V600E mutasyonu saptanmaktadır. Hastalığın klinik seyri ve tedavi yaklaşımı, tutulan organlara ve hastalığın yaygınlığına göre değişmektedir.

**Olgu:** Yaklaşık 3–3,5 yıldır aksiller, inguinal/cruris bölgelerinde ve saçlı deride tekrarlayan papüler-foliküler, zaman zaman akıntılı deri lezyonları bulunan hasta, Ağustos 2024'te ateş ve kilo kaybı nedeniyle dış merkeze başvuruyor. Yapılan değerlendirmelerde akciğerde nodüler lezyonlar saptanması üzerine sağ üst lob wedge rezeksiyonu uygulanıyor ve histopatolojik inceleme Langerhans hücreli histiositoz (LHH) ile uyumlu olarak raporlanıyor. Aralık 2024 PET-BT'de bilateral akciğer üst loblarda, özellikle apikal kesimlerde belirgin, primer hastalığın pulmoner tutulumu ile uyumlu nodüler infiltrasyon alanları ve minimal FDG tutulumu (SUVmax: 3,11) saptanırken; karaciğer, dalak, sürrenal bezler ve iskelet sisteminde patolojik FDG tutulumu izlenmiyor.

Pulmoner LHH tanısı sonrasında deri lezyonlarının devam etmesi üzerine Mayıs 2025'te aksiller bölgeden punch biyopsi yapılıyor. İmmünohistokimyasal incelemede CD1a ve Langerin pozitifliği saptanarak kutanöz LHH tanısı doğrulanıyor ve hasta pulmoner ve kutanöz tutulumlu multisistem LHH olarak değerlendiriliyor. Sistemik ve hematolojik tutulum açısından yapılan değerlendirmelerde periferik yaymada belirgin patoloji saptanmıyor. Temmuz 2025'te deri biyopsi materyalinden BRAF mutasyon analizi ve ardından NGS yapılıyor; klinik açıdan anlamlı mutasyon/varyant saptanmıyor.

Başlangıçta sistemik kemoterapi planlanmayan hastaya kutanöz hastalığa yönelik izotretinoin başlanıyor. Yeterli yanıt elde edilememesi üzerine Eylül 2025'te Metotreksat 15 mg/hafta subkutan ve eş zamanlı PUVA/fototerapi tedavisine geçiliyor. Eylül-Aralık 2025 döneminde çok sayıda PUVA seansı uygulanıyor ve takipte tedaviye topikal takrolimus ekleniyor. Buna rağmen kutanöz hastalık aktivitesinin devam etmesi üzerine sistemik tedavinin yoğunlaştırılmasına karar veriliyor.

Ocak 2026'da Vinblastin 6 mg/m$^2$ haftalık, toplam altı hafta olacak şekilde başlanıyor ve tedavi 13 Şubat 2026'da tamamlanıyor. Vinblastin sonrasında deri lezyonlarında anlamlı klinik gerileme sağlanamaması üzerine hedefe yönelik tedavi seçeneği olarak MEK inhibitörü Cobimetinibe geçiliyor. Cobimetinib 20 mg/gün, 21 gün kullanım ve 7 gün ara şeklinde uygulanıyor. Tedavi sırasında Nisan 2026'da CK düzeyinde yaklaşık 614 U/L'ye ulaşan yükselme görülmekle birlikte hasta klinik ve biyokimyasal olarak takip ediliyor. Önceki tedavilere yeterli yanıt vermeyen kutanöz LHH lezyonlarında cobimetinib sonrasında belirgin klinik gerileme gözleniyor. Sonuç olarak BRAF ve NGS incelemelerinde hedeflenebilir mutasyon saptanmayan, pulmoner ve kutanöz tutulumlu multisistem LHH olgusunda; İzotretinoin, Metotreksat + PUVA ve Vinblastine yetersiz yanıt sonrası Cobimetinib tedavisiyle belirgin klinik yanıt elde ediliyor.

**Tartışma:** Erişkin Langerhans hücreli histiositozunda tedavi, hastalığın yaygınlığı ve organ tutulumuna göre bireyselleştirilmektedir. Pulmoner tutulumda özellikle sigaranın bırakılması tedavinin temel basamaklarından biri olup birçok hastada tek başına hastalığın stabilizasyonunu veya gerilemesini sağlayabilmektedir. Progresif veya semptomatik hastalıkta kladribin ve sitarabin gibi sistemik tedaviler kullanılabilirken, günümüzde MAPK yolağının LHH patogenezindeki rolünün anlaşılmasıyla BRAF ve MEK inhibitörleri özellikle dirençli hastalıkta önemli tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Güncel önerilerde cobimetinib, MAPK yolağı mutasyonu bulunan hastaların yanı sıra saptanabilir veya hedeflenebilir bir mutasyon gösterilemeyen olgularda da kullanılabilecek hedefe yönelik tedaviler arasında yer almaktadır. Bizim olgumuzda da pulmoner ve kutanöz tutulumla seyreden multisistem LHH'de izotretinoin, metotreksat/PUVA ve ardından vinblastin tedavilerine rağmen yeterli klinik yanıt elde edilememesi üzerine MEK inhibitörü cobimetinib tedavisine geçilmiş ve tedavi sonrasında kutanöz lezyonlarda belirgin klinik yanıt sağlanmıştır. Bu olgu, konvansiyonel tedavilere dirençli multisistem LHH'de MEK inhibisyonunun, hedeflenebilir mutasyon saptanmasa dahi etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

**Anahtar kelimeler:** Langerhans hücreli histiyositoz, Kobimetinib, MEK inhibitörü, BRAF wild-type, MAPK yolağı

**Kaynaklar**

1. Goyal G, Acosta Medina AA, Cao X, ve ark. Outcomes with MEK Inhibitor Therapy Among Adults with Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): A Multi-Institutional Study from the Adult LCH Working Group for the Histiocyte Society. Blood. 2023;142(Suppl 1):4559.

2. U.S. Food and Drug Administration / Memorial Sloan Kettering Cancer Center. FDA approves oral MEK inhibitor cobimetinib for histiocytic neoplasms (Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, Langerhans cell histiocytosis) based on single-institution phase II trial (NCT02649972). 2022.

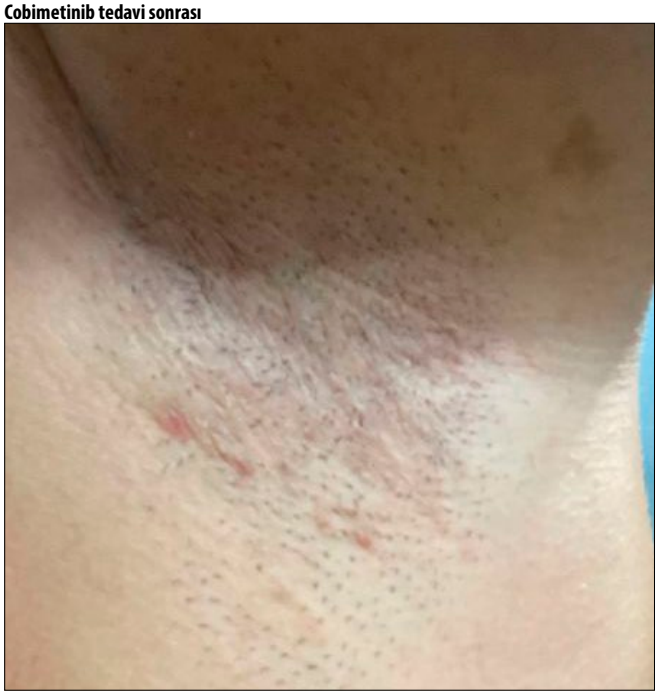
3. Emile JF, Abla O, Fraitag S, ve ark. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood. 2016;127(22):2672-2681.

4. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, ve ark. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. Cancer Discov. 2016;6(2):154-165.

**Cobimetinib tedavi öncesi**



**Cobimetinib tedavi sonrası**



■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-014** **Referans Numarası: 489**

## HAPLOİDENTİK NAKİLDEN 82 AY SONRA ORTAYA ÇIKAN GREFT KÖKENLİ YENİ BİR MALİGNİTE: DONÖR HÜCRE KÖKENLİ PREKÜRSÖR T-LENFOBLASTİK LENFOMA

**Burak Talha Akın[1], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Uğur Çalış[1], Hilal Ebru İşikan[1], Esra Hanedar[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Serhat Çelik[1], Nüket Kutlay[1], Koray Ceyhan[1], Işınsu Kuzu[1], Meltem Yüksel[1]**

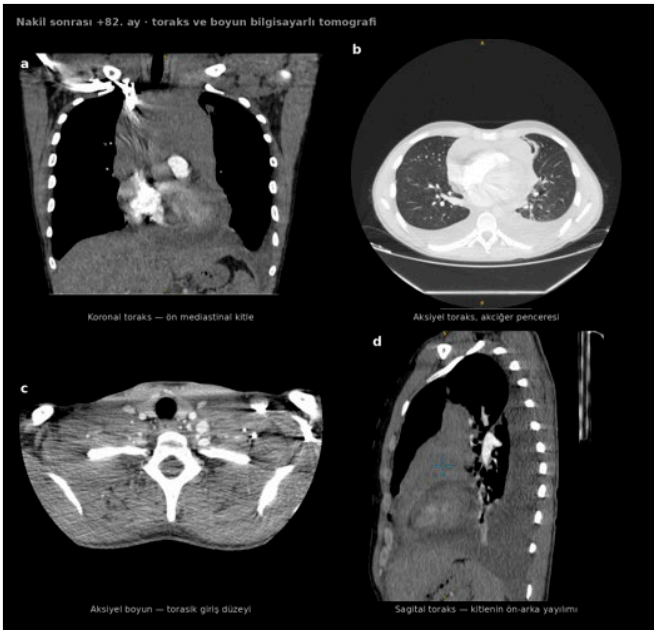
*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) sonrasında geç dönemde ortaya çıkan yeni bir hematolojik neoplazinin ayırıcı tanısında primer hastalık nüksü, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ile donör veya alıcı hücre kökenli ikincil hematolojik maligniteler değerlendirilmelidir. Donör hücre kökenli hematolojik neoplaziler nadir görülmekte ve büyük çoğunluğunu miyeloid neoplaziler oluşturmaktadır. PTLD ise çoğunlukla alıcı hücrelerinden köken alır.

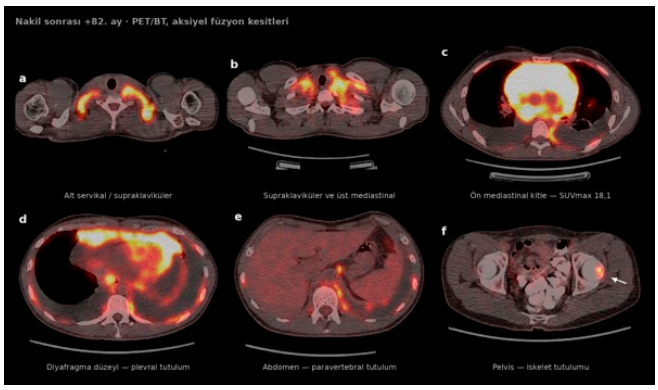
**Olgu:** On beş yaşında inv(16)-pozitif akut miyeloid lösemi (AML) tanısı alan ve nüks sonrasında babasından haploidentik HKHT uygulanan erkek hasta, nakil sonrası 82 aylık olaysız izlem döneminin ardından büyük hacimli mediastinal kitle ile başvurdu. Nakil öyküsü nedeniyle başlangıçta PTLD ön planda değerlendirildi. Supraklaviküler lenf nodu eksizyonel biyopsisinde neoplastik hücrelerin CD3, TdT ve CD1a ile yaygın ve kuvvetli pozitif olduğu, Ki-67 proliferasyon indeksinin %100'e ulaştığı prekürsör T-lenfoblastik lenfoma saptandı. Morfolojik ve immünfenotipik bulgular AML nüksü ile uyumlu değildi; tümör dokusunda EBER in situ hibridizasyonunun negatif olması ve saf prekürsör T-lenfoblastik fenotip, klasik EBV ilişkili PTLD olasılığını desteklemedi. Periferik kan ve kemik iliğinde %100 donör kimerizmi saptanmasına karşın, tanı sırasında kemik iliği tutulumu bulunmadığından bu sonuç neoplastik klonun kökenini göstermemekteydi. Verici ile alıcının aynı cinsiyette olması nedeniyle X/Y problarıyla yapılan FISH analizi de ayırt edici değildi. Bu nedenle tutulan lenf nodu dokusunda kısa ardışık tekrar (STR) analizi gerçekleştirildi. Tümör genotipinin bilgi verici 10 lokusun tamamında verici babanın genotipiyle uyumlu, hastanın konstitüsyonel genotipinden ise farklı olduğu gösterilerek neoplazinin donör hücre kökenli olduğu doğrulandı. COG AALL0434 protokolüyle tam metabolik yanıt elde edildi; ancak nakil sonrası 89. ayda kranial sinir infiltrasyonuyla seyreden santral sinir sistemi relapsı, 90. ayda ise kemik iliği relapsı gelişti. Hasta, annesinden ikinci allojenik HKHT uygulanmak üzere hazırlık sürecine alındı.

**Sonuç:** Bu olguda geç başlangıç, EBER negatifliği, TdT+/CD1a+ kortikal prekürsör T-hücre fenotipi ve lenf nodu dokusunda STR analiziyle donör kökeninin gösterilmesi, donör hücre kökenli prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma tanısını desteklemiştir. Doku temelli kimerizm analizi, aynı vericinin yeniden kullanılmaması ve ikinci nakil için farklı bir vericinin seçilmesi açısından doğrudan klinik öneme sahiptir.

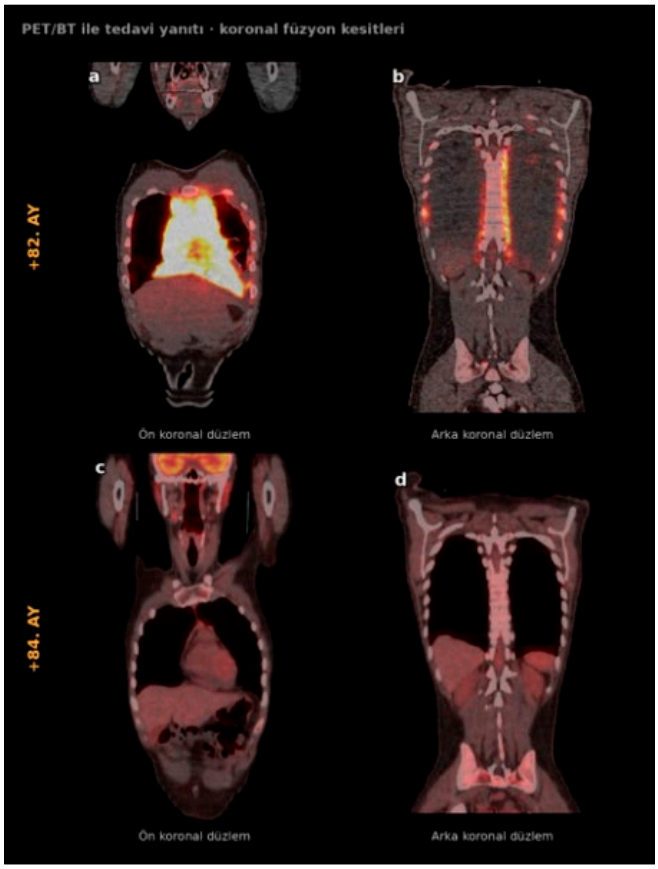
**Anahtar kelimeler:** Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Chimerism, Transplantation, Homologous, Microsatellite Repeats, DNA Fingerprinting, Tissue Donors



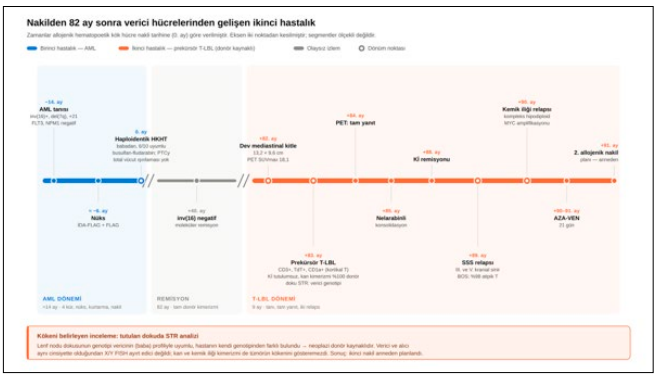

**Şekil 2.** Nakil sonrası +82. ayda tanı sırasında elde edilen boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (a) Koronal toraks kesitinde ön mediastende vasküler yapıları çevreleyen, sol akciğeri iterek sol hemitoraksın büyük bölümünü dolduran 13,2 × 9,6 cm boyutlarında yumuşak doku kitlesi. (b) Aksiyel toraks kesitinde, akciğer penceresinde mediastinal konturun her iki hemitoraksa uzanımı. (c) Torasik giriş düzeyindeki aksiyel boyun kesitinde biyopsi uygulanan supraklaviküler bölge. (d) Sagital toraks kesitinde kitlenin ön-arka uzanımı ve havalanan akciğer parankiminin posteriora ve superiora itilmesi.




**Şekil 3.** Nakil sonrası +82. ayda elde edilen aksiyel PET/BT füzyon görüntülerinde hastalık tutulumunun dağılımı. (a) Alt servikal ve supraklaviküler lenf nodu zincirlerinde bilateral yoğun FDG tutulumu. (b) Supraklaviküler ve üst mediastinal tutulumun devamlılığı. (c) Ön mediastinal kitlede yoğun FDG tutulumu (SUVmaks: 18,1). (d) Diyafragma düzeyinde plevral yüzeylerde ve subdiyafragmatik alanda tutulum ile eşlik eden plevral efüzyon. (e) Abdominal paravertebral tutulum odakları. (f) Femurdaki tutulum odağı (ok). PET renk skalası 0-10 g/mL aralığındadır.




**Şekil 4.** Tedavi yanıtının PET/BT ile değerlendirilmesi. Ortak büyütme oranına sahip koronal füzyon görüntülerinde üst sıra nakil sonrası +82. ayı, alt sıra +84. ayı göstermektedir. (a, c) Ön koronal düzlemde tanı sırasında yoğun FDG tutulumu gösteren mediastinal kitlenin tedavi sonrasında kaybolduğu görülmektedir. (b, d) Arka koronal düzlemde tanı sırasında vertebral kolon ve kostalarda izlenen yaygın iskelet tutulumları tedavi sonrasında gerilemiştir. Beyin ve böbreklerdeki aktivite fizyolojiktir.




**Şekil 1.** Hastanın klinik seyrini gösteren zaman çizelgesi. Zaman, allojenik hematopoetik kök hücre nakli tarihi 0. ay kabul edilerek gösterilmiştir. Eksen iki noktadan kesilmiş olup zaman aralıkları ölçekli değildir. AZA-VEN: azasitidin-venetoklaks; BOS: beyin omurilik sıvısı; HKHT: hematopoetik kök hücre nakli; Kİ: kemik iliği; PTCy: nakil sonrası siklofosfamid; SSS: santral sinir sistemi; STR: kısa ardışık tekrar; T-LBL: T-lenfoblastik lenfoma.

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-015** **Referans Numarası: 429**

### KONJENİTAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ OLAN GENÇ BİR ERİŞKİNDE KARDİYAK FİBRİNDEN ZENGİN LEZYON VE İSKEMİK İNME: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Özgür Mehtap[1]

[1]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

**Giriş:** Plazminojen eksikliği (PLGD), bozulmuş fibrinolize bağlı olarak özellikle mukozal yüzeylerde fibrinden zengin ligneöz psödomembranların gelişimi ile karakterize, ultra-nadir, otozomal resesif bir hastalıktır (1). PLGD'nin klasik bir kalıtsal trombofili nedeni olduğu gösterilememiş olmakla birlikte, ciddi plazminojen eksikliğinde bozulmuş fibrin klirensinin lokal fibrin birikimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (2,3).

**Olgu:** Otuz altı yaşındaki kadın hastanın yaşamın üçüncü ayından itibaren tekrarlayan ligneöz konjonktivit öyküsü mevcuttu. Konjonktival lezyonları çocukluk döneminde spontan gerilerken, ilerleyen yıllarda tekrarlayan ağrısız gingival lezyonlar gelişti. Otuzlu yaşlarının başında ani gelişen sol hemiparezi ve bilinç değişikliği nedeniyle yapılan görüntülemelerde sağ frontopariyetotemporal bölgede geniş akut iskemik infarkt ve sağ orta serebral arter M1 segmentinde tam oklüzyon saptandı. İnme sonrası kardiyak değerlendirmede mitral kapak üzerinde kitlesel bir lezyon tespit edildi. Cerrahi eksizyon sonrası histopatolojik inceleme kalsifiye fibromiksoid/fibrinöz vejetasyon ile uyumlu bulundu. Hastada tromboemboliye yatkınlık oluşturabilecek önceden bilinen primer kardiyak hastalık bulunmazken, kalıtsal ve edinsel trombofili incelemelerinde ek bir risk faktörü gösterilemedi.

İlerleyen dönemde tekrarlayan gingival lezyonların biyopsisinde yoğun ekstrasellüler fibrinoid materyal birikimi saptanarak ligneöz periodontit tanısı konuldu. Plazminojen aktivitesi %18 olarak ölçüldü; plazminojen antijen düzeyi teknik nedenlerle değerlendirilemedi ve PLG gen analizinde patojenik veya olası patojenik varyant saptanmadı. Karakteristik klinik öykü, histopatolojik bulgular ve belirgin düşük plazminojen aktivitesi birlikte değerlendirilerek PLGD tanısı konuldu. Başlangıçta taze donmuş plazma (TDP) replasmanı uygulanan hastada, daha sonra 6,6 mg/kg dozunda intravenöz (İV) plazminojen konsantresi tedavisine geçildi. Altı aylık izlemde yeni ligneöz lezyon veya trombotik olay gelişmedi.

**Tartışma:** PLG eksikliği veya fonksiyon kaybı durumunda proteolitik aktivitenin yetersizliği nedeniyle fibrin uzaklaştırılamamakta ve yara iyileşmesi granülasyon dokusu evresinde duraksamaktadır. Bunun sonucu olarak fibrinden zengin ligneöz psödomembranlar gelişmektedir (4). Hastamızda mitral kapak üzerindeki vejetasyonun ve erişkin dönemde tekrarlayan gingival lezyonların biyopsilerinde ekstrasellüler yoğun fibrinoid materyal birikiminin gösterilmesi, bu patofizyolojik mekanizmayı desteklemektedir.

Tip I PLGD bulunan 50 hastanın değerlendirildiği en geniş serilerden birinde, en sık klinik bulguların ligneöz konjonktivit (%80) ve ligneöz gingivit (%34) olduğu gösterilmiştir (5). Bizim olgumuzda da çocukluk çağında

gelişen ligneöz konjonktivit ve daha sonra ortaya çıkan ligneöz periodontit, PLGD'nin tipik mukozal tutulum paternini desteklemektedir.

Sağlıklı kan donörlerini içeren geniş bir kohort çalışmasında, heterozigot ailesel PLGD bulunan bireylerin büyük çoğunluğunda tromboz öyküsü bulunmadığı gösterilmiş ve diğer trombofilik faktörlerin eşlik ettiği durumlarda PLGD'nin trombotik riske katkısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (2). PLGD ilk olarak tekrarlayan venöz tromboemboli geçiren bir olguda bildirilmiş olmasına rağmen, yapılan kohort ve aile çalışmalarında PLGD'nin tek başına tromboz gelişimi ile açık bir ilişkisi gösterilememiştir (2,5).

Tip I PLGD tanılı 17 hastayı içeren bir seride İV ve topikal TDP uygulaması ile mukozal lezyonlarda belirgin klinik düzelme sağlanmış, takip süresince hastalarda venöz tromboz gelişmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte TDP'nin PLG içeriğinin standart olmaması, yüksek hacimlerde uygulanma gereksinimi ve transfüzyona bağlı komplikasyon riski gibi önemli kısıtlılıkları nedeniyle, İV plazminojen konsantresi günümüzde Tip I PLGD'de standart replasman tedavisi ve ilk tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir (6). Olgumuzda multisistem mukozal tutulumun yanı sıra açıklanamayan arteriyel tromboz öyküsünün bulunması, uzun dönem replasman tedavisinde İV plazminojen konsantresi tercih edilmesine neden olmuştur. İV plazminojen konsantresi tedavisinin altı aylık izleminde yeni ligneöz lezyon gelişimi veya tekrarlayan trombotik olay saptanmamış olup tedaviyle klinik yanıtın korunduğu gözlenmiştir.

**Sonuç:** PLGD klasik bir kalıtsal trombofili olarak kabul edilmemekle birlikte, olgumuz ciddi plazminojen eksikliğine bağlı bozulmuş fibrin klirensinin fibrinden zengin kardiyak lezyonların oluşumu veya persistansına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Hastamızdaki mitral kapak lezyonu serebral embolinin en olası kaynağı olarak değerlendirilmiştir. Bu olgu, PLGD'de bozulmuş lokal fibrin klirensinin intrakardiyak fibrin birikimi ve kardiyoembolik arteriyel olaylarla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Plazminojen eksikliği, iskemik inme, kardiyoemboli, ligneöz konjonktivit, ligneöz periodontit

**Kaynaklar**

1- Pons V, Olivera P, García-Consuegra R, et al. Beyond hemostasis: the challenge of treating plasminogen deficiency. A report of three cases. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(3):544-547. doi:10.1007/s11239-015-1225-3

2- Tait RC, Walker ID, Conkie JA, Islam SI, McCall F. Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis. Thromb Haemost. 1996;76(6):1004-1008.

3- Chen X, Zou M, Lu C, et al. Analysis of cerebral infarction caused by dysplasminogenemia in three pedigrees. Front Genet. 2023;14:1132654. Published 2023 Mar 30. doi:10.3389/fgene.2023.1132654

4- Celkan T. Plasminogen deficiency. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(1):132-138. doi:10.1007/s11239-016-1416-6

5- Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, et al. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. Blood. 2006;108(9):3021-3026. doi:10.1182/blood-2006-04-017350

6- Kızılocak H, Ozdemir N, Dikme G, et al. Treatment of plasminogen deficiency patients with fresh frozen plasma. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(2):10.1002/pbc.26779. doi:10.1002/pbc.26779

## Pediatrik Akut Lösemiler

**P-016** **Referans Numarası: 484**

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NEAR-TETRAPLOİD AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİ EDİLEN BİR OLGU SUNUMU

**Cem Kurtoğlu[1], Bülent Barış Kuşkonmaz[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %15–20'sini oluşturan, heterojen sitogenetik ve moleküler özelliklere sahip klonal bir hematolojik malignitedir. Son yıllarda genomik analizlerdeki ilerlemeler sayesinde pediatrik AML'nin biyolojik alt grupları daha iyi tanımlanmış; bu durum tanı, risk sınıflaması ve tedavi stratejilerinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Güncel uluslararası konsensus önerilerinde sitogenetik anomaliler, minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi ve moleküler belirteçlerin pediatrik AML yönetiminde temel prognostik faktörler arasında yer aldığı vurgulanmaktadır.

Tetraploidi, hücrede 92 kromozom bulunması ile tanımlanırken, near-tetraploidi yaklaşık 81–103 kromozom içeren karyotipleri ifade etmektedir. Normal kemik iliğinde düşük düzeyde tetraploid hücreler nadiren gözlenebilse de yapısal ve sayısal kromozomal anomalilerle birlikte bulunan klonal tetraploidi genellikle malign transformasyon ve genomik instabilite ile ilişkilidir. Tetraploid/near-tetraploid karyotipler çeşitli hematolojik malignitelerde tanımlanmış olmakla birlikte AML'de oldukça nadir görülmektedir ve mevcut verilerin büyük kısmı erişkin hasta serilerine dayanmaktadır.

Tetraploid/near-tetraploid karyotipe sahip olgularda kompleks sitogenetik anomaliler, büyük blast morfolojisi, klonal evrim ve kötü klinik seyir bildirilmiş olsa da bu karyotipin prognostik önemi halen net değildir. Bazı çalışmalarda near-tetraploid AML yüksek riskli kompleks karyotip grubunda değerlendirilirken, bazı olgularda daha farklı klinik sonuçlar bildirilmektedir. Pediatrik yaş grubunda bildirilen olgu sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle, optimal tedavi yaklaşımı ve allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (HSCT) bu hasta grubundaki rolü tam olarak tanımlanamamıştır.

Bu olgu sunumunda, kompleks near-tetraploid karyotipe sahip akut miyeloid lösemi tanısı alan ve allojenik HSCT uygulanan pediatrik bir olgunun klinik, sitogenetik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Olgu:** 16 aylık erkek hasta, yaklaşık bir aydır devam eden ateş ve ishal yakınmaları nedeniyle merkezimize yönlendirildi. Hastanın öyküsünden, hastanemize başvurundan 1 ay kadar önce benzer yakınmalarla dış merkezde değerlendirildiği, farklı antibiyotik tedavilerine rağmen yakınmalarının devam ettiği öğrenildi. Dış merkezde yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 7,4 g/dL, lökosit $7{,}2\times10^9$/L, mutlak nötrofil sayısı $0{,}8\times10^9$/L ve trombosit sayısı $312\times10^9$/L saptanması üzerine anemi ve nötropeni etiyolojisinin araştırılması amacıyla hastanemize sevk edildi.

Başvuru öncesindeki yaklaşık bir aylık süreçte günlük 38–39°C'ye ulaşan ateş atakları ile günde 8–10 kez yumuşak/sulu kıvamlı dışkılama şikayetinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde bilateral servikal ve submandibular lenfadenopatiler ile dil altında beyaz renkli mukozal lezyon saptandı. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin 7,3 g/dL, lökosit $8{,}8\times10^9$/L, mutlak nötrofil sayısı $0{,}2\times10^9$/L ve trombosit sayısı $249\times10^9$/L olarak bulundu. Periferik yaymada %36 oranında blast görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği incelemesinde; silme blastik infiltrasyon, iri nükleuslar içeren blastik hücreler izlendi. Sitoplazmasında vakuoller bulunan blastik hücreler görüldü. Auer rod görülmedi. Pseudo Chediak-Higashi granülleri görüldü. FAB sınıflamasına göre AML-M4 olarak değerlendirildi. Akım sitometri analizinde blastik hücrelerde CD33, MPO, CD15, CD34, CD117, HLA-DR, CD13 ve CD14 ekspresyonu saptanarak akut miyeloid lösemi ile uyumlu immünfenotipik özellikler gösterildi.

Sitogenetik incelemede değerlendirilen 30 metafazın 29'unda kompleks near-tetraploid karyotip saptandı ve sonuç "90,XXYY, t(3;5)(q12;p15.3),-11, der(16), der(16),-18[29]/ 46,XY[1]" olarak raporlandı. Moleküler incelemelerde inv(16) pozitif saptanırken, t(8;21), t(15;17), FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonları negatif bulundu.

Hastaya AML-BFM 2013 protokolüne göre tedavi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası sırasıyla HAM, AI ve hAM protokollerini aldı. Kemoterapi protokolleri sonrası remisyonda değerlendirildi. Kompleks ve aynı zamanda near-tetraploid karyotip nedeniyle yüksek riskli kabul edilen hastaya allojenik HSCT planlandı. Hastaya busulfan (4,8 mg/kg/gün; -10, -9, -8, -7. günler), melfalan (100 mg/m2/gün; -6. gün), fludarabin (30 mg/m2/gün; -5, -4, -3, -2. günler) ve antitimosit globulin (7,5 mg/kg/gün; -4, -3, -2 -1. günler) içeren hazırlık rejimi sonrasında 20 Mayıs 2020 tarihinde HLA 9/10 uyumlu aile içi vericiden (dede) allojenik HSCT yapıldı. Graft versus host hastalığı (GVHD) proflaksisi olarak siklosporin A+metoterksat (+1, +,3, +6. günler) verilmiştir. İzleminde veno-oklüzif hastalık, akut veya kronik GVHD gözlenmemiştir.

Hasta halen transplantasyon sonrası altıncı yılında tam donör kimerizmi ile remisyonda izlenmektedir.

**Tartışma:** Near-tetraploid AML, AML'nin nadir görülen sitogenetik alt gruplarından biridir ve pediatrik yaş grubunda bildirilen olgu sayısı oldukça sınırlıdır. Pediatrik AML'de sitogenetik ve moleküler anomaliler hastalık sınıflaması, risk belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının temel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Tetraploidi/near-tetraploidi ise çoğunlukla kompleks karyotip, genomik instabilite ve olumsuz klinik seyir ile ilişkilendirilmektedir.

Huang ve ark. tarafından bildirilen seride tetraploid/near-tetraploid AML olgularının büyük oranda erişkin hastalardan oluştuğu, kompleks

sitogenetik anomalilerle birlikte görülebildiği ve klinik davranışının heterojen olduğu bildirilmiştir. Pang ve ark. da near-tetraploid/tetraploid AML olgularında kötü prognozla ilişkili özellikleri vurgulamıştır. Daha güncel olarak Avenarius ve ark., tetraploid/near-tetraploid miyeloid malignitelerde ek sitogenetik anomalilerin sağkalım üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bizim olgumuzda kompleks near-tetraploid karyotipe ek olarak t(3;5), der(16) anomalileri ve kromozom kayıplarının bulunması, kompleks genomik yapıyı desteklemektedir.

Olgumuzun dikkat çekici yönlerinden biri, kompleks near-tetraploid karyotipe inv(16) pozitifliğinin eşlik etmesidir. inv(16), pediatrik AML'de genellikle iyi risk grubunda değerlendirilen bir sitogenetik anomali olmakla birlikte, kompleks near-tetraploid karyotip ile birlikte görüldüğünde prognostik etkisi net değildir. Bu durum, AML'de risk değerlendirmesinin yalnızca tek bir sitogenetik bulguya değil, tüm genetik ve sitogenetik profilin birlikte yorumlanmasına dayanması gerektiğini göstermektedir.

Güncel pediatrik AML önerilerinde allojenik HSCT kararının sitogenetik/moleküler risk, tedavi yanıtı ve MRD gibi parametreler dikkate alınarak verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yüksek riskli pediatrik AML'de allojenik naklin relaps riskini azaltabileceği ve seçilmiş hastalarda sağkalıma katkı sağlayabileceği bildirilmektedir. Locatelli ve ark. pediatrik yüksek riskli AML'de allojenik HSCT'nin özellikle advers sitogenetik, moleküler risk faktörleri, yetersiz tedavi yanıtı veya relaps/refrakter hastalık varlığında önemli bir konsolidasyon seçeneği olduğunu belirtmiştir. Masetti ve ark. tarafından yapılan meta-analizde de yüksek riskli pediatrik AML'de birinci remisyonda allojenik HSCT'nin kemoterapiye kıyasla genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı iyileştirebildiği bildirilmiştir.

Bu olguda hasta kompleks near-tetraploid karyotip nedeniyle yüksek riskli kabul edilmiş ve allojenik HSCT planlanmıştır. Myeloanlatif hazırlık rejimi ile HLA 9/10 uyumlu aile içi vericiden gerçekleştirilen allojenik HSCT sonrası hastanın transplantasyonun altıncı yılında remisyonda izlenmesi, kompleks sitogenetik yapıya rağmen uzun süreli hastalık kontrolünün mümkün olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, near-tetraploid AML pediatrik yaş grubunda oldukça nadir görülen ve prognostik özellikleri tam olarak tanımlanmamış bir sitogenetik alt gruptur. Bu olgu, kompleks near-tetraploid karyotipe sahip pediatrik AML hastalarında yoğun tedavi ve erken dönemde uygulanan allojenik HSCT'nin uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut Miyeloid Lösemi Hematopoietik Kök Hücre Nakli

**Kaynaklar**

1) Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. Genes (Basel). 2021;12(6):924. doi:10.3390/genes12060924.

2) Zwaan CM, Tasian SK, Aplenc R, Alonzo TA, Meshinchi S, Raimondi SC, et al. Diagnosis and management of AML in pediatric patients: consensus recommendations from an international expert panel. Blood. 2026;147(14):1532-1561. doi:10.1182/blood.2024027904.

3) Huang L, Abruzzo LV, Valbuena JR, Medeiros LJ, Lin P, Khoury JD, et al. Tetraploidy/near-tetraploidy acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2017;62:8-14. doi:10.1016/j.leukres.2016.11.011.

4) Avenarius MR, Abrams ZB, Guo L, Kulkarni S, DiPersio JF, Uy GL, et al. Novel recurrent cytogenetic abnormalities predict overall survival in tetraploid/near-tetraploid myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Cancers (Basel). 2025;17(8):1277. doi:10.3390/cancers17081277.

5) Pang CS, Pettenati MJ, Pardee TS. Clinicopathological analysis of near-tetraploidy/tetraploidy acute myeloid leukaemia. J Clin Pathol. 2015;68(3):236-240. doi:10.1136/jclinpath-2014-202635.

6) Locatelli F, Klusmann JH. The hallmarks of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(11):2313-2328. doi:10.1038/s41375-025-02685-5.

7) Masetti R, Leardini D, Muratore E, Zama D, Prete A, Pession A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2022;57(3):458-466. doi:10.1038/s41409-021-01518-4.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

**P-017** **Referans Numarası: 553**

## PEDİATRİK LÖSEMİLERDE İLK BAŞVURU BULGUSU OLARAK OKÜLER TUTULUM: İKİ OLGU

**Tuba Yurdusev[1], Çağrı Berhan Kurdu[1], Sultan Okur Acar[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Şebnem Yılmaz[1], Özlem Ural Fatihoğlu[2], Hale Ören[1]**

*[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı*
*[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Giriş:** Lösemi, çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Hastalar sıklıkla solukluk, halsizlik, ateş, peteşi/purpura, kemik ağrısı veya hepatosplenomegali gibi tipik hematolojik bulgularla başvurabildiği gibi, doğrudan oküler semptomlarla da başvurabilmektedir. Lösemide oküler tutulum iki temel mekanizma ile gelişir: primer tutulum, lösemik blastların uvea, retina, optik sinir veya orbita dokularına doğrudan infiltrasyonu (koroidal infiltrasyon, seröz retinal dekolman); sekonder tutulum ise sistemik hematolojik bozukluklara (anemi, trombositopeni, hiperlökositoz/lökostaz, immünsüpresyon ve fırsatçı enfeksiyonlar) bağlı gelişen retinal/vitreus hemorajileri, iskemi, Roth lekeleri ve papilödemidir.

**Olgu 1:** Bir aydır karında sertlik, bir haftadır halsizlik ve çabuk yorulma yakınmaları olan on altı yaşındaki kız hasta, bunlara bir gün önce eklenen bulanık görme nedeniyle Göz Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Göz muayenesinde bilateral papilödem ve her iki makülada yaygın retinal hemorajiler saptanması üzerine nörolojik ve hematolojik değerlendirmeye yönlendirildi. Fizik muayenesinde belirgin solukluk, kot kavisini geçen 2 cm hepatomegali ve inguinal bölgeye uzanan masif splenomegali dikkati çekerken, kraniyal görüntüleme olağan bulundu. Laboratuvar incelemesinde hiperlökositoz (lökosit: 434.500/µL), anemi (Hb: 7,7 g/dL) ile ürik asit ve LDH yüksekliği (sırasıyla 8,23 mg/dL ve 1080 U/L) mevcuttu. Periferik yaymada myeloid ve eritroid öncüllerin varlığı ve eşlik eden bazofili kronik miyeloid lösemi ile uyumluydu; kemik iliği incelemesinde t(9;22) ve BCR::ABL1 (p210) füzyon transkriptinin gösterilmesiyle tanı doğrulandı. Lökostaza bağlı retinal hemoraji ve ödem riski nedeniyle acil lökaferez uygulanan hastaya hidroksiüre, imatinib, allopurinol ve asetazolamid başlandı. Tedavinin 12. gününde lökosit sayısı 6.900/µL düzeyine geriledi; birinci ay kontrolünde görme yakınmalarının tümüyle düzeldiği ve organomegalinin belirgin biçimde gerilediği görüldü.

**Olgu 2:** On üç yaşında kız hasta, ani başlayan bulanık görme yakınmasıyla Göz Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Göz dibi muayenesinde seröz retinal dekolman ve koroidal infiltrasyon saptanan hasta, ön planda romatolojik bir hastalık düşünülerek romatoloji polikliniğine yönlendirildi; ancak fizik muayenesinde organomegali, hemogramında pansitopeni belirlenmesi üzerine hematolojiye sevk edildi. Kemik iliği aspirasyonu ve akış sitometri incelemesiyle B-öncül akut lenfoblastik lösemi tanısı kondu; beyin omurilik sıvısı incelemesinde blastik hücre saptanmadı. İndüksiyon kemoterapisi başlanan hastanın ikinci hafta kontrolünde koroidal infiltrasyonun ve seröz retinal dekolmanın tümüyle gerilediği izlendi.

**Sonuç:** Lösemi, malign klonun dolaşım yoluyla her dokuya ulaşabilmesi nedeniyle son derece heterojen bir klinik tabloyla ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır; bununla birlikte hastayı hekime getiren ilk yakınmanın oküler kaynaklı olması nadirdir. Sunulan olgular, hem lökostaza bağlı sekonder değişikliklerin hem de doğrudan blast infiltrasyonunun tanı öncesi dönemde göz bulgularıyla kendini gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle açıklanamayan görme bozukluğuyla başvuran ya da göz dibinde hemoraji, papilödem veya infiltratif değişiklik saptanan çocuklarda malign hematolojik hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka yer almalı; hasta sistemik olarak sorgulanıp ayrıntılı fizik muayeneden geçirilmeli ve gecikmeden tam kan sayımı ile periferik yayma değerlendirilmelidir. Asemptomatik tutulumun da bildirildiği göz önüne alındığında, yeni tanı alan tüm pediatrik lösemi olgularında tanı anında ve izlemde göz muayenesi ihmal edilmemeli; erken tanı ve kalıcı görme kaybının önlenmesi için göz hekimi ile çocuk hematoloğu arasındaki iş birliği sürdürülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı lösemisi, oküler tutulum, koroidal infiltrasyon, lökostaz, lökaferez, papilödem

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-018** **Referans Numarası: 524**

## KRONİK İTP'DE YENİ GELİŞEN LDH YÜKSEKLİĞİ: ELTROMBOPAG İLİŞKİLİ KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ

**Zeynep Saraç Pehlivan[1], Metban Mastanzade[1], Onur Yılmaz[2], Musa Ak[1], Ali Yılmaz Altay[2], Mustafa Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği*

Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA), hematopoetik kök hücreler üzerindeki trombopoetin reseptörü c-MPL'ye bağlanarak hücrelerin megakaryositik seriye farklılaşmasını ve megakaryosit proliferasyonunu uyarır. Bunun sonucunda trombosit üretimi artar. Bu etki, trombositopeninin yalnızca immün aracılı trombosit yıkımından değil, aynı zamanda yetersiz trombosit üretiminden de kaynaklandığı immün trombositopenide (İTP) TPO-RA'ların güçlü ve kalıcı yanıtlar sağlamasına imkân verir.

Bununla birlikte, megakaryopoezin uzun süre uyarılması kemik iliğinde retikülin lif birikimine yol açabilir. Bu süreçte megakaryosit ve trombositlerden salınan transforme edici büyüme faktörü-beta, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi profibrotik sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Eltrombopag kullanan hastalarda bu değişiklik çoğunlukla hafif düzeyde ve klinik olarak sessizdir. İki yıllık prospektif bir çalışmada, üç planlı kemik iliği biyopsisini tamamlayan 93 hastanın %89'unda hiçbir hastada MF-2 veya MF-3 fibrozis görülmemiştir [1]. Buna karşılık, daha uzun süre TPO-RA kullanan 66 hastanın değerlendirildiği gerçek yaşam çalışmasında son biyopside hastaların 18'inde MF-2 fibrozis bildirilmiştir [2].

TPO-RA ilişkili kemik iliği değişikliklerinin klinik yansımaları ve tedavi kesildikten sonraki seyri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

**Olgu:** Yirmi dört yaşındaki kadın hasta 2022 yılında peteşiyal döküntü nedeniyle başvurmuş ve trombosit sayısı 11.000/μL bulunmuştu. Tanı sırasında yapılan kemik iliği biyopsisinde ilik yaşına göre normosellülerdi. Megakaryositler artmış ve yer yer gevşek kümeler oluşturmuştu; blast artışı veya fibrozis saptanmamıştı. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla diğer teşhisler dışlanan hastaya İTP tanısı konuldu.

Tekrarlayan deksametazon kürleri (40 mg, 4 gün) ile kısa süreli yanıtlar alınmış, trombosit sayısı her seferinde 4.000–23.000/μL düzeyine gerilemiş. IVIG tedavisine yanıtsız hastaya, Haziran 2022'de rituksimab tedavisi uygulanmış, yanıt kaybı üzerine Temmuz 2022'de eltrombopag 50 mg başlanmış; izleyen dört yıl boyunca trombosit yanıtına göre 25–75 mg arasında titre edilerek kesintisiz kullanılmıştır.

Temmuz 2026'da trombosit sayısı 13.000/μL, hemoglobin 9,0 g/dL, MCV 98 fL, lökosit sayısı 8.480/μL ve LDH düzeyi 986 U/L olarak ölçüldü. İki hafta sonra LDH düzeyinin 1.183 U/L'ye yükseldiği görüldü. Periferik yaymada poikilositoz ve gözyaşı hücreleri görüldü ve alan başına 3–4 trombosit sayıldı. Dalak boyutu fizik muayene ve görüntülemede normaldi. Ayırıcı tanıda hemoliz lehine bulgu saptanmadı. Direkt Coombs testi, paroksismal noktürnal hemoglobinüri klonu ve viral serolojisi negatifti.

Açıklanamayan LDH yüksekliği ve gözyaşı hücresi varlığı nedeniyle yapılan kemik iliği patolojisinde yaşa göre hafif–orta derecede hipersellüler ilik, megakaryositlerde belirgin hiperplazi, gevşek–sıkı küme oluşumları, paratrabeküler yerleşim, çekirdeklerde hiperlobülasyon ve yer yer hiperkromazi izlenmiştir. Retikülin grade 2, kollajen 0, hemosiderin 0 olarak raporlandı. Karyotip normaldi. Primer miyelofibroz ayırıcı tanısı amacıyla yapılan JAK2 V617F, CALR ve MPL mutasyon analizlerinde patojenik varyant saptanmadı.

Bulgular eltrombopag ilişkili kemik iliği fibrozisi ile uyumlu kabul edilerek ilaç Ağustos 2026'da kesildi. LDH değerleri ilaç kesildikten sonra haftalık değerlendirmede sırasıyla 549 U/L, 352 U/L ve 245 U/L olarak izlenmiş takiplerinde normal sınırlara gerilemiştir. Yaymada gözyaşı hücreleri ve eritrosit seriye ait morfolojik değişiklikler kaybolmuş ve trombositopeni derinleşmiş, steroid yanıtsız hastada Daratumumab tedavisi planlanmıştır.

**Tartışma:** Bu olguda kemik iliği incelemesine götüren başlıca bulgular, eltrombopaga rağmen trombosit yanıtının kaybolması, daha önce bulunmayan gözyaşı hücrelerinin ortaya çıkması ve LDH düzeyinin giderek yükselmesiydi. Gözyaşı hücreleri kemik iliği fibrozisine özgü değildir; infiltratif hastalıklarda, miyeloproliferatif neoplazilerde ve bazı ağır anemilerde de görülebilir. Ancak uzun süre TPO-RA kullanan bir hastada yeni ortaya çıkmaları kemik iliğinde gelişen yapısal bir değişiklik açısından uyarıcı olmalıdır.

Eltrombopag ürün bilgisinde, tedavi sırasında gözyaşı biçimli veya çekirdekli eritrositler, immatür lökositler ya da yeni gelişen sitopeniler saptanması durumunda ilacın kesilmesi ve fibrozis boyalarını içeren bir kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle uzun süreli tedavi sırasında yalnızca trombosit sayısının değil, biyokimyasal belirteçlerin ve periferik yaymanın da düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önemlidir.

Kemik iliğinde megakaryosit hiperplazisi, sıkı kümelenme, paratrabeküler yerleşim ve MF-2 retikülin artışı görülmesi nedeniyle primer miyelofibroz ve diğer klonal miyeloid hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastanın genç olması, splenomegali bulunmaması, tanı sırasındaki biyopside fibrozis görülmemesi, blast artışı ve kollajen birikiminin olmaması ve infiltratif bir hastalık saptanmaması eltrombopag ilişkili sekonder değişiklikleri desteklemektedir. İlacın kesilmesinden sonra LDH'nin hızla normalleşmesi ve gözyaşı hücrelerinin kaybolması da ilaçla olan zamansal ilişkiyi güçlendirmektedir. Bununla birlikte, böyle hastalarda yine de klonal bir miyeloproliferatif neoplazinin dışlanması için JAK2, CALR ve MPL mutasyon analizlerinin tamamlanması uygun olacaktır.

Bizim hastamızda 4 yıllık ilaç kullanım süreci sonrası kemik iliği fibrozisi gelişmiştir. Yine de tek bir olgudan yola çıkarak tedavi süresi veya kümülatif doz ile fibrozis arasında kesin bir ilişki kurmak mümkün değildir. Bu bulgu daha çok, özellikle uzun yıllar tedavi alması beklenen genç hastalarda izlemin zaman içinde gevşetilmemesi gerektiğini göstermektedir.

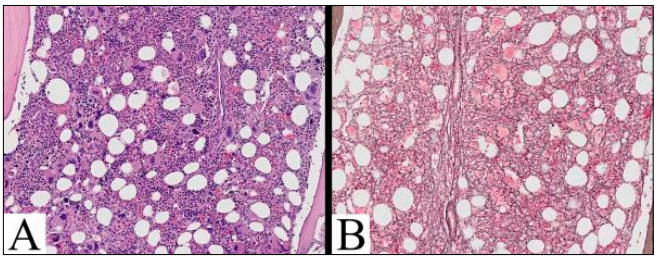
Eltrombopag kesildikten sonra LDH'nin normalleşmesi ve periferik yaymadaki gözyaşı hücrelerinin kaybolması, sürecin geri dönüşlü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak kemik iliği fibrozisinin tamamen gerilediğinin söylenebilmesi için kontrol biyopsisinde retikülin derecesinin azaldığının gösterilmesi gerekir. Hastaya takiplerinde 3. ayda kemik iliği biyopsi kontrolü yapılması planlanmıştır.

Sonuç olarak, uzun süreli eltrombopag kullanan İTP hastalarında trombosit yanıtının kaybı, yeni gelişen periferik yayma bulguları ve açıklanamayan LDH yüksekliği kemik iliği fibrozisini düşündürmelidir. Fibrotik değişiklikler her zaman tamamen gerilemeyebileceğinden erken tanı ve tedavinin zamanında yeniden düzenlenmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** İmmun Trombositopenik Purpura İdiopatik Trombositopenik Purpura

**Kaynaklar**

1. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, ve ark. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. Acta Haematol. 2017;137(2):66-72.
2. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, ve ark. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. Haematologica. 2014;99(5):937-44.




**Şekil 1.** A:Megakaryositlerde hiperplazi, polimorfik görünüm, küçük boyutlu gevşek-sıkı güme oluşumu ve çekirdeklerde hiperkromazi. HE x200. B: Orta düzeyde (derece 2) retikülin lif artışı. Retikülin x200

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-019** **Referans Numarası: 90**

## DARATUMUMAB 14 GÜNLÜK SIKLIKTA KULLANIMDA SÜRDÜRÜLEBİLİR ETKİN YANIT İZLENEN MULTİ-REFRAKTER BİR ITP OLGUSU

**Sevdenur Körün**[1], **Alparslan Merdin**[2]

[1]*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi ,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
[2]*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş-Amaç:** İmmün trombositopeni (ITP), trombosit sayısında otoimmün destrüksiyona sekonder azalma ve sonucunda da kanama eğilimi olan bir hastalıktır. Relaps/Refrakter ITP'de günümüzde rituximab, eltrombopag , romiplastim gibi yeni ajanlar mevcuttur. Ancak yeni ajanlara da dirençli multirefrakter ITP olgularında hala karşılanmamış tıbbi tedavi ihtiyacı süregelebilmektedir. Bu vakada, 14 günlük sıklıkta daratumumab tedavisi altında etkin yanıt düzeyi ile izlenen multi-refrakter bir kadın ITP olgusunu sunmayı amaçladık.

**Olgu Sunumu:** 53 yaşında kadın hasta, hematoloji polikliniğine refrakter immün trombositopeni (İTP) nedeniyle romiplastim kullanırken başvurdu. Hasta, 33 yaşında (2005 yılında ) gebelik sırasında İTP tanısı almış ve 2006 yılında hastaya ITP nedeni ile splenektomi uygulanmış. Hastaya, ITP tedavi sürecinde kortikosteroid, intravenöz immünglobulin (IVIG), vinkristin, rituksimab, mikofenolat mofetil , eltrombopag ve romiplostim tedavileri uygulanmış, ancak en son tedavi basamağı olarak almakta olduğu romiplastim tedavisi altında kemik iliği fibrozisi görülmesi ve trombosit yanıtsızlığı nedeni ile romiplastim tedavisi de kesildi. Hastada eşlik eden tip 2 diabetes mellitus, hipotiroidi, tiroid nodülü ve Sjögren sendromu hastalıkları da mevcut. Romatoloji bölümü hastayı Sjögren sendromu açısından tedavisiz takip ediyor. Parmak ucu periferik yaymasında ; Blast yok, displazi yok, şistosit yok, fragmantasyon yok ,auer rod yok, trombosit sayısı kan sayımı ile uyumlu. Kemik iliği değerlendirmesinde hipersellüler kemik iliği, belirgin megakaryositik hiperplazi ve evre 2–3 retikülin fibrozisi saptanmış; sitogenetik analizi ise 46,XX olarak görülmüştür. ADAM-TS 13, Von Willebrand faktör, Coombs Testleri ve trombosit fonksiyon akım flow sitometrisi analizleri normal olarak sonuçlanmıştır. Primer miyelofibrozis ve diğer miyeloproliferatif neoplaziler açısından yapılan değerlendirmelerde klonal miyeloproliferatif bir hastalığa rastlanılmamıştır.

Romiplostim tedavisine de yanıtsızlık ve romiplostim tedavisi altında kemik iliği fibrozisi görülmesi nedeniyle hastaya Eylül 2025'te endikasyon dışı onay alınarak daratumumab tedavisi başlanıldı. Daratumumab haftalık olarak uygulanırken 2. aydan sonra hasta dış merkezde ayda 1 kez olarak tedaviye devam etmiş. Daratumumab ayda 1 kez kullanımda kalıcı yanıt sağlanamamışken, hasta takiplerinde kliniğimize Nisan 2026'da tekrar başvurdu, hastaya endikasyon dışı onay ile daratumumab tedavisi 14 günlük sıklıkta uygulanmaya başlanıldı. Hastanın takiplerinde bazal trombosit değerleri 14 günlük uygulama sıklığındaki tedavinin 4. ayı içerisinde 58 bin seviyesini gördü ve 14 günlük sıklıkta sürdürülebilir etkin yanıt sağlandı. Hasta daratumumab tedavisi 14 günlük sıklıkta, daratumumab aldığı gün 12 mg deksametazon ve sonraki 2 gün de 4 mg deksametazon ile devam ediliyor.

**Tartışma ve Sonuç:** Daratumumab, CD38+ plazma hücrelerini hedefleyen monoklonal bir antikordur ve multiple myeloma (MM) hastalığında uzun süredir kullanılmaktadır. Refrakter ITP hastalığında ise dikkat çekici bir ajan olarak yerinin belirlenme süreci devam etmektedir. Tsykunova G ve arkadaşları yaptıkları faz 2 çalışmada , daha önce farklı tedaviler almış olan 21 ITP hastasında daratumumab tedavisi altında 24. haftada hastaların %38'inde yanıt devamı bildirmişlerdir (1). Bu veriler, daratumumabın özellikle çoklu tedavilere dirençli ITP'de potansiyel bir kurtarma tedavisi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Daratumumab tedavisinin sıklığı süresi ile ilgili yaygın kullanılan rehberler olmamakla birlikte bizim olgumuzda ayda 1 kez kullanım ile kalıcı yanıt sağlanamazken 2 haftada bir kullanıma geçilince sürdürülebilir bir yanıt ortaya çıkmıştır. Olgumuzda bias oluşturabilecek durum ise daratumumab aldığı gün 12 mg deksametazon ve sonraki 2 gün 4 mg deksametazon tedavisi de uygulanılmasıdır. Ancak, daratumumab infüzyonu ilişkili reaksiyonları ve gecikmiş reaksiyonları önlemek için deksametazon uygulanması rasyonel bir tercih olarak düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni,refrakter,daratumumab,14 günlük tedavi

**Kaynaklar**

Tsykunova G, Holme PA, Tran HTT, Frederiksen H, Tjønnfjord E, Munthe LA, et al. Safety and efficacy of daratumumab in immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2026 Jan 13;10(1):143-154.

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-020** **Referans Numarası: 18**

## PONATİNİB İLE İLİŞKİLİ NADİR BİR CİLT BULGUSU: PİTYRİASİS RUBRA PİLARİS

**Nurcan Alhan**[1]

[1]*Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi*

**Giriş:** Ponatinib, kronik miyeloid lösemi ve Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ponatinib tedavisi sırasında kutanöz advers etkiler sık görülmekte olup en yaygın bulgular deri döküntüsü ve kuruluktur. Pityriasis rubra pilaris (PRP), deride iltihaplanma, pullanma ve kalınlaşmaya neden olan nadir bir durumdur ve TKI kullanımına bağlı gelişmesi nadiren bildirilmiştir. Ponatinib tedavisiyle ilişkili PRP veya PRP-benzeri kutanöz erüpsiyonlar literatürde sınırlı sayıda olguda bildirilmiştir. Bu yazıda, Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi nedeniyle ponatinib tedavisi alan yaşlı bir hastada gelişen ve ponatinib kesilmeden kontrol altına alınan PRP olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ponatinib; pityriasis rubra pilaris; kutanöz toksisite; Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi

**Vaka:** 75 yaşında hipertansiyon dışında bilinen sistemik hastalığı bulunmayan erkek hasta, Mayıs 2025'te yaklaşık iki haftadır giderek artan yorgunluk, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenesinde belirgin patolojik bulgu saptanmadı. Başvuru sırasındaki laboratuvar incelemelerinde anemi (Hb: 9,2 g/dL) ve trombositopeni (PLT: 35.000/µL) tespit edildi. Etiyolojik değerlendirme kapsamında yapılan viral ve romatolojik serolojik incelemeler ile nütrisyonel tetkikler normal sınırlardaydı. Malignite açısından yapılan toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografi incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Ani gelişen anemi ve trombositopeni nedeniyle kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon yaymasında yaklaşık %80 oranında lenfoblast izlendi. Akım sitometrik inceleme B-lenfoblastik lösemi ile uyumlu bulundu. Kemik iliği biyopsisinde ise hipersellüler kemik iliği zemininde yaklaşık %95 oranında lenfoblastik hücre infiltrasyonu saptandı. Tanı sırasında yapılan beyin omurilik sıvısı değerlendirmesinde merkezi sinir sistemi tutulumu izlenmedi.

İleri yaş nedeniyle hastaya siklofosfamid, vinkristin ve deksametazondan oluşan düşük yoğunluklu kemoterapi rejimi başlandı. Sitogenetik incelemede 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) karyotipi saptandı. Tanı anında gönderilen moleküler inceleme tedavinin 15. gününde sonuçlandı ve BCR::ABL1 p190 transkript düzeyi %19 olarak tespit edildi. Bunun üzerine tedaviye dasatinib 140 mg/gün eklendi. İzleyen dönemde tedaviye dasatinib, vinkristin ve deksametazon ile devam edildi. Merkezi sinir sistemi profilaksisi amacıyla dört kez intratekal metotreksat, sitarabin ve deksametazon uygulandı. Takip edilen beyin omurilik sıvısı örneklerinde malign hücre izlenmedi. Tedavinin üçüncü ayında BCR::ABL1 p190 PCR negatifliği elde edildi. İzleyen moleküler değerlendirmelerde negatifliğin devam etmesi üzerine dasatinib tedavisi 140 mg/gün dozunda sürdürüldü. Tedavinin dokuzuncu ayında dasatinib ile ilişkili grade 2 plevral efüzyon gelişti. Dasatinib tedavisine geçici olarak ara verilerek diüretik ve deksametazon tedavisi uygulandı. Plevral efüzyonun gerilemesi ve klinik stabilizasyonun sağlanmasının ardından dasatinib 70 mg/gün dozunda yeniden başlandı. Ancak iki ay sonra hastada kliniğini dekompanse eden ve terapötik torasentez gerektiren masif plevral efüzyonu gelişmesi nedeniyle dasatinib tedavisi sonlandırılarak ponatinib tedavisine geçilmesi planlandı. Endikasyon dışı onam alınarak Ponatinib 45 mg/gün başlandı.

Ponatinib tedavisinin birinci ayında hastada yaygın cilt kuruluğu ve renk değişikliği ile üst ve alt ekstremitelerde, özellikle kol, dirsek ve diz çevresinde belirgin pullanma ve deri çizgilerinde belirginleşme gelişti. Ayrıca deride yaygın gevşeklik ve kırışıklık, cutis laxa benzeri bir görünüm izlendi (Resim 1 ve 2). Dermatoloji kliniğiyle birlikte değerlendirilen hastadan deri punch biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede foliküler tıkanıklık, hiperkeratoz ve parakeratoz ile birlikte hafif yüzeyel perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon saptandı. Bulgular pityriasis rubra pilaris ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2).Hastaya %10 üre içeren krem,

mometazon furoat krem ve topikal nemlendiricilerden oluşan tedavi başlandı. Ponatinib tedavisine bu süreçte ara verilmedi. İlk ayın sonunda ponatinib dozu 30 mg/güne azaltılarak tedaviye devam edildi. Yaklaşık dört hafta içinde deri bulguları tamamen geriledi. Ponatinib 30 mg/gün tedavisi altında klinik durumu stabil olan ve BCR::ABL1 p190 PCR negatifliği devam eden hastanın izleminde deri lezyonlarında nüks gözlenmedi. Hastanın ponatinib tedavisi ve düzenli takibi sorunsuz bir şekilde devam etmektedir.

**Tartışma:** Deri döküntüleri, Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI)kullanımına bağlı, sıklıkla ortaya çıkan yan etkilerdir ve en sık bulgular cilt kuruluğu, makülopapüler döküntü ve kaşıntıdır 1. Üçüncü kuşak bir tirozin kinaz inhibitörü olan ponatinib de geniş bir kutanöz toksisite spektrumuna sahiptir. PACE çalışmasında ponatinib ile tedavi edilen hastalarda döküntü ve cilt kuruluğu sırasıyla %47 ve %42 oranında bildirilmiştir 2 Bununla birlikte, pityriasis rubra pilaris ponatinib tedavisiyle ilişkili oldukça nadir bir kutanöz advers etkidir.Deri bulgularının mekanizması henüz net olarak tanımlanmamıştır. Kinaz sinyal yolaklarının inhibisyonu, epidermal proliferasyon ve farklılaşmanın bozulması ile inflamatuvar ve immün düzenleyici mekanizmalardaki değişikliklerin bu tablonun gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir 3 Ponatinib kaynaklı pityriasis rubra pilaris benzeri döküntüler oldukça nadirdir. Şuana kadar 15'in altında vaka bildirilmiştir. 4 Bildirilen vakalarda Ponatinibe sekonder gelişen PRP benzeri reaksiyonun ortalama başlangıç süresi yaklaşık beş hafta olarak gözlenmiştir .1,5,6 Sunulan olguda da deri bulguları ponatinib tedavisinin birinci ayında gelişmiştir. Hastada gövde, sırt ve ekstremitelerde hafif eritemli zemin üzerinde yaygın kseroz, ince iktiyoziform skuamlanma, deri çizgilerinde belirginleşme ve cutis laxa benzeri kırışık deri görünümü izlenmiştir. Deri punch biyopsisinin histopatolojik incelemesinde foliküler tıkanıklık, hiperkeratoz ve parakeratoz ile birlikte hafif yüzeyel perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon saptanmıştır. Klinik ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde tablo ponatinib ile ilişkili pityriasis rubra pilaris olarak kabul edilmiştir. Ponatinib başlanması ile lezyonların ortaya çıkışı arasındaki yakın zamansal ilişki de ilaçla ilişkili kutanöz reaksiyonu desteklemiştir.

Ponatinib ile ilişkili PRP'nin tedavisi lezyonların yaygınlığına, klinik şiddetine ve hastanın hematolojik tedavi gereksinimine göre bireyselleştirilmelidir. Bildirilen olgularda topikal veya sistemik retinoidler, topikal kortikosteroidler, keratolitik ajanlar ve nemlendiriciler kullanılmıştır.[7–10]Hastamızda %10 üre içeren krem, mometazon furoat krem ve topikal nemlendiricilerle tedavi başlanmış; ponatinib tedavisine ara verilmemiştir. Yaklaşık dört hafta içerisinde deri bulguları tamamen gerilemiş ve sonraki takiplerde lezyonlarda nüks gözlenmemiştir. Bu sonuç, hafif ve orta şiddetteki ponatinib ilişkili kutanöz reaksiyonların dermatoloji ile yakın iş birliği içerisinde yönetilebileceğini ve uygun hastalarda hematolojik tedavinin kesintisiz sürdürülebileceğini göstermektedir.

Yeni hedefe yönelik tedavilerin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, bu ilaçlarla ilişkili nadir kutanöz advers etkilerin tanınması giderek önem kazanmaktadır. Erken dermatolojik değerlendirme ve uygun destek tedavisinin uygulanması, gereksiz ilaç kesintilerinden kaçınılmasına ve hematolojik tedavinin devam ettirilmesine katkı sağlayabilir. Hastaların olası deri toksisiteleri ve uygun cilt bakımı konusunda bilgilendirilmesi de tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır

**Anahtar kelimeler:** Ponatinib; pityriasis rubra pilaris; kutanöz toksisite; Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi

**Kaynaklar**

1. Mongereau M, Hillion B, Fouillard L, Boivin JF, Gaudron S. Pityriasis Rubra Pilaris-Like Reaction Induced by a Tyrosine Kinase Inhibitor, the Ponatinib. The American Journal of Dermatopathology. 2021 May;43(5):394–5. doi:10.1097/DAD.0000000000001822
2. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018 Jul 26;132(4):393–404. doi:10.1182/blood-2016-09-739086
3. Örenay ÖM, Tamer F, Sarıfakıoğlu E, Yıldırım U. Lamellar ichthyosis–like eruption associated with ponatinib. Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica. 2016;25(3). doi:10.15570/actaapa.2016.17
4. Nateghi A, Lagacé-Thomassin F, Desrochers J. A case of pityriasis rubra pilaris secondary to ponatinib. SAGE Open Medical Case Reports. 2025 Jan;13:2050313X241311341. doi:10.1177/2050313X241311341
5. Weber I, Gloss C, Castillo B, Smith E. Ponatinib-Associated Cutaneous Eruptions—A Case Series and Review of Clinicopathologic Findings. The American Journal of Dermatopathology. 2023 Jan;45(1):64–8. doi:10.1097/DAD.0000000000002344
6. Yaldo MM, Olds H, Hengy M, Moossavi M. Delayed Presentation of Pityriasis Rubra Pilaris in a Patient on Treatment With Ponatinib. Cureus. 2024 Jan 12. doi:10.7759/cureus.52155
7. Jain S, Bhandari A, Vinay K, Chatterjee D. Ponatinib Induced Pityriasis Rubra Pilaris: Case Report and Review of Literature. Indian Dermatology Online Journal. 2023 Nov;14(6):887–9. doi:10.4103/idoj.idoj_683_22
8. Jack A, Mauro MJ, Ehst BD. Pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with the multikinase inhibitor ponatinib. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 Nov;69(5):e249–50. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.061
9. Eber AE, Rosen A, Oberlin KE, Giubellino A, Romanelli P. Ichthyosiform Pityriasis Rubra Pilaris-Like Eruption Secondary to Ponatinib Therapy: Case Report and Literature Review. Drug Saf - Case Rep. 2017 Dec;4(1):19. doi:10.1007/s40800-017-0055-y
10. Mufti A, Lytvyn Y, Maliyar K, Sachdeva M, Yeung J. Drugs associated with development of pityriasis rubra pilaris: A systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 Apr;84(4):1071–81. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.052



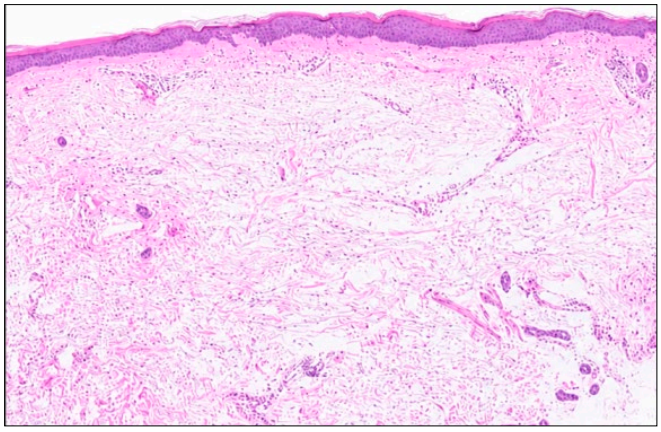
**Ekstremitelerde yaygın kseroz, ince iktiyoziform skuamlanma, deri çizgilerinde belirginleşme ve cutis laxa benzeri kırışık deri görünümü**



**Omuz ve kol bölgesinde hafif eritemli zemin üzerinde kseroz ve ince skuamlanma**



Omuz ve kol bölgesinde hafif eritemli zemin üzerinde kseroz ve ince skuamlanma



Foliküler tıkanıklık, hiperkeratoz ve parakeratoz ile birlikte hafif yüzeysel perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon (Hemotoksilen ve Eozin boyama X10 )



Ekstremitelerde yaygın kseroz, ince iktiyoziform skuamlanma, deri çizgilerinde belirginleşme ve cutis laxa benzeri kırışık deri görünümü

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-021** **Referans Numarası: 22**

## KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ ZEMİNİNDE GELİŞEN OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Esra Kiriktir[1], Melda Cömert[2], Murat Yıldırım[2]

[1]Sbü Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Sbü Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Konjenital diseritropoetik anemiler (CDA), eritroid seri maturasyon bozuklukları ve etkisiz eritropoez ile karakterize nadir kalıtsal hastalıklardır (2). Bu hastalarda kronik hemoliz sık görülmekle birlikte, otoimmün hemolitik anemi (OİHA) gelişimi son derece nadirdir ve literatürde yalnızca sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir (1,3). Olgu: 69 yaşında, çocukluk çağından beri CDA tanısı ile izlenen erkek hasta, uzun yıllar stabil seyir sonrası akut anemi ve enfeksiyon tablosu ile başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde hemoliz bulguları ve direkt Coombs testi pozitifliği saptandı. Aktif enfeksiyon nedeniyle steroid tedavisi başlanmayarak intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası hemoglobin düzeyi stabil hale geldi ve Coombs testi negatifleşti. Kemik iliği incelemesi CDA ile uyumlu diseritropoez bulgularını gösterdi.

**Sonuç:** CDA hastalarında ani hemoglobin düşüşü durumunda sekonder otoimmün hemolitik anemi mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu nadir birliktelik, immün disregülasyonun rolünü vurgulamakta ve IVIG'nin etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (4).

**Giriş:** Konjenital diseritropoetik anemiler, eritroid seride etkisiz eritropoez ve karakteristik morfolojik değişikliklerle seyreden nadir herediter hastalıklar grubudur (2). Klinik spektrum hafif anemiden transfüzyon bağımlılığına kadar değişkenlik gösterebilir. Kemik iliğinde CDA için tipik morfolojik bulgular arasında binükleer eritroblastlar, multinükleer eritroid prekürsörler, kromatin köprüleşmeleri ve karyorektik debris yer almaktadır (2,3). Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrositlere karşı gelişen otoantikorlar sonucu oluşan ve hemoliz ile seyreden bir klinik tablodur. En sık sekonder nedenler arasında enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar yer alır (4).

CDA ile OİHA birlikteliği son derece nadirdir ve ilk olarak 1998 yılında tanımlanmıştır (1). Bu birlikteliğin patofizyolojisinde kronik eritroid stres, immün disregülasyon ve eşlik eden otoimmün hastalıkların rol oynayabileceği düşünülmektedir (3,4).

**Olgu Sunumu:** 69 yaşında erkek hasta, 14 yaşında konjenital diseritropoetik anemi tanısı almış. 2000 yılında transfüzyon bağımlılığı nedeniyle splenektomi ve kolesistektomi uygulanmış. Splenektomi sonrası hemoglobin düzeyleri uzun yıllar boyunca 13–14 g/dL arasında stabil seyretmiş ve transfüzyon ihtiyacı olmamıştır. 2007 yılında myastenia gravis tanısı almış; piridostigmin ve azatioprin tedavisi başlanmıştır. Eşlik eden hastalıkları arasında diabetes mellitus, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi bulunmaktadır. Hasta Ağustos 2025'te anemi gelişmesi nedeniyle hastanemize başvurdu. Laboratuvar bulguları: Hb: 8.5 g/dL, MCV: 119 fL, WBC: 10.490 /µL, PLT: 366.000 /µL, Retikülosit: %1,05, Total bilirubin: 4,59 mg/dL (indirekt hakimiyetinde), LDH: 333 U/L, Haptoglobulin: 0,02 g/L, Direkt Coombs: IgG pozitif Fizik muayenede: Belirgin solukluk ve skleralarda ikter, akciğerlerde bilateral yaygın kaba ral ve ronküs duyuldu. Vital bulgular: Kan basıncı 110/80 mmHg, kalp hızı 90/dk, vücut ısısı 36.7°C ve periferik oksijen satürasyonu %92 olarak saptandı. Hasta pnömoni tanısıyla yatırıldı. Mevcut enfeksiyon nedeniyle steroid tedavisi başlangıçta uygun görülmedi. Takipte hemoglobin düzeyi 7 g/dL'ye kadar geriledi ve eş zamanlı olarak myastenia gravis atağı gelişti. Otoimmün hemolitik anemi ve myastenia gravis birlikteliği göz önüne alınarak intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi (500 mg/kg/gün, 4 gün) uygulandı.

**Tedavi sonrası:** Direkt Coombs testi negatifleşti, hemoglobin 9–10 g/dL seviyesinde stabilize oldu Kemik iliği biyopsisi: kesitlerde megakaryositlerde artış gösteren hiperselüler kemik iliği izlenmiştir. Retikülin liflerde grade 3/3 artış saptanmıştır. E/M oranı belirgin olarak artmıştır. Eritroid seride iki çekirdekli hücreler yanı sıra polilobülasyon ve karyorektik debri dikkati çekmiştir. Bu formlar daha çok geç (ortokromotofilik) normoblast evresinde gözlenmiştir. Makrofajlar kolaylıkla görülebilmektedir. Bir çoğunun sitoplazmasında intakt nükleus görülmüştür. Ancak hemofagositoz saptanmamıştır. Myelod seride maturasyon tamdır. Blast oranı %5'in altındadır. Demir boyamasında depo demiri artmıştır. Patolojik sideroblast gözlenmemiştir. Eritroid seride artım ve altta yatan CDA ile uyumlu

morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Örnekte hemolizi açıklayabilecek infiltratif bir süreç izlenmemiştir.

**Pet CT:** primer malign bir lezyon ile uyumlu olabilecek patolojik düzeyde artmış metabolik bir odak izlenmemiştir. Moleküler incelemelerde: BCR-ABL, JAK2, CALR negatif Karyotip analizi: 45, x-y(4), 46, xy(17) PNH ve G6PD negatif bulunmuştur. Romatolojik tetkikler: dfs 70 ve ro52'de zayıf pozitiflik ve c3 düşüklüğüs aptandı, c4 normal olarak bulundu Tartışma: Bu olgu, CDA ve otoimmün hemolitik anemi birlikteliğinin nadir bir örneğini sunmaktadır. CDA hastalarında kronik hemoliz beklenmekle birlikte, Coombs pozitif hemoliz oldukça nadirdir (1). Bu olguda ani hemoglobin düşüşü, bazal seviyeye göre indirekt hakimiyetinde bilüribin ve LDH artışı ile eşlik eden Coombs pozitifliği sekonder OİHA'yı düşündürmüştür (4). Enfeksiyonlar, otoimmün hemolitik anemi gelişiminde önemli tetikleyici faktörlerdir (4). Hastamızda pnömoni tablosu bu süreci başlatan faktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastada mevcut olan myastenia gravis, düşük kompleman düzeyi ve otoantikor pozitifliği immün disregülasyonu desteklemektedir. Tedavi açısından, rölatif steroid kontrendikasyonu bulunan hastalarda IVIG etkili bir alternatif olarak kullanılabilir ve bu olguda yanıt sağlanmıştır (4,5).

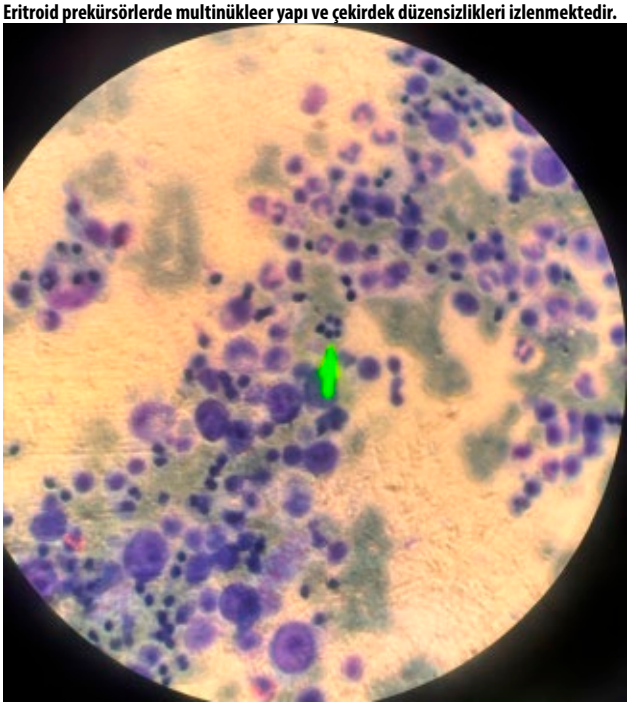
Bu olguda kemik iliğinde saptanan grade 3 retikülin fibrozis, CDA'nın doğal seyri açısından dikkat çekici bir bulgudur. Konjenital diseritropoetik anemilerde primer miyelofibrozis beklenen bir özellik olmamakla birlikte, kronik etkisiz eritropoez ve belirgin eritroid hiperplaziye bağlı olarak kemik iliği mikroçevresinde sekonder stromal değişiklikler gelişebileceği düşünülmektedir (2,3). Kemik iliği fibrozisinin patogenezinde fibroblast aktivasyonu ve fibrogenik sitokinlerin (özellikle TGF-β) önemli rol oynadığı bilinmektedir (6). Hastamızda moleküler incelemelerde BCR-ABL, JAK2 ve CALR mutasyonlarının negatif olması, miyeloproliferatif neoplazilere bağlı primer miyelofibrozis olasılığını dışlamaktadır. Bu nedenle saptanan fibrozis, altta yatan CDA'ya bağlı gelişen sekonder (reaktif) kemik iliği fibrozisi olarak değerlendirilmiştir. Hastanın hemoglobin düzeyinin IVIG tedavisi sonrası 9–10 g/dL seviyesinde kalması, yalnızca otoimmün hemoliz ile açıklanamayacak olup, altta yatan etkisiz eritropoez (2,3) ve eşlik eden kemik iliği fibrozisinin eritropoezi sınırlayıcı etkisinin de katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, olgumuzda aneminin multifaktöriyel olduğu; hem CDA'ya bağlı inefektif eritropoez, hem sekonder otoimmün hemoliz hem de sekonder kemik iliği fibrozisinin eritropoezi sınırlayıcı etkisi ile şekillendiği sonucuna varılmıştır. Sonuç: Konjenital diseritropoetik anemi hastalarında ani hemoglobin düşüşü durumunda yalnızca hastalığın doğal seyri değil, sekonder otoimmün hemolitik anemi de mutlaka değerlendirilmelidir. Bu olgu, CDA ve OİHA birlikteliğinin nadir ancak klinik olarak önemli bir durum olduğunu göstermekte ve IVIG tedavisinin etkinliğini vurgulamaktadır. Ayrıca bu vakada saptanan ileri derecede kemik iliği fibrozisi, aneminin yalnızca hemolitik süreç ile değil, aynı zamanda altta yatan inefektif eritropoez ve kemik iliği mikroçevresindeki değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, CDA hastalarında aneminin multifaktöriyel doğasını ve kemik iliği fibrozisinin klinik seyir üzerindeki potansiyel etkisini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diseritropez, otoimmün hemoliz

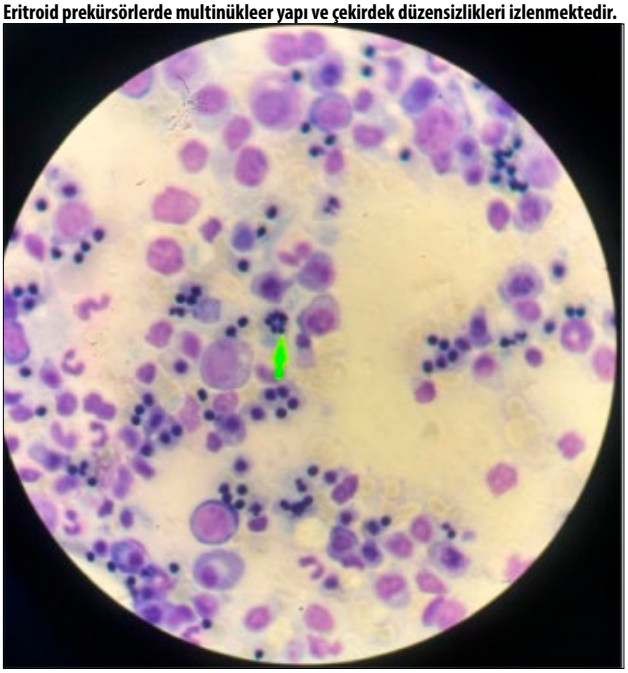
**Kaynaklar**

1. Schmidt ML, et al. Concurrent congenital dyserythropoietic anemia and autoimmune hemolytic anemia. Br J Haematol. 1998.
2. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. Blood. 2020.
3. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. Expert Rev Hematol. 2016.
4. Fattizzo B, et al. Autoimmune hemolytic anemia: pathogenesis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021.
5. Quentin A Hill, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Society for Haematology 2017
6. Abou Zahr A, et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. Haematologica. 2016.

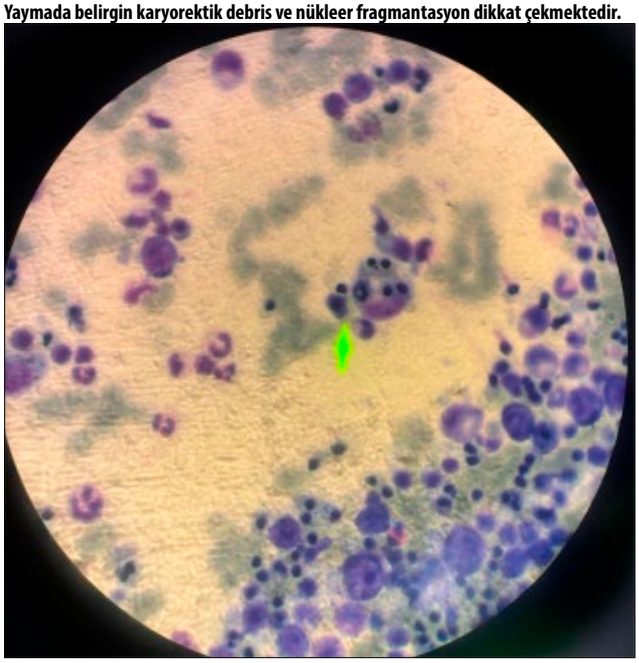
**Eritroid prekürsörlerde multinükleer yapı ve çekirdek düzensizlikleri izlenmektedir.**



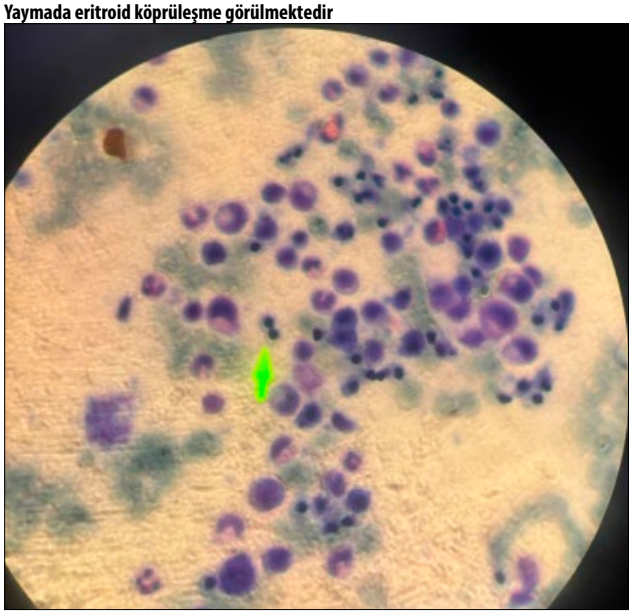
**Eritroid prekürsörlerde multinükleer yapı ve çekirdek düzensizlikleri izlenmektedir.**



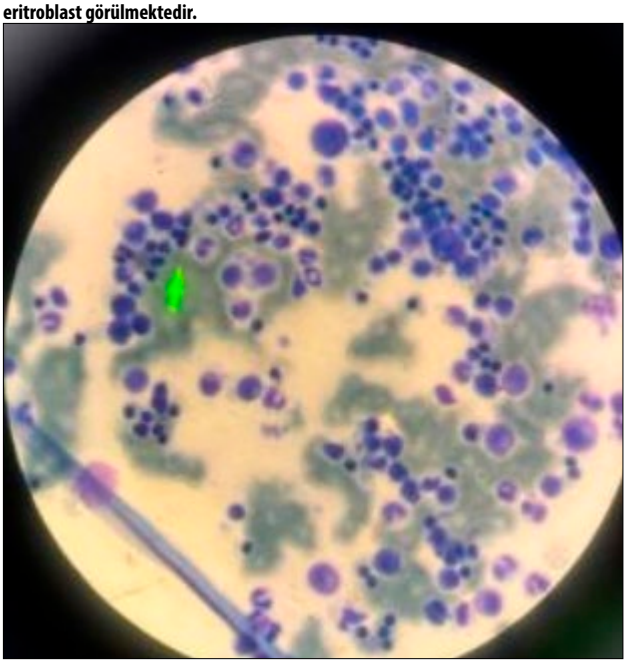
**Yaymada belirgin karyorektik debris ve nükleer fragmantasyon dikkat çekmektedir.**



**Yaymada eritroid köprüleşme görülmektedir**



**Eritroid seride belirgin hiperplazi izlenmektedir. Ok ile işaretlenen hücrede binükleer eritroblast görülmektedir.**



■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**P-022** **Referans Numarası: 66**

## AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARIŞAN PAS POZİTİF MALİGN MELANOM OLGUSU

**Atakan Turgutkaya[1], Sait Volkan Ünlü[2], Ekin Yarkın Aksay[3], İbrahim Meteoğlu[3]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Periyodik Asit-Schiff (PAS), hücre içi veya dışında glikojen, mukopolisakkarit, bazal membran veya hyalin globüllerine reaksiyon gösteren özel bir histokimyasal boyama yöntemidir. Ewing sarkomu gibi primitif nöroektodermal tümörler (PNET), berrak hücreli tümörler, seminomlar, hepatosellüler tümörler, rabdomyom-rabdomyosarkomlar ve alveoler yumuşak doku sarkomları; stoplazmadaki glikojen nedeniyle, yolk sac tümörü stoplazmik hyalin globülleri ve ekstrasellüler cisimcikleri inedeniyle, adenoid kistik karsinom ve odontojenik tümörler hücreler arası biriken bazal membran benzeri eozinofilik materyalleri sebebiyle PAS (+) boyanırlar. Genel olarak adenokarsinomlar, müsin salgılamasından ötürü PAS (+) olabilirler. Hematoloji pratiğinde kemik iliği tutulumu yapabilen malign melanom ise (özellikle glikojenden zengin stoplazması nedeniyle balon hücreli alt tipi) PAS (+) liğine sebep olabilir ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile karışabilir (1). Burada, PAS (+) liği ile beraber kemik iliği tutulumu saptanan ve cilt tutulumu olmadığı için sonradan malign melanom tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

**Olgu:** Altmış altı yaşında erkek hasta kalça bölgesinde 25 gün önce motordan düşme sonrası başlayan ağrı nedeniyle tetkik edilmekteyken hemogramında trombositopeni ve anemi saptanması nedeniyle hastanemize yatırıldı. Geçmişinde sırt bölgesinden malign melanom nedeniyle 5 yıl önce opere olduğu ve lokalize kabul edildiği için ek bir tedavi almadığı öğrenildi. Fizik muayenede eksize edilen yerde veya herhangi bir bölgede melanomu düşündürecek kutanöz bir lezyon saptanmadı. Hastada organomegali veya lenfadenopati mevcut değildi. Laboratuvar bulgularında Hemoglobin:8,5 gr/dL, Lökosit:4940/mkrL, Nötrofil: 2880/mkrl; Lenfosit: 1250/mkrL, Monosit: 680/mkrL, Trombosit: 18.000/mkrL , LDH: 984 U/L, Ürik asit: 4,3 mg/dL olarak saptandı. Periferik yaymasında trombosit değeri hemogramla uyumlu idi ve atipik/öncül hücre veya şistosit görülmedi. Olguya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı ve çekirdekli hücrelerin %80 kadarını iri boyutlu, bazıları multipl vakuollü, bir kısmı topluluk oluşturan atipik karakterli (blastik?) hücreler gözlendi (Resim-1). Akım sitometrik olarak CD34 %59, CD10 %1, CD19 %3, CD7 %99, Tdt %1, CD56 %51, CD 117 %16 olarak saptandı. İmmunohistokimyasal olarak bu hücrelerin SOX-10 (+), S100(+) ve MelanA (+) (fokal) boyandığı görüldü ve malign

melanomun kemik iliği metastazı lehine yorumlandı (Resim-2). Çekilen PET-BT'de iskelet sisteminde yaygın litik lezyonlar dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Olgu, tedavisi düzenlenmek üzere medikal onkoloji bölümüne yönlendirildi.

**Tartışma:** Malign melanomun kemik iliğine metastaz yapma oranı %5-7 civarında olsa da pansitopeni, hatta bazen periferik kanda dolaşıp karsinositemi (melanositemi) yapabilir ve bu durumlarda akut lösemiler ile karıştırılabilir (2). Ayrıca bazen immunfenotipik olarak CD56, CD10 veya CD117 gibi antijen pozitifliği olabilmekte ve akut lösemilerle ayırıcı tanısı güçleşmektedir. Malign melanomda hücre içi glikojenin bol olduğu balon hücreli melanom alttipinin dışında, agresif tümör hücrelerinin oluşturduğu hücre dışı matriks ve mikrovasküler ağlar da PAS (+) liği ile ayırt edilir ve prognoz açısından da önem taşır. PAS (+) liği immunhistokimyasal olarak ALL ile karışsa da melanositik belirteçler olan S100, SOX10, Melan-A ve HMB-45, malign melanomda (+) ve ALL'de (-) olması beklenirken; CD45, Tdt, CD3 ve CD19 ise ALL'de (+), malign melanomda negatiftir (3). Tablo 1'de malign melanom- ve ALL ayırıcı tanısı ve karakteristik özellikleri yakından incelenmiştir. Nadiren malign melanomun kemik iliği metastazı, siyah-koyu renkli kemik iliği görünümüne yol açabilir (4) (Resim 3).Malign melanom olguları %3-5 oranında hiçbir cilt bulgusu olmadan uzak organ metastazı ile kendini gösterebilir (primeri bilinmeyen metastatik melanom)(5,6).

**Sonuç:** Kemik iliğinde blast benzeri hücrelerin varlığı, bu hücrelerin her zaman hematopoetik kökenli olduğuna işaret etmez.Mutlaka lösemi dışı hücre kökeni de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastamız gibi fizik muayenede aktif kutanöz lezyon olmasa da, geçirilmiş malign melanom operasyon öyküsü sebebiyle karsinom metastazı üzerinde durulmuş ve patoloji bölümü ile yakın irtibat ile hastaya doğru tanı koyulabilmiş ve uygun tedavi uygulanabilmiştir. Ayrıca olgumuz artık günlük pratikte kemik iliği incelemelerinde hematologlar tarafından maalesef terk edilmeye yüz tutan PAS boyasının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** malign melanom; akut lenfoblastik lösemi, karsinom metastazı

**Kaynaklar**

1- Vyas M, Zuckerman JE, Andeen NK, et al. Pathology Outlines.Available at: https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainspas.html. Last Access:10.08.2026

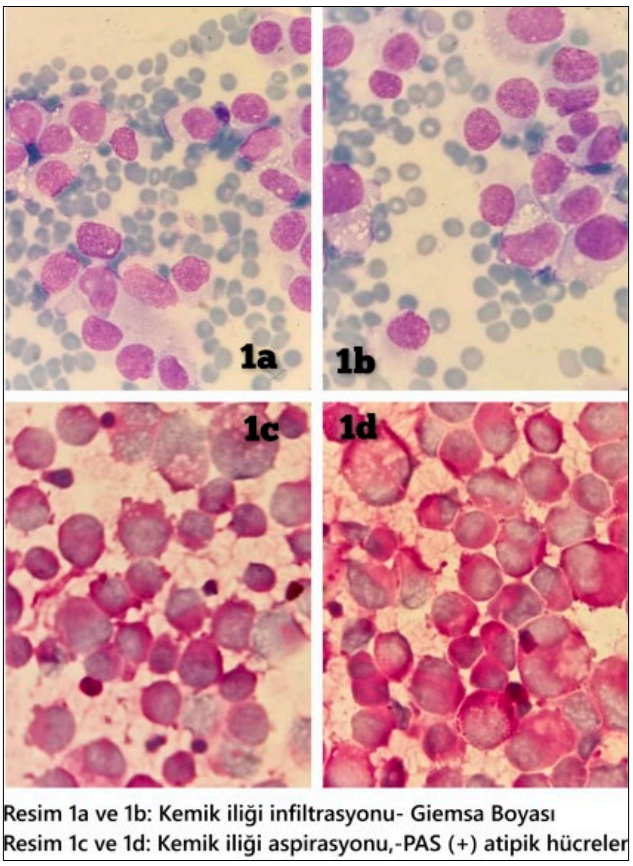
2- Jain D, Singh T, Kumar N, Daga MK. Metastatic malignant melanoma in bone marrow with occult primary site--a case report with review of literature. Diagn Pathol. 2007 Oct 2;2:38.

3- Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. Histopathology. 2000 May;36(5):387-402.

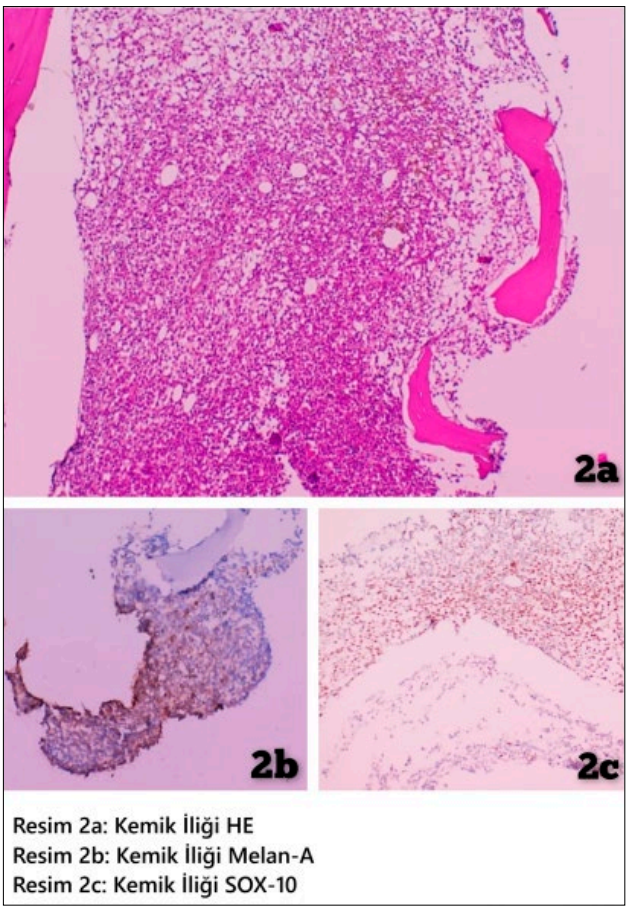
4- Bain BJ, Luckit J. It's a black day—metastatic melanoma in the bone marrow. Am J Hematol. 2019; 94: 1288–1289.

5- Harsten RM, Fisher R, Al-Sanjari N,et al. Metastatic Malignant Melanoma With Occult Primary Presenting as Breast Mass: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2021 Jun 24;13(6):e15886.

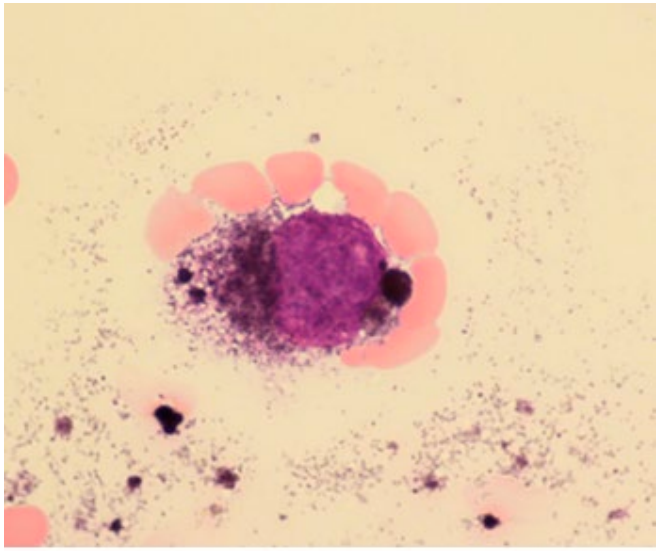
6- Scott JF, Gerstenblith MR. Melanoma of Unknown Primary. In: Scott JF, Gerstenblith MR, editors. Noncutaneous Melanoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Mar. Chapter 7.




**Resim 1.** Kemik İliği Aspirasyon İncelemesi (Giemsa ve PAS boyama)




**Resim 2.** Kemik İliği İHK İnceleme: HE, Melan-A ve SOX-10 boyama



Resim 3: Kemik iliğinde makrofajla karışabilen melanom hücresi (Kaynak 4'den alıntıdır)

**Resim 3.** Kemik İliğinde Melanom Hücresi (Uyarlama:Barbara J Bain It's a black day—metastatic melanoma in the bone marrow. Am J Hematol. 2019)

**Tablo 1.** Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Malign Melanom Kemik İliği Tutulumu Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Özellik | ALL | Malign Melanom |
|---|---|---|
| Hücre Kökeni | Hematopoetik | Non-Hematopoetik |
| Hücre Morfolojisi | Küçük-orta boy blastlar | Büyük hücreler<br>Bazen melanin pigmenti nedeniyle k. rengi-siyah |
| PAS ile boyanma | Genellikle (+)<br>Blastlardaki yüksek oranda glikojen içeriği<br>✓ Prognostik etki yok. | (+) olabilir<br>Hücre içinde ve hücre dışı matriks ve mikrovasküler ağlardaki glikojen içeriği<br>✓ Prognostik olabilir. |
| Akım sitometri | CD45(+) (Zayıf-orta)<br>CD56 (-) (Genellikle)<br>CD3/5/7 T-ALL için (+)<br>CD10/19/22 B-ALL için (-)<br>Tdt (+) | Yüksek Forward Scatter<br>CD45(-)<br>CD56(+)<br>CD3-5-7-10-19-22 (-)<br>Tdt (-) |
| Histokimyasal Özellikler | CD34 (+) (Genellikle)<br>Diğer özellikler akım sitometri ile benzer<br>B-ALL ise PAX-5(+) | Melanoma-Associated Chondroitin Sulfate Proteoglycan (MCSP) (+)<br>Melan-A (+)<br>HMB-45 (+)<br>SOX-10 (+) |

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-023** **Referans Numarası: 193**

### AĞIR KONJENİTAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİNDE SAF FAKTÖR X KONSANTRESİYLE GEBELİKTEN POSTPARTUM DÖNEME BAŞARILI HEMOSTATİK YÖNETİM: TÜRKİYE'DEN İLK KLİNİK DENEYİM

**Nuray Gül Açar[1], Vehbi Mertcan Ekici[2], Neslihan Bayramoğlu Tepe[2], Vahap Okan[1]**

*[1]Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği*

**Giriş:** Konjenital faktör X eksikliği, Faktör 10 genindeki patojenik varyantlara bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli ve yaklaşık bir milyonda bir görülen nadir bir kanama bozukluğudur. Koagülasyonun ortak yolunda merkezi rol üstlenen faktör X'un ağır eksikliği, mukokütanöz kanamalardan yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişken bir klinikle seyredebilir.

Gebelik, doğum ve postpartum dönem, konjenital faktör X eksikliği bulunan kadınlarda hemostatik dengenin sağlanması açısından önemli güçlükler taşır. Bu hastalarda gebelik kaybı, plasental kanama, preterm doğum, doğum sırasında aşırı kanama ve postpartum hemoraji bildirilmiştir. Hastalığın son derece nadir olması nedeniyle gebelik süresince uygulanacak profilaksinin dozu, sıklığı ve süresine ilişkin standart bir yaklaşım bulunmamakta; mevcut öneriler çoğunlukla sınırlı sayıdaki olgu bildirimi ve uzman görüşlerine dayanmaktadır.

Saf faktör X konsantrelerinin kullanıma girmesinden önce replasman tedavisinde taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantrelerinden (4F-PCC) yararlanılmıştır. Ancak bu ürünlerin eksik olmayan diğer koagülasyon faktörlerini de içermesi, doz standardizasyonundaki güçlükler, volüm yükü ve özellikle gebelik ile postpartum dönemde tromboembolik risk açısından önemli kısıtlamalar oluşturmaktadır. Plazma kaynaklı yüksek saflıkta faktör X konsantresi (pdFX), yalnızca eksik faktörü yerine koyarak daha öngörülebilir ve hedefe yönelik bir hemostatik yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte bu tedavinin gebelik, doğum ve postpartum dönemde kullanımına ilişkin klinik deneyim oldukça sınırlıdır.

Bu bildiride, ağır konjenital faktör X eksikliği bulunan bir hastada; gebelikten postpartum döneme uzanan sürecin pdFX ile başarılı biçimde yönetildiği, Türkiye'den ilk klinik deneyimin sunulması amaçlanmıştır.

**Olgu:** Yirmi iki yaşındaki kadın hasta, ağır konjenital faktör X eksikliği tanısıyla izlenmekteydi. Anne ve babası kuzen olan hastanın erkek kardeşinde de faktör X eksikliği mevcuttu. Bazal faktör X aktivitesi %0,9 olarak ölçülmüştü. On iki yaşında başlayan menarşın ardından menoraji ve metroraji nedeniyle tekrarlayan başvuruları olan hastaya; her menstrüel siklusun ilk gününde 1000 IU 4F-PCC profilaksisi uygulanmaya başlanmıştı. Traneksamik asit kullanımına rağmen intermenstrüel kanamaların devam etmesi üzerine 4F-PCC tedavisi haftalık 1500 IU'ye yükseltilmişti. Erişkin hematoloji izlemine geçtikten sonra kanama miktarının artması nedeniyle profilaksi dozu haftada bir 2000 IU olarak yeniden düzenlenmişti.

Kasım 2025'te gebe kalan hastada haftada bir 2000 IU 4F-PCC profilaksisine devam edildi. Gebeliğin 10. haftasında vajinal kanama nedeniyle acil servise başvuran hasta, obstetrik ve hematolojik açıdan değerlendirilerek izlendi. Gebeliğin 17. haftasında pdFX temin edilmesinin ardından 4F-PCC kesildi ve haftada iki kez 2.000 IU pdFX ile hedefe yönelik profilaksiye geçildi. Bu tedavi altında gebeliğin geri kalanında maternal veya fetal sonuçları etkileyen kanamayla ilişkili herhangi bir obstetrik komplikasyon gözlenmedi.

Doğum öncesi koagülasyon değerlendirmesinde PT 74,4 saniye, aPTT 52 saniye, protrombin aktivitesi %5,3 ve INR 7,21 olarak saptandı. Ağır faktör X eksikliği, hastanın bireysel kanama fenotipi ve hemostatik replasmanın kontrollü koşullarda uygulanabilmesi göz önünde bulundurularak; hasta ve yakınları, hematoloji, kadın hastalıkları ve doğum ile anesteziyoloji ekiplerinin ortak değerlendirmesi sonucunda doğumun sezaryenle gerçekleştirilmesi planlandı. Gebeliğin 38 hafta 3 günlük döneminde yapılan kardiyotokografik izlemde düzenli uterin kontraksiyonların başlaması üzerine hasta, planlanan perioperatif faktör replasmanı uygulanarak genel anestezi altında sezaryene alındı.

Perioperatif hemostazın sağlanması amacıyla sezaryenden 30 dakika önce 3500 IU pdFX uygulandı. Replasman tedavisine postoperatif birinci gün 3500 IU, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde ise günlük 2500 IU pdFX ile devam edildi. Son perioperatif dozun uygulandığı tarihteki kontrol koagülasyon testlerinde PT'nin 11,4 saniyeye, aPTT'nin 27 saniyeye, INR'nin ise 0,96'ya gerilediği görüldü. Cerrahi sırasında intraabdominal hemovac ve sol subkutan alana cilt altı dren yerleştirildi. Postoperatif izlemde aktif kanama veya klinik açıdan anlamlı gelen olmaması üzerine drenler beşinci günde çekildi. Kanama miktarının beklenen cerrahi sınırlar içinde kalması ve klinik hemostazın devam etmesi üzerine yoğun perioperatif replasman sonlandırılarak haftada iki kez 2000 IU pdFX içeren idame profilaksiye geçildi.

Doğum sonucunda 3362 gram ağırlığında kız bebek dünyaya geldi. Perioperatif süreçte herhangi bir kan ürünü transfüzyonuna gereksinim duyulmadı. Annede majör hemorajik veya tromboembolik komplikasyon gelişmezken, yenidoğanda kanamayla ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

**Tartışma ve Sonuç:** Ağır konjenital faktör X eksikliğinde gebelik, fizyolojik hiperkoagülabilite ile kanama riskinin eş zamanlı yönetilmesini gerektiren özgün bir klinik durumdur. Hastalığın son derece nadir olması nedeniyle antenatal profilaksinin zamanlaması ve dozuna, doğum şekline ve postpartum replasman süresine ilişkin standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavinin bireysel kanama fenotipi, laboratuvar bulguları ve obstetrik riskler doğrultusunda planlanması gerekmektedir.

Faktör X eksikliğinde kullanılan taze donmuş plazma ve 4F-PCC, eksik olmayan koagülasyon faktörlerinin de verilmesine neden olmaktadır. Bu durum, özellikle gebelik ve postpartum dönemde artan tromboembolik eğilim göz önüne alındığında hedefe yönelik replasmanın önemini artırmaktadır. pdFX, yalnızca eksik faktörün yerine konulmasına olanak sağlayarak düşük hacimli, öngörülebilir ve hedefe yönelik bir hemostatik yaklaşım sunmaktadır.

Bu olguda gebeliğin 17. haftasında başlanan pdFX profilaksisiyle gebeliğin geri kalanında kanama kontrolü sağlanmış; planlı perioperatif replasman altında sezaryen, kan ürünü transfüzyonuna gereksinim duyulmadan ve majör hemorajik veya tromboembolik komplikasyon gelişmeden tamamlanmıştır. Postpartum dönemde rutin profilaksiye geçilmiş; anne ve yenidoğanda kanamayla ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Bu olgu, Türkiye'de ağır konjenital faktör X eksikliğinde düzenli antenatal pdFX profilaksisinin planlı sezaryen ve postpartum replasmanla sürdürüldüğü ilk klinik deneyimdir. Olumlu maternal ve neonatal sonuçlar, multidisipliner planlamayla birlikte uygulanan hedefe yönelik faktör replasmanının bu nadir ve yüksek riskli hasta grubunda güvenli ve etkili bir yönetim seçeneği oluşturabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital faktör X eksikliği, gebelik, plazma kaynaklı faktör X konsantresi, sezaryen, postpartum dönem, hemostatik yönetim

**Kaynaklar**

1-Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev. 2021;50:100833. doi:10.1016/j.blre.2021.100833.

2-Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nuñez K, James AH. Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. Haemophilia. 2012;18(3):e277-e285. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02724.x.

3-Kulkarni R, James AH, Norton M, Shapiro A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in women and girls with hereditary factor X deficiency. J Thromb Haemost. 2018;16(5):849-857. doi:10.1111/jth.13983.

4-Austin SK, Kavakli K, Norton M, Peyvandi F, Shapiro A; FX Investigators Group. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. Haemophilia. 2016;22(3):419-425. doi:10.1111/hae.12893.

5-Escobar MA, Auerswald G, Austin SK, et al. Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. Haemophilia. 2016;22(5):713-720. doi:10.1111/hae.12954.

6-Chigateri S, Jain A, Oli AK, Sunil Kumar KS. Factor X deficiency and pregnancy. BMJ Case Rep. 2024;17(7):e259458. doi:10.1136/bcr-2023-259458.

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-024** **Referans Numarası: 232**

### TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ ÖN TANISIYLA BAŞVURAN GENÇ KADINDA SINIF IV LUPUS NEFRİTİ: MULTİDİSİPLİNER TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Fehmi Enes Ağaoğlu[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** Sistemik lupus eritematozus (SLE), hematolojik ve renal tutulumlarla ortaya çıkabilen multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Ağır trombositopeni, hemolitik anemi ve akut böbrek hasarı birlikteliğinde immün trombotik trombositopenik purpura (iTTP), atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) ve SLE'ye sekonder trombotik mikroanjiyopati (TMA) hızlı biçimde ayırıcı tanıya alınmalıdır. Bu bildiride, TMA ön tanısıyla acil terapötik plazma değişimi ve yüksek doz kortikosteroid uygulanan, ileri incelemelerde SLE ve Sınıf IV diffüz lupus nefriti saptanan genç bir hastanın multidisipliner tanı ve tedavi süreci sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Bilinen kronik hastalığı olmayan 22 yaşındaki kadın hasta, başvurudan yaklaşık 15 gün önce böcek sokmasını takiben gelişen döküntü ve eklem ağrısı sonrası spontan ekimoz ve burun kanaması nedeniyle başvurdu. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 8,2 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 80 fL, trombosit 14.000/µL, kreatinin 1,9 mg/dL (bazal 0,6 mg/dL), laktat dehidrogenaz (LDH) 479 U/L, düşük haptoglobin ve retikülosit %4,5 saptandı. Direkt antiglobulin testi (DAT; direkt Coombs) 4+ ve indirekt antiglobulin testi pozitifti; dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) paneli normaldi. Spot idrar protein/kreatinin oranı 2239 mg/g, albümin/kreatinin oranı 1640 mg/g; kompleman bileşeni 3 (C3) 0,39 g/L ve kompleman bileşeni 4 (C4) 0,028 g/L idi. Periferik yaymada 1000x büyütmede her sahada 1-2 şistosit ve belirgin trombositopeni izlendi; atipik hücre veya blast artışı saptanmadı.

**İlk Tedavi, İmmünolojik İnceleme ve Biyopsi:** Hematoloji tarafından iTTP/aHÜS/TMA ön tanılarıyla 1 g/gün pulse metilprednizolon ve dört seans terapötik plazma değişimi (TPD) uygulandı. Tedavi sonrasında trombosit sayısı 265.000/µL'ye yükselirken kreatinin 1,24 mg/dL'ye geriledi. Otoimmün incelemede antinükleer antikor (ANA) 1:1000 homojen ve 1:100 sitoplazmik pozitif, anti-dsDNA antikoru ELISA ile 90 U/mL ve immünfloresan antikor (IFA) yöntemiyle pozitif, anti-Ku antikoru (+++) saptandı; antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), antifosfolipid antikorları, kriyoglobulin ve paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) klonu negatifti. Renal biyopside diffüz segmental mezangiyosellüler proliferasyon, segmental endokapiller proliferatif/nekrotizan lezyonlar ve inkomplet sellüler kresentler izlendi. İmmünfloresan incelemede immünoglobulin G (IgG) 3+, immünoglobulin A (IgA) 3+, immünoglobulin M (IgM) 2+, kompleman bileşeni 3 (C3) 3+ ve kompleman bileşeni 1q (C1q) 2+ birikimi ile karakterize "full-house" paterni saptandı. Bulgular Sınıf IV (diffüz) lupus nefriti ile uyumlu olup aktivite skoru 7/24, kronisite skoru 0/12 idi.

**Tedavi ve Uzun Dönem Seyir:** Lupus nefriti için Euro-Lupus protokolüyle 15 günde bir 500 mg olmak üzere toplam altı doz intravenöz siklofosfamid (toplam 3 g) uygulandı. Ardından mikofenolat mofetil (MMF) ve hidroksiklorokin idamesine geçildi; nefroproteksiyon amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü eklendi. Kortikosteroid, akut dönem pulse tedavisi sonrasında 60 mg/gün dozundan kademeli olarak azaltıldı. İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonraki kontrolde hemogram, böbrek fonksiyonları ve kompleman düzeyleri normal, spot idrar protein/kreatinin oranı 0,99 g/g idi.

**Tartışma ve Sonuç:** Derin trombositopeni, hemoliz bulguları, şistosit ve akut böbrek hasarı ile başvuran hastalarda TMA acil bir klinik sendrom olarak ele alınmalıdır. Bu olguda başlangıçta hayatı tehdit eden TMA olasılığı nedeniyle plazma değişimi ve steroid tedavisi uygulanmış; düşük kompleman düzeyleri, güçlü otoimmün seroloji ve renal biyopsi bulguları ile tanısal çerçeve SLE ve Sınıf IV lupus nefriti yönünde netleşmiştir. Güçlü DAT pozitifliği eşzamanlı immün hemoliz olasılığını desteklerken, şistosit varlığı TMA olasılığını gündemde tutmuştur. Mevcut kayıtlar içinde A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) aktivite sonucu bulunmadığından iTTP kesin olarak doğrulanamamıştır. Olgu, hematoloji-romatoloji-nefroloji iş birliğinin ve renal biyopsinin tanı ile tedavi yönlendirmesindeki önemini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, lupus nefriti, trombotik mikroanjiyopati, trombositopeni, hemoliz, şistosit, immün hemolitik anemi

**Kaynaklar**

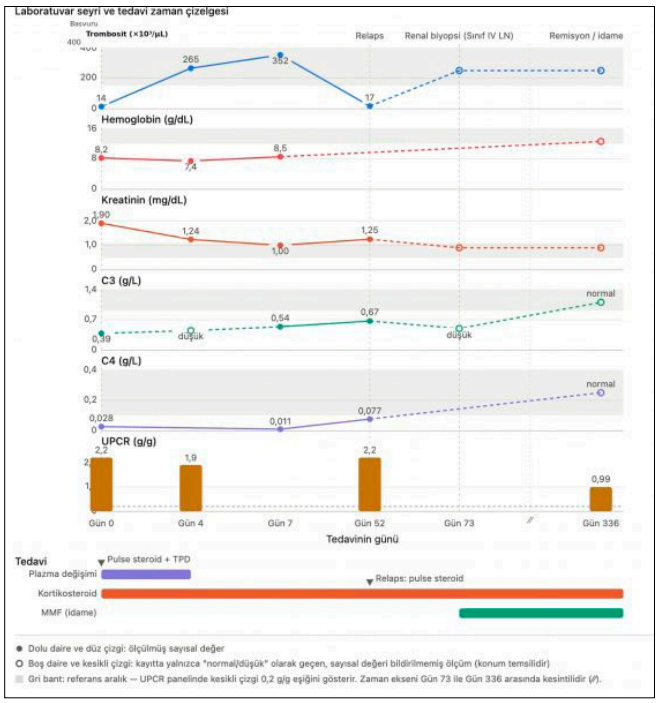
1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney Int. 2024;105(1S):S1-S69.

2. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. 2018;93(4):789-796.

3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121-2131.

4. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(5):376-386.

**Şekil 1.** Başvuru günü Gün 0 kabul edilerek trombosit, hemoglobin, kreatinin, C3, C4 ve spot idrar protein/kreatinin oranı (UPCR) seyri ile tedavi ve tanısal dönüm noktaları gösterilmiştir.




## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-025** **Referans Numarası: 592**

### İKİNCİ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN İDİOPATİK PERSİSTAN ASİT: VENO-OKLÜZİF HASTALIĞIN ÖTESİNDE NADİR BİR KOMPLİKASYON

Müfide Okay Özgeyik[1,2], Mustafa Çabuk[1,2], Hadi Babazadeh[1,2], Galiya Almabekova[1,2], Rabin Saba[3], Fatih Demirkan[4,1], Melek Doğan Kapan[2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[2], Mürüvvet Gülbağı[2], Mustafa Çetin[1,2]

[1]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[2]Medtstar Antalya Hastanesi, Kök Hücre Nakil Merkezi
[3]Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü
[4]Memorial Antalya Hastanesi,hematoloji Bölümü

**Giriş:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası gelişen asitin ayırıcı tanısında sinüzoidal obstrüksiyon sendromu/veno-oklüzif hastalık (SOS/VOD), kardiyak disfonksiyon, enfeksiyonlar, vasküler komplikasyonlar ve malignite yer almaktadır (1,2). İdiopatik refrakter asit (İRA), klasik SOS/VOD veya portal hipertansiyonun diğer nedenleri olmaksızın portal hipertansiyon bulguları ile seyreden nadir bir nakil komplikasyonudur (1). Burada ikinci allo-HKHN sonrası başlangıçta SOS/VOD düşünülen, ancak klinik seyri İRA ile uyumlu bulunan bir olgu sunulmuştur.

**Olgu:** Kırk yaşında erkek hastaya Mart 2025'te B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. Başlangıçta BCR::ABL1 p190/p210 negatifti. Toronto ALL protokolü ile indüksiyon ve reindüksiyon sonrası blinatumomab uygulanarak morfolojik remisyon sağlandı. Temmuz 2025'te tam uyumlu akraba dışı vericiden treosulfan/fludarabin hazırlama rejimi ile ilk allo-HKHN gerçekleştirildi. Nakil sonrası 100. günde donör kimerizmi %100'dü. Aralık 2025'te hematolojik relaps gelişti; BCR::ABL1 pozitifliği saptandı ve donör kimerizmi %11'e geriledi. İnotuzumab ve imatinib sonrası morfolojik ve moleküler remisyon elde edildi.

Şubat 2026'da 10/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden fludarabin/TBI hazırlama rejimi ile ikinci allo-HKHN gerçekleştirildi. Nakil sonrası +30. günde donör kimerizmi %100 iken hepatosplenomegali ve yaygın asit gelişti. Yakın dönem inotuzumab maruziyeti nedeniyle SOS/VOD düşünülerek defibrotid tedavisi başlandı (3,4). Eş zamanlı CMV ve BK virüs reaktivasyonları tedaviyle kontrol altına alınmasına rağmen asit devam etti.

Asit sıvısında total protein 3,0 g/dL, albumin 2,1 g/dL, lökosit 90/mm$^3$ ve LDH 139 U/L idi; kültür ve sitoloji negatifti. Serum albumini 3,2 g/dL olup serum-asit albumin gradiyenti (SAAG) 1,1 g/dL olarak hesaplandı. Persistan asite rağmen maksimum total bilirubin 1,3 mg/dL, AST 19 U/L, ALT 16 U/L ve INR 1,1 idi. Doppler ultrasonografide portal ven akımı normal (19 cm/sn), hepatik venöz akım normaldi ve portal ven trombozu saptanmadı. Ekokardiyografi normaldi. Karaciğer biyopsisi yapılmadı. Furosemid ve terapötik parasenteze rağmen asitin devam etmesi nedeniyle drenaj kateteri yerleştirildi. Haziran 2026'dan itibaren asit persistan olarak devam ederken donör kimerizmi %100 olarak korundu.

**Sonuç:** Allo-HKHN sonrası persistan asit her zaman SOS/VOD olarak değerlendirilmemelidir. Bu olguda SAAG ≥1,1 g/dL ile portal hipertansiyon bulgusunun varlığına karşın belirgin hepatik disfonksiyon, portal/hepatik venöz obstrüksiyon, kardiyak neden, enfeksiyon veya malignite saptanmaması ve asitin defibrotid ile destek tedavisine rağmen devam etmesi allo-HKHN sonrası idiopatik refrakter asit tanısını desteklemektedir (1,2). Özellikle SOS/VOD tedavisine yanıt vermeyen olgularda İRA'nın ayırıcı tanıda düşünülmesi gereksiz ve uzamış tedavilerin önlenmesi açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, idiopatik refrakter asit, portal hipertansiyon, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, B-ALL

**Kaynaklar**

1.Varma A, Abraham SC, Mehta RS, et al. Idiopathic refractory ascites after allogeneic stem cell transplantation: a previously unrecognized entity. Blood Adv. 2020;4(7):1296-1306. doi:10.1182/bloodadvances.2019000638.

2.Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-912. doi:10.1038/bmt.2016.130.

3.Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(11):1713-1720. doi:10.1016/j.bbmt.2011.06.006.

4.Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(10):1874-1882. doi:10.1016/j.bbmt.2016.07.001.

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-026** **Referans Numarası: 180**

### ALLOJENİK HSCT 'DE VİRAL ENFEKSİYONLARA BAĞLI ENDOTELYAL KOMPLİKASYONLAR

Mısra Arslan[1]

[1]Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

**Giriş:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), hematolojik malignitelerde küratif tedavi sağlayabilen önemli bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu komplikasyonların önemli bir bölümünde endotel hasarı ve immün disregülasyon ortak patofizyolojik mekanizmalar olarak rol oynamaktadır. Kemoterapiye bağlı toksisite, viral enfeksiyonlar, sitokin salınımı ve alloreaktif immün yanıtlar endotel bütünlüğünün bozulmasına ve bunun sonucunda çoklu organ hasarına yol açabilmektedir.VOD, transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati, hemorajik sistit ve GvHH, HSCT sonrası endotel hasarının farklı klinik yansımaları olarak değerlendirilmektedir. Özellikle CMV ve BK virüsü enfeksiyonları, yalnızca enfeksiyöz komplikasyonlara değil, aynı zamanda endotel aktivasyonu, koagülasyon bozukluğu ve doku hasarına da neden olabilmektedir. CMV ilişkili HLH nadir ancak yüksek mortalite riski taşıyan bir komplikasyonken, BK virüs ilişkili hemorajik sistit ciddi ve tedaviye dirençli seyir gösterebilmektedir. Bu olgu sunumunda, allojenik HSCT sonrası erken dönemde CMV ilişkili HLH gelişen ve takip eden süreçte refrakter BK virüs ilişkili hemorajik sistit, VOD, gastrointestinal GvHH ve greft yetmezliği ortaya çıkan bir hastanın klinik seyri ele alınmaktadır. Olguda ardışık olarak gelişen bu yaşamı tehdit eden komplikasyonların, ortak endotel hasarı ve immün disregülasyon mekanizmaları üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu vaka, HSCT sonrası ortaya çıkan farklı komplikasyonların birbirinden bağımsız tablolar olarak değil, ortak bir endotel hasarı spektrumunun parçaları olarak değerlendirilmesinin tanı, takip ve tedavi açısından önemini ortaya koymaktadır

**Olgu Sunumu:** Bilinen ek hastalığı olmayan 45 yaşındaki erkek hastaya akut miyeloid lösemi tanısı konuldu. Yeni nesil dizileme analizinde KMT2A-MLLT3 füzyonu ve ZRSR2 c.758T>A varyantı saptandı. 7+3 indüksiyon kemoterapisi sonrası tam remisyon elde edildi. Yüksek riskli moleküler

özellikler nedeniyle, Fludarabin–busulfan içeren miyeloablatif kondüsyon ve GvHH profilaksi rejimi eşliğinde, 9/10 uyumlu akraba dışı donörden allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası 24. günde CMV reaktivasyonu ve eşlik eden karaciğer enzim yüksekliği saptandı. Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında lökosit 5,11 $\times 10^9$/L, nötrofil 4,31 $\times 10^9$/L, hemoglobin 7 g/dL ve trombosit 34 $\times 10^9$/L olarak saptandı. Biyokimyasal değerlendirmede ALT 298 U/L, AST 160 U/L, total bilirubin 1,51 mg/dL, direkt bilirubin 0,92 mg/dL, LDH 669 U/L ve CRP 31 mg/L olarak ölçüldü. CMV-DNA 1600 IU/mL, ferritin 4852 ng/mL ve trigliserid 333 mg/dL saptandı. Böbrek fonksiyonları ve koagülasyon testleri normaldi.Karaciğer enzim yüksekliğinin etiyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılan karaciğer tru-cut biyopsisinde, sinüzoidlerde artmış histiyositler, polimorf nüveli lökositler ve lenfoid hücreler izlendi. Epiteloid morfolojide histiyositlerin sitoplazmasında demir ile uyumlu pigment saptandı ve bulgular fagositik aktivite artışı ile uyumlu olarak değerlendirildi.Aynı dönemde kemik iliği biyopsisi yapıldı. Normosellüler kemik iliği parenkiminde interstisyumda artmış sayıda histiyosit izlendi (Şekil 2A; hematoksilen–eozin [H&E], ×200). İmmünohistokimyasal incelemede, interstisyumda artmış histiyositlerde CD68 pozitifliği izlendi (Şekil 2B; ×100). Kemik iliği aspirasyon yayma preparatlarında, hücrelerin bir kısmında hemofagositoz ile uyumlu bulgular izlendi (Şekil 2C; H&E, ×1000). Laboratuvar ve histopatolojik bulgular, CMV reaktivasyonu zemininde gelişen sekonder HLH ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bunun üzerine hastaya foscarnet (60 mg/kg, 8 saatte bir) ve intravenöz immünglobulin (IVIG, 1 g/kg/gün, 3 gün) tedavisi başlandı. Tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında gerileme izlendi.Nakil sonrası 45. günde yapılan kemik iliği biyopsisinde hücreselliğin iyi olduğu ve tam kimerizmin (%99) korunduğu görüldü. Bunu takiben, 47. günde BK virüs enfeksiyonuna bağlı hemorajik sistit gelişti. İmmünsüpresyonun azaltılması ve kesilmesi ile birlikte mesane irrigasyonu ve ardından haftada bir olacak şekilde dört hafta süreyle sidofovir (5 mg/kg) tedavisi uygulandı; ancak klinik yanıt elde edilemedi. Bunun üzerine üroloji tarafından dört seans lokal koterizasyon gerçekleştirildi. Devam eden şiddetli hematüri nedeniyle girişimsel radyoloji eşliğinde neovaskülarize alanlara embolizasyon uygulandı.Bu dönemde idrardaki BK virüs yükü azalmış olmakla birlikte negatifleşmedi. Kontrol altına alınamayan hematüri nedeniyle mesane içine prostaglandin E2 (500 µg alprostadil, 50 mL serum fizyolojik içinde) uygulandı. İlk doz sonrası belirgin klinik yanıt alınmasına rağmen, yedi gün süreyle günlük uygulamaya devam edilmesine karşın kalıcı remisyon sağlanamadı ve hematüri tekrarlandı (Şekil 1). Konvansiyonel medikal ve destekleyici tedavilere yanıt alınamaması üzerine, 30 µg/mL ozonlanmış salin solüsyonu iki gün ardışık olarak intravezikal irrigasyon yoluyla uygulandı. Ozon tedavisi sonrası hematüride yalnızca geçici bir düzelme izlendi. Masif hematürinin sürmesi nedeniyle intravezikal Ankaferd (8 mL Ankaferd, 400 mL salin içinde, dört gün) tedavisi uygulandı. Klinik olarak kanama miktarında azalma gözlenmesine rağmen tam kontrol sağlanamadı.Nakil sonrası 63. günde hastada kilo artışı, hepatomegali ve asit gelişmesi üzerine VOD tanısı konuldu ve defibrotid tedavisi başlandı. Nakil sonrası 83. günde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması gelişti. Endoskopide mide ve duodenumda yaygın peteşiler izlendi; özofagusta aktif kanayan bir damara skleroterapi uygulandı. Proton pompa inhibitörü ve somatostatin infüzyonları ile kanama kontrol altına alındı.Nakil sonrası 103. günde rektal kanama gelişmesi üzerine yapılan kolonoskopide kolon segmentleri boyunca yaygın, ortası ülserasyon gösteren noktasal lezyonlar saptandı. Biyopsiler alındı ve aktif kanama skleroterapi ile kontrol altına alındı. Bulgular gastrointestinal GvHH ile uyumlu değerlendirildi ve hastaya akut GvHH protokolü kapsamında haftada iki gün ekstrakorporeal fotoferez başlandı. Aynı dönemde hastaya haftalık olarak 1 × $10^6$ hücre/kg dozunda mezenkimal kök hücre tedavisi verildi. GİS semptomlarında gerileme izlendi.Bu yoğun komplikasyonların eşlik ettiği süreçte hastada greft yetmezliği gelişti ve belirgin sitopeniler ortaya çıktı (lökosit 2300/$mm^3$, nötrofil 800/$mm^3$, hemoglobin 6 g/dL, trombosit ~20.000/$mm^3$). Eritrosit süspansiyonu replasmanı, G-CSF ve trombopoietin reseptör agonisti tedavilerine rağmen hematolojik iyileşme sağlanamadı. Bu nedenle kardeş vericiden haploidentik ikinci HSCT yapılmasına karar verildi.İkinci nakil, fludarabin–ATG–post-siklofosfamid kondüsyon ve GvHH profilaksi rejimi ile uygulandı. Nakil sonrası +3. günde solunum sıkıntısı gelişti. Toraks bilgisayarlı tomografide multisegmenter buzlu cam opasiteleri ve bilateral plevral efüzyon saptandı; bulgular atipik viral pnömoni lehine değerlendirildi. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine alındı. On iki gün süren yoğun bakım takibi ve geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviye rağmen hasta kaybedildi.

**Anahtar kelimeler:** VOD, CMV 'ye bağlı Hemofagositik lenfohistiyositoz , BK virüsü

**Kaynaklar**


1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354:1813–1826. DOI:10.1056/NEJMra052638
2. Milone G, Bellofiore C, Leotta S, et al. Endothelial dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation: a review based on physiopathology. J CLİN MED. 2022;11(3):623. DOI:10.3390/jcm11030623
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2015;50:781–789. DOI:10.1038/bmt.2015.52
4. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30:75–101. DOI:10.1016/j.iac.2009.10.001
5. Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. Blood. 2011;118:1685–1692. DOI:10.1182/blood-2011-02-336768
6. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. BLOOD. 2011;118(15):4041–4052. DOI:10.1182/blood-2011-03-278127
7. Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the post-transplant setting. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:139–152. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.05.014
8. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, et al. Cidofovir for BK virus–associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. Clin Infect Dis. 2009;49:233–240. DOI:10.1086/599829
9. Moreno Castaño AB, Salas MQ, Palomo M, Martinez Sanchez J, Rovira M, Fernández Avilés F, et al. Early vascular endothelial complications after hematopoietic cell transplantation: Role of the endotheliopathy in biomarkers and target therapies development. FRONT IMMUNOL. 2022;13:1050994. DOI:10.3389/fimmu.2022.1050994


## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-027** **Referans Numarası: 7**

### HAİRY KİDNEY BULGUSU TANIYI DEĞİŞTİRDİ: ÜÇ YIL ASBEST İLİŞKİLİ PLEVRAL HASTALIK OLARAK İZLENEN ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI

**Zehra Demir[1], Güzin Oğuz[1], Eren Gündüz[1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Erdheim-Chester hastalığı (ECH), mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun aktivasyonu ile karakterize nadir görülen klonal non-Langerhans hücreli histiyositozdur. Olguların yaklaşık %50–65'inde BRAF V600E mutasyonu saptanmakta olup moleküler tanı hedefe yönelik tedavinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.[1–3] Hastalık multisistemik tutulum gösterebilmekte, torasik tutulum olguların yaklaşık üçte bir ila yarısında izlenmesine rağmen baskın plevral tutulum nadir görülmektedir. Bu nedenle olgular sıklıkla enfeksiyöz, inflamatuvar veya malign hastalıklar ile karışmakta ve tanı gecikebilmektedir.[1–6] Bu olguda üç yıl boyunca asbest ilişkili plevral hastalık ön tanısıyla takip edilen, karakteristik ekstratorasik görüntüleme bulgularının fark edilmesiyle tanı alan Erdheim-Chester hastalığı sunulmuştur.

**Olgu:** Yetmiş bir yaşında erkek hasta progresif efor dispnesi, kronik öksürük ve son dört ay içerisinde yaklaşık 8 kg istemsiz kilo kaybı nedeniyle değerlendirildi. Hastanın uzun süreli mesleki asbest maruziyeti öyküsü mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral kalsifiye plevral plaklar, özellikle sol hemitoraksta belirgin diffüz plevral kalınlaşma, minimal plevral efüzyon ve subplevral retiküler opasiteler izlendi. FDG PET/BT'de sol hemitoraksta hipermetabolik plevral kalınlaşma saptanması üzerine malign plevral mezotelyoma ön planda düşünüldü.

Ultrasonografi eşliğinde yapılan iki ayrı tru-cut plevra biyopsisinde kronik inflamasyon ve fibrotik değişiklikler dışında malignite veya histiyositik infiltrasyon saptanmadı. Önceki biyopsi preparatlarının yeniden değerlendirilmesinde de tanısal bulgu elde edilemedi. Hasta yaklaşık üç yıl boyunca klinik ve radyolojik olarak izlendi.

Kasım 2025 tarihinde gerçekleştirilen kontrol FDG PET/BT incelemesinde devam eden hipermetabolik plevral kalınlaşmaya ek olarak bilateral perirenal yumuşak doku infiltrasyonu (hairy kidney görünümü), bilateral renal kortikal tutulum, FDG tutulumu gösteren mezenterik infiltrasyon, sağ iliyak kemikte sklerotik lezyon ve sakral kanalda artmış metabolik

aktivite saptandı. Bu bulgular multisistem infiltratif bir hastalık lehine değerlendirildi.[1,2]

Multidisipliner konsey değerlendirmesi sonrasında sol böbrekten tru-cut biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede fibroinflamatuvar stroma içerisinde yaygın köpüksü histiyosit infiltrasyonu izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede CD68, CD163, Faktör XIIIa ve CD10 pozitif, S100 ve Langerin negatif bulundu. Moleküler analizde gerçek zamanlı PCR yöntemi ile BRAF V600E mutasyonu saptanarak Erdheim-Chester hastalığı tanısı doğrulandı.[1–3,8]

Multisistem tutulum ve hedeflenebilir mutasyon varlığı nedeniyle vemurafenib ve kortikosteroid tedavisi başlandı. Tedavi sonrasında hastanın egzersiz kapasitesinde belirgin artış, inflamatuvar belirteçlerinde hızlı gerileme ve klinik yakınmalarında düzelme gözlendi.

**Tartışma:** Erdheim-Chester hastalığında plevral tutulum görülebilmekle birlikte başlangıç bulgusu olarak baskın plevral hastalık nadirdir.[4–6] Bu nedenle özellikle asbest maruziyeti bulunan hastalarda mezotelyoma veya benign asbest ilişkili plevral hastalık ön planda düşünülmesi tanısal gecikmeye neden olabilmektedir. Sunulan olguda iki kez yapılan plevra biyopsisinin tanı koydurucu olmaması, biyopsi bölgesinin uygun seçilmesinin en az biyopsinin kendisi kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Tanıyı sağlayan temel bulgu PET/BT'de saptanan bilateral perirenal yumuşak doku infiltrasyonu (hairy kidney) olmuştur. Bu görünüm Erdheim-Chester hastalığının en karakteristik radyolojik bulgularından biri olup uygun biyopsi alanının belirlenmesinde yol göstericidir.[1,2] Renal biyopsi ile histopatolojik tanının konulması ve ardından BRAF V600E mutasyonunun gösterilmesi hedefe yönelik tedavinin başlanmasını sağlamıştır.[1–3,9]

Bu olgu, açıklanamayan plevral kalınlığı bulunan ve tekrarlayan biyopsilerine rağmen tanı konulamayan hastalarda ekstratorasik görüntüleme bulgularının dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle hairy kidney bulgusunun tanınması uygun biyopsi alanının seçilmesini sağlayarak tanısal gecikmeyi azaltabilir ve hedefe yönelik tedavinin erken başlanmasına olanak sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Erdheim-Chester hastalığı Plevral kalınlaşma BRAF V600E mutasyonu Böbrek biyopsisi Hairy kidney (kıllı böbrek bulgusu)

**Kaynaklar**

1. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135:1929-1945.
2. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood. 2020;135:1311-1318.
3. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124:483-492.
4. Brun AL, Touitou-Gottenberg D, Haroche J, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. Arthritis Rheum. 2010;62:3504-3512.
5. Arnaud L, Pierre I, Beigelman C, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease. Chest. 2010;139:1411-1418.
6. Gagliardo CM, Giammanco A, Scimeca D, et al. Erdheim-Chester disease as complex clinical presentation and diagnosis: A case report and concise review of literature. Medicine (Baltimore). 2024;103:e37870.
7. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood. 2016;127:2672-2681.
8. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Targeted therapies in Erdheim-Chester disease. Blood. 2018;132:1377-1380.

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-029** **Referans Numarası: 212**

### SLE VE ITP TANILI HASTADA KOMPLEMAN-ARACILI TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ:BİR OLGU SUNUMU

**Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi*

**Giriş:** Sistemik lupus eritematozus (SLE) seyrinde trombotik mikroanjiyopati (TMA), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve değişen derecelerde organ hasarı ile seyreden, nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Lupus nefriti ile ilişkili TMA'da trombotik trombositopenik purpura (TTP), antifosfolipid sendromu ilişkili mikroanjiyopati ve komplemanaracılı TMA başta olmak üzere etiyolojinin hızla belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. ADAMTS13 aktivitesinin korunmuş olduğu ve standart immünsüpresif tedaviye rağmen TMA bulgularının devam ettiği olgularda kompleman aktivasyonu olası bir patogenetik mekanizma olarak değerlendirilebilir. Bu bildiride, SLE ve lupus nefriti zemininde gelişen TMA tablosunda ekulizumab sonrası belirgin hematolojik yanıt gözlenen bir olgu sunulmuştur. [1–3]

**Olgu:** Yirmi bir yaşında kadın hasta, çocukluk çağından beri kronik immün trombositopeni ve 2019 yılından beri SLE tanıları ile izlenmekteydi. Haziran 2026'da derin trombositopeni, anemi, LDH yüksekliği, retikülositoz, periferik yaymada şistositler ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile değerlendirildi. Başlangıçta hemoglobin yaklaşık 8,1 g/dL, trombosit $17\times10^9$/L, LDH 1279–1381 U/L ve retikülosit %8,45 idi; direkt antiglobulin testi negatifti.

PLASMIC skorunun 6 olması nedeniyle TTP ön tanısıyla acil plazma değişimi başlandı ve 5 gün uygulandı. ADAMTS13 aktivitesinin %82 saptanması üzerine immün TTP desteklenmedi. Aktif SLE/lupus nefriti nedeniyle kortikosteroid ve IVIG uygulanmış, 25 Haziran 2026'da siklofosfamid tedavisine geçilmişti. Buna rağmen devam eden TMA bulguları ve renal etkilenme nedeniyle kompleman-aracılı TMA düşünülerek 9 Temmuz 2026'da ekulizumab başlandı.

Ekulizumab tedavisi haftalık olarak sürdürüldü. Tedavi sonrasında trombosit sayısında artış, LDH ve retikülosit düzeylerinde gerileme ve periferik yaymada şistositlerin belirgin azalması ile mikroanjiyopatik hemoliz bulgularında belirgin düzelme izlendi. Buna karşın anemi devam etti ve renal fonksiyonlardaki iyileşme daha sınırlı kaldı. Kemik iliği biyopsisinde hiposellüler kemik iliği ve dismegakaryopoez; böbrek biyopsisinde aktivite indeksi 6, kronisite indeksi 0 olan sınıf III(A)+V lupus nefriti saptandı. Kreatinin 3,24 mg/dL'ye kadar yükseldikten sonra 2,93 mg/dL'ye geriledi. Daha önce ITP nedeniyle eltrombopag kullanan hastada tedavi bu süreçte kesildi; ekulizumab sonrası trombosit yanıtının sürmesi nedeniyle yeniden başlanmadı. Hasta haftalık ekulizumab tedavisi altında izlenmektedir.

**Tartışma:** SLE ilişkili TMA heterojen bir klinik tablodur ve tedavi altta yatan mekanizmaya göre yönlendirilmelidir. KDIGO 2024 lupus nefriti kılavuzu, orta-yüksek TTP olasılığında ADAMTS13 sonucu beklenirken plazma değişimi ve glukokortikoid başlanmasını; ADAMTS13 aktivitesinin normal olduğu olgularda ise diğer TMA nedenlerinin, özellikle kompleman-aracılı TMA'nın araştırılmasını önermektedir. Kompleman-aracılı TMA düşünülen seçilmiş olgularda ekulizumab bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir. [1,2]

SLE ile ilişkili TMA'da ekulizumaba ilişkin kanıtlar çoğunlukla olgu serileri ve sistematik derlemelere dayanmaktadır. Wright ve arkadaşlarının 30 hastayı içeren sistematik derlemesinde ekulizumab uygulanan olguların %93'ünde olumlu klinik sonuç bildirilmiştir. Kello ve arkadaşlarının dokuz hastalık serisinde ise hematolojik parametrelerde ve bazı hastalarda renal fonksiyonlarda belirgin düzelme gözlenmiştir. [3,4] Sunulan olguda da immünsüpresif tedaviye rağmen devam eden mikroanjiyopatik hemolizin ekulizumab sonrası hızla gerilemesi ve trombosit sayısının artması, kompleman aktivasyonunun TMA patogenezindeki olası rolünü desteklemektedir.

Bununla birlikte hematolojik yanıta kıyasla renal iyileşmenin daha sınırlı olması dikkat çekicidir. Böbrek biyopsisinde aktif sınıf III(A)+V lupus nefriti bulunması, renal disfonksiyonun yalnızca TMA ile açıklanamayabileceğini ve multifaktöriyel olabileceğini düşündürmektedir. Kronisite indeksinin 0 olması renal hasarın en azından bir bölümünün geri dönüşümlü olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca biyopside spesifik TMA bulgusu tarif edilmemiş olması nedeniyle kompleman-aracılı TMA değerlendirmesi klinik bulgular, laboratuvar verileri, korunmuş ADAMTS13 aktivitesi ve tedavi yanıtı birlikte ele alınarak yapılmıştır.

ADAMTS13 aktivitesi korunmuş SLE ilişkili TMA olgularında, standart immünsüpresif tedaviye rağmen mikroanjiyopatik hemoliz ve trombositopeninin devam etmesi halinde kompleman-aracılı TMA ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu olguda ekulizumab ile belirgin hematolojik yanıt elde edilmiş, renal yanıt ise eşlik eden aktif lupus nefriti nedeniyle daha gecikmeli ve kısmi kalmıştır. SLE ilişkili TMA'da ekulizumabın hasta seçimi, optimal tedavi süresi ve tedavinin sonlandırılma kriterlerinin belirlenmesi için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus; trombotik mikroanjiyopati; immün trombositopeni; ekulizumab; kompleman

**Kaynaklar**

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney Int. 2024;105(Suppl 1S):S1-S69.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2486-2495. doi:10.1111/jth.15006.
3. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. BMC Nephrol. 2020;21:245. PMID: 32605540.
4. Kello N, El Khoury L, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2019;49(1):74-83. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.
5. Gai Y, Li M, Zhu Z, et al. Systematic review of the outcomes and prognostic factors of patients with systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. Kidney Int Rep. 2025;10(7):2243-2254. doi:10.1016/j.ekir.2025.04.022.

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-030** **Referans Numarası: 131**

### HİPERLÖKOSİTOZ İLE SEYREDEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE NADİR BİR TROMBOTİK KOMPLİKASYON: SERBEST YÜZEN TORASİK AORT TROMBÜSÜ

**Mertcan Önen[1], Hilmi Zengin[1], Semih Con[1], Büşra Meral[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Pınar Tarkun[1], Özgür Mehtap[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]**

*[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid kökenli hematopoietik kök hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize agresif bir hematolojik malignitedir. Hastalık, gelişen sitopeni ve sitozlara bağlı olarak en sık kanama, enfeksiyon ve konstitüsyonel semptomlarla klinik bulgu verir ve tanı çoğunlukla bu yakınmaların değerlendirilmesi sırasında konulur (1). AML'de kanama komplikasyonları trombotik olaylardan daha sık görülmekte olup, venöz veya arteriyel tromboz ile ilk klinik prezentasyon nadirdir (2). AML'de tromboz gelişiminde lösemik hücrelerde artmış doku faktörü ekspresyonu, hücre yüzeyinde koagülasyon aktivasyonu ve hiperlökositoz gibi mekanizmaların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (3).

**Amaç:** Bu olgu sunumunda, hiperlökostaz kliniği ile başvuran AML hastalarında nadir görülen serbest yüzen torasik aort trombüsüne dikkat çekilmesi ve bu nadir ancak potansiyel olarak ciddi komplikasyonun göz ardı edilmemesi gerektiğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

**Olgu:** 71 yaşında, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü bulunan kadın hasta, 3–4 gündür devam eden halsizlik, nefes darlığı ve alt ekstremite ağrısı yakınmaları ile acil servise başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 328,19 × $10^3$/µL, nötrofil sayısı 24,68 × $10^3$/µL, monosit sayısı 272,79 × $10^3$/µL, hemoglobin 8,2 g/dL ve trombosit sayısı 50 × $10^3$/µL olarak saptandı. Acil serviste yapılan periferik yaymada yaklaşık %90 oranında atipik monoblast izlenmesi üzerine hasta hematoloji servisine yatırıldı.

Fizik muayenede bilateral akciğer bazallerinde yaygın raller saptanması, vital bulgularında desatürasyon bulunması ve belirgin hiperlökositoz nedeniyle hastada lökostaz sendromu düşünüldü. Bunun üzerine hastaya hidroksiüre ile birlikte lökosit aferezi tedavisi başlandı. Lökosit aferezine rağmen arter kan gazında hipoksik-hipokapnik solunum yetmezliğinin devam etmesi üzerine toraks bilgisayarlı tomografi (BT) pulmoner anjiyografisi çekildi. Görüntülemede pulmoner emboli saptanmazken, aort isthmusundan desendan torasik aortaya uzanan 43 × 12 mm boyutunda serbest yüzen aort trombüsü izlendi (Şekil 1). Hastaya yapılan ekokardiyografi de patolojiye rastlanmadı.

Periferik kan akım sitometrisinde blast popülasyonunda CD13, CD33 ve CD117 pozitif, HLA-DR pozitif, MPO zayıf pozitif, CD34 düşük düzeyde olup lenfoid belirteçler negatif bulundu. İmmünfenotipik bulgular AML (FAB M1–M2) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yüksek yoğunluklu kemoterapiyi tolere edemeyeceği öngörülen hastaya azasitidin ve venetoklaks tedavisi başlandı. Hastanın performans durumunun uygun olmaması nedeniyle mekanik trombektomi düşünülmedi ve tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin 100 IU/kg dozdan, günde iki kez başlandı.

Aort trombüsünün etiyolojisine yönelik trombofili incelemesinde lupus antikoagülan ve antikardiyolipin IgG/IgM antikorları negatif bulundu. Antitrombin III aktivitesi, Protein C ve Protein S düzeyi normal referans aralığında saptandı. ANA, anti-dsDNA negatif sonuçlandı.

Bir kür azasitidin-venetoklaks tedavisi sonrasında yapılan değerlendirilmesinde hastanın remisyonda olduğu görüldü ve tedavisine devam edildi. Hastanın remisyon durumu korunurken 1 yılın sonunda embolik komplikasyon gözlenmedi.

**Tartışma:** AML; anemi, kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar ve lösemik hücrelerin organ infiltrasyonuna bağlı organomegali ile sıklıkla prezente olur. AML hastalarında hem hemorajik hem de trombotik olaylar görülebilmekle birlikte, trombositopeni ve buna eşlik eden koagülopati nedeniyle trombotik olaylar daha seyrektir (4). Öne sürülen mekanizmalar arasında anormal lösemik hücrelerden pro-trombotik sitokinlerin salınması, bu hücrelerde doku faktörü ve kanser prokoagülanının doğrudan ekspresyonu, dissemine intravasküler koagülasyon, damarların lösemik hücrelerle infiltrasyonu, lösemik trombüs ile damar oklüzyonu, lökostaz sendromu ve koagülasyon faktörü eksiklikleri yer almaktadır (5). Akut promiyelositik lösemi ile ilişkili trombozların değerlendirildiği bir derlemede en sık trombotik olayın derin ven trombozu/ pulmoner emboli olduğu, bunu kardiyovasküler olayların (özellikle koroner arter trombozunun) ve serebrovasküler olayların (inme veya dural sinüs trombozunun) izlediği bildirilmiştir (4,5).

Yapılan bir çalışmada 626 AML hastasının %2,9'unda arteriyel trombotik olaylar (ATO) gelişmiş; olayların en sık indüksiyon döneminde ortaya çıktığı ve ATO'ya bağlı mortalitenin %50 olduğu bildirilmiştir. ATO gelişimi açısından vücut kitle indeksi >30, önceden tromboemboli öyküsü, kardiyovasküler komorbiditeler ve olumsuz sitogenetik risk faktörleri öne çıkmıştır. Bununla birlikte AML hastalarında eşlik eden trombositopeni ve koagülopati, antitrombotik tedavi ve profilaksi kararlarını güçleştirmektedir. Bu nedenle özellikle kardiyovasküler risk faktörleri bulunan AML hastalarında ATO açısından yakın klinik izlem önem taşımaktadır (6).

Olgumuzda diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra, belirgin hiperlökositoz ve lökostaz tablosunun bulunması tromboz gelişimine katkıda bulunabilecek faktörler olarak değerlendirildi. Literatürde AML ile ilişkili ATO arasında daha çok miyokard infarktüsü, iskemik inme ve periferik arter trombozları bildirilirken, olgumuzda aort isthmusundan desendan torasik aortaya uzanan serbest yüzen trombüsün saptanması dikkat çekicidir. Edinsel trombofili açısından yapılan tetkiklerin normal olması, trombozun AML'ye eşlik eden prokoagülan durum, hiperlökositoz/lökostaz ve mevcut kardiyovasküler komorbiditelerin birlikte etkisiyle gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bu olgu, özellikle hiperlökositoz ve kardiyovasküler risk faktörleri bulunan AML hastalarında, nadir lokalizasyonlarda gelişebilecek olan ATO'nun akılda bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

**5-Sonuç:** Özellikle hiperlökositoz/lökostaz ve kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda, atipik lokalizasyonlarda gelişebilecek trombozlar göz önünde bulundurulmalıdır. Erken tanı ve kanama riski gözetilerek bireyselleştirilmiş antitrombotik yaklaşım, hasta yönetiminde önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut Myeloid Lösemi, hiperlökositoz/lökostaz, Aortta serbest yüzen trombüs

**Kaynaklar**

1-King N, Kapadia M, Moore X, Khan-Makoid S, Mouhayar E. Acute Myeloid Leukemia Associated With Catastrophic Arterial and Venous Thrombi. JACC Case Rep. 2025;30(32):105374. doi:10.1016/j.jaccas.2025.105374

2- Liang H, Ba M, Li C, et al. A case of acute myelogenous leukemia characterized by arterial and venous thrombosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(5):1332-1340. doi:10.21037/cdt-20-486

3- Crespo-Solís E. Thrombosis and acute leukemia. Hematology. 2012;17 Suppl 1:S169-S173. doi:10.1179/102453312X13336169156852

4- Ziegler S, Sperr WR, Knöbl P, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. Thromb Res. 2005;115(1-2):59-64. doi:10.1016/j.thromres.2004.07.016

5-Chang H, Lin TL, Ho WJ, Hsu LA. Acute myeloid leukemia associated with acute myocardial infarction and dural sinus thrombosis: the possible role of leukemia-related hyperhomocysteinemia. J Chin Med Assoc. 2008;71(8):416-420. doi:10.1016/S1726-4901(08)70093-5

6- Mitrovic M, Pantic N, Sabljic N, et al. Arterial Thrombosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia: Incidence and Risk Factors. Cancers (Basel). 2023;15(11):3060. Published 2023 Jun 5. doi:10.3390/cancers15113060




**Şekil 1.** (A)-sagittal (B) koronal ve (C) aksiyel planlarda aortta serbest yüzen aort trombüsü

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**P-031** **Referans Numarası: 375**

### KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ İLE BAŞVURAN ÇOCUKTA OLGUDA HOMOZİGOT FCGR2A P.(GLN63TRP) VARYANTIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Serdar Göktaş[1,2], Büşra Koçali[2], Saliha Esenboğa[2], Ayşe Demirçubuk[3], İbrahim Boğa[4], Deniz Çağdaş[2], Ekrem Ünal[3,5]**

*[1]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Ve Alerji Kliniği, Mersin*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara*
*[3]Medical Point Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Gaziantep*
*[4]Variantgen Genetik Tanı, Tedavi Ve Sağlık Merkezi, Adana*
*[5]Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep*

**Giriş:** Çocukluk çağında trombositopeni, atipik veya tedaviye dirençli seyrettiğinde sıklıkla immün trombositopeni (İTP) olarak yanlış değerlendirilebilir. Lenfopeni eşlik eden, standart tedaviye yanıtsız veya hiposelüler kemik iliği ile seyreden ağır trombositopeni olgularında immün disregülasyon, kemik iliği yetmezliği ve doğuştan immün yetmezlikler (DİY) açısından değerlendirme yapılmalıdır. FCGR2A p.(Gln63Trp) varyantı, ortak değişken immün yetmezlik (CVID) benzeri antikor eksikliği ile ilişkilendirilmiş olup dirençli trombositopeni ve T hücre immün yetmezliği ile ilişkisi net değildir.

**Olgu Sunumu:** Akraba evliliği olan bir ailenin 6 yaşındaki kız çocuğu, 5 yaş 8 aylıkken başlayan morarma yakınmasıyla değerlendirildi. Öyküsünde lösemi ön tanısıyla incelenen olguda kemik iliği değerlendirmesi malignite ile uyumlu bulunmayınca immün trombositopeni olarak izlendiği ifade edildi. Trombositopeni; IVIG, deksametazon, romiplostim ve eltrombopag tedavilerine dirençli seyretiği, trombosit değerleri 0-6×$10^3$/µL arasında seyrederek haftalık transfüzyon gerektirdiği öğrenildi. Kemik iliği biyopsisinde %20 sellülarite, %1 blast, normal trilineaj matürasyon ve megakaryositler, fibrozis yokluğu ve normal akım sitometrisi saptandı. İmmünolojik değerlendirmede azalmış yakın timik göçmenler, naif CD4/CD8 T hücre kaybı, TEMRA baskın genişleme, lenfosit aktivasyonunun yokluğu ve azalmış hafıza B hücreleri tespit edildi. Tüm ekzom dizileme (WES) ile homozigot FCGR2A c.187_188delinsTG, p.(Gln63Trp) varyantı (önemi belirsiz varyant, VUS) saptandı; 3 haftada bir IVIg tedavisi ve romiplastin tedavisi le trombositopeni ve sık hastalanması tamamam düzeldi. Kalıcı tedavi için Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) önerildi, ancak tam uyumlu kök hücre vericisi bulunamadı.

**Aile Taraması:** Asemptomatik 20 aylık kız kardeşte aynı homozigot FCGR2A varyantı saptandı; trombosit sayısı normaldi (398×$10^3$/µL) ve T hücre matürasyonu korunmuştu, ancak hipogamaglobulinemi (düşük IgA, IgG, IgM) ve bozulmuş hafıza B hücre matürasyonu mevcuttu.

**Sonuç:** Bu olgu, atipik ve tedaviye dirençli trombositopeni tablosunda erken immün fonksiyon ve kemik iliği yetmezliği değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır. Kardeşler arasındaki fenotipik farklılık, değişken ekspresivite, yaşa bağlı penetrans veya ek saptanamayan katkıda bulunan faktörlere işaret edebilir. FCGR2A p.(Gln63Trp) varyantının, işlevsel doğrulama ve ailesel araştırma gerektiren, hastalığa katkıda bulunan olası bir alel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** FCGR2A, hiposelüler kemik iliği, doğuştan immün yetmezlik, dirençli trombositopeni, T hücre immün yetmezliği)

**Kaynaklar**

1. Gök V, Ozcan A, Mutlu FT, et al. Clinical and laboratory aspects of patients diagnosed with various inherited platelet disorders. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(4):102873. doi:10.1016/j.rpth.2025.102873.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-4207.
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.
4. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. Blood Rev. 2010;24(3):101-122.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
6. Flinsenberg TWH, Janssen WJ, Herczenik E, et al. A Novel FcγRIIa Q27W Gene Variant Is Associated with Common Variable Immune Deficiency through Defective FcγRIIa Downstream Signaling. Clin Immunol. 2014;155(1):108-117.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants (ACMG/AMP). Genet Med. 2015;17(5):405-424.

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-032** **Referans Numarası: 79**

### HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN DOWN SENDROMLU PEDİATRİK HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI

**Ayşe Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[1,2], Seda Öztürkmen[2], Suleimen Zhumatayev[1,3], Şefika Akyol[2], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[1,3], Akif Yeşilipek[1,2]**

*[1]Medikalpark Pendik Hastanesi*
*[2]Medikalpark Antalya Hastanesi*
*[3]Medikalpark Göztepe Hastanesi*

**Amaç:** Down sendromlu çocuklarda hematolojik malignite gelişme oranı normal popülasyona göre %10-30 daha yüksektir. Bu olgularda prognoz genel olarak iyi olmakla beraber, yüksek riskli veya relaps olan hastalarda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılma ihtiyacı doğabilir. Down sendromlu çocuklarda malignite oluşumundan önce var olan komorbiditeler ile bu hasta grubunda ilaçlara olan duyarlılık ve toksisite potansiyeli nedeni ile HKHN sürecinde daha dikkatli olunması gerekmektedir. Bu çalışmada Down sendromu ve hematolojik malignite tanısı olan hastalarda kök hücre nakil deneyimimizin sunulması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya Temmuz 2021 ve Ocak 2026 tarihleri arasında Medikalpark Pendik, Medikalpark Antalya ve Medikalpark Göztepe Hastanelerinde Down sendromu ve hematolojik malignite tanısı ile hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan 9 olgu dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya katılan hastaların 4'ü akut lenfoblastik lösemi (ALL), 4'ü akut myeloid lösemi (AML), 1'i myelodisplastik sendromu (MDS) tanılı idi. MDS tanılı olguya nakil öncesi herhangi bir kemoterapi protokolü uygulanmamıştı. Olguların nakil öncesi özelikleri, donör tipi, kök hücre kaynağı, hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, infüze edilen kök hücre sayısı, graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan ajanlar gibi nakil özelliklerine ait bilgiler Tablo I de özetlendi. Sekiz numaralı olguya birinci nakil sonrası relaps nedeni ile ikinci kez kök hücre nakli yapıldı.

Nakil sonrası nötrofil ve trombosit engrafmanı, kimerizm sonuçları, gelişen komplikasyonlar, relaps ve sağkalım ile ilgili bilgiler Tablo II de özetlendi. Yedi numaralı olguda nakil sonrası 21.ayda kemik iliği relapsı gelişmiş olup, kemoterapi ve donör lenfosit infüzyonları ile remisyona girmiş izlemi devam etmektedir. Yine 8 numaralı olguda nakil sonrası relaps gelişmiş olup ikinci nakil yapılmıştır. İkinci nakilden yaklaşık 12 ay sonra da santral sinir sistemi relapsı gelişen hasta, uygulanan kemoterapi ve intratekal tedaviler sonrasında remisyonda izlenmektedir. Olgulardan sadece biri (6 numaralı olgu) nakil sonrası erken dönemde relaps ve progresif hastalık nedeni ile kaybedilmiştir. Diğer hastaların tümünün son kimerizmi %100 dür. Hiçbir hasta toksisite ilişkili mortalite nedeni ile kaybedilmemiştir.

Sonuç: Down sendromlu çocukların lösemi tedavisi sırasında Down sendromu olmayan çocuklara kıyasla kemoterapiye bağlı daha fazla yan etki yaşadığı ve toksisite ilişkili mortalitenin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kök hücre nakli sırasında da kemoterapötik ilaçlar ve graft versus host (GVHH) profilaksisinde kullanılan metotreksat ile ilişkili olarak dikkatli olmak gerekmektedir. Çalışmamızda myeloablatif rejimlerin genel olarak iyi tolere edildiği görülmektedir. Ancak hastaların daha önceki komorbiditeleri de göz önüne alınarak hasta özelinde hazırlama rejiminin ve GVHH profilaksisinde kullanılacak ilaçların belirlenmesi çok önemlidir. Down sendromlu bir çocuk için en uygun kök hücre nakil stratejisi; hastalık kontrolünü sağlarken, organ toksisitesini minimale indirmek olmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Down Sendromu, Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Lösemi

**Tablo1. Hasta** Özellikleri ve Hematopoietik Kök Hücre Nakil Özellikleri

| Olgu | Tanı | Hastalık Durumu | Nakil Sayısı | Donör Tipi | Kök Hücre Kaynağı | Hazırlama Rejimi | CD34 (106/Kg) | GVHH Profilaksisi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.8 yaş, kız | ALL | 2.remisyon | 1 | MUD (10/10) | PKH | Busulfan Fludarabin | 8,2 | Takrolimus Steroid Post-CYC |
| 2.4 yaş, erkek | ALL | 2.remisyon | 1 | MUD (10/10) | PKH | Busulfan Fludarabin | 5,7 | CSA Post-CYC |
| 3.3 yaş, kız | ALL | 2.remisyon | 1 | MUD (9/10) | PKH | Busulfan Fludarabin Thiotepa | 5,2 | CSA MTX |
| 4.7 yaş, kız | ALL | 2.remisyon | 1 | MUD (9/10) | PKH | Treosülfan Fludarabin | 6,6 | CSA MTX |
| 5.2 yaş, erkek | AML | 1.remisyon | 1 | MUD (10/10) | PKH | Treosülfan Fludarabin | 17 | CSA MTX Steroid |
| 6.11 yaş, erkek | AML | 2.remisyon | 1 | MUD (10/10) | PKH | Busulfan Fludarabin | 10,7 | Takrolimus Steroid Post-CYC |
| 7.9 yaş, erkek | AML | 2.remisyon | 1 | MSD | Kİ | Busulfan Fludarabin | 14,5 | Takrolimus Post-CYC |
| 8.6 yaş, erkek | AML | 2.remisyon | 1 | Haploidentik | Kİ | Busulfan Fludarabin | 11 | Takrolimus Post-CYC |
| 8.6 yaş, erkek | AML | 3.remisyon | 2 | MUD (9/10) | PKH | Treosülfan Fludarabin | 7,1 | Takrolimus MTX MMF |
| 9.4 yaş, erkek | MDS | Remisyon yok | 1 | MSD | Kİ | Treosülfan Fludarabin Melfelan | 15,4 | Takrolimus MMF |

**Tablo 2.** Hematopoietik Kök Hücre Nakil Sonuçları

| Olgu | Nötrofil Engrafmanı (gün) | Trombosit Engrafmanı (gün) | Kimerizm (1.ay) | Komplikasyon | Relaps | Son Durum | İzlem Süresi (ay) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | +16 | +15 | 100 | Evre II akut karaciğer GVHH | Yok | Yaşıyor | 31 |
| 2 | +16 | 0 | 100 | Evre II akut cilt GVHH, PRES | Yok | Yaşıyor | 84 |
| 3 | +15 | +15 | 100 | Evre II kronik oral GVHH | Yok | Yaşıyor | 19 |
| 4 | +13 | +15 | 100 | Yok | Yok | Yaşıyor | 5 |
| 5 | +15 | 0 | 100 | Yok | Yok | Yaşıyor | 48 |
| 6 | +15 | +10 | 93 | Yok | Var +1.ay | Ex | 9 |
| 7 | +20 | +18 | 100 | Yok | Var +21.ay | Yaşıyor | 31 |
| 8 (1. Nakil) | +20 | +59 | 100 | Evre III akut cilt GVHH, Evre I akut karaciğer, Evre IV akut GIS, Hemorajik sistit | Var +10.ay | Yaşıyor | 16 |
| 8 (2. Nakil) | +14 | +16 | 100 | Evre II akut cilt GVHH | Var +12.ay | Yaşıyor | 41 |
| 9 | +22 | +19 | 100 | Yok | Yok | Yaşıyor | 10 |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-033** **Referans Numarası: 577**

### STEROİD-REFRAKTER PERİ-ENGRAFTMAN RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (PERDS): ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÜMCÜL BİR OLGU

**Emin Can Genç[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Tuğrul Elverdi[2], Muhlis Cem Ar[2], Ali Ahadzade[2], Ayşe Mine Önenerk Men[3]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Patoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Engraftman sendromu (ES), hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası nötrofil engraftmanı döneminde gelişen sistemik inflamasyon ve kapiller kaçak tablosudur. Ateş, deri döküntüsü, kilo artışı ve pulmoner ödem gibi çok sistemli bulgularla seyreder. Peri-engraftman respiratuvar distres sendromu (PERDS), ES'nin engraftman çevresinde hipoksemi ve pulmoner infiltrasyonlarla seyreden pulmoner fenotipidir. Bu bildiride allojenik HKHT (allo-HKHT) sonrası gelişen, kortikosteroid tedavisine dirençli ve ölümcül seyreden bir ES/PERDS olgusu sunuldu.

**Olgu:** Koroner arter hastalığı ve tekrarlayan perianal apse öyküsü bulunan 64 yaşındaki erkek hasta, 2019'dan itibaren transfüzyon gerektirmeyen sitopeniler nedeniyle MDS ve aplastik anemi tanıları ile izlendi.Tanısal değerlendirmesinde yaklaşık %10 PNH klonu saptandı ve 8 hafta boyunca eculizumab verildi.Ancak bu tedaviye yanıt alınamadı.Eşklik eden inflamasyon ve otoimmünite bulgusu yoktu; ateş , deri bulguları ve pnömonit izlenmedi.UBA1 mutasyonu saptanmadı.Hasta danazol , eltrombopag ve siklosiporin tedavileri altında remisyonda izlendi.Temmuz 2025'te transfüzyon gereksinimi gelişmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsisi Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre miyelodisplastik sendrom (MDS), IB1-2 olarak raporlandı. Yeni nesil dizilemede RUNX1 mutasyonu saptandı. İki kür azasitidin-venetoklaks tedavisiyle hematolojik yanıt elde edilemedi.

Hastaya fludarabin-treosülfan azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi sonrası, 6/10 HLA uyumlu akraba donörden allo-HKHT uygulandı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde transplantasyon sonrası siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil kullanıldı.Engraftmanı hızlandırmak amacıyla G-CSF D+5 ile D+14 günleri arasında uygunlandı ve nötrofil engraftmanı D+16'da gerçekleşti. Aynı gün 37,5–38,8 °C ateş, bulantı, kusma ve balgamlı öksürük gelişti. Toraks görüntülemesinde pulmoner yüklenme/infiltrasyonla uyumlu bulgular izlendi; enfeksiyon lehine belirgin odak saptanmadı.(Şekil 1'de gösterilmektedir) Transtorasik ekokardiyografide kardiyak fonksiyonlar korundu. Geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal tedavi ile intravenöz diüretik tedavisi uygulandı.

D+19'da vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasını tutan, ağrısız, noktasal eritemli döküntü gelişti. ES ön tanısıyla metilprednizolon 0,6 mg/kg/gün başlandı ve deri biyopsisi alındı. PAS ve EZN boyamalarında pozitiflik saptanmadı. Biyopside perivasküler nötrofilik infiltrasyon nötrofilik dermatoz ile uyumlu bulundu; GVHH, viral ekzantem, ilaç reaksiyonu veya fungal enfeksiyonu destekleyen bulgu saptanmadı.(Şekil 2 ve 3'te gösterilmektedir) Metilprednizolon dozu klinik progresyon nedeniyle artırıldı. D+21'de hipoksi ve solunum yetmezliği gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine devredildi.Aynı zamanda gönderilen PNH klonu ise negatif geldi. Pulse kortikosteroid tedavisine rağmen yanıt alınamadı.Aynı zamanda Oxiris hemofiltre kullanılarak sitokin adsorpsiyon tedavisi uygulandı. D+24'te tek doz tosilizumab 4 mg/kg uygulandı ve ruksolitinib 10 mg günde iki kez başlandı. Solunum yetmezliği ilerledi ve hasta D+27'de kardiyak arrest sonrası kaybedildi.

Tartışma ve Sonuç: Hasta Spitzer kriterlerine göre üç majör ve bir minör kriteri karşıladı. Nötrofil engraftmanı ile eş zamanlı gelişen hipoksi ve pulmoner infiltrasyonlar PERDS ile uyumluydu. ES sistemik inflamasyon ve kapiller kaçak sendromunu tanımlarken, PERDS bu tablonun engraftman çevresinde gelişen hipoksemik solunum yetmezliği ve pulmoner infiltrasyonlarla karakterize pulmoner fenotipidir.

ES/PERDS tanısında temel güçlük enfeksiyonun dışlanmasıdır. Olgumuzda prokalsitonin yüksekliğine karşın mikrobiyolojik incelemelerde ve görüntülemelerde enfeksiyon odağı saptanmadı. Ancak hızlı ilerleyen solunum yetmezliği nedeniyle bronkoalveolar lavaj yapılamaması, enfeksiyon ve diffüz alveolar hemorajinin kesin olarak dışlanmasını engelledi. Deri biyopsisindeki nötrofilik dermatoz ES için özgül olmamakla birlikte klinik tabloyu destekleyen bir bulgu olarak değerlendirildi.

PERDS genellikle kortikosteroide hızlı yanıt veren bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Bu olguda ise yüksek doz ve pulse kortikosteroide rağmen pulmoner tablo hızla ilerledi. Tosilizumab ve ruksolitinib ile kurtarma tedavisine de yanıt alınmadı. Steroid-refrakter ES/PERDS için optimal kurtarma tedavisi tanımlanmamıştır ve mevcut kanıtlar olgu bildirimleriyle sınırlıdır. Bu olgu, allo-HKHT sonrası gelişen ağır PERDS'nin hızlı progresyon gösterebileceğini ve kortikosteroid-refrakter olgularda etkili kurtarma tedavilerine gereksinim bulunduğunu göstermektedir.

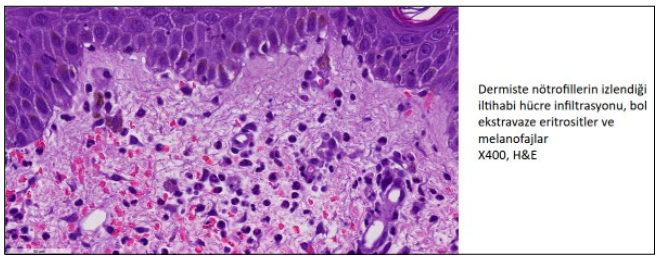
**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik Kök Hücre Nakli ,Miyelodisplastik Sendromlar ,Engraftman Sendromu, PERDS, Steroid-Refrakter

**Kaynaklar**

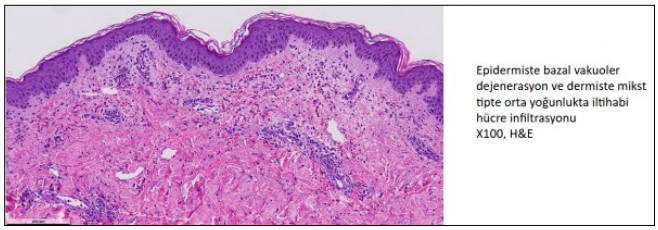
1. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27:893-898.
2. Capizzi SA, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27:1299-1303.
3. Chang L, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1407-1417.
4. Tian Z, et al. Successful treatment of severe steroid-resistant engraftment syndrome following haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with emapalumab: a case report. Cancer Manag Res. 2024;16:585-591.




**Şekil 1.**




**Şekil 3.**




**Şekil 2.**

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-034** **Referans Numarası: 382**

## BİRİNCİ TAM REMİSYONDAKİ DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TREOSULFAN TEMELLİ HAZIRLAMA REJİMİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

**Taha Ulutan Kars[1], Zafer Serenli Yeğen[2], Mustafa Merter[3], Emine Melis Yücel[4], Seda Yılmaz[1], Elçin Erdoğan Yücel[5], Merve Çağla Bilek[6], Osman Kara[7], Tarık Onur Tiryaki[8], Ajda Güneş[9], Esra Terzi Demirsoy[10], Esin Oğuz Kozan[11], Buğra Sağlam[12], Asena Dikyar[13], Şerife Emre Ünsal[14], Gül Cebecioğlu Hasançebi[15], Rafet Eren[16], Ömür Gökmen Sevindik[17], Toluy Özgümüş[18], Ali Doğan[19], Fahir Özkalemkaş[20], Duygu Gül[21], Sertaç Durusoy[22], Volkan Karakuş[23], Şebnem İzmir Güner[18], Gülşah Akyol[14], Şahika Zeynep Akı[13], Pelin Aytan[11], Mustafa Murat Özbalak[8], İpek Yönal Hindilerden[8], Ünal Ataş[6], Orhan Kemal Yücel[6], Zehra Narlı Özdemir[5], Oktay Bilgir[5], Zeynep Arzu Yeğin[4], Zübeyde Nur Özkurt[4], Zafer Gülbaş[2], Meltem Kurt Yüksel[15]**

*[1]Konya Şehir Hastanesi, Konya*
*[2]Doruk Nilüfer Hastanesi, Bursa*
*[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya*
*[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*
*[5]İzmir Şehir Hastanesi, İzmir*
*[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*
*[7]Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul*
*[8]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*
*[9]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir*
*[10]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli*
*[11]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin*
*[12]Medical Point Hastanesi, Gaziantep*
*[13]Etlik Şehir Hastanesi, Ankara*
*[14]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri*
*[15]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*
*[16]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul*
*[17]Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul*
*[18]Hisar Hastanesi, İstanbul*
*[19]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van*
*[20]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa*
*[21]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara*
*[22]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep*
*[23]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Antalya*

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), özellikle orta ve olumsuz riskli akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında birinci tam remisyonda (CR1) küratif potansiyeli olan temel tedavi yaklaşımlarından biridir. Bununla birlikte, hazırlama rejiminin antilösemik etkinliği ile rejim ilişkili toksisite ve relaps dışı mortalite (NRM) arasındaki dengenin sağlanması önem taşımaktadır. Treosulfan, özellikle ileri yaşta veya komorbiditesi bulunan hastalarda giderek daha fazla kullanılan, düşük toksisite hedefli bir hazırlama ajanıdır. Ancak de novo AML nedeniyle CR1'de AKHN uygulanan hastalara özgü gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Bu çalışmada, treosulfan temelli hazırlama rejimi sonrası CR1'de ilk AKHN uygulanan de novo AML hastalarında erken dönem nakil güvenliği, uzun dönem sağkalım sonuçları ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu retrospektif, çok merkezli kohort çalışmasına Türkiye'de 22 merkezde Ocak 2020–Ocak 2026 tarihleri arasında treosulfan temelli hazırlama rejimi sonrası CR1'de ilk AKHN uygulanan erişkin de novo AML hastaları dahil edildi. Treosulfan ile hazırlanarak AKHN yapılan 213 hastalık kaynak veri tabanından, çalışma kriterlerini karşılayan 139 hasta analiz edildi. İzlem Şubat 2026'ya kadar güncellendi. ELN2022 risk sınıflaması klinik kayıtlardan orta, olumsuz veya bilinmeyen olarak kaydedildi. Nakil öncesi ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) durumu negatif, pozitif veya değerlendirilmemiş olarak sınıflandırıldı. Donör tipi akraba, akraba dışı veya haploidentik olarak gruplandırıldı. Treosulfan toplam dozu 30, 36 veya 42 g/m$^2$ idi. Hastaların %96,4'ünde fludarabin/treosulfan kullanıldı. Tüm hastalarda periferik kan kök hücresi kaynağı tercih edildi. NRM ve relaps kümülatif insidansları birbirleri için yarışan risk kabul edilerek Aalen–Johansen yöntemi ile hesaplandı. Genel sağkalım (OS), lösemisiz sağkalım (LFS) ve graft-versus-host hastalığı olmaksızın/relapssız sağkalım (GRFS) Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirildi. Prognostik faktörlerin araştırılmasında tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri kullanıldı. MRD verilerinin tüm kohortta mevcut olmaması nedeniyle MRD içeren analizler eksploratuvar tam olgu analizi olarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 56,5 yıl olup 70'i (%50,4) erkekti. ELN2022 risk sınıflamasına göre 64 hasta (%46,0) orta, 69 hasta (%49,6) olumsuz risk grubunda yer alırken altı hastada risk sınıfı bilinmiyordu. Nakil öncesi MRD 46 hastada (%33,1) negatif, 31 hastada (%22,3) pozitifti; 62 hastada (%44,6) MRD değerlendirmesi mevcut değildi. Donörlerin 56'sı (%40,3) akraba, 61'i (%43,9) akraba dışı ve 22'si (%15,8) haploidentikti.

Ortanca nötrofil ve trombosit engraftman süreleri sırasıyla 17 ve 15 gündü. Treosulfana atfedilen advers olaylar 18 hastada (%12,9), derece ≥3 advers olaylar ise yedi hastada (%5,0) görüldü. Veno-oklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu dört hastada (%2,9), pulmoner toksisite beş hastada (%3,6) gelişti. Nakil sonrası ilk 30 gün içerisinde mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon oranı %45,3 idi. Akut GVHH 42 hastada (%30,2), derece 3–4 akut GVHH dokuz hastada (%6,5) görüldü. Kronik GVHH oranı %12,2, yaygın kronik GVHH oranı ise %5,0 olarak saptandı.

Nakil sonrası +100. günde NRM kümülatif insidansı %10,2 (%95 GA: %5,1–15,3), relaps kümülatif insidansı ise %8,4 (%95 GA: %3,7–13,2) bulundu. Ortanca 16,3 aylık izlem süresinde 29 hastada relaps gelişti ve 54 hasta yaşamını kaybetti. Toplam 30 hastada (%21,6) NRM görüldü ve NRM tüm ölümlerin %55,6'sını oluşturdu. Bir ve iki yıllık relaps kümülatif insidansları sırasıyla %19,6 ve %23,8; NRM kümülatif insidansları ise %20,3 ve %25,9 idi. Bir ve iki yıllık OS oranları sırasıyla %61,0 ve %52,3; LFS oranları %58,8 ve %50,4; GRFS oranları ise %54,6 ve %46,1 olarak hesaplandı.

Olumsuz ELN2022 riski, tek değişkenli analizlerde OS, LFS ve GRFS açısından daha kötü sonuçlarla ilişkili bulundu ve ana çok değişkenli modelde de bağımsız prognostik önemini korudu. Olumsuz ELN2022 riski için düzeltilmiş hazard oranları OS açısından 3,01 (%95 GA: 1,55–5,84; p=0,001), LFS açısından 2,52 (%95 GA: 1,38–4,62; p=0,003) ve GRFS açısından 2,11 (%95 GA: 1,21–3,65; p=0,008) idi. Nakil öncesi MRD değerlendirmesi mevcut olan hastalarda MRD pozitifliği de daha kötü OS, LFS ve GRFS ile ilişkiliydi. Eksploratuvar çok değişkenli analizde MRD pozitifliği ölüm riskinde 2,30 kat, relaps veya ölüm riskinde 3,60 kat ve GRFS olayı riskinde 2,29 kat artış ile ilişkili bulundu. Donör yaşı ve donör tipi tek değişkenli analizlerde bazı sağkalım farklılıkları ile ilişkili olmakla birlikte, eş zamanlı düzeltme sonrasında bağımsız prognostik önem göstermedi.

**Sonuç:** CR1'de AKHN uygulanan de novo AML hastalarından oluşan bu çok merkezli gerçek yaşam kohortunda treosulfan temelli hazırlama rejimi hızlı hematopoietik engraftman, düşük oranda ciddi rejim ilişkili toksisite ve +100. günde %10,2 NRM ile ilişkili bulundu. Bununla birlikte, uzun dönem sonuçların önemli ölçüde hastalık biyolojisi tarafından belirlendiği; özellikle olumsuz ELN2022 riskinin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu ve eksploratuvar analizlerde nakil öncesi MRD pozitifliğinin de olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunduğu gösterildi. Bulgular, CR1 de novo AML popülasyonunda treosulfan temelli hazırlama rejimine ilişkin gerçek yaşam verisi sağlamakla birlikte, karşılaştırmalı bir kolun bulunmaması

nedeniyle diğer hazırlama rejimlerine göre etkinlik veya güvenlilik üstünlüğü şeklinde yorumlanmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** akut myeloid lösemi, allojenik kök hücre transplantasyonu, treosulfan

**Kaynaklar**

1. Gavriilaki E, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for ASCT in AML and other myeloid malignancies. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18:1631.
2. Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before ASCT for older patients with AML or MDS (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28–e39.
3. Beelen DW, et al. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves ASCT outcomes of older AML and MDS patients: final analysis of a prospective randomized trial. Am J Hematol. 2022;97:1023–1034.
4. U.S. Food and Administration. FDA approves treosulfan with fludarabine as a preparative regimen for ASCT in adult and pediatric patients with AML or MDS. 2025.
5. Buckley SA, et al. Minimal residual disease prior to ASCT in AML: a meta-analysis. Haematologica. 2017;102:865–873.
6. Gilleece MH, et al. MRD, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of ASCT for AML in first remission: a registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. Am J Hematol. 2018;93:1142–1152.
7. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140:1345–1377.
8. Heuser M, et al. 2021 update on MRD in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021;138:2753–2767.
9. Sorror ML, et al. HCT-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before ASCT. Blood. 2005;106:2912–2919.
10. Spyridonidis A, et al. Redefining and measuring TCI in current era: a study in AML patients. Bone Marrow Transplant. 2020;55:1114–1125.
11. Jones RJ, et al. VOD of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation. 1987;44:778–783.
12. Przepiorka D, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15:825–828.
13. Shulman HM, et al. cGVHD in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am J Med. 1980;69:204–217.
14. Remberger M, et al. Toxicological effects of fludarabine and treosulfan conditioning before ASCT. Int J Hematol. 2017;106:471–475.
15. Duque-Afonso J, et al. Comparison of fludarabine-melphalan and fludarabine-treosulfan as conditioning prior to ASCT—a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. Bone Marrow Transplant. 2022;57:1269–1276.
16. Dillon LW, et al. DNA sequencing to detect residual disease in adults with AML prior to HCT. JAMA. 2023;329:745–755.
17. Pyka J, et al. Treosulfan-based conditioning ameliorates the impact of pretransplantation MRD-positivity in AML patients allografted in remission. Transplant Cell Ther. 2026;32:294.e1–294.e11.
18. Kawamura K, et al. Age-related differences in donor selection priorities for ASCT. Haematologica. 2026;111:1662–1672.

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-035** **Referans Numarası: 59**

### ALLOJENİK PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ DONÖRLERİNDE HLA ALLELLERİNİN MOBİLİZASYONA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Emel Yantır[2], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı*

**Giriş-Amaç:** Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde yeterli sayıda CD34⁺ hücre toplanması, başarılı engrafman açısından temel gerekliliklerden biridir. Sağlıklı donörlerde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilizasyon genellikle başarılı olmakla birlikte gerektiğinde G-CSF ve pleriksafor kombinasyonu da kullanılabilmektedir. Standart mobilizasyon protokolleri uygulanmasına rağmen toplanan CD34⁺ hücre sayısı ve hedeflenen CD34⁺ hücre sayısına ulaşmak için gereken aferez sayısı bireyler arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir. Literatürde bu farklılığın belirleyicilerini ortaya koymak için birçok faktör üzerinde durulmuş olsa da mobilizasyon yanıtını etkileyen faktörler konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Donör özellikleri ve mobilizasyon stratejileri ile ilişkili faktörlerin yanı sıra, bu farklılığın altında yatan genetik belirleyiciler de halen tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda , sağlıklı allojenik kök hücre donörlerinde HLA allellerinin toplanan CD34⁺ hücre miktarı ve kök hücre toplama süresi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem ve Gereç:** Çalışmamıza 2015-2025 yılları arasında merkezimize başvuran ,18 yaş ve üzeri sağlıklı allojenik kök hücre donörleri dahil edildi. Hasta verileri, hastane elektronik kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edildi. Toplanan kök hücre miktarı, alıcı vücut ağırlığına göre hesaplanan CD34⁺ hücre sayısı üzerinden değerlendirildi, ≥4x10⁶ hücre/kg yeterli toplama olarak kabul edildi. HLA-A, B, C,DR, DQ ve DP lokuslarına ait toplam 80 farklı allel, ilgili allelin en az bir kopyasının bulunması taşıyıcılık olarak kabul edilerek değerlendirildi. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler Fisher's exact test ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Benjamini-Hochberg yanlış bulgu oranı (FDR) yöntemi uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya, verileri eksiksiz olan 64 allojenik kök hücre donörü dahil edildi. Donörlerin 36'sı (%56,3) erkek, 28'i (%43,8) kadındı.Yaş ortalaması 46±13,7 yıldı.Donörlerin büyük çoğunluğu kardeş donördü. Toplam elde edilen CD34⁺ hücresi sayısı ortalama 6,2 x10⁶ ±2,4 x10⁶ olarak saptandı. Hedeflenen CD34⁺ hücre sayısına ulaşmak için gereken aferez gün sayısı dağılımına bakıldığında 28 donörde 1 gün ,30 donörde 2 gün , 6 donörde 3 gün olduğu görüldü( ortalama 1.66 ± 0.65 gün ). Pleriksafor 3 (%4,7) donörde kullanıldı. Başlangıç laboratuvar parametreleri ve demografik veriler tablo1'de belirtilmiştir. HLA-C07 taşıyan 25 donörde toplanan CD34⁺ hücre sayısı , taşımayan 39 donöre kıyasla daha yüksek ( 6,50×10⁶/kg (n=25) - 5,00×10⁶/kg (n=39) ) görüldü ( p=0,003)(tablo2). HLA-C07 taşıyan donörlerle taşımayan donörler ; yaş, vücut ağırlığı, başlangıç Hb, WBC ve PLT düzeyleri, G-CSF dozu, cinsiyet ve pleriksafor kullanımı açısından benzer özelliklere sahipti (tüm p>0,20)(tablo3). Yaş, cinsiyet ve G-CSF dozu için düzeltilmiş çok değişkenli analizde HLA-C07 taşıyıcılığının daha yüksek CD34⁺ hücre sayısı ile ilişkisini koruduğu ( p=0,011) görülmüştür. HLA-DR11 alleli taşıyıcılarında , kök hücre aferezi için gereken gün sayısı, taşımayanlara kıyasla daha az bulundu (tablo4). Medyan aferez süresi , HLA-DR11 taşıyanlarda 1 gün (n=18), taşımayanlarda 2 gün (n=46) olarak saptandı (p=0,046). Yaş, cinsiyet ve G-CSF dozu için düzeltilen doğrusal regresyon modelinde HLA-DR11 taşıyıcılığı, daha az sayıda aferez günü ile anlamlı ilişki göstermeye devam etti (β=–0,391; p=0,038). Aferez gün sayısının 1 gün ve 2 gün ve üzeri şeklinde kategorize edilerek değerlendirildiği duyarlılık analizinde ise ilişkinin yönü korunmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamadı (OR=0,331; %95 GA: 0,102–1,079; p=0,067).Pleriksafor kullanımı gereken üç donörün üçünde de HLA-DQ03 alleli tespit edilmesi, bu allelin , kohortun genelinde de yüksek oranda bulunması (%53) nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış (p=0.24) tesadüfi bir sonuç olarak değerlendirildi.

**Tartışma:** Çalışmamızda sağlıklı allojenik kök hücre donörlerinde HLA-C07 allel taşıyıcılığı , daha yüksek toplam CD34⁺ hücre sayısı;HLA-DR11 allel taşıyıcılığı ise daha kısa kök hücre toplama süresi ile ilişkili bulundu. HLA-C07 ile CD34⁺ sayısı arasındaki ilişkinin çok değişkenli analizde de korunması dikkat çekiciydi. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle düşük sıklıkta görülen HLA allellerinin değerlendirilmesinde istatistiksel gücü azaltmış ve sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamıştır. HLA allellerinin ,kök hücre mobilizasyon yanıtındaki olası rolünündoğrulanması ve altta yatan biyolojik mekanizmaların aydınlatılması için daha geniş, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** AKHN, HLA ALLELLERİ,KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU,SAĞLIKLI KÖK HÜCRE DONÖRÜ

**Kaynaklar**

1- Mohammadi S, Malek Mohammadi A, Nikbakht M, Norooznezhad AH, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Optimizing Stem Cells Mobilization Strategies to Ameliorate Patient Outcomes: A Review of Guide- lines and Recommendations. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017 Jan 1;11(1):78-88. PMID: 28286619; PMCID: PMC5338286.
2- Peck RC, Knapp-Wilson A, Burley K, Dorée C, Griffin J, Mumford AD, Stanworth S, Sharplin K. Scoping Review of Factors Associated with Stem Cell Mobilization and Collection in Allogeneic Stem Cell Donors. Transplant Cell Ther. 2024 Sep;30(9):844-863. doi: 10.1016/j.jtct.2024.06.002. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38851322.
3- Ramalingam, Thulasi Raman; Vaidhyanathan, Lakshman; Muthu, Anurekha; Prabhakar, Vikram; Ramakrishnan, Balasubramaniam1; Raj, Revathi2; Easow, Jose M.3. Simple Predictors of Peripheral Blood Stem Cell Yield in Healthy Donors: A Retrospective Analysis in a Tertiary Care Hospital. Journal of Applied Hematology 12(1):p 31-36, Jan–Mar 2021. | DOI: 10.4103/joah.joah_100_20

**Tablo 1.** Donör özellikleri

| Değişken | Ortalama ± SD |
|---|---|
| Yaş (yıl) | 46 ± 13.74 |
| Ağırlık (kg) | 78.7 ± 14.5 |
| Boy (cm) | 166.52 ± 7.04 |
| Başlangıç Hb (g/dL) | 14.48 ± 1.5 |
| Başlangıç WBC (/µL) | 7400 ± 1866.85 |
| Başlangıç PLT (/µL) | 269921.88 ± 55512.13 |
| Toplam CD34+ hücre sayısı $10^6$/kg | 6.266.563 ± 2.490.171 |
| Toplama gün sayısı | 1.66 ± 0.65 |
| G-CSF ile toplanan CD34⁺ $10^6$/kg | 6.121.250 ± 2.614.115 |
| Pleriksafor ile toplanan CD34⁺ hücre sayısı $10^6$/kg | 145.313 ± 667.126 |

**Tablo 2.** HLA Allelleri ve toplam CD34⁺ hücre sayıları

| Allel | n (taşıyan) | n (taşımayan) | Taşıyan Medyan CD34⁺ hücre sayısı [IQR] | Taşımayan Medyan CD34⁺ hücre sayısı [IQR] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| A25 | 1 | 63 | 18. x10⁶ (18 x10⁶-18 x10⁶) | 5.4 x10⁶ (4.75 x10⁶-6.75 x10⁶) | 0.093 |
| A69 | 1 | 63 | 18 x10⁶ (18 x10⁶-18 x10⁶) | 5.4 x10⁶ (4.75 x10⁶-6.75 x10⁶) | 0.093 |
| A30 | 6 | 60 | 4.8 x10⁶ (4.5 x10⁶-5.3 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.9 x10⁶) | 0.178 |
| A03 | 12 | 52 | 4.95 x10⁶ (4.7 x10⁶-6.5 x10⁶) | 5.65 x10⁶ (4.8 x10⁶ 6.9 x10⁶) | 0.203 |
| A29 | 1 | 63 | 7.4 x10⁶ (7.4 x10⁶-7.4 x10⁶) | 5.4 x10⁶ (4.75 x10⁶ 6.75 x10⁶) | 0.255 |
| B15 | 3 | 61 | 8.8 x10⁶ (7.7 x10⁶-8.9 x10⁶) | 5.3 x10⁶ (4.7 x10⁶-6.7 x10⁶) | **0.044** |
| B37 | 2 | 62 | 4.35 x10⁶ (4.325 x10⁶-4.375 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.875 x10⁶) | **0.049** |
| B49 | 7 | 57 | 6.9 x10⁶ (5.85 x10⁶-8.25 x10⁶) | 5.3 x10⁶ (4.7 x10⁶-6.6 x10⁶) | 0.063 |
| B52 | 6 | 58 | 4.85 x10⁶ (4.475 x10⁶-5 x10⁶) | 5.8 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.9 x10⁶) | 0.067 |
| B51 | 16 | 48 | 4.95 x10⁶ (4.40 x10⁶-6.2 x10⁶) | 5.65 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.9 x10⁶) | 0.086 |
| B08 | 6 | 58 | 6.8 x10⁶ (6.5 x10⁶-6.7 x10⁶) | 5.2 x10⁶ (4.7 x10⁶-6.85 x10⁶) | 0.120 |
| B38 | 1 | 63 | 4.4 x10⁶ (4.4 x10⁶-4.4 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.85 x10⁶) | 0.194 |
| C07 | 25 | 39 | 6.5x10⁶ (5.5x10⁶ -7.6x10⁶) | 5 x10⁶ (4.55x10⁶-6.1 x10⁶) | 0.003 |
| C15 | 5 | 59 | 4.8 x10⁶ (4.4 x10⁶-4.9 x10⁶) | 5.8 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.9 x10⁶) | 0.052 |
| C14 | 6 | 58 | 4.9 x10⁶ (4.3 x10⁶-5.7 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.9 x10⁶) | 0.112 |
| C06 | 12 | 52 | 5.1 x10⁶ (4.65 x10⁶-6.27 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶- 6.9 x10⁶) | 0.282 |
| DR08 | 1 | 63 | 8.8 x10⁶ (8.8 x10⁶-8.8 x10⁶) | 5.4 x10⁶ (4.75 x10⁶-6.75 x10⁶) | 0.176 |
| DR09 | 1 | 63 | 4.5 x10⁶ (4.5 x10⁶-4.5 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.8 x10⁶) | 0.244 |
| DQ04 | 4 | 60 | 6.8 x10⁶ (6.2 x10⁶-8.32 x10⁶) | 5.35 x10⁶ (4.7 x10⁶-6.7 x10⁶) | 0.238 |
| DP26 | 1 | 63 | 4.4 x10⁶ (4.4 x10⁶-4.4 x10⁶) | 5.5 x10⁶ (4.8 x10⁶-6.85 x10⁶) | 0.194 |

**Tablo 3.** HLA-C07 taşıyan ve taşımayan donörlerin karşılaştırılması

| Değişken | HLA-C07 Taşıyan donörler | HLA-C07 Taşımayan donörler | p |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) | 51.0 [39.0-54.0] | 44.0 [35.5-55.5] | 0.295 |
| Ağırlık (kg) | 81.0 [65.0-92.0] | 76.0 [69.0-80.0] | 0.220 |
| Başlangıç Hb (g/dL) | 14.3 [13.0-15.6] | 14.4 [13.2-15.9] | 0.799 |
| Başlangıç WBC (/µL) | 7330.0 [5780.0-8110.0] | 7370.0 [6205.0-8485.0] | 0.660 |
| Başlangıç PLT (/µL) | 257000.0 [230000.0-303000.0] | 275000.0 [243000.0-290500.0] | 0.496 |
| G-CSF toplam doz | 78.0 [60.0-96.0] | 78.0 [69.0-78.0] | 0.702 |
| Pleriksafor kullanımı | 1/25 (%4) | 2/39 (%5) | 1.000 |

**Tablo 4.** HLA allelleri ve kök hücre aferezi gün sayısı

| Allel | n (taşıyan) | n (taşımayan) | Taşıyan Medyan Gün [IQR] | Taşımayan Medyan Gün [IQR] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| A23 | 7 | 57 | 2.0 [1.5-2.5] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.193 |
| A26 | 6 | 58 | 2.0 [2.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.164 |
| A29 | 1 | 63 | 1.0 [1.0-1.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.293 |
| B07 | 4 | 60 | 2.0 [2.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.181 |
| B14 | 6 | 58 | 1.0 [1.0-1.8] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.206 |
| B35 | 22 | 42 | 2.0 [1.0-2.0] | 1.5 [1.0-2.0] | 0.243 |
| B39 | 2 | 62 | 1.0 [1.0-1.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.129 |
| C03 | 8 | 56 | 2.0 [1.8-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.285 |
| C04 | 21 | 43 | 2.0 [1.0-2.0] | 1.0 [1.0-2.0] | 0.142 |
| C08 | 6 | 58 | 1.0 [1.0-1.8] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.206 |
| C17 | 2 | 62 | 2.5 [2.3-2.8] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.091 |
| DQ02 | 21 | 43 | 1.0 [1.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.165 |
| DP02 | 26 | 38 | 2.0 [1.0-2.0] | 1.0 [1.0-2.0] | 0.057 |
| DP04 | 47 | 17 | 2.0 [1.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.107 |
| DP09 | 2 | 62 | 1.0 [1.0-1.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.129 |
| DR01 | 11 | 53 | 1.0 [1.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.108 |
| DR11 | 18 | 46 | 1.0 [1.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.046 |
| DR13 | 14 | 50 | 2.0 [2.0-2.0] | 1.5 [1.0-2.0] | 0.128 |
| DR14 | 7 | 57 | 2.0 [2.0-2.5] | 2.0 [1.0-2.0] | **0.046** |
| DR15 | 20 | 44 | 2.0 [1.0-2.0] | 2.0 [1.0-2.0] | 0.155 |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-036** **Referans Numarası: 158**

### ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN MİYELOİD SARKOM (EKSTRAMEDÜLLER NÜKS) OLGULARININ YÖNETİMİ VE KLİNİK SONUÇLARI: 6 VAKALIK MERKEZ DENEYİMİ

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, İzmir

**Giriş:**

- Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-KHKN), akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında en etkili küratif tedavi seçeneğidir.
- Nakil sonrası nüksler genellikle kemik iliğinde gelişmekle birlikte, hastaların %5-10'unda izole veya kemik iliği eş zamanlı miyeloid sarkom görülebilmektedir.
- Miyeloid sarkom; meme, cilt, lenf nodları ve santral sinir sistemi gibi çok farklı anatomik bölgelerde ortaya çıkabilir.
- Bu olguların yönetimi; sistemik kemoterapiler, hedefe yönelik yeni ajanlar (Venetoclax, FLT3 inhibitörleri), lokal tedaviler (radyoterapi/cerrahi) ve ikinci allogeneik nakil seçeneklerini içeren multidisipliner ve agresif bir yaklaşım gerektirir.

**Yöntem ve Bulgular:** Ocak 2018 ile Haziran 2026 tarihleri arasında Medicana İzmir Hastanesi kemik iliği nakil ünitesinde allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT) uygulanan 54 AML hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, nakil ile ilişkili değişkenler, nüks paternleri, tedavi yaklaşımları ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Ekstramedüller nüks; kemik iliği dışında, histolojik veya radyolojik olarak doğrulanmış lösemik tutulum varlığı olarak tanımlandı.

Merkezimizde allo-KHKN sonrası miyeloid sarkom tanısı alan ve yaş ortalaması 48.1 (dağılım: 40-55) olan 4'ü erkek, 2'si kadın toplam 6 AML vakası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ilk allogeneik kök hücre nakli (allo-KHKN) anındaki remisyon durumları incelendiğinde; 2 hastanın CR1, 3 hastanın CR2 ve 1 hastanın CR3 evresinde olduğu saptanmıştır.

**Nüks Zamanı ve Anatomik Dağılım:** İlk nakil sonrasında miyeloid sarkom (ekstramedüller nüks) gelişme süresi 8 ay ile 63 ay arasında (medyan 16.5 ay) geniş bir zaman dilimine yayılmıştır. En sık tutulan anatomik bölgeler; lenf nodları (boyun ve mediastinal; n=3, %50) ve meme dokusudur (n=2, %33.3). Bunların yanı sıra santral sinir sistemi/pleksus (n=2), cilt (n=1) ve karaciğer tutulumu (n=1) saptanmıştır.

**Kemik İliği Eşlik Durumu:** Miyeloid sarkom tanısı anında hastaların yarısında (n=3, %50) izole ekstramedüller nüks mevcutken diğer 3 hastada kemik iliği tutulumunun da hastaların izleminde bir ay gibi kısa sürede sürece eşlik ettiği (sistemik nüks) görülmüştür.

**Tedavi Yaklaşımları ve Kurtarma Başarısı:** Miyeloid sarkom sonrası hastaların 4'üne (%66.6) agresif kurtarma kemoterapileri ve hedefe yönelik ajanlar (EMA, ATRA, FLAG-Ida, midastaurine) ile tam yanıt sağlanarak 2. allogeneik kök hücre nakli (2 haploidentik, 2 akraba dışı) başarıyla uygulanmıştır. Bu hastaların tamamı (n=4) remisyonda hayatta olup, 2 hasta nakil sonrası erken dönemde (1. ay) takip edilirken, diğer 2 hasta nakil sonrası geç dönemde (6. ve 9. aylar) Azasitidin idame tedavisi altında remisyonda olarak izlenmektedir.

**Mortalite ve Komplikasyonlar:** Serideki 2 hasta (%33.3) kaybedilmiştir . Bu hastaların ortak özelliği 2. nakil şansına ulaşamamış olmalarıdır. Vaka 2, Decitabine-Venetoclax ile tam yanıt almasına rağmen nötropenik dönemde invazif pulmoner aspergilloz pnömonisi nedeniyle; Vaka 6 ise dirençli/refrakter hastalık ve buna eşlik eden enfeksiyon komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

**Tartışma:** Lokalizasyon Çeşitliliği: Serimizde EMN yerleşimi literatürle uyumlu olarak meme (n=2), SSS/Pleksus (n=2), lenf nodları (n=3), karaciğer (n=1) ve cilt (n=1) olarak saptanmıştır. Özellikle M4 alt tipinde nörolojik tutulum (Vaka 2) ve t(8;21) pozitifliğinde meme tutulumu (Vaka 4) literatürdeki tropizm (doku seçiciliği) verilerini desteklemektedir.

- Kemik İliği Eşlik Durumu: Nüks anında hastaların yarısında (n=3) izole EMN saptanırken, diğer yarısında kemik iliği tutulumu da sürece eşlik etmiştir. İzole nüksler erken dönemde tanısal gecikmelere yol açabileceğinden klinik şüphe esastır.
- GvHD ve İmmün Kaçış: Vaka1,5 VE 6'da orta-ağır akut/kronik GvHD varlığına ve dolayısıyla güçlü bir GvL (Graft versus Leukemia) etkisi beklenmesine rağmen miyeloid sarkom gelişmiştir. Bu durum, GvHD tedavisinde kullanılan yoğun immünosupresyonun antitümör T-hücre yanıtını baskılaması ve lösemik klonların immün kaçışı ile açıklanabilir.
- Yeni Tedavi Modaliteleri: Yaşlı veya kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda Hipometile Edici Ajan (HMA) + Venetoclax (Vaka 2) ve mutasyona yönelik FLT3 inhibitörleri (Vaka 5), kitle yanıtı sağlamada oldukça etkilidir.

**Sonuç:**

1. Allo-KHKN sonrası gelişen miyeloid sarkom, izole olsa dahi sistemik bir nüks olarak kabul edilmeli ve agresif tedavi edilmelidir.
2. Uygun cerrahi veya radyoterapi gibi lokal yaklaşımlar kitle kontrolü için kullanılabilir, ancak kalıcı kür için sistemik kemoterapi / hedefe yönelik tedaviler ve ardından 2. Allogeneik Nakil en efektif seçenektir.
3. Nakil sonrası relapsı önlemek amacıyla Azasitidin gibi ajanlarla yapılan idame tedaviler (Vaka 1 ve Vaka 3'te olduğu gibi) sağkalımı uzatmada umut vaat edicidir.

**Anahtar kelimeler:** AML, allogeneik nakil, ekstrameduller relaps

**Tablo 1.** Vaka Verileri Özet Tablosu

| *Vaka / Yaş / Cinsiyet* | *AML Alt Tipi & Sitogenetik* | *İlk Nakil Bilgileri* | *EMN Zamanı & Lokalizasyonu* | *Kİ Tutulumu* | *Uygulanan Kurtarma Tedavisi* | *Güncel Durum* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Vaka 1 / 48 / E | AML M3 / Kompleks Karyotip | CR3'te Haploidentik nakil(orta cilt GVHD) | 17. Ay / Boyun LAP, Karaciğer kitle | Yok | 2 kür EMA + ATRA → 2. Haploidentik Nakil | Remisyonda, 2. Nakil sonrası 6. ayda Azasitidin idamesinde. |
| Vaka 2 / 40 / K | AML M4 / Normal karyotip | CR2'de Tam Uyumlu kardeş nakil(GVHD yok) | 8. Ay / Meme, Boyun LAP, SSS (Sakral lif, Fasiyal sinir) | Yok | Decitabine + Venetoclax-RT ve intratekal KT | Ex, Tam yanıt (CR) sonrası IPA pnömonisi nedeniyle. |
| Vaka 3 / 55 / E | AML M2 / Normal Karyotip | CR2'de Tam Uyumlu kardeş nakil(GVHD yok) | 16. Ay / Mediastinal LAP | Var (1 ay sonra) | 2 kür EMA → 2. Haploide tik Nakil | Remisyonda, 2. Nakil sonrası 9. ayda Azasitidin idamesinde. . |
| Vaka 4 / 48 / K | AML / t(8;21) ve del(5q) pozitif | CR1'de Akraba Dışı nakil (GVHD yok) | 63. Ay (Mart 2025) / Meme (Tek) → 74. Ay (Şubat 2026) / Bilateral meme | Var (Şubat 2026'da) | Operasyon + RT (1. nüks) → 7+3 ve EMA → 2. Akraba Dışı Nakil | Remisyonda, 2. Nakil sonrası 1. ayında. |
| Vaka 5 / 43 / E | AML / FLT3 Pozitif | CR1'de Tam Uyumlu kardeş nakil (ağır cilt GVHD) | 48. Ay / Lumbal alanda kitle ve Brakiyal plexus | Yok | 2 kür FLAG-Ida + midastaurine → 2. Akraba Dışı Nakil | Remisyonda 2. Nakil sonrası 1. ayında. |
| Vaka 6 / 55 / E | AML M0 / Normal Karyotip | CR2'de tam uyumlu kardeş nakil (Ağır Cilt ve GİS GvHD) | 10. Ay / Ciltte yaygın makülopapüler lezyonlar | Var (1 ay sonra) | Cilt nüksü sonrası EMA | Ex, Refrakter hastalık ve enfeksiyon komplikasyonu ile |

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-037** **Referans Numarası: 544**

## R ORANI, GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA MORTALİTENİN ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ MÜDÜR?

**Gül Cebecioglu Hasançebi[1], Hilal Ebru İşikan[1], Uğur Çalış[1], Esra Hanedar[1], Serhat Çelik[1], Uğur Şahin[1], Güldane Cengiz Seval[1], Pervin Topçuoğlu[1], Selami Koçak Toprak[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Hazırlama rejimine bağlı doku hasarı, ilaç toksisitesi ve enfeksiyonlar karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye neden olabilirken (1), engraftman sonrası dönemde graft-versus-host hastalığı (GVHH) önemli bir ayırıcı tanı oluşturmaktadır. R oranı, alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin normal üst sınıra göre oranlanmasıyla karaciğer hasarının hepatitik, mikst veya kolestatik patern olarak sınıflandırılmasına olanak sağlar.

Bu çalışmada, GVHH döneminde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme hastalarda R oranı ve R oranına göre belirlenen karaciğer hasar paternlerinin mortaliteyi öngörmedeki değerinin araştırılması ve bu parametrelerin konvansiyonel karaciğer biyokimyasal belirteçleriyle karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada merkezimizde son 10 yılda allogenik kök hücre nakli yapılmış sonrasında GVHD tanısı almış hastaların histopatolojik olarak GVHH tanısı doğrulanan dönemde, yükselen karaciğer fonksiyon testlerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Hastaların demografik özellikleri, primer hastalıkları, nakil özellikleri, hazırlama rejimleri, GVHH profikalsileri ve eşlik eden diğer organ GVHH tutulumları kaydedildi.

Çalışmamızda GVHH tanısının konulduğu patoloji tanı dönemi esas alınarak AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin düzeyleri değerlendirildi. Karaciğer hasar paterninin belirlenmesi amacıyla R oranı, ALT ve ALP değerlerinin kendi normal üst sınırlarına oranlanmasıyla hesaplandı. Hastalar R oranına göre kolestatik (R≤2), mikst (2<R<5) ve hepatitik (R≥5) olmak üzere üç gruba ayrıldı (2)(3).

Karaciğer GVHH başlangıç tarihi indeks tarih olarak kabul edildi ve genel sağkalım (OS), bu tarihten itibaren hesaplandı. R oranı ve karaciğer hasar paterninin yanı sıra karaciğer biyokimyasal parametrelerinin OS ile ilişkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Karaciğer hasar paternlerine göre sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle analiz edildi. Biyokimyasal parametrelerin mortaliteyi ayırt etme performansı ROC analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanmış 176 hasta tarandı. GVHH gelişen ve eş zamanlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanan 56 hasta değerlendirildi. CMV reaktivasyonu, sepsis, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, aktif HBV enfeksiyonu ve varisella enfeksiyonu gibi karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açabilecek alternatif nedenlerin bulunduğu 28 olgu çalışma dışı bırakıldı. Son analize 27 hastaya ait 28 GVHH epizodu dahil edildi. Hastaların medyan nakil yaşı 33,5 yıl (19–63) olup epizodların %53,6'sı erkek hastalara aitti. Epizodların %75'inde miyeloablatif (MAC), %25'inde azaltılmış yoğunluklu (RIC) hazırlama rejimi uygulanmıştı. Takip süresince 15 (%53,6) ölüm gözlendi.

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanan GVHH hastalarında, GVHH başlangıcından itibaren genel sağkalımı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Total bilirubin düzeyi genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulundu (HR: 1,047; %95 GA: 1,003–1,094; p=0,037). İndirekt bilirubin için sınırda anlamlılık saptandı (HR: 1,089; %95 GA: 0,998–1,187; p=0,055). AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

R oranı mortalite/genel sağkalım açısından anlamlı bir öngördürücü değildi (HR: 0,894; %95 GA: 0,716–1,117; p=0,324). R oranına göre belirlenen hepatitik, mikst ve kolestatik karaciğer hasar paternleri arasında da genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (log-rank p=0,72). Medyan genel sağkalım kolestatik grupta 24,4 ay, mikst grupta 57,6 ay ve hepatitik grupta 6,5 ay olarak bulundu. Hepatitik grupta yalnızca üç hasta bulunması nedeniyle bu gruba ait güven aralığı hesaplanamadı. (Tablo 1 Şekil 1)

ROC analizinde mortaliteyi ayırt etme gücü en yüksek biyokimyasal parametre total bilirubin idi (AUC: 0,721; %95 GA: 0,532–0,909; p=0,048). Total bilirubin için Youden indeksine göre yaklaşık 2,14 mg/dL eşik değerinde duyarlılık %53,3 ve özgüllük %84,6 olarak hesaplandı. ALP için AUC 0,618, ALT için AUC 0,564 ve R oranı için AUC 0,436 olup bu parametrelerin hiçbiri anlamlı ayırt edici performans göstermedi.(Şekil 2)

GVHH döneminde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanan hastalarda R oranı ve R oranına göre belirlenen karaciğer hasar paternleri genel sağkalım ile anlamlı ilişki göstermedi. Buna karşılık total bilirubin düzeyi genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulundu ve incelenen biyokimyasal parametreler arasında mortaliteyi ayırt etmede en yüksek performansı gösterdi. Bulgularımız, R oranının karaciğer hasarının biyokimyasal paternini tanımlamada kullanılabilmesine karşın mortalite öngörüsünde total bilirubine ek prognostik katkısının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Total bilirubinin prognostik değerinin ön plana çıkması, bilirubini karaciğer tutulumunun derecelendirilmesinde temel parametre olarak kullanan mevcut GVHH evreleme sistemleriyle uyumludur.

Çalışmanın retrospektif yapısı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve nakil sonrası dönemde eş zamanlı kullanılan potansiyel hepatotoksik ilaçların karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkisinin GVHH ilişkili değişikliklerden kesin olarak ayrıştırılamaması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Bulguların daha geniş, prospektif kohortlarda doğrulanması gerekmektedir.

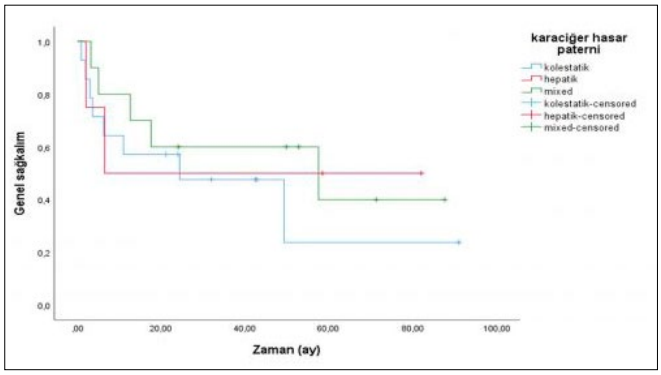
**Anahtar kelimeler:** graft versus host hastalığı, karaciğer fonksiyon testleri, R oranı

**Kaynaklar**

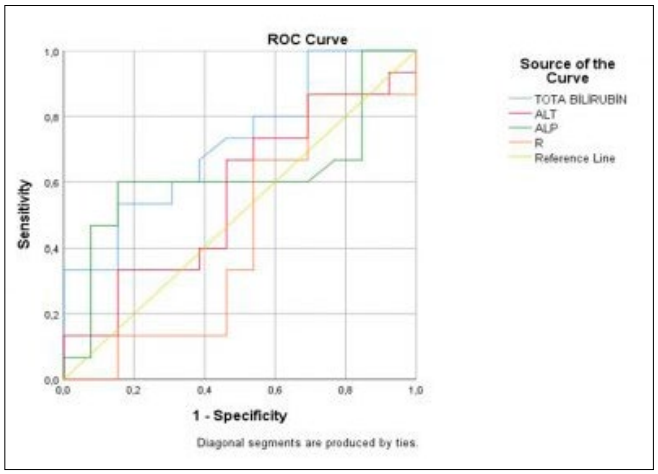
1-Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies Anna Sureda Selim Corbacioglu Raffaella Greco Nicolaus Kröger Enric Carreras S:385

2- Clinical practice guidelines panel: Chair: Raul J. Andrade; Panel members: Guruprasad P. Aithal, Einar S. Bjornsson, Neil Kaplowitz, Gerd A. Kullak-Ublick, Dominique Larrey; EASL Governing Board representative: Tom H. Karlsen. February 2019

3- Yang AH, Han MAT, Samala N, Rizvi BS, Marchalik R, Etzion O, Wright EC, Patel R, Khan V, Kapuria D, Samala Venkat V, Kleiner DE, Koh C, Kanakry JA, Kanakry CG, Pavletic S, Williams KM, Heller T. Abnormal liver tests are not sufficient for diagnosis of hepatic graft-versus-host disease in critically ill patients. Hepatol Commun. 2022 Aug;6(8):2210-2220. doi: 10.1002/hep4.1965. Epub 2022 May 9. PMID: 35527712; PMCID: PMC9315132.




**Şekil 1.**




**Şekil 2.**

**Tablo 1.** Karaciğer GVHD başlangıcından itibaren genel sağkalım (OS).

| Değişken | Karşılaştırma / birim | HR | %95 GA | p |
|---|---|---|---|---|
| Total bilirubin | Her 1 mg/dL artış | **1.047** | **1.003–1.094** | **0.037** |
| İndirekt bilirubin | Her 1 mg/dL artış | 1.089 | 0.998–1.187 | 0.055 |
| AST | Her 1 U/L artış | 1.002 | 0.998–1.005 | 0.304 |
| ALT | Her 1 U/L artış | 1.001 | 0.998–1.003 | 0.720 |
| ALP | Her 1 U/L artış | 1.001 | 0.999–1.003 | 0.360 |
| GGT | Her 1 U/L artış | 1.000 | 0.999–1.001 | 0.679 |
| R oranı | Her 1 birim artış | 0.894 | 0.716–1.117 | 0.324 |
| Nakil yaşı | Her 1 yıl artış | 1.017 | 0.983–1.053 | 0.331 |
| Hazırlama rejimi | MAC vs RIC | 0.801 | 0.424–1.510 | 0.492 |
| ATG kullanımı | Alan vs almayan | 1.650 | 0.596–4.565 | 0.335 |
| KC hasar paterni | Hepatik vs kolestatik (referans) | 0.690 | 0.142–3.359 | 0.646 |
| KC hasar paterni | Mikst vs kolestatik (referans) | 0.641 | 0.207–1.991 | 0.442 |

**Not:** Karaciğer hasar paterni için kolestatik grup referans kategoridir; paternin global Co testi p=0.723'tür. Total bilirubin tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İndirekt bilirubin için sonuç sınırda olup p=0.055'tir.

**Kısaltmalar:** HR, hazard ratio; GA, güven aralığı; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; ALP, alkalen fosfataz; GGT, gama-glutamil transferaz; MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced-intensity conditioning; ATG, antitimosit globulin.

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-038** **Referans Numarası: 462**

### KALSİYUM DOBESİLAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN İKİ AGRANÜLOSİTOZ OLGUSU

Kerim Kızılkaya[1], Ahmet Ceylan[1], Fahir Öztürk[1], Gülten Korkmaz[1], Ayşe Karataş[1], Gülsüm Özet[1]

[1]*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Nötropeni ve buna bağlı gelişen enfeksiyonlar, hızlı tanı ve tedavi gerektiren klinik durumlardır. Kemoterapi dışı ilaçlara bağlı gelişen idiyosenkratik agranülositoz nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite riski taşıyabilir [1]. En sık antitiroid ilaçlar, antipsikotikler, antibiyotikler ve bazı antiepileptiklerle ilişkilendirilmiştir [2].

Kalsiyum dobesilat, venotonik ve anjiyoprotektif etkileri nedeniyle kronik venöz yetmezlik, diyabetik retinopati ve hemoroidal hastalık tedavisinde sık reçete edilmektedir. Genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, literatürde kalsiyum dobesilat kullanımına bağlı nötropeni ve agranülositoz olguları bildirilmiştir [3–7].

Bu yazıda, kalsiyum dobesilat kullanımı sonrasında gelişen ve febril nötropeni tablosu ile başvuran iki olgu sunulmuştur.

**Olgu 1:** 77 yaşında kadın hasta, iki gündür devam eden ateş, öksürük ve nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurdu. Başvuru sırasında vücut ısısı 38,3°C, nabız 92/dk, kan basıncı 100/85 mmHg, solunum sayısı 18/dk ve oksijen satürasyonu %92 idi. Akciğer oskültasyonunda sağ hemitoraksta raller duyuldu. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğerde pnömoni ile uyumlu infiltrasyonlar izlendi.

Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 0,40×$10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı 0,04×$10^3$/µL, hemoglobin 13,1 g/dL ve trombosit sayısı 156×$10^3$/µL olarak saptandı. CRP 253 mg/L, prokalsitonin 0,44 ng/mL idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Periferik yaymada belirgin nötropeni dışında patolojik blastik hücre izlenmedi.Organomegali saptanmayan hastanın immün nötropeni etyolojisi açısından ANA, ENA paneli ve viral enfeksiyonlar açısından EBV, CMV, HIV, hepatit, parvovirüs B19 tetkikleri görüldü.

Pnömoni odaklı febril nötropeni tanısıyla piperasilin-tazobaktam (4,5 g, günde dört kez) tedavisi başlandı. Özgeçmişinde venöz yetmezlik dışında ek hastalık bulunmuyordu. İlaç öyküsünde yaklaşık iki ay önce başlanmış kalsiyum dobesilat dışında düzenli kullanılan başka bir ilaç saptanmadı. Yakın zamanda NSAİİ ve antibiyotik kullanımı yoktu.

Kalsiyum dobesilat kesildi ve filgrastim 30 milyonünite/gün subkutan olarak başlandı. Kan ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Tedavinin 10. gününde lökosit sayısı 5,22×$10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı 2,52×$10^3$/µL ve trombosit sayısı 480×$10^3$/µL olarak ölçüldü. Klinik ve hematolojik düzelme sağlanması üzerine filgrastim sonlandırıldı ve hasta taburcu edildi.

**Olgu 2:** 68 yaşında kadın hasta, ateş ve perineal bölgede akıntılı lezyon yakınmasıyla acil servise başvurdu. Bir haftadır sağ perineal bölgede ağrılı

şişlik ve akıntı olduğu, daha önce oral antibiyotik tedavisi kullanmasına rağmen yakınmalarının gerilediği öğrenildi.

Başvuru sırasında vücut ısısı 38,7°C, nabız 123/dk, kan basıncı 100/85 mmHg, solunum sayısı 24/dk ve oksijen satürasyonu %92 idi. Sağ perineal bölgede yaklaşık 4×6 cm boyutunda, çevresi hiperemik ve pürülan akıntılı yumuşak doku lezyonu mevcuttu.

Özgeçmişinde hipertansiyon, beta-talasemi taşıyıcılığı ve yaklaşık üç ay önce tanı konulmuş venöz yetmezlik vardı. Düzenli olarak kandesartan sileksetil ve kalsiyum dobesilat kullanıyordu.Yakın zamanda NSAİİ ve antibiyotik kullanımı yoktu.

Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 0,77×10$^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı 0,02×10$^3$/µL, hemoglobin 9,8 g/dL ve trombosit sayısı 331×10$^3$/µL olarak saptandı. CRP 168 mg/L, prokalsitonin 0,10 ng/mL idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Periferik yaymada hipokrom eritrositler ve anizositoz izlendi; blastik hücre saptanmadı.

Hasta febril nötropeni ve perineal yumuşak doku enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Başlangıçta piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Klinik yanıtın yetersiz olması üzerine tedavi meropenem ve teikoplanin ile genişletildi. Kalsiyum dobesilat kesildi ve filgrastim 48 milyon ünite/gün subkutan olarak uygulandı.

Altıncı günde mutlak nötrofil sayısı normal sınırlara yükseldi, ateşi geriledi ve perineal lezyonda belirgin düzelme izlendi. Antibiyotik tedavisi tamamlanan hasta poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi.

**Tartışma:** İdiyosenkratik ilaç ilişkili agranülositoz, kemoterapi dışı ilaçlara bağlı gelişen, dozdan bağımsız ve öngörülemeyen bir advers reaksiyondur [1]. Yakın tarihli bir farmakovijilans analizinde çok sayıda ilaç agranülositoz ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, kalsiyum dobesilat için bildirilen vaka sayısının sınırlı olduğu belirtilmiştir [2]. Bu nedenle olgu bildirimleri, nadir görülen bu reaksiyonun tanınması açısından önem taşımaktadır.

İspanya Agranülositoz Çalışma Grubu tarafından yapılan popülasyon temelli çalışmada, kalsiyum dobesilat kullanımının agranülositoz riskini artırabileceği gösterilmiştir [3]. Daha sonraki çalışmalarda da özellikle ileri yaş hastalarda ve tedavinin ilk birkaç ayında gelişen ateş, boğaz enfeksiyonu veya anogenital enfeksiyonların uyarıcı olabileceği vurgulanmıştır [4].

Literatürde bildirilen olguların çoğunda agranülositoz, ilaca başlandıktan sonraki 1–3 ay içinde ortaya çıkmıştır [5,6]. Bizim hastalarımızda da semptomların ikinci ve üçüncü aylarda gelişmiş olması bu gözlemlerle uyumludur. Ayrıca başvuru şekillerinin pnömoni ve perineal enfeksiyon olması, ağır nötropeniye eşlik eden tipik enfeksiyon odaklarını düşündürmektedir.

İlaç ilişkili agranülositozun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İmmün aracılı nötrofil yıkımı ve toksik metabolitlerin kemik iliği üzerindeki etkisi en sık üzerinde durulan mekanizmalardır [2]. Her iki olgumuzda da başka bir ilaçla güçlü ilişki kurulamaması, trombosit ve eritrosit serilerinin büyük ölçüde korunmuş olması ve ilacın kesilmesini takiben hızlı hematolojik düzelme görülmesi, kalsiyum dobesilat ile ilişkiyi desteklemektedir.

Tanı sırasında akut lösemi, aplastik anemi ve sekonder nötropeni nedenlerini düşündüren klinik veya periferik yayma bulgusu saptanmadı. Viral enfeksiyon düşündürecek ek klinik bulgu bulunmaması ve kısa sürede tam hematolojik yanıt alınması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapılmadı.

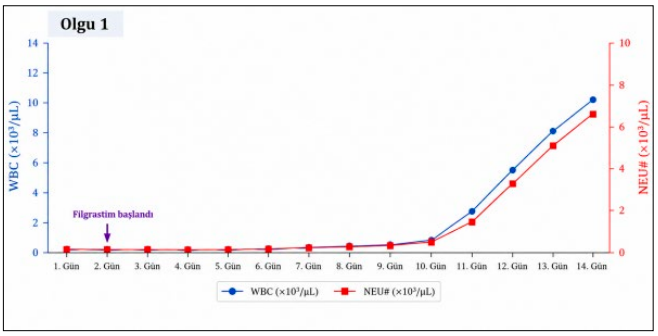
Tedavide temel yaklaşım şüpheli ilacın derhal kesilmesi, enfeksiyon odağının uygun şekilde tedavi edilmesi ve ağır nötropeni varlığında G-CSF desteğinin verilmesidir [1,2]. Her iki hastada da geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve filgrastim uygulanmış, nötrofil sayıları bir hafta içinde normale dönmüştür. Bu durum, erken müdahalenin prognoz üzerindeki önemini göstermektedir.

**Sonuç:** Kalsiyum dobesilat yaygın kullanılan ve çoğu hastada güvenli kabul edilen bir venotonik ajandır. Bununla birlikte, nadir de olsa ağır agranülositoza yol açabileceği unutulmamalıdır. Özellikle tedavinin ilk 1–3 ayında gelişen ateş, pnömoni, boğaz enfeksiyonu veya perineal enfeksiyon gibi bulgularda tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Erken tanı, ilacın kesilmesi ve uygun destek tedavisi ile tam hematolojik iyileşme sağlanabilir.

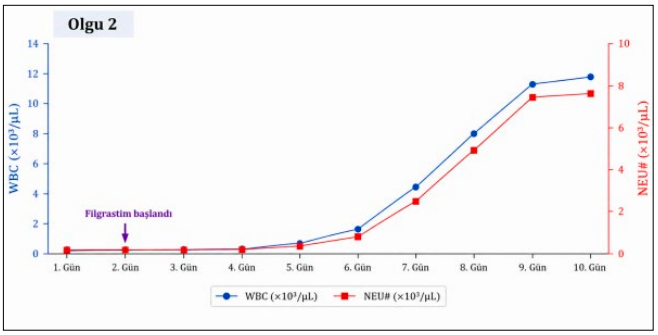
**Anahtar kelimeler:** Kalsiyum dobesilat, agranülositoz, febril nötropeni, ilaç ilişkili nötropeni, filgrastim

**Kaynaklar**

1. Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. Eur J Intern Med. 2006;17(8):529-535. doi:10.1016/j.ejim.2006.07.012
2. Lu Y, Wu B, Li K, Liu Z, Chen Y, Xu T. Drug-induced agranulocytosis: a disproportionality analysis and umbrella review. Front Pharmacol. 2025;16:1641747. doi:10.3389/fphar.2025.1641747
3. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med. 2005;165(8):869-874. doi:10.1001/archinte.165.8.869
4. Zapater P, Horga JF, García A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58(11):767-772. doi:10.1007/s00228-002-0550-6
5. Kulessa W, Becker EW, Berg PA. Recurrent agranulocytosis after taking calcium dobesilate. Dtsch Med Wochenschr. 1992;117(10):372-374. doi:10.1055/s-2008-1062322
6. Kaufmann DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Shapiro S, et al. Drugs in the etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50(5):385-391. doi:10.1007/s002280050128
7. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate: clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. Eur J Clin Pharmacol. 2000;56(9-10):763-767. doi:10.1007/s002280000216




**Şekil 1.** Olgu 1'de lökosit ve mutlak nötrofil sayısının zamana bağlı değişimi




**Şekil 2.** Olgu 2'de lökosit ve mutlak nötrofil sayısının zamana bağlı değişimi

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-039** **Referans Numarası: 608**

### YÜKSEK DÜZEY DONÖRE ÖZGÜ ANTİ-HLA ANTİKORU BULUNAN FLT3-POZİTİF AML HASTASINDA DESENSİTİZASYON SONRASI BAŞARILI HAPLOİDENTİK ENGRAFMAN

Müfide Okay Özgeyik[1], Mustafa Çabuk[1,2], Galiya Almabekova[1,2], Rabin Saba[3], Hadi Babazadeh[1,2], Melek Doğan Kapan[1,2], Emel Ekşioğlu Demiralp[5], Ayşe Karaağaçlı[1,2], Nevin Şamdan Günal[1,2], Nagihan Hatipoğlu Aslan[1,2], Fatih Demirkan[1,4], Mustafa Çetin[1,2]

[1]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[2]Medstar Antalya Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi
[3]Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü
[4]Memorial Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[5]Memorial Şişli Hastanesi, Doku Tipleme Ve İmmunoloji Laboratuvarı

**Giriş ve Amaç:** Haploidentik hematopoietik kök hücre nakli, HLA uyumlu donörü bulunmayan akut miyeloid lösemi hastaları için önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, donöre özgü anti-HLA antikorlarının (donor-specific antibodies, DSA), özellikle yüksek ortalama floresan yoğunluğu (mean fluorescence intensity, MFI) değerlerinde bulunması; gecikmiş engrafman, primer greft yetmezliği ve olumsuz nakil sonuçlarıyla ilişkilidir (1–4). DSA düzeylerini azaltmak amacıyla plazmaferez,

intravenöz immünoglobulin, rituksimab, proteazom inhibitörleri ve anti-jene özgü hücresel ürünlerin farklı kombinasyonları kullanılabilmekle birlikte, standart bir desensitizasyon protokolü bulunmamaktadır (1,2,5,6). Bu bildiride, yüksek düzey sınıf II DSA varlığına rağmen rituksimab, bortezomib ve plazmaferezden oluşan desensitizasyon protokolü sonrasında başarılı haploidentik nötrofil engrafmanı sağlanan FLT3-pozitif AML olgusu sunulmuştur.

**Olgu:** Kırk dokuz yaşında kadın hastaya Ağustos 2025'te Rusya'da FLT3-pozitif AML tanısı konuldu. Hastaya azasitidin, venetoklaks ve gilteritinib kombinasyonu ile bir kür indüksiyon ve üç kür konsolidasyon tedavisi uygulandı. Remisyon elde edilmesinin ardından allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlandı. Uluslararası donör taramasında uygun HLA uyumlu donör bulunamaması üzerine, 2003 doğumlu oğlu haploidentik donör olarak değerlendirildi. Nakil öncesi taramada yüksek panel reaktif antikor düzeyi saptanması nedeniyle desensitizasyon planlandı. Ancak bu süreçte AML nüksü gelişmesi üzerine hasta merkezimize yönlendirildi. Merkezimizde yapılan değerlendirmede kemik iliği blast oranı %72 olarak saptandı ve hasta nüks FLT3-pozitif AML olarak değerlendirildi. Hasta ile oğlu arasında 6/12 HLA uyumu mevcuttu. Donöre karşı sınıf I DSA saptanmazken, sınıf II incelemesinde HLA-DRB1'e karşı DSA 8992 MFI düzeyinde pozitif bulundu.

Hastalık kontrolü ve yeniden remisyon sağlanması amacıyla azasitidin, venetoklaks ve gilteritinib kombinasyonu uygulandı. Bir kür tedavi sonrasında kemik iliği blast oranı %5'in altına geriledi. Uygun alternatif donör bulunmaması ve hastalığın yüksek nüks riski nedeniyle desensitizasyon sonrasında haploidentik nakil yapılmasına karar verildi.

Desensitizasyon protokolü kapsamında nakilden 15 gün önce rituksimab, sekiz gün önce ise bortezomib uygulandı. Rituksimab uygulamasından 10 gün sonra, bortezomib uygulamasının ardından ve nakilden yaklaşık beş gün önce yapılan kontrol ölçümünde anti-HLA-DRB1 DSA düzeyinin 8992 MFI'den 6890 MFI'ye gerilediği görüldü. Böylece desensitizasyon sürecinde DSA düzeyinde yaklaşık %23,4 azalma sağlandı. Nakilden bir gün önce plazmaferez uygulandı. Hastaya fludarabin ve treosulfan içeren hazırlama rejiminin ardından oğlundan haploidentik hematopoietik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Toplam $9\times10^6$/kg CD34-pozitif hücre infüze edildi. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde posttransplant siklofosfamid, ardından takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanıldı. Posttransplant siklofosfamid uygulaması sırasında üroproteksiyon amacıyla mesna verildi. Nakil sonrası 15. günde nötrofil engrafmanı sağlandı. Nakil sonrası +17. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti.

**Sonuç:** Donöre özgü anti-HLA antikorları, özellikle yüksek MFI değerlerinde, haploidentik hematopoietik kök hücre nakli sonrasında primer greft yetmezliği açısından önemli bir risk faktörüdür (1–4). Güncel önerilerde, mümkünse DSA bulunmayan alternatif bir donör seçilmesi; bunun mümkün olmadığı durumlarda ise DSA yoğunluğu, kompleman bağlama özelliği ve hastanın nakil aciliyeti dikkate alınarak desensitizasyon uygulanması önerilmektedir (1,2).

Bu olguda anti-HLA-DRB1 DSA düzeyi desensitizasyon sürecinde 8992 MFI'den 6890 MFI'ye gerilemiş, ancak nakil öncesinde klinik olarak anlamlı düzeyde kalmıştır. Buna rağmen rituksimab, bortezomib ve plazmaferezden oluşan zamanlandırılmış desensitizasyon yaklaşımının ardından başarılı nötrofil engrafmanı elde edilmiştir. Literatürde çok bileşenli desensitizasyon protokollerinin yüksek düzey DSA bulunan hastalarda engrafman olasılığını artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5,6). Alternatif donörü bulunmayan ve naklin geciktirilmesinin hastalık kontrolünü tehlikeye atabileceği yüksek riskli AML hastalarında bireyselleştirilmiş desensitizasyon yaklaşımları haploidentik naklin uygulanmasına olanak sağlayabilir. Nakil öncesi ve sonrası seri DSA ölçümü, kompleman bağlama testleri ve donör kimerizmi izlemi, immünolojik riskin ve geç greft fonksiyonunun değerlendirilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, FLT3 mutasyonu, haploidentik hematopoietik kök hücre nakli, donöre özgü anti-HLA antikorları, desensitizasyon, nötrofil engrafmanı.

**Kaynaklar**

1. Kongtim P, Vittayawacharin P, Zou J, et al. ASTCT consensus recommendations on testing and treatment of patients with donor-specific anti-HLA antibodies. Transplant Cell Ther. 2024;30(12):1139-1154.
2. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(5):521-534.
3. 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):1019-1024.
4. 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):508-515.
5. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. Blood Adv. 2021;5(20):4031-4043.
6. Cochran HC, Slade MJ, Liu C, et al. Pretransplant desensitization of donor-specific anti-HLA antibodies with plasmapheresis and immunoglobulin produces equivalent outcomes to patients with no donor-specific antibodies in haploidentical hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma. 2024;65(12):1811-1819.

**Tablo 1.**

| *Zaman* | *İşlem* | *Sonuç* |
|---|---|---|
| Desensitizasyon öncesi | Anti-HLA-DRB1 DSA | 8992 MFI |
| Nakil Öncesi -15 | Rituksimab verildi | |
| Nakil öncesi -8 | Bortezomib verildi | |
| Nakil öncesi -5 | anti-HLA-DRB1 DSA | 6890 MFI |
| Nakil öncesi -1 | Plazmaferez (TDP) | |
| Gün 0 | Haploidentik kök hücre infüzyonu | $9\times10^6$/kg $CD34^+$ |
| Nakil sonrası +15 | Nötrofil Engraftmanı | Başarılı |
| Nakil sonrası +17 | Trombosit Engraftmanı | Başarılı |

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-040** **Referans Numarası: 322**

### OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SIRASINDA BESLENME KIRILGANLIĞI RİSKİ, KİLO KAYBI ,İNFLAMATUVAR PROFİLLER: VE VE PEKTORAL KAS YOĞUNLUĞU'NUN LENFOMA VE MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KLİNİK ETKİLERİ

**Berrin Balık[1], Defne Beybolat[2], Osama Alabdullah[2], Hande Erkaya[3], Nur İlanda Genç[4], Barış Gerenli[4], Elif Ertaş[5], Zeynep Atçeken[6], Tuğçe Aytulu[7], Taner Tan[1], Khayala Mammadova[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]**

*[1]Hematoloji, Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[2]Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*
*[3]Beslenme Ve Diyetetik, Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[4]İç Hastalıkları, Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[5]Biyoistatistik, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye*
*[6]Radyoloji, Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[7]Beslenme Ve Diyetetik Bölümü, Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye*

**Amaç:** Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) sırasında beslenme durumundaki bozulma; hazırlama rejimine bağlı gastrointestinal toksisite, azalmış oral alım, inflamatuvar stres ve katabolizma tarafından yönlendirilir. Lenfoma ve multipl miyelom hastalarında NRS-2002 ile belirlenen beslenme kırılganlığı riski, hastane içi kilo kaybı, beslenmeyi etkileyen semptomlar, inflamatuvar belirteçler, klinik özellikler ve kas atenüasyonundaki değişiklikler arasındaki ilişkileri değerlendirdik.

**Yöntemler:** Bu retrospektif, tek merkezli gözlemsel kohort; 2022–2024 yılları arasında lenfoma (n=74) veya multipl miyelom (n=57) nedeniyle OKHT uygulanan 131 erişkini içermektedir. Beslenme riski yatışta NRS-2002 kullanılarak değerlendirildi; hastane yatış süresince kilo değişimi, albümin, C-reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), beslenmeyi etkileyen semptomlar ve yatış süresi incelendi. Yatış başlangıcı ağırlığında ≥%5 azalma, klinik açıdan anlamlı hastane yatış süresince kilo kaybı için keşifsel eşik olarak kullanıldı. Transplantasyon öncesi ve sonrası eşleştirilmiş pektoralis kas yoğunluğu (PMD) ölçümleri 76 hastada mevcuttu. Göreceli PMD değişiminin keşifsel çok değişkenli analizi için BT aralığı 0–60 gün olan hastalarla sınırlı bir duyarlılık analizi (n=61) yapıldı.

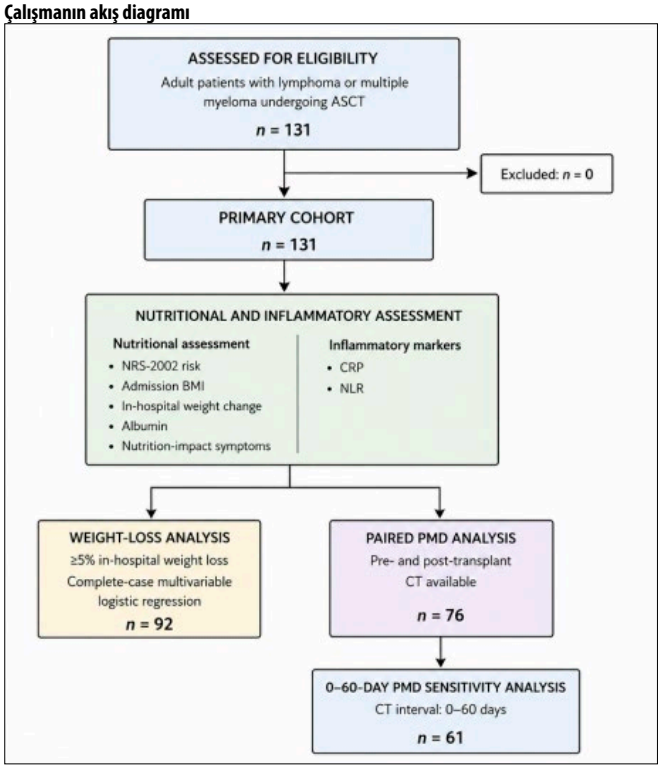
**Bulgular:** Yüksek beslenme kırılganlığı riski (NRS-2002 ≥3) 33/131 hastada (%25,2) mevcuttu. Hastane yatış süresince kilo kaybı 118/131 hastada (%90,1) görülürken, 53/131 hasta (%40,5) yatış ağırlığının ≥%5'ini kaybetti. NRS-2002; CRP, albümin, NLR, yüzde kilo kaybı veya yatış süresi ile anlamlı olarak ilişkili değildi. ≥%5 hastane yatış süresince kilo kaybına ilişkin keşifsel çok değişkenli analizde (tam olgu n=92), multipl miyelom lenfomaya kıyasla daha düşük olasılıkla ilişkiliydi (OR 0,20; %95 GA 0,07–0,57;

p=0,003); daha yüksek yatış beden kitle indeksi(BKİ) ise daha yüksek olasılıkla ilişkiliydi (kg/m$^2$ başına OR 1,12; %95 GA 1,01–1,24; p=0,029). Eşleştirilmiş görüntülemesi bulunan 76 hastada medyan PMD 54,0 HU'dan 47,0 HU'ya düştü; medyan göreceli PMD değişimi –%16,4 idi (p<0,001). PMD değişimi altta yatan tanıya veya NRS-2002 risk grubuna göre farklılık göstermedi ve hastane içi kilo kaybı ile anlamlı korelasyon göstermedi. 0–60 günlük duyarlılık kohortunda (n=61), daha yüksek yatış BKİ'si ve daha yüksek başlangıç PMD'si daha fazla göreceli PMD düşüşü ile ilişkiliydi.

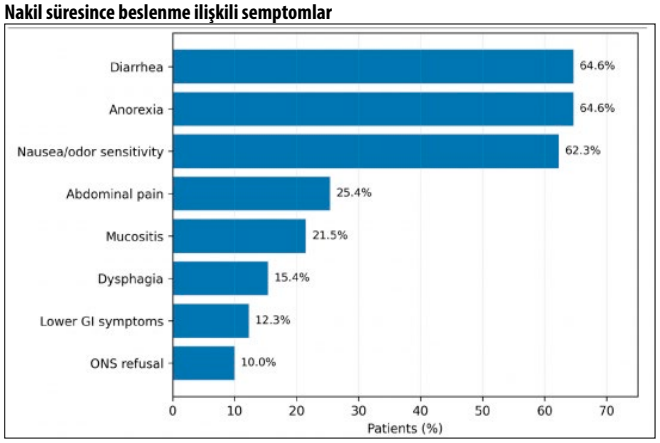
**Sonuçlar:** OKHT sırasında beslenme kırılganlığı yükü belirgindi; ancak başlangıç NRS-2002 riski, daha sonra gelişen klinik olarak anlamlı kilo kaybı veya uzunlamasına PMD azalması ile anlamlı biçimde ilişkili değildi. CRP ve NLR'nin NRS-2002 riski ve hastane içi kilo kaybı ile ilişkileri sınırlıydı. Bu bulgular, OKHT sırasında beslenme değerlendirmesinin tarama skorları; kilo değişimi, semptomlar ve seçilmiş vücut kompozisyonu ölçümleriyle birlikte ele alındığında daha bilgilendirici olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** otolog kök hücre transplantasyonu; beslenme riski; NRS-2002; kilo kaybı; pektoralis kas yoğunluğu; vücut kompozisyonu; lenfoma; multipl miyelom

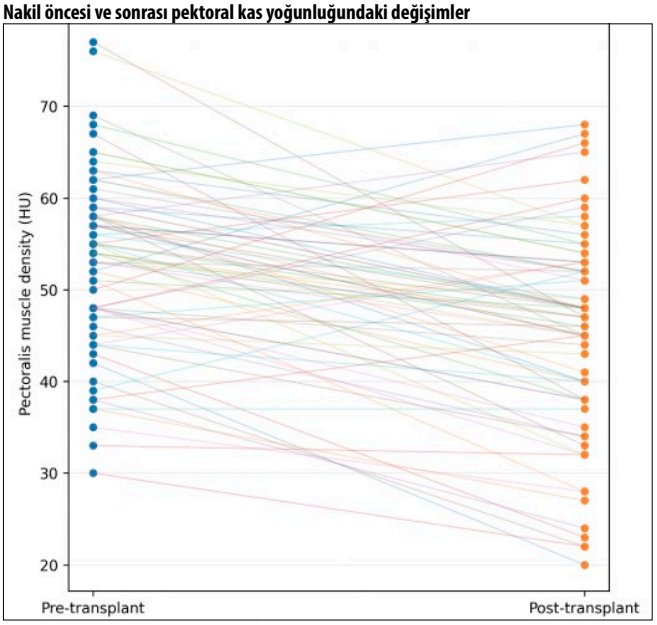
**Çalışmanın akış diagramı**



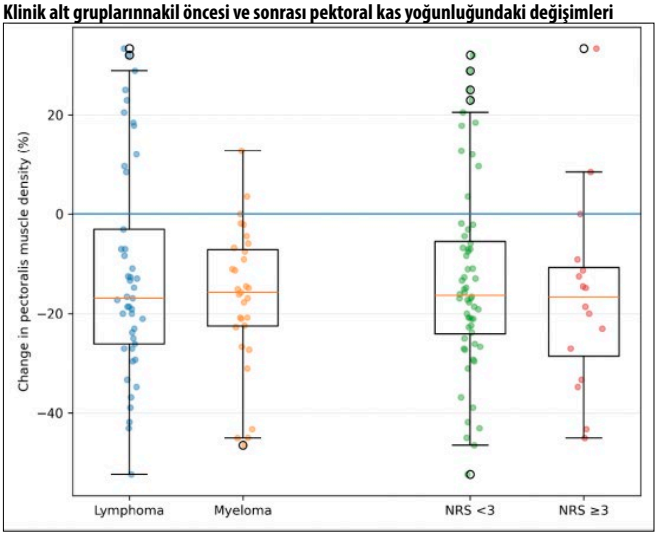

**Nakil süresince beslenme ilişkili semptomlar**




**Nakil öncesi ve sonrası pektoral kas yoğunluğundaki değişimler**




**Klinik alt gruplarınnakil öncesi ve sonrası pektoral kas yoğunluğundaki değişimleri**




**Tablo 1.** Kohort karakteristikleri

| Characteristic | Overall (n = 131) | Lymphoma (n = 74) | Myeloma (n = 57) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Age, years | 54.4 ± 14.1 | 50.1 ± 15.1 | 60.1 ± 10.4 | < 0.001 |
| Female sex | 65/131 (49.6%) | 39/74 (52.7%) | 26/57 (45.6%) | 0.421 |
| Length of stay, days | 24.0 (20.0–29.0) | 25.5 (21.0–30.0) | 22.0 (20.0–27.0) | 0.064 |
| Admission BMI, kg/m² | 27.0 ± 5.2 | 26.1 ± 4.9 | 28.2 ± 5.3 | 0.022 |
| Obesity, BMI ≥30 | 31/131 (23.7%) | 14/74 (18.9%) | 17/57 (29.8%) | 0.145 |
| In-hospital weight loss ≥5%, n/N (%) | 53/131 (40.5%) | 38/74 (51.4%) | 15/57 (26.3%) | 0.004 |
| In-hospital weight loss, % | 4.0 (2.4–6.4) | 5.1 (3.0–6.8) | 3.3 (1.4–5.2) | 0.003 |
| NRS-2002 score | 2.0 (2.0–2.5) | 2.0 (2.0–2.8) | 2.0 (2.0–2.0) | 0.675 |
| NRS-2002 ≥3 | 33/131 (25.2%) | 19/74 (25.7%) | 14/57 (24.6%) | 0.884 |
| Albumin, g/L | 39.3 ± 4.1 | 39.5 ± 4.3 | 39.1 ± 3.7 | 0.590 |
| CRP, mg/L | 2.2 (1.1–5.3) | 3.5 (1.1–6.2) | 1.7 (1.1–4.7) | 0.121 |
| NLR | 16.5 (10.0–36.5) | 12.6 (7.2–17.1) | 36.0 (19.8–54.5) | < 0.001 |
| ONS support | 63/130 (48.5%) | 37/73 (50.7%) | 26/57 (45.6%) | 0.566 |
| TPN support | 67/129 (51.9%) | 44/72 (61.1%) | 23/57 (40.4%) | 0.019 |
| Mucositis | 28/130 (21.5%) | 17/73 (23.3%) | 11/57 (19.3%) | 0.583 |
| Diarrhea | 84/130 (64.6%) | 48/73 (65.8%) | 36/57 (63.2%) | 0.759 |
| Anorexia | 84/130 (64.6%) | 42/73 (57.5%) | 42/57 (73.7%) | 0.056 |

*Data are mean ± SD, median (IQR), or n/N (%). BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; NRS-2002, Nutritional Risk Screening 2002; ONS, oral nutritional supplement; TPN, total parenteral nutrition.*

**Tablo 2.** İnflamasyon ve nutrisyon ilişkili karakteristikler

| Variable | NRS-2002 <3 (n = 98) | NRS-2002 ≥3 (n = 33) | p-value |
|---|---|---|---|
| Albumin, g/L, median (IQR) | 40.1 (37.6–41.8) | 39.3 (36.9–41.1) | 0.330 |
| CRP, mg/L, median (IQR) | 2.20 (1.00–5.05) | 3.25 (1.43–8.58) | 0.139 |
| NLR, median (IQR) | 19.0 (10.0–36.5) | 16.0 (10.7–32.0) | 0.835 |
| In-hospital weight loss, %, median (IQR) | 4.1 (2.7–6.7) | 3.8 (1.8–5.6) | 0.177 |
| Length of stay, days, median (IQR) | 24 (21–29) | 22 (15–33) | 0.385 |
| Diarrhea, n/N (%) | 63/98 (64.3%) | 21/32 (65.6%) | 1.000 |
| Anorexia, n/N (%) | 64/98 (65.3%) | 20/32 (62.5%) | 0.833 |
| TPN, n/N (%) | 50/97 (51.5%) | 17/32 (53.1%) | 1.000 |

*Data 2002. <3, n = 98, and NRS-2002 ≥3, n = 33; denominators vary across variables because of missing data. CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; TPN, total parenteral nutrition..*

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

**P-041** **Referans Numarası: 549**

### TBI ETOPOSİD İLE TBI SİKLOFOSFAMİD KONDİSYONLAMA REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Defne Beybolat[1], Ümit Barbaros Üre[3], Sogol Sadri[2], Ulviyya Hasanzade[3], Sinem Civriz Bozdağ[3]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde total vücut ışınlaması (TBI) temelli koşullama rejimleri farklı toksisite ve hastalık kontrolü profillerine sahiptir. Bu çalışmada merkezimizde TBI-etoposid- (TBI/VP) ve TBI-siklofosfamid (TBI/Cy) rejimleri uygulanan hastaların klinik özellikleri ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanan toplam 22 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 37 yıl olup, yaş dağılımı 33,5–50,2 yıl (IQR) idi. Medyan CD34+ hücre dozu 6,2 $\times 10^6$/kg (IQR 6–8) olarak bulundu. Donör tipleri arasında akraba tam uyumlu, tam uyumlu akraba dışı, mismatch ve haploidentik donörler yer aldı. Hastalar kullanılan koşullama rejimine göre TBI/VP/Cy ve TBI/Cy gruplarına ayrıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi ve gruplar Log-Rank testi ile karşılaştırıldı.

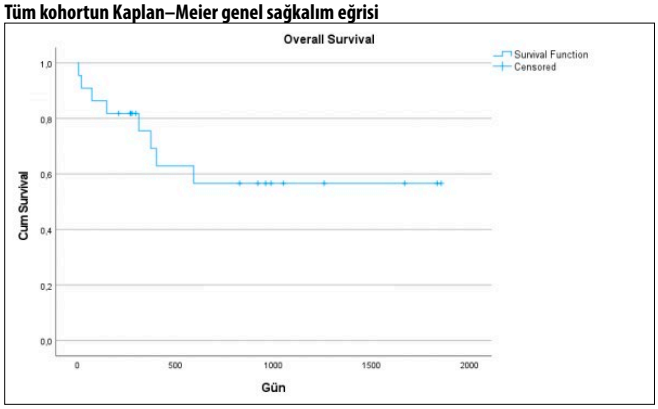
**Bulgular:** Toplam kohortta erken dönem mortalite dikkat çekici düzeydeydi; ilk 100 gün içerisinde 3 hastada (%13,6) mortalite görüldü. Koşullama grupları değerlendirildiğinde TBI/Cy grubunda 6 ölüm ve 6 yaşayan hasta, TBI/VP/Cy grubunda ise 2 ölüm ve 8 yaşayan hasta bulundu. TBI/VP/Cy grubunda gözlenen daha yüksek sağkalım oranına rağmen, gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Log-Rank p=0,121). Medyan takip süresi yaklaşık 337 gün olarak kaydedildi.

**Sonuç:** Merkezimizin allojenik nakil deneyiminde TBI/VP/Cy rejimi uygulanan hastalarda TBI/Cy grubuna kıyasla daha olumlu bir sağkalım eğilimi gözlenmiştir. Bununla birlikte hasta sayısının sınırlı olması ve grupların heterojen özellikler taşıması nedeniyle fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Daha geniş hasta serileri ve daha uzun takip ile TBI/VP/Cy rejiminin olası sağkalım avantajının doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

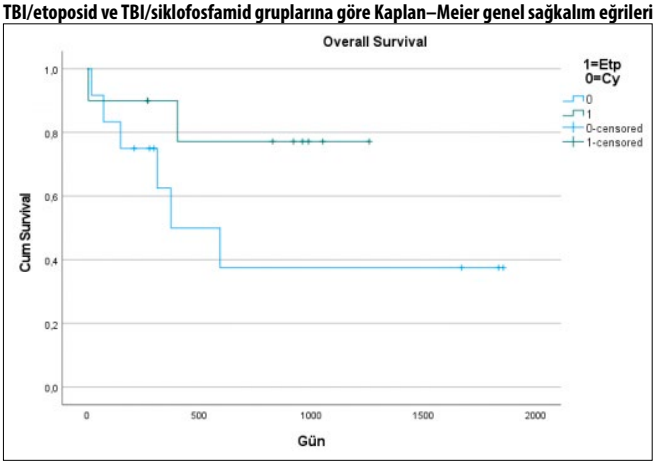
**Anahtar kelimeler:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, TBI, etoposid, siklofosfamid, koşullama, sağkalım.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, TBI, etoposid, siklofosfamid, koşullama, sağkalım.

**Tüm kohortun Kaplan–Meier genel sağkalım eğrisi**




**TBI/etoposid ve TBI/siklofosfamid gruplarına göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri**




## Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-042** **Referans Numarası: 359**

### METASTATİK KOLON KANSERİNDE REGORAFENİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN İLAÇ İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ANEMİ VE DİYALİZ GEREKTİREN AKUT BÖBREK HASARI: OLGU SUNUMU

Ferhan Can Aktaş[1], Beyza Kal Kolik[1], Burçak Demir[2], Haşim Atakan Erol[2], İstemi Serin[2]

[1]İstanbul Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]İstanbul Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş ve Amaç:** Antineoplastik tedaviler sırasında gelişen ilaç ilişkili immün hemoliz, nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen bir komplikasyondur (1,2). Kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan oksaliplatin, ilaca bağımlı antikorlar aracılığıyla ağır immün hemolitik anemi ve immün sitopenilere yol açabilmektedir (3-6). Ağır intravasküler hemoliz sırasında ortaya çıkan hemoglobinüri ise pigment nefropatisi yoluyla akut böbrek hasarına (ABH) neden olabilmektedir (7,8). Regorafenib ise renal sınırlı trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile ilişkilendirilmiştir (9).

Bu olguda, oksaliplatin ve irinotekan tedavileri sonrası progresyon nedeniyle regorafenib başlanan metastatik kolon kanserli genç bir hastada gelişen ağır ilaç ilişkili hemolitik anemi (İİHA) ve diyaliz gerektiren ABH tablosu; erken tanınması, ayırıcı tanısı ve tedavi yaklaşımı açısından sunulmuştur.

**Olgu:** Yirmi dokuz yaşında kadın hasta, metastatik kolon kanseri nedeniyle dış merkezde oksaliplatin ve irinotekan içeren kemoterapi almış, hastalık progresyonu sonrası regorafenib tedavisine geçilmişti. Klinik kötüleşme nedeniyle antineoplastik tedavisi sonlandırılarak taburcu edilen hasta, takip eden günlerde halsizlik ve sarılık gelişmesi üzerine acil servise başvurdu.

Başvuruda genel durumu orta, Glasgow Koma Skalası 15, oryante ve koopere idi. Skleralar ikterikti; aktif gastrointestinal kanama bulgusu yoktu, melena, hematemez veya hematokezya saptanmadı. İdrar çıkışı mevcuttu ve kolostomi torbası bulunmaktaydı. Batın muayenesinde defans veya rebound saptanmadı.

Başvuru laboratuvarlarında hemoglobin 4,5 g/dL, hematokrit %10, trombosit 174.000/mm$^3$, üre 242 mg/dL, kreatinin 7,6 mg/dL, laktat dehidrojenaz (LDH) 1970 U/L, total bilirubin 3,23 mg/dL, direkt bilirubin 1,04 mg/dL, indirekt bilirubin 2,19 mg/dL, CRP 23,2 mg/L, pH 7,31, $HCO_3$ 17,1 mmol/L ve laktat 1 mmol/L saptandı. Koagülasyon testleri normal sınırlardaydı. Haptoglobin <0,1 g/L, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi %4,13 idi. Periferik yaymada x10 büyütmede birkaç eritroid öncül ve her alanda 1–2 retikülosit izlendi; trombosit sayısı hemogram ile uyumluydu ve belirgin şistosit varlığı saptanmadı. Direkt antiglobulin testi (DAT; direkt Coombs testi) IgG 4+ ve C3d 3+ pozitif bulundu.

Ağır hemoliz bulguları, retikülositoz, ölçülemeyecek düzeyde düşük haptoglobin ve güçlü DAT pozitifliği birlikte değerlendirilerek ilaç ilişkili hemolitik anemi düşünüldü. Trombosit sayısının korunmuş olması, periferik yaymada şistosit saptanmaması ve koagülasyon testlerinin normal olması nedeniyle TMA veya dissemine intravasküler koagülasyon lehine bulgu yoktu; akut böbrek hasarının ağır intravasküler hemolize bağlı hemoglobinüri ile ilişkili olduğu değerlendirildi.

Ağır hemoliz nedeniyle dolaşımdaki antikorların hızla uzaklaştırılması amacıyla, hemoliz bulgularının görülmesinin ardından tek seans plazma değişimi uygulandı; eş zamanlı olarak 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon başlandı (Gün 0). Üremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle aralıklı olarak toplam üç seans geçici hemodiyaliz uygulandı (tedavinin 2., 3. ve 6. günleri); izlemde hastanın diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı.

Tek seans plazma değişimi ve steroid tedavisi sonrasında hemoliz bulgularında hızlı gerileme izlendi: LDH 1970 U/L'den 1. günde 872 U/L'ye, 3. günde 757 U/L'ye, 7. günde 571 U/L'ye ve 17. günde 359 U/L'ye geriledi. Total bilirubin sırasıyla 3,23 mg/dL, 1,50 mg/dL, 0,78 mg/dL, 0,70 mg/dL ve 0,50 mg/dL olarak ölçüldü. Hemoglobin 4,5 g/dL'den 17. günde 10,9 g/dL'ye yükseldi. Kreatinin 1. günde 8,05 mg/dL ile en yüksek düzeye ulaştıktan sonra 3. günde 5,08 mg/dL, 7. günde 5,02 mg/dL ve 17. günde 0,60 mg/dL olarak saptandı (Şekil 1).

Metilprednizolon 2 mg/kg/gün doz ile tedaviye başlandı. Ardından hastalığın kontrol altına alınması ile hasta, yakın poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

**Tartışma:** Bu olguda ani gelişen ağır anemi, belirgin LDH yüksekliği, hiperbilirubinemi, ölçülemeyecek düzeyde düşük haptoglobin, retikülositoz ve güçlü DAT pozitifliği (IgG 4+, C3d 3+) immün aracılı hemolizi ortaya koymuştur (1). Trombosit sayısının korunmuş olması ve periferik yaymada belirgin şistosit bulunmaması TMA ayrımında yol gösterici olmuş; böbrek hasarı, ağır intravasküler hemolize eşlik eden hemoglobinüriye bağlı pigment nefropatisi ile açıklanmıştır (7,8).

Hastanın öyküsündeki oksaliplatin maruziyeti, ilaç ilişkili immün hemoliz açısından önemli bir arka plan oluşturmaktadır. Oksaliplatin, ilaca bağımlı antikorlar aracılığıyla ağır hemolitik anemi, trombositopeni ve pansitopeniye yol açabilen; giderek artan sayıda olgu ile bildirilen bir ajandır (3-6). Bu tabloya akut böbrek hasarının eşlik ettiği olgular da yayımlanmıştır (7,8). Ayrıca oksaliplatin ilişkili immün sendromun kümülatif doz ve yeniden uygulama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Öte yandan klinik tablonun regorafenib tedavisi sırasında ortaya çıkması ve regorafenib ile renal sınırlı TMA bildirilmiş olması (9), sorumlu ajanın kesin olarak belirlenmesini güçleştirmektedir.

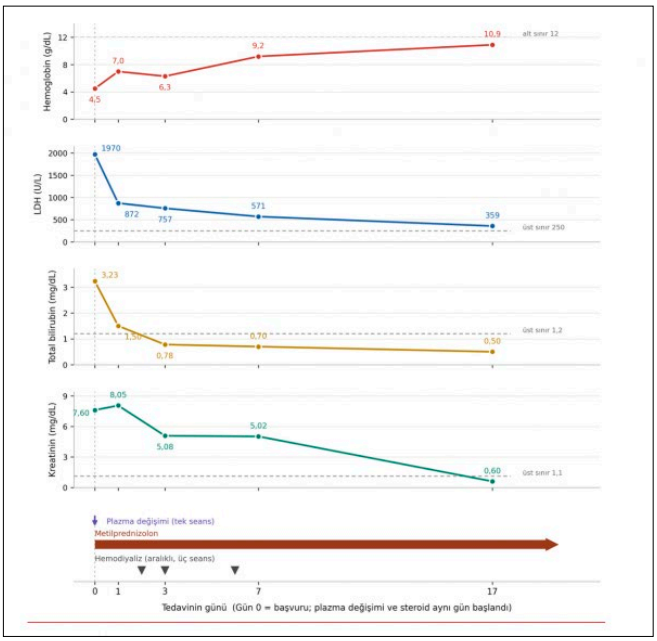
Olgunun başlıca kısıtlılıkları, ilaca özgü antikor çalışmasının yapılamamış ve böbrek biyopsisinin alınamamış olmasıdır. Bu kısıtlılıklar nedeniyle sorumlu ilaç kesin olarak ortaya konamamış olsa da; klinik tablonun ağır immün hemoliz ile uyumlu olması, tek seans plazma değişimi ve steroid tedavisi sonrasında LDH ve bilirubin düzeylerinde hızlı gerileme ile hemoglobinde artış sağlanması, böbrek fonksiyonlarının tam olarak normale dönmesi ve TMA'yı destekleyecek bulgu bulunmaması nedeniyle olgu, regorafenib tedavisi sırasında ortaya çıkan ilaç ilişkili hemolitik anemi ve buna ikincil gelişen, diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Antineoplastik tedavi alan hastalarda ani ve ağır hemoglobin düşüşüne akut böbrek hasarı eşlik ettiğinde, ilaç ilişkili immün hemoliz erken dönemde akla getirilmelidir. Trombosit sayısı ve periferik yayma TMA ayrımı açısından önem arz etmekte; LDH, bilirubin, haptoglobin, retikülosit ve DAT sonuçları klinik ile birlikte yorumlanmalıdır. Özellikle korunmuş trombosit sayısı, belirgin şistosit olmaması ve güçlü DAT pozitifliği, TMA dışındaki immün hemoliz nedenlerini ön plana çıkarmaktadır. Bu olgu, ağır hemoliz ve akut böbrek hasarı birlikteliğinde yalnızca TMA'ya odaklanılmaması ile antineoplastik tedavi zaman çizelgesinin ve ilaç ilişkili hemolizin ayrıntılı şekilde değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** İlaç ilişkili hemolitik anemi, regorafenib, akut böbrek hasarı, trombotik mikroanjiyopati, solid malignite

**Kaynaklar**

1. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2021;137(10):1283-1294.
2. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. Blood Rev. 2010;24(4-5):143-150.
3. Nguyen TN, Maenulein E, Fihman V, Vinatier I, Moh Klaren J. Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia. Transfusion. 2021;61(5):1609-1616.
4. Curtis BR, Hsu YMS, Podoltsev N, Lacy J, Curtis S, Bougie DW, et al. Patients treated with oxaliplatin are at risk for thrombocytopenia caused by multiple drug-dependent antibodies. Blood. 2018;131(13):1486-1489.
5. Cobo F, De Celis G, Pereira A, Latorre X, Pujadas J, Albiol S. Oxaliplatin-induced immune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. Anticancer Drugs. 2007;18(8):973-976.
6. Lai JI, Wang WS. Acute hemolysis after receiving oxaliplatin treatment: a case report and literature review. Pharm World Sci. 2009;31(5):538-541.
7. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, Castagne V, Gumus Y, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. Med Oncol. 2010;27(4):1425-1426.
8. Phull P, Quillen K, Hartshorn KL. Acute oxaliplatin-induced hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal failure: case report and a literature review. Clin Colorectal Cancer. 2017;16(2):e105-e108.
9. Yin Q, Guo N, Zhou X, Xu H, Lei S, Fu P, et al. Regorafenib-induced renal-limited thrombotic microangiopathy: a case report and review of literatures. BMC Nephrol. 2022;23(1):112.
10. Bencardino K, Mauri G, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Palmeri L, et al. Oxaliplatin immune-induced syndrome occurs with cumulative administration and rechallenge: single institution series and systematic review study. Clin Colorectal Cancer. 2016;15(3):213-221.




**Şekil 1.** Tedavi günlerine göre hemoglobin, LDH, total bilirubin ve kreatinin değerlerinin seyri. Ok, tek seans plazma değişiminin ve metilprednizolon tedavisinin başlandığı günü; renkli bant steroid dozunun zaman içindeki değişimini; üçgenler aralıklı hemodiyaliz seanslarını göstermektedir. Kesikli çizgiler laboratuvar referans sınırlarını belirtmektedir.

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-043** **Referans Numarası: 394**

### MULTİPL MİYELOMDA CD138 POZİTİF HÜCRE SELEKSİYONU YÖNTEMİ İLE FISH SONUÇLARI; PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

**Zübeyde Nur Özkurt[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], İrem Eser Sarı[1], Tuğçe Şevval Yıldız[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Sanem Gökçen[1], Münci Abdullah Yağcı[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Bu çalışmada bilim dalımızda CD138 pozitif manyetik boncuk seleksiyonu (MACS) sonrası FISH analizi yapılan yeni tanı multipl miyelom (MM) hastaları değerlendirilmiştir. CD138 pozitif seleksiyon sonrası sitogenetik anomali sıklığı, tedaviye yanıta ve prognozu belirlemede katkısı analiz edilmiştir. Bu kohortta R-ISS evreleme sisteminin prognostik ayrım fonksiyonu da değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Kasım 2017 – Temmuz 2026 tarihleri arasında CD138+ MACS-FISH uygulanan 149 yeni tanı MM hastası retrospektif ve ardışık olarak çalışmaya alındı. FISH paneli t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), amp1q, del(13q) ve del(1p) anomalilerini içermekteydi. Hiçbir anomali saptanmayan hastalar (FISH negatif grup, n=47), anomali saptanan hastalar ile karşılaştırıldı. Derin yanıt ≥VGPR olarak tanımlandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanılırken, bağımsız prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde Cox regresyon modeli kullanıldı.

**Bulgular:** Medyan yaş 63 (30–84) yıl olup hastaların %55'i erkekti. R-ISS dağılımı Evre I/II/III: %9,4/%63,1/%27,5 idi. Hastaların %68,5'inde (102/149) en az bir sitogenetik anomali saptandı. En sık anomali amp1q (%43,6) olup

bunu del(13q) (%24,2), t(11;14) (%15,4), del(17p) (%14,8) ve t(4;14) (%14,1) izledi. FISH negatif grupla karşılaştırıldığında tekil anomalilerin hiçbiri PFS veya OS açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Ancak FISH anomalisi taşıyan hastalarda derin yanıt (≥VGPR) oranı FISH negatif gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (%49,5 ve %71,1; p=0,018). Bu fark en belirgin biçimde amp1q pozitif hastalarda gözlendi (%45,8 ve %71,1; p=0,016). Derin yanıt elde eden hastaların medyan PFS'si 58 ay iken elde edemeyenlerin 17 aydı (p=0,002). R-ISS evreleme sistemi PFS açısından anlamlı prognostik ayrım sağladı (medyan PFS Evre I'de ulaşılamadı, II: 44 ay, III: 20 ay; p=0,008). Çok değişkenli analizde R-ISS PFS açısından bağımsız prognostik değerini korudu (HR=1,87; %95 GA 1,23–2,86; p=0,004). Medyan 34 aylık takipte OS açısından R-ISS Evre I ile Evre III arasında anlamlı fark saptandı (p=0,019), ancak genel OS ayrımı sınırda kaldı (p=0,071).

**Sonuç:** CD138+ seleksiyon sonrası elde edilen %68,5'lik anomali saptama oranı, plazma hücre zenginleştirme yöntemleri kullanılan önceki serilerle uyumludur (1,2). Önceki çalışmalar plazma hücre zenginleştirmenin konvansiyonel FISH'e kıyasla anomali saptama duyarlılığını artırabildiğini göstermiştir; plazma hücre seleksiyonu yapılmayan serilerde FISH ile anomali saptama oranı %45,8 olarak bildirilmiştir (3). FISH anomalisi taşıyan hastalarda derin yanıt oranının daha düşük olması ve derin yanıt elde edilememesinin daha kısa PFS ile ilişkili bulunması, sitogenetik özellikler ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin klinik önem taşıdığını doğrulamaktadır. R-ISS, bu kohortta PFS açısından anlamlı prognostik ayrım sağlamış ve çok değişkenli analizde bağımsız prognostik değerini korumuştur (4). OS açısından ise sınırlı olay sayısı, çoklu sıralı tedaviler ve takip süresi nedeniyle istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, FISH, pozitif manyetik boncuk seleksiyonu

**Kaynaklar**

1. Li QZ, Tan K, Liu YX, et al. Application of CD138 immunomagnetic bead sorting combined with FISH in multiple myeloma. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2022;30(5):1475-1480.
2. Ha J, Cho H, Lee TG, et al. Cytogenetic testing by fluorescence in situ hybridization is improved by plasma cell sorting in multiple myeloma. Sci Rep. 2022;12(1):8287.
3. Aydin C, Ulas T, Hangul C, et al. Conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization results in multiple myeloma: a Turkey laboratory analysis of 381 cases. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020;36(2):284-291.
4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From IMWG. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-2869.

**Tablo 1.** Hasta ve Hastalık Özellikleri

| *Parametre* | *N / Değer* | *%* |
|---|---|---|
| Yaş — medyan (ÇAA) | 63 (57–70) | |
| Cinsiyet — Erkek / Kadın | 82 / 67 | 55,0 / 45,0 |
| ISS Evre I / II / III | 25 / 52 / 72 | 16,8 / 34,9 / 48,3 |
| R-ISS Evre I / II / III | 14 / 94 / 41 | 9,4 / 63,1 / 27,5 |
| β2-Mikroglobulin — medyan (mg/L) | 5,4 (3,5–10,0) | |
| LDH — medyan (U/L) | 180 (145–222) | |
| Albumin — medyan (g/dL) | 3,6 (3,1–4,1) | |
| KI Plazma — medyan (%) | 70 (30–80) | |
| KI Plazma — medyan (%) | 70 (30–80) | |
| OKHN yapılan | 93/135 | 68,9 |
| Medyan takip — OS (ay) | 34 (2–108) | |
| Mortalite | 45/148 | 30,4 |

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**P-044** **Referans Numarası: 134**

### AŞIRI DEMİR YÜKÜ BULUNAN TRANSFÜZYON BAĞIMLI DİAMOND-BLACKFAN ANEMİSİ OLGUSUNDA DEFERASİROKS–DEFERİPRON KOMBİNE ŞELASYON TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Hediye Sümeyra Ay[1], Şule Ünal Cangül[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

**Giriş:** Diamond-Blackfan anemisi (DBA), konjenital eritroblastopeni ile karakterize bir ribozomopatidir. Transfüzyon bağımlı hastalarda sekonder hemokromatozis, nakil yapılmamış olguların başlıca mortalite nedenidir. Demir yükü talasemiye kıyasla daha erken ortaya çıkmakta ve daha sık ekstrahepatik (özellikle kardiyak) dağılım göstermektedir. Deferipron (DFP), miyokardiyal demiri uzaklaştırmada en etkili şelatör olmakla birlikte, DBA'da agranülositoz insidansı talasemiye göre yaklaşık on kat yüksek olduğundan güncel kılavuzlarda üçüncü basamak ajan olarak konumlandırılmıştır.

**Olgu:** Bir buçuk aylıkken DBA tanısı alan, steroide yanıtsız ve yaşamı boyunca transfüzyon bağımlı olan olgu, yetersiz şelasyon öyküsü ile 17 yaşında merkezimize başvurdu. Düzensiz deferasiroks (DFX) kullanımı olan hastanın başvuruda serum ferritin düzeyi 6296 µg/L, miyokard T2* 5,5 ms ve karaciğer T2* 1 ms'nin altında saptandı. Eşlik eden hipoparatiroidi, hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, boy kısalığı, düşük kemik mineral yoğunluğu, nefrokalsinozis ve epilepsi mevcut olup, bu dönemde senkop yakınmaları bulunmaktaydı.

Şelasyon tedavisi değiştirilmeden önce yapılan transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül genişliği, duvar kalınlığı ve sistolik fonksiyonları normal sınırlarda idi (EF %65, kısalma fraksiyonu [FS] %34, LVDÇ 32,2 mm, IVSDKd 10,4 mm, LV kütlesi 79 g); kapak patolojisi, şant ve perikardiyal patoloji saptanmadı. Elektrokardiyografik incelemede aritmi saptanmadı.

DBA'da deferipron kullanımına bağlı artmış agranülositoz riski hasta ve ailesine ayrıntılı anlatılarak tedaviye deferipron eklendi (75 mg/kg/gün) ve deferasiroks 40 mg/kg/gün olacak şekilde devam edildi. Şelasyon uyumu ve önemi hakkında yeniden bilgi verildi.

Kombine tedavinin altıncı ayında miyokard T2* 7,5 ms'ye, karaciğer T2* 1,6 ms'ye yükseldi; ferritin düzeyi 4746 µg/L'ye geriledi. Aynı dönemde tekrarlanan ekokardiyografide sol ventrikül boyutları, duvar kalınlığı ve sistolik fonksiyonları yine normal sınırlarda bulundu (EF %63, FS %34, LVDÇ 46,0 mm [Z-skoru -0,04], IVSDKd 10,0 mm); kapak patolojisi veya perikardiyal patoloji izlenmedi.

**Sonuç:** Deferipron, talasemi majörde %0,6–1,5 oranında agranülositoz riski taşırken, DBA olgularında altta yatan ribozomopati ve artmış kemik iliği duyarlılığı nedeniyle bu risk yaklaşık 7–10 kat artarak %8–10 düzeyine ulaşmaktadır. Öte yandan ağır miyokardiyal hemosiderozis ve eşlik eden kardiyak semptomları bulunan olgularda erken ve kombine şelasyon hayat kurtarıcı bir rol üstlenebilmektedir. Bu olgu; ayrıntılı aile bilgilendirmesi, 75 mg/kg/gün sınırının aşılmaması, düzenli haftalık mutlak nötrofil sayısı (MNS) monitorizasyonu ve T2* MRG kılavuzluğunda yürütülen DFX–DFP kombine tedavisinin, yüksek riskli DBA hastalarında miyokardiyal demiri hızla temizlemede güvenli ve efektif bir seçenek olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diamond-Blackfan anemisi; demir yükü; deferipron; deferasiroks; agranülositoz; kardiyak T2*

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-045** **Referans Numarası: 316**

### M-PİKİ VE ÖTESİ: YAYGIN EKSTRANODAL TUTULUMLA SEYREDEN EBV-POZİTİF PLAZMABLASTİK LENFOMA

Tahacan Aydın[1], Özkan Kaya[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1,2], Erman Öztürk[1,2]

[1]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları-hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Giriş:** Plazmablastik lenfoma (PBL), nadir ve agresif seyirli bir B-hücreli lenfoma alt tipi olup plazma hücreli neoplazilerle immünofenotipik benzerlik göstermektedir. Bu da klinik, laboratuvar ve histopatolojik tablonun multipl miyelom (MM) gibi plazma hücre diskrazilerini taklit ettiği olgularda tanısal güçlük oluşturmaktadır.

**Olgu Sunumu:** 64 yaş bilinen immün yetmezliği olmayan ve HIV-negatif kadın hasta, üç aydır devam eden ve giderek artan non-inflamatuvar bel ve yan ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. İlk değerlendirmede anemi (hemoglobin 10 g/dL; MCV 85 fL) ve akut böbrek hasarı (kreatinin 1,45 mg/dL) saptandı. Serum demir parametreleri, hemoliz belirteçleri, vitamin B12 ve folat düzeyleri normal sınırlarda olmakla birlikte, serum protein elektroforezinde gama fraksiyonunda belirgin monoklonal M-piki izlendi (M-proteini 35,5 g/L). Serum immünfiksasyonunda IgG-lambda paraproteini saptandı; total IgG 60,7 g/L ve serbest lambda düzeyi 668 mg/L (lambda/kappa oranı: 7) olup IgA ve IgM düzeylerinde immunparalizi

mevcuttu. Hastada mevcut bulgularla IgG-lambda MM açısından tetkikine devam edildi.

Kemik iliği biyopsisinde %30 oranda lambda monoklonal CD138+ CD38+ plazma hücre infiltrasyonu mevcuttu. Kemik iliği aspirasyonundan gerçekleştirilen FISH analizinde t(4;14)(p16;q32) (%23), 1q21/CKS1B amplifikasyonu (%25), CKS1B/PNOC ko-amplifikasyonu (%25) ve del(13q)/DLEU1-LAMP1 (%15) pozitifliği görülürken NGS analizinde patojenik varyant saptanmadı.

F-18 FDG PET/BT incelemesinde MM ilişkili metabolik aktif kemik tutulumu izlenmedi ancak sağ psoas ve paravertebral kaslara invazyon gösteren 106 mm çapta retroperitoneal kitle (SUVmax 22,3), bilateral plevral kalınlaşma (SUVmax 15,6), sağ plevral efüzyon ve mediastinal/supraklaviküler lenfadenopatiler (SUVmax 18) dikkati çekti. İntraabdominal kitleden yapılan tru-cut biyopside diffüz olarak CD38+ CD138+ Lambda+ c-MYC+ EBER-ISH+ ve Ki-67 proliferasyon indeksi≥ %90 olan büyük plazmablastik hücrelerin infiltrasyonu izlendi. Plevral sıvı sitolojisinde EBER-ISH pozitif Lambda monoklonal CD38+ CD138+ plazma hücre proliferasyonu; akım sitometrik incelemeyle de doğrulandı.Hem lenf nodu biyopsisinde hem de periferik kanda c-MYC protein ekspresyonu ve MYC FISH pozitifliği doğrulandı. Gastro-kolonoskopik inceleme ve HIV, CMV, tüberküloz gibi enfeksiyöz etkenlere yönelik yapılan incelemeler normal sonuçlandı.

Multidisipliner yaklaşımla hastaya kemik iliği, plevra ve lenf nodu tutulumu bulunan Evre IV EBV ilişkili IgG-Lambda Plazmablastik Lenfoma tanısı konuldu. Birinci basamak tedavi olarak altı kür V-EPOCH planlandı; mevcut durum itibariyle dört kür tedaviye tam yanıt alınmış olup tüm tedavi sonu yanıtı beklenmektedir.

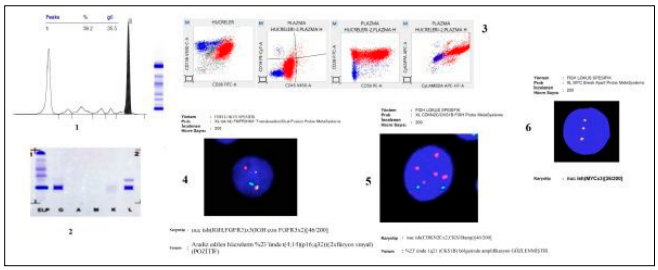
**Sonuç:** Olgu, PBL'nin MM'yi taklit eden klinik ve laboratuvar profiliyle ortaya çıktığında gelişebilecek tanısal karmaşıklığı göstermektedir. Klasik olarak MM ile ilişkilendirilen t(4;14) ve 1q21 amplifikasyonu sitogenetik bulgularının olguda da saptanması, plazma hücre kökenindeki ortak biyolojik kökene ışık tutmaktadır. Anatomik olarak birbirinden bağımsız iki bölgede doğrulanan EBER-ISH pozitifliği ve Ki-67 ≥%90 oranı PBL'nin ayırıcı tanısına yönlenimde kritik faktörlerden olmuştur [1]. PBL, MM dışında Aktif B hücreli (ABC) – DBBHL alt tipi ile de yüksek oranda benzer transkripsiyonel özellikler taşımaktadır. Bortezomib ile doz ayarlı-EPOCH kombinasyonunun Relaps/Refrakter ABC-DBBHL'deki etkinliği, birinci basamak PBL tedavisine proteazom inhibisyonu eklenmesindeki teorik temeli oluşturmaktadır [2].

**Anahtar kelimeler:** Plazmablastik Lenfoma; Plazma hücresi; Bortezomib; V-EPOCH

**Kaynaklar**

1- Castillo, Jorge J et al. "Plasmablastic Lymphoma: 2026 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management." American journal of hematology, 10.1002/ajh.70373. 15 May. 2026

2- Dittus, Christopher et al. "Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis." Leukemia & lymphoma vol. 59,9 (2018): 2121-2127.



**Resim 1.** Tanısal Tetkik Sonuçları - 1. Serum protein elektroforezi ve M-piki; 2. Serum immünfiksasyonu; 3. Plevral sıvı akım sitometrisi ve klonal plazma hücre infiltrasyonu; 4. Kemik iliği aspirasyonunda FISH yöntemiyle t(4;14) pozitifliği; 5. Kemik iliği aspirasyonunda 1q21 amplifikasyonu; 6. İntraabdominal kitlede FISH yöntemiyle MYC pozitifliği.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-046** **Referans Numarası: 495**

## ADALİMUMAB İLİŞKİLİ İZOLE TROMBOSİTOPENİ: NADİR BİR HEMATOLOJİK ADVERS OLAY

**Abdullah Çıplak[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi*

**Giriş:** Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitörleri, romatolojik, gastrointestinal ve dermatolojik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlardır. Genel olarak iyi tolere edilmelerine rağmen, nadiren ciddi hematolojik advers olaylarla ilişkilendirilebilirler. Trombositopeni, anti-TNF-α tedavisinin seyrek bildirilen hematolojik komplikasyonlarından biridir ve adalimumab ile ilişkili olgular literatürde sınırlı sayıdadır.

Bu yazıda, psoriatik artrit nedeniyle adalimumab tedavisi sırasında asemptomatik, izole trombositopeni gelişen ve ilacın kesilmesiyle trombosit sayısında belirgin düzelme gözlenen bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Psoriatik artrit nedeniyle romatoloji tarafından takip edilen Elli yaşında erkek hasta, trombositopeni saptanması üzerine yönlendirildi. Ek olarak gut, hipertansiyonu olan hasta ürikoliz, bisoprolol, sertralinin yanı sıra altı aydır adalimumab kullanmaktaydı. Hastada enfektif semptom, kanama, peteşi veya purpura yoktu. Adalimumab öncesi trombosit sayısı 200–300 $\times 10^9$/L aralığında iken dördüncü ayında trombosit sayısı 111 $\times 10^9$/L'ye, takipte 67 $\times 10^9$/L'ye ve son olarak 54 $\times 10^9$/L'ye gerilediği görüldü. Hemoglobin 14,8 g/dL, lökosit 9,82 $\times 10^9$/L olup eşlik eden biyokimyasal bir anormal labortauvar bulgusu yoktu. Periferik yaymada trombosit sayısı hemogram ile uyumlu iken küme izlenmedi ve bazı trombositlerin büyük olduğu ve anizotrombi bulunduğu görüldü. Eritrosit morfolojisi doğaldı, lökosit dağılımı ve morfolojisi normaldi; blast veya atipik hücre izlenmedi. Sekonder trombositopeni nedenleri açısından yapılan değerlendirmede viral seroloji testleri, otoimmün belirteçleri, antifosfolipid sendromuna yönelik antikorları normaldi ve paraproteinemisi yoktu. Görüntülemelerinde karaciğer ve dalak normal iken, malignite lehine bulgu saptanmadı. İlaca bağlı trombositopeni düşünülerek son üç dozu atlanan hastanın trombosit sayısı 121 $\times 10^9$/L'ye yükseldi; periferik yayma ile yaklaşık 140 $\times 10^9$/L civarında değerlendirildi. Ek bir tedavi uygulanmayan ve bir aylık ilaçsız takip sonrası kontrol hemogramında trombosit sayısı 116 $\times 10^9$/L olarak izlendi (şekil 1). Romatoloji bölümüne başka bir anti-TNF- α ajanına geçilmesi önerildi.

**Tartışma:** Adalimumab ilişkili trombositopeni nadir görülen bir hematolojik advers olaydır ve mevcut literatür çoğunlukla olgu bildirimleri ve küçük serilerden oluşmaktadır. Bildirilen olguların önemli bir kısmında ağır trombositopeni ile birlikte peteşi, mukozal kanama veya diğer hemorajik bulgular görülmüş; bazı hastalarda ilacın kesilmesine ek olarak kortikosteroid, IVIG, rituksimab veya trombopoietin reseptör agonistleri gibi tedavilere gereksinim duyulmuştur. Bununla birlikte, yalnızca ilacın kesilmesiyle trombosit yanıtı sağlanan olgular da bildirilmiştir.

Anti-TNF-α ilişkili trombositopeninin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. İmmün aracılı periferik trombosit yıkımı öne sürülen mekanizmalardan biri olup, adalimumab ilişkili bazı olgularda trombositlere karşı antikorlar gösterilmiştir. İlaç bağımlı antiplatelet antikor testlerinin rutin kullanımının sınırlı olması nedeniyle tanı genellikle zamansal ilişki, alternatif nedenlerin dışlanması ve ilacın kesilmesi sonrası trombosit sayısındaki düzelmeye dayanmaktadır.

Literatürde ağır ve semptomatik olgular daha fazla ön plana çıkmakla birlikte, adalimumab ilişkili trombositopeni asemptomatik ve orta dereceli izole trombositopeni şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu nedenle adalimumab tedavisi sırasında açıklanamayan trombositopeni geliştiğinde ilaç ilişkisi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Adalimumab, Trombositopeni, İlaca Bağlı Yan Etkiler ve Advers Reaksiyonlar, Tümör Nekroz Faktörü İnhibitörleri

**Kaynaklar**

1. Al-Tkrit A, Obada Z, Muqeet S, Cervantes J. Adalimumab-Induced Thrombocytopenia in a Patient With Hidradenitis Suppurativa. Cureus. 2021;13(4). doi:10.7759/cureus.14769.

2. Liao T, Li M, Yuan T, et al. Case Report: Severe Thrombocytopenia Induced by Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Literature Review. Front Pharmacol. 2022;13:1041884. doi:10.3389/fphar.2022.1041884.

3. Jones SE, Sellers J, Wheless MC, Fishman D, McKenzie RK. Adalimumab-Induced Thrombocytopenia: A Case Report of Drug-Induced Thrombocytopenia. Case Rep Hematol. 2025;2025:4414589. doi:10.1155/crh/4414589. PMID: 40958800.

4. Casanova MJ, Chaparro M, Martínez S, Vicuña I, Gisbert JP. Severe adalimumab-induced thrombocytopenia in a patient with Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2012;6(10):1034-1037. doi:10.1016/j.crohns.2012.04.001.

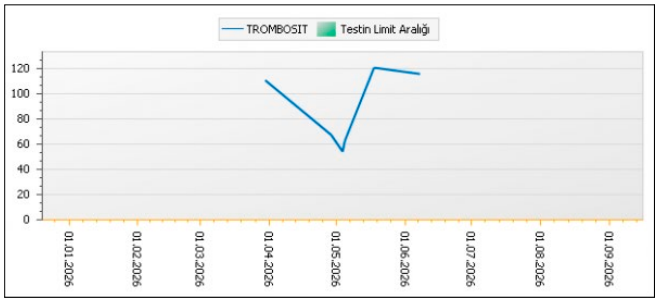
5. Salar A, Bessa X, Muñiz E, Monfort D, Besses C, Andreu M. Infliximab and adalimumab-induced thrombocytopenia in a woman with colonic Crohn's disease. Gut. 2007;56(8):1169-1170. doi:10.1136/gut.2007.123547.

6. Boiten HJ, Amini S, Wolfhagen FHJ, Westerweel PE. Adalimumab-induced platelet antibodies resulting in severe thrombocytopenia. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(9):3619-3621. doi:10.1111/bcp.14778.

7. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2007;357(6):580-587. doi:10.1056/NEJMra066469.

8. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. Transfus Med Rev. 2013;27(3):137-145. doi:10.1016/j.tmrv.2013.05.005.

9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154.




**Şekil 1**

## Pediatrik Akut Lösemiler

**P-047** **Referans Numarası: 165**

### PEDİATRİK MİYELOİD NEOPLAZİLERDE GENETİK ANALİZLERİN TANI VE YÖNETİME KATKISI: İKİ OLGU SUNUMU

**Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Özge Özer Kaya[2], Hayrullah Türkmen[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Begümhan Demir Gündoğan[1], Bengü Demirağ[1], Yeşim Oymak[1], Tuba Hilkay Karapınar[1]**

*[1]Dr. Behcet Uz Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğit. Ve Araş. Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İzmir*

*[2]İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İzmir*

**Giriş ve Amaç:** Pediatrik akut miyeloid lösemi (AML), klinik, morfolojik ve genetik özellikleri bakımından heterojen bir hastalık grubudur. Güncel sınıflandırmalarda genetik değişiklikler; tanının kesinleştirilmesi, hastalık alt tipinin belirlenmesi, risk sınıflaması ve tedavi yanıtının izlenmesinde merkezi öneme sahiptir. Bununla birlikte genetik test sonuçlarının morfolojik ve immünfenotipik bulgularla birlikte değerlendirilmesi ve gerektiğinde farklı moleküler yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Bu bildiride, genetik incelemelerin tanı ve tedavi sürecine farklı biçimlerde katkı sağladığı iki pediatrik AML olgusu sunulmuştur.

**Olgu 1:** Dört yaşındaki kız hasta ateş, öksürük ve epistaksis yakınmalarıyla başvurdu. Bronkopnömoni ve influenza A enfeksiyonu saptanan hastanın hemoglobin düzeyi 9,5 g/dL, lökosit sayısı 13.810/mm$^3$ ve trombosit sayısı 9.000/mm$^3$ idi. İmmün trombositopeni ön tanısıyla uygulanan intravenöz immünoglobulin tedavisine yanıt alınmaması ve enfeksiyon bulgularının gerilemesine rağmen trombositopeninin devam etmesi üzerine kemik iliği incelemeleri gerçekleştirildi. İlk kemik iliği aspirasyonunda morfolojik olarak %3 atipik hücre, akım sitometrisinde ise %16 miyeloblast saptandı. Tekrarlanan aspirasyonun morfolojik değerlendirmesinde %82 miyeloblast görülürken aynı örneğin akım sitometrik incelemesinde blast oranı %5 olarak bulundu. Kemik iliği biyopsisinde blastik infiltrasyon izlenmekle birlikte immünohistokimyasal boyamalarla hücrelerin miyeloblastik karakteri gösterilemedi. Kemik iliği karyotipinde t(8;21) saptandı ve FISH analizinde hücrelerin %75,8'inde t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 füzyon paterni gösterildi. Bu bulgularla RUNX1::RUNX1T1 füzyonlu AML tanısı kesinleştirildi. Kemik iliğinden gerçekleştirilen miyeloid NGS analizinde ayrıca KIT mutasyonu saptandı. Hastanın tedavisi AML-BFM 2019 protokolüne göre planlandı. İkinci indüksiyon tedavisi öncesinde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde %10 rezidüel blast saptanması üzerine hasta yüksek risk grubunda değerlendirildi ve birinci remisyonda tam uyumlu kardeş vericiden allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlandı.

**Olgu 2:** On beş yaşındaki erkek hasta halsizlik ve solukluk yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenesinde splenomegali saptandı. Hemoglobin düzeyi 8,3 g/dL, ortalama eritrosit hacmi 106 fL, mutlak nötrofil sayısı 1.730/mm$^3$ ve trombosit sayısı 2.169.000/mm$^3$ idi. Periferik yaymada belirgin anizositoz ve poikilositoz izlendi; normoblastlar dışında çekirdekli hücre dağılımında özellik saptanmadı. İlk kemik iliği aspirasyonunda, megakaryositlerde daha belirgin olmak üzere tüm hematopoietik serilerde displazi ve %11 miyeloblast görüldü. Akım sitometrisinde blastların CD34, CD41 ve CD61 pozitifliği göstermesi megakaryoblastik farklılaşmayı destekledi. Bir ay sonra tekrarlanan kemik iliği değerlendirmesinde blast oranının %27'ye yükseldiği ve blastların megakaryoblastik özellik taşıdığı görüldü. Karyotip analizi 47,XY,+8,del(11) olarak sonuçlandı. FISH analizlerinde trizomi 8 (%62,6), del(5q) (%28,3), del(11q) (%76,9) ve del(20q) (%7,2) saptanması hastalığın klonal niteliğini destekledi. Morfolojik olarak çoklu seri displazisi ve sitogenetik olarak birden fazla klonal değişiklik gösterilen olgu için allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlandı. Nakil hazırlıkları sürerken yapılan ardışık kemik iliği değerlendirmelerinde blast oranının artması üzerine olgu, MDS zemininde AML olarak değerlendirildi ve AML-BFM 2019 protokolüne göre tedavisi başlandı.

**Sonuç:** İlk olguda t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 füzyonunun karyotip ve FISH ile gösterilmesi, morfoloji, akım sitometrisi ve kemik iliği biyopsisi arasındaki uyumsuzluğa rağmen AML tanısının ve genetik alt tipin kesinleştirilmesini sağlamıştır. Eşlik eden KIT mutasyonu ve indüksiyon tedavisi sonrasında devam eden blast pozitifliği, risk sınıflamasına ve birinci remisyonda allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlanmasına katkıda bulunmuştur. İkinci olguda morfolojik displaziye eşlik eden çoklu sitogenetik değişiklikler, hastalığın klonal niteliğini ortaya koymuş ve başlangıçtaki MDS/AML ayrımının yapılmasına katkı sağlamıştır. Ardışık kemik iliği incelemelerinde blast oranının artması ise hastalığın AML'ye dönüşümünü göstererek yoğun AML tedavisine geçiş kararını belirlemiştir. Bu iki olgu, pediatrik miyeloid neoplazilerde morfoloji, immünfenotipleme, karyotipleme, FISH ve moleküler analizlerin bütüncül değerlendirilmesinin doğru tanı, risk sınıflaması ve tedavi planlaması açısından kritik önem taşıdığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik AML, RUNX1::RUNX1T1, akut megakaryoblastik lösemi, miyelodisplastik sendrom, sitogenetik, moleküler tanı

## İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**P-048** **Referans Numarası: 285**

### HEMATOLOJİK TEDAVİ İLİŞKİLİ DİYARE TEDAVİSİNDE KOLESTİRAMİN KULLANIMI

**İrfan Yavaşoğlu[1], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bd*

**Giriş:** Hematolojik hedefe yönelik tedavilerin (HHYT) (örneğin lenalidomid, venetoklaks, midostaurin ) kullanımı sırasında %5-40 oranında değişebilen kontrolü zor CTCAE v6 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) göre grade 1-2 (nadiren grade 3-4) diyare görülebilmektedir. Genellikle yönetiminde tedavi kesilmesi ve loperamid gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu durumda tedavinin etkisinin azalması ve ileus gibi istenmeyen durumlar olmaktadır. Literatürde, LDL düşürmede etkisi bilinen ikinci kuşak safra bağlayıcı kolesevelamın, lenalidomid ilişkili ishali azalttığını gösteren iki çalışma bulunmaktadır (1,2). Ancak literatürde, ülkemizde temini daha kolay ve ucuz olan, birinci kuşak safra bağlayıcı kolestiraminin bu ilaçlara bağlı ishal yönetiminde etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de kliniğimizde takipli olan, HHYT sırasında ishal gelişen, standart bakım ile yönetemediğimiz ve ilaçlarını kesmek istemediğimiz 6 hastada kullandığımız kolestiramin deneyimini sunuyoruz.

**Method:** Kolestiraminin sistemik emilimi olmadığı için ilaç etkileşimi beklentisi olmayıp, kolesevelam çalışmasındaki bilgiye göre, HHYT kullanımından 4 saat önce hastalara uygulandı. Hastaların ishal durumu her vizit sırasında CTCAE v6 göre değerlendirildi. Bilinen tüm enfeksiyöz nedenler

dışlandı. Barsak hastalığı öyküsü, trigliserit yüksekliği olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı.

**Bulgular:** Hasta bilgileri Tablo 1'de özetlendi. Tüm hastalarda ishal yanıtı alınmış olup, 6 hastanın 5'inde tamamen kaybolurken, AML tanılı hastamızda grade 1'e azalma gözlenmiştir. İki hastaya (KLL, MM) kolonoskopi yapılabilmiş ve normal saptanmıştır.

**Sonuç:** HHYT hastalık kontrolünde ve yaşam süresinde uzama sağlamaktadır. Ancak etkili ve devamlı kullanım ile mümkündür. HHYT'lerin ishal yan etkisi, tedaviyi zorlaştıran ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçları ışığında tedaviyi kesmeden kolestiramin kullanımı ile de ishalin kontrol altına alınabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** diyare, kolestiramin, hedefe yönelik tedaviler

**Kaynaklar**

1. Hultcrantz M, Hassoun H, Korde N, et al. Colesevelam for Lenalidomide Associated Diarrhea in Patients with Multiple Myeloma. Preprint. Res Sq. 2024;rs.3.rs-4406606. Published 2024 Jun 5. doi:10.21203/rs.3.rs-4406606/v1

2. Watson M, Nooka AK, Gleason C, et al. Colesevelam hydrochloride for the treatment of lenalidomide induced diarrhea. Blood. 2014; 124(21). Abstract 5779.

**Tablo 1.** Hastaların Özellikleri

| *Yaş/ cins* | *Hastalık durumu* | *Tedavi* | *Diyare evresi (CTCAE v6)* | *Kolestiramin dozu* |
|---|---|---|---|---|
| 71/E | MM / Yeni tanı | Lenalidomid 10mg | Grade 2 | 4 gram |
| 69/K | MM / Nüks | İksazomib 4mg, Lenalidomid 15mg | Grade 2 | 4 gram |
| 71/K | MM / Nüks | İksazomib 4mg, Lenalidomid 20mg | Grade 2 | 4 gram |
| 84/E | MM / Yeni tanı | Lenalidomid 20mg | Grade 1 | 4 gram |
| 66/E | KLL / Yeni tanı | Venetoklaks 400 mg | Grade 2 | 4 gram |
| 71/K | KLL / Nüks | Venetoklaks 300 mg | Grade 3 | 9 gram |
| 48/K | AML / Yeni tanı | 7+3 ve midostaurin 2x50mg | Grade 2 | 8 gram |

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-049** **Referans Numarası: 603**

### NADİR BİR ERKEN TANI: 18 AYLIK ERKEK OLGUDA KALITSAL HİPERFERRİTİNEMİ-KATARAKT SENDROMU

**Harun Karabıber[1], Yurday Öncül[1], Arzu Akyay[1]**

*[1]İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi*

Hiperferritinemi; maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, hemofagositik lenfohistiyositoz ve demir yüklenmesi gibi çok sayıda sekonder nedene bağlı olarak gelişebilen oldukça geniş bir ayırıcı tanıya sahiptir. Ferritin bir akut faz reaktanı olsa da nadir vakalarda ferritin yüksekliği genetik kökenli olabilir. Kalıtsal hiperferritinemi-katarakt sendromu (HHCS); sistemik veya doku demir yüklenmesi olmaksızın, sürekli serum ferritin yüksekliği ve erken başlangıçlı/konjenital bilateral katarakt ile seyreden nadir, otozomal dominant geçişli bir bozukluktur. Patofizyolojisinde, hafif ferritin (*FTL*) geninin 5' untranslated bölgesinde (5'UTR) yer alan demire duyarlı elementindeki (IRE) patojenik varyantlar rol oynar. Bu mutasyonlar, IRE'nin demir düzenleyici proteinlerle (IRP1/IRP2) etkileşimini bozarak transkripsiyon sonrası baskılanmayı kaldırır ve kontrolsüz L-ferritin üretimine yol açar. Sonuç olarak serumda aşırı ferritin birikimi ve lenste ferritin çökmesine bağlı katarakt gelişimi gözlenir. Yüksek serum ferritin seviyeleri sıklıkla demir yüklenmesi olarak yorumlandığından, HHCS hastaları çoğunlukla herediter hemokromatozis veya sekonder demir aşırı yüklenmesi tanılarıyla yanlış değerlendirilmekte; bu durum gereksiz tanısal süreçlere ve potansiyel olarak zararlı flebotomi uygulamalarına neden olmaktadır. Çocukluk döneminde saptanan yüksek serum ferritin düzeylerinin aile öyküsü ile birlikte değerlendirilmesi ve şüphe halinde hedefe yönelik genetik testlerin kullanımı, yanlış tedavilerin önüne geçilmesi ve doğru hasta yönetimi açısından kritik önem taşımaktadır. Bu bildiride rutin kan tahlillerinde serum ferritin seviyesinin yüksek saptanmasının ardından detaylı öykü ve genetik testler ışığında aydınlatılmış 18 aylık bir hastayı anlatıyoruz. Ferritin yüksekliği saptanmasının ardından başka merkezlere başvuran ve yanıt alınamayan hastanın ayrıntılı aile öyküsünde, en az üç kuşağı kapsayan erken başlangıçlı katarakt ve yaşayan aile bireylerinde açıklanamayan ferritin yüksekliği tespit edilmiştir. Ailenin daha önce farklı merkezlere başvurmasına rağmen kesin tanıya ulaşılamamış olması, klinik farkındalık eksikliğine işaret etmektedir.

**Amaç:** Bu olgu, çocukluk çağında saptanan izole hiperferritinemi vakalarında soy geçmişin ve oküler değerlendirmenin önemini vurgulamakta; gereksiz tetkik ve yanlış tedavileri önlemede erken genetik doğrulamanın tanısal değerini ortaya koymaktadır.

**Giriş:** Serum ferritin yüksekliği (hiperferritinemi), günlük klinik uygulamada sıklıkla karşılaşılan bir laboratuvar bulgusu olup çoğunlukla kronik inflamasyon, karaciğer hastalıkları, maligniteler veya sistemik demir yüklenmesi gibi sekonder patolojilere bağlı olarak gelişmektedir. Ancak, vücut demir depoları ve doku demir birikimiyle ilişkisi bulunmayan izole ve persistan ferritin yükseklikleri, ferritin metabolizmasının nadir primer genetik bozukluklarını akla getirmelidir. Bu bozuklukların başında gelen Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu (HHCS) sistemik demir birikimi olmaksızın sürekli yüksek serum ferritin seviyeleri ve erken başlangıçlı (genellikle konjenital veya çocukluk çağı) bilateral katarakt gelişimi ile karakterize, otozomal dominant geçişli nadir bir hastalıktır. İlk kez 1995 yılında tanımlanan HHCS'nin tahmini prevalansı 1/200.000 olarak bildirilse de, biyokimyasal özelliklerinin herediter hemokromatozis veya sekonder demir aşırı yüklenmesi durumlarıyla karıştırılması sebebiyle gerçek prevalansın çok daha yüksek olduğu ve olguların yetersiz teşhis edildiği düşünülmektedir.

Hastalığın patofizyolojisi, 19. kromozom üzerinde yer alan ve L-ferritin alt birimini kodlayan *FTL* geninin 5' untranslated bölgesindeki (5'UTR) demire duyarlı elementinde (IRE) meydana gelen patojenik varyantlara dayanmaktadır. Fizyolojik şartlarda hücre içi demir seviyeleri düşük olduğunda, demir düzenleyici proteinler (IRP1 ve IRP2) 5'UTR'deki stem-loop yapısındaki IRE motifine bağlanarak *FTL* mRNA'sının translasyonunu baskılamaktadır. *FTL* IRE bölgesindeki mutasyonlar ise IRP-IRE etkileşimini ortadan kaldırarak transkripsiyon sonrası düzenleyici mekanizmanın kaybına yol açar. Bunun sonucunda, hücresel ve sistemik demir durumundan bağımsız olarak kontrolden çıkan L-ferritin sentezi, serumda aşırı birikerek belirgin bir hiperferritinemi tablosu oluşturur. Serumda yükselen fazla ferritin, göz de lensin özellikle epitel hücrelerine çökerek kristal birikintilerine ve ışığın kırılmasına bağlı karakteristik bilateral katarakt oluşumuna neden olur. Klinik açıdan en büyük sıkıntı, izole hiperferritinemi saptanan hastaların -özellikle erken başlangıçlı katarakt varlığı veya dikey kalıtım gösteren çok kuşaklı aile öyküsü göz ardı edildiğinde- yanlış tanı almasıdır. Normal transferrin doygunluğu ve normal doku demir depolarına rağmen hemokromatoz zemininde değerlendirilen hastalar; kapsamlı ve invaziv tetkiklerin yanı sıra terapötik flebotomi gibi uygunsuz tedavilere maruz kalabilmektedir. Flebotomi, HHCS hastalarında hiperferritinemiyi düzeltmediği gibi, iyatrojenik demir eksikliği anemisine ve gereksiz morbiditeye yol açmaktadır. Bu doğrultudaki tanısal gecikmeleri ve klinik yanılgıları engellemek adına, açıklanamayan izole hiperferritinemi vakalarında HHCS'nin ayırıcı tanıda önceliklendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada; rutin kontrollerde tesadüfen izole hiperferritinemi saptanan, aile öyküsünde en az üç kuşağa yayılan erken katarakt ve ferritin yüksekliği hikayesi bulunan ve moleküler doğrulama ile *FTL* 5'UTR bölgesinde patojenik varyant tespit edilen olgu/aile üzerinden HHCS'nin klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri literatür ışığında tartışılmaktadır.

**Vaka Sunumu:** Sekiz aylıkken geçirdiği hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları nedeniyle dış merkezde değerlendirilen erkek hastanın laboratuvar incelemelerinde, serum ferritin düzeyinin belirgin derecede yüksek (1938 ng/mL) saptanması üzerine ileri tetkik ve değerlendirme amacıyla çok sayıda merkeze başvurulduğu ancak etiyolojiye yönelik kesin bir tanıya ulaşılamadığı öğrenildi. Hastanın 18. ayında kliniğimize başvurusu üzerine olgu yeniden değerlendirmeye alındı.

**Özgeçmiş:** Anamnezinde hastanın; 33 hafta 6 günlük gestasyonel yaşta 1860 gram doğum ağırlığıyla in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik sonucu ikiz eşi olarak dünyaya geldiği, prematürite ve solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde iki hafta süreyle izlendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde demir yüklenmesini düşündürecek hepatosplenomegali, ciltte pigmentasyon artışı veya diğer sistemik bulgulara rastlanmadı.

**Soygeçmiş:** Hastanın baba, dede, babanın halası, babasının amcası, babasının kuzeni ve babasının büyükannesinde erken yaşta gelişen katarakt ve buna bağlı operasyon öyküsü bulunduğu tespit edildi. Ayrıca dede ve babanın halasında daha önce yapılan kan tetkiklerinde serum ferritin

yüksekliği saptandığı, ancak yapılan araştırmalara rağmen tanı konulamadığı öğrenildi. Ailede bilinen hematolojik hastalık, koagülopati, kronik karaciğer hastalığı veya hemakromatozis öyküsü bulunmamaktaydı.

**Klinik Değerlendirme ve İleri Tetkikler:** Şekil 2. Hastanın merkezimize başvurduğu andaki ilk laboratuvar sonuçlarıHastanın babasından istenen serum ferritin düzeyi 1100 ng/mL olarak ölçüldü. Ailedeki dominant kalıtım paterni, belirgin izole hiperferritinemi ve erken yaşta katarakt öyküsü birlikte değerlendirildiğinde, olguda Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu (HHCS) ön tanısı düşünüldü. Şekil 3. Hastamız soyağacında ok ile belirtilmiş olup bu hastalıktan etkilenen diğer bireyler koyu renkte belirtilmiştir. Hastamızda herediter hemakromatozis ve hiperferritinemi nedeniyle genetik test istendi. Ferritin hafif zincir (FTL) geninin probandda heterozigot bir varyant olan c.-168G>T 'yi ortaya çıkardı; ardışık testler ise aynı varyantın probandın babasında bulunduğu görüldü. Ancak annesinde veya ikiz kız kardeşinde bulunmadığını gösterdi. FTL genindeki c.-168G>T varyantı, Amerikan Tıp Genetiği ve Genomik Koleji (ACMG) kriterlerine göre otozomal dominant hiperferritinemi-katarakt sendromu için patojeniktir. Bu durum, kritik bir gen bölgesinde bozulmaya dair güçlü kanıtlar (PP1), sendromla bağlantısını gösteren önceki raporlar (PS3) ve otozomal dominant kalıtımla tutarlı olarak etkilenen aile üyelerinde hastalıkla birlikte kalıtım (PM2) ile desteklenmektedir. Bu ACMG temelli bulgular, bu nadir bozukluğun teşhisinde genetik testin önemini vurgulamaktadır. Hastamıza 3 ayda bir poliklinik kontrolü önerildi. Ayrıca erken başlangıçlı bilateral kataraktların zamanında değerlendirilmesi için de göz hastalıkları poliklinik kontrolü önerildi.

**Sonuçlar:** Herediter Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu (HHCS), demir yüklenmesi olmaksızın izole hiperferritinemi ile seyreden ve sıklıkla yanlış tanı alabilen nadir bir kalıtsal hastalıktır. Bu vaka, henüz 18 aylıkken izole hiperferritinemi saptanan çocuk hastamız özelinde; pediatrik yaş grubunda açıklanamayan ferritin yüksekliklerinin ayrıntılı bir aile öyküsü eşliğinde değerlendirilmesinin hayati önemini vurgulamaktadır. Soy ağacında üç kuşak boyunca izlenen otozomal dominant kalıtım paterni ve aile bireylerindeki erken katarakt öyküsü, HHCS tanısının erken aşamada konulmasını sağlamış; böylece hastamız gereksiz invaziv tetkiklerden ve uygunsuz flebotomi müdahalelerinden korunmuştur. Çocukluk çağında açıklanamayan ferritin yüksekliği ve/veya ailede erken başlangıçlı katarakt tespit edildiğinde HHCS şüphesi yüksek tutulmalıdır. Bu tür vakalarda zaman kaybetmeden FTL genine yönelik hedeflenmiş genetik testlerin yapılması, doğru hasta yönetiminin yanı sıra etkilenen diğer aile üyelerinin de erken taranmasına ve doğru yönlendirilmesine olanak tanıyacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: kalıtsal hiperferritinemi katarakt sendromu, hiperferritinemi, FTL geni, aile öyküsü

**Kaynaklar**

1) Ferran Celma Nos, Gonzalo Hernández, Xènia Ferrer-Cortès, Ines Hernandez-Rodriguez, Begoña Navarro-Almenzar, José Luis Fuster ve ark. Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu: Ferritin L Geni ve Hastalığın Altındaki Fizyopatoloji - Yeni Vaka Bildirimleri. Int J Mol Sci 2021; 22(11):5451. Doi: 10.3390/ijms22115451

2)Barbora Ludikova, Lucie Sochorcova, Damjan Jaksic, Katarina Hlusickova Kapralova, Monika Horvathova. Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu Tanısında Klinik ve Moleküler İpuçları: Vaka Sunumu ve Literatür Taraması. Genes (Basel) 2025; 13;16(11):1381. Doi: 10.3390/genes16111381

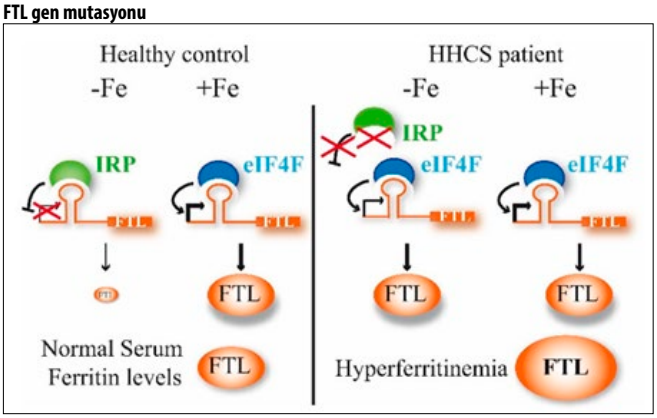
3) Anusha Hemanna, Richard Sidlow. Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu: Konjenital Kataraktı Olmayan Pediatrik Bir Vaka. Cureus 2025; 21;17(10):e95062. Doi: 10.7759/cureus.95062. eCollection 2025 Oct.

4) Serkan Güven, Menekşe Öztürk. Demir Yüklenmesi Olarak Yanlış Tanı Konulan Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu: Bir Vaka Sunumu. Cureus 2026; 28;18(1):e102469 Doi: 10.7759/cureus.102469. eCollection 2026 Jan.

5) Burhan Balta, Murat Erdoğan, Aslıhan Kiraz, Serdal Korkmaz, Alperen Ağadayı. Türk Popülasyonunda Hiperferritinemi-Katarakt Sendromuna Yol Açan FTL Genindeki Sık Bir Mutasyon: c.-160A>G. Türk J Hematoloji 2019; 7;36(1):25–28. Doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0194

6) Tansu Eris, Ahmet Mert Yanık, Derya Demirtaş, Asu Fergun Yılmaz, Tayfur Toptaş. HFE-H63D Mutasyonu Bulunan Bir Ailede Kalıtsal Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu. Cureus 2023; 16;15(3):e36253.Doi: 10.7759/cureus.36253. eKoleksiyon 2023 Mar.

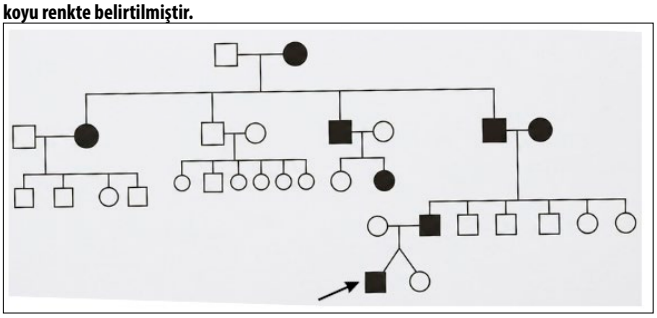
**FTL gen mutasyonu**




**Hastanın merkezimize başvurduğu andaki ilk laboratuvar sonuçları**

| Parametre | Değer | Referans Değeri |
|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | 11,7 | 13,6-17,2 |
| MCV (fL) | 67,6 | 80,7-95,5 |
| Trombosit (10^9/L) | 358 | 156-373 |
| Beyaz Kan Sayısı (10^9/L) | 10,47 | 4,3-10,3 |
| Mutlak Nötrofil Sayısı (hücre/µL) | 2,7 | 2,1-6,1 |
| Serum Ferritini (ng/ml) | 1052 | 23,9-336,2 |
| Serum Demiri (µg/dL) | 33 | 50-120 |
| Total DeBK (µg/dL) | 401 | 155-355 |
| Transferrin (g/L) | 1,68 | 2-3,6 |

**Hastamız soyağacında ok ile belirtilmiş olup bu hastalıktan etkilenen diğer bireyler koyu renkte belirtilmiştir.**



## İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

**P-050** **Referans Numarası: 10**

### BENDAMUSTİN- RİTUKSİMAB TEDAVİSİ SONRASI UZAMIŞ APLAZİDE GELİŞEN CMV (SİTOMEGALOVİRÜS) RETİNİTİ OLGUSU

Dilek Keskin[2], Melike Derici[1], Şengül Aydın Yoldemir[1], Mehmet Erdoğan[3]

[1]Sbü İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ad.
[2]Sbü İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.
[3]Sbü İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Ad.

**Özet ve Amaç:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), immün sistem disfonksiyonu nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan hematolojik malignitelerden biridir. Günümüzde hedefe yönelik tedaviler yaygınlaşmış olsa da, bazı merkezlerde bendamustin-rituksimab (R-Benda) gibi konvansiyonel immüno-kemoterapi rejimleri halen kullanılmaktadır. Bu tedavi özellikle ileri yaş ve komorbid hastalarda belirgin ve uzamış kemik iliği supresyonuna yol açabilir. Bendamustine bağlı hipoplazi/aplazi genellikle 1–3 ay içinde düzelmesi beklenen bir durumdur. Ancak bu süreçte gelişen derin sitopeni, ciddi enfeksiyon ve viral reaktivasyon riskini artırır. Sitomegalovirüs (CMV), immünsüprese hastalarda retinit dahil ciddi organ tutulumlarına yol açabilen önemli bir opportunistik patojendir. Bu olguda, R-Benda tedavisi sonrası uzamış pansitopeni gelişen ve görme kaybı ile CMV retiniti tanısı konulan KLL hastası sunulmaktadır.

**Olgu:** 69 yaşında kadın hasta; diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve hipotiroidi öyküsü ile birlikte KLL tanısı nedeniyle yaklaşık 6 ay önce R-Benda tedavisi almıştır. Tedavi sonrası dönemde tekrarlayan febril nötropeni atakları nedeniyle birkaç kez hastaneye yatırılmıştır.

Hasta halsizlik, ateş ve sağ üst kadran ağrısı ile başvurdu ve akut kolesistit ön tanısı ile servise alındı. Laboratuvar incelemesinde belirgin pansitopeni saptanarak ( Hgb: 7,9 g/dL, Plt: 21.000/mm$^3$, WBC: 0,94 x10$^9$/L, Nötrofil: 0,56 x10$^9$/), febril nötropeni nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik ve destek amaçlı G-CSF tedavisi başlandı. Ancak G- CSF yanıtı kısıtlı kalınca ve uzamış pansitopeni devam edince etiyolojik açıdan hipoplastik anemi, MDS ve rezidü hastalık ön tanılarıyla kemik iliği aspirasyonu ve trefin biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde belirgin hiposelülarite izlendi. Miyeloid seride sola kayma ve maturasyon arresti dikkati çekti. Eritroid ve megakaryositer seriden belirgin hipoplazi mevcuttu. Bulgular bendamustin ilişkili kemik iliği hipoplazisi/aplazisi ile uyumlu değerlendirildi. Takipte görme kaybı gelişmesi üzerine yapılan oftalmolojik değerlendirmede bilateral CMV retiniti ile uyumlu bulgular izlendi; sol gözde ileri derecede görme kaybı tespit edildi ( Resim 1 ve 2). Serumda CMV DNA düzeyi 330.000 kopya/mL olarak yüksek saptandı. Hastaya intravenöz gansiklovir ve hipogamaglobulinemisi de olması üzerine IVIg tedavisi başlandı. Kemik iliği yetersizliği için tedavisine eltrombopag 150 mg/ gün tedavisi eklendi ve zaman zaman destek kan transfüzyonları ve G-CSF desteğine de devam edildi.

**Tartışma ve Sonuç:** KLL ve tedavisine bağlı uzamış pansitopeni durumlarında fırsatçı viral enfeksiyonlar, özellikle CMV reaktivasyonu mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. CMV retiniti retinal nekroz, vaskülit ve hemorajiler ile karakterizedir ve hızlı ilerleyerek kalıcı görme kaybına neden olabilir. Görme kaybı gibi semptomların erken fark edilmesi ve hızlı antiviral tedavi başlanması kalıcı komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Lenfositik Lösemi, CMV, Retinit, Bendamustin, Aplastik Anemi

**Kaynaklar**

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment.

2. Ljungman P. Cytomegalovirus infections in immunocompromised patients.

3. Jacobson MA. Treatment of CMV retinitis.

**CMV retinitinde beklenen brush fire retinitis bulgusu görülmektedir.**



**CMV retinitinde beklenen brush fire retinitis bulgusu görülmektedir.**



## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-051** **Referans Numarası: 362**

### HİSTİYOSİTOZ VE FİBROZİSLE ERDHEİM–CHESTER HASTALIĞI - İĞSİ HÜCRELİ SARKOM: TANISAL TUZAK

**Amir Hossein Abedi[1], Zeynep Saraç Pehlivan[1], Musa Ak[1], Aybike Erkoca[1], Simge Erdem[1], Metban Mastanzade[1], Ali Yılmaz Altay[2], Gülçin Yegen[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Yoğun fibrozis dokusu içinde histiyosit artışının kontrol altına alınması daha olası klonal miyeloid/hematopoetik kökenli histiyositozlardan Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) dışı Erdheim-Chester hastalığı (ECH), hücre kökeni tamamen farklı iğsi hücreli sarkom grubu, mezankimal hücre kökenli tümör grubu ile ayırıcı tanıya girer.

Histiyosit artışı saptanması durumunda, CD68, CD163 ve Factor XIIIa ile pozitif boyanma, histiyositik komponentin doğrulandığını gösterir; CD1a/CD207 negatif kalmasıyla LHH dışlanır ve olguların yaklaşık yarısında BRAF V600 pozitif veya MAPK paneli pozitif bulunur. S100 %30 pozitif saptanabilir. Aralarda inflamasyon hücreleri ve özgün dev hücreler (Touton hücreleri) görülür. Tuzak noktası nadiren iğsi hücrelerin bulunmasıdır. O nedenle reaktif histiyosit ve makrofaj infiltrasyonunun çok yoğun olması, morfolojiyi karıştırabilecek iğsi hücreli sarkomdur. O nedenle mezenkimal belirteçler SMA veya STAT6 ile boyanmalıdır.

Burada ön tanıda patolojik olarak ECH düşünülen ancak klinik uyumsuzluk nedeniyle gerçekleştirilen rebiopsi ile iğsi hücreli sarkom tanısına uzanan yolculuk sunuldu.

**Olgu:** 42 yaşında kadın, bir yıldır boynunun sağ yanında ağrı ve şişlik ile değerlendirildiğinde, orofarenks düzeyinden ağız boşluğuna kitle uzandığı gözlenmiş. Kontrastlı MR görüntülemede kitlenin 4,5 × 2,5 cm boyutlarında olduğu ve hava sütununu daralttığı izlenip skuamöz hücreli karsinom ve lenfoma ön tanısı ile eksizyonel biyopsi gerçekleştirilmişti. Histoloji malign iğsi hücreli mezenkimal tümör lehine değerlendirilip tedavi amaçlı yönlendirilmişti.

İkinci görüş amaçlı hematopatoloji laboratuvarında dokuda CD68 ve CD163 pozitifliğiyle histiyosit varlığı gösterilip CD1a ve Langerin boyalarının negatif kalmasıyla LHH dışlandı. S100 fokal pozitifliği ve BRAF V600E mutasyonu negatifliği saptandı. SMA hafif pozitifliğiyle olgu ECH olarak kabul edildi. Klinik tutulum bölgesi ECH ile uyumlu olmamakla birlikte, yaygınlığı belirlemek amacıyla FDG PET/BT gerçekleştirildi. Sağ Rosenmüller fossasından başlayarak orofarenks boyunca aşağıya doğru devam eden 42 × 26 mm boyutlarında kitle lezyonu (SUVmax 53,6) dışında tutulum izlenmedi.

İlk basamak tedavide ulaşılabilir sitostatik sitozin arabinozid kullanıldı; kitlede küçülme olmadı. İkinci basamak tedavi kladribin ile gerçekleştirildi. Üç kür sonunda ara kontrol MR görüntülemesinde ilerleme gözlendi. Lezyon sağ lateral parafaringeal alanda 7 × 5cm'e ulaşmıştı. C2 vertebra korpusunun sağ yarısına ve klivusun sağ yarısına infiltrasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca sağ longus colli kası infiltre görünümdeydi. Kitle sağ ana karotis arteri yaklaşık 180°, sağ internal karotis arteri petroservikal bileşke düzeyinde yaklaşık 180° ve sağ vertebral arterin ekstrakraniyal V3 segmentini yaklaşık 180° çevrelemekteydi.

Solunum sıkıntısı riski düşünülerek KBB hekimleri ile değerlendirme yapıldı. Kitlede nekrotik alanlar gelişmişti. Trakeostomi açıldı. Debulking cerrahisi gerçekleştirildi. Yeni doku örneği alındı ve eskisiyle karşılaştırıldı. Her iki doku da iğsi hücreli sarkom olarak tanımlandı.

**Tartışma:** Olgumuzda CD68 ve CD163 pozitifliği, CD1a ve Langerin negatifliği, fokal S100 ekspresyonuyla ECH ile uyumlu olabilecek bir immünofenotip mevcuttu. Ancak ECH ile uyumlu klinik tutulum mevcut değildi. ECH'de uzun kemikler başta olmak üzere perirenal, periaortik, kardiyovasküler, orbital, pulmoner ve santral sinir sistemi tutulumları görülebilir. Hastalığın anatomik olarak lokalize kalması, agresif infiltrasyon göstermesi, ECH'e yönelik tedavilere yanıtsız kalması ve progresyon göstermesi debulking cerrahisine ve rebiopsiye yönlendirmiştir. Yeniden biyopsi tanısal sürecin dönüm noktasını oluşturmuştur. Dokuda SMA ve STAT6 pozitifliği ile "iğsi hücreli sarkom" tanısı konulmuştur.

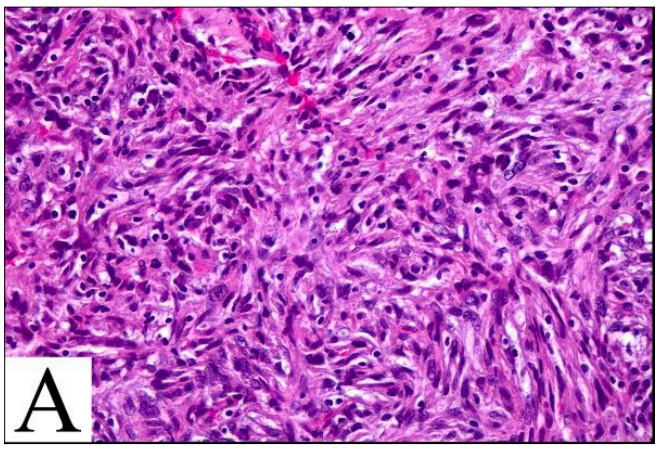
Sonuç olarak, CD68 ve CD163 ekspresyonu histiyositik köken açısından mutlak özgüllüğe sahip değildir. Olguda iğsi hücreler başlangıçta ECH ilişkili yoğun fibrozis basısıyla gelişmiş, araya sızmış reaktif hücreler olarak, SMA'nın fokal ve dağınık pozitifliği tümör hücrelerine ait olmayan boya alma olarak kabul edilerek değerlendirilmişti; tanı tuzağı.

Baş-boyun bölgesindeki malign iğsi hücreli lezyonlar geniş bir ayırıcı tanı spektrumuna sahiptir. Morfoloji ve anatomik lokalizasyona göre sarkomatoid/iğsi hücreli skuamöz hücreli karsinom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, leiomyosarkom, fibrosarkom spektrumundaki tümörler, sinovyal sarkom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve diğer az diferansiye mezenkimal maligniteler ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

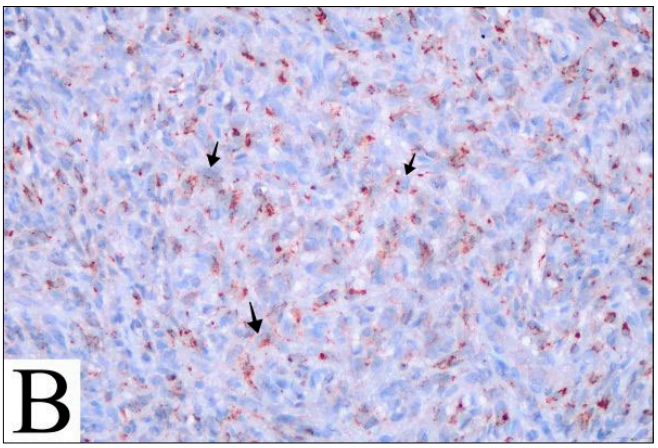
**Anahtar kelimeler:** Erdheim-Chester hastalığı, iğsi hücreli sarkom, histiyositoz, baş-boyun sarkomları

**Kaynaklar**

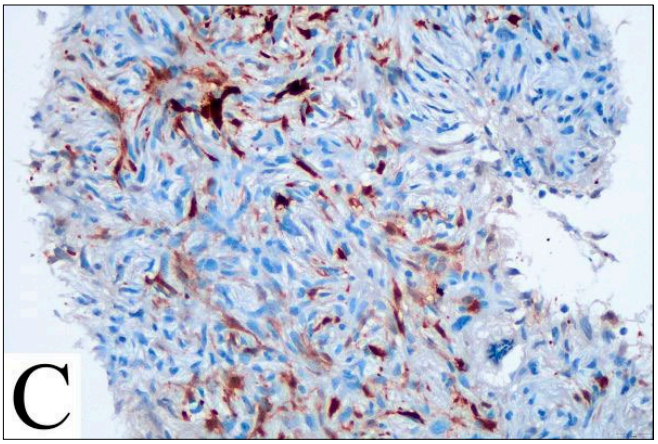
1. Goyal G, Heaney ML, Collin M, ve ark. Erdheim-Chester hastalığı: Moleküler çağda değerlendirme, tanı ve tedavi için uzlaşı önerileri. Blood. 2020;135(22):1929-1945. doi:10.1182/blood.2019003507.
2. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, ve ark. Erdheim-Chester hastalığının histopatolojisi: Moleküler olarak karakterize edilmiş bir kohortun kapsamlı değerlendirmesi. Modern Pathology. 2018;31(4):581-597. doi:10.1038/modpathol.2017.160.
3. Emile JF, Abla O, Fraitag S, ve ark. Histiyositozların ve makrofaj-dendritik hücre kökenli neoplazilerin gözden geçirilmiş sınıflandırması. Blood. 2016;127(22):2672-2681. doi:10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester hastalığı. Blood. 2020;135(16):1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766.
5. Lewis JS Jr. İğsi hücreli lezyonlar: Neoplastik mi, non-neoplastik mi? Baş ve boynun iğsi hücreli karsinomu ve diğer atipik iğsi hücreli lezyonları. Head and Neck Pathology. 2008;2(2):103-110. doi:10.1007/s12105-008-0055-4.



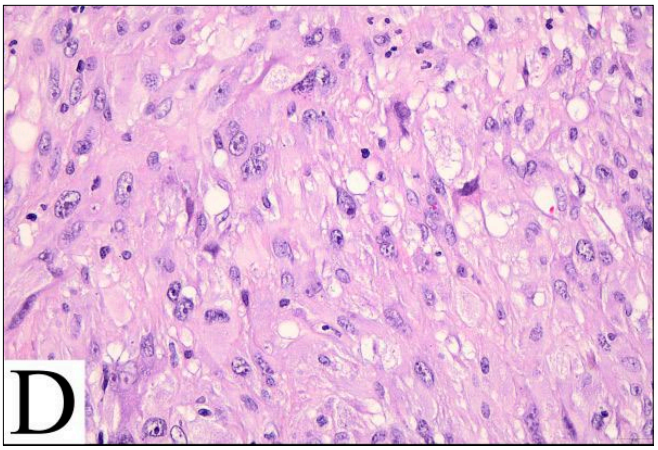

**Şekil 1A.** İğsi-oval morfolojili neoplazi. HE x400



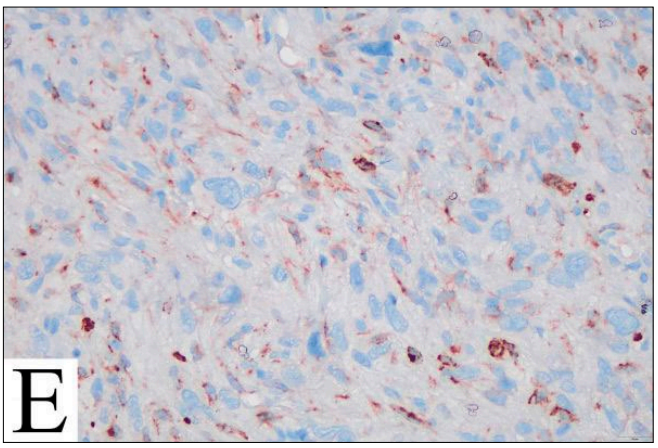

**Şekil 1B.** Neoplastik hücrelerin bir bölümünde (oklar) CD68 ekspresyonu. İHK x400



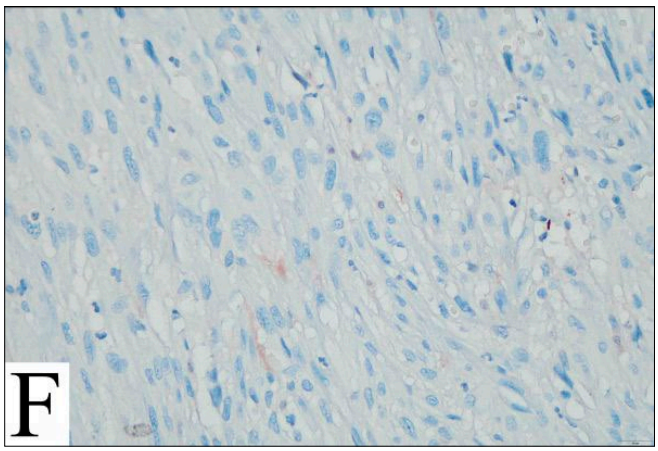

**Şekil 1C.** Hedef hücrelerde S100 negatif. Eşlikçi dentritik hücrelerde ise pozitif. İHK x400




**Şekil 1D.** Pleomorfizmi belirgin sarkomatöz tümör. HE x400




**Şekil 1E.** Hedef hücrelerde CD68 negatif. İHK x400




**Şekil 1F.** Hedef hücrelerde S100 negatif. İHK x400

## Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**P-052** **Referans Numarası: 408**

### AKUT MYELOİD LÖSEMİDE A ANTİJENİNİN GEÇİCİ ZAYIF EKSPRESYONU, OLGU SUNUMU

**Aytek Peker[1], Burcu Parlak[2], Merih Reis Aras[1,2], Ahmet Kürşad Güneş[1]**

*[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
*[2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kan Merkezi*

**Giriş:** Akut myeloid lösemi (AML), eritrositlerin karbonhidrat yapıdaki antijenlerinin geçici kaybın indükleyerek ABO sisteminde forward ve reverse gruplamada tutarsızlıklara neden olabilir.

Bu hastalarda ortaya çıkan ABO allelik ekspresyon kaybının temelinde, ABO promotörünün DNA hipermetilasyonu yer almaktadır[1].

ABO antijen zayıf ekspresyonu of *RUNX1*, *CEBPA*, *NRAS*, *U2AF1* ve *PTPN11* mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir[2].

**Olgu:** Halsizlik şikayeti ile polikliniğe başvuran 51 yaşında kadın hastanın yapılan tetkiklerinde perifeirk yaymasında blastik izlenimde atipik hücreler üzerine üzerine Akut lösemi ön tanısı ile hematolji servisine yatırıldı. Kemik iliği aspirasyonundan gönderilen flow sitometride kemik iliğinde flow %68,9 CD 45 soluk hücre, CD45 soluk hücrelerde cyMPO, CD33, CD34, CD117, CD44, HLA-DR, CD38, CD99, CD45RA, CD13, CD71(dim), CD64(dim), CD(dim) pozitif olarak raporlandı. Kan grubu tayini için Kan merkezinde çalışılan kan grubunda forward gruplama O, reverse gruplama A kan grubu ile uyumluydu . Hastanın kendisi tarafından daha önceden kan grubu A Rh - idi. Kan grubu yeni numune ile tekrarlandı, ilk çalışılan sonuç ile uyumlu bulundu (Resim-1). A1 lektin sonucu negatif saptandı. AML tanısı ile hastaya 7+3 kemoterapi protokolü başlandı. Hastanın sitogenetik sonuçları ; Konvansiyonel sitogenetik 46 XX, CEBPA n terminal mutasyonu pozitif, WT1 düşük kopya pozitif saptandı. NGS sonuçlarında CEBPA vaf %41 NRAS VAF %2,4 idi. Hastanın 1. Konsolidasyon IDAC sonrasında çalışılan kan grubunda hem forward hem de reverse gruplama A kan grubu ile uyumlu saptandı (Resim-2).

**Tartışma:** ABO antijenleri, eritrosit yüzeyinde bulunan karbonhidrat yapısında antijenlerdir. Eritrositler haricinde diğer hücrelerde ve vücut sıvılarında da bulunurlar[3] .

Hematopoietik malignite tanısı konulmadan önce ABO antijenlerinin kaybı ve zayıflaması da bildirilmiştir. Bu durum genellikle, uzun süreli miyelodisplazisi olan bir hastada kan grubu antijen ekspresyonunda değişiklik olduğu ve daha sonra AML tablosunun ortaya çıktığı durumlarda görülebilir. Dolayısıyla, ABO antijenlerinde herhangi bir kayıp saptandığında, altta yatan bir hematopoietik malignite varlığı araştırılabilir [4].

Akut lösemilerde kan grubu antijen ekspresyonunda azalma görülebilmektedir. Hastağın remisyona girmesi ile kan grubu antijen ekspresyonlarının yeniden normale döndüğünü gösteren olgumuzu bu konuda farkındalığı artırmak için sunuyoruz.

**Resim-1 AML Tanı Tarihinde Kan Grubu**

**Resim-2 1. Konsolidasyon Tedavisi Sonrası Kan Grubu**

**Anahtar kelimeler:** Akut lösemi, kan grubu, antijen

**Kaynaklar**

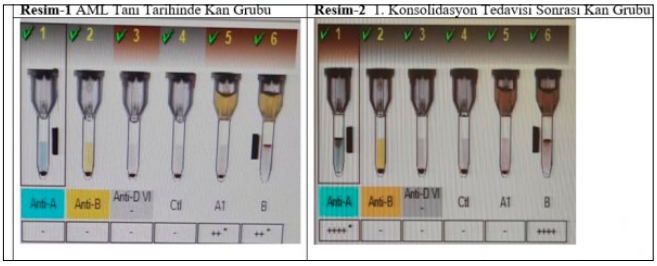
1)Miola, M. P., Oliveira, T. C. D., Guimarães, A. A. G., Ricci-Junior, O., & Mattos, L. C. D. (2024). ABO discrepancy resolution in two patients with acute myeloid leukemia presenting the transient weak expression of A antigen. Hematology, transfusion and cell therapy, 46(1), 85-88.

2)Choi, Seung Jun, et al. "CEBPA double mutations associated with ABO antigen weakness in hematologic diseases." Blood Advances 8.6 (2024): 1487-1493.

3)Elzein, Husham O., and HUSHAM O. ELZEIN. "Association of leukemia with ABO blood group distribution and discrepancy: a review article." Cureus 16.3 (2024).

4)Nambiar, Rakul K., et al. "Blood group change in acute myeloid leukemia." Proceedings (Baylor University. Medical Center) 30.1 (2017): 74.

**Resim-1 AML Tanı Tarihinde Kan Grubu Resim-2 1.** Konsolidasyon Tedavisi Sonrası Kan Grubu




## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-053** **Referans Numarası: 612**

### SÜT ÇOCUKLUĞUNDA KARDİYAK ARREST VE MASİF İNTRAKRANİYAL HEMORAJİ İLE SEYREDEN FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: KLİNİK VE NÖRORADYOLOJİK YÖNETİM

**Süleyman Atay[1], Barbaros Şahin Karagün[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

**Giriş:** Kongenital koagülasyon faktör eksiklikleri nadir görülmekle birlikte hayatı tehdit eden nadir hastalıklardır. Otozomal resesif geçişli Faktör X (FX) eksikliği, yaklaşık 1:1.000.000 canlı doğum sıklığına sahiptir (1). Pıhtılaşma kaskadının ortak yolağında yer alan FX'in eksikliği, trombin jenerasyonunu bozarak hem PT hem de aPTT uzamasına yol açar. FX aktivitesinin %1'in altında olduğu ağır olgularda, süt çocukluğu döneminde gelişen non-travmatik intrakranial kanamalar (İKH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. İzole PT/INR uzaması gösteren ağır kanamalarda FX eksikliği ve geç K vitamini eksikliği öncelikli ayırıcı tanılardır (1,2).

Bu yazıda, fulminan İKH ile prezente olan ve belirgin genotip-fenotip korelasyonu sunan bir FX eksikliği olgusu tartışılmıştır.

**Olgu Sunumu**

**İlk Başvuru:** Daha önce bilinen bir hastalığı ve yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü bulunmayan, miadında normal spontan vajinal yolla doğan 48 günlük erkek bebek, acil servise kardiyak arrest tablosunda getirildi.

Klinik öyküde, iki gündür devam eden beslenememe, huzursuzluk ve fışkırır tarzda kusma şikayetlerinin olduğu ve ani kardiyak arrest geliştiği öğrenilmiştir. Hastanın travma öyküsü bulunmamaktaydı. Acil serviste başarılı bir kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ve entübe edilerek Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne (ÇYBÜ) ağır bir nörolojik tabloda (Glasgow Koma Skalası: 4-5) yatırılmıştır.

**Yoğun Bakım Yönetimi:** Acil serviste çekilen beyin bilgisayarlı tomografide (BT) diffüz ödem, sol parietal ve sağ frontobazalde küçük subdural kanamalar ile posterior fossada serebellar hemoraji saptanan hasta, non-travmatik intraserebral kanama tanısıyla takibe alınmıştır. Kontrol BT'de bilateral parietotemporal bölgede 6 cm'ye ulaşan masif ve hızlı ileryen (fulminan) subdural hematom geliştiği görülmüştür. Yoğun bakımın 5. günündeki difüzyon MRG ise her iki hemisferde subdural kanamaları ve serebellar hemorajiye bağlı sinyal değişikliklerini doğrulamıştır.

ÇYBÜ'ye kabul edilen hastada belirgin koagülopati (PT: 148,3 sn, INR >14,0) ve derin anemi (Hb: 6,8 g/dL) saptanmıştır. İzole PT/INR yüksekliği nedeniyle Faktör X veya K vitamini eksikliği düşünülmüş; ölçülen FX aktivitesinin %13 saptanması üzerine konjenital FX eksikliği tanısı konulmuştur. Moleküler genetik analizde *F10* geni ekzon 2'de saptanan homozigot

c.151G>A (p.Gly51Arg) mutasyonu, ağır kanama diyatezi ile karakterize genotip-fenotip korelasyonunu doğrulamıştır.

Yoğun bakım takibinde hastaya anemi ve koagülopati için kan ürünleri, beyin ödemine yönelik furosemid, nöbet profilaksisinde levetirasetam ile fenobarbital ve sedasyon için midazolam uygulanmıştır. Erken dönemde düşünülen cerrahi müdahaleden, kanamanın rezorpsiyonu üzerine vazgeçilerek konservatif takibe geçilmiştir. Antikoagülan tedaviyle 13. günde INR ≤1.4 seviyesine gerilemiştir. NG sonda ile beslenen ve solunum desteği sağlanan hasta, taburculuk öncesi Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC) raporu düzenlenerek yatışının 76. gününde şifayla taburcu edilmiştir.

**Uzun Dönem Yönetim:** Taburculuk sonrası TDP ve PCC (Cofact) ile takibe alınan hastada, izlemde ciddi profilaksi sorunları yaşanmıştır. Faktör konsantrelerinin kesintisiz temin edilememesi ve ailenin tedavi uyumsuzluğu nedeniyle hastada 2 kez daha nüks intrakraniyal kanamalar gelişmiş, başarılı bir şekilde yönetilmiştir. Bu kanamalar sonrası hastada; ağır kistik ensefalomalazi ve yaygın pan-kortikal yıkım, sekonder hidrosefali, intraktabl epilepsi ve ağır mental-motor sekel gelişmiştir. Bu ağır nörolojik sekeller sonrasında oral alımı bozulan ve protein-enerji malnütrisyonu gelişen hastaya ameliyathanede PCC (Cofact) desteği altında başarılı bir şekilde Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) açılmıştır. Mevcut durumda hasta, aPCC (Cofact) haftada 2 gün uygulaması ile tedavisi sürdürülmektedir.

**Tartışma:** 4.1. Fulminan Kanama Dinamiği ve Nöroradyolojik Evrim:

Olgumuzda literatüre katkı sağlayan en çarpıcı nokta, intrakraniyal kanamanın fulminan progresyonudur. Literatürde koagülopatili olgularda gecikmiş veya sürekli kanama riski iyi tanımlanmış olmakla birlikte, kaskadın ortak yolak blokajına (FX eksikliğine) bağlı olarak gelişen bu denli hızlı progresyon, tablonun ne kadar hemodinamik ve radyolojik dinamizm taşıdığını göstermiştir (3). Yalnızca 4 saat içerisinde küçük odaklardan 6 cm'lik masif bir subdural hematoma dönüşümü, FX eksikliğindeki trombin jenerasyonunun tamamen durmasının klinik yansımasıdır (1,3). Gelişen bu masif kitle etkisi, hastada serebral hemodinamiği altüst etmiştir.

Hastanın aylar sonraki seri görüntülemeleri, sekonder beyin hasarının doku düzeyindeki yıkıcı değişimini (pankortikal yıkım, şiddetli kistik ensefalomalazi ve yaygın lökoensefalomalazi, bazal ganglion nekrozu ve nihayetinde hidranensefali) net bir şekilde ortaya koymaktadır. FX eksikliğine bağlı İKK olgularında literatürde zihinsel/motor gerilikler ve nörolojik sekeller bildirilmiş olsa da, olgumuzda gözlenen bu derece ağır anatomik kayıp, literatürdeki en uç ve yıkıcı fenotiplerden birini temsil etmektedir (1,4).

Radyolojik takiplerde izlenen, 3 cm kalınlığındaki kronik organize subdural hematom içerisinde sıvı-sıvı seviyelenmeleri de, patofizyolojik açıdan önemlidir. Kronik subdural hematom kapsülü içerisindeki kırılgan neovaskülarizasyon odakları, spontan olarak tekrarlayan mikro kanamalar (re-bleeding) yapmaya oldukça meyillidir (5). Hematom içindeki farklı zamanlara ait kan ürünlerinin pıhtılaşamadan bir arada bulunması, bu spesifik "sıvı-sıvı seviyelenmesi" görünümünün temel nedenidir ve hastalığın aktif/sinsi kanama paternini kanıtlar niteliktedir (5).

**Tanısal Yanılgılar ve Laboratuvar Tuzakları:** Klinik yaklaşımda, aPTT'nin normal, PT/INR'nin ise uzamış tabloları genellikle izole FVII (Faktör 7) eksikliğini güçlü şekilde düşündürür. Ancak olgumuzda olduğu gibi, nadir de olsa Faktör X eksikliğinin de bu tabloda prezente olabileceğini göstermesi açısından kritiktir (1). Ayrıca, akut kanama döneminde hastaya dışarıdan verilen TDP desteği, faktör düzeylerinin doğruluğunu etkileyebileceğinden, replasman öncesi kan örneklerinin alınması tanısal doğruluk için önemlidir (6). Olgumuzda ilk örneğinin pıhtılı olması nedeniyle tanıda yaşanan zorluk, bu kuralın önemini bir kez daha kanıtlamıştır.

**Sonuç ve Klinik Çıkarımlar:** Bu olgunun tanı, tedavi ve izleminden çıkarılan temel klinik mesajlar şunlardır:

- Erken çocukluk çağında nedeni açıklanamayan kardiyak arrest, ağır anemi ve non-travmatik masif İKH varlığında koagülopatiler öncelikle değerlendirilmelidir.
- Faktör X eksikliğine bağlı İKH'lerde, ilk görüntüleme hafif olsa dahi acil yüksek doz faktör replasmanına (PCC) başlanmalı, INR ≤1.4 hedeflenerek hasta yakın radyolojik takibe alınmalıdır.
- Kalıcı nörolojik hasarı önlemek adına ömür boyu haftalık düzenli PCC/FX profilaksisi şarttır; tedaviye uyumsuzluk geri dönüşsüz parankim hasarına yol açar.
- Ağır FX eksikliğinde nörolojik yıkımı önlemek için multidisipliner yaklaşım gereklidir; beslenme desteği için PEG gibi invaziv girişimler, uygun PCC replasmanı altında güvenle uygulanabilir.

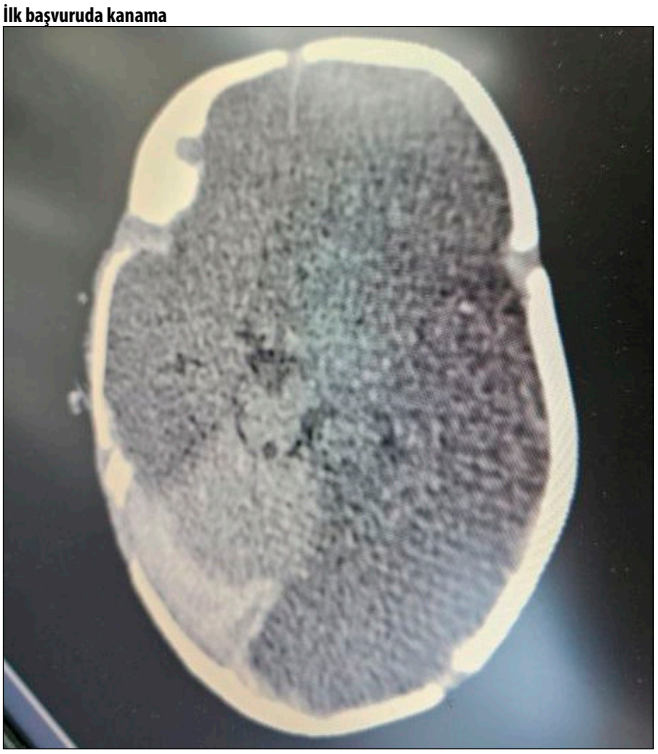
Sonuç olarak; F10 geni c.151G>A (p.Gly51Arg) homozigot mutasyonuna bağlı Faktör X eksikliği, ağır santral sinir sistemi tutulumuyla seyreden, multidisipliner kriz yönetimi ve kesintisiz profilaksi stratejilerini zorunlu kılan katastrofik bir klinik tablodur.

**Anahtar kelimeler:** Faktör X Eksikliği, İntrakraniyal Hemoraji, Kardiyak Arrest, Genotip-Fenotip Korelasyonu, Protrombin Kompleks Konsantresi, Süt Çocukluğu Dönemi

**Kaynaklar**

1. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and management of inherited factor X deficiency. Haemophilia. 2012;18(3):314-322.
2. Schramm W. Congenital factor X deficiency: a review of the literature and report of the European Factor X Deficiency Registry. Haemophilia. 2014;20(2):e148-e153.
3. Al-Dabbagh B, et al. Fulminant intracranial hemorrhage in a neonate with severe congenital factor X deficiency: A case report and review of literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(5):e312-e316.
4. Peyvandi F, Menegatti M. Rare coagulation factor deficiencies. Haemophilia. 2018;24(Suppl 6):25-32.
5. Edlmann E, et al. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and sore spots. Journal of Neuroinflammation. 2017;14(1):108.
6. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual. World Federation of Hemophilia (WFH). 2010.

**İlk başvuruda kanama**



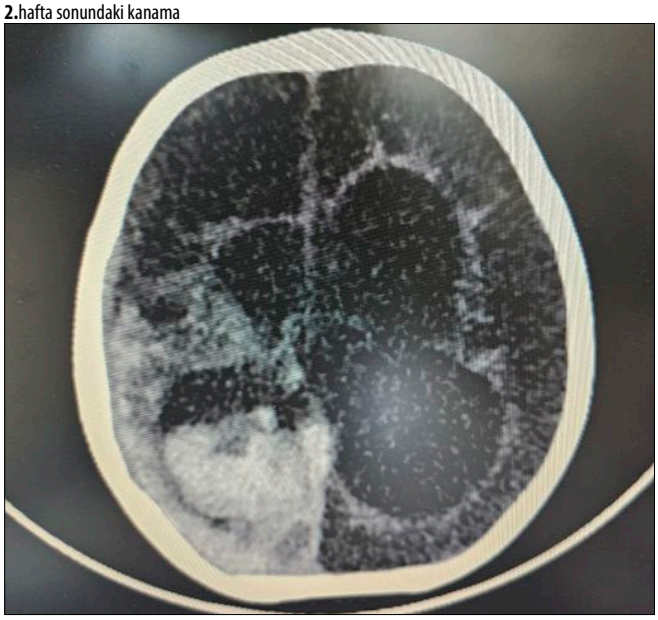
**Subdural hematom**



**Beyinde yaygın parankim kaybı**



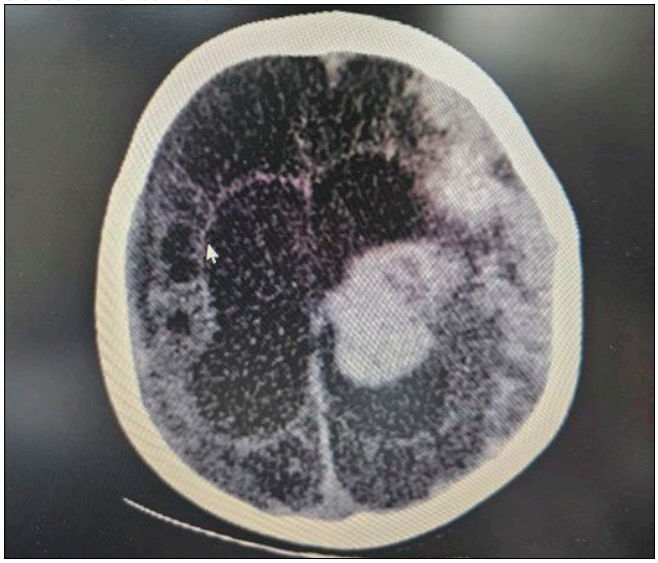
**2.**hafta sonundaki kanama



**Hidranensefali**



**Uzun dönem izlemdeki kanama**



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-054** **Referans Numarası: 206**

## FOLİKÜLER LENFOMA HASTASINDA PARSİYEL SİSTEMİK YANIT SIRASINDA GELİŞEN LEPTOMENİNGEAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: OLGU SUNUMU

**Yusif Shukurov[1], İstemi Serin[2], Sultan Rana Ramazanoğlu[3]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*
*[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[3]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği*

**Giriş:** Foliküler lenfoma erişkinlerde görülen en sık indolen non-Hodgkin lenfomalardan biridir. Hastalık sıklıkla lenf nodları, kemik iliği ve dalak tutulumu ile seyretmekte olup santral sinir sistemi (SSS) tutulumu oldukça nadir görülmektedir. SSS tutulumu geliştiğinde nörolojik semptomlar hızla ilerleyebilmekte ve prognoz belirgin olarak kötüleşmektedir. Bu olguda sistemik tedaviye parsiyel yanıt alınmasına rağmen leptomeningeal yayılım gelişen bir foliküler lenfoma hastası sunulmuştur.

**Olgu:** Altmış dokuz yaşında erkek hasta; KOAH, koroner arter hastalığı, koroner arter bypass operasyonu, pulmoner emboli ve atriyal fibrilasyon öyküsü mevcuttu. Ekim 2025 tarihinde nefes darlığı nedeniyle başvurduğu merkezde yapılan değerlendirmede yaygın lenfadenopatiler saptandı. İnguinal lenf nodu biyopsisinde Ki-67 proliferasyon indeksi %1 olan Grade 1 foliküler lenfoma tanısı konuldu. Başlangıç PET-BT incelemesinde diyaframın her iki tarafında yaygın lenf nodu tutulumu, dalak ve karaciğer tutulumu ile bilateral plevral efüzyon saptanarak Evre IV hastalık olarak değerlendirildi.

Plevral efüzyon ve B semptomlarının varlığı nedeniyle tedavi endikasyonu konulan hastaya düşük ejeksiyon fraksiyonu nedeniyle R-CVP kemoterapisi başlandı. Dört kür tedavi sonrasında yapılan ara değerlendirme PET-BT incelemesinde lenf nodlarında belirgin regresyon izlendi ve parsiyel yanıt elde edildi.

Tedavinin üçüncü küründen sonra hastada önce sağ alt ekstremitede başlayan, ardından bilateral hale gelen progresif güçsüzlük, uyuşma ve yürüme güçlüğü gelişti. İzleyen haftalarda diplopi, disfaji, disfoni ve solunum güçlüğü tabloya eklendi. Başlangıçta periferik vasküler patoloji açısından değerlendirilen hastada kritik vasküler obstrüksiyon saptanmadı.

Nörolojik değerlendirmede bilateral alt ekstremitelerde ileri derecede kuvvet kaybı, arefleksi ve hiperestezi mevcuttu. Elektromiyografi incelemesinde ağır bilateral aksonal dejenerasyon ve poliradikülopati ile uyumlu bulgular saptandı. Kontrastlı spinal manyetik rezonans görüntülemede kauda equina çevresinde yaygın kontrast tutulumu ile torakal spinal kord ve konus medullaris düzeylerinde leptomeningeal kontrastlanmalar izlendi. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde belirgin protein yüksekliği, hipoglisoraji ve pleositoz saptandı. Tüberküloz PCR sonucu negatif bulundu.

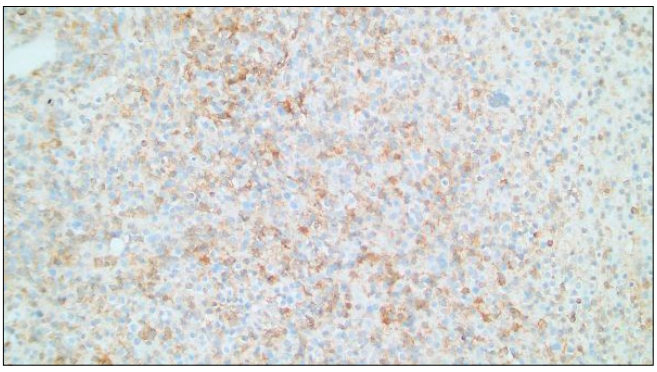
Nisan 2026 tarihinde yapılan PET-BT incelemesinde daha önce gerilemiş sistemik hastalığa rağmen lomber spinal kanal boyunca yeni gelişen diffüz hipermetabolizma, bilateral testiküler tutulum şüphesi oluşturan odaklar ve yeni supraklaviküler lenf nodları izlendi. BOS sitopatolojik incelemesinde B fenotipinde yüksek dereceli Non-Hodgkin lenfoma ile uyumlu büyük atipik mononükleer hücreler saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede CD20, PAX5, CD10 ve BCL2 pozitifliği ile birlikte Ki-67 proliferasyon indeksinin yaklaşık %85–90 olduğu görüldü. Başlangıçtaki inguinal lenf nodu biyopsisinde Ki-67 proliferasyon indeksinin %1 olduğu Grade 1 foliküler lenfoma tanısı bulunması ve BOS'ta yüksek proliferatif aktivite gösteren büyük atipik B hücrelerinin saptanması nedeniyle mevcut MSS tutulumu, indolen foliküler lenfomanın izole leptomeningeal yayılımından ziyade yüksek dereceli histolojik transformasyon lehine değerlendirildi. Transforme komponent doku biyopsisi ile histopatolojik olarak gösterilememekle birlikte, klinik ve sitopatolojik bulgular doğrultusunda hasta yüksek dereceli transforme lenfoma olarak kabul edilerek MATRix tedavisi başlandı. Tedavi sonrasında gecikmiş metotreksat eliminasyonu, akut böbrek hasarı, ciddi hepatotoksisite, pansitopeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar gelişti. İzleminde multiorgan yetmezliği tablosu ortaya çıkan hasta yoğun bakım ünitesine devredildi ve tüm destek tedavilerine rağmen kardiyorespiratuvar arrest sonucu kaybedildi.

**Sonuç:** Foliküler lenfoma genellikle indolen seyirli bir lenfoma olmakla birlikte nadiren santral sinir sistemi ve leptomeningeal yayılım gösterebilir. Hastamızda progresif paraparezi, bulber semptomlar ve kauda equina sendromunu düşündüren nörolojik bulgular başlangıçta paraneoplastik veya inflamatuvar süreçlerle karışmış, ancak spinal MRG, BOS incelemeleri ve sitopatolojik değerlendirme sonucunda MSS tutulumu lehine bulgular saptanmıştır.

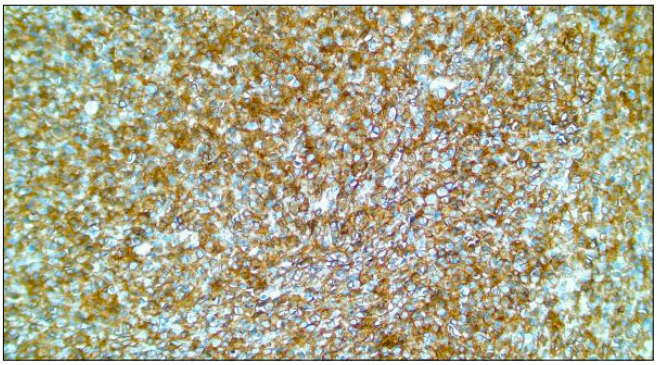
Bu olgu, foliküler lenfomada gelişen yeni nörolojik defisitlerde leptomeningeal santral sinir sistemi tutulumunun ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca MSS tutulumuna yönelik uygulanan yoğun tedaviler sırasında yüksek doz metotreksata bağlı ciddi toksisite, enfeksiyöz komplikasyonlar ve multiorgan yetmezliği gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Erken tanı ve multidisipliner yaklaşım MSS tutulumu olan lenfoma hastalarında prognozu etkileyebilecek temel unsurlardır.

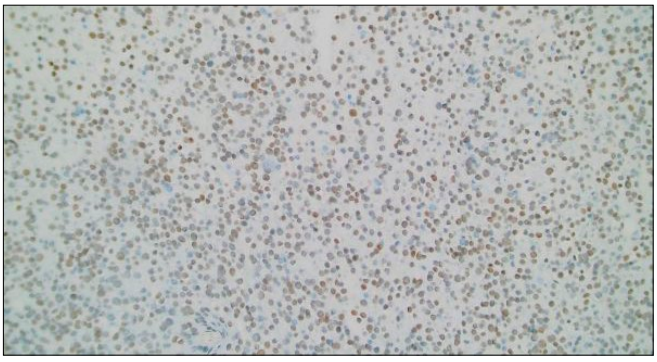
**Anahtar kelimeler:** Foliküler Lenfoma, Meninks Neoplazmları, Santral Sinir Sistemi Neoplazmları, Kauda Equina, Histolojik Transformasyon, Histolojik Transformasyon



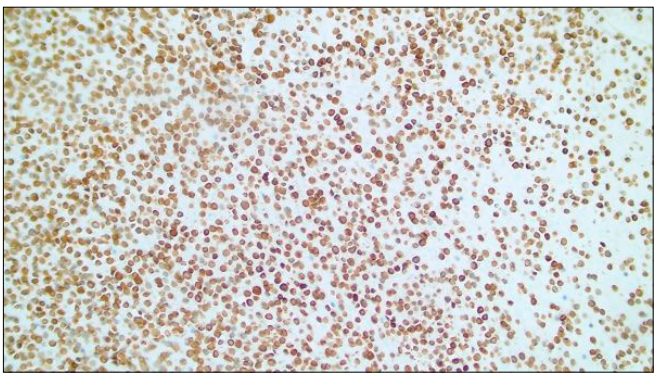
**Resim 1.** CD10 pozitif atipik B lenfoid hücreler (X200)



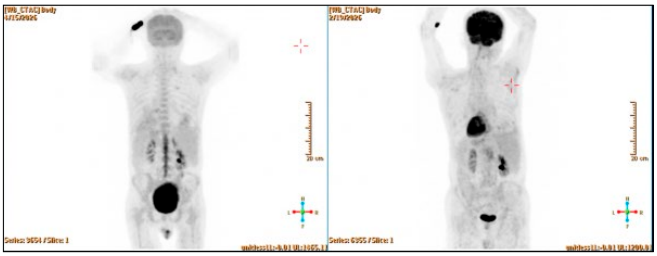
**Resim 2.** CD20 pozitif atipik B lenfoid hücreler (X200)



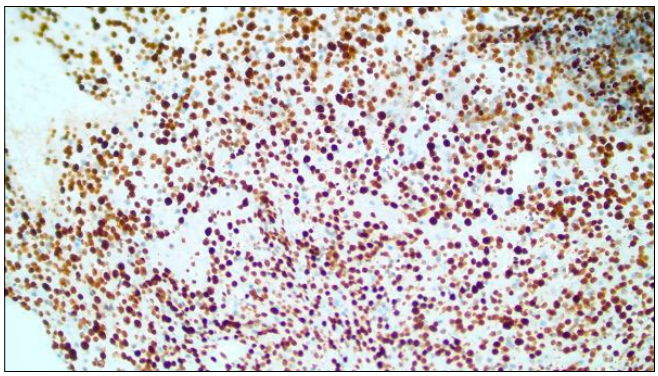
**Resim 3.** PAX5 pozitif atipik B lenfoid hücreler (X200).



**Resim 4.** BCL2 pozitif atipik B lenfoid hücreler (X200)



**Resim 5.** Nisan 2026 ve Şubat 2026 PET karşılaştırma.



**Resim 6.** Kİ67 ile yüksek proliferasyon gösteren atipik lenfoid hücreler (%90)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-055** **Referans Numarası: 469**

## METASTATİK KEMİK HASTALIĞINI TAKLİT EDEN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

**Barış Gerenli[1], Nur İlayda Genç[1], Emirhan Ergül[1], Sogol Sadri[2], Mehmet Gökhan Gönenli[1], Hilal Kağızmanlı[1]**

*[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) erişkinde en sık görülen agresif non-Hodgkin lenfomadır. Ekstranodal tutulum sık olsa da, nodal ve visseral hastalık olmaksızın multifokal kemik tutulumu ile ortaya çıkması oldukça nadirdir (1,2). Bu tablo metastatik solid tümör, plazma hücreli neoplazi ve inflamatuvar romatolojik hastalıkları taklit ederek tanının gecikmesine yol açabilir. Burada, başlangıçta izole multifokal osseöz tutulum ile prezente olan; ampirik kortikosteroid ve metotreksat altında kemik lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ile belgelenmiş metabolik regresyon gelişirken eş zamanlı nodal progresyon izlenen ve tanısı yaklaşık on iki ay geciken bir DLBCL olgusu sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Altmış iki yaşında kadın hasta, yaklaşık on aydır devam eden, sağ kalçadan bacağa yayılan ve hareketle artan ağrı şikayeti ile başvurdu. Dış merkezde yapılan değerlendirmede DEXA total kalça T-skorunun -2,6 olması ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) L3-L4 vertebralarda çökme fraktürlerinin saptanması üzerine ağrı başlangıçta osteoporoz ve kırıklara bağlanmış. Takibinde artan ağrı öncelikle siyatik ve nöropatik ağrı olarak kabul edilmiş ancak uygulanan tedavilere yanıtsız kalmış (Şekil 1). Bu süreçte malignite taraması amacıyla yapılan Toraks BT, mamografi ve meme ultrasonografisi (BI-RADS 2), servikal smear, endoskopi ve kolonoskopide malignite lehine bulgu saptanmamış. Brusella serolojisi ve tüberküloz incelemeleri (IGRA, quantiferon) negatif görülmüş. Hemoglobin 11,2g/dL, MCV 85 ile normositer anemisi mevcut, LDH 244U/L (üst sınır 214) imiş. Kalsiyum dahil tüm elektrolitler ve böbrek fonksiyonları normaldi. İmmünofiksasyonda monoklonal komponent yoktu, serbest kappa/lambda oranı 1,07 idi. Buna karşılık gönderilen tetkiklerinde IgG 3,42 g/L, IgA 0,47 g/L ve IgM 0,18 g/L ile panhipogammaglobulinemi mevcuttu. Ağrının sürmesi ve etiyolojinin açıklanamaması üzerine 18F-FDG PET/BT yapılmış. Sonucunda vertebral kolon, kostalar, skapulalar, sakrum, bilateral iliak ve pubik kemikler ile proksimal femurlarda yaygın, ağırlıklı sklerotik ve yer yer litik hipermetabolik lezyonlar izlenmiş. L2 korpusundaki 36×40 mm lezyonda SUVmax 34,17, sağ ve sol iliak kemikte 21,36 ve 17,93 olarak raporlandı ve patolojik lenfadenopati veya visseral primer odak saptanmamış. Sağ iliak kanattan alınan ilk biyopside grade 3 retikülin fibrozisi ve belirgin ezilme artefaktı gösteren paratrabeküler lenfoid infiltrasyon izlenmiş. Geniş immünhistokimyasal panelde CD20 ile birlikte CD3, CD2 ve CD5 pozitifliği içeren mikst patern ve düşük Ki-67 nedeniyle spesifik bir antite tanımlanamamış; panCK, S100 ve INSM1 negatifliği ile metastatik malignite dışlanmış; biyopsi tanısal açıdan yetersiz kabul edilmiş. Sonuçlarla birlikte, eşlik eden sabah tutukluğu ve laboratuvar değerlerinde sedimentasyon hızının 67mm/sa ve CRP düzeyinin 89mg/L olması üzerine polimiyaljia romatika düşünülerek 32 mg metilprednizolon ve metotreksat başlanmış ve bu tedavi ile ağrı belirgin olarak gerilemiş. Ancak steroid dozu azaltılmak istendiğinde ise ağrısı bariz bir şekilde artmış ve pozitif akut faz reaktanları yeniden yükselmiş. Yaklaşık on aylık kortikosteroid ve metotreksat tedavisine karşın ağrının dirençli seyretmesi ve giderek şiddetlenmesi üzerine hasta merkezimize başvurdu. Ağrı hareketle artıyor ve mobilizasyonu belirgin ölçüde kısıtlıyordu. Bu nedenle hastalığın yeniden değerlendirilmesi amacıyla PET/BT'nin tekrarlanmasına karar verildi. İskeletteki yaygın tutulum alanlarında komplet-komplete yakın metabolik regresyon saptandı; sağ iliak kemikteki rezidüel alanda SUVmax 21,36'dan 3,47'ye gerilemişti. Buna karşın aynı incelemede yeni ve yaygın nodal hastalık ortaya çıktı: konglomere paraaortokaval lenfadenopatilerde (en büyüğü 25 mm) SUVmax 46,86; mediasten 8 no'lu istasyonda 42,73; sol eksternal iliak nodlarda 25,46; bilateral common iliak nodlarda 22,82 ölçüldü. Ayrıca L3 korpusu-spinöz proçesi ve paravertebral yumuşak dokuda SUVmax 16,78; sol psoas komşuluğundaki nodüler dansitelerde 18,76 tutulum izlendi (Şekil 2). En yüksek metabolik aktivite gösteren paravertebral yumuşak doku komponentinden alınan tru-cut biyopside diffüz, sentroblast benzeri neoplastik infiltrasyon saptandı. İmmünfenotip CD20(+), CD10(+), BCL6(+), MUM1(–), BCL2(+), CD5(–), siklin D1(–), CD30 parsiyel (%30), Ki-67 %60-80 ve MYC %10 olup germinal merkez B hücre fenotipli DLBCL tanısı konuldu (3,4); EBER ile dokuda EBV saptanmadı. Hastalık Evre IV-A olarak evrelendi; IPI 4 (yüksek risk), NCCN-IPI 4 ve CNS-IPI 4 hesaplandı. Hasta kendi isteği ile tedavi için başka bir merkeze gitti.

**Tartışma:** Primer kemik lenfomalarının en sık alt tipi DLBCL'dir; multifokal form IELSG-14 çalışmasında tanımlanmıştır (1). Vakamızda başlangıçtaki tutulum yalnızca iskeletle sınırlıydı. Sklerotik baskın patern lenfoma için atipiktir ve bu yaştaki bir kadın hastada öncelikle meme metastazını düşündürmüş, tarama ile solid tümör dışlanmıştı. Panhipogammaglobulinemi ve litik alanlar myelomu gündeme getirmişti; ancak protein elektroforezi myeloma özgü değildi ve nonsekretuar myelom yalnızca serum çalışmalarıyla dışlanamayacağından kemik biyopsisi alınmış, histopatolojik olarak tanı ekarte edilmişti.

Olgunun özgün yanı, ampirik kortikosteroide alınan yanıtın yalnızca semptomatik olmayıp PET/BT ile metabolik düzeyde belgelenmiş olmasıdır. Kortikosteroidler malign B hücrelerinde apoptoz ve nekroz yaparak lenfomada geçici radyolojik involüsyona yol açabilir ve klinik yanılgıyı pekiştirir. Ancak bu etki biyopsi sonuçlarını açıklamamaktadır: ilk iliak biyopsi immünosupresyon başlanmadan önce, tanısal paravertebral biyopsi ise kortikosteroid ve metotreksat kesildikten yaklaşık üç hafta sonra alınmıştır. Nitekim güncel bir DLBCL kohortunda biyopsi öncesi steroid kullanımı, dozu ve kesilme durumu tanısal verimle ilişkili bulunmamış, en güçlü belirleyici biyopsi tekniği olmuştur (5). İki biyopsi arasındaki farkın steroid maruziyetiyle açıklanamaması, belirleyici etkenin örnekleme alanı olduğunu desteklemektedir; tanı ancak PET/BT'de en yüksek FDG tutulumu gösteren ekstraosseöz yumuşak doku komponentinden örnekleme ile konulabilmiştir. Regresyon kompartmana özgü kalmış, osseöz hastalık gerilerken nodal hastalık aynı dönemde ortaya çıkıp progrese olmuştur.

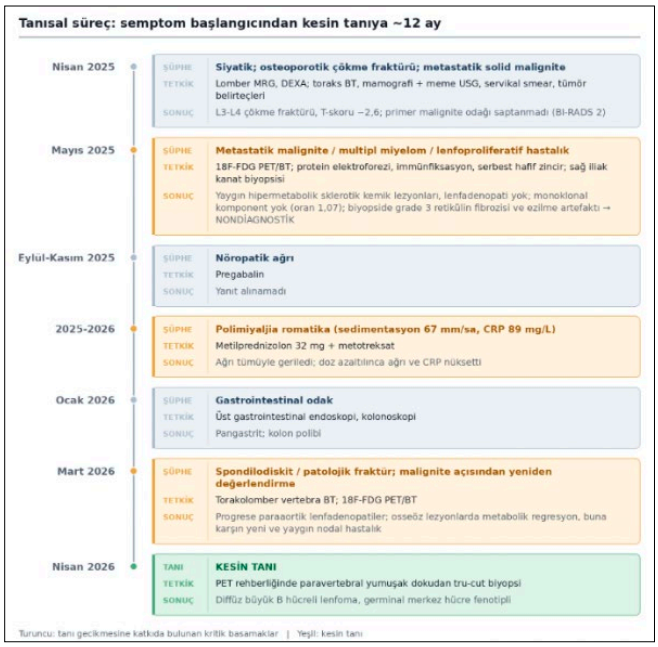
Sonuç olarak yaygın hipermetabolik kemik lezyonlarında ayırıcı tanı metastaz ve multipl miyelom ile sınırlandırılmamalıdır. Ampirik kortikosteroide alınan yanıt lenfomayı dışlamaz; semptomatik düzelmenin ötesinde metabolik regresyon dahi sağlayabilir ve tanıyı aylarca geciktirebilir. İlk biyopsinin klinik tabloyu açıklamadığı olgularda, PET rehberliğinde ve mümkünse ekstraosseöz yumuşak doku komponentinden tekrar biyopsi alınmasından kaçınılmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse, Bone Neoplasms

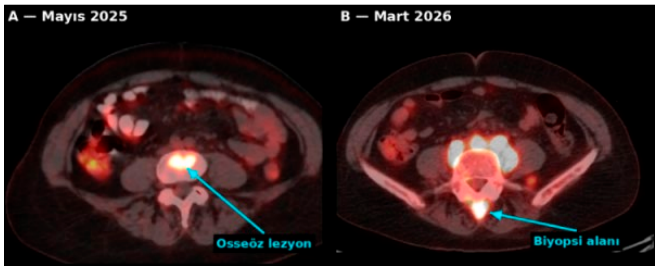
**Kaynaklar**

1. Messina C, Ferreri AJM, Govi S, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: the IELSG 14 study. Br J Haematol. 2014;164:834-840.
2. Ghione P, Ahsanuddin S, Luttwak E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma involving osseous sites: utility of response assessment by PET/CT and good long-term outcomes. Haematologica. 2024;109:200-208.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720-1748.
4. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103:275-282.
5. Madireddy S, Pou S, Mandi K, et al. Prebiopsy steroids and diagnostic yield in patients with diffuse large B-cell lymphoma. JAMA Netw Open. 2025;8:e2548617.
6. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014;123:837-842.

7. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2016;34:3150-3156.




**Şekil 1.** Tanısal süreç ve ayırıcı tanı basamakları. Semptom başlangıcından kesin tanıya kadar geçen süre yaklaşık on iki aydır. Her basamakta şüphelenilen ön tanı, yapılan tetkik ve elde edilen sonuç gösterilmiştir. Turuncu kutular tanı gecikmesine katkıda bulunan kritik basamakları işaret etmektedir.




**Şekil 2.** 18F-FDG PET/BT füzyon kesitleri. (A) Başvuru dönemi: vertebra korpusunu dolduran hipermetabolik osseöz lezyon; patolojik lenfadenopati yok. (B) Yaklaşık on aylık kortikosteroid ve metotreksat tedavisi sonrası: osseöz lezyonlarda belirgin metabolik regresyon, buna karşın spinöz proçes ve çevresel paravertebral yumuşak dokuda yoğun FDG tutulumu; tanısal tru-cut biyopsi bu alandan alınmıştır. Kesitler farklı anatomik düzeylerdedir.

**Olgu:** Kırk iki yaşındaki kadın hastaya Ocak 2025'te OİHA tanısı konuldu. Kortikosteroid, rituksimab, mikofenolat mofetil ve azatioprin tedavilerine rağmen yeterli ve kalıcı yanıt elde edilemedi. Kemik iliği biyopsisinde eritroid seride artış gösteren hafif hipersellüler kemik iliği saptandı; görüntülemelerde hemolizi açıklayabilecek sekonder malignite gösterilemedi. Çoklu basamak tedaviye dirençli seyir nedeniyle Kasım 2025'te endikasyon dışı onam ile daratumumab subkutan başlandı. Tedavi sonrasında hemoglobin Aralık 2025'te 10,3 g/dL'ye, sonraki kontrollerde 11–12 g/dL düzeylerine yükseldi; retikülositoz ve LDH geriledi, eritrosit transfüzyon gereksinimi ortadan kalktı ve kortikosteroid kesilebildi. Yaklaşık altı aylık daratumumab tedavisi endikasyon dışı onam yeniden verilmediği için Haziran 2026'da tamamlandı. Tedavi kesildikten sonra ağır hemolitik relaps veya progresif anemi gelişmedi. Temmuz 2026'da hemoglobin 10,8 g/dL ve retikülosit yaklaşık %10 olup tablo kısmi yanıt/kompanse hemoliz olarak değerlendirildi. Persistan hemoliz nedeniyle siklofosfamid 500 mg tedavisine geçildi. Ağustos 2026'ya kadar hemoglobin 10,8→9,7→10,1 g/dL, retikülosit %10→%11→%7,2 seyretti. Üçüncü siklofosfamid dozu sonrasında hasta splenektomi açısından cerrahi hazırlık sürecine alındı.

**Tartışma:** Daratumumab, CD38-pozitif plazma hücrelerini baskılayarak otoantikor üretimini azaltabilir; ayrıca immünomodülatör etkilerinin de klinik yanıta katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [3]. Uluslararası retrospektif bir seride ağır ön tedavili refrakter sıcak OİHA hastalarında daratumumab ile genel yanıt oranı %50, medyan yanıt süresi 5,5 ay olarak bildirilmiştir [3]. Olgumuzda da çoklu immünsüpresif tedaviye dirençli hastalıkta hemoglobin artışı, hemoliz parametrelerinde gerileme, transfüzyon bağımsızlığı ve steroidin kesilebilmesi sağlanmıştır. Bununla birlikte tedavi sonrasında persistan kompanse hemoliz, yanıtın her hastada kalıcı tam remisyona dönüşmeyebileceğini göstermektedir.Daratumumab, standart tedavilere dirençli OİHA'da etkili bir kurtarma tedavisi seçeneği olabilir. Bu olguda yaklaşık altı aylık tedavi ile klinik olarak anlamlı hastalık kontrolü sağlanmış; tedavi kesildikten sonra ağır relaps görülmemesine karşın persistan hemoliz nedeniyle ek tedavi gereksinimi doğmuştur. Refrakter OİHA'da daratumumabın optimal tedavi süresi, kesilme kriterleri ve yanıt sonrası yaklaşımını belirlemek için daha geniş serilere ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** daratumumab, refrakter OİHA

**Kaynaklar**

1. 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.
2. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2021;137(10):1283-1294. doi:10.1182/blood.2019003808.
3. Jalink M, Jacobs CF, Khwaja J, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. Blood Adv. 2024;8(11):2622-2634. doi:10.1182/bloodadvances.2024012585.
4. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. Blood Adv. 2018;2(19):2550-2553. doi:10.1182/bloodadvances.2018020883.
5. Barcellini W, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia: New frontiers in diagnosis and therapy. [Review]. 2026. PubMed PMID: 41813558.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

**P-056** **Referans Numarası: 208**

## REFRAKTER OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE DARATUMUMAB TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU

**Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi*

**Giriş:** Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), otoantikor aracılı eritrosit yıkımı ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Sıcak OİHA'da kortikosteroidler ilk basamak tedavinin temelini oluştururken, dirençli veya tekrarlayan olgularda rituksimab, splenektomi ve immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır [1,2]. Çoklu tedavi basamaklarına dirençli hastalarda uzun ömürlü, otoantikor üreten CD38-pozitif plazma hücrelerinin hedeflenmesi rasyonel bir yaklaşım olup daratumumab bu alanda umut verici sonuçlar göstermiştir [3–5]. Bu bildiride refrakter OİHA'da daratumumab ile sağlanan yanıt ve tedavi sonrası klinik seyir sunulmuştur.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-057** **Referans Numarası: 213**

## YENİ TANI BELİRGİN NÜKLEOLLÜ SPLENİK B HÜCRELİ LENFOMA/LÖSEMİ TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB-KLADRİBİN DENEYİMİ

**Cem İdrisoğlu, Edanur Köse, Gökhan Sami Aydın, Berrin Şenkaya, Emine Gültürk, Eren Arslan Davulcu, Fehmi Hindilerden**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, belirgin nükleollü (SBLPN), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. Hematolenfoid Tümör Sınıflaması'nda yeni tanımlanan, nadir görülen olgun B hücreli neoplazmdır. Hastalık, belirgin nükleollü orta-büyük boy lenfoid hücreler ile karakterize olup, klasik hairy cell lösemi (HCL), hairy cell lösemi varyantı (HCL-V), splenik marjinal zon lenfoması ve B-prolenfositik lösemi (B-PLL) ile morfolojik ve immünfenotipik benzerlikler göstermektedir. CD25, CD103, CD123, TRAP ve BRAF V600E negatifliği ayırıcı tanıda yol gösterici olmakla birlikte, hastalığın klinik özellikleri ve optimal tedavi yaklaşımına ilişkin veriler halen sınırlıdır. Bu olguda agresif klinik bulgularla başvuran ve immünfenotipik özellikleri ile SBLPN tanısı alan bir hastanın klinik ve tedavi seyri sunulmuştur.

**Olgu:** Bilinen ek hastalığı bulunmayan 53 yaşındaki kadın hasta, son dört aydır giderek artan karında dolgunluk hissi ve boyunda fark ettiği şişlikler nedeniyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde inguinal bölgeye kadar uzanan masif splenomegali ile servikal ve aksiller bölgede en büyüğü 3×3 cm olan multipl lenfadenopatiler saptandı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 54.000/mm$^3$, mutlak lenfosit 52.100/mm$^3$, hemoglobin 7,2 g/dL, trombosit 41.000/mm$^3$, LDH 3336 IU/L ve kreatinin 0,6 mg/dL idi. Periferik yaymada çoğunluğu orta-büyük boyutlu, gevşek kromatinli, belirgin tek santral nükleol içeren, saçaklanma göstermeyen atipik lenfoid hücreler izlendi (Fotoğraf 1, 2). Kemik iliği biyopsisinde normal hematopoezi büyük oranda silen, 1-2 belirgin nükleollü proliferatif lenfoid infiltrasyon saptandı. İmmünhistokimyasal incelemede CD19 ve CD20 pozitif; CD5, CD10, CD11c, CD25, CD103, CD123, TRAP, Annexin, SOX11 ve BRAF negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %70-80 olarak değerlendirildi. Bulgular SBLPN ile uyumlu bulundu. Hastaya tümör lizis profilaksisi eşliğinde rituksimab 375 mg/m2 haftalık 8 kurs ve kladribin 0.15 mg/kg/gün 5 gün tedavisi başlandı. Tedavi sırasında grade 2 infüzyon reaksiyonu, grade 2 tümör lizis sendromu ve nötropenik ateş gelişti; destek tedavileri ve G-CSF ile kontrol altına alındı. Beş haftalık rituksimab tedavisi sonunda dalak kostal kavsin 2 cm altına geriledi; lökosit 5600/mm$^3$, mutlak lenfosit 560/mm$^3$, hemoglobin 9,4 g/dL ve trombosit 176.000/mm$^3$ olarak saptandı.

**Tartışma:** SBLPN, tanısında morfolojik değerlendirme ile immünfenotiplemenin birlikte yorumlanmasını gerektiren yeni tanımlanmış bir splenik B hücreli neoplazmdır. DSÖ eski sınıflmasında B-PLL ve HCL-V ayrı bir entite olmaktan çıkarılmış olup DSÖ sınıflamada çoğunlukla SBLPN kategorsinde sınıflanmaktadır. Olgumuzda belirgin nükleollü lenfoid hücreler ile birlikte CD11c, CD25, CD103, CD123, TRAP, Annexin A1 ve BRAF negatifliği tanıyı desteklemiştir. Yaygın lenfadenopati, masif splenomegali, belirgin sitopeniler, yüksek LDH ve %70-80 Ki-67 proliferasyon indeksi agresif biyolojik davranışı düşündürmektedir. B-PLL ve HCL-V için önerilen klasik tedaviler farklı olup SBLPN için standart tedavi henüz belirlenmemiştir. SBLPN için rituksimab temelli pürin analoglar kombinasyon tedavisiyle umut verici sonuçlar bildirmiştir. Olgumuzda rituksimab-kladribin tedavisi ile erken dönemde belirgin klinik ve hematolojik yanıt elde edilmiştir. Bu olgu, SBLPN'nin agresif klinik özelliklerle prezente olabileceğini desteklemekte ve rituksimab-kladribin kombinasyonunun etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

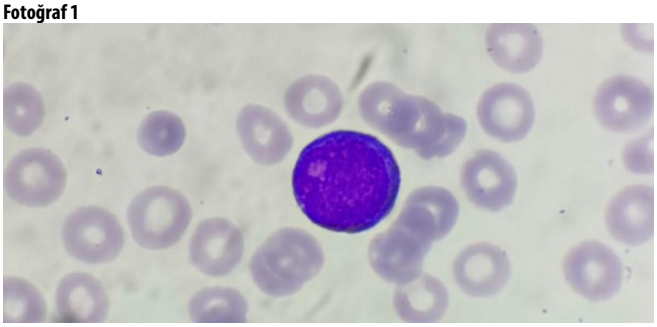
**Giriş:** Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, belirgin nükleollü (SBLPN), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. Hematolenfoid Tümör Sınıflaması'nda yeni tanımlanan, nadir görülen olgun B hücreli neoplazmdır. Hastalık, belirgin nükleollü orta-büyük boy lenfoid hücreler ile karakterize olup, klasik hairy cell lösemi (HCL), hairy cell lösemi varyantı (HCL-V), splenik marjinal zon lenfoması ve B-prolenfositik lösemi (B-PLL) ile morfolojik ve immünfenotipik benzerlikler göstermektedir. CD25, CD103, CD123, TRAP ve BRAF V600E negatifliği ayırıcı tanıda yol gösterici olmakla birlikte, hastalığın klinik özellikleri ve optimal tedavi yaklaşımına ilişkin veriler halen sınırlıdır. Bu olguda agresif klinik bulgularla başvuran ve immünfenotipik özellikleri ile SBLPN tanısı alan bir hastanın klinik ve tedavi seyri sunulmuştur.

**Olgu:** Bilinen ek hastalığı bulunmayan 53 yaşındaki kadın hasta, son dört aydır giderek artan karında dolgunluk hissi ve boyunda fark ettiği şişlikler nedeniyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde inguinal bölgeye kadar uzanan masif splenomegali ile servikal ve aksiller bölgede en büyüğü 3×3 cm olan multipl lenfadenopatiler saptandı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 54.000/mm$^3$, mutlak lenfosit 52.100/mm$^3$, hemoglobin 7,2 g/dL, trombosit 41.000/mm$^3$, LDH 3336 IU/L ve kreatinin 0,6 mg/dL idi. Periferik yaymada çoğunluğu orta-büyük boyutlu, gevşek kromatinli, belirgin tek santral nükleol içeren, saçaklanma göstermeyen atipik lenfoid hücreler izlendi (Resim 1). Kemik iliği biyopsisinde normal hematopoezi büyük oranda silen, 1-2 belirgin nükleollü proliferatif lenfoid infiltrasyon saptandı. İmmünhistokimyasal incelemede CD19 ve CD20 pozitif; CD5, CD10, CD11c, CD25, CD103, CD123, TRAP, Annexin, SOX11 ve BRAF negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %70-80 olarak değerlendirildi. Bulgular SBLPN ile uyumlu bulundu. Hastaya tümör lizis profilaksisi eşliğinde rituksimab 375 mg/m2 haftalık 8 kurs ve kladribin 0.15 mg/kg/gün 5 gün tedavisi başlandı. Tedavi sırasında grade 2 infüzyon reaksiyonu, grade 2 tümör lizis sendromu ve nötropenik ateş gelişti; destek tedavileri ve G-CSF ile kontrol altına alındı. Beş haftalık rituksimab tedavisi sonunda dalak kostal kavsin 2 cm altına geriledi; lökosit 5600/mm$^3$, mutlak lenfosit 560/mm$^3$, hemoglobin 9,4 g/dL ve trombosit 176.000/mm$^3$ olarak saptandı.

**Tartışma:** SBLPN, tanısında morfolojik değerlendirme ile immünfenotiplemenin birlikte yorumlanmasını gerektiren yeni tanımlanmış bir splenik B hücreli neoplazmdır. DSÖ eski sınıflmasında B-PLL ve HCL-V ayrı bir entite olmaktan çıkarılmış olup DSÖ sınıflamada çoğunlukla SBLPN kategorsinde sınıflanmaktadır. Olgumuzda belirgin nükleollü lenfoid hücreler ile birlikte CD11c, CD25, CD103, CD123, TRAP, Annexin A1 ve BRAF negatifliği tanıyı desteklemiştir. Yaygın lenfadenopati, masif splenomegali, belirgin sitopeniler, yüksek LDH ve %70-80 Ki-67 proliferasyon indeksi agresif biyolojik davranışı düşündürmektedir. B-PLL ve HCL-V için önerilen klasik tedaviler farklı olup SBLPN için standart tedavi henüz belirlenmemiştir. SBLPN için rituksimab temelli pürin analoglar kombinasyon tedavisiyle umut verici sonuçlar bildirmiştir. Olgumuzda rituksimab-kladribin tedavisi ile erken dönemde belirgin klinik ve hematolojik yanıt elde edilmiştir. Bu olgu, SBLPN'nin agresif klinik özelliklerle prezente olabileceğini desteklemekte ve rituksimab-kladribin kombinasyonunun etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** sblpn, splenik b hücreli lenfoma/lösemi belirgin nükleollü, hairy cell lösemi

**Fotoğraf 1**



**Fotoğraf 2**



## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-058** **Referans Numarası: 497**

### YOĞUN LOKALİZE AMİLOİD BİRİKİMİ İLE MASKELENEN PULMONER MALT LENFOMASI: IGG-κ MONOTİPİK PLAZMASİTİK FARKLILAŞMA GÖSTEREN NADİR BİR OLGU

Musa Ak[1], Ali Yılmaz Altay[2], Gülçin Yegen[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Bilimdalı

**Giriş ve Amaç:** Pulmoner ekstranodal marjinal zon lenfoması (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması; MALT lenfoma) çoğunlukla yavaş seyirli B hücreli lenfoproliferatif neoplazidir. Plazmasitik farklılaşma görülebilmekle birlikte, yoğun lokalize amiloid birikimi ile birlikteliği nadirdir. Nodüler pulmoner amiloidoz, özellikle lokal lenfoplazmasitik proliferasyonlar ve MALT lenfoma ile ilişkili olabilir. Yaygın amiloid birikimi, altta yatan sınırlı lenfomatöz infiltrasyonu maskeleyerek lezyonun yalnızca pulmoner amiloidoma olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Bu olguda, yoğun lokalize amiloid birikiminin eşlik ettiği pulmoner MALT lenfomasının klinik, radyolojik ve hematopatolojik özellikleri sunulmaktadır.

**Olgu:** Altmış dört yaşında kadın hasta eforla artan nefes darlığı nedeniyle değerlendirildi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer üst lobda 15×10 mm nodüler lezyon saptandı. Altı aylık izlemde lezyon 15×12 mm'ye ulaşırken, PET-BT'de FDG tutulumu SUVmax 1,42'den 2,5'e yükseldi. Başka patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Primer akciğer malignitesi dışlanamadığından video yardımlı torakoskopik sağ üst lob segmentektomisi

ve hiler-mediastinal lenf nodu örneklemesi yapıldı. Histopatolojik incelemede lezyonun büyük bölümünü oluşturan yaygın ekstrasellüler amorf materyal birikimi çevresinde küçük B lenfositlerden oluşan lenfoid infiltrasyon ve belirgin plazmasitik farklılaşma izlendi. Amorf materyal Kongo kırmızısı ile pozitif, serum amiloid A negatifti. Lenfoid hücrelerde CD20 ve BCL2 ekspresyonu izlenirken, CD5, CD10 ve BCL6 negatifti. Plazma hücreleri CD38 ve CD138 pozitif olup IgG ekspresyonu ve kappa hafif zincir kısıtlılığı gösterdi. Cerrahi sınırlar ve örneklenen hiler mediastinal lenf nodları negatifti.

Hematolojik değerlendirmede serum protein elektroforezinde 0,3 g/dL monoklonal bant ve immünfiksasyonda IgG-κ monoklonal protein saptandı. İdrar immünfiksasyonu ve Bence-Jones proteini negatifti; serum serbest hafif zincir oranı normaldi. Kemik iliğinde plazma hücre oranı yaklaşık %3 olup lenfoma veya plazma hücreli neoplazi lehine belirgin infiltrasyon saptanmadı. Kardiyak ve renal değerlendirmelerde sistemik AL amiloidozu destekleyen bulgu görülmedi

**Tartışma:** Nodüler pulmoner amiloidozun lokalize bir form olduğu ve önemli bir bölümünün indolent B-hücreli lenfoproliferatif süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Grogg ve arkadaşlarının serisinde nodüler pulmoner amiloid birikimlerinin büyük bölümünde monoklonal plazma hücreleri gösterilmiş ve amiloid birikiminin çoğunlukla immünoglobulin hafif zinciri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca pulmoner MALT lenfoması ile lokalize amiloid birikiminin birlikteliği daha önce de tanımlanmıştır. Olgumuzda yoğun amiloid birikiminin sınırlı lenfomatöz komponenti maskelemesi, tanısal açıdan dikkat çekicidir. Dokudaki IgG-κ kısıtlı plazma hücre farklılaşması ile serumdaki IgG-κ monoklonal proteinin birlikteliği, lokal klon ile amiloidojenik immünoglobulin arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Bununla birlikte, amiloidin kesin protein tipinin gösterilmesi için kütle spektrometrisine dayalı proteomik analiz gerekmektedir.

**Sonuç:** Kongo kırmızısı pozitif pulmoner nodüllerde yoğun amiloid birikimi saptandığında, özellikle eşlik eden monoklonal plazmasitik farklılaşma veya B-hücreli infiltrasyon varlığında altta yatan pulmoner MALT lenfoması araştırılmalıdır. Lokalize pulmoner amiloidoz ile ilişkili MALT lenfomasının tanınması, sistemik AL amiloidozdan ayrım ve uygun izlem stratejisinin belirlenmesi açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner MALT lenfoması, nodüler pulmoner amiloidoz, lokalize amiloidoz, plazmasitik farklılaşma, monoklonal gammopati, IgG-kappa

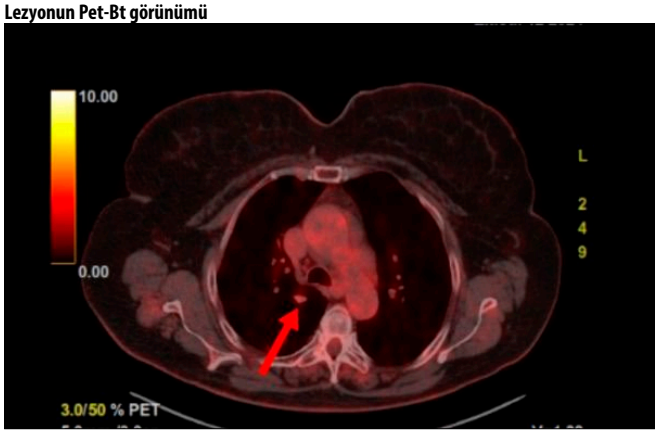
**Kaynaklar**

Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, Theis JD, Dogan A. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. Am J Surg Pathol. 2013;37(3):406-412. doi:10.1097/PAS.0b013e318272fe19.

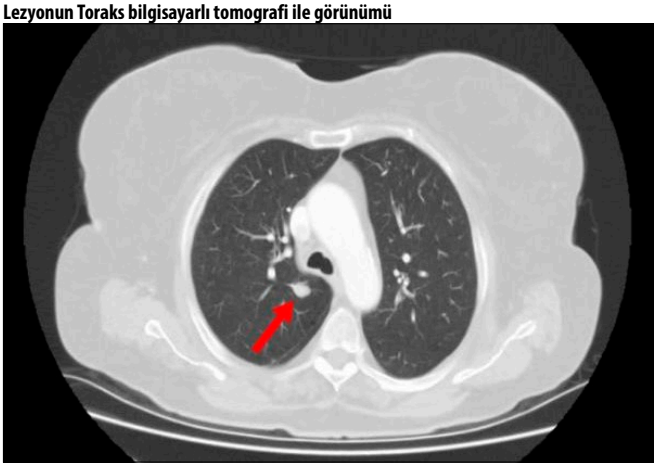
Lim JK, Lacy MQ, Kurtin PJ, Kyle RA, Gertz MA. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. J Clin Pathol. 2001;54(8):642-646. doi:10.1136/jcp.54.8.642.

Nodular pulmonary amyloidosis presenting as a localized manifestation of lymphoproliferative disease: A three-case series. Respir Med Case Rep. 2025;doi:10.1016/j.rmcr.2025.102353.

**Lezyonun Pet-Bt görünümü**




**Lezyonun Toraks bilgisayarlı tomografi ile görünümü**



## Pediatrik Akut Lösemiler

**P-059** **Referans Numarası: 179**

### PEDİATRİK AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA İMPLANTE EDİLEBİLİR VENÖZ PORTLARIN KULLANIM SÜRESİ, PREMATÜR ÇIKARILMA NEDENLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Mustafa Özay[1], Zafer Bıçakcı[1], Şeyda Korkmaz[1]

[1]Erzurum Atatürk Üniverstesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Çocukluk çağı akut lösemilerinin tedavisinde tekrarlayan ve uzun süreli intravenöz uygulamalar güvenilir bir damar yolu gerektirmektedir. Tam implante edilebilir santral venöz portlar tedavi sürecini kolaylaştırmakla birlikte enfeksiyöz ve mekanik komplikasyonlar nedeniyle planlanandan önce çıkarılabilmektedir. Bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut miyeloid lösemi (AML) tanılı çocuklarda port kullanım sürelerinin, çıkarılma nedenlerinin ve prematür çıkarılmayla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Bireyler ve Yöntem:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 1 Ocak 2021–31 Aralık 2025 tarihleri arasında ALL veya AML tanısıyla takip ve tedavi edilen ve santral venöz port takılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, lösemi türü, port takılma ve çıkarılma tarihleri ile çıkarılma nedenleri kaydedildi. Kateter gereksiniminin sona ermesinden sonra yapılan işlemler "planlı çıkarılma"; kateter gereksinimi devam ederken enfeksiyöz veya mekanik nedenlerle yapılan işlemler ise "prematür çıkarılma" olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher kesin testiyle, sürekli değişkenler dağılım özelliklerine uygun parametrik veya parametrik olmayan testlerle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi. Çalışmanın etik kurul onay bilgisi bildiri sistemine eklenmelidir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 112 hastanın 50'si (%44,6) kızdı ve ortanca yaş 10,2 yıl (dağılım: 0,5–18 yıl) idi. Hastaların 88'i (%78,6) ALL, 24'ü (%21,4) AML tanılıydı. Portlar 88 hastada (%78,6) planlanan kullanım süresinin tamamlanması ve kateter gereksiniminin kalmaması nedeniyle, 24 hastada (%21,4) ise kateter gereksinimi devam ederken gelişen komplikasyonlar nedeniyle çıkarılmıştı. Prematür çıkarılan 24 portun 19'unda (%79,2) kültür-pozitif sepsis, dördünde (%16,7) kültür-negatif sepsis ve birinde (%4,2) mekanik komplikasyon saptandı. Planlı çıkarılan portların ortalama kullanım süresi 16,9 ay, maksimum kullanım süresi 24 aydı. Ortalama kateter kullanım süresi kültür-pozitif sepsis grubunda 3,5 ay, kültür-negatif sepsis grubunda 18,2 ay olup kültür-pozitif grupta anlamlı olarak daha kısaydı (p<0,001). İki grup arasındaki ortalama kullanım süresi farkı 14,7 aydı. Mekanik komplikasyon gelişen tek hastada port üçüncü ayda çıkarılmıştı. Kateter kullanım süresi ile cinsiyet veya lösemi türü arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her ikisi için p>0,05). Kültür-pozitif sepsis nedeniyle prematür çıkarılma 1–5 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha sıktı (p=0,004).

**Sonuç:** Pediatrik ALL ve AML hastalarında portların yaklaşık beşte biri kateter gereksinimi devam ederken komplikasyon nedeniyle çıkarılmıştır. Prematür çıkarılmanın en sık nedeni kültür-pozitif sepsis olup bu durum

daha kısa kateter kullanım süresiyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle küçük yaş grubunda standart port bakım paketlerinin uygulanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi ve bakım uygulamalarının düzenli olarak denetlenmesi prematür kateter kayıplarının azaltılmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik akut lösemi; tam implante edilebilir venöz port; kateter ilişkili enfeksiyon; kateter kullanım süresi; prematür kateter çıkarılması

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-060** **Referans Numarası: 621**

### AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDAN ALINAN KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON ÖRNEKLERİNDE MONOSİT, MAKROFAJ VE BLASTLARDA CD47–SIRPα İMMÜN KONTROL NOKTASININ ARAŞTIRILMASI

Rabia Tığlı Tığlı[3,4], Abdullah Demir[3,4], Meral Uluköylü Mengüç[2,5], Figen Atalay[5,2], Elif Birtaş Ateşoğlu[5,2], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1,4]

[1]Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji, İstanbul
[2]Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji, İstanbul
[3]Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Bölümü, İstanbul
[4]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul
[5]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul

**Giriş ve Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML), hızlı ilerleyen ve özellikle erişkinlerde önemli hastalık yükü ve mortaliteye yol açan agresif bir hematolojik malignitedir [1,2]. Tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen nüks ve tedavi direnci klinik sonuçları sınırlamaktadır [2]. Bu nedenle tümör hücreleri ile immün mikroçevre arasındaki etkileşimlerin ve yeni immün hedeflerin araştırılması önemlidir. CD47–SIRPα ekseni, tümör hücrelerinin makrofaj aracılı fagositozdan kaçışında rol oynayan önemli bir immün kontrol noktasıdır. CD47'nin SIRPα ile etkileşimi, "beni yeme" sinyali oluşturarak fagositozu baskılar [3–6]. AML hücrelerinde CD47 ekspresyonunun hastalık seyriyle ilişkili olduğu ve tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir [7]. Bu çalışmada AML kemik iliği aspirasyon örneklerinde CD47–SIRPα ekseninin blast, monosit ve makrofajlar üzerindeki fenotipik özelliklerinin ve CD47 ekspresyonunun AML immünofenotipi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu İhtisas Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı (2024-KAEK-21/1133) alınmış ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Aynı zamanda bu çalışma TÜBİTAK 1002-A (125S726) tarafından desteklenmiştir. Tanı anındaki 25 AML hastasının kemik iliği aspirasyon örnekleri incelenmiştir. Hastalar blast CD47 ortanca MFI değerine göre $CD47^{yüksek}$ (n=13) ve $CD47^{düşük}$ (n=12) olarak sınıflandırılmıştır. DxFLEX 13-kanallı akan hücre ölçer ve CytExpert yazılımı kullanılmış; CD13, CD14, CD15, CD16, CD33, CD34, CD36, CD38, CD47, CD56, CD63, CD117, CD163, HLA-DR, CD47 ve SIRPα belirteçleri değerlendirilmiştir. Hücre canlılığı 7-AAD ile belirlenmiş, tekil hücre kapıları oluşturularak blast, monosit, T ve B hücreleri analiz edilmiştir. MFI'nin nicel karşılığı için SPHERO™ Rainbow 8-Peak partikülleri ile MESF dönüşümü yapılmıştır. Gruplar Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, çoklu karşılaştırmalar BH-FDR ile düzeltilmiştir ($q<0,05$). Etki büyüklüğü rank-biserial korelasyon, ilişkiler Spearman korelasyonu ile değerlendirilmiş; ayrıca hiyerarşik kümeleme, PCA ve UMAP analizleri uygulanmıştır.

**Bulgular:** $CD47^{yüksek}$ grupta blast CD47 MFI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Monosit SIRPα MFI'sinde gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,532$).PCA'da PC1 varyansın %35,9'unu, PC2 %22,5'ini açıklamış ve toplam açıklanan varyans %58,4 olmuştur. $CD47^{yüksek}$ ve $CD47^{düşük}$ grupların PC1 yönünde ayrışma eğilimi görülmüştür.CD13, CD15, CD16, CD33, CD36, CD56 ve CD117'nin MFI ve MESF değerlerinde FDR sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır. CD56 için düzeltilmemiş farklılık eğilimi gözlenmiştir ($p=0,053$). $CD34^{+}$ ve $CD34^{-}$ blastlarda $CD33^{+}CD56^{+}$ hücrelerde bazı düzeltilmemiş farklılıklar görülmüş, ancak FDR sonrası anlamlılık korunmamıştır. CD38 ve HLA-DR analizlerinde anlamlı fark ve UMAP'te belirgin ayrışma saptanmamıştır. Blast CD47 MFI ile toplam blast yükü arasında güçlü pozitif korelasyon ($\rho=+0,799$), $CD14^{+}CD163^{+}$ monosit oranı ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($\rho=+0,448$) bulunmuştur. 75 monosit karşılaştırması içinde BH-FDR sonrası anlamlılığını koruyan tek bulgu $CD14^{+}CD163^{+}$ monositlerde CD47 MFI'si olmuştur ($p=0,0003$; $q=0,033$; $r=0,95$) ve bu alt grupta CD47 ekspresyonu $CD47^{yüksek}$ grupta daha yüksek bulunmuştur. B hücrelerinde CD19, CD22 ve CD24 açısından FDR sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($q\geq0,53$). Buna karşılık $CD2^{neg}$ T hücrelerinde güçlü negatif ilişkiler görülmüştür: $CD2^{neg}CD3^{+}$ ($q=0,003$; $r=-0,949$), $CD2^{neg}CD8^{+}$ ($q=0,007$; $r=-0,859$) ve $CD2^{neg}CD4^{+}$ ($q=0,014$; $r=-0,806$).

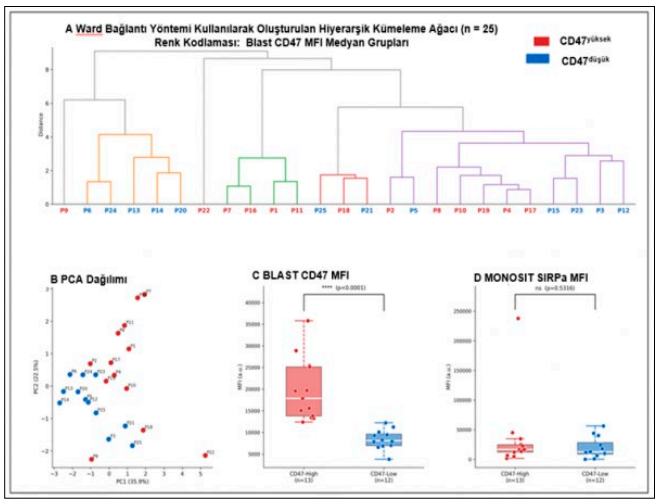
**Tartışma:** Bulgular, yüksek blast CD47 ekspresyonunun yalnızca fagositozdan kaçışla sınırlı olmayıp immün mikroçevrede fenotipik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Blast CD47 ekspresyonu artarken monosit SIRPα'nın değişmemesi, CD47 artışının eksendeki fenotipik farklılıkların önemli bir bileşeni olabileceğine işaret etmektedir [4,5]. CD14+CD163+ monositlerde CD47 MFI'sinin FDR sonrası anlamlı kalması, CD47 ile CD163+ miyeloid hücre fenotipi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. CD163, M2-benzeri makrofaj fenotipiyle ilişkilidir [8]; ancak işlevsel deneyler bulunmadığından bu bulgu doğrudan makrofaj polarizasyonu veya fagositik işlev değişikliği olarak yorumlanamaz. CD34+ ve CD34– blastlarda CD33+CD56+ ko-ekspresyon yoğunluğunda CD47yüksek grupta artış gözlenmiştir. MFI düzeyindeki değişiklik, hücresel fenotip ve davranışın modülasyonu ile ilişkili olabilir. CD56 ve CD47 birlikteliği, lösemik hücrelerin kemik iliği mikroçevresinden göç ve invazyon potansiyeli açısından araştırılması gereken bir ilişkiye işaret etmektedir. CD47yüksek grupta CD2neg T hücrelerinde azalma ve güçlü negatif ilişkiler saptanması, CD47 ekspresyonunun lenfoid kompartımanla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu bulguların mekanistik olarak immün tükenmişlik veya lenfoid olgunlaşma bozukluğuna işaret etmekte ancak bu şeklinde yorumlanabilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.

**Sonuç ve Geleceğe Yönelik Çalışmalar:** AML kemik iliği örneklerinde yüksek blast CD47 ekspresyonu; $CD14^{+}CD163^{+}$ monositlerde artmış CD47 ekspresyonu, blast yükü ile güçlü pozitif korelasyon ve belirli T hücresi alt popülasyonlarındaki farklılıklarla ilişkili bulunmuştur. Monosit SIRPα ekspresyonunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır.Çalışmanın temel kısıtlılıkları sınırlı örneklem ve 13-kanallı panel kullanımı ile immünofenotipik bulguların işlevsel olarak doğrulanmamış olmasıdır. Gelecekte daha geniş kohortlarda CD47–SIRPα ekseninin diğer immün kontrol noktalarıyla birlikte incelenmesi; $CD47^{yüksek}$ blastların makrofajlarla kültür ve fagositoz deneylerinde değerlendirilmesi; $CD33^{+}CD56^{+}CD47^{+}$ fenotipinin minimal rezidüel hastalık ve klinik sonuçlarla ilişkisinin araştırılması ve $CD2^{-}$ T hücrelerinin tek hücre RNA dizileme e T hücre reseptörü analizi gibi çalışmalarla karakterize edilmesi gerekmektedir.

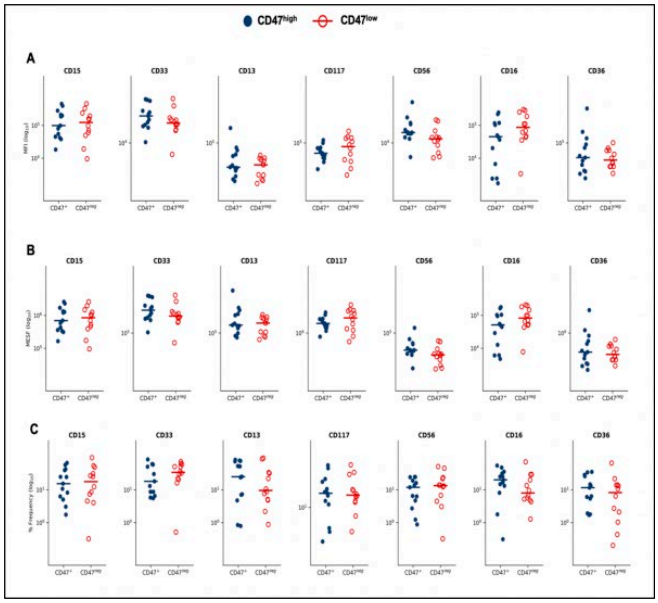
**Anahtar kelimeler:** CD47, SIRPalfa, akut myeloid lösemi, immün kontrol noktaları, immünfenotipleme

**Kaynaklar**

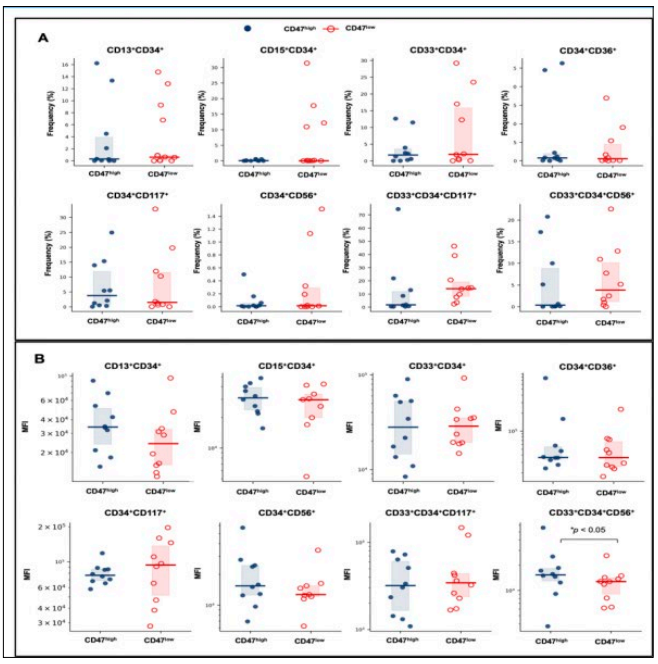
1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Lancet. 2018;392:593–606.
2] Liu J, Jiang P, Lu Z, et al. Exp Hematol Oncol. 2024;13:12.
3] Eladl E, Tremblay-LeMay R, Rastgoo N, et al. J Hematol Oncol. 2020;13:96.
4] Huang CY, Ye ZH, Huang MY, et al. Transl Oncol. 2020;13:100862.
5] Logtenberg MEW, Scheeren FA, Schumacher TN. Immunity. 2020;52:742–752.
6] Zhao XW, van Beek EM, Schornagel K, et al. PNAS. 2011;108:18342–18347.
7] Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. PNAS. 2012;109:6662–6667.
8] Xu S, Li X, Zhang J, Chen J. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141:1859–1870.
9] Takimoto CH, Chao MP, Gibbs C, et al. Ann Oncol. 2019;30:486–489.
10] Ha B, Lv Z, Bian Z, et al. PLoS ONE. 2013;8:eXXXX.
11] Tseng D, Volkmer JP, Willingham SB, et al. PNAS. 2013;110:11103–11108.
12] Zhang M, Hutter G, Kahn SA, et al. PLoS ONE. 2016;11:eXXXX.



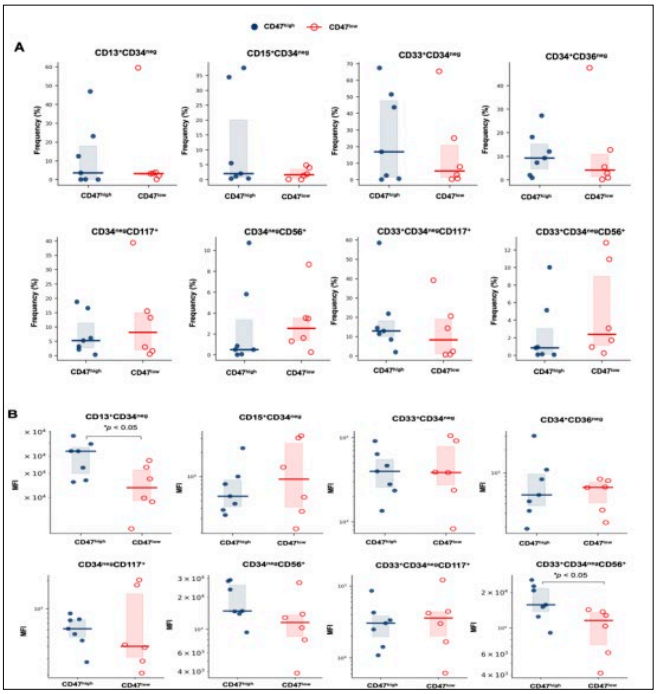

**Şekil 1.** CD47yüksek ve CD47düşük AML hasta gruplarında (n=25) hiyerarşik kümeleme, PCA dağılımı, blast CD47 MFI ve monositik SIRPα MFI karşılaştırmaları. A. Blast hücrelerinin Ward bağlantı yöntemi ile hiyerarşik kümelenmesi. B. PCA analizi; PC1 (%35,9) ve PC2 (%22,5) birlikte toplam varyansın %58,4'ünü açıklamaktadır. CD47yüksek hastalar pozitif PC1, CD47düşük hastalar ise negatif PC1 yönünde kümelenme eğilimi göstermiştir. C. Blast CD47 MFI, CD47^yüksek grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve gruplandırmayı doğrulamıştır ($p<0,0001$). D. Monositik SIRPα MFI gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,532$). Bu bulgu, blastlardaki yüksek CD47 ekspresyonuna monositlerde orantılı bir SIRPα artışının eşlik etmediğini göstermektedir.



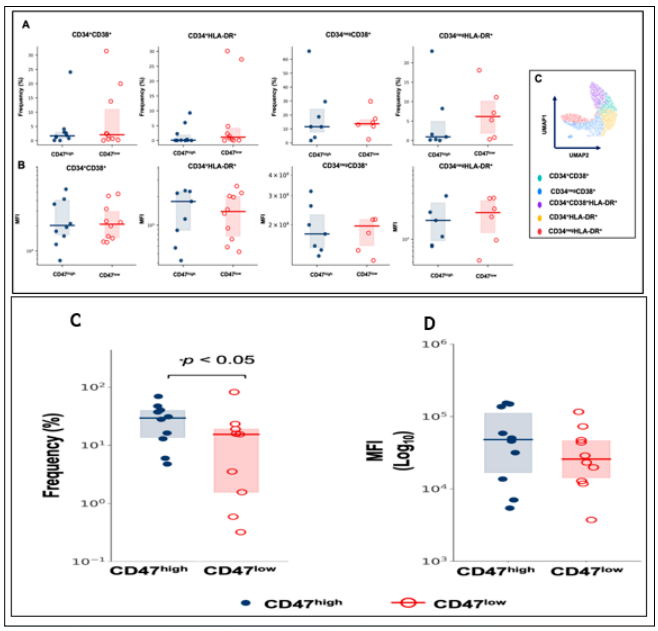

**Şekil 2.** CD47yüksek ve CD47düşük blast popülasyonlarında AML ile ilişkili yüzey belirteçlerinin immünfenotipleme sonuçları. CD13, CD15, CD16, CD33, CD36, CD56 ve CD117 ekspresyonları çok parametreli akım sitometrisi ile değerlendirilmiştir. (A) MFI, (B) MESF ve (C) CD45$^+$ kemik iliği lökositleri içindeki belirteç frekansları (%) gösterilmektedir. Gruplar iki yönlü Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, yatay çizgiler medyan değerleri göstermektedir. Veriler $log_{10}$ ölçeğinde sunulmuştur.



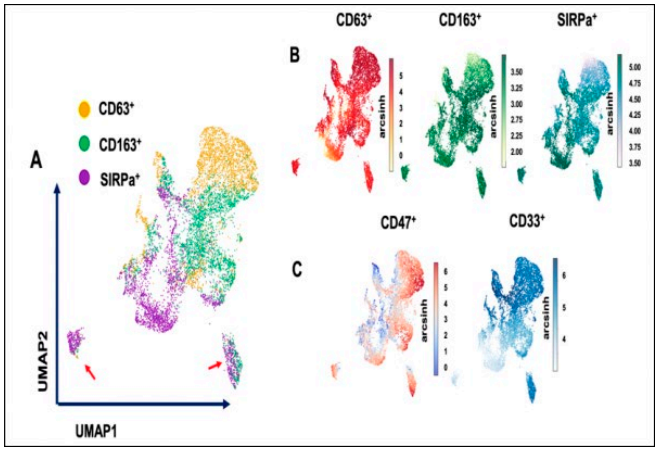

**Şekil 3.** CD47yüksek ve CD47düşük popülasyonlardaki CD34$^+$ blastların immünfenotipleme sonuçları.AML hastalarının kemik iliği örneklerinde CD13, CD15, CD16, CD33, CD36, CD56 ve CD117 ekspresyonları çok parametreli akım sitometrisi ile değerlendirilmiştir. (A) CD34$^+$ blastlar içerisindeki belirteç frekansları (%) ve (B) MFI değerleri gösterilmektedir. Gruplar iki yönlü Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, çoklu karşılaştırmalar Benjamini–Hochberg-FDR yöntemi ile düzeltilmiştir. Etki büyüklükleri sıra-biseriyel korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.




**Şekil 4.** CD47yüksek ve CD47düşük popülasyonlardaki CD34$^-$ blastların immünfenotipleme sonuçları. AML hastalarının kemik iliği örneklerinde CD13, CD15, CD16, CD33, CD36, CD56 ve CD117 ekspresyonları çok parametreli akım sitometrisi ile değerlendirilmiştir. (A) CD34$^-$ blastlar içerisindeki belirteç frekansları (%) ve (B) MFI değerleri gösterilmektedir. Gruplar iki yönlü Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, çoklu karşılaştırmalar Benjamini–Hochberg-FDR yöntemi ile düzeltilmiştir. Etki büyüklükleri sıra-biseriyel korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.




**Şekil 5.** CD47yüksek ve CD47düşük AML blastlarında HLA-DR ve CD38 ekspresyon profilleri, UMAP analizi ve CD14$^{+}$CD163$^{+}$ monositlerin immünofenotipleme sonuçları.AML hastalarının kemik iliği örneklerinde HLA-DR ve CD38 ekspresyon paternleri akım sitometrisi ile değerlendirilmiştir. (A) CD34$^{+}$CD38$^{+}$, CD34$^{+}$HLA-DR$^{+}$, CD34$^{-}$CD38$^{+}$ ve CD34$^{-}$HLA-DR$^{+}$ popülasyonlarının hücresel oranları (%) ve (B) MFI değerleri gösterilmektedir. (C) Blast alt popülasyonlarının fenotipik dağılımını gösteren iki boyutlu UMAP grafiği sunulmuştur. Gruplar iki yönlü Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, etki büyüklükleri sıra-biseriyel korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.(D) CD47yüksek ve CD47düşük AML blast gruplarında CD14$^{+}$CD163$^{+}$ monositlerin hücresel oranları (%) ve (E) MFI değerleri gösterilmektedir. Gruplar iki yönlü Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, etki büyüklükleri sıra-biseriyel korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.




**Şekil 6.** AML'de kemik iliği monosit alt popülasyonlarının yüksek boyutlu UMAP analizi ve yoğunluk tabanlı profillemesi.Kemik iliği monositlerine ait yüksek boyutlu akım sitometrisi verileri (n=22 hasta, 43.315 hücre) analiz edilmiştir. (A) CD63, CD163 ve SIRPα ekspresyonlarına göre monosit alt popülasyonlarının topolojik dağılımı. (B) SIRPα$^{+}$, CD163$^{+}$ ve CD63$^{+}$ kompartımanlarının yoğunluk ve topolojik yakınlığını gösteren UMAP haritaları. (C) Monositik topolojik dağılım boyunca CD33 ve CD47 ekspresyonlarının yoğunluğu ve heterojenitesi.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

### P-061 Referans Numarası: 279

### CİDDİ KARACİĞER DİSFONKSİYONU İLE BAŞVURAN HODGKİN LENFOMA HASTASINDA GEMSİTABİN "KÖPRÜ" TEDAVİSİ VE TAM YANIT: OLGU SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1]

[1]*Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Klasik Hodgkin Lenfoma (HL) vakalarında karaciğer tutulumu başlangıçta %5-8 oranında görülmekte olup, hafif disfonksiyondan akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen bir spektrumda seyredebilir. Karaciğer tutulumu kötü prognoz göstergesidir ve standart tedavi olan ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) protokolündeki antrasiklin ve vinka alkaloidlerinin karaciğerden metabolize olması nedeniyle tedavi yönetimini zorlaştırır. Bu tip vakalarda karaciğer fonksiyonları düzelene kadar "köprü" tedavisi stratejileri hayati önem taşır.

**Olgu Sunumu:** Altmış yaşında kadın hasta; ateş, gece terlemesi, iki ayda altı kilogram kayıp ve skleral ikter şikayetleriyle başvurdu. Laboratuvar incelemesinde total bilirubin 6.5 mg/dL (direkt: 6.4), AST: 157 U/L, ALT: 471 U/L, ALP: 974 U/L, GGT: 592 U/L, LDH: 279 U/L, albumin 38 g/L ve kalsiyum 12.6 mg/dL saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin 8.9 g/dL, lökosit 3.400/µL (lenfosit: 530/µL) ve trombosit 160.000/µL olarak belirlendi. MR kolanjiyografide obstrüktif patoloji saptanmadı. PET/CT görüntülemesinde; mediastinal (SUVmax: 11.0), parakardiyak ve retrokrural alanlarda hipermetabolik lenf nodları ile batın içinde periportal ve iliak istasyonlarda konglomere lenf nodları (SUVmax: 26.5) izlendi. Karaciğerin her iki lobunda (SUVmax: 5.9) ve dalakta (SUVmax: 8.4) yaygın tutulum saptandı. Kemik iliğinde de minimal FDG tutulumu (SUVmax: 1.9) mevcuttu. Aksiller lenf nodu biyopsisi ile "Mix Sellüler Tip Klasik Hodgkin Lenfoma" tanısı konulan hasta Evre IVB olarak değerlendirildi.

Ciddi hiperbilirubinemi nedeniyle ABVD protokolü başlanamayan hastaya, gemsitabin 600 mg/m2 (1 doz) ve 60 mg/gün metilprednizolon köprü tedavisi olarak uygulandı. Tedavinin 10. gününde total bilirubin 2.4 mg/dL seviyesine geriledi; transaminazlarda belirgin düzelme izlendi (AST: 36, ALT: 126). Bu iyileşme sonrası hastaya tam doz ABVD protokolü başlandı. ABVD 1b kürü öncesinde bilirubin seviyeleri tamamen normalleşti (T. Bilirubin: 0.7 mg/dL). İki kür ABVD sonrası yapılan ara PET/CT'de tam metabolik remisyon saptandı. Hasta, tedaviyi 6 kür ABVD'ye tamamlayarak takibe alındı.

**Tartışma:** HL'de ciddi karaciğer yetmezliği varlığında sitotoksik tedavi seçimi oldukça sınırlıdır. Gemsitabin, karaciğer veya böbrek disfonksiyonu olan hastalarda bilirubin veya kreatinin seviyelerinden bağımsız olarak doz ayarlaması gerektirmeksizin güvenle kullanılabilen bir ajandır. Literatürde, bilirubin düzeyi 9.22 mg/dL'ye ulaşan benzer bir HL vakasında gemsitabinin karaciğer fonksiyonlarını hızla düzelterek hastayı standart ABVD tedavisine hazırladığı bildirilmiştir. Bu vakada da gemsitabin, hiperbilirubinemi tablosunu hızla gerileterek hastanın potansiyel hepatotoksik etkileri olan standart kemoterapiyi tam doz almasına olanak sağlamıştır. Ayrıca PET/CT, biyopsinin riskli olduğu karaciğer tutulumu vakalarında tanıyı desteklemek ve tedavi yanıtını izlemek için kritik bir araçtır.

**Sonuç:** Ciddi karaciğer disfonksiyonu ile prezente olan HL vakalarında gemsitabin, düşük toksisite profili ve yüksek etkinliği ile başarılı bir köprü tedavisi seçeneğidir. Hastamızda gözlenen hızlı biyokimyasal düzelme ve ardından gelen tam remisyon, bu stratejinin tedavi edici rejimlere geçişteki başarısını kanıtlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Karaciğer Yetmezliği, Gemsitabin, Köprü Tedavisi, Tam Yanıt

## Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

### P-062 Referans Numarası: 250

### GEZİ ÖYKÜSÜNDEN SITMA, TEDAVİ ÖYKÜSÜNDEN HEMOLİZ TANISINA; BİR PLASMODİUM OLGUSU

Seraz Ali Çiçek[1], Edip Süha Gürpınar[1], Mehmet Dağtekin[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[3], Naci Şenkal[1], Murat Köse[1], Celalettin Küçük[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul*
[2]*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*
[3]*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

**Giriş:** Sıtma, vektörü *Anofel* cinsi sivrisinekler (Resim 1) olan, *Plasmodium* parazitinin sebep olduğu tropik-subtropik bölgelerde endemik görülen bir hastalıktır. WHO verilerine göre 265 milyon kişi sıtmayla enfektedir: Endemik sıtma bölgelerinde tekrarlayan sıtma enfeksiyonları, erişkin popülasyonda kısmen immüniteye yol açmaktadır. Sıtma geçirmemiş 0-5 yaş arası çocuklar ve turistlerde sıtma daha ağır seyredebilmektedir.

**Amaç:** Yüksek ateş ve sıtma endemik bölgesinden dönüş öyküsü ile sıtma tanısı konulan ve artesunat tedavisi altında gecikmiş hemolitik reaksiyon saptanan olgu sunuldu.

**Olgu:** 26 yaş, erkek. Ateş, üşüme, titreme ve idrar renginde koyulaşma nedeniyle değerlendirildi. Tanzanya gezisinden 2 gün önce döndüğü

öğrenildi. Solukluk, ikter, splenomegali, taşikardi ve nabız basıncı yüksekliği mevcuttu. Trombositopeni (27.000/µL); serum LDH (583U/L) ve total/direkt bilirubin (5.72/2.55mg/dL) yüksekliği saptandı. Sıtma ön tanısı ile periferik kan yayması ve kalın yayma yapıldı: *Plasmodium falciparum* ring formu izlendi (Resim 2). Sıtma Savaş Dairesi Başkanlığı'na kan numunesi gönderildi. Parazitemi %40 oranındaydı. *Plasmodium falciparum* antijeni pozitif saptandı. Ağır sıtma tanısıyla ilk 24 saat içinde 4–6 saatte bir olmak üzere hipoglisemi, metabolik ve laktik asidoz yönünde kan gazı, akut böbrek hasarı riski nedeniyle saatlik idrar çıkışı izlemi başlandı. Dekstroz içeren sıvı uygulandı.

İntravenöz artesunat 2.4 mg/kg, 0., 12., 24. saatlerde uygulandı; sonrasında 3 gün oral artemeter-lumafentrin verildi. Tedavinin 2., 5. ve 8.gününde parazit yükü kontrolü %0 olarak sonuçlandı.

Tedavinin 9. günü şiddetli baş ağrısı gelişti. Ağır hemolitik anemi (Hemoglobin: 6.7gr/dl) saptandı. Periferik yaymada trofozoit yoktu, ancak Plasmodium hızlı antijen testi hâlen pozitifti. Sıtma nüksü ya da post-artesunat gecikmiş hemoliz düşünüldü. Folat desteği yapıldı. Yeniden artesunat yükleme yapılıp idameye geçildi. Hastanın kliniği düzeldi, takip planıyla taburculuğu yapıldı.

**Tartışma:** Post-artesunat gecikmiş hemoliz, tedaviden 7–30 gün sonra Artesunat'ın eritrosit içindeki paraziti hızla eradike etmesini takiben, dalağın enfekte eritrositlerden ölü parazitleri uzaklaştırması ile dolaşıma yeniden geçen ancak yaşam süresi kısalmış eritrositlerin ekstravasküler yıkımına bağlı gelişen bir komplikasyondur. Tedavi esas olarak destekleyicidir; gerektiğinde eritrosit transfüzyonu uygulanır ve hastaların en az dört hafta süreyle hemoglobin ve hemoliz belirteçleri açısından izlenmesi önerilir.

**Anahtar kelimeler:** Artesunat, hemoliz, Plasmodium falciparum, sıtma

**Kaynaklar**

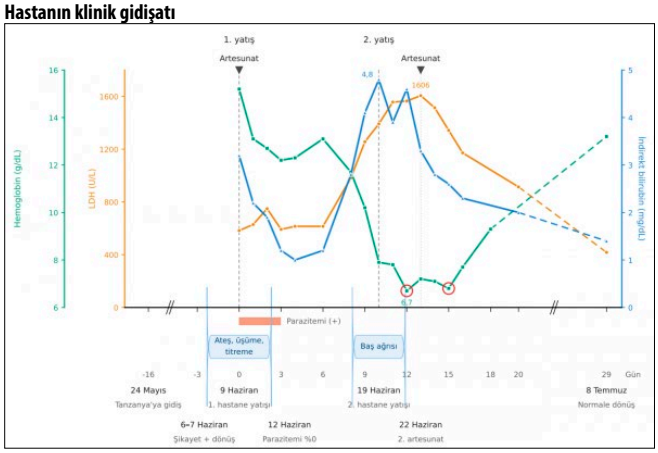
1-Mischlinger J, Rönnberg C, Álvarez-Martínez MJ, et al. Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: a Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers. Clin Microbiol Rev. 2020;33(2):e00104-19. Published 2020 Mar 11. doi:10.1128/CMR.00104-19

2-World Health Organisation, World malaria report 2025, Addressing the threat of antimalarial drug resistance

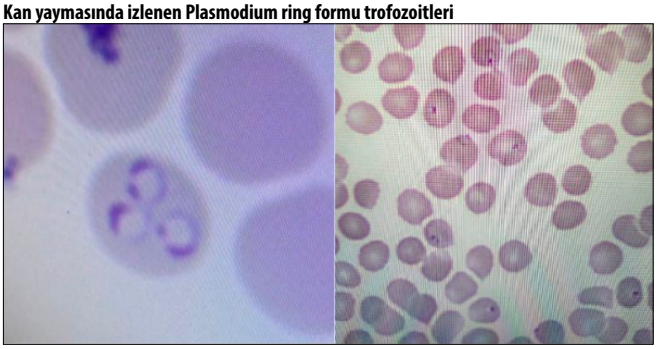
**Anofel cinsi sivrisinek**



**Hastanın klinik gidişatı**




**Kan yaymasında izlenen Plasmodium ring formu trofozoitleri**



**Dünya Sağlık Örgütü 2024 verilerine göre sıtma bulaşı olan ülkeler**




## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-063** **Referans Numarası: 386**

### HIZLI İLERLEYEN ÇOKLU ÜLSERATİF NODÜLLERLE PREZENTE OLAN PRİMER KUTANÖZ ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Aslı Odabaşı Giden[1]

[1]Ordu Devlet Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pkABHL), CD30-pozitif kutanöz T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan nadir bir T hücreli lenfoma alt tipidir [1,2]. Hastalık sıklıkla hızla büyüyen, eritemli ve zaman zaman ülserasyon gösteren soliter veya lokalize nodüler lezyonlarla ortaya çıkar. Klinik görünümü agresif bir maligniteyi düşündürebilmesine rağmen, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomadan farklı olarak genellikle indolan seyirli ve iyi prognozludur [1,2]. Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomanın sekonder deri tutulumu, lenfomatoid papüloz ve diğer kutanöz lenfoproliferatif hastalıklarla klinik ve histopatolojik örtüşme gösterebilmesi nedeniyle tanıda klinikopatolojik korelasyon ve sistemik evreleme önem taşımaktadır [1,2]. Lokalize hastalıkta cerrahi eksizyon veya radyoterapi etkili birinci basamak tedavi seçenekleridir [3].

Bu bildiride, kısa süre içerisinde hızla ilerleyen çok sayıda ülseratif nodülle prezente olan, sistemik evreleme sonucunda ekstrakutanöz tutulumu dışlanan ve lokal radyoterapi ile kalıcı tam klinik yanıt elde edilen bir pkABHL olgusunun sunulması amaçlandı.

**Olgu:** Elli yaşında erkek hasta, sağ üst kol lateral yüzünde yaklaşık bir ay içerisinde hızla büyüyen ağrısız deri lezyonları nedeniyle hematoloji bölümüne başvurdu. Lezyonların öncesinde travma veya lokal enfeksiyon öyküsü bulunmadığı, kısa süre içerisinde hem boyutlarının hem de sayılarının arttığı öğrenildi. Hastada ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı gibi B semptomları yoktu. Özgeçmişinde hematolojik malignite, kronik dermatolojik hastalık veya immün yetmezlik öyküsü bulunmuyordu.

Fizik muayenede sağ üst kol lateral yüzünde değişen büyüklüklerde, sert ve eritemli 7–8 adet nodüler lezyon izlendi. Lezyonların bir kısmında yüzeyel ülserasyon mevcuttu ve en büyük lezyon yaklaşık 3×2 cm boyutundaydı. Servikal, supraklaviküler, aksiller ve inguinal bölgelerde palpabl lenfadenopati saptanmadı. Hepatosplenomegali yoktu ve diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Başlangıç laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve laktat dehidrogenaz düzeyi normal sınırlardaydı. Sistemik lenfomayı düşündürecek ek laboratuvar bulgusu saptanmadı.

En büyük kutanöz lezyondan eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede dermisi diffüz olarak infiltre eden; geniş eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik büyük lenfoid hücreler, düzensiz/at nalı şeklinde nükleuslar, belirgin nükleoller ve sık mitotik figürler izlendi. Epidermotropizm saptanmadı. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerde CD30 ve CD3 yaygın ve güçlü pozitif, CD20 ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif olarak değerlendirildi. Klinik, histopatolojik ve immünofenotipik bulgular primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu.

Sistemik hastalığın dışlanması amacıyla yapılan florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT) incelemesinde artmış FDG tutulumu yalnızca sağ üst koldaki kutanöz lezyonlarla sınırlıydı. Lenf nodu, kemik iliği veya visseral organ tutulumu saptanmadı. Klinik, histopatolojik, immünofenotipik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek hastalık lokalize pkABHL olarak kabul edildi.

Olgu multidisipliner lenfoma konseyinde değerlendirildi. Lokalize/gruplanmış pkABHL lezyonlarında radyoterapinin etkili bir lokal tedavi seçeneği olması nedeniyle [3] tutulu alan radyoterapisi planlandı. Toplam 30 Gy doz 15 fraksiyonda uygulandı. Tedavi sırasında kesinti veya belirgin tedavi ilişkili toksisite gelişmedi.

Tedavi sonrası ilk değerlendirmede tüm kutanöz lezyonlarda ve ülserasyonlarda tam regresyon gözlendi ve tam klinik yanıt elde edildi. Hasta 18 ay boyunca klinik olarak takip edildi. İzlem süresince lokal nüks, yeni kutanöz lezyon veya ekstrakutanöz hastalık gelişmedi.

**Tartışma ve Sonuç:** Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma, morfolojik olarak büyük anaplastik hücreler ve güçlü CD30 ekspresyonu ile karakterize, sistemik ALCL'den klinik ve biyolojik olarak farklı bir kutanöz T hücreli lenfoproliferatif hastalıktır [1,2]. Hastalığın dikkat çekici özelliklerinden biri, genellikle iyi prognozlu olmasına rağmen lezyonların kısa sürede büyüyebilmesi ve ülserasyon geliştirebilmesi nedeniyle klinik olarak agresif bir malignite görünümü oluşturabilmesidir [2].

Olgumuzda yalnızca bir ay içerisinde sayısı ve boyutları artan 7–8 nodüler lezyonun bulunması ve bazı lezyonlarda ülserasyon gelişmesi klinik olarak agresif bir hastalık görünümü oluşturmuştur. Bu prezentasyonda sistemik ALCL'nin sekonder deri tutulumu başta olmak üzere lenfomatoid papüloz, transforme mikozis fungoides ve diğer kutanöz lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanıda değerlendirilmesi önemlidir [1,2]. Olgumuzda yaygın ve güçlü CD30 ve CD3 pozitifliği, ALK negatifliği ve FDG PET/BT'de ekstrakutanöz hastalık saptanmaması pkABHL tanısını desteklemiştir.

Tedavi yaklaşımı hastalığın kutanöz yaygınlığına göre belirlenmektedir. Soliter veya lokalize/gruplanmış lezyonlarda cerrahi eksizyon veya lokal radyoterapi önerilen tedavi seçenekleridir [3]. Uluslararası çok merkezli bir radyoterapi serisinde pkABHL lezyonlarının %95'inde tam klinik yanıt elde edilmiş ve radyoterapinin yüksek lokal kontrol sağladığı gösterilmiştir [4]. Olgumuzda da 30 Gy/15 fraksiyon lokal radyoterapi sonrasında tüm lezyonlarda tam klinik regresyon sağlanmış ve 18 aylık izlem boyunca lokal nüks veya ekstrakutanöz progresyon görülmemiştir.

Sonuç olarak, pkABHL hızlı büyüyen, çoklu ve ülseratif kutanöz nodüllerle prezente olarak klinik açıdan agresif bir lenfomayı taklit edebilir. Bu nedenle hızlı ilerleyen kutanöz lezyonlarda erken biyopsi yapılması, histopatolojik ve immünofenotipik bulguların klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi ve sistemik hastalığın uygun evreleme yöntemleriyle dışlanması önemlidir. Olgumuz, dikkat çekici derecede hızlı progresyon gösteren çoklu ülseratif lezyonlara rağmen hastalığın deriyle sınırlı kalabileceğini ve doğru evreleme sonrasında lokal radyoterapi ile sistemik kemoterapiye gereksinim duyulmadan kalıcı tam klinik yanıt elde edilebileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD30, kutanöz T hücreli lenfoma, radyoterapi, ALK

**Kaynaklar**

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720–1748.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133:1703–1714.
3. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2011;118:4024–4035.
4. Million L, Yi EJ, Wu F, von Eyben R, Campbell BA, Dabaja BS, et al. Radiation therapy for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: an International Lymphoma Radiation Oncology Group multi-institutional experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95:1454–1459.

**Sağ üst kol lateral yüzünde tedavi öncesi izlenen, hızla progresyon gösteren çoklu eritemli ve ülseratif nodüler lezyonlar.**



**Lokal radyoterapi (30 Gy/15 fraksiyon) sonrası kutanöz lezyonlarda ve ülserasyonlarda tam klinik regresyon görünümü.**



■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-064** **Referans Numarası: 110**

## İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA TEDAVİ YANIT KİNETİKLERİ VE RELAPS RİSK FAKTÖRLERİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Mine Karadeniz[1], Melda Cömert[1], Meltem Aylı[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye

**Amaç:** İmmun TTP tanılı hastaların klinik/laboratuvar parametreleri, ilk haftadaki trombosit iyileşme hızı (PRR7) ve ABO kan gruplarının relaps ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Mayıs 2017 - Mayıs 2026 arasında merkezimizde tanı alan ve tedavi edilen 30 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** O kan grubu relaps riskini 10 kat artırmaktadır (OR 10.0, %95 CI 1.34–74.5, p = 0.029). İlk haftadaki trombosit iyileşme hızı (PRR7), plazma değişimi (TPE) seans sayısı (p = 0.008) ve yatış süresi (p = 0.013) ile ters orantılıdır.

**Sonuç:** ABO kan grubu ve erken trombosit iyileşme hızı, iTTP hastalarında relaps ve tedavi yönetimini öngörmede kritik belirteçlerdir.

**Giriş ve Amaç:** Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP); mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve sistemik mikrovasküler trombozlarla seyretmektedir (1). Patofizyolojide ADAMTS13 enzim eksikliği (<%10) veya inhibisyonu yer alır. (1, 2). Erişkin olguların %90–95'ini immün TTP (iTTP/edinsel) oluşturur (1,2). ADAMTS13 test sonuçları beklenmeden PLASMIC skoruna (3) göre TPE yapılmalıdır. Kortikosteroidler, rituksimab, kaplasizumab, rekombinant ADAMTS 13, plazma değişimi yanıtsız yada nüks eden hastalarda diğer tedavi seçenekleri arasındadır. (4) TTP'de erken yanıtın azalmış relaps riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda hastaların demografik ve klinik parametreleri değerlendirilerek relaps için risk faktörlerinin belirlenmesi ve relaps için yüksek riskli olarak öngörülen hastalarda erken tedavi revizyonu ile relaps riskinin azaltılmasına katkı sunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Mayıs 2017 - Mayıs 2026 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş üstü 30 edinsel iTTP hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Tanı; klinik bulgular, MAHA, trombositopeni, PLASMIC skoru ≥ 5 ve/veya ADAMTS-13 aktivitesi <%10 ile doğrulanmıştır. Yaş, cinsiyet, kan grubu, PLASMIC skoru, ADAMTS-13 aktivitesi ve 0-7. günler arasındaki trombosit değerlerinin lineer regresyon eğrisi (günlük $10^3$/µL artış) baz alınarak hesaplananan ilk 7 gündeki trombosit artış hızı (PRR7) değerlendirilen parametrelerdir. Relaps, tam remisyondan ≥ 30 gün sonra gelişen yeni trombositopeni ve MAHA tablosu olarak tanımlanmıştır. ABO kan grubu dağılımları Türk Kızılay genel nüfus verileri (O:%33.0, A: %42.0, B: %16.5, AB: %8.5) ile Ki-kare ve Binom testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde Python 3 (SciPy, statsmodels, lifelines) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Demografik ve klinik özellikler tablo-1 de yer almaktadır.

Kan gruplarına göre trombositlerdeki değişim şekil1 ve 2 de gösterilmektedir.

Kan gruplarına göre klinik sonuçların karşılaştırması tablo 2 de yer almaktadır. Demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli analizinde relaps risk faktörü olarak sadece O kan grubu anlamlı bulunmuştur (p = 0.029). (Tablo 2) Lineer regresyonda ise yükselmiş PRR7 değerinin daha az TPE seansı (β = -0.34, p = 0.008) ve daha kısa yatış süresi (β = -0.33, p = 0.013) ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Nüksü öngördüren faktörler tablo.3 de yer almaktadır.

**Tartışma ve Sonuç:** iTTP şüphesinin olduğu hastalarda ADAMTS 13 sonuçları beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Literatürler ve güncel kılavuzlar ilk basamakta terapötik plazma değişimi, steroid, rituksimab ve kaplasizumab tedavilerini önermektedir (4,6-7). Beş - yedi günde tedavi yanıtı alınamayan olgularda rituksimabın tedaviye eklenmesinin yanıtları iyileştirdiği ve nüksü azalttığı gösterilmiştir. PRR7 sağlanamayan ve mevcut tedaviye rituksimab eklenen hastalarımız değerlendirildiğinde çalışma sonuçlarımıza göre literatürden farklı olarak rituksimab tedavisinin eklenmesinin relaps riskinde azalma sağlamadığı görülmüştür (p= 0.378). Fizyolojik olarak O kan grubu bireylerde bazal vWF düzeyleri daha düşük ve ADAMTS13-bağımsız proteolitik klirens daha hızlıdır (5). Batı literatüründeki bazı serilerde non-O grubunda relaps riskinde artış (1) olduğu gösterilmiş olsa da çalışmamızda O kan grubunun relaps riskini 10 kat (OR 10.0, p = 0.029) artırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Literatür taramalarında remisyon döneminde düşük ADAMTS 13 aktivitesinin ( <%10-20) nüksü öngördürdüğü gösterilse de (6-7) bazı yayınlar bunu desteklememektedir (8).

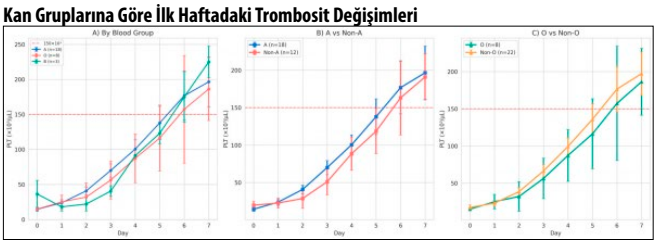
Retrospektrif olarak yaptığımız bu çalışmada hastalarımızın çoğunun remisyon dönemindeki ADAMTS-13 aktivite sonuçlarına ulaşılamamıştır. Ancak O kan grubunun relaps riskini artırdığı, düşük PRR7'nin yetersiz yanıt ve erken tedavi değişimi ile uzamış tedavi gereksiniminin habercisi olabileceği düşünülmektedir. i TTP hastalarında nüksü doğrudan öngördüren klinik risk skorlama sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Trombotik Trombositopenik Purpura, nüks , trombosit iyileşme hızı

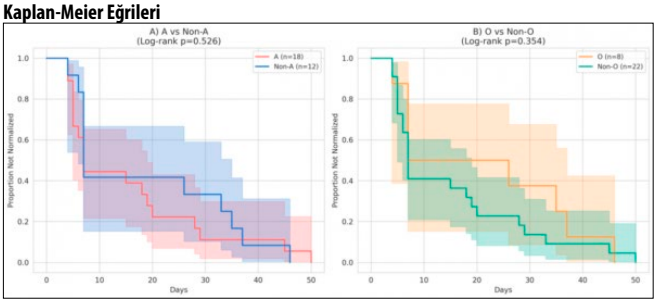
**Kaynaklar**

1. Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 129(21), 2836-2846.
2. Sadler, J. E. (2008). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. British Journal of Haematology, 141(4), 423-432.
3. Bendapudi, P. K., et al. (2017). Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathy. Lancet Haematology, 4(4), e157-e164.
4. Zheng, X. L., et al. (2020). ISTH guidelines for the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 18(10), 2486-2495.
5. Gallinaro, L., et al. (2008). ABO blood group of the recipient and von Willebrand factor clearance. Blood, 112(10), 4057-4061.
6. Lemiale, V., Valade, S., & Mariotte, E. (2021). Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions. Therapeutics and clinical risk management, 17, 577–587.
7. Oliver, M., Patriquin, C. J., & Pavenski, K. (2023). Predictors of relapse and prophylactic management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis, 62(4), 103749.
8. Joly, B. S., Roose, E., Dekimpe, C., Vanhoorelbeke, K., Veyradier, A., & Coppo, P. (2025). Monitoring ADAMTS-13 conformation in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: toward personalized management. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 10(1), 103288.

**Kan Gruplarına Göre İlk Haftadaki Trombosit Değişimleri**




**O Kan Grubu ve Diğer Kan Grupları ile Trombositlerin >150.000 Olduğunu Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri**




**Tablo 1.** Demografik ve Klinik Özellikler

| *Parametre* | *Değer* | *Parametre* | *Değer* |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl), Ortanca (ÇYÇ) | 42 (31-51) | Bazal Trombosit (×109/µL) | 12,000 (9,000-19,800) |
| Cinsiyet (Kadın), n (%) | 19 (%63.3) | Bazal LDH (U/L) | 1,094 (856-1,740) |
| Kan Grubu (A/O/B/AB) | 18/8/3/1 | Bazal MPV (fL) | 10,6 (10,2-11,2) |
| PLASMIC Skoru, Ortanca | 6 (6-6) | Nörolojik Tutulum, n (%) | 19 (%63.3) |
| ADAMTS-13 Aktivitesi (%) | 0.10 (%0.10-0.40) | TPE Seans Sayısı, Ortanca | 19 (12-30) |
| PRR7 (×109/µL / gün) | 28,100 (22,300-33,600) | Relaps Oranı, n (%) | 6 (%20.0) |

**Tablo 2.** Kan Grubuna Göre Klinik Sonuçların Karşılaştırılması

| *Klinik Sonuç* | *O Grubu (n=8)* | *A Grubu (n=18)* | *B/AB Grubu (n=4)* | *p Değeri (O vs non-O)* |
|---|---|---|---|---|
| Relaps Gelişimi, n (%) | 4 (%50.0) | 2 (%11.1) | 0 (%0.0) | 0.029* |
| TPE Seans Sayısı, Ortanca | 28 | 18.5 | 14.2 | 0.240 |
| Taburculuk Günü, Ortanca | 22.5 | 18.5 | 18.0 | 0.359 |
| Tam Remisyon Oranı (%) | %100 | %78 | %100 | 0.550 |
| Rituksimab Kullanımı (%) | %75 | %44 | %0 | 0.101 |

**Tablo 3.** Nüksü öngördüren tek değişkenli faktörler (n=30; 6 nüks).

| *Değişken* | *Nüks eden (n=6)* | *Nüks etmeyen (n=24)* | *OR/ p değeri* |
|---|---|---|---|
| O kan grubu, n (%) | 4 (66.7) | 4 (16.7) | OR 10.00, p=0.029* |
| A kan grubu, n (%) | 2 (33.3) | 16 (66.7) | OR 0.25, p=0.184 |
| Bazal Lökosit sayısı /µL | 10,885 | 6,900 | p=0.062 |
| Ateş, n (%) | 3 (50) | 9 (37.5) | OR 4.00, p=0.184 |
| Rituksimab tedavisi, n (%) | 3 (50) | 11 (45.8) | OR 2.80, p=0.378 |
| MPV >10% düşüş, n (%) | 4 (66.7) | 12 (50) | OR 2.00, p=0.657 |
| Bazal trombosit sayısı, ×109/µL | 14,500 | 11,500 | p=0.483 |
| Bazal LDH,U/l | 1,263 | 1,094 | p=0.659 |
| ΔPLT 0→7 gün , ×109 | 232,000 | 140,000 | p=0.129 |
| PRR7, ×109/µL günlük | 28,100 | 28,100 | p=0.398 |
| Bazal Hgb, g/dL | 8,4 | 8,4 | p=0.812 |
| Yaş | 38 | 42.5 | p=0.697 |
| PLASMİK skoru | 6 | 6 | p=0.420 |
| ADAMTS-13 aktivititesi | 0.10 | 0.10 | p=0.454 |
| Kreatinin , mg/dL | 1,0 | 1,1 | p=0.917 |

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-065** **Referans Numarası: 459**

## RELAPS/REFRAKTER T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ/LENFOBLASTİK LENFOMADA VENETOKLAKS-BAZLI TEDAVİLER: DÖRT OLGULUK SERİ

**Uğur Çalış[1], Gizem Tokmak[2], Süleyman Çağın Gürbüz[1], Elif Gizem Aktaş[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Hilal Ebru İşikan[1], Esra Hanedar[1], Serhat Çelik[1], Muhit Özcan[1], Meltem Yüksel[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Amaç:** T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) ve T-lenfoblastik lenfomada (T-LBL), özellikle relaps/refrakter hastalıkta ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası relapsta tedavi seçenekleri sınırlıdır. BCL-2 inhibitörü venetoklaksın bu hasta grubundaki kullanımına ilişkin veriler küçük seriler ve olgu bildirimleriyle sınırlıdır. Bu çalışmada merkezimizde venetoklaks içeren farklı kombinasyonlarla tedavi edilen dört T-ALL/T-LBL hastasının klinik seyri ve tedavi yanıtları sunulmuştur.

**Yöntem:** Temmuz 2024–Ağustos 2026 arasında merkezimizde venetoklaks içeren tedavi uygulanmış T-ALL/T-LBL hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı ve hastalık fenotipi, önceki tedaviler ve nakiller, venetoklaks içeren kombinasyonlar, kemik iliği ve MRD değerlendirmeleri, PET-BT yanıtları, allo-HKHN'ye köprülenme ve son klinik durum kaydedildi.

**Bulgular:** Olgu 1, 40 yaşında kadın hastaydı. Mart 2025'te lenf nodu biyopsisi T-LBL ile uyumlu bulunurken, 24.04.2025 tarihli kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %100 sellülarite ve diffüz blastik infiltrasyon saptanarak ETP-ALL olarak değerlendirildi. Modifiye Linker 1A tedavisi sonrası 08.05.2025 kontrol kemik iliğinde rezidüel hastalık düşündüren TdT-pozitif hücreler izlenmesi üzerine mitoksantron-etoposid uygulandı. 23.05.2025'te morfolojik CR elde edilmesine karşın MRD pozitifliği devam etti. Bu nedenle nakle köprüleme amacıyla 11.06.2025'te daratumumab+venetoklaks+nelarabin+POMP tedavisine geçildi ve venetoklaks 400 mg/gün kullanıldı. Ağustos 2025 kemik iliğinde T-ALL/T-LBL infiltrasyonu izlenmemesi sonrası hasta allo-HKHN'ye ilerledi. Nakil sonrasında transplant-ilişkili mikroanjiyopati (TMA) gelişen hasta TMA nedeniyle exitus oldu.

**Olgu 2:** 18 yaşında erkek ETP-ALL hastasıydı; tanıda lökosit sayısı yaklaşık $70\times10^9$/L idi. 19.06.2025'te Linker 1A+venetoklaks başlandı; 03.07.2025 akım sitometrisinde yaklaşık %33 rezidüel ETP-ALL popülasyonu saptandı. Mitoksantron+etoposid+venetoklaks sonrasında 17.07.2025 kemik iliğinde yaklaşık %10 blast ve akım sitometrisinde yaklaşık %23 rezidüel hastalık bulunması üzerine hastalık refrakter kabul edildi. Ardışık daratumumab, nelarabin, etoposid ve venetoklaks içeren salvage tedavileri sonrası Ağustos ve Eylül 2025 akım sitometrilerinde atipik genç T-hücre popülasyonu saptanmadı; ancak örneklerde değerlendirilen hücre sayısı optimalin altındaydı. 10.09.2025 PET-BT'de tam metabolik yanıt (TMY) elde edildi ve hasta 29.10.2025'te haploidentik allo-HKHN'ye ilerledi. Mart 2026'da post-transplant relaps/MRD pozitifliği gelişmesi üzerine daratumumab+mitoksantron+venetoklaks, ardından nelarabin+etoposid+venetoklaks uygulandı. Morfolojik CR elde edilerek 02.07.2026'da ikinci haploidentik allo-HKHN'ye köprülendi. Hasta halen sağ ve takiptedir.

**Olgu 3:** 30 yaşında erkek T-LBL hastasıydı. 2019'daki tanı sonrası Linker tedavisi ve Temmuz 2020'de otolog HKHN uygulandı. Şubat 2021'de nüks, Haziran 2021'de kemik iliği tutulumu saptanması üzerine Ağustos 2021'de Cy-TBI hazırlık rejimi sonrası ilk allo-HKHN gerçekleştirildi. Temmuz 2023'te abdominal lenfadenopatiler ve ince bağırsak/mezenterik tutulum ile yeniden progresyon gelişti. İki kür nelarabin+siklofosfamid+etoposid sonrası PET-BT'de parsiyel yanıt elde edilerek 04.01.2024'te ikinci allo-HKHN yapıldı. Nakil sonrası ekstramedüller relaps nedeniyle 2024 yazında iki kür azasitidin+venetoklaks uygulandı; venetoklaks 100 mg kullanıldı ve azasitidin sonraki kürlerde tek başına sürdürüldü. Haziran 2025 kemik iliği akım sitometrisinde atipik genç T-hücre popülasyonu saptanmadı. Hasta hastalıksız olarak sağ ve takiptedir; nakil sonrası gelişen kronik GVHH nedeniyle ekstrakorporeal fotoferez (ECP) ve ruxolitinib tedavisi almaktadır.

**Olgu 4:** 23 yaşında erkek hastaydı. 2017 yılında AML-M2 tanısıyla COG-AAML1031 kapsamında 2 kür indüksiyon ve 2 kür intensifikasyon tedavisi aldı. Tedavi sonunda morfolojik remisyon elde edilmesine karşın yaklaşık 6 ay sonra AML nüksü gelişti; FLAG-IDA ve FLAG salvage tedavileri sonrası 2019 yılında babadan haploidentik allo-HKHN gerçekleştirildi ve hasta tam yanıt ile izlendi. Kasım 2025'te mediastinal genişleme ve perikardiyal efüzyon ile başvurusunda supraklaviküler lenf nodu biyopsisi prekürsör T-LBL/T-ALL ile uyumlu bulundu. Mediastinal/VCS sendromu nedeniyle metilprednizolon prefazı ve 10 günlük RT uygulandı; 02.12.2025 kemik iliği biyopsisinde belirgin infiltratif hastalık saptanmadı. 12.12.2025'te COG-AALL0434 başlandı ve konsolidasyon tedavileri sürdürüldü. 09.06.2026 kemik iliği morfolojik remisyon ile uyumluyken Haziran 2026'da BOS ve kraniyal MR ile SSS/kraniyal sinir tutulumu gösterildi; RT ve tekrarlayan intratekal tedaviler uygulandı. Temmuz 2026'da COG-AALL protokolü kapsamında yüksek doz metotreksat temelli tedavi verilmesine karşın 13.07.2026 kemik iliği biyopsisinde T-ALL tutulumu saptandı. Bunun üzerine tedavi AZA-VEN olarak değiştirildi. İlk 21 günlük tedavi 01.08.2026'da tamamlandı ve 24.08.2026'da ikinci kür başlandı. Henüz yanıt değerlendirmesi yapılmamış olup hasta allo-HKHN'ye köprüleme amacıyla izlenmekte ve nakil hazırlıkları sürmektedir.

**Sonuç:** Bu seri, ağır ön tedavili relaps/refrakter T-ALL/T-LBL hastalarında venetoklaks-bazlı kombinasyonların farklı klinik senaryolarda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. ETP-ALL hastalarında venetoklaks içeren kombinasyonlarla derin yanıtlar elde edilerek allo-HKHN'ye köprüleme mümkün olmuş; post-transplant relapsta yeniden remisyon sağlanarak ikinci allo-HKHN'ye ilerlenebilmiştir. Çoklu nakil ve ekstramedüller relaps öyküsü bulunan T-LBL hastasında AZA-VEN sonrası uzun süreli kemik iliği hastalık kontrolü gözlenmiştir. Aktif SSS ve kemik iliği tutulumu bulunan diğer hastada ise AZA-VEN allo-HKHN'ye köprüleme amacıyla uygulanmış olup yanıt değerlendirmesi henüz yapılmamıştır. Hasta sayısının azlığı, kullanılan tedavi kombinasyonlarının heterojenliği ve bazı yanıt değerlendirmelerinin suboptimal örneklere dayanması nedeniyle bulgular keşifsel niteliktedir. Venetoklaksın T-ALL/T-LBL'de hangi hasta alt gruplarında, hangi kombinasyon ve tedavi süresiyle en fazla yarar sağlayacağının belirlenmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** T-ALL, T-lenfoblastik lenfoma, ETP-ALL, venetoklaks, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, relaps/refrakter hastalık

**Tablo 1.** Relaps/Refrakter T-ALL/T-LBL'de Venetoklaks-Bazlı Tedavi Alan Dört Olgunun Özeti

| Olgu | Yaş/ Cinsiyet | Tanı | Önceki Tedavi / Nakil Öyküsü | Venetoklaks İçeren Rejim(ler) | En İyi Yanıt | Güncel Durum |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 40 / K | ETP-ALL | Modifiye Linker 1A → mitoksantron-etoposid (yanıtsız/rezidüel) | Daratumumab + venetoklaks (400 mg/gün) + nelarabin + POMP | Morfolojik CR, MRD-pozitif → allo-HKHN'ye köprü | Allo-HKHN sonrası TMA nedeniyle eksitus |
| 2 | 18 / E | ETP-ALL | Linker 1A + VEN → mitoksantron + etoposid + VEN (refrakter) → salvage (dara / nelarabin / etoposid/VEN) | Çoklu VEN-bazlı salvage rejimleri; post-transplant relapsta dara+mitoksantron+VEN, ardından nelarabin+etoposid+VEN | Tam metabolik yanıt (TMY) → 1. allo-HKHN; post-transplant relapsta Morfolojik CR → 2. allo-HKHN | Sağ ve takipte |
| 3 | 30 / E | T-LBL | Linker → otolog HKHN (2020) → relaps → 1. allo-HKHN (2021) → relaps (ekstramedüller) → nelarabin+siklofosfamid+ etoposid → 2. allo-HKHN (2024) | Azasitidin + venetoklaks (100 mg) (2 kür), sonrasında AZA idamesi | Uzun dönem kemik iliği hastalık kontrolü | Hastalıksız, sağ ve takipte; kronik GVHH nedeniyle ECP + ruxolitinib |
| 4 | 23 / E | T-ALL | AML-M2 (2017) → allo-HKHN (2019, tam yanıt) → sekonder T-LBL/T-ALL relapsı (2025), SSS tutulumu | Azasitidin + venetoklaks (AZA-VEN), 2 kür | Yanıt değerlendirmesi henüz yapılmadı | Allo-HKHN'ye köprüleme amacıyla takip; nakil hazırlıkları sürüyor |

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-066** **Referans Numarası: 510**

## TROMBOFİLİ PANELİ İSTEMLERİNİN ASH 2023 VE NICE NG158 KILAVUZLARINA UYGUNLUĞU: ENDİKASYON, PANEL İÇERİĞİ VE PREANALİTİK GEÇERLİLİĞİN EŞ ZAMANLI DENETİMİ

**İbrahim Ethem Pınar[1], Ayşenur Öztürk Arı[2], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]**

*[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.*
*[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d.*

**GİRİŞ ve Amaç:** Trombofili paneli, hematoloji konsültasyonlarında en sık istenen, buna karşılık klinik yararı en tartışmalı test kümelerinden biridir. American Society of Hematology (ASH) 2023 kılavuzu testi yalnızca sonucun antikoagülasyon kararını değiştirebileceği dar bir hasta grubunda önermekte; NICE NG158 ise kalıtsal trombofili testini provoke DVT/PE'de ve antikoagülasyon sürerken açıkça dışlamaktadır. MTHFR C677T/A1298C, PAI-1 4G/5G, faktör XIII ve homosistein gibi analizler ise güncel kılavuzlarca panel dışı bırakılmıştır. Uygunsuz istem yalnız maliyet değil; yanlış tanı, gereksiz uzun süreli antikoagülasyon ve aile bireylerinin damgalanması yoluyla doğrudan zarar da üretir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir merkezde istenen trombofili panelleri, üç katmanda eş zamanlı denetlendi: (i) endikasyon uygunluğu, (ii) panel içeriği, (iii) preanalitik geçerlilik.

**Gereç ve Yöntem:** Trombofili değerlendirmesi amacıyla konsülte edilen ardışık 132 erişkin hastanın kayıtları geriye dönük tarandı. Her hastaya, ilk yazılan (birincil) konsültasyon nedenine göre tek bir klinik senaryo atandı. Uygunluk iki kılavuza göre bağımsız sınıflandırıldı: ASH 2023 (yalnız VTE'yi kapsar) ve NICE NG158 (yalnız DVT/PE). Kategoriler: "uygun", "uygun (koşullu: antikoagülasyon kesilecekse)", "uygun değil", "kapsam dışı". Panel içeriği, kılavuzlarca önerilmeyen analizlerin varlığı açısından incelendi. Preanalitik geçerlilik protein C/S, antitrombin (AT) ve lupus antikoagülan (LA) sonuçları için tanımlandı; şu koşullardan biri varsa "sorunlu" sayıldı: antikoagülan altında ölçüm, akut dönem (<15 gün), doğal antikoagülanlar için olaydan <3 ay sonra ölçüm, ya da dosyada kayıtlı uygunsuzluk notu. Kılavuzlar arası uyum Cohen kappa (%95 GA, Fleiss'in asimptotik standart hatası), oran karşılaştırmaları Fisher kesin testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortanca yaş 39 (18-73), olguların 85'i (%64,4) kadın, 69'u (%52,3) 40 yaş altındaydı. Birincil senaryolar: DVT/PE 40 (%30,3), arteriyel tromboz 35 (%26,5), tekrarlayan gebelik kaybı/infertilite 25 (%18,9), splanknik tromboz 13 (%9,8), serebral sinüs ven trombozu 6 (%4,5), retinal oklüzyon 5 (%3,8), atipik bölge VT 4 (%3,0), tromboz öyküsü olmayan 4 (%3,0). Olayların 98'i (%74,2) idiyopatikti; aile öyküsü yalnız 17 hastada (%12,9) pozitif kaydedilmiş, 38 hastada (%28,8) hiç sorgulanmamış ya da bilinmiyordu. En sık yönlendiren birimler nöroloji (39; %29,5) ve göğüs hastalıkları (31; %23,5) idi.

Endikasyon uygunluğu. ASH 2023'e göre yalnız 8 hasta (%6,1) koşulsuz uygun, 19'u (%14,4) koşullu uygun bulundu; toplam kılavuz desteği 27/132 (%20,5) ile sınırlıydı. Otuz altı hasta (%27,3) uygun değil, 65'i (%49,2) kılavuz kapsamı dışındaydı (arteriyel 35, gebelik kaybı 25, retinal 5). NICE NG158'e göre koşulsuz uygun hasta yoktu; yalnız 5 hasta (%3,8) koşullu uygundu, 42'si (%31,8) uygun değil, 85'i (%64,4) kapsam dışıydı. Olguların 100'ü (%75,8) her iki kılavuzca da desteklenmiyordu. İki kılavuz arasındaki ham uyum %75,8 olmakla birlikte bu uyumun tamamı ortak "desteklemiyor" kararlarından kaynaklanıyordu: kappa -0,07 (%95 GA -0,34 ile 0,20), yani şans düzeyini aşmayan bir uyum. Kesişim tam olarak boştu: ASH'e göre uygun bulunan 8 hastanın tamamı NICE'a göre uygun değil, NICE'a göre koşullu uygun 5 hastanın tamamı ASH'e göre uygun değildi; iki kılavuzun desteklediği hasta kümeleri hiç örtüşmüyordu. Bu ayrışma yapısaldı: ASH provoke (gebelik/OKS/geçici majör risk) VTE'de testi önerirken NICE tüm provoke VTE'de dışlamakta, NICE idiyopatik VTE + birinci derece akraba öyküsünde testi düşünülebilir bulurken ASH idiyopatik VTE'de önermemektedir.

Panel içeriği. Olguların 131'inde (%99,2) kılavuzlarca önerilmeyen en az bir analiz çalışılmıştı; hasta başına ortanca 4 (0-6) önerilmeyen test yapılmıştı. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 4G/5G ve FXIII'ün her biri 131 hastada (%99,2), homosistein 38 (%28,8), FVIII düzeyi 3 (%2,3) hastada çalışılmıştı. Buna karşılık yönetimi değiştirme potansiyeli en yüksek analizler eksikti: AT yalnız 66 (%50,0), anti-beta2-glikoprotein-I 16 (%12,1), antikardiyolipin 97 (%73,5) hastada sonuçlanmıştı; üç antifosfolipid antikorunun üçü birden yalnız 5 hastada (%3,8) tamamlanmıştı. Toplam 1230 analizin 565'i (%45,9) kılavuzca önerilmeyen testlerden oluşuyordu.

Preanalitik geçerlilik. Altmış bir hastada (%46,2) protein C/S, AT veya LA sonucunu yorumlanamaz kılan en az bir koşul vardı: doğal antikoagülanlar için olaydan <3 ay sonra ölçüm 36 (%27,3), akut dönem 20 (%15,2), antikoagülan altında ölçüm 12 (%9,1), kayıtlı uygunsuzluk notu 24 (%18,2). İstem zamanı kayıtlı 107 hastada ortanca 90 gün (ÇAA 30-365) olup 20'sinde (%18,7) ilk 15 gün içindeydi. Bunun sonucu doğrudan tanısal hataya dönüşmüştü: doğal antikoagülan eksikliği olarak raporlanan 16 olgunun yalnız 2'si (%12,5) yorumlanabilir koşulda ölçülmüştü; LA pozitif 18 olgunun 12'sinde (%66,7) kayıtlı uygunsuzluk vardı ve yalnız 4'ünde (%22,2) en az 8-12 hafta arayla doğrulayıcı ikinci ölçüm kaydı bulunuyordu.

Klinik verim. Kalıtsal trombofili 61 hastada (%46,2) "pozitif" bulunmakla birlikte bunların 39'u (%29,5) tek başına heterozigot FVL veya protrombin G20210A idi; yönetimi değiştirebilecek yüksek riskli genotip (homozigot FVL 1, homozigot protrombin 2, kombine heterozigot 5) yalnız 8 hastada (%6,1) saptandı. Antifosfolipid antikoru 20 hastada (%15,2) pozitifti. Yüksek riskli kalıtsal bulgu (yüksek riskli genotip veya doğal antikoagülan düşüklüğü) ya da antifosfolipid antikor pozitifliği, ASH'in desteklediği grupta 10/27 (%37,0), desteklemediği grupta 30/105 (%28,6) idi (p=0,48); yani kılavuz dışı istemler daha yüksek tanısal verimle telafi edilmiyordu.

**Sonuç:** Bu denetimde trombofili panellerinin dörtte üçü hiçbir kılavuzca desteklenmiyor, %99'u kılavuzların açıkça dışladığı analizleri içeriyor ve yaklaşık yarısı sonucu yorumlanamaz kılan zamanlama koşullarında isteniyordu. Yönetimi gerçekten değiştirebilecek bulgu oranı %6 düzeyindeydi ve kılavuz dışı istemler ek tanısal kazanç sağlamıyordu. İki büyük kılavuzun birbiriyle örtüşmeyen önerileri, "kılavuza uygunluk" ölçütünün tek başına yeterli olmadığını; kurumsal düzeyde hangi kılavuzun benimseneceğinin açıkça tanımlanması gerektiğini göstermektedir. MTHFR, PAI-1, FXIII ve homosisteinin panelden kaldırılması, doğal antikoagülan ve antifosfolipid testleri için zorunlu zamanlama kuralı (olaydan >=3 ay sonra, antikoagülan dışında, pozitiflikte 12 hafta ara ile doğrulama) ve hematoloji onaylı istem algoritması, hem zararı hem maliyeti hızla azaltabilecek uygulanabilir müdahalelerdir.

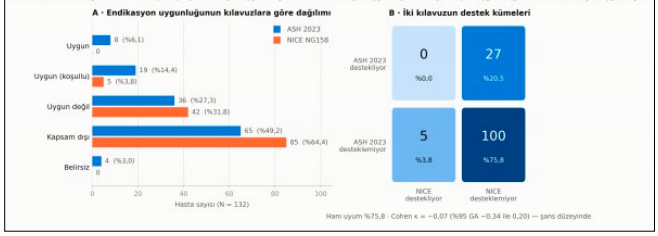
**Anahtar kelimeler:** Trombofili taraması; venöz tromboembolizm; ASH 2023 kılavuzu; NICE NG158; uygunsuz test kullanımı; akılcı laboratuvar kullanımı; MTHFR polimorfizmi; PAI-1 4G/5G; antifosfolipid antikorları; preanalitik geçerlilik; Choosing Wisely; test yönetişimi

**Kaynaklar**

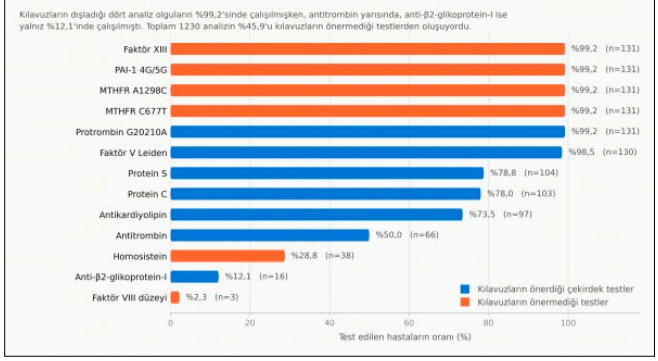
1. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023;7(22):7101-7138.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline NG158. Yayın: 26 Mart 2020; son güncelleme: 2 Ağustos 2023.
3. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;198(3):443-458.
4. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med. 2017;377(12):1177-1187.
5. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. J Thromb Thrombolysis. 2015;39(3):367-378.
6. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med. 2013;15(2):153-156.

7. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. Blood. 2013;122(24):3879-3883.
8. Shen YM, Tsai J, Taiwo E, et al. Analysis of thrombophilia test ordering practices at an academic center: a proposal for appropriate testing to reduce harm and cost. PLoS One. 2016;11(5):e0155326.
9. Siu CT, Wolfe Z, DelaTorre M, Rehim E, Decker R, Zaffiri K, Lash B. Evaluation of thrombophilia testing in the inpatient setting: a single institution retrospective review. PLoS One. 2021;16(9):e0257687.
10. Lim MY, Greenberg CS. Inpatient thrombophilia testing: impact of healthcare system technology and targeted clinician education on changing practice patterns. Vasc Med. 2018;23(1):78-79.

**Figür 1. Trombofili paneli istemlerinin ASH 2023 ve NICE NG158'e göre uygunluğu (N = 132)**




**Figür 2. Panel içeriği: testlerin çalışılma sıklığı ile kılavuz önerisi arasındaki ters ilişki**




**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri (N = 132)

| Değişken | n (%) |
|---|---|
| Yaş, ortanca (min–maks), yıl | 39 (18–73) |
| 40 yaş altı | 69 (52,3) |
| Kadın | 85 (64,4) |
| **Klinik senaryo (birincil endikasyon)** | |
| DVT / pulmoner emboli | 40 (30,3) |
| Arteriyel tromboz (iskemik SVO) | 35 (26,5) |
| Tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite | 25 (18,9) |
| Splanknik ven trombozu | 13 (9,8) |
| Serebral sinüs ven trombozu | 6 (4,5) |
| Retinal damar oklüzyonu | 5 (3,8) |
| Atipik lokalizasyonda ven trombozu | 4 (3,0) |
| Tromboz öyküsü yok (aile taraması) | 4 (3,0) |
| **Olayın provoke durumu** | |
| İdiyopatik | 98 (74,2) |
| Provoke (gebelik 6, kanser 7, OKS 5, cerrahi 3, diğer 13) | 34 (25,8) |
| **Öykü özellikleri** | |
| Tekrarlayan tromboz (kayıtlı n = 123) | 48 (39,0) |
| Aile öyküsü var | 17 (12,9) |
| Aile öyküsü bilinmiyor / sorgulanmamış | 38 (28,8) |
| **Yönlendiren birim** | |
| Nöroloji | 39 (29,5) |
| Göğüs hastalıkları | 31 (23,5) |
| Gastroenteroloji | 13 (9,8) |
| Tıbbi genetik | 13 (9,8) |
| Romatoloji | 9 (6,8) |
| Kadın hastalıkları ve doğum | 8 (6,1) |
| Diğer (göz, KVC, iç hastalıkları, genel cerrahi vb.) | 19 (14,4) |

*DVT: derin ven trombozu; SVO: serebrovasküler olay; OKS: oral kontraseptif.*

**Tablo 2.** Endikasyon uygunluğunun ASH 2023 ve NICE NG158'e göre dağılımı ve kılavuzlar arası uyum (N = 132)

| Uygunluk kategorisi | ASH 2023, n (%) | NICE NG158, n (%) |
|---|---|---|
| Uygun | 8 (6,1) | 0 (0) |
| Uygun (koşullu) | 19 (14,4) | 5 (3,8) |
| Uygun değil | 36 (27,3) | 42 (31,8) |
| Kılavuz kapsamı dışı | 65 (49,2) | 85 (64,4) |
| Belirsiz | 4 (3,0) | 0 (0) |
| **Kılavuzun desteklediği toplam** | **27 (20,5)** | **5 (3,8)** |
| **Kılavuzlar arası çapraz dağılım** | | |
| | **NICE destekliyor** | **NICE desteklemiyor** |
| ASH 2023 destekliyor (n = 27) | 0 | 27 |
| ASH 2023 desteklemiyor (n = 105) | 5 | 100 |

*Ham uyum %75,8; Cohen κ = −0,07 (%95 GA −0,34 ile 0,20), yani şans düzeyini aşmayan uyum; ham uyumun tamamı ortak "desteklemiyor" kararlarından kaynaklanmaktadır. İki kılavuzun desteklediği hasta kümeleri hiç örtüşmemektedir. ASH 2023 yalnız venöz tromboembolizmi, NICE NG158 yalnız DVT/pulmoner emboliyi kapsar; bu kapsam dışındaki başvurular "kılavuz kapsamı dışı" sınıflandırılmıştır.*

**Tablo 3.** Panel içeriği, preanalitik geçerlilik ve sonuçların yorumlanabilirliği (N = 132)

| Değişken | n (%) |
|---|---|
| **Panel içeriği — kılavuzların önermediği testler** | |
| En az bir önerilmeyen test çalışılmış | 131 (99,2) |
| Hasta başına önerilmeyen test, ortanca (min–maks) | 4 (0–6) |
| MTHFR C677T / MTHFR A1298C / PAI-1 4G/5G / FXIII (her biri) | 131 (99,2) |
| Homosistein | 38 (28,8) |
| Faktör VIII düzeyi | 3 (2,3) |
| Toplam analiz sayısı / bunların önerilmeyen oranı | 1230 / 565 (45,9) |
| **Kılavuzların önerdiği testlerin tamamlanma durumu** | |
| Protrombin G20210A | 131 (99,2) |
| Faktör V Leiden | 130 (98,5) |
| Protein S / Protein C | 104 (78,8) / 103 (78,0) |
| Antikardiyolipin antikoru | 97 (73,5) |
| Antitrombin | 66 (50,0) |
| Anti-β2-glikoprotein-I antikoru | 16 (12,1) |
| Üç antifosfolipid antikorunun tümü tamamlanmış | 5 (3,8) |
| **Preanalitik geçerlilik (protein C/S, antitrombin, lupus antikoagülan)** | |
| **En az bir geçerlilik sorunu** | **61 (46,2)** |
| Doğal antikoagülanlar için olaydan < 3 ay sonra ölçüm | 36 (27,3) |
| Akut dönemde ölçüm (< 15 gün) | 20 (15,2) |
| Antikoagülan tedavi altında ölçüm | 12 (9,1) |
| Dosyada kayıtlı uygunsuzluk notu | 24 (18,2) |
| İstem zamanı, ortanca gün (ÇAA) — kayıtlı n = 107 | 90 (30–365) |
| **Sonuçların yorumlanabilirliği ve klinik değeri** | |
| Kalıtsal trombofili "pozitif" | 61 (46,2) |
| — İzole heterozigot FVL veya protrombin G20210A | 39 (29,5) |
| — Yüksek riskli genotip (homozigot veya kombine) | 8 (6,1) |
| Doğal antikoagülan düşüklüğü saptanan | 16 (12,1) |
| — Yorumlanabilir koşulda ölçülmüş olan | 2/16 (12,5) |
| Antifosfolipid antikor pozitifliği | 20 (15,2) |
| — Lupus antikoagülan pozitif, kayıtlı uygunsuzluk taşıyan | 12/18 (66,7) |
| — Lupus antikoagülan pozitif, doğrulayıcı ikinci ölçüm kaydı olan | 4/18 (22,2) |

*ÇAA: çeyrekler arası aralık; FVL: faktör V Leiden. Yüksek riskli genotip: homozigot FVL (n = 1), homozigot protrombin G20210A (n = 2), kombine heterozigot FVL + protrombin G20210A (n = 5).*

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-067** **Referans Numarası: 576**

### SİSTEMİK MASTOSİTOZ İLE NPM1+ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ: EŞZAMANLI TANININ KLİNİK, MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER İPUÇLARI

**Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tuğba Çetintepe[1], Göksenil Öztürk[2], Betül Küçükzeybek[2], Seher Yılmaz[1], Yaşar Arslan[1], Gazi Giray Tarhan[1], Kemal Aygün[1], Alev Acar[1], Eray Arslan[1], Şerife Solmaz[1], İnci Alacacıoğlu[1]**

*[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd*
*[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Abd*

**Giriş:** Sistemik mastositoz (SM), klonal mast hücrelerinin başta kemik iliği olmak üzere çeşitli organlarda birikimi ile karakterize nadir bir miyeloid neoplazidir. Klinik bulgular, mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı semptomlardan organ infiltrasyonu ve disfonksiyonuna kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. SM, başka bir hematolojik neoplazi ile birliktelik gösterebilmekte ve bu grupta eşlik eden neoplazilerin çoğunluğunu miyeloid neoplaziler oluşturmaktadır. Akut miyeloid lösemi (AML) ile birliktelik daha seyrek görülmekte ve özellikle her iki hastalığın eşzamanlı ortaya çıktığı olgularda tanısal güçlük oluşturabilmektedir. Bu bildiride,

anafilaksi benzeri atak öyküsü bulunan ve AML değerlendirmesi sırasında kemik iliğindeki mast hücre infiltrasyonunun fark edilmesiyle NPM1+ AML ve eşzamanlı KIT D816V-pozitif SM tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu:** Yetmiş sekiz yaşında kadın hasta nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde hipotiroidi ve analjezik alerjisi bulunan hastanın anamnezinde, başvuru öncesindeki dönemde larinks ödemi ve hipotansiyonla seyreden birkaç anafilaksi benzeri atak tariflediği öğrenildi. Fizik muayenesinde belirgin enfeksiyon odağı saptanmadı. Başvuru laboratuvar incelemelerinde lökosit 29.480/mm$^3$, nötrofil 18.310/mm$^3$, monosit 6.760/mm$^3$, hemoglobin 7,3 g/dL, trombosit 282.000/mm$^3$ ve C-reaktif protein 140 idi. Diğer rutin biyokimyasal parametrelerde belirgin anormallik saptanmadı. Abdominal ultrasonografide karaciğer 190 mm, dalak 125 mm olarak ölçüldü.

Periferik kan yaymasında bir kısmı aktive, bir kısmı katlantılı çekirdek yapısına sahip atipik mononükleer hücreler izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda hiperselüler görünüm, belirgin miyeloid seri artışı ve bir kısmı blastik morfolojide yoğun hücresel infiltrasyon saptandı; örneğin niteliği nedeniyle morfolojik olarak kesin blast oranı belirlenemedi. Kemik iliği akım sitometrik incelemesinde yaklaşık %20 oranında blastik hücre popülasyonu saptandı ve immünfenotipik bulgular AML ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bu bulgularla AML tanısı konularak, ileri yaşı ve klinik durumu nedeniyle yoğun indüksiyon tedavisine uygun bulunmayan hastaya azasitidin 75 mg/m$^2$/gün, 1–7. gün tedavisi başlandı. t(15;17), t(8;21), inv(16) ve FLT3 incelemeleri negatif sonuçlandı.

Takipte sonuçlanan kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %98 selülarite, miyeloid seri lehine artmış miyeloid/eritroid oranı ve azalmış eritroid seri izlendi. Değerlendirilebilen aspirasyon preparatında blast oranı %17–18 olarak bildirildi. Bunun yanı sıra interstisyumda multipl odaklar halinde geniş tabakalar oluşturan iğsi morfolojide mast hücre agregatları saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede mast hücreleri CD117 ile diffüz, CD30 ile kısmen pozitif olup az sayıda mast hücresinde CD2 pozitifliği izlendi. CD25 ve mast hücre triptazı immünohistokimyasal olarak teknik nedenlerle çalışılamadı. Patolojik bulguların SM açısından kuşkulu bulunması üzerine serum triptaz düzeyi çalışıldı ve 117 ng/mL olarak saptandı.

Periferik kandan çalışılan miyeloid neoplaziler somatik NGS panelinde NPM1 c.860_863dup, p.W288Cfs (VAF %34), IDH2 c.419G>A, p.R140Q (VAF %29) ve KIT c.2447A>T, p.D816V (VAF %34) patojenik varyantları saptandı. Klinik, morfolojik, immünfenotipik ve moleküler bulgular birlikte değerlendirildiğinde NPM1+ AML ile eşzamanlı SM tanısı desteklendi.

Azasitidin tedavisinin yedinci gününde dispne ve hipoksemi gelişen hastanın pulmoner BT anjiyografisinde pulmoner emboli saptanmazken bilateral plevral efüzyon izlendi. İzlemde ani gelişen ve supraventriküler taşikardinin eşlik ettiği tekrarlayan ciddi hipotansiyon atakları ortaya çıktı. Destek tedavileri ve kardiyoversiyon ile geçici hemodinamik düzelme sağlandı. SM tanısının belirginleşmesi ve serum triptaz düzeyinin yüksek saptanması üzerine mast hücre mediyatör salınımının klinik tabloya katkıda bulunabileceği düşünülerek kortikosteroid ile H1 ve H2 reseptör blokerleri başlandı. Tedavi sonrasında semptomlarda kısmi düzelme ve hipotansiyon eğiliminde gerileme izlendi. İleri mast hücre hastalığına yönelik midostaurin tedavisi planlandı; ancak hastanın solunum yetmezliği ve genel durumu hızla kötüleşti. Yoğun bakım ünitesine devredilen hasta kısa süre içinde kaybedildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Başka bir hematolojik neoplazinin eşlik ettiği SM, ileri SM'nin önemli alt gruplarından biridir. Güncel sınıflamalarda bu tablo SM-AHN/SM-AMN kapsamında değerlendirilmekte ve eşlik eden neoplazilerin büyük bölümünü miyeloid neoplaziler oluşturmaktadır. Miyelodisplastik ve miyeloproliferatif neoplaziler ile kronik miyelomonositik lösemi önemli bir yer tutarken, SM-AML daha seyrek görülen bir birlikteliktir.

SM-AML'nin moleküler yapısı heterojendir. KIT D816V, SM'nin temel sürücü mutasyonu olmakla birlikte NPM1, IDH1/2 ve diğer miyeloid neoplazi ilişkili mutasyonlar da SM-AML olgularında bildirilmektedir. Ayrıca AML'de KIT D816V saptanması, başlangıçta gözden kaçabilen eşlik eden SM açısından önemli bir ipucu olabilir. Olgumuzda KIT D816V, NPM1 ve IDH2 R140Q mutasyonlarının birlikte bulunması dikkat çekici bir moleküler profil oluşturmaktadır.

Olgumuzun dikkat çekici yönü, SM ve NPM1+ AML'nin eşzamanlı tanınmasının yanı sıra, hematolojik tanı öncesinde larinks ödemi ve hipotansiyonla seyreden anafilaksi benzeri atakların bulunması ve klinik seyirde tekrarlayan ciddi hipotansiyon epizodlarının ortaya çıkmasıdır. Bu bulguların tümünün doğrudan mast hücre aktivasyonuna bağlanması mümkün olmamakla birlikte, kemik iliğinde iğsi mast hücre agregatlarının saptanması, aberan mast hücre immünfenotipi, belirgin yüksek serum triptaz düzeyi ve KIT D816V mutasyonunun gösterilmesiyle birlikte değerlendirildiğinde önemli klinik ve tanısal ipuçları oluşturmuştur.

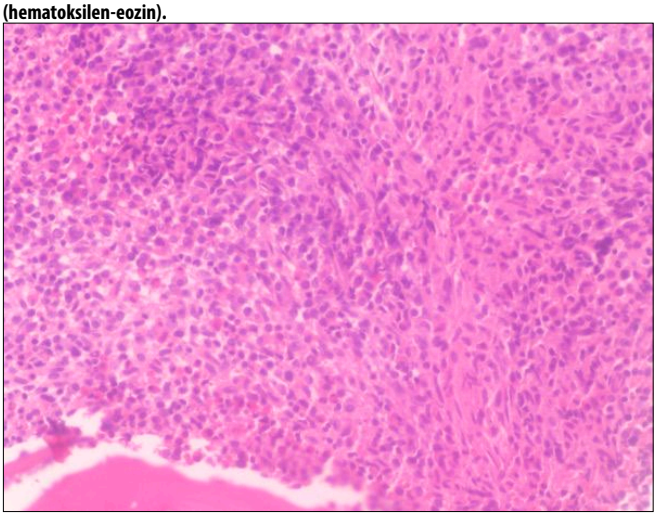
Açıklanamayan anafilaksi benzeri reaksiyonlara lökositoz, anemi veya diğer hematolojik anormalliklerin eşlik ettiği hastalarda mast hücre neoplazileri ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Kemik iliğinde AML lehine bulguların varlığı eşzamanlı SM olasılığını dışlamamalı; klinik ve/veya morfolojik kuşku varlığında serum triptaz düzeyinin erken dönemde değerlendirilmesi ve KIT D816V başta olmak üzere aktive edici KIT mutasyonlarının araştırılması, eşlik eden SM'nin erken tanınmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik mastositoz, akut miyeloid lösemi, NPM1, KIT D816V

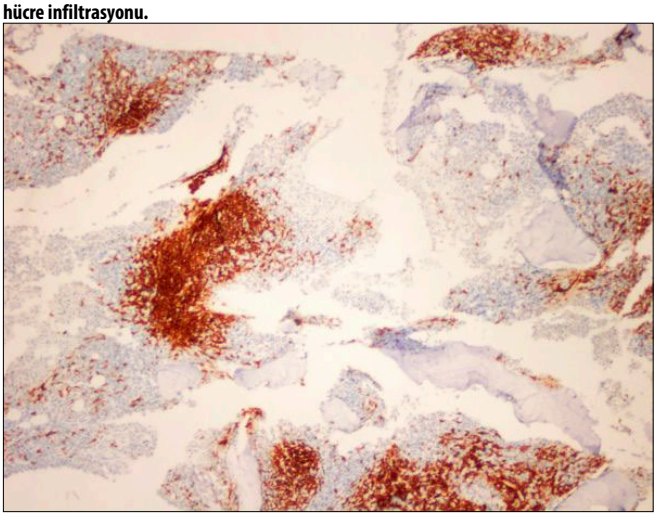
**Kaynaklar**

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. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Fritsche-Polanz R, Fritz M, Huber A, Sotlar K, Sperr WR, Mannhalter C, Födinger M, Valent P. High frequency of concomitant mastocytosis in patients with acute myeloid leukemia exhibiting the transforming KIT mutation D816V. Mol Oncol. 2010;4(4):335-346. doi:10.1016/j.molonc.2010.04.008.
3. Jawhar M, Döhner K, Kreil S, et al. KIT D816 mutated/CBF-negative acute myeloid leukemia: a poor-risk subtype associated with systemic mastocytosis. Leukemia. 2019;33(5):1124-1134. doi:10.1038/s41375-018-0346-z.
4. Li JY, Ryder CB, Zhang H, Cockey SG, Hyjek E, Moscinski LC, Sagatys E, Song J. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities. Cancers (Basel). 2023;15(23):5626. doi:10.3390/cancers15235626.

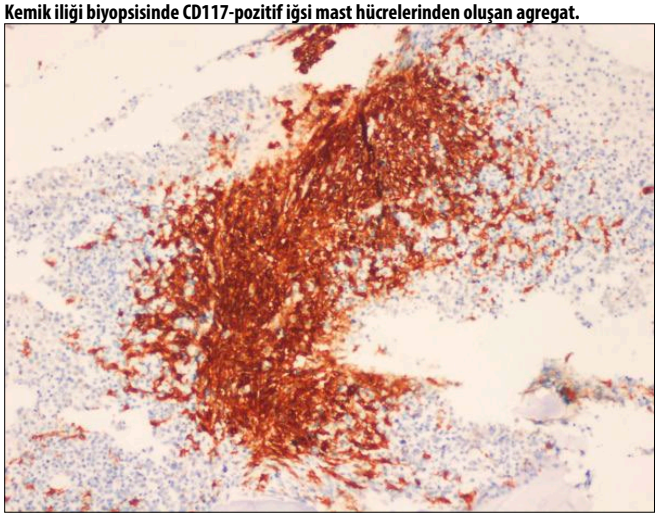
**Kemik iliği biyopsisinde iğsi morfolojide mast hücrelerinden oluşan agregatlar (hematoksilen-eozin).**



**Kemik iliği biyopsisinde CD117 immünohistokimyasal boyama ile multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu.**



Kemik iliği biyopsisinde CD117-pozitif iğsi mast hücrelerinden oluşan agregat.



Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-068** **Referans Numarası: 519**

## BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİDE (BPDCN) AZASİTİDİN-VENETOKLAKS İLE BAŞARILI OLGU SUNUMU

Merve Nur Akyol Yaşar[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi (BPDCN), plazmasitoid dendritik hücrelerin prekürsörlerinden köken alan, nadir görülen ve agresif seyirli bir hematolenfoid malignitedir. Sıklıkla ileri yaşta, erkeklerde daha baskın olmak üzere ortaya çıkar ve karakteristik olarak deri, kemik iliği ve periferik kanın yanı sıra lenf nodu tutulumuyla seyreder. Kutanöz lezyonlar olguların büyük kısmında hastalığın ilk bulgusu olup, mor-kahverengi ("bruise like"), nodül veya plak tarzında lezyonlar şeklinde görülür. Tanı, karakteristik immünfenotipik profile (CD4+, CD56+, CD123+, TCL1+, CD303/BDCA-2+) dayanır; myeloid, B- ve T-lenfoid lineage belirteçlerinin negatifliği tanıyı destekler. Bu olgu sunumunda, ileri yaşta BPDCN tanısı alan ve azasitidin-venetoklaks kombinasyonu ile klinik yanıt elde edilen kadın hastanın tedavi süreci sunulacaktır.

**Olgu Sunumu:** Yetmiş üç yaşında, bilinen komorbiditesi ve sürekli kullandığı ilacı olmayan kadın hasta, Şubat 2025'te sırtında başlayıp giderek büyüyen bir cilt lezyonu ile başvurdu. Dış merkezde yapılan biyopsi sonucu B hücreli lenfoma düşündürmekle birlikte kesin tanı verilememiş ve hasta tanının netleştirilmesi için merkezimize sevk edildi. Sistemik B semptomu (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) tanımlanmadı.

Fizik muayenede periferik lenfadenopati saptanmadı. Sırtta orta hat sol tarafta tumoral, gövde ve yüzünde vücut yüzey alanının %50'sinden az koyu viyole renkli plaklar izlendi. Başvuru hemogramında lökosit 3.800/µL, nötrofil 1.620/µL, hemoglobin 12,2 g/dL ve trombosit 201.000/µL olarak saptandı. Biyokimya parametrelerinde patoloji saptanmadı.B semptomu olmayan hastada hastalık yaygınlığını değerlendirmek amacıyla PET/BT ve kemik iliği biyopsisi planlandı.

Evreleme amaçlı çekilen PET/BT'de Sol servikal düzey 1A ve bilateral düzey 2A'da, bilateral paratiroid glandlar içerisinde subsantimetrik, düşük/ılımlı FDG tutulumlu lenf nodları (SUVmax: 2.3) izlendi. Bilateral palatin tonsillerde simetrik, inflamatuar süreçlerle uyumlu diffüz artmış FDG tutulumu (SUVmax: 6.1) mevcuttu. Sol aksillada 20x16 mm boyutlarında düşük/ılımlı FDG tutulumlu lenf nodu (SUVmax: 3.1) saptandı.

Torakal 8-9 (T8-9) vertebra düzeyinde, sola komşu cilt ve cilt altında 72x22 mm boyutlarında, malign tutulum ile uyumlu artmış FDG tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (SUVmax: 6.9) izlendi — bu bulgu, klinik olarak tanımlanan sırt lezyonuyla uyumluydu. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumunu ekarte etmek amacıyla kraniyal MR planlandı. SSS tutulumu lehine bulgu saptanmadı.

Kemik iliği aspirasyon sitolojisinde granülositer ve eritroid seriler morfolojik olarak korunmuş izlenirken, lenfoid hücreler popülasyonun %32'sini oluşturdu ve bunların yarıdan fazlası atipik morfolojide (ince kromatinli, kısmen sitoplazmik çıkıntılar içeren) hücrelerden oluşmaktaydı; sitolojik tanı "atipik lenfoid hücre artışı izlenen hiposellüler aspirat" olarak raporlandı.

Hem cilt biyopsileri (sağ yanak, sırt punch, sırt tümöral lezyon punch) hem de kemik iliği biyopsisi ileri boyanma yöntemleri ile patoloji tarafından değerlendirildi. İmmünhistokimyasal panelde neoplastik hücreler CD45+, CD7+, CD4+, CD43+, CD56+, CD33+, CD123+, TCL1+, E-cadherin+, BCL2+ olarak; CD2, CD3, CD5, CD20, CD10, BCL6, MUM1, PAX5, CD38, CD138, CD30, CD1a, CD117, CD79a, CD68, kappa, lambda, PANCK, SOX10, MPO, CD34 ve CD99 açısından negatif olarak saptandı. Ki-67 proliferasyon indeksi %25'e varan oranlardaydı. Kemik iliğinde neoplastik popülasyon sınırlı alanda izlenmekle birlikte aynı immünfenotipik profili taşıyordu (CD56+, CD33+, CD123+, TCL1+, E-cadherin+; CD2-, CD3-, CD79a-, TİA1-, CD1a-, CD117-). Bu immünfenotipik profil ile hem deri hem kemik iliği örnekleri BPDCN ile uyumlu bulundu.

**Tedavi ve İzlem:** Hasta için tedavi seçenekleri değerlendirildi. Tanı anında tagraxofusp (SL-401) erişimi mevcut değildi. Hastanın yaşı ve performans durumu göz önüne alınarak bu aşamada yoğun kemoterapi rejimi düşünülmedi. Hastaya azasitidin + venetoklaks kombinasyonu planlandı. SSS profilaksisi amacıyla intratekal metotreksat da tedaviye eklendi.

Tedavinin 7. gününde lezyon daha krutlu bir görünüm kazandı. Dört kür sonunda ise kutanöz lezyonda belirgin klinik gerileme izlendi: başlangıçtaki eritemli, açık/ülsere tümöral lezyon, küçük, düz, rezidü mor-eritemli maküler bir alana geriledi.

**Tartışma:** BPDCN, plazmasitoid dendritik hücre prekürsörlerinden köken alan, nadir ve agresif seyirli bir hematolenfoid malignitedir. Nadir görülmesi sebebiyle tedaviye ilişkin kanıtların büyük kısmı küçük serilere ve olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Olgumuzdaki immünfenotipik profil (CD4+, CD56+, CD123+, TCL1+ pozitifliği; CD34, CD117, MPO ve pan-B/pan-T hücre belirteçlerinin negatifliği) literatürde tanımlanan klasik BPDCN paternini net biçimde yansıtmaktadır [1].

Tagraxofusp (SL-401), CD123'ü hedefleyen ilk ve tek onaylı BPDCN tedavisidir; bir çalışmada tedavi almamış hastalarda %90 genel yanıt oranı bildirilmiştir [1]. Ancak ülkemizde erişim kısıtlılığı nedeniyle olgumuzda bu ajana ulaşılamamıştır. Bu durum, tagraxofusp erişimi olmayan merkezler için pratik önem taşımaktadır. Tagraxofusp, esas olarak transplant adayı hastalarda allojenik kök hücre nakline köprüleme amacıyla kullanılan bir remisyon-indüksiyon ajanıdır; tek başına sağladığı yanıtlar genellikle kalıcı olmayıp, uzun dönem sağkalım avantajı büyük ölçüde ardından yapılan nakille ilişkilidir. Olgumuzda ileri yaş ve sınırlı performans durumu nedeniyle allojenik nakil zaten bir seçenek olarak değerlendirilmediğinden, tagraxofuspun köprü tedavisi olarak sağlayacağı potansiyel fayda da bu hastada baştan itibaren kısıtlıydı; bu durum, nakil hedeflenmeyen ve tagraxofuspa erişimi olmayan hastalarda azasitidin-venetoklaks gibi idame tarzı, düşük toksisiteli bir rejimin tercih edilmesini gerekçelendiren ek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Azasitidin-venetoklaks kombinasyonu, özellikle ileri yaşta, performansı sınırlı ve/veya tagraxofusp'a erişimi olmayan BPDCN hastalarında literatürde giderek artan sayıda olgu bildirisiyle desteklenen, iyi tolere edilen bir alternatif olarak öne çıkmaktadır [2-4].BPDCN hücrelerinin BCL-2'ye belirgin bağımlılık göstermesi, BCL-2 inhibitörü venetoklaksın bu hastalıkta rasyonel bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasına biyolojik temel oluşturmaktadır. Bu bildirilerde ortak bulgu, kutanöz lezyonlarda ilk kürler içinde belirgin ve hızlı yanıt alınmasıdır. Bizim olgumuzda da 7. günde başlayan ve 4. kür sonunda büyük ölçüde maküler skara gerileyen klinik seyir diğer yayınlanan olgularla uyumludur.

BPDCN'de santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, nörolojik semptom sıklıkla eşlik etmese de literatürde dikkat çekici oranda bildirilmektedir; olgu serilerinde tanı anında olguların yaklaşık %10-30'unda, bazı prospektif çalışmalarda ise BOS'un flow sitometri ile taranması durumunda %60'a varan oranlarda okült SSS tutulumu saptanmış, relaps anında bu oran daha da yüksek bulunmuştur [5]. Bu nedenle güncel öneriler, tanı anında profilaktik intratekal kemoterapi uygulanmasını ve mümkünse lomber ponksiyon ile BOS'un flow sitometrik olarak değerlendirilmesini desteklemektedir; okült SSS tutulumu saptanıp erken dönemde tedavi edilen hastalarda sağkalımın belirgin şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir [5,6].

Sınırlı olgu sayısı ve kısa izlem süresi, azasitidin-venetoklaks kombinasyonunun uzun dönem etkinliği hakkında kesin yargıya varmamızı güçleştirmektedir; optimal doz ve tedavi süresi ile ilgili net kararlara varılabilmesi için daha uzun izlem verileri gerekmektedir.

Sonuç olarak bu olgu ileri yaşta tanı almış, cilt ve kemik iliği tutulumu olan vakalarda, azasitidin ve venetoklaks kombinasyonu ile belirgin yanıt elde edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bu kombinasyon özelikle yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda dikkate alınabilecek bir tedavi seçeneği olarak görülmelidir.

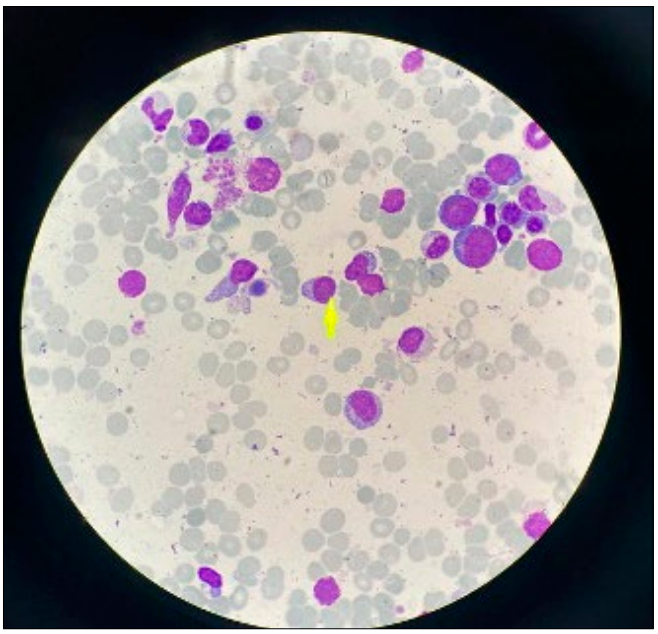
**Anahtar kelimeler:** BPDCN, CD123, kutanöz tutulum, azasitidin-venetoklaks, tagraxofusp

**Kaynaklar**

1. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med. 2019;380(17):1628-1637.
2. Samhouri Y, Ursu S, Dutton N, Tanvi V, Fazal S. Tagraxofusp followed by combined azacitidine and venetoclax in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report and literature review. J Oncol Pharm Pract. 2021;27(4):990-995.
3. Wang X, Guo J, Liu Y, et al. Venetoclax combined with azacitidine in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report and comprehensive review on the current and future treatment. Front Med (Lausanne). 2024;11:1425833.
4. Wang Q, Zhao Y, Zang X, et al. Low-dose venetoclax combined with azacitidine for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report and literature review. Ann Hematol. 2024;103(3):999-1005.
5. Martín-Martín L, López A, Vidriales B, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. Oncotarget. 2016;7(9):10387-10403.
6. Zhang Y, Sokol L. Clinical Insights into the Management of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. Cancer Manag Res. 2022;14:2107-2117.



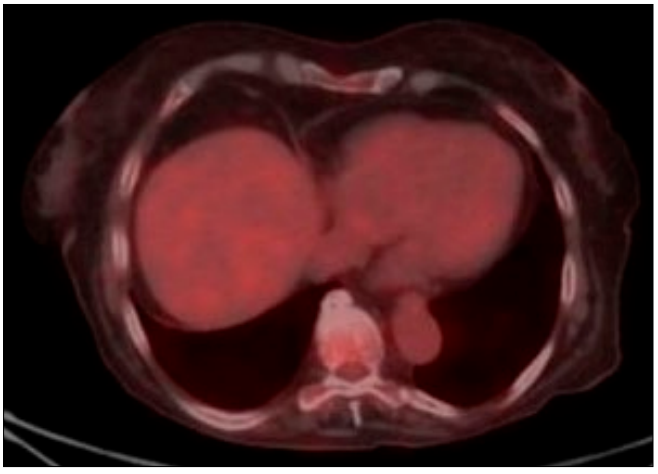
**Görsel 1.** Başvuru döneminde sırt bölgesindeki lezyon — eritemli zeminde, kısmen açık/ülsere görünümde tümöral lezyon.



**Görsel 2.** Kemik iliği aspirasyon yaymasında (ok ile işaretli) orta büyüklükte, ince kromatinli, granülsüz grimsi-mavi sitoplazmalı blastik karakterde hücreler.



**Görsel 3.** Pet-bt de sırtta izlenen lezyon lokalizasyonuna uygun tutulum alanı



**Görsel 6.** 4 kür sonu kontrol pet-bt görüntüsü



Görsel 4. Tedavinin 7. günü

Görsel 5. Dördüncü kür sonunda maküler skar.

**Görsel 4-5**

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-069** **Referans Numarası: 27**

### MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA TÜBERKÜLOZ REAKTİVASYONU: TEK MERKEZLİ OLGU SERİSİ

**Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[2], Edanur Erdoğan[2], Fehmi Hindilerden[2]**

*[1]Kırklareli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş ve Amaç:** Ruksolitinib, hücre içi sinyal iletiminde görev yapan Janus kinaz (JAK) 1 ve 2 enzimlerini seçici olarak engelleyen oral yolla alınan bir JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. COMFORT-1 ve 2 çalışmaları, ruksolitinib kullanımının miyelofibrozis (MF) hastalarında splenomegaliyi azalttığı ve mevcut tedavilere kıyasla sağkalım süresini anlamlı ölçüde uzattığını kanıtlamaktadır. RESPONSE-2 çalışması, hidroksiüre tedavisine dirençli olan polisitemia vera (PV) hastalarında hematokrit kontrolünü sağlamadaki başarısını ortaya koymaktadır. Yapılan analizler, bu tedavinin hastaların yaşam kalitesini artırdığını ve semptom yükünü hafiflettiğini doğrulamaktadır. Ruksolitinib Th1 hücre farklılaşmasını baskılar; makrofajların *Mycobacterium tuberculosis* üzerindeki bakterisidal aktivitesi için kritik olan tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interferon-gama (IFN-γ) gibi sitokinlerin salınımını azaltır. Artan immünosüpresyon nedeniyle, ruksolitinib kullanımı latent tüberküloz (Tbc) enfeksiyonlarının reaktivasyonu açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bu bildiride, aktif ruksolitinib tedavisi altında TBC reaktivasyonu gelişen dört MPN olgusunun klinik seyri ve yönetiminin sunulması amaçlanmıştır.

**Olgu 1:** JAK2V617F pozitif primer MF tanılı 63 yaşında erkek hastanın (DIPSS Plus: İnt-1), hidroksiüre tedavisi altında dalak boyutunda suboptimal yanıt olması üzerine ruksolitinib (2x20 mg/gün) tedavisine geçildi. Tedavinin 5. ayında paratrakeal alanda 35x36 mm boyutlarında konglomere lenfadenopatiler saptandı. Bronkoskopik değerlendirmede ARB pozitifliği ve patolojide nekrotizan granülomatöz iltihap izlendi. Ruksolitinib kesilerek anti-Tbc tedavisi başlandı. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasının ardından hastaya tekrar ruksolitinib başlandı.

**Olgu 2:** JAK2V617F pozitif PV tanısı ile izlenen 62 yaşında kadın hastaya, refrakter konstitüsyonel bulgular ve splenomegali nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapıldı. Post-polistemik miyelofibroz tanısı konulan hastaya ruksolitinib başlandı. Tedavi başlangıcında konsitusyonel bulguları gerileyen hastanın tedavinin 6. ayında tekrarlayan ateş ve kilo kaybı üzerine çekilen PET-CT'de; mediastinal ve paratrakeal lenf nodlarında (SUVmax: 26), bilateral akciğer parankim nodüllerinde ve sakrum, vertebra ile iliak kemikteki litik lezyonlarda (SUVmax: 17.3) yoğun FDG tutulumu izlendi. EBUS biyopsisinde non-kazeifiye granülom ve BAL sıvısında ARB pozitifliği saptanması üzerine ruksolitinib kesilerek anti-Tbc tedaviye geçildi. Balgam ARB pozitif saptanan ve kültürde çoklu ilaç dirençli (MDR) TBC tanısı kesinleşen hastada solunum bulgularının kötüleşmesi ile solunum desteği ve yoğun bakım ihtitacı gelişti. Anti-Tbc tedavinin 2. ayında eksitus oldu.

**Olgu 3:** MPL pozitif prefibrotik PMF tanılı 68 yaşında kadın hastaya hidroksiüre tedavisi altında splenomegali ve ciddi kilo kaybı gelişmesi nedeniyle ruksolitinib (2x20 mg/gün) başlandı. Tedavinin 6. ayında ateş ve gece terlemesi gelişen hastanın Toraks BT'sinde hiler lenfadenopati ve kaviter lezyonlar izlendi. Bronkoskopik biyopsisinde kazeifikasyon nekrozu ve granülom görüldü. Bronkoalveolar lavaj kültüründe Mycobacterium tuberculosis üredi. Hastaya anti-Tbc tedavisi başlandı, ruksolitibe ara verildi. Klinik tablosu gerileyen ve tedavisini tamamlayan hastada ruksolitinib idamesine geri dönüldü.

**Olgu 4:** JAK2V617F pozitif PMF tanılı 74 yaşında erkek hastaya masif splenomegali (240 mm) nedeniyle başlanan ruksolitinib tedavisi altında dalak boyutunda küçülme görüldü. Ancak tedavinin 9. ayında konstitüsyonel semptomlar fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve asit saptandı. Yapılan görüntülemesinde karaciğer ve dalak boyutunda artış, batın içi yaygın lenfadenopati, asit ve peritonitis karsinomatoza görünümü saptandı. Periton biyopsisinde kazeifiye granülom izlendi. Ruksolitinib kesilip anti-Tbc tedavisi başlanan hastanın 1. ayda semptomları ve organomegalisi belirgin geriledi. Anti-Tbc tamamlandıktan sonra ruksolitinib tedavisine tekrar başlandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Ruksolitinib ile ilişkili immünosüpresyon, tedavinin ilk aylarından itibaren fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Sunduğumuz vakalar dissemine hastalığa ve ölümcül MDR-TBC'ye kadar uzanan geniş ve zorlu bir klinik spektrumu yansıtmaktadır. Literatürdeki verilerle paralel olarak; ruksolitinib başlanacak hastalarda TBC insidansının düşük olduğu bölgelerde dahi, İnterferon-Gama Salınım Testi (IGRA) gibi immünolojik yöntemlerle latent TBC taramasının rutin ve sistematik olarak yapılması önerilmektedir. Aktif enfeksiyonun başarılı bir şekilde kontrol altına alınmasının ardından yakın klinik ve laboratuvar takibiyle ruksolitinib tedavisine yeniden dönebilmesi güvenli bir seçenek olarak görünmektedir.

**Anahtar kelimeler:** JAK2, Ruksolitinib,Miyeloproliferatif neoplazi,Tüberküloz

**Kaynaklar**

1. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2018;93(3):339-347. doi:10.1002/ajh.24976
2. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017;18(1):88-99.
3. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Haematologica. 2015;100(9):1139-1145.
4. Khalid, F., Damlaj, M., AlZahrani, M., Abuelgasim, K. A., & Gmati, G. E. (2021). Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy, 14(3), 252–256.
5. Mansilla-Polo, M., & Morgado-Carrasco, D. (2024). Biologics Versus JAK Inhibitors. Part II: Risk of Infections. A Narrative Review. In Dermatology and Therapy (Vol. 14, Number 8, pp. 1983–2038).
6. Tsukamoto, Y., Kiyasu, J., Tsuda, M., Ikeda, M., Shiratsuchi, M., Ogawa, Y., & Yufu, Y. (2018). Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: A case report and review of the literature. Internal Medicine, 57(9), 1297–1300.

## Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-070** **Referans Numarası: 242**

### TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA TRANSFÜZYON DÖNGÜSÜ BOYUNCA UYKU ÖRÜNTÜLERİ: 14 GÜNLÜK UYKU GÜNLÜĞÜ, UYKU ANKETLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLÜ TEKRARLI ÖLÇÜM ÇALIŞMASI

**Şenay Türe[1], Zeynep Öztürk[2], Alphan Küpesiz[2], Sevtap Velipaşaoğlu[1], Elif Güler[2], Funda Tayfun Küpesiz[2]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı*
*[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı*

**Genel bilgiler:** Anemisi olan hastalarda yaygın uyku ile ilişkili semptomlar arasında uykusuzluk, uyku bozukluğu, solunum problemleri ve zayıf günlük bilişsel işlevler yer almaktadır. Uyku sırasında tekrarlayan periyodik bacak hareketleri ve huzursuz bacak sendromu, demir eksikliği anemisi olan hastalarda ve transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastalarında yaygın semptomlar olarak tanımlanmıştır. Ancak düzenli kan transfüzyonları alan TBT hastalarında transfüzyon alma döngüleri arasında huzursuz bacak, periyodik bacak hareketleri veya bununla ilişki olabilecek uyku sorunları, uyku kalitesi, total uyku süresi, gece uyanma sıklığı, gündüz uykululuğu gibi hastaların uyku parametrelerinin değişimi araştırılmamıştır.

**Amaç:** Transfüzyon bağımlı talasemili çocuklarda transfüzyon döngüsü boyunca uyku örüntülerine ilişkin çok günlük veriler sınırlıdır. Bu çalışmada uyku değişkenliği, zamanlama düzenliliği, transfüzyon sonrası değişimler ve transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyleriyle uyku anketleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Akdeniz Üniversitesinde yürütülen prospektif, gözlemsel, sağlıklı kontrollü, tekrarlı ölçümlü araştırmaya 3–18 yaşlarında 27 hasta ve yaş, cinsiyet, okula devam durumu bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Hemoglobin değerinin en düşük ve en yüksek olduğu dönemleri yansıtması adına transfüzyon öncesi ve sonrası yedişer günlük uyku kayıtları analiz edildi; hastaneye geliş günü ve ertesi gün dışlandı. Kontroller aynı takvim günlerinde değerlendirildi; günlüklerden elde edilen 14 uyku parametresi incelendi. Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak "Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA)" ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) iki dönemde uygulandı.

Uyku değişkenliği, uyunan sürenin geceden geceye ne kadar değiştiğini; uyku düzenliliği, uyku saatlerinin günler arasında ne ölçüde sabit kaldığını ifade etti. Sırasıyla toplam uyku süresinin ve uyku orta noktasının birey içi standart sapmaları hesaplandı. Yüksek değerler daha değişken süreyi ve daha düzensiz zamanlamayı gösterdi. Uyku orta noktası, uyku başlangıcı ile son uyanma arasındaki zamanın ortasıydı. Bu ölçütler sirkadiyen uyku–uyanıklık örüntülerinin davranışsal göstergeleri olarak değerlendirildi.

Hasta–kontrol karşılaştırmalarında Mann–Whitney U, eşleştirilmiş anket değişimlerinde Pratt–Wilcoxon testi kullanıldı. Saat verileri 50.000 permütasyonlu Watson $U^2$ testiyle karşılaştırıldı. Grupların dönemsel değişimleri bireysel değişim skorlarıyla incelendi. Hemoglobin değişimi eşleştirilmiş t testiyle, hemoglobin –anket ilişkileri Spearman korelasyonuyla değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalarda ki-kare/Fisher, eşleştirilmiş sınıflamalarda kesin McNemar testi kullanıldı. Benjamini–Hochberg yanlış keşif oranı düzeltmesi uygulandı; p<0,05 ve düzeltilmiş analizlerde q<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hemoglobin transfüzyon sonrasında 9,66±0,86'dan 12,58±0,98 g/dL'ye yükseldi (p<0,001). Ortanca uyku süresi değişkenliği hastalarda transfüzyon öncesinde 65,6, kontrollerde 35,8 dakika (p=0,006; q=0,026), sonrasında sırasıyla 60,0 ve 39,4 dakika idi (p=0,005; q=0,026). Transfüzyon öncesi hafta içi ortanca uyku orta noktası standart sapması daha yüksekti (16,3'e karşı 10,2 dakika; p=0,002; q=0,014); sonrasında anlamlı grup farkı saptanmadı (p=0,112; q=0,220). On dört günlük izlemde gece uyanma sayısı ve süresi hastalarda daha yüksekti (ikisi p<0,001; q=0,005).

Transfüzyon sonrasında ÇUAA toplam puanı 51,37±8,02'den 47,30±7,64'e, gündüz uykululuğu 14,81±3,70'ten 11,63±3,75'e ve PUKİ 5,15±2,78'den 3,15±2,33'e azaldı (tümü p<0,001; q<0,001). Kontrol grubunda anlamlı dönemsel anket değişimi saptanmadı. Bu üç sonucun değişim skorları gruplar arasında farklıydı (tümü p<0,001; q<0,001). PUKİ≥5 sıklığı %55,6'dan %14,8'e geriledi (p<0,001; q=0,002).

Güncel transfüzyon öncesi hb ile aynı dönemin gündüz uykululuğu puanı arasında negatif ilişki saptandı (ρ=−0,425; p=0,027). Son bir yılın ortalama transfüzyon öncesi hemoglobini de transfüzyon öncesi ÇUAA toplam puanıyla ters ilişkiliydi (ρ=−0,409; p=0,037).

Uykuda aşırı sıcaklık hissi hastalarda %77,8, kontrollerde %20,0 oranında bildirildi (OR=14,00; %95 GA 3,92–50,06; p<0,001). Bu yakınma transfüzyon sonrasında değişmedi.

**Sonuç:** Transfüzyon sonrasında öznel uyku sorunları ve gündüz uykululuğu azalırken, uyku süresi değişkenliği yüksek düzeyde kaldı. Hemoglobin–uyku ilişkileri keşifseldir ve yeni bir transfüzyon eşiği tanımlamaz. Aşırı sıcaklık hissi olası otonomik disfonksiyonla ilişkili olabilir; ancak otonom işlevler ölçülmediğinden bu yorum hipotez düzeyindedir. Bu olasılık, kalp hızı değişkenliği ve vücut sıcaklığının transfüzyon döngüsü boyunca eş zamanlı ölçüldüğü daha geniş örneklemli ileri çalışmalarda araştırılmalıdır. Bulgular, uyku düzenliliği, gece bütünlüğü ve gündüz işlevinin pediatrik talasemi izleminde değerlendirilmesini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** transfüzyon bağımlı talasemi, uyku değişkenliği, uyku alışkanlığı

**Kaynaklar**

1. Meltzer, L. J., Williamson, A. A., & Mindell, J. A. (2021). Pediatric sleep health: It matters, and so does how we define it. Sleep medicine reviews, 57, 101425. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101425
2. Tarasiuk, A., Abdul-Hai, A., Moser, A., Freidman, B., Tal, A., & Kapelushnik, J. (2003). Sleep disruption and objective sleepiness in children with beta-thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 157(5), 463–468. https://doi.org/10.1001/archpedi.157.5.463
3. Kapelushnik, J., Shalev, H., Schulman, H., Moser, A., & Tamary, H. (2001). Upper airway obstruction-related sleep apnea in a child with thalassemia intermedia. Journal of pediatric hematology/oncology, 23(8), 525–526. https://doi.org/10.1097/00043426-200111000-00011
4. Ersu, R., Boran, P., Akın, Y., Bozaykut, A., Ay, P., & Yazar, A. S. (2017). Effectiveness of a sleep education program for pediatricians. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society, 59(3), 280–285. https://doi.org/10.1111/ped.13147
5. Blunden, S., & Boran, P. (2022). Increasing Sleep Health Awareness in Pediatric Settings: Creating Opportunities for Generating a More Sleep-literate Health Care Workforce. Çocuk Dergisi, 21(3), 293-296. https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1003751
6. Güneş, Serkan. "Sleep Problems in Children and Adolescents With β-Thalassemia Major". Cukurova Medical Journal, vol. 44, no. 4, 2019, pp. 1267-71, doi:10.17826/cumj.526857.
7. Sener, D., Sadri, S., & Gursoy, V. (2024). Investigation of Depression, Anxiety, Sleep Quality, and Fatigue in Thalassemia Major Patients: A Study of the Correlation Between Sleep Quality and Laboratory Findings. Cureus, 16(10), e72614. https://doi.org/10.7759/cureus.72614

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

## P-071 Referans Numarası: 257

## TÜRKİYE'DEKİ İNTERN HEKİMLERİN TRANSFÜZYON TIBBI BİLGİ DÜZEYİ VE ÖZ YETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Fatma Burçin Kurtipek[1], Selim Sayın[2], Başak Adaklı[5], İbrahim Eker[3], Defne Ay Tuncel[4], Dilek Gürlek Gökçebay[1]**

*[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[2]Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*
*[3]Afyonkarahisar Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[4]Adana Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[5]İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*

**Amaç:** Transfüzyon tıbbı, doğrudan hasta güvenliğini ilgilendiren ve yüksek risk barındıran klinik alanlardan biridir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de görev yapan intörn hekimlerin transfüzyon tıbbına ilişkin bilgi düzeylerini ve öz yetkinliklerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Haziran–Ağustos 2026 tarihleri arasında çok merkezli ve kesitsel nitelikte çevrimiçi bir anket uygulandı. Anket; altı temel bilgi alanını kapsayan 30 adet çoktan seçmeli soru [kan grubu/uygunluk testleri (n=5), kan ürünleri ve endikasyonları (n=5), transfüzyon reaksiyonları (n=8), özel klinik durumlar (n=3), pratik uygulama ve hasta güvenliği (n=6), donör seçimi ve kan güvenliği (n=3)] ile tutum ve öz yetkinlik algısını ölçen 11 adet Likert tipi sorudan (1–5) oluşturuldu. Çalışmanın birincil sonlanım noktası toplam bilgi puanı (0–30) olarak belirlendi. Alt grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 71 intörn hekim katıldı (Tablo 1). Katılımcıların ortalama bilgi puanı 23,24 ± 4,67 / 30 (%77,5; medyan 24,0, IQR 20,5–26,0; aralık 6–30) olarak hesaplandı. Konu alanlarına göre doğru yanıt oranları incelendiğinde; en yüksek başarı pratik uygulama/hasta güvenliği (%89,9) ile transfüzyon reaksiyonları (%82,2) alanlarında, en düşük başarı ise kan grubu/uygunluk testleri (%67,0) ve kan ürünleri/endikasyonları (%67,6) alanlarında görüldü (Tablo 2). Soru bazında yapılan değerlendirmede; ABO ileri/geri tiplendirme (%22,5), eritrosit süspansiyonu saklama koşulları (%45,1) ve profilaktik trombosit transfüzyon eşiği (%50,7) başlıkları en az doğru yanıt verilen konular oldu. Buna karşın, akut hemolitik reaksiyon yönetimi (%97,2) ve hatalı hasta/ürün transfüzyonunda yapılması gereken ilk eylem (%95,8) soruları katılımcıların neredeyse tamamı tarafından doğru yanıtlandı.

Tutum değerlendirmesinde intörn hekimler; transfüzyon hatalarının hasta güvenliği açısından ciddi risk oluşturduğunu (medyan 5, IQR 4–5) ve simülasyon tabanlı eğitimlerin öğrenmede daha kalıcı olduğunu (medyan 5, IQR 4–5) güçlü şekilde ifade ettiler. Diğer yandan, klinik uygulamada bağımsız transfüzyon kararı verme (medyan 2, IQR 2–3) ve pediatrik/immünsüpresif hasta gruplarında transfüzyon yönetimi (medyan 2, IQR 1–3) konularındaki öz yetkinlik algılarının düşük olduğu saptandı (Tablo 3). Katılımcıların %71,8'i lisans eğitimi sırasında transfüzyon tıbbı eğitimi aldığını belirtmesine rağmen, %67,6'sı intörnlük sürecinde hiç transfüzyon uygulaması gözlemlemediğini kaydetti. Toplam bilgi puanları; cinsiyet (p=0,249), eğitim alma durumu (p=0,379) ve klinik deneyim (p=0,907) değişkenlerine göre anlamlı bir farklılık göstermedi.

**Sonuç:** Türkiye'deki intörn hekimlerin transfüzyon tıbbı konusundaki genel teorik bilgi düzeyleri tatmin edici bulunmakla birlikte; transfüzyon öncesi laboratuvar testleri ve kan ürünü endikasyonları alanlarında belirgin bilgi eksiklikleri tespit edilmiştir. Teorik bilgi düzeyi ile öz-algılanan klinik yetkinlik arasındaki bu uyumsuzluk ve pratik deneyim yetersizliği; Türkiye'deki tıp fakültesi müfredatlarına yapılandırılmış ve simülasyona dayalı transfüzyon tıbbı eğitimlerinin entegre edilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Transfüzyon tıbbı, İntern Hekim,Özyetkinlik

**Kaynaklar**

1. World Health Organization. Blood transfusion safety. WHO; 2020.
2. Tinegate H, et al. Where do junior doctors learn about transfusion? Transfus Med. 2010;20(5):292–297.
3. Stainsby D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. Transfus Med Rev. 2006;20(4):273–282.
4. Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (UÇEP). Türkiye Tıp Dekanları Konseyi; 2014.

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve eğitim özellikleri (N=71)

| Değişken | n | % |
|---|---|---|
| Yaş grubu | | |
| 23–24 | 53 | 74,6 |
| 25–26 | 12 | 16,9 |
| 27 ve üzeri | 6 | 8,5 |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 40 | 56,3 |
| Erkek | 31 | 43,7 |
| Bulunulan intörnlük stajı | | |
| Pediatri | 33 | 46,5 |
| Dahiliye | 18 | 25,4 |
| Kadın Hast. ve Doğum | 8 | 11,3 |
| Acil Tıp | 4 | 5,6 |
| Genel Cerrahi | 3 | 4,2 |
| Diğer | 5 | 7,0 |
| Transfüzyon gözlem/uygulama deneyimi | | |
| Hiç | 48 | 67,6 |
| 1–5 kez | 17 | 23,9 |
| 6–10 kez | 3 | 4,2 |
| 10'dan fazla | 3 | 4,2 |
| Transfüzyon tıbbı eğitimi aldı mı? | | |
| Evet | 51 | 71,8 |
| Hayır | 10 | 14,1 |
| Emin değilim | 9 | 12,7 |
| Toplam (N) | 71 | 100,0 |

Tablo 2. Alan bazında bilgi skorları ve doğru yanıt oranları

| Alt Başlık (Alan) | Soru Sayısı | Ortalama ± SS | Medyan (IQR) | Doğru Yanıt (%) |
|---|---|---|---|---|
| A — Kan grubu ve uygunluk testleri | 5 | 3,35 ± 1,20 | 3,0 (3,0–5,0) | 67,0 |
| B — Kan ürünleri ve endikasyonları | 5 | 3,38 ± 1,08 | 4,0 (3,0–4,0) | 67,6 |
| C — Transfüzyon reaksiyonları | 8 | 6,58 ± 1,43 | 7,0 (6,0–8,0) | 82,2 |
| D — Özel klinik durumlar | 3 | 2,17 ± 0,77 | 2,0 (2,0–3,0) | 72,3 |
| E — Pratik uygulama / hasta güvenliği | 6 | 5,39 ± 0,80 | 6,0 (5,0–6,0) | 89,9 |
| F — Donör seçimi ve kan güvenliği | 3 | 2,37 ± 0,73 | 3,0 (2,0–3,0) | 78,9 |
| **Toplam** | **30** | **23,24 ± 4,67** | **24,0 (20,5–26,0)** | **77,5** |

SS: Standart sapma; IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 3. Tutum ve öz-algılanan yetkinlik Likert soruları (1=Kesinlikle katılmıyorum; 5=Kesinlikle katılıyorum, N=71)

| İfade | Medyan | IQR | Ortalama |
|---|---|---|---|
| Transfüzyon tıbbı endikasyon yeterli bilgi kazandırdı | 3,0 | 2,0–4,0 | 2,92 |
| Bağımsız transfüzyon kararı verebilecek özgüvene sahibim | 2,0 | 2,0–3,0 | 2,31 |
| Reaksiyon geliştiğinde nasıl hareket edeceğimi biliyorum | 3,0 | 2,0–3,0 | 2,66 |
| Mezuniyet sonrası ek eğitime ihtiyaç duyduğumu düşünüyorum | 4,0 | 3,0–5,0 | 3,79 |
| Transfüzyon hataları ciddi hasta güvenliği riski oluşturur | 5,0 | 4,0–5,0 | 4,18 |
| Donör seçimi/kan bankası işleyişi hakkında yeterli bilgiye sahibim | 3,0 | 2,0–3,5 | 2,80 |
| Bir transfüzyon hatasını hemovijilans sistemine raporlayabilirim | 3,0 | 2,0–3,0 | 2,69 |
| Hata raporlaması hasta güvenliğini artırır | 5,0 | 4,0–5,0 | 4,17 |
| Pediatrik/immünsupresif hastalarda transfüzyon kararında yeterliyim | 2,0 | 1,0–3,0 | 2,25 |
| Müfredattaki transfüzyon eğitiminin içerik ve süresi yeterliydi | 3,0 | 2,0–3,5 | 2,66 |
| Simülasyon eğitimi teorik eğitime kıyasla daha kalıcı öğrenme sağlar | 5,0 | 4,0–5,0 | 4,17 |

## Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-072** **Referans Numarası: 623**

### HEMOGLOBİNOPATİSİ OLAN ERİŞKİN OLGULARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNU ETKİLEYEN KLİNİK PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Başak Özay Ceyhan[1], Sevinç Püren Yücel Karakaya[2], Ümmü Gülsüm Uslu[1], Emel Gürkan[3], Göksel Leblebisatan[4], Mehmet Ali Uçar[3], Funda Tanrıkulu[3]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd, Hematoloji Bd

**Amaç:** Hemoglobinopatiler, hemoglobin molekülünün sentezi veya yapısında meydana gelen genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal kan hastalıklarıdır. Başlıca iki grupta sınıflandırılan bu hastalıklar arasında talasemi sendromları ve yapısal hemoglobin bozuklukları en sık karşılaşılan alt tiplerdir. Erken yaşta tanı alan bu bireyler, yaşam boyu süren kronik bir hastalık yüküyle karşı karşıya kalmakta; tekrarlayan transfüzyon gereksinimi, komplikasyon gelişimi ve tedavi sürecinin getirdiği fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlarla baş etmek zorunda kalmaktadır. Kronik hastalıkların bireyin yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda sosyal ve duygusal işlevselliğini de etkilemesi nedeniyle, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi günümüzde hasta yönetiminde temel bir izlem parametresi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma, erişkin yaş grubundaki hemoglobinopati hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmeyi ve bu durumu etkileyen demografik özellikler ile klinik parametreleri (transfüzyon sıklığı, komplikasyon varlığı, laboratuvar bulguları vb.) incelemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesi skorları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılarak, hastalık yükünün yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Bu tanımlayıcı ve analitik kesitsel çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, transfüzyon bağımlı hemoglobinopati tanısı almış erişkin bireyler ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunu kapsamaktadır. Çalışmaya, 50 transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastası, 7 orak hücreli anemi (OHA)

hastası ve 50 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri, klinik verileri ve güncel laboratuvar bulguları kayıt altına alınmış; yaşam kalitesi değerlendirmesi için Short Form-36 Health Survey (SF-36) ve Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire (TranQol) ölçekleri kullanılmıştır. Veriler, SPSS 25.0 istatistik programı ile analiz edilmiş; gruplar arası karşılaştırmalar için uygun parametrik ve non-parametrik testler uygulanmıştır. Yaşam kalitesi skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle ilişkisi korelasyon analizleri ve grup karşılaştırmaları ile değerlendirilmiştir. OHA grubuna ait veriler tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuş; karşılaştırmalı analizler TBT ve kontrol grubu arasında gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** TBT grubunun yaşam kalitesi skorları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktür ($p < 0,05$). SF-36 ölçeğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı gibi alt boyutlarda anlamlı fark gözlenmiştir. TranQol ölçeği, fiziksel, duygusal ve okul/işlevsellik boyutlarında daha belirgin duyarlılık göstermiştir. TBT grubunun %68'inde en az bir sistemik komplikasyon saptanmış olup; karaciğer (%48), endokrin (%40) ve kardiyak (%30) sistemler en sık etkilenen sistemlerdir. Komplikasyonu olmayan bireylerde yaşam kalitesi puanları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yaş, ferritin, hemoglobin, MPV, D vitamini ve ESH gibi laboratuvar parametreleriyle bazı alt boyutlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

**Sonuç:** Transfüzyon bağımlı hemoglobinopati hastalarında yaşam kalitesi, hastalık yükü ve sistemik komplikasyonlarla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. TranQol ölçeği, komplikasyon varlığına duyarlı yapısıyla hasta takibinde değerli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Elde edilen bulgular, yaşam kalitesinin klinik izlem süreçlerine entegre edilmesi gerektiğini ve multidisipliner yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Transfüzyon bağımlı talasemi, Orak hücreli anemi, Yaşam kalitesi, TranQol, SF-36

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-073** **Referans Numarası: 24**

### KEMOREFRAKTER YÜKSEK RİSKLİ MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA AKALABRUTİNİB-VENETOKLAKS-RİTUKSİMAB İLE SAĞLANAN TAM METABOLİK YANIT VE ARDINDAN UYGULANAN BAŞARILI OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Elmir Israfilov[1], Mustafa Sinan[1], Elmir Guluyev[1,2], Ramazan Öcal[1], Serdar Savaş Gül[3], Oral Nevruz[1]

[1]Liv Hospital Ankara, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Merkezi, Ankara, Türkiye
[2]İnci Clinic, Bakü, Azerbaycan; Ulusal Hematoloji Ve Transfüzyoloji Merkezi, Bakü, Azerbaycan
[3]Visart Tıbbi Görüntüleme Merkezi, Ankara, Türkiye

**Giriş:** Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), tüm Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %3-6'sını oluşturan, t(11;14)(q13;q32) translokasyonu ve buna bağlı Siklin D1 aşırı ekspresyonu ile karakterize, klinik seyri agresif olabilen bir B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Yüksek riskli MIPI skoruna sahip olgularda standart kemoimmünoterapilere yanıt süreleri kısa olup, kemorefrakter hastalıkta prognoz oldukça kötüdür. Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri (BTKi) ve BCL2 inhibitörlerinin kemoterapiye dirençli olgularda kemoterapisiz, hedefe yönelik kombinasyonlar şeklinde kullanımı son yıllarda umut verici sonuçlar sunmaktadır.

Bu bildiride, R-CHOP ve R-ICE tedavilerine dirençli, yüksek riskli MIPI skorlu bir MHL olgusunda Akalabrutinib-Venetoklaks-Rituksimab (AVR) kombinasyonu ile elde edilen tam metabolik yanıt ve ardından başarıyla uygulanan Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) deneyimi sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** 58 yaşında erkek hasta , Eylül 2025'te boyun ve karında şişlik yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenede yaygın periferik lenfadenopati saptandı; performans durumu ECOG 1 idi.

**Laboratuvar, Görüntüleme ve Patolojik Tanı:** Başvuru anındaki laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. FDG-PET/BT'de (03.09.2025) boyun, mediasten, bilateral aksilla, abdomen, pelvis ve bilateral inguinal bölgede çok sayıda hipermetabolik lenf nodu (SUVmaks 17,21) ve kemik iliğinde hafif düzeyde diffüz FDG tutulumu izlendi ( Resim 1 ). Kemik iliği iğne biyopsisinde (17.09.2025) %80 hipersellülarite ve %30 lenfoid neoplastik infiltrasyon saptandı; Retikülin artışı Skor 2 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimya ve akım sitometri bulguları SSC/CD45 grafiğine göre yapılan incelemede %40 lenfosit (%30 B lenfosit, %10 T lenfosit), %4 monosit, %55 granülosit ve %1 hematogon izlendi ( Tablo 2 ). SSC/CD19 kapısına göre yapılan analiz bulguları düşük dereceli (klasik) MHL ile uyumlu bulunup, ayırıcı tanıda KLL/SLL, foliküler lenfoma ve MALT lenfoma dışlandı. t(11;14)(q13;q32) (CCND1/IGH) FISH analizinde incelenen 200 hücrenin %27'sinde CCND1/IGH füzyon sinyali saptanarak tanı sitogenetik olarak doğrulandı. Hasta, klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek yüksek riskli MIPI skoru ile evrelendi.

**Tedavi Süreci ve Seri PET/BT Yanıt Değerlendirmesi:** Eylül 2025'te başlanan 6 kür R-CHOP sonrası kontrol PET/BT'de (Ocak 2026) yanıtın devam ettiği ancak rezidüel hipermetabolik lenf nodlarının (Deauville 3-4) sebat ettiği görüldü. Kurtarma tedavisi olarak Şubat 2026'da başlanan 2 kür R-ICE sonrası (Mart 2026) hastalık kısmi yanıt/kemorefrakter olarak değerlendirildi. Kemorefrakter hastalık nedeniyle 30.03.2026'da Akalabrutinib-Venetoklaks-Rituksimab (AVR) kombinasyon tedavisine geçildi; 2 kür AVR sonrası Haziran 2026 PET/BT'de tüm hastalık bölgelerinde tam metabolik yanıt (Deauville 1) elde edildi ( Resim 2 ve 3 ).

**Otolog Kök Hücre Nakli:** Tam metabolik yanıt sonrası G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı; 11-12.06.2026 tarihlerinde 2 seans periferik kök hücre aferezi ile hedeflenen CD34+ hücre verimine ulaşıldı. Hastaya BEAM konsolidasyon rejimi ile 22.06.2026 tarihinde otolog periferik kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası +12. günde nötrofil ve +18. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Nakil süreci majör komplikasyonsuz seyretti. Hasta halen poliklinik takibinde olup genel durumu stabildir.

**PET/BT Görüntülerinin Karşılaştırmalı Değerlendirmesi:** Tedavi öncesi (03.09.2025, primer evreleme) F-18 FDG PET/BT'de boyun her iki tarafta, her iki aksilla genelinde, mediastende, abdomende, pelviste ve bilateral inguinal bölgede tanımlanan, bazıları konglomere görünümde çok sayıda lenf nodunda artmış glikolitik aktivite tutulumu (Deauville 5) izlenmiştir; dalak boyutu artmış ve dalak parankiminde artmış glikolitik aktivite tutulumu (Deauville 4) izlenmiştir ( Resim 1 ).

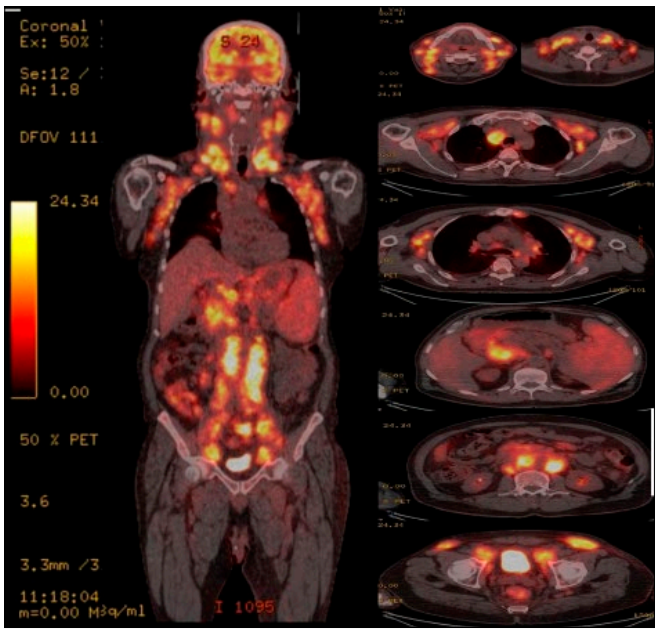
Tedaviye yanıt değerlendirmesi (05.06.2026, 2. kür AVR sonrası) F-18 FDG PET/BT'de tanımlanan lenf nodlarının boyut, sayı ve glikolitik aktivite tutulumunda belirgin azalma (Deauville 1-3) izlenmiştir; dalak boyutu normal seviyelere gerilemiş, dalak parankiminde glikolitik aktivite tutulumu beklenen düzeyde (Deauville 3) izlenmiştir. Bulgular tedaviye belirgin metabolik yanıt ile uyumlu değerlendirilmiştir ( Resim 4 ).

**3. Tartışma ve Sonuç:** Bu olgu, kemoimmünoterapiye (R-CHOP, R-ICE) dirençli, yüksek riskli MIPI skorlu Mantle hücreli lenfomada, kemoterapisiz bir BTKi-BCL2 inhibitörü-anti-CD20 kombinasyonunun (Akalabrutinib-Venetoklaks-Rituksimab) tam metabolik yanıt sağlayarak hastayı konsolidasyon amaçlı otolog kök hücre nakline uygun hale getirebildiğini göstermektedir. Literatürde AVR kombinasyonunun ağırlıklı olarak tedavi naif MHL olgularında değerlendirildiği görülmektedir; bu olgu, kemorefrakter bir hastada da köprüleme (bridging) stratejisi olarak etkili ve tolere edilebilir bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli, çoklu tedavi hattına dirençli MHL olgularında hedefe yönelik kemoterapisiz kombinasyonların nakil öncesi sitoredüktif/köprüleme tedavisi olarak yeri, daha geniş serilerde araştırılmayı hak etmektedir.

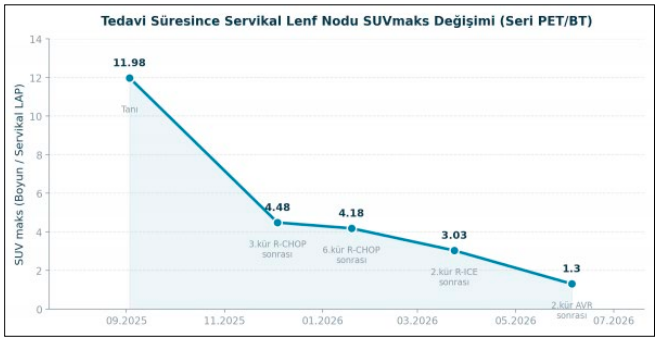
**Anahtar kelimeler:** Mantle hücreli lenfoma, Akalabrutinib, Venetoklaks, Rituksimab, Kemorefrakter hastalık, Otolog kök hücre nakli

**Kaynaklar**

1. Eyre TA, Cheah CY, Wang ML. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood. 2022;139(5):666-677.
2. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE). Lancet. 2024;403(10441):2293-2306.
3. Wang M, Robak T, Maddocks KJ, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in treatment-naive mantle cell lymphoma: 2-year safety and efficacy analysis. Blood Adv. 2024;8(17):4539-4549.
4. Wang M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(26):2482-2494.
5. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus R-CHOP in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results. Lancet Oncol. 2018;19(11):1449-1458.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068.



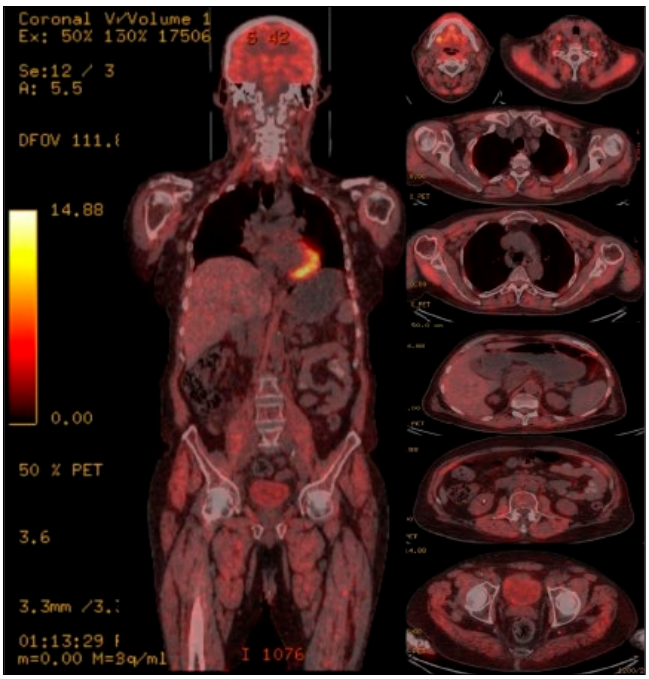

**Resim 1.** Tedavi öncesi (03.09.2025, primer evreleme) F-18 FDG PET/BT koronal ve aksiyal füzyon görüntüleri.




**Resim 2.** Tedavi süresince servikal (boyun) lenf nodu SUVmaks değerlerinin seri PET/BT ile izlemi.




**Resim 3.** Tanıdan otolog kök hücre nakli sonrasına uzanan tedavi süreci zaman çizelgesi.




**Resim 4.** Tedaviye yanıt değerlendirmesi (05.06.2026, 2. kür AVR sonrası) F-18 FDG PET/BT koronal ve aksiyal füzyon görüntüleri.

**Tablo 1.** Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları

| *Parametre* | *Değer* |
|---|---|
| WBC / NEUT / LYM | 15,12 / 13,88 / 0,78 K/µL |
| Hgb / PLT | 10,2 g/dL / 126 K/µL |
| Total Protein / Albumin | 5,26 / 3,55 g/dL |
| LDH / Kalsiyum | 196 U/L / 8,4 mg/dL |
| Sedimantasyon / CRP | 52 mm/saat / 49,0 mg/L |
| β2-mikroglobulin | 5,80 mg/L |

**Tablo 2.** Kemik iliği biyopsisi immünohistokimyasal ve Akım sitometri immünfenotip inceleme sonuçları.

| *Belirteç* | *Sonuç* |
|---|---|
| BCL2 | Güçlü pozitif |
| CD19 | %30 pozitif |
| PAX5 | %30 pozitif (nükleer) |
| CD20 | %30 pozitif |
| CD5 | %30 pozitif |
| Siklin D1 | %20-25 pozitif |
| Ki67 | %20 pozitif |
| CD23 | %1-2 pozitif |
| CD3 | %3-5 pozitif |
| CD10, MUM1, TdT | Negatif |
| CD5, CD19, CD20, CD22, CD79b, CD81, CD305, Kappa hafif zincir | Pozitif |
| CD10, CD23 (belirgin), CD25, CD103, CD200, ROR1 | Negatif |

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-074** **Referans Numarası: 475**

## MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA BİLATERAL OKÜLER ADNEKSİYAL TUTULUM VE İBRUTİNİB-RİTUKSİMAB TEDAVİSİNE YANIT: OLGU SUNUMU

Sena Beyazyıldırım Besli[1], Melis Mammacıoğlu[1]

[1]*Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Mantle hücreli lenfoma (MCL)klinik seyri çoğunlukla agresif davranışlı bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Hastalık daha sık ileri yaş erkeklerde görülmekte ve tanı sırasında önemli oranda ileri evre hastalık bulunmaktadır(1,2). MCL'de ekstranodal tutulum sık olup kemik iliği, dalak, gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkası başlıca tutulum bölgeleridir(1,2).

Buna karşılık göz ve oküler adneksiyal bölgenin tutulumu oldukça nadirdir. Oküler adneksiyal lenfomaların büyük bölümünü ekstranodal marjinal zon lenfomalar oluştururken MCL bu bölgedeki lenfomaların küçük bir kısmından sorumludur(3-5). MCL'nin oküler adneksiyal tutulumu özellikle orbita ve göz kapaklarında görülmekte, bilateral tutulum ve eş zamanlı sistemik hastalık diğer oküler lenfoma alt tiplerine kıyasla daha sık bildirilmektedir(3,6). Oküler adneksiyal MCL'nin nadir görülmesi nedeniyle optimal tedavi yaklaşımına ilişkin veriler sınırlı olup tedavi çoğunlukla sistemik MCL'nin özellikleri, hastanın yaşı, performans durumu, evresi ve önceki tedaviler dikkate alınarak planlanmaktadır. Relaps/refrakter MCL'de Bruton tirozin kinaz inhibitörü ibrutinibin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, orbital tutulumdaki yanıta ilişkin literatür büyük ölçüde sınırlı sayıda olgu bildirisine dayanmaktadır(7,8).Sistemik hastalıkla birlikte bilateral orbital ve göz kapağı tutulumu bulunan, birden fazla kemoimmünoterapi basamağı sonrasında ibrutinib ve rituksimab tedavisi ile belirgin klinik ve metabolik yanıt elde edilen pleomorfik varyant MCL olgumuzu paylaşmak amaçlanmıştır.

**Olgu:** Bakımevinde kalan, özgeçmişinde şizofreni ve hipotiroidi bulunan 66 yaşındaki kadın hasta, rutin psikiyatri kontrolleri sırasında saptanan lenfositoz nedeniyle başvurdu.Lökosit sayısı 24.280/$mm^3$, mutlak lenfosit sayısı 20.460/$mm^3$, hemoglobin düzeyi 9,8 g/dL ve trombosit sayısı 85.000/$mm^3$ , Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 390 IU/L olarak saptandı . Başlangıç PET/BT incelemesinde sağ göz kapağı ve retroorbital alanda maksimum standardize tutulum değeri (SUVmax):3,2 sol süperior retroorbital bölgede SUVmax:3,9 olan infiltratif yumuşak doku lezyonları saptandı. Bunun yanı sıra nazofarenks ve sağ parafarengeal bölgeden sağ supraklaviküler alana uzanan, SUVmax:9,5 yaygın infiltratif kitle ile servikal lenf nodları, sol palatin tonsil, kalvaryum cilt ve cilt altı dokuları, bilateral meme parankimi, internal mammarian zincir, gastroözofageal bileşke, paraaortik bölge, psoas kası komşuluğu, sol proksimal uyluk, çıkan kolon ve pelvik kas planlarında patolojik FDG tutulumları izlendi. Bulgular yaygın sistemik ve ekstranodal lenfomatöz tutulum ile uyumlu olarak değerlendirildi. Gastroözofageal bölgeden alınan endoskopik biyopsi ile kemik iliği biyopsisinin histopatolojik incelemeleri pleomorfik varyant mantle hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu. Hastaya birinci basamak tedavi olarak altı kür rituksimab ve CHOP kemoimmünoterapisi uygulandı. Tedavi sonu PET/BT'de psoas kası komşuluğu, pararektal yağlı planlar, gluteal bölge ve gastroözofageal bileşkede metabolik aktif infiltratif lezyonların devam ettiği ve genel metabolik yanıtın Deauville skoru:4 olduğu görüldü.

Rezidüel aktif hastalık nedeniyle ikinci basamakta rituksimab 375 mg/$m^2$ ile bendamustin 90 mg/$m^2$, 1. ve 2. günlerde olmak üzere 28 günlük aralıklarla uygulandı ve tedavi altı küre tamamlandı.Tedavi sonrası değerlendirmede sol palatin tonsil, bilateral üst juguler ve submandibuler lenf nodları, bilateral temporal kas grupları, parotis anterior kesimleri, bilateral orbital/periorbital alanlar ve bilateral humerusta patolojik FDG tutulumları saptandı. Özellikle periorbital infiltrasyon ve göz kapağı tutulumu klinik olarak belirginleşmiş ve hastanın görme fonksiyonunda kısıtlanmaya yol açmıştı. Birden fazla kemoimmünoterapi basamağı sonrasında aktif hastalığın devam etmesi ve semptomatik oküler tutulum bulunması üzerine ibrutinib 560 mg/gün ve rituksimab 375 mg/$m^2$, 28 günde bir tedavisine geçildi. Dört kür tedavi sonrasında bilateral göz kapağı lezyonlarının fizik muayenede tamamen gerilediği ve görme ile ilişkili klinik bulguların belirgin düzeldiği görüldü. Kontrol PET/BT'de orbital yumuşak doku kalınlaşmalarına eşlik eden hipermetabolizmada belirgin metabolik ve morfolojik regresyon saptandı. Daha önce bilateral parotis bezlerinde izlenen FDG-avid kalınlaşmalar tamamen metabolik ve morfolojik olarak gerilerken, bilateral temporal, lomber ve bilateral humerus komşuluğundaki kas planlarında bulunan hipermetabolik lezyonlarda tam metabolik regresyon izlendi.

**Tartışma:** Oküler adneksiyal lenfomalar, tüm lenfomaların nadir bir alt grubunu oluşturmakta ve histolojik dağılımları sistemik lenfomalardan farklılık göstermektedir. Ekstranodal marjinal zon lenfoma en sık görülen histolojik alt tip iken, MCL oküler adneksiyal lenfomaların yalnızca küçük bir bölümünü oluşturmaktadır(4,5). Buna rağmen MCL, oküler adneksiyal bölgeyi tuttuğunda daha yaygın sistemik hastalık ve daha agresif klinik özelliklerle birliktelik gösterebilmektedir(3,6). Looi ve arkadaşlarının oküler adneksiyal MCL olgularını değerlendirdiği çalışmada orbita %90 ile en sık tutulan bölge olarak bulunmuş, bunu lakrimal bez ve göz kapağı tutulumu izlemiştir. Hastaların büyük bölümünde birden fazla perioküler bölge eş zamanlı olarak tutulmuş ve olguların önemli kısmında tanı sırasında ileri evre sistemik hastalık saptanmıştır(3). Rasmussen ve arkadaşlarının 21 hastalık serisinde medyan yaş 75 yıl olup 21 hastanın 18'i erkekti. Orbita ve göz kapağı en sık tutulan anatomik bölgelerdi ve olguların büyük çoğunluğu evre III-IV hastalık ile başvurmuştu. Oküler adneksiyal tutulumla başvuran hastalarda bilateral tutulum oranı %71 olarak bildirilmiştir(6). Daha geniş uluslararası bir kohortta da oküler adneksiyal MCL'nin ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri evre hastalık, bilateral tutulum ve agresif klinik seyir ile karakterize olduğu gösterilmiştir(9).

Olgumuz literatürde bildirilen örüntüyle benzerlik gösterirken bazı önemli farklılıklar taşımaktadır. Hastamızda bilateral orbital ve göz kapağı tutulumuna yaygın sistemik ve çoklu ekstranodal hastalık eşlik etmesi, bildirilmiş oküler adneksiyal MCL serileriyle uyumludur. Buna karşılık hastamızın yaşı ve kadın olması, oküler adneksiyal MCL'nin belirgin erkek predominansı ve yaklaşık 70-75 yıllık medyan tanı yaşı bildirilen klasik hasta profilinden ayrılmaktadır(3,6,9). Olgumuzdaki dikkat çekici nokta orbital tutulumun yanı sıra nazofarenks, gastrointestinal sistem, parotis bezleri, cilt/cilt altı dokular ve farklı kas gruplarında metabolik aktif lezyonlar bulunması ve MCL'nin yaygın ekstranodal tutulum potansiyelini göstermesidir. Önceki serilerde ileri evre hastalarda bildirilen bilateral tutulum eğilimi ile paralellik göstermektedir(3,6).

Oküler adneksiyal MCL'nin prognozu indolen oküler adneksiyal lenfoma alt tiplerinden daha kötüdür. Uluslararası çok merkezli bir çalışmada oküler adneksiyal MCL hastalarında beş yıllık genel sağkalım yaklaşık %34 olarak bildirilmiş; ileri evre ve bilateral prezentasyon hastalığın karakteristik özellikleri arasında yer almıştır (9). Bu nedenle orbital tutulum yalnızca lokal bir oftalmolojik problem olarak değil, çoğunlukla sistemik MCL biyolojisinin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir. Relaps/refrakter MCL tedavisinde Bruton tirozin kinaz inhibitörleri önemli bir tedavi seçeneğidir. Faz III RAY çalışmasının uzun dönem sonuçlarında ibrutinibin daha önce tedavi edilmiş MCL hastalarında anlamlı antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir(7). Bununla birlikte spesifik olarak orbital tutulum gösteren MCL'de ibrutinib kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Türkiye'den Sarıcı ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda, dört basamak sistemik tedavi sonrasında bilateral orbital relaps gelişen blastoid varyant MCL hastasına ibrutinib 560 mg/gün monoterapisi uygulanmış ve beş aylık tedavi sonrasında orbital kitlenin manyetik rezonans görüntülemede tamamen kaybolduğu bildirilmiştir(8).Bizim olgumuz bu bildirimle önemli bir paralellik göstermektedir; ancak birkaç açıdan ayrılmaktadır. Hastamız pleomorfik varyant MCL tanısına sahipti ve orbital tutulum, sistemik hastalığın çoklu ekstranodal bölgelerde aktif olduğu bir dönemde belirginleşmişti. Ayrıca tedavi ibrutinib monoterapisi yerine ibrutinib ile rituksimab kombinasyonu şeklinde uygulandı. Yalnızca dört kür sonrasında göz kapağı tutulumunun klinik olarak tamamen gerilemesi ve PET/BT'de orbital hastalıkta belirgin metabolik ve morfolojik regresyon elde edilmesi, bu kombinasyonun semptomatik oküler tutulum üzerindeki hızlı aktivitesini göstermesi açısından dikkat çekicidir.Tedavi yanıtının yalnızca sistemik hastalık kontrolü açısından değerlendirilmemesi ,görme fonksiyonunun korunması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi de önemli klinik hedeflerdir. Olgumuzda tedavi sonrası göz kapağı infiltrasyonunun tamamen gerilemesi, sistemik metabolik yanıtın yanı sıra doğrudan fonksiyonel kazanım sağlamıştır.

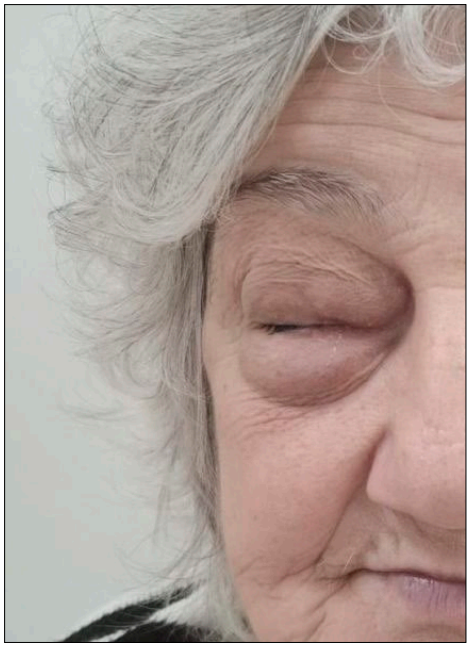
**Sonuç:** Oküler adneksiyal tutulum mantle hücreli lenfomanın nadir ancak klinik açıdan önemli bir prezentasyonudur ve görme fonksiyonunun etkilenebilmesi nedeniyle oküler bulguların erken tanınması ve sistemik hastalıkla birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Olgumuzun başlıca sınırlılığı tek hasta deneyimini yansıtmasıdır. Ayrıca ibrutinib ve rituksimab birlikte uygulandığından gözlenen yanıtın tek başına ibrutinibe atfedilmesi mümkün değildir. Bununla birlikte oküler adneksiyal MCL'nin nadir görülmesi, bu hasta grubundaki prospektif verilerin sınırlı olması ve tedaviye bağlı hızlı oküler yanıt göz önünde bulundurulduğunda, olgumuz literatürdeki mevcut deneyime katkı sağlamaktadır. görülen oküler adneksiyal MCL'de Bruton tirozin kinaz inhibitörü temelli tedavilerin olgumuzdaki gibi görme fonksiyonunun korunması ve sistemik hastalık kontrolü açısından etkili bir seçenek olabileceğini düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Mantle hücreli lenfoma, oküler adneksiyal tutulum, orbital tutulum, ibrutinib, rituksimab

**Kaynaklar**

1. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS. Current approaches to mantle cell lymphoma: diagnosis, prognosis, and therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37:512-525.
2. Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:542-551.
3. Looi A, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Connors JM, Rootman J, White VA. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. Ophthalmology. 2005;112:114-119.
4. Olsen TG, Holm F, Mikkelsen LH, et al. Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study. Am J Ophthalmol. 2019;199:44-57.

5. Coupland SE, et al. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004;242:130-145.
6. Rasmussen P, Sjö LD, Prause JU, Ralfkiaer E, Heegaard S. Mantle cell lymphoma in the orbital and adnexal region. Br J Ophthalmol. 2009;93:1047-1051.
7. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. Leukemia. 2018;32:1799-1803.
8. Sarici A, Kuku I, Kaya E, et al. Experience of ibrutinib in a patient with recurrent mantle cell lymphoma with orbital involvement. Medicine Science. 2021;10(4):1542-1545.
9. Rasmussen PK, et al. Clinicopathological features of ocular adnexal mantle-cell lymphoma in an international multicenter cohort.



**Fotoğraf 2.** İbrutinib ve Rituksimab tedavisinin dördüncü küründen sonra göz tutulumunun regresyonu



**Fotoğraf 1.** İbrutinib tedavisi öncesinde göz kapağı ve adneksiyal lenfomatöz tutulum

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-075** **Referans Numarası: 263**

## HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ GERİATİK YAŞ GRUBUNDA YER ALAN HASTALARIN YAKINLARINDA BAKIM VERME YÜKÜ ÖLÇEĞİ DEĞERLENDİRMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Merih Reis Aras[1], Fatma Yılmaz[1], Uğur Kalan[1], Emel Acar[1], Birgül Ay Karakuş[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Atacan Aras[2], Murat Albayrak[1], Ahmet Kürşad Güneş[1]**

*[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
*[2]Ankara Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Geriatri Kliniği*

**Giriş:** Bakım verme tek bir yardım çeşidi ile sınırlı olmayıp, emosyonel destek, fiziksel ya da maddi destek vermeyi kapsamakta ve bakım veren bireyler açısından çok boyutlu olarak algılanan bir deneyimdir. Bakım verme; büyük oranda samimiyet ve sevginin artması, kişisel gelişim, yakın ilişkilerin gelişmesi, diğer bireylerden sosyal destek alma, kendine saygı duyma gibi olumlu özelliklerinin yanında pek çok güçlüğün de yaşanmasına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, yaşlı bakımını üstlenen primer bakım verenlerin, emosyonel stres, fiziksel hastalık, sosyal aktivitelere katılımda azalma, aile üyeleri ile ilişkilerde, ekonomik ve iş yaşamında pek çok güçlük yaşadıkları belirlenmiştir

Bu çalışmanın amacı, hematolojik malignite nedeniyle takip ve tedavi edilen geriatrik hastalara bakım veren bireylerin bakım yükü düzeylerini Zarit Bakım Veren Yükü Ölçeği ile değerlendirmek ve bu yükün hasta ve bakım verenle ilgili sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisini incelemektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamız Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takipli geriatik yaş grubunda 85 hasta ve bu hastalara bakım veren 85 yakını dahil edildi. Ücret karşılığı bakım veren kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Bakım veren hasta yakınlarına "Bakım Verme Yükü Ölçeği"(Zarit Caregiver Burden Assessment Türkçe validasyonu) soruları yönlendirildi. Bakım verme yükü ölçeği(BVYÖ) puanı 0-88 arasında değişmekte olup 0–21 (yük yok), 22–40 (hafif yük), 41–60 (orta yük), 61–88 (ağır/şiddetli yük) olarak sınıflandırıldı. Hastaların ve bakım veren bireylerin demografik bilgileri ve hastalığa yönelik verileri forma aktarılarak "Bakım Verme Yükü Ölçeği" puanları ile karşılıklaştırılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel testlerde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Medyan tanı süresi 10 ay olan 85 hastanın %52.9'u, 85 adet bakım veren bireyin ise %54.1'I kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 74,82±6,25 yıl (min 65-max 90) , bakım veren bireylerin yaş ortalaması 55,55±10,97 yıl (min 25–max 75) idi. Hastaların %38,8'I multiple myeloma tanılı idi, bunu %20 ile Non-Hodgkin lenfoma takip ediyordu. Dahil edilen tüm hastaların hastaneye başvuru sıklığı değerlendirildiğinde %23,5'i haftada 2–3 kez, %34,1'i haftada 1 kez, %15,3'ü iki haftada 1 kez, %20,0'si ayda 1 kez, %4,7'si üç ayda 1 kez ve %2,4'ü altı ayda 1 kez veya daha seyrek sıklıkta hastaneye başvurmaktaydı . Hastaların %70,6'sı bakım veren bireyle aynı evde yaşarken, %29,4'ü farklı evlerde yaşamaktaydı. Ailede bakım ihtiyacı olan başka bir birey bulunma durumu değerlendirildiğinde, hastaların %11,8'inin yaşadığı evde bakım ihtiyacı olan başka bir bireyin bulunduğu saptandı. Bakım veren kişilerin %31,8'inin hastanın eşi, %60'ının çocuğu, %8,2'sinin ise kardeşi-gelini veya torunu olduğu bulundu.

BVYÖ toplam puanı ortalama 32,78±16,77 olup, puanlar 3–72 arasında değişmekteydi (Tablo-1).

Hasta ve bakım verenin aynı evde yaşama durumuna göre BVYÖ toplam puanları karşılaştırıldığında, aynı evde yaşayan bakım verenlerde BVYÖ puanı 35,27±16,32, farklı evde yaşayanlarda ise 26,80±16,62 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,033).

Hastalık tanı gruplarına göre BVYÖ toplam puanları karşılaştırıldığında, en yüksek puan KLL grubunda (45,80±16,51), en düşük ise KMPH grubunda (26,50±12,69) bulundu. Bununla birlikte, hastalık tanı grupları arasında BVYÖ toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,439)

BVYÖ skor kategorilerinin dağılımı; hastalık tanısı, tanı süresi, hastaneye başvuru sıklığı, bakım verenin hasta ile yakınlık derecesine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tartışma:** Bakım Veren Yükü Ölçeği(BVYÖ), Zarit ve arkadaşları tarafından 1980 yılında geliştirilmiş olup yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Daha yüksek puanlar, bakım verenlerin deneyimlediği artan psikolojik, duygusal

ve fiziksel zorlanmayı yansıtan daha yüksek düzeyde bakım veren yüküne karşılık gelmektedir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, hasta ile aynı evde yaşayan bakım verenlerin bakım yükü puanları, farklı evde yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum aynı evde yaşayan bakım verenlerin kişisel zamanının kısıtlanması, sürekli ve kesintisiz sorumlukuk alması ve bu faktörlerin neden olduğu sosyal izolasyon ile açıklanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bakım verme, yaşlı bakımı, bakım yükü

**Kaynaklar**

1- İnci F.H. , & Erdem M. (2008). Bakım Verme Yükü Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 11(4): 85-95

2- Kol, R., & Yılmaz Karabulutlu, E. (2021). Examination of the care burden and well-being of caregivers of individuals with chronic disease. Kocaeli Medical Journal, 10(1), 118-127.

**Tablo 1.** Bakım Veren Yükü Ölçeği toplam puanı ve bakım yükü kategorilerine göre dağılımı

| ***Değişken*** | ***Tüm hastalar (n=85)*** |
|---|---|
| BVYÖ toplam puanı, Ortalama±SS (min–maks) | 32,78±16,77 (3–72) |
| BVYÖ kategorisi, n (%) | |
| 0–21 (yük yok) | 22 (25,9) |
| 22–40 (hafif yük) | 36 (42,4) |
| 41–60 (orta yük) | 22 (25,9) |
| 61–88 (ağır/şiddetli yük) | 5 (5,9) |
| Toplam | 85 (100,0) |

SS: Standart sapma BVYÖ: Bakım Veren Yükü Ölçeği

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-076** **Referans Numarası: 618**

### EMİCİZUMAB PROFİLAKSİSİ ALAN AĞIR HEMOFİLİ A'LI ÇOCUKLARDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Büşra Kaya**[1], **Emine Zengin**[1]

[1]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Ağır hemofili A, tekrarlayan kanamalar, eklem hasarı, ağrı ve tedavi yükü nedeniyle çocukların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (SİYK) olumsuz etkileyebilen kronik bir hastalıktır.[1,2] SİYK, hastalık ve tedavinin fiziksel, emosyonel, sosyal ve günlük işlevsellik üzerindeki etkisini hasta perspektifinden değerlendiren önemli bir sonuç ölçütüdür.[1,3] Geleneksel faktör VIII (FVIII) profilaksisi etkili kanama kontrolü sağlamakla birlikte, sık intravenöz uygulama gereksinimi ve özellikle küçük çocuklarda venöz erişim güçlüğü önemli bir tedavi yükü oluşturabilir.[1,2] Emicizumab, FVIIIa'nın kofaktör fonksiyonunu taklit eden, FVIII inhibitörü varlığından bağımsız olarak etkili profilaksi sağlayan, subkutan uygulanabilen bispesifik monoklonal bir antikordur.[2,4,5] Türkiye'de Mart 2025'te pediatrik hemofili A hastaları için geri ödeme kapsamına alınmasıyla klinik kullanım alanı genişlemiştir.[5] Pediatrik çalışmalarda emicizumab ile güçlü kanama kontrolünün yanı sıra daha iyi SİYK sonuçları bildirilmiş olmakla birlikte, gerçek yaşam koşullarındaki pediatrik SİYK verileri halen sınırlıdır.[6,7] Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen ve emicizumab profilaksisi alan ağır hemofili A'lı çocuklarda SİYK'nin yaşa uygun Türkçe Haemo-QoL ölçeği ile değerlendirilmesi ve sonuçların aynı merkezden daha önce yayımlanmış iki tarihsel kohortun verileriyle bağlamsal olarak karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Bu prospektif kesitsel çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya ağır hemofili A (FVIII aktivitesi ≤%1) tanısıyla polikliniğimizde takip edilen, emicizumab profilaksisi almakta olan 4–16 yaş arasındaki tüm hastalar (n=19) dahil edildi. Haemo-QoL, çocuk ve adölesanlarda hemofiliye özgü SİYK değerlendirmesi için geliştirilmiş yaşa özgü bir ölçektir. Yüksek skorlar daha kötü SİYK'yi göstermektedir. SİYK, Türkçe'ye standart çeviri ve kültürel uyarlama süreci daha önce merkezimizde gerçekleştirilen Haemo-QoL ölçeği ile değerlendirildi.[8,9] 4–7 yaş grubunda 21 maddelik ve 8 alt ölçekli CI formu görüşme yoluyla uygulanırken, 8–12 yaş grubunda 64 maddelik ve 9 alt ölçekli CII, 13–16 yaş grubunda ise 77 maddelik ve 11 alt ölçekli CIII öz-bildirim formları uygulandı; ebeveynler ilgili yaş grubuna karşılık gelen PI, PII veya PIII proxy formunu tamamladı. Ham puanlar resmi Haemo-QoL puanlama kılavuzuna göre 0–100 ölçeğine dönüştürüldü.[8,9,10] Toplam Haemo-QoL puanları yaş grupları arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Çocuk ve ebeveyn toplam puanları arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleriyle, sistematik yönlü fark Wilcoxon işaretli sıra testiyle, bireysel düzeyde uyum ise Bland-Altman analiziyle değerlendirildi. Emicizumab profilaksi süresi ile toplam Haemo-QoL puanı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle incelendi. Her üç yaş modülünde ortak olan sekiz alandaki (Fiziksel Sağlık, Duygular, Kendine Bakış, Aile, Arkadaşlar, Diğer İnsanlar, Spor/Okul ve Tedavi) hasta-içi puan farklılıkları çocuk ve ebeveyn bildirimleri için ayrı ayrı Friedman testi ile değerlendirildi. Mevcut kohortun toplam Haemo-QoL puanları, aynı merkezden daha önce yayımlanmış Mercan ve ark. (2010) ve Deniz ve ark. (2021) kohortlarının yayımlanmış özet istatistikleri kullanılarak Welch bağımsız örneklem t-testi ile keşifsel olarak karşılaştırıldı.[8,11] Analizler IBM SPSS Statistics 20.0 kullanılarak yapıldı.

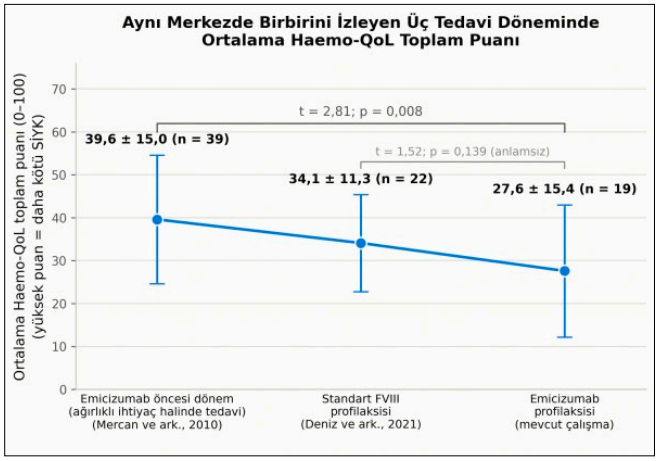
**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 19 hastanın medyan yaşı 9,1 yıl (dağılım: 4,3–15,9) idi; yedi hasta 4–7, sekiz hasta 8–12 ve dört hasta 13–16 yaş grubundaydı. Üç hastada (%15,8) FVIII inhibitör öyküsü vardı. Medyan emicizumab profilaksi süresi 15,6 ay (IQR: 14,6–16,6) idi. Ortalama toplam Haemo-QoL puanı çocuk bildiriminde 27,6±15,4, ebeveyn bildiriminde 26,8±14,9 bulundu. Çocuk toplam puanları yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Kruskal-Wallis H=1,10; p=0,578). Sayısal olarak en yüksek toplam puan çocuk bildiriminde 4–7 yaş grubunda (31,3±14,6), ebeveyn bildiriminde ise 8–12 yaş grubunda (32,2±16,0) gözlendi; ebeveyn toplam puanları da yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Kruskal-Wallis H=2,29; p=0,319). Ayrıca, her üç yaş modülünde ortak olan sekiz alan karşılaştırıldığında, alan puanları hem çocuk (Friedman $\chi^2(7)=26,48$; $p<0,001$) hem de ebeveyn ($\chi^2(7)=42,25$; $p<0,001$) bildiriminde anlamlı farklılık gösterdi; en olumsuz etkilenen alan her iki bildirimde de Aile idi (çocuk: 40,7; ebeveyn: 43,5). Deniz ve ark.'nın tarihsel kohortuyla alan bazlı karşılaştırmada, çocuk bildiriminde iyileşme en çok Spor/Okul ve Arkadaşlar alanlarında (sırasıyla t=1,78, p=0,084; t=1,57, p=0,126; ikisi de anlamlılığa ulaşmadı), ebeveyn bildiriminde ise en çok Fiziksel Sağlık alanında gözlenmiş olup, bu sonuncusu istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,017).[11] Çocuk ve ebeveyn toplam puanları arasında anlamlı korelasyon saptandı (Pearson r=0,676; p=0,002; Spearman ρ=0,547; p=0,015); sistematik yönlü fark saptanmadı (Wilcoxon p=0,825). Bland-Altman analizinde ortalama ebeveyn-çocuk farkı -0,83 puan, %95 uyum sınırları -24,76 ile 23,11 arasındaydı. Emicizumab profilaksi süresi ile toplam Haemo-QoL puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Spearman ρ=-0,066; p=0,788). Mercan ve ark.'nın 2010 tarihli aynı merkez kohortuna (n=39; %20 sekonder profilaksi, %26 hemofili B) kıyasla mevcut kohortun toplam Haemo-QoL puanı anlamlı olarak daha düşüktü (39,6±15,0'a karşı 27,6±15,4; t=2,81; p=0,008).[8] Deniz ve ark.'nın 2021'de bildirdiği aynı merkez kohortuna (n=22; %26,3 primer ve %73,7 sekonder profilaksi; %13,6 hemofili B) kıyasla da mevcut puan sayısal olarak daha düşük olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (34,1±11,3'e karşı 27,6±15,4; t=1,52; p=0,139).[11] Böylece aynı merkezden üç farklı tedavi dönemine ait ortalama Haemo-QoL toplam puanları sırasıyla 39,6, 34,1 ve 27,6 idi.

**Sonuç:** Emicizumab profilaksisi alan ağır hemofili A'lı çocuklarda Haemo-QoL ile değerlendirilen genel SİYK düzeyi olumluydu. Mevcut kohortun toplam Haemo-QoL puanları, aynı merkezde primer profilaksinin uygulanmadığı ve profilaksi kullanımının sınırlı olduğu daha eski tarihsel kohorta göre anlamlı derecede daha düşüktü.[8] Aynı merkezden üç farklı döneme ait veriler zaman içinde daha düşük Haemo-QoL puanları yönünde tanımlayıcı bir eğilim göstermektedir. Bununla birlikte, kohortların hasta özellikleri, tedavi yaklaşımları ve değerlendirildikleri dönemler farklı olduğundan bu tarihsel karşılaştırmalar emicizumabın SİYK üzerindeki doğrudan nedensel etkisi olarak yorumlanmamalıdır. Çocuk ve ebeveyn değerlendirmeleri arasında orta-güçlü korelasyon bulunurken sistematik yönlü fark saptanmadı; ancak Bland-Altman analizindeki geniş uyum sınırları bireysel düzeyde farklılıkların bulunabileceğini gösterdi. Bu bulgulara ek olarak, alan bazında Aile alanının hem mevcut kohortumuzda hem de aynı ölçeği kullanan bağımsız bir Türk kohortunda en olumsuz etkilenen alan olması dikkat çekiciydi.[12] Mevcut kohortun tarihsel merkez verileriyle karşılaştırılmasında bazı fiziksel ve sosyal alanlarda daha düşük puanlar gözlenirken, HAVEN-2 SİYK alt çalışmasında da emicizumab profilaksisi sırasında özellikle Fiziksel Sağlık ve Spor/Okul alanlarında iyileşme bildirilmiştir.[6] Bu bulgular, hemofili bakımında fiziksel ve tedaviyle ilişkili yükün yanı sıra aile ilişkili yaşam kalitesi alanlarının da ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

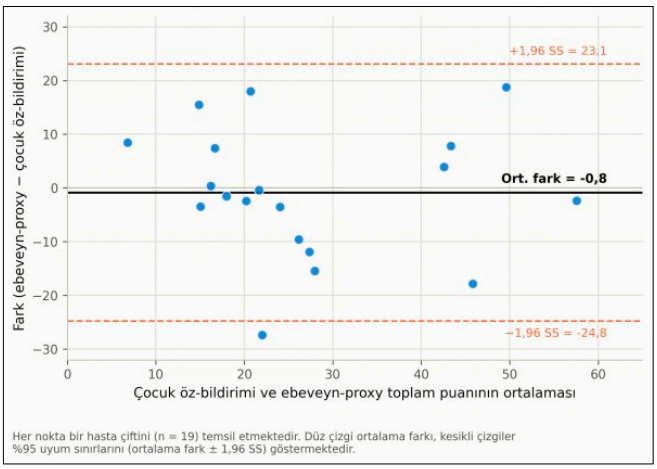
**Anahtar kelimeler:** Hemofili A; emicizumab; profilaksi; sağlıkla ilgili yaşam kalitesi; Haemo-QoL; çocuk

**Kaynaklar**


1. Azeredo-da-Silva AF, Zanotto BS, Kuwabara YS, Mata VE. Quality of life in children and adolescents with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:e100008. doi:10.1016/j.rpth.2022.100008.
2. Alcedo Andrade PE, Mannucci PM, Kessler CM. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. Haematologica. 2024;109:1334-1347.
3. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. Haemophilia. 2017;23(4):497-510. doi:10.1111/hae.13197.
4. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138. doi:10.1182/blood.2019001869.
5. Kavaklı K, Albayrak C, Antmen B, Aytaç S, Balkan C, Kaya Z, Küpesiz A, Okan V, Sönmez M, Şahin F, Ünal E, Zülfikar B. The Dilemma of Providing Advanced Hemophilia Treatments in Developing Countries – For Whom, by Whom and Where? Clin Appl Thromb Hemost. 2026;32:1-19. doi:10.1177/10760296261459710.
6. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—results from the HAVEN 2 study. Haemophilia. 2020;26:1009-1018. doi:10.1111/hae.14183.
7. Huisman EJ, Mussert C, Bai G, Raat H, Cnossen MH. Knowledge gaps in health-related quality of life research performed in children with bleeding disorders. Haemophilia. 2024;30:295-305. doi:10.1111/hae.14941.
8. Mercan A, Sarper N, İnanır M, Mercan Hİ, Zengin E, Çakı Kılıç S, Gökalp AS. Hemophilia-specific quality of life index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 2010;27(6):449-461. doi:10.3109/08880018.2010.489933.
9. von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group. Development and testing of an instrument to assess the quality of life of children with haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia. 2004;10(Suppl 1):17-25.
10. Haemo-QoL Study Centre. Haemo-QoL Scoring Manual and Scoring List. Available at: https://haemoqol.de/scoring/manual/ and https://haemoqol.de/scoring/scoring-list/. Accessed September 4, 2026.
11. Deniz A, Sarper N, Zengin E, Gelen SA. Hemophilia specific quality of life index in Turkish children and young adults. Cross-sectional study from a single center. Kocaeli Med J. 2021;10(3):203-212. doi:10.5505/ktd.2021.26234.
12. Günyel B, Bulakçı M, Başkent G, Ünüvar A. The Health-Related Quality of Life scores and joint health in children and young adults with hemophilia. Turk J Pediatr. 2024;66(6):737-745. doi:10.24953/turkjpediatr.2024.5195.


**Şekil 1.** Merkezimizde birbirini izleyen üç tedavi döneminde ortalama Haemo-QoL toplam puanı: emicizumab öncesi dönem, ağırlıklı olarak ihtiyaç halinde tedavi (Mercan ve ark., 2010), standart faktör VIII profilaksisi (Deniz ve ark., 2021) ve emicizumab profilaksisi (mevcut çalışma). Değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir; hata çubukları SS'yi göstermektedir. Köprüler, bağımsız örneklem t-testi (Welch) ile yapılan ikili karşılaştırmaların sonuçlarını göstermektedir.




**Şekil 2.** Çocuk öz-bildirimi ile ebeveyn-proxy Haemo-QoL toplam puanları arasındaki uyumu gösteren Bland-Altman grafiği (n = 19 eşleşmiş çift). Düz çizgi ortalama farkı (ebeveyn − çocuk) (−0,8 puan), kesikli çizgiler %95 uyum sınırlarını (−24,8, +23,1) göstermektedir.

**Tablo 2a.** Çocuk öz-bildirimine göre, yaşa özgü modüle göre Haemo-QoL alan ve toplam puanları (mevcut kohort, n=19).

| Alan | CI (4-7 yaş, n=7) | CII (8-12 yaş, n=8) | CIII (13-16 yaş, n=4) | Test istatistiği | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Fiziksel Sağlık | 28,6 ± 20,0 | 21,4 ± 23,9 | 21,4 ± 31,3 | H(2)=1,238 | 0,539 |
| Duygular | 33,3 ± 44,1 | 23,2 ± 18,3 | 23,4 ± 29,1 | H(2)=0,372 | 0,830 |
| Benlik Algısı | 10,7 ± 19,7 | 16,7 ± 15,6 | 21,2 ± 37,6 | H(2)=3,404 | 0,182 |
| Aile | 51,8 ± 21,0 | 36,9 ± 18,1 | 28,9 ± 30,6 | H(2)=2,320 | 0,313 |
| Arkadaşlar | 21,4 ± 26,7 | 43,0 ± 26,4 | 9,4 ± 12,0 | H(2)=4,527 | 0,104 |
| Algılanan Destek | — | 47,7 ± 28,7 | 21,9 ± 23,1 | U=7,5 | 0,154 |
| Diğer Kişiler | 14,3 ± 28,3 | 15,1 ± 14,4 | 20,8 ± 23,8 | H(2)=2,184 | 0,335 |
| Spor/Okul | 23,8 ± 35,8 | 23,4 ± 14,6 | 34,0 ± 32,3 | H(2)=0,885 | 0,642 |
| Başa Çıkma | — | 33,9 ± 24,7 | 9,8 ± 11,4 | U=7,0 | 0,154 |
| Tedavi | 46,4 ± 33,6 | 27,2 ± 12,4 | 25,8 ± 19,5 | H(2)=2,686 | 0,261 |
| Gelecek | — | — | 25,0 ± 35,4 | yok | — |
| İlişkiler | — | — | 21,9 ± 43,8 | yok | — |
| **TOPLAM** | **31,3 ± 14,6** | **26,8 ± 11,7** | **22,8 ± 24,7** | **H(2)=1,095** | **0,578** |

Değerler 0–100 ölçeğinde ortalama ± SS olarak verilmiştir; yüksek puan daha kötü SİYK'yi göstermektedir. Algılanan Destek ve Başa Çıkma alanları CI/PI'de değerlendirilmez; Gelecek ve İlişkiler yalnızca CIII/PIII'te değerlendirilir. — = ilgili modülde bu alan bulunmamaktadır. Test istatistiği: alanın her üç yaşa özgü modülde de bulunduğu durumlarda üç modül arasında Kruskal-Wallis H (sd=2); yalnızca iki büyük yaş modülünde (CII/PII ve CIII/PIII) değerlendirilen alanlar için Mann-Whitney U (kesin p). p değerleri çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiştir; keşifsel/tanımlayıcı olarak yorumlanmalıdır.

**Tablo 2b.** Ebeveyn-proxy bildirimine göre, yaşa özgü modüle göre Haemo-QoL alan ve toplam puanları (mevcut kohort, n = 19).

| Alan | PI (4-7 yaş, n=7) | PII (8-12 yaş, n=8) | PIII (13-16 yaş, n=4) | Test istatistiği | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Fiziksel Sağlık | 9,8 ± 14,4 | 36,2 ± 21,9 | 19,6 ± 21,1 | H(2)=6,247 | 0,044 |
| Duygular | 10,7 ± 14,2 | 28,6 ± 20,5 | 31,2 ± 33,4 | H(2)=4,004 | 0,135 |
| Benlik Algısı | 1,8 ± 4,7 | 24,7 ± 21,2 | 30,0 ± 36,8 | H(2)=9,902 | 0,007 |
| Aile | 51,8 ± 14,8 | 38,1 ± 21,9 | 39,8 ± 21,7 | H(2)=2,504 | 0,286 |
| Arkadaşlar | 21,4 ± 26,7 | 53,1 ± 23,1 | 20,3 ± 16,4 | H(2)=7,090 | 0,029 |
| Algılanan Destek | — | 58,6 ± 29,9 | 20,3 ± 7,9 | U=4,0 | 0,048 |
| Diğer Kişiler | 5,4 ± 14,2 | 14,6 ± 18,9 | 17,7 ± 21,6 | H(2)=4,891 | 0,087 |
| Spor/Okul | 29,8 ± 24,5 | 45,7 ± 25,3 | 41,0 ± 28,5 | H(2)=2,276 | 0,320 |
| Başa Çıkma | — | 20,1 ± 18,0 | 6,2 ± 7,4 | U=8,0 | 0,214 |
| Tedavi | 23,2 ± 19,7 | 22,3 ± 13,2 | 14,8 ± 18,3 | H(2)=0,833 | 0,659 |
| Gelecek | — | — | 25,0 ± 34,2 | yok | — |
| İlişkiler | — | — | 21,9 ± 43,8 | yok | — |
| **TOPLAM** | **21,4 ± 8,4** | **32,2 ± 16,0** | **25,3 ± 21,2** | **H(2)=2,286** | **0,319** |

Değerler 0–100 ölçeğinde ortalama ± SS olarak verilmiştir; yüksek puan daha kötü SİYK'yi göstermektedir. PI, PII, PIII: 4–7, 8–12 ve 13–16 yaş grupları için Haemo-QoL modülü. Algılanan Destek ve Başa Çıkma alanları PI'de değerlendirilmez; Gelecek ve İlişkiler yalnızca PIII'te değerlendirilir. — = ilgili modülde bu alan bulunmamaktadır. Test istatistiği: alanın her üç yaşa özgü modülde de bulunduğu durumlarda üç modül arasında Kruskal-Wallis H (sd=2); yalnızca iki büyük yaş modülünde değerlendirilen alanlar için Mann-Whitney U (kesin p). p değerleri çoklu karşılaştırma için düzeltilmemiştir; keşifsel/tanımlayıcı olarak yorumlanmalıdır.

**Tablo 1.** Çalışma kohortunun temel demografik ve klinik özellikleri (n = 19).

| Özellik | Değer |
|---|---|
| Yaş, medyan (dağılım), yıl | 9,1 (4,3–15,9) |
| Tanı yaşı, medyan (dağılım), yıl | 0,7 (0,2–6,8) |
| **Yaş grubu, n (%)** | |
| 4–7 yaş (CI/PI) | 7 (36,8) |
| 8–12 yaş (CII/PII) | 8 (42,1) |
| 13–16 yaş (CIII/PIII) | 4 (21,1) |
| Cinsiyet, erkek, n (%) | 19 (100) |
| FVIII aktivitesi ≤%1 (ağır hemofili A), n (%) | 19 (100) |
| FVIII inhibitör öyküsü, n (%) | 3 (15,8) |
| **Emicizumab idame rejimi[a], n (%)** | |
| 2 haftada bir (3 mg/kg) | 13 (68,4) |
| 4 haftada bir (5–6 mg/kg) | 4 (21,1) |
| Haftada bir (1,5 mg/kg) | 2 (10,5) |
| Emicizumab profilaksi süresi, medyan (IQR), ay | 15,6 (14,6–16,6) |
| Hemofili aile öyküsü, n/N (%)[b] | 8/17 (47,1) |
| Akrabalık, n/N (%)[b] | 2/13 (15,4) |

(a)Emicizumab, ilk 4 hafta haftada bir 3 mg/kg subkutan yükleme dozu olarak uygulandı; 5. haftadan itibaren vücut ağırlığı ve preparat seçeneklerine göre idame dozu/aralığı belirlendi.(N) Payda ilgili özellik için verisi bulunan hasta sayısını yansıtır, tüm hastalarda kayıtlı değildir.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-077** **Referans Numarası: 374**

### NADİR BİR ETİYOLOJİ, AGRESİF BİR SEYİR: PİERCİNG İLİŞKİLİ CD30+ KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA

**Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[2], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[2], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[2], Tekin Güney[3], Sema Akıncı[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]**

*[1]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

**Giriş:** Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar (LPD), primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pcALCL) ve lenfomatoid papülozis (LyP) spektrumunu kapsayan, nadir görülen kutanöz lenfoma grubudur. Travma veya yabancı cisim reaksiyonu (örneğin piercing, dövme veya enjeksiyonlar) sonrasında tetiklenen olgular literatürde oldukça kısıtlıdır. Tanı; klinik, histopatolojik ve immünhistokimyasal bulguların korelasyonu ile konulur. Tedavide brentuksimab vedotin içeren kombinasyon rejimleri yüksek hedefe yönelik etkinlik ve belirgin klinik yanıt sağlamaktadır.

**Olgu:** Kırk yaşında kadın hasta burun bölgesinde geçmeyen yara, ağrı, şişlik, kızarıklık ve pürülan akıntı nedeniyle kulak burun boğaz bölümüne başvurdu. Başvurudan yaklaşık 3 ay önce burun septumuna hızma (piercing) takılma öyküsü mevcuttu. Hızma takılmasını takiben burunda papül şeklinde başlayan lezyonlar zamanla yayılmış, ekimoz ve ülsere vejetan nitelik kazanmıştı. Dış merkezlerde ve yatışı sırasında uygulanan geniş spektrumlu çoklu ampirik antibakteriyel (Piperasilin-Tazobaktam, Teikoplanin, Meropenem, Daptomisin, Klindamisin, Siprofloksasin, Sülfametoksazol-Trimetoprim) ve antifungal (Amfoterisin B, Vorikonazol) tedavilere yanıt alınamamıştı. Hastanın özgeçmişinde Çölyak hastalığı ve

insidental saptanan kronik portal ven trombozu mevcuttu. Gece terlemesi ve kilo kaybı şikayeti olan hastanın fizik muayenede sağ burun yarısında egzofitik, yer yer ülsere, nazal dorsuma, kolumellaya, filtruma, üst dudağa ve maksilla alveolar prosesine uzanım gösteren, sağ burun kıkırdak ve mukozada destrüksiyona yol açan enfektif/granüle lezyon izlenmişti (Foto 1). Endokopik muayenede üst gingivobukkal sulkustaki nekrotik alanların nazal pasaj ile devamlılık gösterdiği saptanmıştı. Bilateral servikal zincirde ele gelen lenfadenopatiler mevcuttu. Lökosit sayısı 28x10^3/L, CRP: 280 mg/L , reaktif trombositoz, mikrositer anemi ve poliklonal hipergamaglobulinemi izlendi. Serolojik/romatolojik panelde ANA, ANCA, anti-dsDNA negatif idi. Lezyona yönelik debribdan ve biyopsi yapıldı. Patolojik değerlendirmede sağ burun kanadı, nazolabial bölge, nazal pasaj ve gingivadan alınan biyopsi ve debridman materyallerinin tetkikinde mikroskopide epidermiste yaygın ülserasyon, dermiste ve subkutan yağ dokusunda tabakalar halinde atipik lenfoid hücre proliferasyonu gözlendi. Atipik hücrelerin geniş sitoplazmalı, pleomorfik veziküler nükleuslu, belirgin eozinofilik nükleollü ve yer yer multinükleer morfolojide olduğu, sık mitoz ve apoptoz içerdiği izlendi. İmmünhistokimyada CD30 (Diffüz, güçlü pozitif), CD3 (heterojen), CD8 (diffüz), TIA-1 (diffüz), Granzim-B (diffüz), CD45 (heterojen) pozitif iken ALK, CD4, CD5, CD56, CD15, CD20, CD79a, PANCK, p63, SOX10, Melan-A, CD1a, Langerin negatif olarak tespit edildi. Proliferasyon İndeksi: Ki-67 atipik hücrelerde %80 civarında idi. EBER ISH: Negatif idi. Patoloji Tanısı: CD30 POZİTİF T HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIK olarak konuldu. FDG PET/BT Bulgularında Sağ burunda kanatta başlayıp nazal kaviteye, kıkırdak septuma, filtruma ve maksillary alveolar prosese uzanan düzensiz yumuşak doku alanında hipermetabolizma (SUV max: 20.31) saptandı. Bilateral servikal zincirde büyüğü sağ Level 2B'de artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları (SUV max: 5.61) ve kemik iliğinde diffüz reaktif aktivasyon (SUV max: 4.46) izlendi. Klinik olarak sistemik tutulum dışlandığı için Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluk ile uyumlu değerlendirilen hastaya enflamatuar ve enfektif tablonun geriletilmesi amacıyla lokal debridmanlar yapılmıştı. Kemoterapi tedavisi Brentuksimab Vedotin + Siklofosfamid + Doksorubisin + Prednizon (BV-CHP) olarak verildi. Sonrasında takiplerine devam etmeyen hasta tedavi bitiminde 4 ay sonra merkezimize rekonstriktif cerrahi için başvurdu (Foto 2). Hastanın klinik olarak lezyonları tam yanıtlı, B semptom yok, kan tetkikleri normal idi. Hasta öncelikle operasyonu istediğinden operasyondan sonra değerlendirilmek üzere ayaktan takip önerildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Piercing gibi kutanöz travmalar ve yabancı cisim maruziyetleri, kronik lokal antijenik uyarım ve tetiği çekilen inflamatuar kaskat üzerinden lenfoid doku proliferasyonunu indükleyebilir. Nazal bölgedeki yıkıcı lezyonlar sıklıkla enfektif süreçlerle (örn. bakteriyel apseler, invaziv fungal enfeksiyonlar) veya vaskülitik patolojilerle (örneğin Granülomatöz Polianjiitis) karıştırılabilir. Biyopsi materyalinde CD30 pozitifliği gösterilmesi ve mikrobiyolojik etkenlerin dışlanması tanı için kritik adımdır. Antijen hedefli brentuksimab vedotin içeren BV-CHP rejimi, CD30+ kutanöz ve sistemik T hücreli lenfomalarda yüksek tam yanıt oranları ve kalıcı remisyon sağlayan standart ve güçlü bir tedavi yaklaşımıdır.

**Anahtar kelimeler:** T hücreli lenfoma, kutanöz lenfoma, piercing, travma

**Kaynaklar**

Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703-1714. Blood. 2019 Sep 26;134(13):1112. doi: 10.1182/blood.2019002852. Erratum for: Blood. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268. PMID: 31558559; PMCID: PMC6764272.

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.



**Foto 1.** Hastanın tanıdaki fotografı

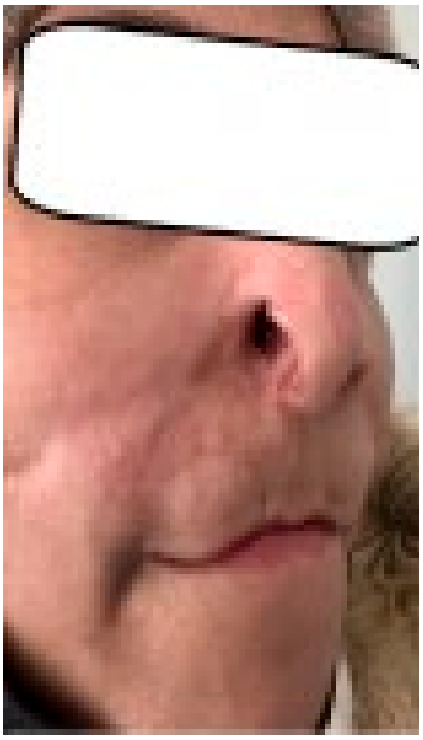


**Foto 2.** Hastanın kemoterapi sonrası fotografı

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-078** **Referans Numarası: 271**

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE ABARTILI GEÇ TİP AŞIRI DUYARLILIK: BÖCEK ISIRIĞI YANILSAMASI

**Zeynep Saraç Pehlivan[1], Mehveş Beliz Beşışık Terzioğlu[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği*
*[2]İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği*

Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinde en sık görülen lösemidir ve hastaların önemli bir bölümünde hastalık seyri boyunca deri bulguları ortaya çıkar. Bu bulgular, lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı özgün lezyonlar ve lösemik infiltrasyon içermeyen özgün olmayan (paraneoplastik ya da reaktif) lezyonlar olarak gruplanır.

Böcek ısırığı benzeri reaksiyon (insect bite-like reaction, IBLR) özgün olmayan lezyonlar arasında nadir fakat karakteristiktir. Hastaların çoğunda gerçek bir böcek teması öyküsü yoktur. KLL teşhisi konulmadan aylar

veya yıllar önce tekrarlayan dirençli büller şeklinde kendini gösterebilir. Epidermisin altında perivasküler ve perifolliküler eozinofil infiltrasyonu nadiren araya sızmış KLL hücreleri gözlenir, Günümüzde hematolojik malignitelerin eozinofilik dermatozu olarak isimlendirilen bu reaksiyon Th2 sitokin dominansı ile aşırı IL-5 salınımıyla eozinofil ve T hücre akınıyla gelişir. Abartılı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Klinik eritemli papüller ve nodüllerden gergin veziküller ve büller, ürtikeryal plaklardan selülit benzeri lezyonlara kadar değişkendir.

**Amaç:** Bu çalışmada, IBLR gelişen üç KLL olgusu, lezyonların mevsimsel ortaya çıkışına yönlendirerek klinik özellikleriyle farkındalık sağlamak amaçlı sunuldu.

**Olgu 1:** 46 yaşında kadın, bir yıl önce Rai evre I Binet evre B KLL tanısı ile tedavisiz izlenmekteyken tanısının 17.ayında Temmuz'da alt ekstremitede döküntü nedeniyle değerlendirildi. Kızarık, yaygın bül içeren kaşıntılı enfekte böcek ısırığı görüntüsündeki lezyonlar IBLR olarak değerlendirildi. Başvurusunda Hb 13.1 g/dL, WBC 175.900/µL, mutlak nötrofil 7.440/µL, mutlak lenfosit 155.900/µL olarak saptandı. Topikal steroid tedavisi ile deri lezyonları düzelen hastaya anti-KLL tedavisi verilmeden izlem sürdürüldü.

**Olgu 2:** 46 yaşında erkek hasta. İki yıldır Rai evre I Binet evre B KLL ve inflamatuar miyopati (otoimmün miyozit) tanısıyla anti-KLL tedavisi verilmeksizin immünsüpresif tedavi ile izlenmekteyken, tanısının 24.ayında Temmuz'da alt ekstremitede eritemli zeminde büllöz deri lezyonları nedeniyle değerlendirildi. IBLR olarak kabul edildi. Başvurusunda WBC 15.460/µL, mutlak lenfosit 9.180/µL, Hb 13.6 g/dL, PLT 160.000/µL olarak saptandı. Hastanın gece terlemesi ve kilo kaybı olması, immünsüpresif tedaviye rağmen immün diskrazisinin düzelmemesi ve yeni bir immün diskrazi gelişmesi nedeniyle anti-KLL tedavisi verilmesine karar verildi. Tedavi başlangıcında genomik kusur olarak IGHV unmutated olduğu belirlendi. Tedavi öncesinde topikal antibiyotik tedavisi ile cilt lezyonlarının ortadan kalktığı görüldü. Geri ödeme koşullarına uygun olarak Obinutuzumab + Venetoklaks protokolü başlandı.

**Olgu 3:** 60 yaşında erkek, bilinen Tip 2 DM ve 4 yıldır Rai evre II, Binet evre C tanısı olan hastaya "bulky hastalık" nedeniyle ülkenin geri ödeme koşullarına uygun olarak rituksimab-bendamustin, 6 kür verilmiş ve gerileme sağlanmıştı. Tedavisiz olarak izlemde olan hastada tanısının 4.yılında Haziran ayında yaygın büllöz deri döküntüleri gelişti. Bu sırada WBC 20.560/µL, mutlak lenfosit 12.1290/µL, Hb 12.1 g/dL, PLT 163.000/µL saptandı. Lezyonlar IBLR kabul edildi, topikal steroid tedavi ve oral antihistaminik tedaviye yanıt elde edilmedi. Metilprednizolon 0.5 mg/kg/gün eklendi. Deri lezyonları geriledi. Halen anti-KLL tedavisiz izlenmektedir.

**Tartışma:** Serimizin dikkat çekici özelliği, kutanöz lezyonların yaz aylarında ortaya çıkmasıdır. Bu gözlem, tablonun adlandırılmasına da yol açan tarihsel tartışmanın merkezinde yer alır. Tablo ilk kez KLL hastalarında sivrisinek ısırığına abartılı gecikmiş tip yanıt olarak tanımlanmış (1); ancak sonraki serilerde hastaların çoğunun ısırık öyküsü hatırlamaması, lezyonların örtülü bölgelerde de görülmesi ve bazı serilerde mevsimsel değişkenlik saptanmaması nedeniyle artropod etiyolojisi sorgulanmış ve "eozinofilik dermatoz" adlandırması öne çıkmıştır (3). Buna karşılık son yıllardaki daha büyük serilerde artropod hipotezi yeniden güçlenmiştir: 35 olguluk retrospektif bir çalışmada olguların %94'ünde mevsimsellik gösterilmiş, lezyonların çoğunlukla açık havaya maruz kalan bölgelerde yerleştiği ve histopatolojik bulguların gerçek artropod ısırığı ile örtüştüğü bildirilmiştir (4).

Serimizde de lezyonların sivrisinek ve diğer artropodlara maruziyetin arttığı yaz döneminde ortaya çıkması, KLL'ye bağlı adaptif immün disregülasyon zemininde artropod antijenlerine karşı abartılı Th2-ağırlıklı yanıtın patogenezde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Günümüzde tablonun, neoplastik B hücrelerinin yol açtığı sitokin dengesizliği (Th2 baskınlığı, IL-4 ve IL-5 artışı) ve buna bağlı eozinofil kemotaksisi ile geliştiği kabul edilmektedir. Artropod antijeni, ilaç ya da viral antijen gibi tetikleyiciler, immün disregülasyon zemininde normalde silik seyredecek bir yanıtı abartılı ve uzamış hale getirmektedir.

Özellikle büllöz prezentasyonda (Olgu 2 ve 3) büllöz pemfigoid en önemli ayırıcı tanıdır; direkt immünofloresans ve anti-BP180/BP230, anti-desmoglein 1/3 antikorlarının negatifliği ayrımda belirleyicidir. Diğer olasılıklar Wells sendromu (eozinofilik selülit), ürtikeryal vaskülit, ilaç erüpsiyonu, gerçek artropod ısırığı ve lösemi kutistir. Lösemi kutisin dışlanması için infiltratın immünohistokimyasal değerlendirmesi önemlidir.

Literatürde IBLR/EDHM'nin hematolojik hastalık seyri ile ilişkisi tartışmalıdır; erüpsiyon hastalık sessizken de, aktif tedavi altındayken de ortaya çıkabilmektedir. Olgu serimizde de iki hastada tedavi ihtiyacı yokken, bir hastada ise tedavi ihtiyacı ile birlikte gelişmiştir. Serimiz tedavi gerekliliğinden bağımsız olarak lezyonların geliştiği konusunda literatürü desteklemektedir.

Bununla birlikte son çalışmalar, EDHM'nin daha agresif hastalık seyri veya progresyon belirteci olabileceğine işaret etmektedir; 35 olguluk seride KLL hastalarının 19'undan 15'inde IGHV unmutated saptanmış, olguların yaklaşık %45'inde hastalık progresyonu veya relaps görülmüştür (4). Serimizde Olgu 2'de kötü prognostik IGHV unmutated bulunması bu görüşle uyumludur. Bu nedenle KLL hastasında yeni ortaya çıkan IBLR/EDHM, hastalık aktivitesinin yeniden değerlendirilmesi için bir uyarı işareti olarak ele alınmalıdır.

Standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Topikal ve sistemik kortikosteroidler ilk basamakta en sık kullanılan seçeneklerdir; antihistaminikler genellikle tek başına yetersiz kalır. Dirençli olgularda dapson, doksisiklin, dar bant UVB fototerapisi ve altta yatan hematolojik hastalığın tedavisi bildirilmiştir. Tablonun kronik ve nükseden seyri, özellikle mevsimsel alevlenmeler göz önüne alındığında uzun dönem izlem gerektirir. Olgu serimizdeki iki hasta topikal tedaviler ile kontrol altına alınmıştır. Topikal tedaviye yanıt vermeyen bir hastada ise immünsüpresif tedavi başlanmış ve IBLR başarıyla kontrol altına alınmıştır.

KLL hastalarında yaz aylarında ortaya çıkan, standart tedaviye dirençli kaşıntılı papüler veya veziküllobüllöz erüpsiyonlarda IBLR ya da güncel adıyla hematolojik maligniteye eşlik eden eozinofilik dermatoz akla getirilmelidir. Doğru tanı gereksiz antibiyotik ve antifungal tedavileri önler; ayrıca tablo hastalık progresyonunun habercisi olabileceğinden hematolojik daha yakından değerlendirmeyi gerektirebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Lenfositik Lösemi

**Kaynaklar**

1. Weed RI. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1965;26:257-268.
2. Barzilai A, Shpiro D, Goldberg I, et al. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. Arch Dermatol. 1999;135(12):1503-1507.
3. Byrd JA, Scherschun L, Chaffins ML, Fivenson DP. Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. Arch Dermatol. 2001;137(10):1378-1380.
4. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy: emerging evidence for the role of insect bites — a retrospective clinico-pathological study of 35 cases. 2024. PMCID: PMC11121821.

**Olgu 3**



**Olgu 1.**



**Olgu 2.**



■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-079** **Referans Numarası: 291**

## YEDİ AYRI AKUT LÖSEMİ HÜCRE HATTININ AKAN HÜCRE ÖLÇER İLE İMMÜNFENOTİPİK KARAKTERİZASYONU VE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Furkan Aydın[1], Abdullah Demir[1], Gülderen Yanıkkaya Demirel[1]

[1]*Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**GİRİŞ ve Amaç:** Lösemi hücre hatları hematoloji araştırmalarının en yaygın in vitro modelleridir; ancak uzun süreli kültürde genetik sürüklenme, farklılaşma kayması ve çapraz kontaminasyon riski taşırlar. Deneysel sonuçların yorumlanabilmesi, kullanılan hattın deney anındaki kimliğinin ve farklılaşma durumunun bilinmesine bağlıdır. Akan hücre ölçer ile immünfenotipleme; hızlı, düşük maliyetli ve tek hücre çözünürlüklü olması nedeniyle hücre hattı doğrulamasında STR profillemesini tamamlayan işlevsel bir katman sunar. Bu çalışmada, yedi ayrı akut lösemi hücre hattı tanısal 10 renkli panelimizle taranmış; (i) hücre gruplarının ayrıştırılabilirliği, (ii) hücre hattına özgü immünfenotipik imzalar, (iii) her belirtecin ayırt edici katkısı ve (iv) hatları benzersiz kodlayan en küçük belirteç kümesi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Yedi ATCC (*American Type Culture Collection*) kaynaklı hücre hattı (CCRF-CEM, MOLT-4, RS4;11, HL-60, Kasumi-1, THP-1, K562) kaynak kodları, sitogenetikleri ve kültür koşulları Tablo 1'de verilen protokollerle ve logaritmik faz yoğunluğunda ($3\times10^5$-$3\times10^6$ hücre/mL) çoğaltıldı. Ölçümler rutin tanısal iş akışıyla aynı 10 renkli dört tüplük panelde yapıldı (Tablo 2). CD45-Krome Orange üç yüzey tüpünde ortak iskelet belirteç, CD34-PC7 iki tüpte tüpler arası tutarlılık kontrolü olarak yer aldı. Kapılama CD45/yanal saçınım üzerinden yapıldı; boyanmamış örnekler kontrol olarak kullanıldı ve >%20 pozitiflik eşiği uygulandı.

**İstatistiksel Analiz:** Her hat-belirteç ölçümü, x=1 (pozitif, >%20) veya x=0 (negatif <%20) olacak şekilde 7 hücre hattı × 28 belirteç ikili matrise dönüştürüldü. Bir belirtecin ayırt edicilik gücü Shannon entropisiyle ölçüldü: $H = -[p\cdot\log_2 p + (1-p)\cdot\log_2(1-p)]$, burada p = k/n; k pozitif hat sayısı, n=7. H değeri, belirtecin hat kümesini ne kadar dengeli böldüğünü ifade etmektedir (p=0,5'te H=1 bit; değişmeyen belirteçte H=0). Hatlar arası özgünlük Hamming uzaklığı ile hesaplandı: $d(i,j) = \Sigma|x_{im} - x_{jm}|$ (m = 1…M). Tüm hatlarda sabit olan belirteçler uzaklık analizine anlamlılık katmadığından, uzaklık ve kümeleme yalnızca değişken (M=22) belirteçler üzerinden yürütüldü. Kümeleme, normalize Hamming uzaklığı üzerinde ortalama bağlantı (UPGMA) yöntemiyle yapıldı: $D(A,B) = (1/|A||B|)\cdot\Sigma\Sigma d(a,b)$. Dendrogramın, uzaklıkları (Şekil 1) ne ölçüde doğru yansıttığı kofenetik korelasyon katsayısı (r) ile, dört soy ayrışma kalitesi siluet katsayısı ile [s = (b−a)/maks(a,b)] değerlendirildi. Bölütlemenin rastlantısal olup olmadığı, kesin permütasyon testiyle (7! = 5040) değerlendirildi (soy-içi ortalama uzaklık). Dal kararlılığı, yeniden örnekleme ile 2000 yinelemeli bootstrap desteğiyle ölçüldü. Yedi hattı benzersiz kodlayan en küçük belirteç kümesi, k=2, 3 ve 4 için tüm C(22,k) alt kümeleri taranarak belirlendi. Analizler Python 3.11 (SciPy, scikit-learn modülleri) ile yapıldı. n=7 olduğundan yaklaşım bileşik-betimleyici ve çıkarımsal testler ile sınırlandırılmıştır.

**Bulgular:** İmmünfenotipleme panelinde taranan belirteçler ile yedi hücre hattı, dört soy grubuna ayrıştırıldı; her grup kendine ait ayırıcı belirteçlerle tanımlandı (Şekil 1). T-lenfoblastik grupta (CCRF-CEM, MOLT-4) cCD3, CD7 ve CD8; B-lenfoblastik RS4;11'de CD19, CD22, cCD79a ve CD10; granülositer blokta (HL-60, Kasumi-1) cMPO; monositer THP-1'de CD14 ve CD36 yalnızca ilgili grupta pozitifti. Eritro-megakaryositik K562, tek bir dışlayıcı belirteç yerine $CD117^+/cMPO^-$ kombinasyonuyla tanımlandı. CD13/CD33 dört miyeloid hücre hattının tümünde pozitif olduğundan grup içi ayrım sağlanamadı. Kümelenme yapısı istatistiksel olarak değerlendirildi: kofenetik korelasyon katsayısı (r = 0,967) ile dendrogramın uzaklık matrisi doğrulandı; dört grubun bölümlenmesi için siluet katsayısı 0,311 idi ve kesin permütasyon testi ile bölütlemenin rastlantısal olmadığı doğrulandı (gruplar içinde ortalama uzaklık 0,197'ye karşı rastgele beklenti 0,442; p = 0,0095). Bootstrap desteği (yeniden örnekleme) T-lenfoblastik grup için %98,7, miyeloid grup için %81,1, HL-60 ve Kasumi-1 çifti için %75,4 bulundu. En yakın iki çift aynı alt tipi paylaşan CCRF-CEM-MOLT-4 ve HL-60-Kasumi-1 idi (her biri 3 belirteçte farklı); gruplar arası uzaklık 10-14 belirteç düzeyindeydi. Shannon entropisi ile yapılan ayırt edicilik analizi ile üç işlevsel katman ortaya koyulmuştur (Şekil 2, Tablo 3): yüksek entropili altı belirteç (CD2, CD4, CD13, CD33, CD117, CD71; H = 0,985); orta entropili dokuz belirteç (cCD3, CD7, CD8, CD24, cMPO, CD15, CD34,

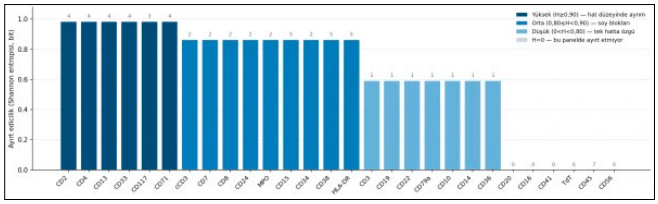
CD38, HLA-DR; H = 0,863) ve düşük entropili yedi belirteç (CD3, CD19, CD22, cCD79a, CD10, CD14, CD36; H = 0,592) yalnızca tek bir hatta pozitif olup o hattın ayırıcı kimlik belirteci olarak saptanmıştır. Entropi biyolojik değerin değil ayırma işlevinin ölçüsü olarak değerlendirilmiştir, CD45 yedi hattın tümünde pozitif olarak işaretleme için iskelet belirteç işlevi gördü. Minimal küme analizi ile kuramla veri karşılaştırmalı analizi yapıldı; yedi hücre hattını ayırmak için bilgi-kuramsal alt sınır $\log_2 7 = 2{,}81$ bit, yani en az 3 ikili belirteç gerektiği bulunmuştur.

**sonuç ve Öneriler:** Tanısal lösemi immünfenotipleme paneli, hücre hattı düzeyinde de istatistiksel olarak doğrulanmış, yüksek çözünürlüklü bir kimliklendirme aracı olarak kullanılmıştır. Elde edilen dört belirteçlik barkodlar, STR profillemesinin genetik kimliğine hızlı ve işlevsel bir katman ekleyerek çapraz kontaminasyonun erken saptanmasına ve pasajlar arası fenotipik kaymanın izlenmesine imkân verir. Deney öncesi rutin uygulanması tekrarlanabilirlik açısından önerilir: hücrenin o andaki fenotipi bilinmeden yapılan ilaç yanıtı, farklılaşma veya ko-kültür deneylerinde gözlenen farkın hücreden mi uygulamadan mı kaynaklandığının ayırt edilmesi her zaman mümkün olmayacaktır. Hücre ayrıştırma (sorting) tasarımı yapılırken de hangi belirtecin ilgili hatta gerçekten ayırıcı olduğunun önceden bilinmesi belirteç ve florokrom seçimini yönlendirebilir, gereksiz antikor maliyetini ve başarısız denemeleri önleyebilir; nitekim CD34 negatif hatlarda CD34 temelli, cMPO negatif hatlarda cMPO temelli tasarım yapılması çalışmayı başlangıç aşamasında başarısızlığa sürükleyebilmektedir. Hedefe yönelik ajan çalışmalarında model seçiminde de bilgilendirici yönü bulunmaktadır ($CD19^+$ RS4;11, $CD33^+$ miyeloid hatlar, $CD117^+$ Kasumi-1 ve K562). Çalışmanın devamında farklılaşma indükleyici ajanlar ile muamele sonrası fenotipik kaymanın değerlendirilmesi ve barkodların STR profilleriyle eşleştirilerek bir hücre hattı kimliklendirme algoritması oluşturulması öngörülmektedir.

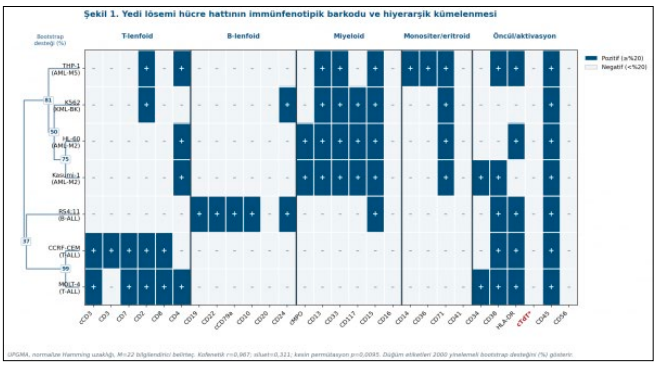
**Anahtar kelimeler:** akut lösemi, immünfenotipleme, akan hücre ölçer, lösemi hücre hatları, hücre hattı doğrulama

**Kaynaklar**


1. American Type Culture Collection (ATCC). Hücre hattı kayıtları: CCL-119, CRL-1582, CRL-1873, CCL-240, CRL-2724, TIB-202, CCL-243. https://www.atcc.org
2. Leibniz Institute DSMZ. Hücre Hatları Kataloğu: ACC 3, ACC 10, ACC 16, ACC 220, ACC 240, ACC 362, ACC 508. https://www.dsmz.de/collection/catalogue
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, ve ark. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, ve ark. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
5. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, ve ark. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012;26(9):1908-1975.
6. Béné MC, Castoldi G, Knapp W, ve ark. Proposals for the immunological classification of acute leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;9(10):1783-1786.
7. Quentmeier H, Pommerenke C, Dirks WG, ve ark. The LL-100 panel: 100 cell lines for blood cancer studies. Sci Rep. 2019;9:8218.
8. Shannon CE. A mathematical theory of communication. Bell Syst Tech J. 1948;27(3):379-423.
9. Sokal RR, Rohlf FJ. The comparison of dendrograms by objective methods. Taxon. 1962;11(2):33-40.
10. Rousseeuw PJ. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. J Comput Appl Math. 1987;20:53-65.
11. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. Evolution. 1985;39(4):783-791.

**Şekil 2.** Panel belirteçlerinin hücre hatlarını ayırt etme gücü (Shannon entropisi). Sütun üstündeki sayı, o belirteç için pozitif hat sayısını (/7) gösterir.




**Şekil 1.** Yedi lösemi hücre hattının immünfenotipik barkodu ve hiyerarşik kümelenmesi. Her bir belirtece ait pozitiflik ve negatiflik (+/–) hücre hattına denk gelen satırda belirtilmiştir; soldaki dendrogram UPGMA ile normalize Hamming uzaklığına dayanmaktadır ve düğüm etiketleri bootstrap desteğini belirtmektedir. (cTdT bu panelde tüm hatlarda negatif bulunmuştur; prekürsör T-lenfoblastik hatlarda (CCRF-CEM, MOLT-4) TdT pozitifliği beklendiğinden, bu bulgu klinik uyum ile birlikte değerlendirilmelidir.)

**Tablo 1.** Çalışılan yedi akut lösemi hücre hattı: kaynak kodları, sitogenetik, kültür koşulları ve ayırt edici immünfenotipik imza

| *Hücre Hattı* | *ATCC* | *DSMZ* | *Tanı / soy* | *Sitogenetik* | *Besiyeri* | *Kimlik belirteçleri* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CCRF-CEM | CCL-119 | ACC 240 | T-ALL (T-lenfoblastik) | Kompleks karyotip | RPMI + %10 FBS | yüzey CD3 |
| MOLT-4 | CRL-1582 | ACC 362 | T-ALL (kortikal timosit) | Kompleks; CDKN2A/TAL1 | RPMI + %10 FBS | cCD3+ / CD34+ |
| RS4;11 | CRL-1873 | ACC 508 | B-ALL (pro-B) | t(4;11) KMT2A::AFF1 | RPMI + %10 FBS | CD19, CD22, cCD79a, CD10 |
| HL-60 | CCL-240 | ACC 3 | AML-M2 (granülositer) | MYC ampl.; NRAS mut. | IMDM + %20 FBS | cMPO+ / CD34– / HLA-DR+ |
| Kasumi-1 | CRL-2724 | ACC 220 | AML-M2 (granülositer) | t(8;21) RUNX1::RUNX1T1 | RPMI + %20 FBS | cMPO+ / CD34+ / HLA-DR– |
| THP-1 | TIB-202 | ACC 16 | AML-M5 (monositer) | t(9;11) KMT2A::MLLT3 | RPMI + %10 FBS + 2-merkaptoetanol | CD14, CD36 |
| K562 | CCL-243 | ACC 10 | KML blastik kriz (eritro-megakaryositer) | t(9;22) BCR::ABL1 | IMDM + %10 FBS | CD117+ / cMPO– / HLA-DR– |

(*ATCC: American Type Culture Collection (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu); DSMZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Alman Mikroorganizma ve Hücre Kültürü Koleksiyonu), AML: Akut Myeloid Lösemi (FAB Sınıflandırması: M2: Matürasyon gösteren granülositer, M5: Monositer); B-ALL: B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi; KML: Kronik Myeloid Lösemi; T-ALL: T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi, mut.: Mutasyon; t: Translokasyon (ör. t(9;22), 9 ve 22. kromozomlar arası parça değişimi), FBS: Fetal Bovine Serum (Fetal sığır serumu); IMDM: Iscove's Modified Dulbecco's Medium; RPMI: Roswell Park Memorial Institute 1640 besiyeri, CD: Cluster of Differentiation (Farklılaşma kümesi yüzey molekülleri); c: Cytoplasmic (Sitoplazmik / hücre içi yerleşimli, HLA-DR: İnsan Lökosit Antijeni - DR (MHC Sınıf II molekülü); MPO: Miyeloperoksidaz enzimi. (+): Pozitif ekspresyon, (–): Negatif ekspresyon)

**Tablo 2.** Kullanılan 10 renkli dört tüplük akut lösemi immünfenotipleme paneli

| *Tüp* | *FITC* | *PE* | *ICD* | *PC5.5* | *PC7* | *APC* | *Alexa 700* | *Alexa 750* | *Pacific Blue* | *Krome Orange* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Panel 1 | CD15 | CD33 | CD13 | CD117 | CD34 | - | CD56 | CD16 | CD14 | CD45 |
| Panel 2 | CD3 | - | CD4 | CD41 | CD8 | CD2 | CD7 | CD71 | - | CD45 |
| Panel 3 | CD36 | CD10 | CD24 | CD19 | CD34 | HLA-DR | CD22 | CD38 | CD20 | CD45 |
| Panel 4 | cTdT | cMPO | - | - | - | cCD79a | - | cCD3 | - | - |

(CD45 (Krome Orange) üç yüzey tüpünde ortak omurga belirteci, CD34 (PC7) iki tüpte tüpler arası tutarlılık kontrolü olarak yer almaktadır. "—" ilgili kanalın kullanılmadığını gösterir.)

**Tablo 3.** Panel belirteçlerinin ayırt edicilik katmanları

| *Katman* | *H (bit)* | *Belirteçler* | *İşlevi* |
|---|---|---|---|
| Yüksek | 0,985 | CD2, CD4, CD13, CD33, CD117, CD71 | Hat kümesini en dengeli bölen belirteçler; üst düzey ayrımı sağlar |
| Orta | 0,863 | cCD3, CD7, CD8, CD24, cMPO, CD15, CD34, CD38, HLA-DR | Soy bloklarını (T / B / granülositer / monositer) tanımlar |
| Düşük | 0,592 | CD3, CD19, CD22, cCD79a, CD10, CD14, CD36 | Yalnızca tek bir hatta pozitif; o hattın kesin kimlik belirteci |
| Sıfır - iskelet | 0 | CD45 (7/7 pozitif) | Ayrım sağlamaz; işaretleme iskeleti ve canlı lökosit kontrolü |
| Sıfır - Anlamlılık içermeyen | 0 | CD16, CD20, CD41, CD56, cTdT | Bu hat grubunda hiçbir hatta pozitif değil; ayrım katkısı yok |

(Shannon entropisi, $H = -[p \cdot \log_2 p + (1-p) \cdot \log_2(1-p)]$, $p = k/7$) (H, bir belirtecin yedi hattı ne kadar dengeli böldüğünü ölçer; biyolojik önemi değil ayırma işlevini gösterir. Düşük H'li belirteçler kümeyi bölmez ama tek bir hattı kesin olarak tanımlar.)

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-080** **Referans Numarası: 485**

### AİLESEL KANSER YATKINLIĞINDA YENİ BİR ADAY GENİ KSR1: GENOMİK VE FONKSİYONEL KARAKTERİZASYONU

**Gizem Önder[1], Hüma Günay[2,3], Cengiz Canpolat[4], Alper Akkuş[1,5], Karen Telciyan[5], Özkan Özdemir[1,6], Özden Hatırnaz Ng[1,6]**

*[1]Acıbadem Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi-acurare, İstanbul, Türkiye*
*[2]Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi, İstanbul, Türkiye*
*[3]Acıbadem Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Yüksek Lisans Programı*
*[4]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Abd, İstanbul, Türkiye*
*[5]Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Doktora Programı, İstanbul, Türkiye*
*[6]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Kalıtsal hematolojik malignite yatkınlığında bilinen predispozisyon genlerinin yanı sıra, henüz hastalık ilişkisi tanımlanmamış yeni aday genlerin ortaya çıkarılması, ailesel kanser olgularının moleküler etiyolojisinin aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. KSR1 (Kinase Suppressor of Ras 1), RAF-MEK-ERK kompleksinin organizasyonunu sağlayan bir iskele proteini olarak RAS/MAPK sinyal yolağının aktivasyonu ve düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu çalışmada, çocukluk çağında B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) gelişen indeks olgu ile ailesinde lenfoma, over ve meme kanseri öyküsü bulunan bir ailede tüm genom dizileme (TGD) analizi sonucunda belirlenen KSR1 varyantının ailesel kanser yatkınlığı açısından değerlendirilmesi ve fonksiyonel etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Dört yaşında B-ALL tanısı alan indeks olgu, ailesinde erken yaşta teyze ve anneannede over ve meme kanseri öyküsü bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. İlk aşamada gerçekleştirilen solo tüm ekzom dizileme analizinin tanısal açıdan negatif sonuçlanmasının ardından indeks olgu, anne, baba, etkilenmiş anneanne ve teyze olmak üzere toplam beş aile bireyinde tüm genom dizileme (TGD) gerçekleştirilmiş ve aile temelli ortak varyant analizi yapılmıştır. Ham genomik veriler ekibimiz tarafından geliştirilen Gennext yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

Fonksiyonel çalışmalar öncesinde *KSR1*'in farklı hematolojik malignite ve hücresel modellerdeki bazal ekspresyon profilinin değerlendirilmesi amacıyla B-ALL (n=3), T-ALL (n=3) ve AML (n=3) örnekleri ile sağlıklı kemik iliği mononükleer hücrelerinde (BMMC) *KSR1* ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Örneklerden elde edilen RNA'nın cDNA'ya dönüştürülmesinin ardından *KSR1* ekspresyonu qPCR ile analiz edilmiş ve GAPDH referans gen kullanılarak normalize edilmiştir.

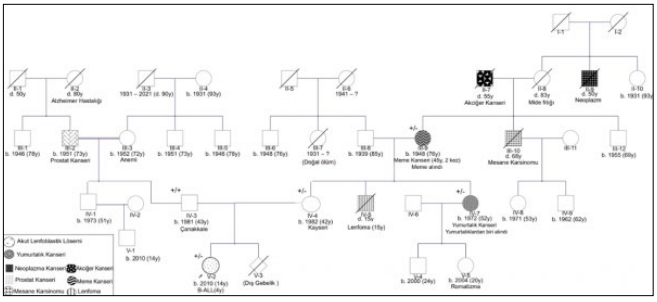
Varyantın fonksiyonel etkisinin ileri aşamada değerlendirilmesi amacıyla yabanıl tip *KSR1*, p.Glu176Gly mutant *KSR1* ve boş vektör kontrolünü içeren ekspresyon konstrüksiyonlarının farklı hücre hatlarına elektroporasyon ile aktarılması planlanmıştır. Stabil hücre modellerinde *KSR1* ekspresyonu doğrulanacak; MAPK/ERK sinyalizasyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz ve vinkristin yanıtı karşılaştırılarak p.Glu176Gly varyantının fonksiyonel etkisi değerlendirilecektir.

**Bulgular:** Aile temelli TGD analizinde segregasyon ve varyant önceliklendirme sonucunda *KSR1* c.527A>G:(p.Glu176Gly) heterozigot missense varyantı belirlenmiştir. Varyant indeks olgu, anne, etkilenmiş anneanne ve teyzede heterozigot olarak saptanırken babada yabanıl tip olarak belirlenmiştir. Varyantın ClinVar'da bildirilmediği görülmüş; nadirliği, aile içi segregasyonu ve in silico patojenite öngörüleri aday varyant olarak önceliklendirilmesini desteklemiştir. AlphaFold modellemesinde p.Glu176Gly değişiminin düşük güvenilirlikli bir bölgede (pLDDT=27,77) yer aldığı, DynaMut2 analizinde ise ΔΔG=+0,41 kcal/mol olarak öngörüldüğü belirlenmiştir.

*KSR1*'in bazal ekspresyon profilinin değerlendirilmesine yönelik ön qPCR analizlerinde, primer B-ALL, T-ALL, AML ve sağlıklı BMMC örneklerinde *KSR1* transkripti saptanmıştır. GAPDH ile normalize edilen ekspresyon düzeylerinde hücre ve hastalık grupları arasında heterojen bir dağılım gözlenmiştir. İncelenen üç primer B-ALL örneğinin tamamında *KSR1* ekspresyonunun sağlıklı BMMC örneği kıyasla daha yüksek olduğu gözlenirken, T-ALL ve AML örneklerinde de ekspresyon düzeyi yüksek ancak hastalar arasında değişken ekspresyon profilleri saptanmıştır. Bu ön bulgular, *KSR1* ekspresyonunun hematolojik malignite tipi ve hücresel bağlama göre farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir.

**Sonuç:** Aile temelli genomik analizlerimiz, KSR1 c.527A>G (p.Glu176Gly) varyantını hematolojik ve solid malignitelerin birlikte görüldüğü bu ailede yeni bir kalıtsal kanser yatkınlığı geni adayı olarak ön plana çıkarmıştır. Primer hematolojik malignite örneklerini de kapsayan ön ekspresyon analizleri, KSR1 ekspresyonunun farklı lösemi tipleri ve hücresel modeller arasında heterojenlik gösterdiğini, özellikle incelenen primer B-ALL örneklerinde sağlıklı kemik iliği mononükleer hücrelerine kıyasla daha yüksek ekspresyon düzeylerinin gözlendiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, KSR1'in hematolojik malignitelerdeki olası rolünün yalnızca varyant düzeyinde değil, ekspresyon ve hücresel bağlam açısından da araştırılmasının önemini desteklemektedir. Devam eden fonksiyonel çalışmalar ile p.Glu176Gly varyantının KSR1 aracılı MAPK/ERK sinyalizasyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz ve ilaç yanıtı üzerindeki etkisinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Elde edilecek bulguların, KSR1'in ailesel kanser yatkınlığındaki olası rolünün ve p.Glu176Gly varyantının fonksiyonel öneminin aydınlatılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** KSR1, Kalıtsal Kanser Yatkınlığı, Tüm Genom Dizileme, Fonksiyonel çalışma



**Şekil 1.** Olguya ait aile ağacı (+/- Heterozigot)

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-081** **Referans Numarası: 265**

### KLL/SLL ZEMİNİNDE GELİŞEN EBER-POZİTİF HODGKİN TİPİ RİCHTER TRANSFORMASYONU: KOLESTATİK SARILIKLA PREZENTE OLAN NADİR BİR Olgu: Meryem Ekşi1, Haşim Atakan Erol1, Aysel Güden1, Seden Atike Şahin2, Mesut Ayer1, İstemi Serin1

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Richter transformasyonu, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfomanın (KLL/SLL) daha agresif bir lenfoid neoplaziye histolojik dönüşümüdür. Richter transformasyonunun çoğunluğu diffüz büyük B-hücreli lenfoma oluştururken klasik Hodgkin lenfoma fenotipi nadirdir (<%1). KLL/SLL zeminindeki Hodgkin/Reed–Sternberg (HRS) hücreleri, rezidüel KLL/SLL hücreleri arasında dağınık izlendiği tip I veya klasik Hodgkin lenfomayı taklit eden polimorfik mikroçevrede yer aldığı tip II patern şeklinde görülebilir. HRS hücrelerinde Epstein–Barr virüsü

(EBV) ilişkisi sık bildirilmiştir. Bu bildiride kolestatik sarılık ve yaygın lenfadenopatiyle başvuran, EBER-pozitif Hodgkin tipi Richter transformasyonu saptanan nadir bir olgunun klinik ve histopatolojik özellikleri ile tedavi yanıtı sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** 48 yaşında erkek hasta kilo kaybı, karın ağrısı ve sarılık yakınmalarıyla başvurdu. Toraks-abdomen-pelvis bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral aksiller, mediastinal, retroperitoneal, paraaortik, iliak ve inguinal bölgelerde, en büyüğü 6–7 cm olan yaygın konglomere lenfadenopatiler saptandı. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) supra- ve infradiyafragmatik hipermetabolik konglomere lenfadenopatiler ile kemik iliğinde diffüz hafif artmış metabolik aktivite izlendi (Şekil 1).Sağ inguinal lenf nodu eksizyonel biyopsisinin dış merkez değerlendirmesinde KLL/SLL komponenti içinde HRS-benzeri hücreler izlenmesi üzerine Hodgkin tipi transformasyon ayırıcı tanıya alındı. Merkezimizde yeniden değerlendirmede, KLL/SLL infiltrasyonuna ek olarak küçük lenfosit, histiyosit ve eozinofillerden oluşan polimorfik inflamatuvar mikroçevrede belirgin makronükleollü, yer yer binükleer/multinükleer HRS-benzeri büyük atipik hücreler saptandı. Bu hücrelerde CD30 membranöz pozitif, PAX5 zayıf-orta pozitif, CD15 seyrek pozitif, Fascin ve GATA3 pozitif; CD20, EMA, OCT2 ve BOB1 negatifti. EBER-ISH pozitifti. KLL/SLL komponentinde PAX5, CD79a, CD23 ve CD5 pozitifliği ile zayıf CD20 ekspresyonu izlendi. Morfolojik ve immünfenotipik bulgularla KLL/SLL zemininde gelişen klasik Hodgkin lenfoma tipi Richter transformasyonu tanısı konuldu. (Şekil 2).

Başlangıçta EBV-deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyi 43.649 IU/mL ve sitomegalovirüs (CMV)-DNA düzeyi 2.590 IU/mL saptandı; izlemde sırasıyla 589 IU/mL ve <34,5 IU/mL'ye geriledi. Anti-HBc total pozitifliği nedeniyle rituksimab içeren tedavi öncesinde hepatit B reaktivasyonuna karşı entekavir profilaksisi başlandı.

Başvuruda direkt bilirubin hakimiyetinde ağır kolestatik hiperbilirubinemi mevcuttu (total bilirubin 26,1 mg/dL; direkt bilirubin yaklaşık 25 mg/dL). Abdomen BT'de safra yollarında genişleme bildirilmesi üzerine mekanik obstrüksiyon araştırıldı. Endoskopik ultrasonografide koledok normal olup intraduktal kalkül saptanmadı. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide safra kesesi boynunda yaklaşık 2 cm kalkül izlenmesine karşın intrahepatik safra yolu dilatasyonu veya Mirizzi sendromu lehine bulgu yoktu

Karaciğer biyopsisinde ağır parankimal kolestaz, dejenerasyon-rejenerasyon ve hafif portal/lobüler mikst inflamasyon izlendi. CD30 ve EBER-ISH negatif olup lenfomatöz infiltrasyon saptanmadı; sitomegalovirüs (CMV) immünohistokimyası da negatifti. Akut viral hepatit serolojileri negatif, serum IgG4 normaldi. EBER-ISH ve CMV negatifliği EBV/CMV hepatitini dışladı. Persistan mekanik obstrüksiyon gösterilemedi; veno-oklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu dahil diğer intrahepatik kolestaz nedenleri klinikopatolojik olarak dışlandı. Bulgular paraneoplastik intrahepatik kolestaz ile uyumlu değerlendirildi.

Lenf nodu biyopsisinin merkezimizde yeniden değerlendirilmesiyle KLL/SLL zemininde klasik Hodgkin lenfoma tipi Richter transformasyonu tanısı kesinleştirildi ve lenfoma tedavisi başlandı. Tedavi ile birlikte EBV-DNA ile total ve direkt bilirubin düzeylerinde belirgin gerileme izlendi; 17.08.2026 tarihinde total bilirubin 8,16 mg/dL, direkt bilirubin 7,08 mg/dL idi (Şekil 3).

**Tartışma:** Hodgkin tipi Richter transformasyonu nadir ve tanısal güçlük yaratan bir tablodur. HRS-benzeri hücrelerin varlığı tek başına klasik Hodgkin lenfoma transformasyonu için yeterli değildir; rezidüel KLL/SLL hücreleri arasındaki HRS hücreleri tip I, klasik Hodgkin lenfomaya benzer polimorfik mikroçevredeki HRS hücreleri tip II patern olarak tanımlanır. Olgumuzda polimorfik mikroçevre, CD30 pozitifliği, zayıf-orta PAX5 ekspresyonu, CD20 negatifliği ve EBER-ISH pozitifliği tanıyı desteklemiştir.

EBV, Hodgkin tipi Richter transformasyonu patogenezinde olası bir kofaktördür; HRS hücrelerinde EBER pozitifliği sık bildirilmiştir. Olgumuzda HRS hücrelerinde EBER-ISH pozitifliği ve yüksek EBV-DNA düzeyi EBV ilişkili biyolojik süreci desteklemektedir; ancak EBER pozitifliği KLL/SLL ve Hodgkin komponentleri arasındaki klonal ilişkinin kanıtı değildir. Lenfoma tedavisi sonrasında EBV-DNA ile bilirubin düzeylerinin eş zamanlı gerilemesi klinik yanıtla uyumlu bulunmuştur.

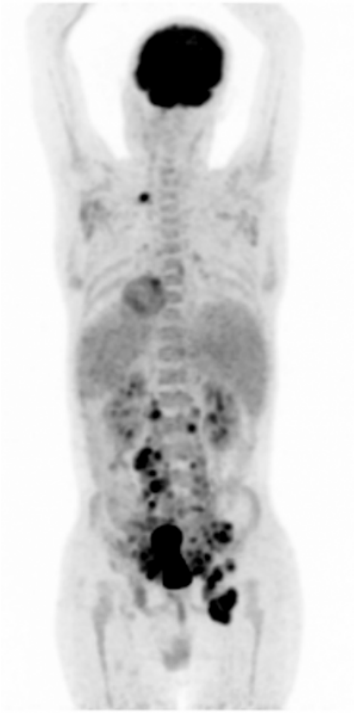
Olgunun dikkat çekici özelliği ağır kolestatik sarılıktır. Hodgkin lenfomada hepatik disfonksiyon; lenfomatöz infiltrasyon, biliyer obstrüksiyon, enfeksiyon, ilaç toksisitesi veya nadiren paraneoplastik intrahepatik kolestazla ilişkili olabilir. Olgumuzda manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ve endoskopik ultrasonografide persistan mekanik obstrüksiyon, karaciğer biyopsisinde ise lenfomatöz infiltrasyon saptanmamıştır. EBV/CMV hepatiti ve diğer intrahepatik nedenlerin ekartasyonu ile lenfoma tedavisi sonrası bilirubinin gerilemesi paraneoplastik intrahepatik kolestaz tanısını desteklemektedir.

**Sonuç:** Hodgkin tipi Richter transformasyonu, KLL/SLL'nin nadir bir transformasyonudur. HRS-benzeri hücreler varlığında morfoloji, immünfenotip ve EBER durumu birlikte değerlendirilmelidir. Ağır kolestatik sarılıkta mekanik, enfeksiyöz ve diğer intrahepatik nedenler dışlandıktan sonra paraneoplastik intrahepatik kolestaz akılda tutulmalıdır. Biyopside lenfomatöz infiltrasyon olmaksızın ağır kolestaz saptanması ve lenfoma tedavisi sonrası bilirubinin gerilemesi bu ilişkiyi desteklemektedir.

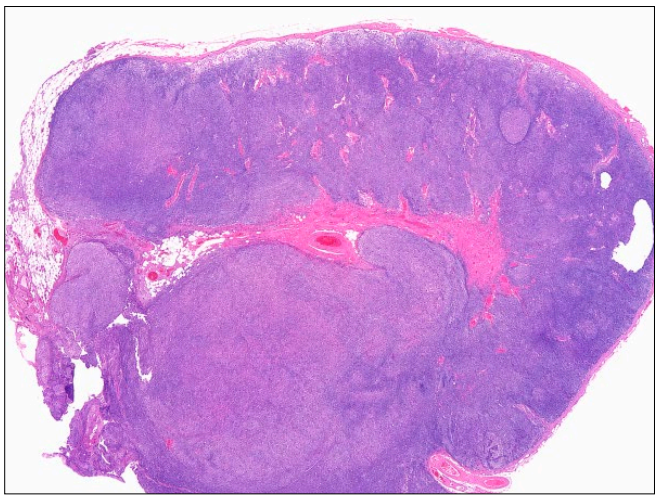
**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma, Hodgkin tipi Richter transformasyonu, Hodgkin/Reed–Sternberg hücreleri, Epstein-Barr virüsü, paraneoplastik intrahepatik kolestaz

**Kaynaklar**

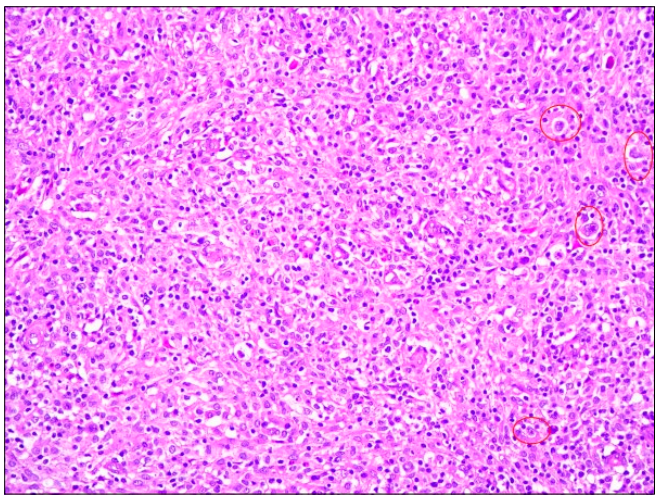
1. Xiao W, Chen WW, Sorbara L, Davies-Hill T, Pittaluga S, Raffeld M, et al. Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis—with comparison to Hodgkin-like lesion. Hum Pathol. 2016;55:108-116. doi:10.1016/j.humpath.2016.04.019.
2. Stephens DM, Boucher K, Kander E, Parikh SA, Parry EM, Shadman M, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. Haematologica. 2021;106(11):2845-2852. doi:10.3324/haematol.2020.256388.
3. Papakonstantinou I, Kosmidou M, Papathanasiou K, Koumpis E, Kapsali E, Milionis H, et al. Paraneoplastic intrahepatic cholestasis in supradiaphragmatic classical Hodgkin lymphoma successfully treated with brentuximab vedotin: a case report and review of the literature. In Vivo. 2021;35(4):1951-1957. doi:10.21873/invivo.12462.



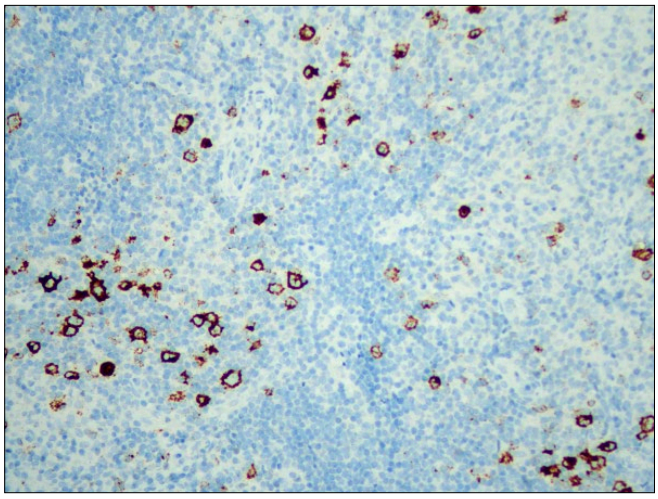
**Şekil 1.** PET/BT maksimum intensite projeksiyon görüntüsünde supra ve infradiyafragmatik yaygın hipermetabolik konglomere lenfadenopatiler.



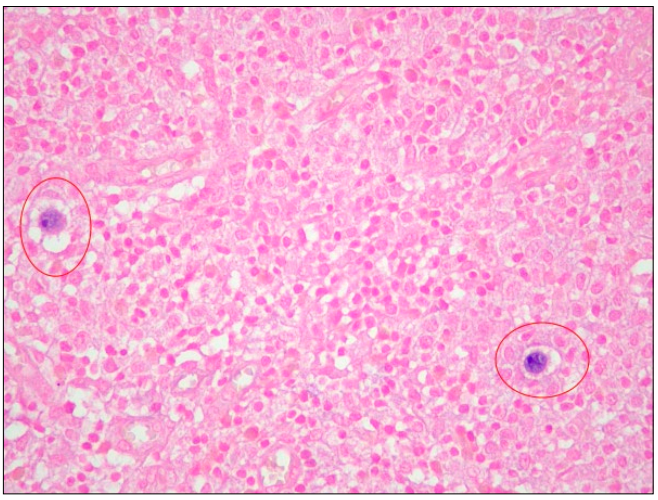
**Şekil 2.** Lenf nodu eksizyonel biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları A. Lenf nodu parankiminin genel görünümü; soluk alanlar Richter transformasyon odaklarını temsil etmektedir.(H§E,x10)



**Şekil 2.** Lenf nodu eksizyonel biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları B. Eozinofiller, histiyositler ve küçük lenfositlerden oluşan zeminde Reed-Stenberg hücreleri(H§E,x200)



**Şekil 2.** Lenf nodu eksizyonel biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları C. Reed-Stenberg hücrelerinde CD30 pozitifliği (CD30, x400)



**Şekil 2.** Lenf nodu eksizyonel biyopsisinin morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları D. Reed-Stenberg hücrelerinde EBER-ISH pozitifliği(EBER-ISH,x400)




**Şekil 3.** Total ve direkt biluribin düzeylerinin zamansal seyri. Kesikli dikey çizgi 01.06.2026 tarihindeki tedavi başlangıcını göstermektedir. Tedavi sonrası her iki biluribin parametresinde belirgin azalma izlenmiştir.

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-082** **Referans Numarası: 123**

### PEDİATRİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE TANI NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ, TEK HEKİM, RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA

Tuğba Belgemen Özer[1]

[1]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği, İstanbul

**Giriş:** İmmün trombositopeni (İTP), çocukluk çağının en sık görülen edinsel kanama bozukluğudur. Klinik seyir heterojen olup, spontan remisyondan persistan veya kronik trombositopeniye kadar değişebilir, nadiren ciddi kanamalar görülebilir. İmmün aracılı trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimiyle karakterize bir hastalıktır. Otoantikor aracılı trombosit yıkımı, sitotoksik T hücre aktivitesi ve megakaryosit baskılanması patofizyolojide merkezi rol oynamaktadır. Sistemik inflamasyonun hastalık şiddeti ve kronikleşme üzerindeki katkısı giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Tam kan sayımından kolaylıkla belirlenebilen bir parametre olan nötrofil-lenfosit oranı (NLO), doğuştan gelen inflamatuvar aktivasyon ile adaptif immün regülasyon arasındaki dengeyi yansıtır. Yüksek NLO'nun çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda ve bazı solid tümörlerde olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak pediatrik İTP'deki prognostik önemi bilinmemektedir ve literatürde konuyla ilgili bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, tanı dönemindeki NLO ile kanama şiddeti, tedavi yanıtı, hastalık seyri ve kronikleşme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Haziran 2015 ve Şubat 2026 arasında, kliniğimizde aynı hekim tarafından izlenen primer İTP tanılı 1 ay–18 yaş arası hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi tam kan sayımı bulunan tüm yeni tanılı hastalar çalışmaya alındı. Sekonder trombositopeni, tanıda eşlik eden ateş ya da aktif enfeksiyon varlığı, başvuru öncesi immünomodülatör

tedavi alma öyküsü ve eksik klinik ya da laboratuvar veri dışlama kriterleriydi. Demografik özellikler, başvuru semptomları, Buchanan skorlamasına göre kanama şiddeti (Grade 0: kanama yok, Grade 1: hafif kanama (yalnızca cilt bulguları), Grade 2: orta derecede cilt-mukoza kanaması, Grade 3: şiddetli mukozal kanama, Grade 4: yaşamı tehdit eden ciddi kanama), tanı laboratuvar parametreleri (lökosit sayısı, mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları, hemoglobin, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW), inflamatuvar belirteçler (sedimentasyon, CRP, ferritin) ve tedavi bilgileri (tedavisiz izlem, IVIG, steroid) incelendi. Tedavi yanıtı, International Working Group (IWG) kriterlerine göre tam yanıt (PLT ≥100×$10^9$/L ve kanama yok), kısmi yanıt (PLT ≥30×$10^9$/L, başlangıca göre en az iki kat artış ve kanama yok), yanıtsız (PLT <30×$10^9$/L veya başlangıca göre iki kat artış sağlanamaması veya klinik olarak anlamlı kanamanın devamı) olarak sınıflandırıldı. Takip süresince erken yanıt kaybı (ilk 3 ayda PLT'nin tekrar <30×$10^9$/L'ye düşmesi) ve trombosit iyileşme (≥100×$10^9$/L'ye ulaşma) süreleri kaydedildi. Hastalık seyri, süresine göre akut_yeni tanı almış (tanıdan itibaren ilk 3 ay), persistan (tanıdan sonraki 3-12. ay arası dönem) veya kronik (trombositopeninin hastalığın başlangıcından itibaren > 12 ay sürmesi) olarak tanımlandı. Verilerin analizi SPSS (Version 25.0, IBM Corp.) ile yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher exact testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. NLO için optimal eşik değeri ROC analizi ile belirlendi (eşik değer: 1,51; duyarlılık %87,1; özgüllük %85,5). Kronikleşme ve erken yanıt kaybı için çok değişkenli lojistik regresyon, trombosit iyileşme süresi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri uygulandı. NLO ile CRP (r=0,42; p=0,001) ve ferritin (r=0,38; p=0,004) arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi p <0,05 olarak kabul edildi. Eksik veri oranı %5'in altında olan parametreler için alt grup analizleri yapıldı. Kronikleşme için optimal NLO eşik değeri ROC analizi ile 1,51 olarak belirlenmiştir (Youden indeksi=0,726). Tablo 1'de bu eşik değerine ait duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri gösterilmektedir.

**Bulgular:** Ortanca tanı yaşı 4,5 yıl (7,2 ay-16,6 yıl) olan 100 hasta (%48 kız, %52 erkek) değerlendirildi. Hastaların %17'si tedavisiz izlenirken, %80'i IVIG, %2'si steroid, %1'i ise steroid ve IVIG ile tedavi edilmişti. Tanı NLO ≥1,5 olanların, <1,5 olanlara göre daha düşük trombosit sayıları (p=0,014) ve daha yüksek dereceli (Grade 2-4) kanama bulgularıyla (p<0,001) başvurduğu gözlendi. Yüksek NLO, daha belirgin inflamatuvar profil (CRP ile r=0,42, p=0,001; ferritin ile r=0,38, p=0,004) ve gecikmiş trombosit iyileşmesiyle (log-rank p<0,001) ilişkili bulundu. Kronik İTP'li hastaların tanı NLO değerleri, akut İTP'li hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (p<0,001). Çok değişkenli analizde*, NLO ≥1,5 olması kronikleşme için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendi (OR: 9,8; p< 0.001). NLO ≥1,5 olan grupta erken yanıt kaybı, NLO <1,5 olan gruba göre daha sıktı (p<0,0001; OR: 6,9). Çok değişkenli analizde* yüksek NLO, erken yanıt kaybı için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (OR:6,2; p<0,001). Kalıcı remisyon NLO <1,5 olan hastaların %83'ünde, NLO ≥1,5 olanların %48,6'sında izlendi, düşük NLO kalıcı remisyon için güçlü bir belirleyiciydi (p=0,002; OR:5,2). Klinik anlamlı kanama (Grade 2–4) sıklığı NLO ≥1,5 olan grupta %54 iken, NLO <1,5 olan grupta %16 idi (p<0,001; OR:6,24). Majör kanama (Grade 4) olguları nadir olup (n=2), NLO ≥1,5 olan grupta gözlendi. Bu hastalarda CRP ve ferritin düzeyleri de anlamlı oranda daha yüksek bulundu (Tablo 2). *Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, başlangıç trombosit sayısı, kanama şiddeti ve tedavi tipi düzeltildikten sonra NLO ≥ 1,5 olması, kronikleşme (OR: 9,8; p<0,001) ve erken yanıt kaybı (OR: 6,2; p<0,001) için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bakınız Tablo 2. ÇAA: Çeyrekler arası aralık (25.–75. persentil), [a]CRP: 60 hastada mevcut, [b]Ferritin: 66 hastada mevcut, [c]Tedavi alan hasta sayısı: (n=79), [d]Kalıcı remisyon olan hasta sayısı: (n=95)

**Tartışma ve Çıkarım:** Pediatrik İTP'de tanı sırasındaki NLO değeri, inflamatuvar ve immün disregülasyonu yansıtan basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir biyobelirteçtir. Tanı NLO'nun ≥1,5 olması; daha düşük trombosit sayısı, artmış inflamatuvar yük, daha yüksek dereceli kanama bulguları, birinci basamak tedavi sonrası erken yanıt kaybı, trombosit iyileşmesinin daha yavaş olması ve kronikleşme riskinde belirgin artışla ilişkili bulunmuştur. Tanı NLO'nun başlangıç klinik değerlendirmeye dahil edilmesi erken risk sınıflamasında iyileşme sağlayabilir ve yakın izlem gerektiren hastaların belirlenmesine katkıda bulunabilir. Literatürde konuyla ilgili erişkin hastalarda yapılan tek çalışmada, 47 erişkin primer İTP hastasında, tanı NLO ile kortikosteroid tedavisine yanıt ve yanıt kaybı arasındaki ilişki araştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak bu çalışmada NLO için eşik değer median NLO değeri olan 2,5 olarak belirlenmiş, ROC analizi yapılmamıştır. Çalışmamız, pediatrik İTP'de tanı anı nötrofil-lenfosit oranının (NLO) yalnızca kolay erişilebilir bir laboratuvar parametresi değil, aynı zamanda hastalığın klinik seyri ve prognozunu öngörmede potansiyel olarak güçlü ve pratik bir biyobelirteç olabileceğini ilk kez ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır.

**Anahtar kelimeler:** immün trombositopeni, çocuk, nötrofil/lenfosit oranı

**Kaynaklar**

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenia of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386–2393.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3(23):3829–3866.
3. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske Lekarske Listy. 2001;102(1):5–14.
4. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(6): dju124.
5. Eren R, Karakaş MS, Kaya E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for estimating response to corticosteroid treatment in patients with immune thrombocytopenia. Istanbul Medical Journal. 2018;19(3):197-201.
6. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr. 2002;141(5):683-688.

**Tablo 1.** NLO ≥1,5 eşik değerinin kronikleşmeyi öngörmedeki tanısal performans parametreleri

| *Parametre* | *Değer (%)* | *%95 Güven Aralığı* |
|---|---|---|
| Duyarlılık | 87,1 | 70,5-95,3 |
| Özgüllük | 85,5 | 74,9-92,3 |
| Pozitif öngörü değeri (PPV) | 73 | 56,9-84,5 |
| Negatif öngörü değeri (NPV) | 93,7 | 84,5-97,7 |
| Doğruluk | 86 | 77,8-91,7 |

**Tablo 2.** Tanı NLO değerlerine göre klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

| *Parametre* | *NLO <1,5 (n=63)* | *NLO ≥1,5 (n=37)* | *p değeri* | *OR* |
|---|---|---|---|---|
| Demografik ve Laboratuvar Bulgular | 4,2 (2,1-7,5) | 5,1(2,5-8,3) | 0,42 | |
| Yaş (yıl), ortanca (ÇAA) | | | | |
| Cinsiyet (kız), n (%) | 31 (%49) | 17 (%46) | 0,92 | |
| Cinsiyet (erkek), n (%) | 32 (%51) | 20 (%54) | 0,92 | |
| Trombosit (x103/mm3), ortanca (ÇAA) | 11,0 (5,0-20,0) | 7,0 (3,5-14,0) | 0,014 | |
| Hemoglobin (g/dL), ortanca (ÇAA) | 11,8 (10,9-12,6) | 11,6 (10,7-12,4) | 0,38 | |
| BK (x103/mm3), ortanca (ÇAA) | 8,1 (6,8-9,8) | 8,6 (7,1-10,2) | 0,24 | |
| İnflamatuar Belirteçler | | | | |
| CRP (mg/L), ortanca (ÇAA)a | 0,4 (0,1-1,2) | 2,8 (0,6-8,4) | 0,001 | |
| Ferritin (ng/mL), ortanca (ÇAA)b | 28,5 (16-45) | 64 (34-113) | 0,004 | |
| Klinik Seyir | | | | |
| Akut, n (%) | 54 (%86) | 6 (%16) | <0,001 | |
| Persistan, n (%) | 5 (%8) | 4 (%11) | 0,72 | |
| Kronik, n (%) | 4 (%6) | 27 (%73) | <0,001 | 9,8 |
| Kanama Şiddeti | | | | |
| Grade 2-3 kanama, n (%) | 10 (%16) | 20 (%54) | 0,001 | 6,24 |
| Grade 4 kanama (majör), n (%) | 0 (%0) | 2 (%5) | 0,11 | |
| Tedavi Yanıtı ve İyileşme | | | | |
| Tam yanıt (tedavi alanlarda), n (%)c | 49/51 (%96) | 25/28 (%89) | 0,34 | |
| Trombosit iyileşme süresi (gün), ortanca (ÇAA) | 7 (3-21) | 28 (10-76) | log-rank <0,001 | |
| Kalıcı remisyon, n (%)d | 49/59 (%83) | 19/37 (%48,6) | 0,002 | 5,2 |
| Relaps | | | | |
| Erken yanıt kaybı, n (%) | 16 (%25) | 26 (%70) | <0,0001 | 6,9 |

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-083** **Referans Numarası: 579**

## İKİ ALLOJENİK NAKİL SONRASI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ NÜKSÜ GELİŞEN PH+ B-ALL'DE ÜÇÜNCÜ ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ: NADİR BİR Olgu

**Emirhan Ergül[1], Nur İlayda Genç[1], Sogol Sadri[2], Ulvıyya Hasanzade[2], Barış Gerenli[1], Meltem Akay[2], Sinem Civriz Bozdağ[2]**

*[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Philadelphia kromozomu pozitif B hücreli akut lenfoblastik lösemide (Ph+ B-ALL) tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) ve allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin (allo-HKHN) kullanıma girmesiyle sağkalım sonuçları belirgin ölçüde iyileşmiştir. Bununla birlikte nakil sonrası nüks, özellikle santral sinir sistemi (SSS) gibi ilaç penetrasyonunun sınırlı olduğu sığınak (sanctuary) bölgelerde geliştiğinde önemli bir klinik sorun olmayı sürdürmektedir (1,2). SSS nüksü kemik iliğinde morfolojik tutulum olmaksızın ortaya çıkabilir; bu durumda tanı, klinik şüphe ve BOS incelemesine dayanır (1). İki allo-HKHN sonrasında gelişen SSS-dominant nükste optimal yaklaşım belirsizdir ve üçüncü allo-HKHN'ye ilişkin literatür son derece sınırlıdır (3,4). Burada, iki allo-HKHN sonrasında kemik iliğinde morfolojik nüks olmaksızın çoklu kraniyal sinir tutulumu ve beyin omurilik sıvısı (BOS) pozitifliğiyle nüks gelişen; intratekal tedavi, blinatumomab ve ponatinib ile SSS yanıtı sağlandıktan sonra üçüncü allo-HKHN uygulanan Ph+ B-ALL olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** Otuz dört yaşındaki erkek hasta, işitme kaybı, baş ağrısı, bulantı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde sekiz yıl önce Philadephia kromozomu pozitif [Ph+, t(9;22)+] B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısı almış, tanıdan yaklaşık bir yıl sonra 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden ilk allo-HKHN uygulanmış. İlk nakil sonrası gelişen hastalık nüksü nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ve kurtarma tedavisi verilen hastaya, ilk nakilden yaklaşık iki yıl sonra babasından haploidentik ikinci allo-HKHN gerçekleştirilmişti. İkinci nakil sonrasında dasatinib tedavisini sürdüren hasta, sosyal nedenlerle düzenli hematoloji takibinden ayrıldığı ve yaklaşık üç yıl önce dasatinib kullanımını da bıraktığı öğrenildi. Hastanın nörolojik yakınmaları başlangıçta vertigo ile ilişkilendirildi; ancak yakınmaların devam etmesi üzerine yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemede kafa içi basınç artışı bulgularının yanı sıra 3., 5., 7. Ve 8. kraniyal sinirlerde patolojik kontrastlanma saptandı. Yapılan kemik iliği aspirasyonunun akım sitometrisinde lenfoblast saptanmadı, kemik iliği biyopsisinde de lösemik nüks lehine bulgu görülmedi; %5–6 oranında reaktif lenfosit artışı bildirildi ve t(9;22) negatif bulundu. Ancak yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde akut lenfoblastik lösemi tutulumu ile uyumlu blastik hücre infiltrasyonu görüldü. BOS akım sitometrisi, aberan miyeloid belirteç ekspresyonu gösteren B-lenfoblastik lösemi tutulumu ile uyumlu olarak değerlendirildi; patoloji rapounrda immünofenotipik bulguların tarihsel EGIL sınıflamasına göre B-II/III ile uyumlu olabileceği belirtildi. Periferik kanda BCR::ABL1 p210 pozitifliği saptanarak moleküler hastalık varlığı gösterildi. Testis muayenesi ve oftalmolojik değerlendirme ile diğer bölge tutulumları dışlandı. Kemik iliğinde belirgin morfolojik nüks saptanmamasına rağmen periferik kandaki moleküler pozitiflik ile BOS'taki lösemik tutulumun birlikte değerlendirilmesi sonucunda SSS-dominant Ph+ B-ALL nüksü tanısı konuldu.

Hastaya blinatumomab tedavisi başlandı; eş zamanlı metotreksat 15 mg ve deksametazon 4 mg içeren toplam sekiz intratekal tedavi uygulandı. Tedavi sonrası yapılan ilk kontrol BOS incelemesinde rezidüel lösemi kuşkusu uyandıran atipik hücrelerin devam ettiği bildirildi; akım sitometrisi de persistan B-ALL tutulumu açısından kuşkulu olarak değerlendirildi. Bunun üzerine sistemik tedaviye ponatinib eklendi. Seri intratekal tedaviler ile blinatumomab ve ponatinib içeren kombine yaklaşım sonrasında ardışık iki BOS akım sitometrisinin negatifleşmesiyle SSS yanıtı sağlandı

SSS yanıtı ve sistemik hastalık kontrolünün sağlanmasının ardından hastaya tiyotepa-busulfan-fludarabin (TBF) hazırlama rejimiyle, 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden kemik iliği kaynaklı üçüncü allo-HKHN uygulandı. Nakil sonrası erken dönemde morfolojik remisyon sürdü. İzlemde kemik iliği morfolojisi ve biyopsisinde lösemik tutulum saptanmazken BOS sitolojisi ve BCR::ABL1 negatif bulundu. Kemik iliği akım sitometrisinde, daha önce lösemik tutulum saptanan BOS örneğindeki immünofenotipik profil referans alınarak yapılan değerlendirmede 1.000.000 olay içinde CD10/CD13/CD19/CD34/CD38 pozitif fenotipte 23 olay saptandı; bu düzey ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) için tanımlı eşiğin ($10^{-4}$) altında olup MRD pozitifliği olarak kabul edilmedi. Hasta remisyonda B-ALL olarak değerlendirildi. İzlemin ilerleyen döneminde donör lenfosit infüzyonu uygulandı. Üçüncü allo-HKHN sonrasındaki bir yıllık izlemde graft-versus-host hastalığı gelişmedi.

**Sonuç:** İkinci allo-HKHN sonrasında nüks eden akut lösemilerde üçüncü allo-HKHN deneyimi oldukça sınırlıdır. EBMT Akut Lösemi Çalışma Grubu'nun üçüncü allo-HKHN serisinde değerlendirilen 45 akut lösemi hastasının yalnızca 11'i ALL'dir; bir yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla %11 ve %20 olarak bildirilmiş, en az bir verici değişikliği ve akraba dışı verici kullanımı daha iyi sonuçla ilişkili bulunmuştur (3). Bu seri Ph+ ALL veya SSS nüksüne özgü olmamakla birlikte üçüncü allo-HKHN deneyiminin oldukça seçilmiş hastalarla sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır. Olgumuz, Ph+ B-ALL nedeniyle iki kez allo-HKHN uygulanmış bir hastada ikinci nakilden yıllar sonra, kemik iliğinde belirgin morfolojik nüks olmaksızın çoklu kraniyal sinir tutulumu ve BOS pozitifliğiyle SSS-dominant nüks gelişmesi ve periferik kanda eş zamanlı moleküler hastalığın gösterilmesi açısından dikkat çekicidir. Seri intratekal tedaviler ile blinatumomab ve ponatinib içeren kombine yaklaşım sonrasında BOS negatifliğinin sağlanması ve hastanın üçüncü allo-HKHN'ye ulaştırılabilmesi olgunun öne çıkan diğer yönüdür. Bu olgu, kemik iliği incelemesi negatif olsa dahi yeni gelişen nörolojik bulgularda SSS nüksünün akılda tutulması gerektiğini ve uygun seçilmiş hastalarda SSS'ye yönelik tedavi ile sistemik tedavinin üçüncü allo-HKHN'ye köprü oluşturabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar kelimeler: Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi-lenfoma; Philadelphia kromozomu; santral sinir sistemi nüksü; hematopoietik kök hücre nakli.

**Kaynaklar**

1. Kopmar NE, Cassaday RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2023;141(12):1379-1388.
2. Wu SY, Short NJ, Nasr L, et al. Central nervous system involvement in adults with acute leukemia: diagnosis, prevention, and management. Curr Oncol Rep. 2022;24:427-436.
3. Rank A, Peczynski C, Labopin M, et al. Feasibility and outcomes of a third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Transplant Cell Ther. 2021;27(5):408.e1-408.e6.
4. Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, et al. Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation. Bone Marrow Transplant. 2022;57:43-50.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-084** **Referans Numarası: 159**

## ÇOKLU TEDAVİYE DİRENÇLİ CD20 EKSPRESYON KAYBI GELİŞEN EVRE 4 BURKİTT LENFOMADA KÖPRÜLEME BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ VE HAPLOİDENTİK NAKİL DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

**Yasemin Çınar[1], Meral Uluköy Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bilimleri*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Burkitt lenfoma (BL), germinal merkez B hücrelerinden köken alan, son derece agresif bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir [1]. Standart birinci basamak yoğun kemoimmünoterapi rejimleriyle yüksek sağkalım oranları elde edilebilse de, primer refrakter veya nüks eden olgularda prognoz son derece kötüdür [4, 5].

Son yıllarda Polatuzumab Vedotin (anti-CD79b), Glofitamab (CD20xCD3 bispesifik antikor) ve Blinatumomab (CD19xCD3) gibi hedefe yönelik ajanlar dirençli B-hücreli malignitelerde umut vadetmektedir [6,7]. Ancak, tedavi sürecinde gelişen antijen kaçışı ve CD20 ekspresyon kaybı gibi immünofenotipik değişiklikler klinik yönetimi son derece zorlaştırmaktadır [5]. Bu olgu sunumunda, çoklu sıra tedaviye dirençli, CD20 kaybı gelişen evre 4 Burkitt lenfoma tanısına sahip genç bir kadın hastadaki hastalık yönetimi deneyimi paylaşılacaktır.

**Olgu:** 30 yaşında kadın hasta, Haziran 2025'te meme ve pankreas tutulumu ile Evre 4 Burkitt Lenfoma tanısı almıştır. Tanı anında santral sinir sistemi (MSS) tutulumu saptanmamıştır. (Şekil 1) Meme tutulumu Burkitt Lenfoma vakalarında daha nadir rastlanan bir tutulum olup, hastamızda olduğu gibi sağ memedeki tutulum sol memeye göre daha çok görülmektedir. [2, 9]

Birinci basamak tedavi olarak başlanan 3 kür Hyper-CVAD rejimi sonrası yapılan değerlendirmede yanıt alınamayarak primer refrakter hastalık saptanmıştır. İkinci basamak R-CODOX-M / R-IVAC tedavisine de direnç gösteren ve 2. kür sonunda progresyon saptanan hastaya, Şubat 2026'da endikasyon dışı onay ile Polatuzumab Vedotin + Glofitamab (CD20xCD3 bispesifik antikor) kombine tedavisi başlanmıştır. İki kür Polatuzumab + Glofitamab tedavileri sonrasında yapılan PET/BT değerlendirmesinde tama yakın parsiyel yanıt elde edilmiştir. (Şekil 2)

Üçüncü kür planlanırken gelişen pansitopeni üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde nüks/progresyon ve CD20 ekspresyon kaybı saptanmıştır. Bu fenotipik kaçış üzerine CD20'den bağımsız bir rejim olan Polatuzumab + ICE (Pola-ICE) kemoimmünoterapisi verilmiştir. Birinci kür Pola-ICE sonrası yapılan kemik iliği değerlendirmesinde hastalığın bu tedaviye de dirençli olduğu gösterilmiştir. (Şekil 3)

CD20 hedefli tüm tedavilerin etkisiz kalması ve hastaya uygun aktif bir klinik çalışma bulunamaması üzerine, Haziran 2026'da endikasyon dışı özel onay alınarak CD19 hedefli bispesifik antikor tedavisi olan Blinatumomab başlanmıştır.

Toplam 5 sıra yoğun ve hedefe yönelik tedaviye direnç gösteren hastaya küratif yaklaşım için donör taraması yapılmıştır. TÜRKKÖK ve uluslararası veri tabanlarında tam uyumlu akraba dışı donör bulunamamış; tek kardeşinin HLA 3/6 uyumlu (haploidentik) olduğu görülmüştür. Blinatumomab tedavisi sonrasındaki yanıt durumundan bağımsız olarak hastanın tek kalan küratif seçeneği olan kök hücre nakli öncesinde hastalığı kısa süreli kontrol altına almak ve stabil tutmak amacıyla uygulanan geçici bir tedavi olarak kullanılmıştır. [10] Hastaya Tüm Vücut Işınlaması (TBI) ve Etoposid içeren hazırlama rejimi uygulanarak HLA 3/6 yarı uyumlu kardeşinden Haploidentik Kök Hücre Nakli yapılmıştır. Hasta, engraftman olamadan nakil sonrası takibinin 8.gününde kaybedilmiştir.

**Tartışma:** Relaps refrakter Burkitt Lenfoma'da altın standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır [1,4,5]. Agresif B-hücreli lenfomalarda uygulanan modern hedefe yönelik tedavilerin (özellikle CD20 hedefli antikorların) selektif baskısı altında gelişebilecek "antijen kaçış" mekanizması direnç gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır [3]. Olgumuzda Glofitamab tedavisi sonrası gelişen CD20 negatifleşmesi, Ritüksimab ve Glofitamab bazlı sonraki rejimlerin etkinliğini tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu durum, nüks/progresyon gelişen vakalarda tekrarlayan biyopsi, PET/BT ve immünofenotipleme yapılmasının hayati önemini göstermektedir. [8]

Multipl tedaviye dirençli ve CD20 kaybı gelişen bu olguda CD19'u hedef seçen Blinatumomab tedavisi, T-hücresi angajmanını sürdürmek ve nakil öncesi tümör yükünü azaltmak amacıyla yenilikçi bir köprüleme seçeneği olarak seçilmiştir [7].

**Sonuç:** Konvansiyonel ağır kemoterapi rejimlerine dirençli bu olguda Polatuzumab + Glofitamab ile elde edilen geçici yanıt hedefe yönelik immünoterapilerin potansiyelini gösterse de, selektif baskı altında gelişen CD20 kaybı ciddi bir tedavi engelidir. [3] Dirençli lenfoma olgularında ardışık tedavilerin seçiminde biyomarker ve antijen ekspresyon takibinin titizlikle yapılması, antijen kaybı durumunda hızlı hedef değişikliğine (CD19 vb.) gidilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Burkitt, Lenfoma, Köprüleme Tedavisi, Antijen Kaçış

**Kaynaklar**

Gonin M, Croizier C, Bensaber H. Lymphome de Burkitt : définition, diagnostic et prise en charge thérapeutique actuelle [Burkitt lymphoma: Definition, diagnostic approach, and current therapeutic strategies]. Bull Cancer. 2026 Jul 13:S0007-4551(26)00314-0. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2026.04.013. Epub ahead of print. PMID: 42443016.

Kato R, Solomon K. A rare case of Burkitt's lymphoma of the breast in a 19-year-old male: Case report. Clin Case Rep. 2023 Oct 17;11(10):e8081. doi: 10.1002/ccr3.8081. PMID: 37854259; PMCID: PMC10580697.

Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. Clin Cancer Res. 1999 Mar;5(3):611-5. PMID: 10100713.

Kim H, Park ES, Lee SH, Koo HH, Kim HS, Lyu CJ, Jun SE, Lim YT, Baek HJ, Kook H, Lee JW, Kang HJ, Park KD, Shin HY, Ahn HS. Clinical outcome of relapsed or refractory burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Cancer Res Treat. 2014 Oct;46(4):358-65. doi: 10.4143/crt.2013.047. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25043820; PMCID: PMC4206068.

Short NJ, Kantarjian HM, Ko H, Khoury JD, Ravandi F, Thomas DA, Garcia-Manero G, Khouri M, Cortes JE, Wierda WG, Verstovsek S, Estrov Z, Ferrajoli A, Thompson PA, Pierce S, O'Brien SM, Jabbour E. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):E114-E117. doi: 10.1002/ajh.24720. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28295472; PMCID: PMC5828013.

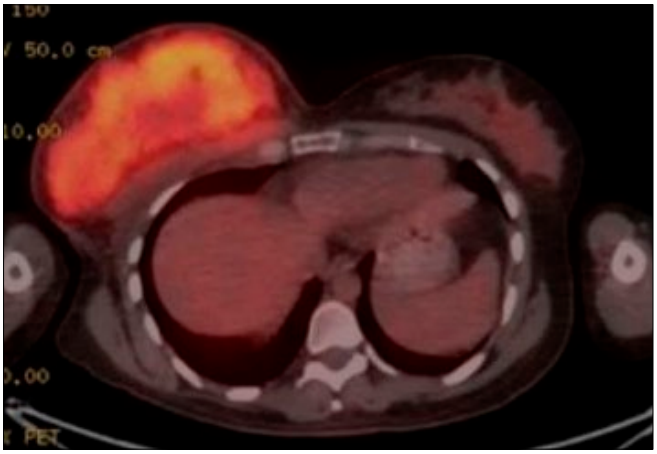
Munz N, Arribas AJ, Bordone Pittau R, Simonetta F, Stussi G, Bertoni F. Polatuzumab vedotin and CD79B: A study of efficacy in R-CHOP-resistant diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2025 Dec;207(6):2550-2552. doi: 10.1111/bjh.70185. Epub 2025 Oct 7. PMID: 41057281; PMCID: PMC12710110.

Zinzani PL, Minotti G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Jan;148(1):177-190. doi: 10.1007/s00432-021-03833-x. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741682; PMCID: PMC8752543.

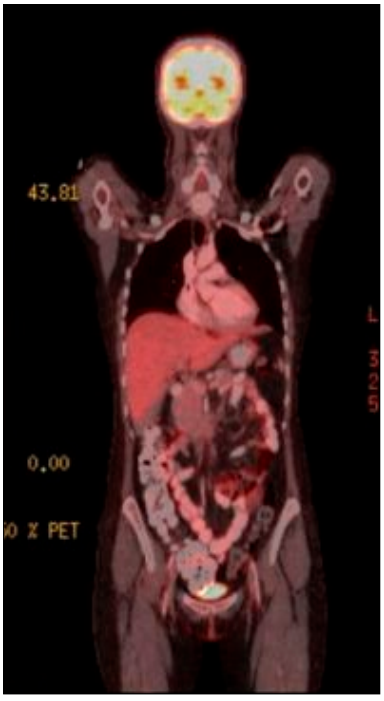
Marshalek JP, Qing X, Dragan M, Tomassetti S. Retrospective Study of CD20 Expression Loss in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Hematol. 2024;13(6):268-277. doi:10.14740/jh1341

Janbabai G, Kayedimajd S, Alian S, Naghshvar F, Rashidi M, Farazmandfar T. Bilateral breast swelling in a 23-year-old woman with Burkitt lymphoma. J Res Med Sci. 2012 Dec;17(12):1188-91. PMID: 23853639; PMCID: PMC3703173.

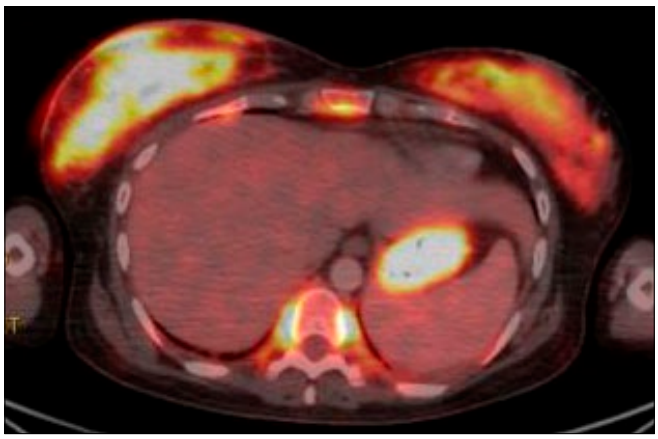
Bohler J, Bacher U, Banz Y, Stadelmann R, Medinger M, Zander T, Pabst T. Blinatumomab in Relapsed/Refractory Burkitt Lymphoma. Cancers (Basel). 2022 Dec 21;15(1):44. doi: 10.3390/cancers15010044. PMID: 36612039; PMCID: PMC9817963.




**Şekil 1.**




**Şekil 2.**



**Şekil 3.**

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-085** **Referans Numarası: 426**

## KLL HASTASINDA PROSTAT KANSERİ İKİLEMİ: PI-RADS 4 LEZYONUN ARDINDAKİ SEMPTOMATİK PROSTATİK KLL TUTULUMU

**M. Beliz Beşışık Terzioğlu[2], Musa Ak[1], Zeynep Saraç Pehlivan[1], Simge Erdem[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]**

*[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı*
*[2]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilimdalı*

**Giriş:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), ileri yaşta görülen, klinik seyri değişken bir B-hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Tanı sırasında medyan yaş yaklaşık 70 yıl olup, hastaların önemli bir bölümü başlangıçta asemptomatik olduğundan tedavisiz olarak izlenmektedir. KLL tümör hücre birikimi esas olarak kemik iliği, kan ve lenfoid dokularda olmakla birlikte, ekstranodal infiltrasyon görülebilmekte ve farklı serilerde ekstranodal tutulum oranları yaklaşık %18'e kadar bildirilmektedir. Prostat, KLL'nin nadir ekstranodal tutulum bölgelerinden biri olup çoğunlukla klinik olarak sessiz kalmakta; semptomatik prostatik infiltrasyonu nadiren tanınmaktadır.

Öte yandan, KLL'nin ileri yaş grubunda görülmesi, bu hastalarda yaşla ilişkili ikinci malignitelerin, özellikle prostat kanserinin eş zamanlı ortaya çıkma olasılığını klinik olarak önemli hale getirmektedir. Prostat kanseri insidansı yaşla belirgin şekilde artmaktadır. Bu nedenle KLL hastasında PSA yüksekliği ve alt üriner sistem semptomlarının varlığında prostat kanseri ile prostatik KLL infiltrasyonunun ayırımı önemli bir tanısal sorun oluşturmaktadır.

Özellikle multiparametrik prostat manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde PI-RADS 4/5 gibi prostat kanseri açısından yüksek şüpheli lezyonların saptanması, KLL hastalarında tanısal güçlüğü artırmaktadır. Bununla birlikte, lenfomatöz infiltrasyon prostat adenokarsinomunu radyolojik olarak taklit edebileceğinden, bu lezyonların histopatolojik olarak doğrulanması önem taşımaktadır.

Burada tedavisiz izlenen KLL hastasında PSA yüksekliği ve PI-RADS 4 prostat lezyonu eşliğinde gelişen ilerleyici alt üriner sistem semptomlarının, prostat adenokarsinomu yerine biyopsi ile doğrulanmış prostatik KLL infiltrasyonuna bağlı olduğunun gösterilmesi ve bu bulgunun tedavi kararına etkisinin sunulması amaçlandı.

**Olgu:** KLL tanısı ile üç yıldır tedavisiz izlem altında olan 61 yaşındaki erkek hasta, yeni gelişen ilerleyici alt üriner sistem semptomları (aktif idrar yapamama, idrar yaparken ciddi zorlanma) nedeniyle ileri ürolojik değerlendirmeye alındı. Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyindeki yükseklik üzerine gerçekleştirilen multiparametrik MR prostat görüntülemesinde, prostatın sol apikal bölümünde PI-RADS 4 olarak sınıflandırılan bir lezyon saptandı.

PET-BT'de bilateral eksternal iliak büyüğü 1.7x1.3 cm boyutlarında (SUVmax: 2.7), sol common iliak zincir, paraaortakaval alan, bilateral inguinal bölgede subsantimetrik lenfadenomegali ve prostatta diffüz düşük yoğunlukta hipermetabolizma (SUVmax:3.6) gözlendi. Prostat biyopsisi kararı verildi.

Prostat stromasını infiltre eden, küçük, monoton görünümlü lenfoid hücrelerden oluşan diffüz/yama tarzında neoplastik infiltrasyon izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerin CD20, PAX5, CD5 ve CD23 pozitif; CD3 ve siklin D1 negatif olduğu görüldü. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular, prostat dokusunun KLL/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) tarafından tutulumu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Dokuda ZAP 70 ve TP 53 pozitif saptandı. Lökosit sayısı 96,65 × $10^9$/L, mutlak lenfosit sayısı 87,79 × $10^9$/L, hemoglobin 11,8 g/dL ve trombosit sayısı 130 × $10^9$/L idi.

Rai I/Binet A olarak değerlendirilen hastada prostat tutulumu, yalnızca anatomik bir ekstranodal tutulum bulgusu olarak değil, hastanın yaşam kalitesini ve üriner sistem fonksiyonlarını etkileyen semptomatik ekstranodal hastalık kapsamında ele alındı. Güncel durumda semptomatik KLL kabul edilerek yaklaşım, tedavi gerektirmesi yönünde yapıldı. Nesil dizi analizinde kromozom 13q'da kopya kaybı saptandı.

Prostat infiltrasyonunun klinik olarak semptomatik olması ve organ fonksiyonunu etkilemesi nedeniyle tedavi kararı verildi. Süreli tedavi tipi obinutuzumab-venetoklaks kombinasyonuna başlandı. Tedavinin birinci kürü sonrasında lökosit sayısı 4,24 × $10^9$/L, hemoglobin düzeyi 12,2 g/dL, trombosit sayısı 133 × $10^9$/L şeklinde ve alt üriner sistem semptomlarında belirgin düzelme gözlendi.

**Sonuç ve tartışma:** KLL'nin prostat dokusu infiltrasyonu otopsi çalışmalarında oldukça sık olmasına rağmen, semptomatik ve belgelenmiş tutulum nadirdir. Öte yandan, KLL hastasında eş zamanlı prostat kanseri gelişebilir. Prostat adenokanserinde PSA artışı ön planda olmakla birlikte, ayırt edici tanı biyopsi ile yapılır. Tedavi sürecini hematoloji ve üroloji uzmanları birlikte yönetmelidir. Tedavi tamamen hastanın idrar yolu şikayetlerinin şiddetine ve KLL hastalığının sistemik durumuna bağlı olarak belirlenir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, lösemik infiltrasyon, prostat, alt üriner sistem semptomları, üriner retansiyon, prostat spesifik antijen, prostat neoplazmları, biyopsi

**Kaynaklar**

1. Robak T, Puła A, Braun M, Robak E. Extramedullary and extranodal manifestations in chronic lymphocytic leukemia - an update. Ann Hematol. 2024;103(9):3369-3383. doi:10.1007/s00277-024-05854-1. PMID:39052034.
2. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(21):9125-9130. doi:10.7314/APJCP.2014.15.21.9125. PMID:25422189.
3. Eichhorst B, Ghia P, Bosch F, et al. EHA Guidelines on management of chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. HemaSphere. 2026;10(6):e70403. doi:10.1002/hem3.70403. PMID:42293463.
4. 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. PMID:29540348.
5. Zein TA, Huben R, Lane W, Pontes JE, Englander LS. Secondary tumors of the prostate. J Urol. 1985;133(4):615-616. doi:10.1016/S0022-5347(17)49111-7. PMID:3981711.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-086** **Referans Numarası: 247**

## LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİSTE HEDEFE YÖNELİK VE İMMÜNOMODÜLATÖR YAKLAŞIM: BAŞARILI BİR GERÇEK YAŞAM OLGUSU

**Ayşegül Ezgi Çetin[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Ali Turunç[1], Burak Demir[1], Emel Gürkan[1]**

*[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye*

**Giriş:** Lenfomatoid granülomatozis (LYG), Epstein-Barr virüsü ile ilişkili, nadir görülen, anjiyosentrik ve anjiyodestrüktif özellikler taşıyan B hücreli bir lenfoproliferatif hastalıktır [1]. WHO-HAEM5 ve ICC 2022'de lenfomatoid granülomatozis, EBV ile ilişkili ve immün yetmezlik ya da bağışıklık düzensizliği zemininde gelişen ayrı bir lenfoid hastalık olarak sınıflandırılmıştır [2]. Hastalığın temelinde, EBV ile enfekte B hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından yeterince tanınamaması ve çoğalmayı sürdürmesi yatar [3]. LYG'de, zayıflamış CD8+ T hücresi yanıtı ve EBV'ye özgü bağışıklık kusurları, EBV+ B hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır [4]. Bu süreçte, düşük dereceli hastalık genellikle poliklonal bir nitelik göstererek immün bağımlı bir seyir izlemektedir [5]. Bununla birlikte, düşük dereceli hastalık zaman zaman spontan gerileyebilse de progresif pulmoner yetmezliğe, merkezi sinir sistemi tutulumuna veya EBV-pozitif lenfomaya ilerleyebileceğinden, klinik ya da radyolojik olarak

anlamlı ve organ fonksiyonunu tehdit eden olgularda tedavi gereklidir [6]. Bu nedenle, Grade 1 hastalığın genellikle immün bağımlı biyolojisi göz önüne alındığında, interferon kullanımının bağışıklık yanıtını güçlendirerek EBV-pozitif B hücrelerini kontrol altına alması rasyonel bir yaklaşımdır [7]. Bu yaklaşımın klinik dayanağı, interferon-α tedavisiyle düşük dereceli hastalıkta anlamlı ve kalıcı yanıtlar elde edilmesi ve tedavi sonrasında CD8+ T hücre sayısı ile bazı EBV'ye özgü T hücresi işlevlerinde düzelme gözlenmesidir [4]. Güncel olarak PD-1 inhibitörleri de tükenmiş T hücrelerinin antitümör işlevini yeniden desteklemeyi amaçlayan ve Grade 1-2 lenfomatoid granülomatoziste umut verici erken yanıtlar sağlayan alternatif immünomodülatörler arasında yer almakla birlikte, bu bulgular henüz sınırlı hasta sayısına dayanmaktadır [8]. Bu sunumdaki amacımız, düşük dereceli lenfomatoid granülomatoziste kemoterapisiz ve modifiye bir immünmodülatör yaklaşımla elde edilen başarılı klinik yanıtı literatür eşliğinde sunmaktır.

**Olgu Sunumu:** 58 yaşında kadın hasta; üç aydır devam eden progresif öksürük, nefes darlığı, 10 kg kilo kaybı ve anemi (Hgb: 11,5 g/dL) şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde akciğer bazallerinde bilateral solunum seslerinde azalma ve masif splenomegali (USG'de 17,5 cm) saptandı. Sistemik tarama amacıyla çekilen FDG PET-BT incelemesinde batında ileri derece splenomegaliye ek olarak, her iki akciğer parankiminde yaygın, dağınık yerleşimli (en büyüğü 15 mm) çok sayıda hipermetabolik nodüler lezyon (SUVmax: 7,91) izlendi. Tanısal amaçla hastaya sağ akciğerden *wedge* rezeksiyon uygulandı. Elde edilen materyalin histopatolojik incelemesinde nekroz içermeyen polimorfik inflamatuar zemin içerisinde anjiyosentrik lenfositik infiltrasyon saptandı. İmmünhistokimyasal olarak büyük atipik hücrelerin CD20 ve EBER pozitif, zemindeki reaktif lenfositlerin ise CD3 pozitif olduğunun gösterilmesiyle olguya Grade 1 Lenfomatoid Granülomatozis tanısı konuldu. Tanı kesinleştikten sonra santral sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek amacıyla çekilen kraniyal MRG'de patoloji saptanmadı ve EBV PCR düzeyi 81 IU/mL, immunglobulin seviyeleri normal olarak ölçüldü. Tedavide öncelikle haftada 3 gün 180mcg dozunda Pegile İnterferon başlandı. Tedavi protokolüne 0,4 g/kg dozunda 3 haftada 1 gün IVIG eklendi. Ancak tedavinin ilerleyen günlerinde interferona erişimde yaşanan güçlük ve ilacın sürdürülememesi nedeniyle uygulama sıklığı haftada 1 gün alacak şekilde tedavi revize edildi. Hasta toplamda 12 doz pegile interferon alabildi. Daha sonra patojenik B hücre klonunu hedeflemek amacıyla hastaya 375 mg/m$^2$ dozunda 4 hafta rituksimab verildi. Sadece kısa süreli interferon, 4 doz rituksimab ve düzenli IVIG idamesi alan hastanın tedavi sonrası ardışık PET-BT kontrollerinde; daha önce izlenen hipermetabolik akciğer nodüllerinin tamamen kaybolduğu ve dalağının küçüldüğü raporlanarak hasta 12. ayda tam metabolik yanıt olarak değerlendirildi. Hastanın 12 aylık takibinde herhangi bir klinik veya radyolojik relaps bulgusu gözlenmemiş olup, güncel EBV PCR sonucu negatiftir.

**Tartışma:** Düşük dereceli, genellikle immün bağımlı LYG'de düşük hastalık yükü olan hastalarda izlem düşünülebilse de, semptomatik veya organ fonksiyonunu tehdit eden olgularda EBV'ye karşı immün yanıtı güçlendiren interferon-α temelli yaklaşımlar öncelikli olarak değerlendirilir [7]. IVIG'nin bu tedavi stratejisindeki rolü yalnızca hipogammaglobulineminin düzeltilmesiyle sınırlı olmayıp, interferonla birlikte kullanımında EBV ile enfekte B hücreleri üzerindeki doğrudan antiviral ve antiproliferatif etkileri aracılığıyla immün kontrolün desteklenmesine katkıda bulunabilir [7]. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar IVIG'nin düşük dereceli lenfomatoid granülomatoziste tek başına standart bir tedavi olduğunu göstermemekte; daha çok interferon temelli immünomodülasyona eşlik eden veya immün disregülasyonun kontrolüne katkı sağlayan bir destek tedavisi olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. [7]. Olgumuzda interferon ve IVIG ile başlanan tedaviye, interferona erişimde yaşanan güçlük nedeniyle dört doz rituksimab kısa süreli indüksiyon amacıyla eklenmiş; hasta daha sonra yalnızca düzenli IVIG idamesi almıştır. Rituksimab, EBV-pozitif B hücrelerinin hedeflenmesi yoluyla erken dönemde tümöral hücre yükünün azaltılmasına katkı sağlamış olabilir, ancak literatürde belirtildiği üzere rituksimab monoterapisi sonrası yanıtlar genellikle geçicidir [7]; Bu nedenle tedavi sırasına ve interferon ile IVIG'nin eşzamanlı kullanımına bağlı olarak gözlenen kalıcı yanıtın yalnızca rituksimaba atfedilmesi mümkün değildir. Bu nedenle, olgumuzdaki yanıtın interferonla başlatılan immün düzenlemenin, kısa süreli rituksimab aracılı B hücre deplesyonunun ve IVIG idamesinin tamamlayıcı etkilerinin sonucu olduğu düşünülmektedir.

İmmünomodülatör tedavi seçenekleri arasında, EBV'ye özgü bağışıklık yanıtındaki bozukluk ve T-hücresi tükenmesiyle ilişkili mekanizmalar nedeniyle PD-1 inhibitörleri de güncel araştırmaların odağındadır. Erken dönem veriler, bu ajanların düşük dereceli lenfomatoid granülomatozis ve diğer EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklarda tükenmiş T-hücrelerinin işlevini yeniden destekleyerek klinik etkinlik sağlayabileceğini düşündürmektedir; ancak bu yaklaşımın olgumuzdaki tedaviyle karşılaştırılabilmesi için daha geniş hasta serilerine ve uzun dönem izlem verilerine ihtiyaç vardır [8]. İleri evre veya agresif seyirli formlarda R-CHOP benzeri kemoterapötik yaklaşımlar ön planda tutulurken, immünsüpresif tedaviye bağlı Grade 1 ve 2 olgularda öncelikle immünomodülatörler önerilmektedir [7]. Ancak rituksimab kullanımı da bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır [9].

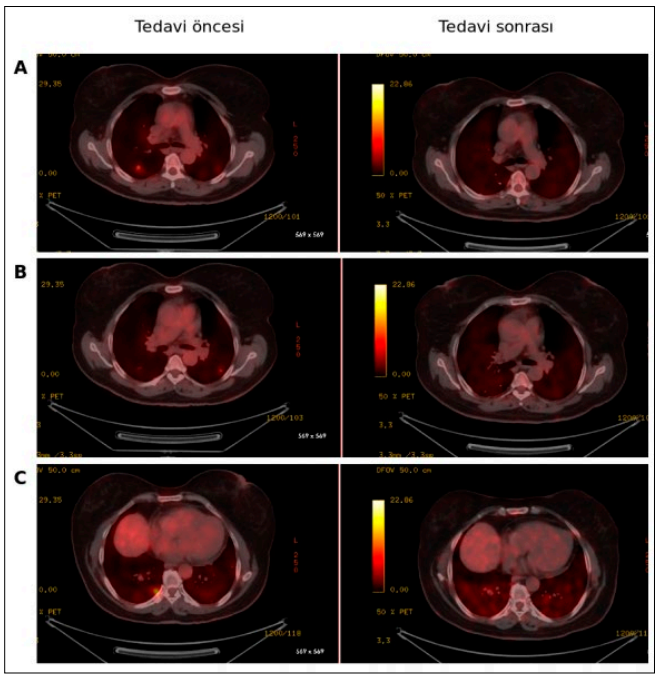
**Sonuç:** Bu olgu sunumu, Grade 1 lenfomatoid granülomatozis yönetiminde sitotoksik kemoterapiden kaçınmanın, immünomodülatör ajanlar ve rituksimabın stratejik kullanımıyla hem yüksek tedavi yanıtı hem de düşük toksisite profili sağlayabildiğini klinik olarak kanıtlamaktadır.

Bu Grade 1 lenfomatoid granülomatozis olgusunda, interferon-α tedavisinin sürdürülemediği koşullarda rituksimab indüksiyonu ve düzenli IVIG idamesinden oluşan kemoterapisiz modifiye yaklaşım, tam metabolik yanıt ve 12 aylık hastalıksız izlem ile sonuçlanmıştır. Düşük dereceli LYG'nin immün bağımlı biyolojisi göz önüne alındığında, interferonla başlatılan immünomodülasyonun kısa süreli CD20-pozitif B hücresi deplesyonu ve IVIG ile desteklenmesi, sitotoksik kemoterapiye maruziyeti önleyen ve hastalık kontrolünü hedefleyen uygulanabilir bir seçenek olabilir [7]. Bununla birlikte, rituksimab monoterapisinde yanıtların çoğunlukla geçici olması nedeniyle, bu olgudaki kalıcı yanıtın herhangi bir tek tedavi bileşenine atfedilmesi mümkün değildir [7]. Bu yaklaşımın düşük dereceli LYG'deki etkinliğini, güvenlik profilini ve uzun dönem immünolojik kontrol üzerindeki katkısını belirlemek için daha geniş olgu serilerine ve uzun süreli izlem verilerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Lenfomatoid Granülomatozis, Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonları, Lenfoproliferatif Bozukluklar, Rituksimab, İntravenöz İmmünglobulinler, İnterferon-alfa

**Kaynaklar**

1. J. Y. Song et al., "Lymphomatoid Granulomatosis—A Single Institute Experience," The American Journal of Surgical Pathology, vol. 39, no. 2, pp. 141–156, Oct. 2014, doi: 10.1097/pas.0000000000000328.
2. R. Alaggio et al., "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms," Leukemia, vol. 36, no. 7, pp. 1720–1748, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. P. Tralongo, A. Bakacs, and L. M. Larocca, "EBV-RELATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: A REVIEW IN LIGHT OF NEW CLASSIFICATIONS," Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, vol. 16, no. 1, Apr. 2024, doi: 10.4084/mjhid.2024.042.
4. K. Dunleavy et al., "Immune Characteristics Associated with Lymphomatoid Granulomatosis and Outcome Following Treatment with Interferon-Alpha," Blood, vol. 116, no. 21, pp. 963–963, Nov. 2010, doi: 10.1182/blood.v116.21.963.963.
5. C. Melani et al., "Phase II Study of Interferon-Alpha and DA-EPOCH+/-R in Lymphomatoid Granulomatosis," Blood, vol. 132, pp. 785–785, Nov. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-99-116707.
6. M. Roschewski and W. H. Wilson, "Lymphomatoid Granulomatosis," The Cancer Journal, vol. 18, no. 5, pp. 469–474, Sep. 2012, doi: 10.1097/ppo.0b013e31826c5e19.
7. C. Melani, E. S. Jaffe, and W. H. Wilson, "Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder," Blood, vol. 135, no. 16, pp. 1344–1352, Feb. 2020, doi: 10.1182/blood.2019000933.
8. D. Dalela et al., "Nivolumab in Lymphomatoid Granulomatosis (LYG) and Other Epstein-Barr Virus (EBV)-Positive Lymphoproliferative Disorders (LPDs) and Non-Hodgkin Lymphomas (NHLs) with Systemic and/or CNS Involvement: Preliminary Analysis of Efficacy and Safety from an Ongoing Phase II Study," Blood, vol. 142, pp. 4408–4408, Nov. 2023, doi: 10.1182/blood-2023-180217.
9. C. Hernández-Marqués et al., "Rituximab in Lymphomatoid Granulomatosis," Journal of Pediatric Hematology/Oncology, vol. 36, no. 2, Jan. 2013, doi: 10.1097/mph.0b013e31827e63a6.
10. K. Jordan, A. Grothey, W. Grothe, T. Kegel, H. Wolf, and H. Schmoll, "Successful treatment of mediastinal lymphomatoid granulomatosis with rituximab monotherapy," European Journal Of Haematology, vol. 74, no. 3, pp. 263–266, Feb. 2005, doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00367.x.




**Şekil 1.** Tedavi öncesinde (sol sütun) ve tedavi sonrasında (sağ sütun) aynı anatomik düzeylerden elde edilen aksiyel füzyon pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleri (A–C). Tedavi sonrası incelemede başlangıçta izlenen patolojik metabolik aktivitenin kaybolduğu ve bulguların tam metabolik yanıt ile uyumlu olduğu görülmektedir.

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-087** **Referans Numarası: 527**

### MULTİFOKAL OSSEÖZ PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİ, KLL/SLL VE JAK2 V617F-POZİTİF POLİSİTEMİA VERA BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR ÇOKLU HEMATOLOJİK NEOPLAZİ OLGUSU

Meryem Ekşi[1], Merve İnceman[2], Aysel Güden[1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilimdalı
[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilimdalı

**Giriş:** Plazma hücreli neoplaziler, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) ve BCR::ABL1-negatif miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), farklı hematopoietik kompartımanlardan köken alan klonal hastalıklardır. KLL/SLL ile plazma hücreli neoplazilerin ve KLL/SLL ile MPN'lerin birlikteliği sınırlı sayıda olgu ve seride bildirilmiştir . Burada, prostat adenokarsinomu öyküsü bulunan bir hastada iki ayrı osseöz odakta lambda-monotipik plazma hücreli neoplazi, kemik iliğinde KLL/SLL infiltrasyonu ve JAK2 V617F-pozitif polisitemia veranın (PV) birlikte saptandığı bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Seksen yaşında erkek hasta; diabetes mellitus, hipertansiyon ve 11 yıl önce kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmiş prostat adenokarsinomu öyküsü ile sağ üst ekstremitede yeni gelişen ağrı nedeniyle değerlendirildi. Şubat 2026'da ultrasonografide sağ humerus orta üçte birlik kesimde kortikal düzensizlik ve fokal volüm artışı saptandı. Manyetik rezonans görüntülemede diffüz patolojik kemik iliği sinyal değişikliklerine ek olarak sağ humerus distal diafizinde yaklaşık 6 cm uzunluğunda, hafif ekspansil, kortikal destrüksiyona yol açan ve periosteal yumuşak doku komponenti içeren infiltratif lezyon izlendi. Metastatik infiltrasyon ve litik değişiklikler öncelikle düşünülürken inkomplet patolojik fraktür olasılığı bildirildi.Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (FDG PET/BT) sağ humerus distal diafizi ve sol skapulada yumuşak doku komponentlerinin eşlik ettiği hipermetabolik litik lezyonlar (SUVmax: 8,6), aksiyel ve proksimal apendiküler iskelette ise diffüz hafif artmış intramedüller FDG tutulumu (SUVmax: 4,7) saptandı. Lökosit 18,93×$10^9$/L, mutlak nötrofil 15,73×$10^9$/L, hemoglobin 17 g/dL, hematokrit %60,5, trombosit 683×$10^9$/L ve MCV 68 fL idi. Kreatinin 1,06 mg/dL, kalsiyum 8,8 mg/dL ve LDH 339 U/L saptandı.Dış merkezde sağ humerustaki litik lezyondan yapılan biyopside metastatik prostat adenokarsinomu ile plazmasitoid morfolojili hematolojik maligniteler arasında kesin ayrım yapılamadı. Merkezimizde preparatların incelemesinde geniş eozinofilik sitoplazmalı, ekzantrik nükleuslu plazmasitoid hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon izlendi. Neoplastik hücrelerde CD56 yaygın, CD138 ve CD38 değişen oranlarda pozitif; lambda pozitif, kappa negatifti. PanCK, PAX8, NKX3.1 ve Cyclin-D1 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %60 idi. Bulgular lambda-monotipik plazma hücreli neoplazi ile uyumlu bulundu.Serum protein elektroforezinde iki M-spike, immünfiksasyonda IgG-kappa ve IgG-lambda bölgelerinde monoklonal bantlar saptandı. Serum serbest kappa ve lambda hafif zincirleri sırasıyla 36,9 ve 46,6 mg/L, kappa/lambda oranı 0,7 idi. Myelom FISH panelinde araştırılan anomaliler saptanmadı. Kemik iliği biyopsisinde CD38 ve CD138 ile %8–10 oranında matür plazma hücresi izlendi; ancak hafif zincir incelemelerinde politipik özellik gösteren bu hücreler reaktif kabul edildi. Kemik iliğinde klonal plazma hücre diskrazisi gösterilemedi.PET/BT'deki ikinci litik odak olan sol skapuladan yapılan tru-cut biyopside de plazmasitoid hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon izlendi. Hücreler CD138 diffüz, CD38 kısmi pozitif; belirgin lambda-restrikte ve kappa negatifti. Bulgular humerus biyopsisiyle morfolojik ve immünfenotipik olarak uyumluydu. Böylece anatomik olarak ayrı iki osseöz odakta doğrulanmış klonal plazma hücreli neoplazi gösterildi.Kemik iliğinde plazma hücreli komponentten bağımsız, intertrabeküler ve yer yer paratrabeküler yerleşimli, küçük matür lenfositlerden oluşan 8–10 iyi sınırlı agregat izlendi. Agregatlar CD20, CD19, PAX5, CD5 ve CD23 pozitif, LEF1 ile kısmi zayıf pozitifti. Bulgular KLL/SLL kemik iliği infiltrasyonu ile uyumlu değerlendirildi.

Lenfoid infiltrasyon dışındaki kemik iliği parankimi yaşa göre belirgin hiperselülerdi. Eritroid ve miyeloid serilerde proliferasyon ve kesintisiz matürasyon; megakaryositlerde belirgin artış, büyük ve geniş sitoplazmalı, hiperlobüle, yer yer anormal nükleer morfolojili formlar izlendi. Retikülin fibrozisi grade 1–2/3 olup bulgular kronik MPN açısından kuşkulu bulundu.Takipte lökosit 19,18×$10^9$/L, eritrosit 8,21×$10^{12}$/L, hemoglobin 15,9 g/dL, hematokrit %55,1, trombosit 654×$10^9$/L ve MCV 67,1 fL idi. Serum eritropoietini 0,9 ile baskılanmıştı; dalak uzun aksı 14,4 cm idi. JAK2 V617F mutasyonu %58,3 allel yüküyle pozitif; BCR::ABL1, CALR ve MPL negatifti. Eritrositoz, baskılanmış eritropoietin, JAK2 V617F mutasyonu, lökositoz, trombositoz, splenomegali ve kemik iliği morfolojisi birlikte değerlendirilerek PV tanısı konuldu .İki ayrı osseöz odakta lambda-monotipik plazma hücreli neoplazinin doğrulanması ve kemik iliğinde klonal plazma hücre infiltrasyonunun gösterilememesi üzerine süreç multifokal osseöz plazma hücreli neoplazi olarak değerlendirildi. Multifokal osseöz plazma hücreli neoplaziye yönelik VCd rejimi (bortezomib–siklofosfamid–deksametazon) başlandı; kemik tutulumuna yönelik antiresorptif tedavi olarak zoledronik asit planlandı. Sağ humerustaki kortikal destrüksiyon ve patolojik fraktür riski nedeniyle radyasyon onkolojisi görüşü istendi. Asetilsalisilik asit kullanan hastaya PV açısından hematokrit kontrolü için terapötik flebotomi uygulandı. Tedavi endikasyonu bulunmayan KLL/SLL klinik izleme alındı. Plazma hücreli, lenfoid ve miyeloid neoplazilerin birlikteliğine prostat adenokarsinomu öyküsünün eşlik etmesi nedeniyle hasta kalıtsal kanser yatkınlığı açısından tıbbi genetiğe yönlendirildi; herediter kanser panelinin sonucu beklenmektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu olgu üç farklı hematopoietik kompartımanı ilgilendiren neoplastik süreçlerin aynı hastada birlikte gösterilmesi nedeniyle dikkat çekicidir. Plazma hücreli komponentin ayırt edici özelliği, kemik iliğinde klonal infiltrasyon gösterilememesine rağmen anatomik olarak ayrı iki litik kemik odağında aynı lambda-restrikte plazma hücreli neoplazinin doğrulanmasıdır. KLL/SLL ile plazma hücreli neoplazilerin ve KLL/SLL ile MPN'lerin birlikteliği nadiren bildirilmiştir.Olgumuzda bu iki nadir birlikteliğin kesişmesi ve PV'nin %58,3 JAK2 V617F allel yükü, baskılanmış eritropoietin, eritrositoz, lökositoz, trombositoz, splenomegali ve karakteristik kemik iliği morfolojisiyle desteklenmesi özgünlüğü artırmaktadır. Üç neoplastik sürecin ortak bir progenitörden gelişip gelişmediği mevcut incelemelerle belirlenememiştir; bu ayrım farklı kompartımanlarda karşılaştırmalı moleküler ve klonal analiz gerektirir.Ayrıca solid tümör öyküsü bulunan hastalarda yeni kemik lezyonlarının doğrudan mevcut malignitenin progresyonuna atfedilmemesi gerektiği görülmektedir. Prostat adenokarsinomu metastazı öncelikle düşünülmesine karşın iki kemik odağının histopatolojik örneklenmesi bağımsız bir plazma hücreli neoplaziyi ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu olgu, plazma hücreli, lenfoid ve miyeloid kökenli üç ayrı neoplastik sürecin eş zamanlı birlikteliğini içeren nadir bir çoklu hematolojik neoplazi olgusudur.

**Anahtar kelimeler:** Multifokal osseöz plazma hücreli neoplazi; Kronik lenfositik lösemi; Küçük lenfositik lenfoma; Polisitemia vera; JAK2 V617F mutasyonu; Miyeloproliferatif neoplazi; Çoklu hematolojik neoplaziler

**Kaynaklar**

1. Thor DC, Umrani R, Bergal J, Yang C, Gordon R. Diagnosis and management of a patient with chronic lymphocytic leukemia and a concurrent plasmacytoma. Case Rep Oncol Med. 2024;2024:8870681. doi: 10.1155/2024/8870681
2. Jin Y, Wang S, Fang Z, Qian S. Case report: Simultaneous chronic lymphocytic leukemia and macrofocal multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma. Front Oncol. 2026;16:1747723. doi: 10.3389/fonc.2026.1747723.
3. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, Ciolli S, Cortelezzi A, Forconi F, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. Am J Hematol. 2011;86(12):1007-1012. doi: 10.1002/ajh.22171.
4. Marchetti M, Carobbio A, Capitoni E, Barbui T. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: a systematic review. Am J Hematol. 2018;93(5):698-703. doi: 10.1002/ajh.25049.
5. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi AM, Tefferi A, et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. Virchows Arch. 2023;482(1):53-68. doi: 10.1007/s00428-022-03480-8.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-088** **Referans Numarası: 516**

### TP53-ABERRAN KLL'DE İNATÇI TROMBOSİTOPENİ

**Serkan Güven**[1]

[1]*Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü*

**Giriş:** Kronik lenfositik lösemide (KLL) trombositopeni sık görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, altta yatan mekanizma her hastada farklılık gösterebilir. İmmün aracılı trombosit yıkımının yanı sıra kemik iliği infiltrasyonu, megakaryositik displazi, fibrozis ve tedaviye bağlı hematolojik toksisiteler trombositopeniye katkıda bulunabilir. Özellikle TP53 aberasyonu bulunan hastalarda sitopenilerin yönetimi daha güç olabilmektedir. Refrakter trombositopeni gelişen hastalarda altta yatan mekanizmanın ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve KLL kontrolünün sağlanması tedavi başarısı açısından önemlidir.

**Olgu:** 2012 yılında KLL tanısı alan erkek hasta, izleminde gelişen ağır ve kalıcı trombositopeni nedeniyle değerlendirildi. Hastaya farklı dönemlerde kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin, rituksimab, splenektomi ve trombopoietin reseptör agonistleri uygulanmasına rağmen kalıcı trombosit yanıtı elde edilemedi. İbrutinib tedavisi sırasında da ciddi trombositopeni devam etti ve daha sonra venetoklaks ile eltrombopag kombinasyonu denenmesine rağmen trombositopenide belirgin düzelme sağlanamadı. Tekrarlanan kemik iliği incelemesinde %85–90 oranında hiperselülarite, %25–30 oranında KLL/SLL infiltrasyonu ve belirgin megakaryositik morfolojik anormallikler saptandı. Ayrıca derece 2–3/4 retikülin fibrozisi mevcuttu. Sitogenetik incelemede del(17p13)/TP53 aberasyonu ve trizomi 12 saptanırken, yeni nesil dizilemede iki farklı TP53 mutasyonu gösterildi. Bu bulgular, trombositopeninin yalnızca immün mekanizmayla açıklanamayacağını ve KLL infiltrasyonu, anormal megakaryopoez, fibrozis ve TP53 aberasyonunun birlikte rol oynayabileceğini düşündürdü. Kasım 2025'te başlanan romiplostim tedavisi ile anlamlı bir trombosit yanıtı elde edilemedi. Aralık 2025'te idelalisib 150 mg günde iki kez tedaviye eklendi. İdelalisib başlanmasını takiben trombosit sayısında hızlı ve belirgin yükselme izlendi. Hasta stabil olarak izlenmektedir.

**Sonuç:** Bu olgu, KLL'de refrakter trombositopeninin tek bir mekanizmayla açıklanamayabileceğini göstermektedir. Özellikle TP53 aberasyonu bulunan hastalarda kemik iliği infiltrasyonu, megakaryositik displazi ve fibrozisin yanı sıra immün mekanizmaların birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Yalnızca trombosit üretimini artırmaya yönelik tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda altta yatan KLL'nin etkin kontrolü trombositopeninin düzelmesinde belirleyici olabilir. Bu olguda romiplostim ile yeterli yanıt elde edilememesine karşın, KLL'ye yönelik idelalisib tedavisi ile hızlı ve sürdürülebilir trombosit yanıtı sağlanmıştır. Refrakter trombositopenisi bulunan TP53-aberran KLL hastalarında altta yatan çoklu mekanizmaların göz önünde bulundurulması ve tedavinin bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, TP53, trombositopeni, idelalisib

**Kaynaklar**

1. Vitale C, Ferrario A, Zamprogna G, Coscia M. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2025 Oct;39(5):1013-1030. doi: 10.1016/j.hoc.2025.05.002. Epub 2025 Jun 30. PMID: 40592604.
2. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. Front Oncol. 2020 Jan 10;9:1435. doi: 10.3389/fonc.2019.01435. PMID: 31998632; PMCID: PMC6967408.
3. Brieghel C, Kinalis S, Yde CW, Schmidt AY, Jønson L, Andersen MA, da Cunha-Bang C, Pedersen LB, Geisler CH, Nielsen FC, Niemann CU. Deep targeted sequencing of TP53 in chronic lymphocytic leukemia: clinical impact at diagnosis and at time of treatment. Haematologica. 2019 Apr;104(4):789-796. doi: 10.3324/haematol.2018.195818. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30514802; PMCID: PMC6442964.
4. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR, Murru R, Marasca R. Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. Cancers (Basel). 2024 May 24;16(11):1996. doi: 10.3390/cancers16111996. PMID: 38893115; PMCID: PMC11171383.
5. Skånland SS, Brown JR. PI3K inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: where do we go from here? Haematologica. 2023 Jan 1;108(1):9-21. doi: 10.3324/haematol.2022.281266. PMID: 35899388; PMCID: PMC9827175.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-089** **Referans Numarası: 355**

### KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA KULLANILAN DASATİNİB TEDAVİSİNİN NADİR BİR YAN ETKİSİ: RABDOMİYOLİZ

**Sedat Acar**[1], **Ayşenur Erkaymaz**[1], **Gülce Pelin Yılmaz**[1], **Samet Yaman**[2], **Abdulkerim Yıldız**[2]

[1]*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye*
[2]*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye*

**Giriş:** Rabdomiyoliz, iskelet kası hücrelerinin bütünlüğünün bozulması ve buna bağlı olarak hücre içi bileşenlerin sistemik dolaşıma salınması ile karakterize klinik bir sendromdur. Genellikle büyük travmalar, özellikle de ezilme yaralanmaları sonrasında ortaya çıkmakla birlikte, klinik spektrumu asemptomatik biyokimyasal değişikliklerden akut böbrek hasarı ve hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Travma dışı nedenler arasında ilaçlara bağlı rabdomiyoliz de nadir olmakla birlikte literatürde bildirilmiştir. Bu kapsamda, Kronik Miyeloid Lösemi (KML) tedavisinde yaygın olarak kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) de nadir bir yan etki olarak rabdomiyoliz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

**Olgu Sunumu:**15 yıldır KML tedavisi gören 46 yaşında ki erkek hasta, imatinib tedavisi altında moleküler yanıt kaybı tespit edildiğinden dasatinib tedavisi 100 mg 1X1 şeklinde başlandı. Dasatinib tedavisinin 3. ayında yapılan BCR- ABL analizinde yeterli moleküler yanıt olduğu görüldüğünden tedaviye dasatinib ile devam edildi. 1 yıl sonra rutin poliklinik kontrolünde hastada ciddi halsizlik ve kas ağrıları olduğu ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde Kreatin Kinaz (CK) değerinin 635 U/L ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) değerinin 307 U/L olduğu görüldü. Anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Dasatinib tedavisi kesilerek 1 hafta boyunca ilaçsız izlem ve bol oral hidrasyon sonrası kontrol önerildi. 1 hafta sonra tekrar bakılan CK ve LDH değerlerinde sırasıyla 155 U/L ve 214 U/L şeklinde ciddi gerileme olduğu tespit edildi. İlaç ilişkili rabdomiyoliz geliştiği düşünüldü. Dasatinib tedavisi tamamen durduruldu ve tedaviye bosutinib ile devam edildi. Hasta mevcut durumda bosutinib tedavisinin 2. Ayında ve asemptomatik olarak takip edilmektedir.

**Tartışma:** Literatürde dasatinib kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilen iki rabdomiyoliz olgusu bulunmaktadır. Bu açıdan sunulan olgu, dasatinib tedavisinin nadir görülen bir yan etkisine dikkat çekmesi bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca, rabdomiyolizin tedavinin birinci yılında ortaya çıkmış olması, ilaç ilişkili advers etkilerin yalnızca tedavinin başlangıç döneminde değil, tedavinin ilerleyen süreçlerinde de gelişebileceğini ve uzun dönem izlem sırasında göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, dasatinib tedavisi alan KML hastalarının rutin takipleri sırasında rabdomiyoliz açısından semptomların sorgulanmasının ve klinik şüphe varlığında uygun laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Dasatinib, Rabdomiyoliz, Kreatin Kinaz

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-090** **Referans Numarası: 460**

## SWEET SENDROMU İLE KOMPLİKE OLAN BİR AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGU SUNUMU

**Hasan Deniz Şahin[1], Deniz Arıca[2], Fatma Rabia Gündüz[3], Orçun Soysal[4], Ebru Koca[2], Sema Karakuş[2]**

*[1]Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Ad*
*[2]Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Bd*
*[3]Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Dermatoloji Ad*
*[4]Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ad*

**Giriş:** Akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet Sendromu , vaskülit olmaksızın ani ateş başlangıcı, ağrılı eritemli deri lezyonları ve yoğun dermal nötrofilik infiltratlar ile karakterizedir. İdiyopatik olarak, ilaç kaynaklı veya malignitelerle ilişkili olarak ortaya çıkabilir; en sık görülenler ise miyelodisplastik sendromlar (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) gibi hematolojik neoplazmlardır. Burada, bilinen MDS'li bir hastada akut miyelomonositik lösemiye (AMML) dönüşümle eş zamanlı olarak ortaya çıkan bir Sweet sendromu vakasını bildiriyoruz.

**Olgu sunumu:** Bir ay önce MDS tanısı almış olan 69 yaşında kadın hasta iki gündür devam eden bulantı ve titreme şikayetiyle acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünde yaklaşık 20 yıldır essitalopram kullanımı, son üç haftadır iki günde bir uygulanan subkutan G-CSF (48 IU) ve başvurudan üç gün önce enjekte edilen iki doz EPO (10.000 IU) bulunmaktaydı. Allerji veya bilinen diğer kronik sistemik hastalık öyküsü yoktu.Hastaneye yatışta vital bulguları; vücut sıcaklığı 38,8 °C, nabız 114 atım/dakika, kan basıncı 106/53 mmHg ve oksijen saturasyonu %93 olarak kaydedildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 6,4 g/dL, lökosit 13,2 × $10^3$/µL, trombosit 25 × $10^3$/µL, monosit 7,99 × $10^3$/µL (%60,7) ve CRP 185,2 mg/L idi. Akciğer grafisinde belirgin patoloji saptanmazken, toraks BT'sinde sol tarafta 1,5 cm kalınlığında plevral efüzyon görüldü. Piperasilin-tazobaktam tedavisine başlandı. Dirençli ateşleri olması üzerine meropenem, teikoplanin ve klaritromisine geçildi ancak ateşi antipiretiklere yanıt vermedi. Yatışın 4. gününde sol bel yan bölgesinde "portakal kabuğu" görünümünde eritemli plaklar gelişti. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu dışlanamadığı için tedavi daptomisin, siprofloksasin ve vorikonazol ile genişletildi; ancak lezyonlarda gerileme olmadı. Görüntülemelerde (MRG) yaygın ödem dışında apse veya enfeksiyon odağı saptanmadı.

İlerleyen günlerde lezyonlar sol üst bacağın lateraline yayılarak eritemli-morumsu, sert, vezikülobüllöz karakter kazandı. Alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde epidermal spongiozis, fokal lökosit infiltrasyonu, papiller dermal ödem, dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu, yaygın lökositoklazi ve karyorektik debris izlenerek hastanı kliniği Sweet Sendromu ile uyumlu bulundu. Bu dönemde yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi, mevcut MDS'nin akut miyelomonositik lösemiye (AMML) dönüştüğünü ve miyeloid blastlarda belirgin bir artış (%70) gösterdi.

Sweet sendromuna yönelik 1 mg/kg metil prednizolon iv başlanmasıyla (6 gün 80 mg/gün, 4 gün 60 mg/gün, 5 gün 40 mg/gün) lezyonlar geriledi ve ateş normale döndü. Bu süreçte plevral efüzyona bağlı gelişen ve daptomisin kullanımına ikincil olduğu düşünülen şiddetli poliüri (günlük idrar çıkışı >5L), daptomisinin kesilmesiyle düzeldi. Hasta toplam 17 kg kilo kaybı sonrası mobilize olarak ve oksijen ihtiyacı kalmadan, oral metilprednizolon (32 mg/gün) tedavisiyle yatışının 24. gününde taburcu edildi. Genel durumu düzelen hastaya Venetoklaks + 5-Azasitidin kombinasyonu içeren 1. kür kemoterapi Venetoklaksın Sweet sendromunu tetikleme riski nedeniyle metilprednizolon (20 mg/gün) eşliğinde başlandı. Tedavinin 7. gününde cilt lezyonları hiperpigmentasyon bırakarak tamamen iyileşti ve hasta taburcu edildi. Ancak hasta 2 hafta sonra evde düşme, senkop ve burun kanaması nedeniyle yeniden yatırıldı; dermatolojik lezyonların nüksetmesi üzerine metil prednizolon dozu 40 mg/gün'e yükseltildi. Lezyonların azalmasıyla beraber 8 mg/gün dozuna kadar düşüldü. 2. Kür Venetoklaks/ Azasitidin kemoterapisi verildi. Ancak nötropenik ateş nedeniyle amikasin ve meropenem tedavisi başlandı. Cilt lezyonlarının genişlemesi üzerine metil prednizolon dozu tekrar 60 mg/gün'e kadar yükseltildi. Genel durumu bozulan ve septik şok gelişen hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Tedaviye yanıt vermeyerek aynı gün eksitus oldu.

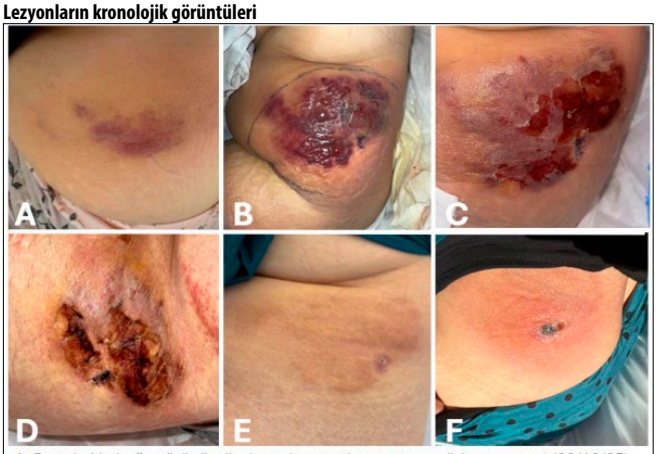
**Tartışma:** Sweet Sendromu tedavi protokolünde ilk basamağı 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroidler oluştururken; dirençli olgularda steroid koruyucu ajanlar (kolşisin, potasyum iyodür), immunsupresifler (siklosporin, dapson) ve biyolojik ajanlar (anti-TNFα, anti-IL-1, anti-IL-6) kullanılabilir. Ancak malignite ilişkili olgularda hastanın klinik prognozu temel olarak altta yatan hastalığın progresyon ve tedaviye yanıtı ile korelasyon göstermektedir. Sunduğumuz olguda steroid tedavisine başlangıçta yanıt olmasına rağmen altta yatan hastalığının progresyonuyla beraber lezyonlar yeniden oluşmuş ve alternatif tedavi seçeneklerine geçemeden hasta kaybedilmiştir. Bu grup hastaların kırılgan yapıları da göz önüne alınarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Myelodisplastik sendrom, akut myeloid lösemi, Sweet Sendrom

**Kaynaklar**

1. Mitaka H, Jammal R, Saabiye J, Yancovitz S, Perlman DC. Giant cellulitis-like Sweet syndrome: An underrecognized clinical variant mimicking skin and soft tissue infection. IDCases. 2020 16;21:e00874.
2. Muche ST, Tefera LD, Gerba NA, Gebremedhin KM, Abdusamed AA, Nidaw MK, Kebede AA, Degefa ET. Giant cellulitis-like Sweet syndrome mimicking cellulitis: a case report. J Med Case Rep. 2024;18:492.
3. Abdalla A, Bajwa JS. Sweet Syndrome in a Patient With Acute Myeloid Leukemia: A Diagnostic Challenge in the Setting of Chemotherapy-Induced Neutropenia. Cureus. 2026 Jun 4;18(6):e110264.

**Lezyonların kronolojik görüntüleri**




A: Portakal kabuğu görünümünde, palpasyonla ısı artışı ve ödem mevcut (03/10/25),
B: 80 mg metilprednizolon tedavisinin 1. günü (10/10/2025),
C: Tedavinin 4. günü (13/10/2025), D: Tedavinin 11. günü (20/10/2025),
E: Tedavinin 24. günü (04/11/2025), F: Lezyonun ilk nüksü (21/11/2025)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-091** **Referans Numarası: 152**

## HOOK FENOMENİNE BAĞLI YALANCI DÜŞÜK IGA DÜZEYİ İLE TANI KONULAN IGA KAPPA TİP MULTİPL MİYELOM OLGUSU

**Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Abdullah Çıplak[1], Emine Melis Yücel[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi*

**Giriş:** Multiple miyelom (MM), klonal plazma hücre proliferasyonu ve genellikle monoklonal gammopati ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Özellikle tanı sürecinde, M-proteinin doğru ölçümünde bazı zorluklarla karşılaşılabilmektedir. Özellikle çok yüksek antijen konsantrasyonlarında ortaya çıkan hook fenomeni (prozone etkisi), immünoassay tabanlı testlerde yalancı düşük sonuçlara yol açabilir. Bu durumda antijen–antikor kompleksleri yeterli çapraz bağlanma oluşturamadığından, gerçek düzeyler test cihazı tarafından yanlışlıkla düşük ölçülür. Hook fenomeni, özellikle IgA tipi multipl miyelom olgularında daha belirgin olarak görülebilmektedir. Burada, yeni tanı MM olgusunda görülen hook fenomenine bağlı yalancı düşük IgA ölçümünün tanısal önemi sunulmaktadır.

**Olgu:** Göğüs hastalıkları kliniğinde akciğerdeki kitleye yönelik yapılan bronkoskopik kitle biyopsi sonucu "ekstraskeletal plazma hücreli neoplazi" olarak raporlanan 72 yaşında kadın hasta, tarafımıza konsülte edildi. Ek olarak bilinen sarkoidoz tanısı ve non-invaziv papiller ürotelyal karsinom tanısı olan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin 9,6 g/dL, lökosit 6020/mm3, trombosit 184000/mm3 total protein 10 g/dL, albümin 3,27 g/dL, kalsiyum 10,25 mg/dL, kreatinin 1,48 mg/Dl, gfr 37,1 gr/dk/1,73m2, ürik asit 6,3 mg/dL, ldh 484 u/L, sedimentasyon 39 mm/H, crp 4 mg/L olarak ölçüldü.Serum protein elektroforezinde 3,84 gr M-protein,

serum immünfiksasyon elektroforezinde (İFE) IgA kappa bandı, idrar İFE'de ise kappa bandı izlendi. Buna karşılık serbest kappa 29,5 mg/L (3,3-19,4), serbest lambda 27,85 mg/L (5,7-26,3) , serbest kappa/lambda oranı 1,06 (0,26-1,65) ve serum IgA 2,53 g/L(0,7-4),

IgG 3,49 g/L (7-16) ve IgM 0,3 g/L (0,4-2,3) olarak ölçüldü.Kontrol amaçlı tekrar edilen IgA düzeyi 2,23 g/L olarak normal raporlandı. Protein elektroforezinde belirgin M-spike, İFE'de bant ve yüksek total protein düzeyine rağmen serum IgA düzeyinin beklenen ölçüde yüksek olmaması yalancı negatiflik şüphesi doğurdu. Merkez laboratuvar ile iletişime geçilerek örneğin dilüe edilmesi sonrası yapılan ölçümde IgA düzeyi 60 g/L olarak saptandı ve bu durumun hook fenomenine bağlı yalancı düşük sonuçlardan kaynaklandığı bildirildi.

Kemik iliği biyopsisinde örnek yetersizliği nedeniyle plazma hücre oranı verilemedi ancak flow sitometride %21 oranında cd38-cd138 birlikteliği taşıyan plazma hücreleri tespit edildi. Kmeik iliği yaymasında %10 üzerinde plazma hücre artışı görüldü. PET-BT'de her iki akciğerde non-metabolik nodüler lezyonlar ve kemik yapılarda metastatik lezyonlar saptandı. MR'da aksiyel iskelette multipl myelom ile uyumlu heterojenik değişiklikler izlendi. Mevcut bulgular dahilinde anemi ve gfr düşüklüğü bulguları olan semptomatik IgA kappa tipi multipl myelom hastasına VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) ile birlikte proflaksi ve destek tedavileri başlandı.2. kürden itibaren hasta VRD(bortezomib, lenalidomid, dekzametazon) tedavisi ile devam edildi.

**Tartışma:** Hook fenomeni, özellikle immünoassay tabanlı testlerde antijen fazlalığına bağlı olarak ölçüm doğruluğunu bozan bir mekanizmadır. MM tanı sürecinde ve tedavi ile birlikte yanıt değerlendirme sürecinde kıymetli olan M-protein düzeyinin sağlıklı ölçümüne engel bir durumdur. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları miyelomu desteklerken, tetkik sürecinde uyumsuz bulguların irdelenmesi ve olgumuzda olduğu gibi klinik-laboratuvar işbiliği ile sorunların giderilmesi önemlidir. Benzer durumlarda dilüe edilmiş serum örneklerinden etkilenen M-proteinin yeniden çalışılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak, bu olgu ile hook fenomeninin farkındalığının arttırılması ve klinisyen ile laboratuvar hekimleri arasındaki iletişimin önemi vurgulamak hedeflenmiştir. Bu farkındalık özellikle IgA tipi miyelomlarda laboratuvar sonuçlarının güvenilir yorumlanması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** hook fenomeni,multipl miyelom,m-proteini

**Kaynaklar**

1- Rajkumar SV, et al. Am J Hematol. 2020;95(5):548–567.
2- Kyle RA, Rajkumar SV. Leukemia. 2009;23(1):3–9.
3- Levinson SS, Miller JJ. Clin Chem. 2002;48(9):1597–1599.
4- Singh G, et al. Clin Biochem Rev. 2016;37(1):3–10.
5- Reu FJ, et al. Clin Chem Lab Med. 2009;47(7):868–870.
6- Desikan R, et al. Am J Hematol. 2006;81(5):400–402.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-092** **Referans Numarası: 191**

### TEKRARLAYAN AKUT PANKREATİT VE BİLATERAL SÜRRENAL KİTLE İLE PREZENTE OLAN ATİPİK BİR T-HÜCRE/ HİSTİYOSİTTEN ZENGİN BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Cansu Tekin[1], Şeyma Şenocak[1], Tuba Hacıbekiroğlu[1]

[1]Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** T-hücre/histiyositten zengin büyük B-hücreli lenfoma (THRLBCL), diffüz büyük B-hücreli lenfomanın (DBBHL) nadir ve agresif bir morfolojik varyantıdır. Genellikle nodal tutulum, hepatosplenomegali ve sistemik semptomlarla seyreder. Primer ekstranodal organ tutulumları (özellikle pankreas, sürrenal bezler ve renal parankim) literatürde son derece kısıtlıdır. Akut pankreatit kliniği ve bilateral adrenal kitle taklidi yapan, yoğun ekstranodal ve kemik iliği infiltrasyonuyla seyreden atipik prezentasyonlu bir THRLBCL olgusunu sunmayı amaçladık.

**Olgu:** Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, Nisan 2026'da sırta yayılan karın ağrısı nedeniyle acil servise başvurdu. Biyokimyasal incelemede Amilaz: 281 IU/L ve Lipaz: 788 IU/L saptanması üzerine akut pankreatit ön tanısıyla gastroenteroloji kliniğine yatırıldı. Abdomen bilgisayarlı tomografisinde (BT) pankreas parankimi normal değerlendirilirken, bilateral sürrenal glandlarda belirgin kalınlaşma (sağda 60×28 mm, solda 65×30 mm kitle lezyonları) izlendi. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide (MRCP) safra yolları doğal, pankreas konturları düzleşmiş izlendi. Destek tedavisinin ardından klinik rahatlama sağlanan hasta taburcu edildi.

Taburculuktan 48 saat sonra karın ağrısı ve bulantı ile yeniden başvuran hastanın tetkiklerinde Amilaz: 409 IU/L, Lipaz: 1564 IU/L tespit edildi. Tekrarlayan akut pankreatit tablosuyla yeniden yatırılan hastanın kontrol abdomen ultrasonografisinde (USG) pankreas hacminde artış (baş 38 mm, gövde 26 mm) ve heterojen ekojenite saptandı. Kontrol abdomen BT'de splenomegali, bilateral adrenal kitlelerde progrese görünüm (sağda 44×34 mm, solda 44×22 mm) ve interaortakaval/paraaortik alanlarda santral nekroz gösteren lenfadenopatiler (LAP) saptandı.

Malign infiltrasyon şüphesiyle yapılan Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET-BT);

- Pankreasın tüm segmentlerinde diffüz/fokal FDG tutulumu (SUVmax: 10.3),
- Bilateral sürrenal glandlarda belirgin hiperplaziye eşlik eden FDG tutulumu (sağda SUVmax: 10.6, solda SUVmax: 10.7),
- Bilateral böbrek parankiminde fokal tutulumlar (SUVmax: 9.9),
- Paraaortik ve iliak santimetrik lenf nodlarında FDG tutulumu (SUVmax: 6.2),
- İskelet sisteminde (femurlar, iliak kanatlar, asetabular çatılar, L1 vertebra, kostalar, skapula, humerus ve kalvaryumda) diffüz kemik iliği tutulumu (SUVmax: 11.8) izlendi.

Hematoloji kliniğimize konsülte edilen hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi uygulandı; aspirasyonda yoğun lenfoid infiltrasyon görüldü. Endokrinoloji değerlendirmesinde adrenal lezyonların non-fonksiyone olduğu saptandı. Takiplerinde renal parankimal tutuluma sekonder akut böbrek yetmezliği (üremik tablo) gelişen hasta nefroloji ile koordine şekilde hemodiyalize alındı.

Kemik iliği biyopsi patolojisi; "Aberran CD2 ekspresyonu gösteren T-hücre/ histiyositten zengin büyük B-hücreli lenfoma" ve Ki-67 proliferasyon indeksi %95 olarak raporlandı. Multidisipliner hematoloji konseyince değerlendirilen hastaya, renal disfonksiyona yönelik doz revizyonları yapılarak R-EPOCH kemoterapi protokolü başlandı. İki kür kemoterapisi tamamlanan hastanın genel durumu stabil olup takibi devam etmektedir.

**Sonuç ve Tartışma:**

- Nadir Prezantasyon: THRLBCL olguları klinikte nadiren akut pankreatit ve adrenal kitle birlikteliği şeklinde prezente olur. Tekrarlayan non-biliyer pankreatit ataklarında ve sürrenal kitlelerin ayırıcı tanısında lenfoid neoplaziler akılda tutulmalıdır.
- Aberran Antijen Ekspresyonu: Olgumuzda saptanan aberran T-hücre antijen (CD2) ekspresyonu, B-hücreli lenfomalarda nadir rastlanan ve tanıda immünohistokimyasal tuzaklara yol açabilen bir antijenik profildir.
- Yüksek Proliferasyon ve Agresif Seyir: %95'lik yüksek Ki-67 indeksi, multiorgan/kemik iliği tutulumu ve renal infiltrasyona bağlı hemodiyaliz ihtiyacı gibi ağır klinik tabloların varlığında, hızlı histopatolojik tanı ve agresif kemoterapi protokollerinin (R-EPOCH gibi) başlanması hayati önem taşır.

**Anahtar kelimeler:** Lenfoma, Büyük B-Hücreli, Diffüz; Pankreatit; Adrenal Bez Neoplazileri; CD2 Antijenleri; Antineoplastik Kombine Kemoterapi Protokolleri

**Kaynaklar**

1) Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., ve ark. (2022). Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflamasının 5. baskısı: Lenfoid Neoplaziler. Leukemia, 36(7), 1720-1748.
2) Saif, M. W. (2006). Primer pankreatik lenfoma. JOP. Journal of the Pancreas, 7(3), 262-273.
3) Wu, Z., ve Gao, S. (2019). Akut pankreatit tablosuyla başvuran sekonder pankreatik lenfoma: Olgu sunumu ve literatür derlemesi. Medicine, 98(32), e16738.
4) Rashidi, A., ve Fisher, S. I. (2013). Primer adrenal lenfoma: Sistematik bir derleme. Annals of Hematology, 92(12), 1583-1593.
5) Campidelli, C., Agostinelli, C., Stitson, R., ve Pileri, S. A. (2005). Mikozis fungoides'e karşı aberran B-hücreli lenfoma: B-hücreli lenfomalarda aberran T-hücre belirteç ekspresyonunun tanısal tuzağı. American Journal of Clinical Pathology, 124(1), 45-52.
6) Wang, W., MacMahon, E. M., ve Said, J. W. (2019). B-hücreli non-Hodgkin lenfomalarda T-hücre antijenlerinin aberran ekspresyonu. American Journal of Surgical Pathology.
7) Wilson, W. H., Dunleavy, K., Pittaluga, S., ve ark. (2008). Tedavi almamış diffüz büyük B-hücreli lenfomada germinal merkez ve germinal merkez sonrası biyobelirteç analizi ile dozu ayarlanmış EPOCH ve rituksimabın faz II çalışması. Journal of Clinical Oncology, 26(16), 2717-2724.

8) Rubinstein, P. G., ve ark. (2025). T-hücre/histiyositten zengin büyük B-hücreli lenfomada gerçek yaşam sonuçları: Bugüne kadarki en geniş ABD kohortundan elde edilen bulgular. Blood, 146.

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-093** **Referans Numarası: 585**

### RENAL VE KARDİYAK TUTULUM GÖSTEREN SİSTEMİK AL AMİLOİDOZ: TANISAL YAKLAŞIMDA MONOKLONAL GAMMOPATİNİN ÖNEMİ

**Aysel Güden[1], Mesut Ayer[1], Meryem Ekşi[1], İstemi Serin[1]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** AL amiloidoz, klonal plazma hücreleri tarafından üretilen amiloidojenik monoklonal hafif zincirlerin dokularda birikmesiyle ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Böbrek ve kalp en sık etkilenen organlar arasında olup, kardiyak tutulum prognozun en önemli belirleyicilerindendir [1,2]. Renal amiloidoz saptanan hastalarda eşlik eden monoklonal gammopati ve serbest hafif zincir anormallikleri AL amiloidoz açısından önemli ipuçlarıdır. Bununla birlikte, monoklonal gammopati tek başına AL amiloidoz tanısı koydurmaz. Amiloid tipinin doğru belirlenmesi tedavi açısından kritik öneme sahiptir [2,3].

Bu yazıda renal amiloidoz, belirgin lambda monoklonalitesi ve klonal plazma hücre infiltrasyonu bulunan, takipte kardiyak tutulum gelişen bir sistemik AL amiloidoz olgusu sunulmuştur.

**Olgu:** Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve Janus kinaz 2 (JAK2) V617F -pozitif polisitema vera nedeniyle dış merkezde hidroksiüre ile izlenen 51 yaşında erkek hastada bilateral alt ekstremitede ödem ve ilerleyici böbrek yetmezliği saptanması üzerine yapılan ileri incelemede nefrotik düzeyde proteinüri ( 6gr/gün) ve hipoalbüminemi (serum albümin düzeyi 2,8–3,3 g/dL) saptanmış. İmmünolojik incelemelerde antinötrofil sitoplazmik antikorlar ve kompleman düzeylerinde belirgin patoloji saptanmamış. İleri hematolojik incelemelerde serum serbest hafif zincirleri Kappa 14,3 mg/L, Lambda 113 mg/L, Kappa/lambda oranı: 0,13, Serum immünfiksasyonunda IgG-lambda monoklonal protein tespit edilmiş. Dış merkez kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %8–12 oranında, lambda lehine monoklonal özellik gösteren plazma hücre infiltrasyonu izlenmiş. Bu bulgular plazma hücre diskrazisi ve olası AL amiloidoz açısından dikkat çekici olmakla beraber renal tutulumun nedeninin belirlenmesi amacıyla renal biyopsi planlanmış. Yapılan renal biyopside 26 glomerul ve 4 orta-büyük boy arter izlendi, glomerüllerin bir kısmında ve tüm arteriyol/arter duvarlarında eozinofilik materyal birikimleri saptandı. Congo Red boyası yaygın pozitifti. İmmünohistokimyasal incelemede amiloid A negatif, kappa ve lambda negatif bulundu. Bulgular renal amiloidoz ile uyumlu olarak değerlendirilmiş ancak amiloidoz alt tiplendirmesi yapılamamış ve kolçisin tedavisi başlanarak izleme alınmış. Renal amiloidoz tanısı konulduktan yaklaşık 6 ay sonra dispne ve kalp yetmezliği bulguları gelişmesi üzerine hasta merkezimize başvurdu. Yapılan ekokardiyografide biventriküler hipertrofi, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığında artış, evre 3 diyastolik disfonksiyon, global hipokinezi ve azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF )yaklaşık %41, global longitudinal strain (GLS) -%8,1 idi ve apikal sparing mevcuttu. Perikardiyal efüzyon ve kapaklarda kalınlaşma da izlendi. Kardiyak MR'da septum kalınlığı 15 mm olarak ölçüldü ve bulgular kardiyak amiloidoz açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Kardiyak amiloidoz düşündüren ekokardiyografik ve kardiyak manyetik rezonans bulgularının yanı sıra belirgin N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) ve troponin T yüksekliği saptandı. (ProBNP 4940 pg/Ml, troponin T 0,1 ng/ml)

Bu dönemde hastada renal AL amiloidoza ek olarak kardiyak amiloidoz şüphesi ortaya çıktı. Kardiyak amiloidoz açısından yapılan değerlendirmede TTR gen analizinde patojenik varyant saptanmadı.

Subkutan yağ dokusu biyopsisinde de Congo Red pozitif amiloid materyali izlendi. Bununla birlikte POEMS sendromu düşündürtecek klinik ve laboratuvar bulgularının eşlik etmemesi, özellikle polinöropati, organomegali, endokrinopati ve cilt değişikliklerinden oluşan tipik klinik tablonun bulunmaması nedeniyle POEMS ön planda düşünülmedi. Eşlik eden IgG-lambda monoklonal protein, belirgin lambda hafif zincir yüksekliği ve lambda restriksiyonlu klonal plazma hücre infiltrasyonu AL amiloidoz olasılığını güçlü biçimde destekledi ancak mass kütle spektrometrisi ile ileri inceleme mümkün olmadı. Klinik, hematolojik, renal ve kardiyak bulgular birlikte değerlendirilerek hasta sistemik AL amiloidoz olarak kabul edildi ve plazma hücre klonuna yönelik daratumumab, bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (Dara-VCD) tedavisi başlandı.

**Tartışma:** Kardiyak tutulum AL amiloidozun en önemli prognostik belirleyicisidir [1,5]. Olgumuzda biventriküler duvar kalınlaşması, ileri diyastolik disfonksiyon, düşük ejeksiyon fraksiyonu, belirgin GLS azalması ve apikal sparing paterni ile perikardiyal efüzyon kardiyak amiloidoz açısından önemli bulgular oluşturmuştur. Belirgin NT-proBNP yüksekliği de kardiyak tutulum şüphesini güçlendirmiştir. Kardiyak biyobelirteçler AL amiloidozda prognostik sınıflamada da önemli bir yere sahiptir [4].

Amiloid tipinin doğru belirlenmesi tedavi açısından kritik öneme sahiptir. Monoklonal protein varlığı AL amiloidoz için önemli bir ipucu olmakla birlikte tek başına AL amiloidoz tanısı koydurmaz; ATTR amiloidozda eşlik eden monoklonal gammopati görülebilir. TTR genetik analizinin negatif olması herediter ATTR'yi desteklememekle birlikte wild-type ATTR'yi dışlamaz [2,3]. Bu nedenle özellikle kardiyak tutulum şüphesinde amiloid tipinin histolojik olarak gösterilmesi ve mümkünse kütle spektrometrisi ile doğrulanması önemlidir [2,3].

Olgumuzda renal biyopsi ve subkutan yağ dokusu biyopsisinde Congo Red pozitifliği, belirgin lambda monoklonalitesi ve klonal plazma hücre infiltrasyonu sistemik AL amiloidoz tanısını güçlü şekilde desteklemiştir. Bununla birlikte, amiloid tiplendirmesinin kütle spektrometrisi ile yapılmamış olması olgunun önemli bir sınırlılığıdır.

AL amiloidozda tedavinin temel amacı amiloidojenik hafif zincir üretimini baskılayarak organ hasarının ilerlemesini durdurmaktır. Yeni tanı AL amiloidozda daratumumabın bortezomib, siklofosfamid ve deksametazona eklenmesi, ANDROMEDA çalışmasında hematolojik tam yanıt oranını belirgin şekilde artırmış ve erken dönemde kardiyak ve renal yanıt oranlarını yükseltmiştir [6].

**Sonuç:** Renal amiloidoz saptanan hastalarda monoklonal gammopati, serbest hafif zincir anormalliği ve klonal plazma hücre infiltrasyonu AL amiloidoz açısından ayrıntılı değerlendirmeyi gerektirir. Kardiyak tutulumun erken dönemde klinik, ekokardiyografik ve biyobelirteçlerle araştırılması prognostik açıdan önemlidir. Bununla birlikte, monoklonal gammopati tek başına AL tanısı koydurmadığından, mümkün olduğunda amiloid tipinin kütle spektrometrisi ile doğrulanması tanısal yaklaşımın önemli bir parçasıdır.

**Anahtar kelimeler:** AL amiloidoz, kardiyak amiloidoz, renal amiloidoz, plazma hücre diskrazisi, monoklonal gammopati, serbest hafif zincir

**Kaynaklar**

1. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):363-371. doi:10.1182/hematology.2020006913.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072.
3. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2024.
4. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724.
5. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. doi:10.1056/NEJMoa2028631.
6. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Amyloidosis: ANDROMEDA Final Survival Analysis. Blood. 2026 May 12. doi:10.1182/blood.2025032099.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-094** **Referans Numarası: 372**

## ERİŞKİN PRİMER VE SEKONDER İTP HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

**Neşe Varlı[1], Elif Aksoy[2], Öykü Arslan[3], Emine Gültürk[3], Fehmi Hindilerden[3], Eren Arslan Davulcu[3]**

*[1]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*
*[2]Kırklareli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
*[3]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

**Giriş ve Amaç:** İmmün trombositopeni (İTP), izole trombositopeni ile karakterize, immün aracılı, kazanılmış ve klinik seyri değişken bir hastalıktır (1). İTP, altta yatan nedenin saptanmadığı primer İTP ve enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, gebelik ve diğer durumlarla ilişkili sekonder İTP olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (2,3).

Primer ve sekonder İTP benzer klinik özellikte olabilmekle birlikte laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları ve uzun dönem sonuçlar açısından farklılık gösterebilmektedir (2,3). İTP tanısı diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanmasına dayanırken, tedavi hasta özellikleri ve kanama riskine göre bireyselleştirilir (3). Kortikosteroidler ve gerektiğinde intravenöz immünoglobulin (IVIg) birinci basamakta kullanılırken, yanıtsız veya kronikleşen olgularda trombopoietin reseptör agonistleri, rituksimab, splenektomi ve diğer immünmodülatör tedaviler kullanılabilir (3). Sekonder İTP'de ise mümkün olduğunca öncelikli yaklaşım altta yatan hastalığın tedavisidir (2,3).

Bu çalışmada, erişkin primer ve sekonder İTP olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi yaklaşımları ve yanıtları, trombotik komplikasyonları ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması ve sekonder İTP nedenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 01.01.2014–01.02.2026 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen 303 erişkin İTP hastası dahil edildi. Demografik, klinik ve laboratuvar bulgular, kanama özellikleri, sekonder İTP nedenleri, tedaviler, tedavi yanıtları, yan etkiler, trombotik komplikasyonlar ve sağkalım verileri değerlendirildi. Hastalar primer ve sekonder İTP olarak sınıflandırıldı. Hastalık evresi yeni tanı (<3 ay), persistan (3–12 ay) ve kronik (>12 ay) olarak sınıflandırıldı (3,4). Tedavi yanıtı tam yanıt (>100.000/mm$^3$), yanıt (30.000–100.000/mm$^3$ ve/veya başlangıca göre ≥2 kat artış) ve yanıtsızlık (<30.000/mm$^3$ veya başlangıca göre iki kat artış olmaması) olarak kabul edildi (3,4). Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak sunuldu. Karşılaştırmalarda Student t, Mann–Whitney U, Ki-kare veya Fisher kesin testi; sağkalım analizinde Kaplan–Meier ve log-rank testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 303 hastanın %69,3'ü kadın, yaş ortalaması 44,61±17,85 yıldı. Olguların %81,8'i primer, %18,2'si sekonder İTP idi. Sekonder İTP nedenleri arasında en sık gebelik (%27,3), otoimmün hastalıklar (%23,6) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu (%23,6) saptandı (Şekil 1). Otoimmün hastalıkların dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Sekonder İTP olgularının %80'inde İTP ile altta yatan hastalık eş zamanlı tanı aldı. Primer İTP grubunda tanı yaşı daha yüksekti (46,29±18,11 ve 37,05±14,59 yıl; p<0,001). Sekonder İTP grubunda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri daha düşük, primer İTP grubunda ise lenfosit sayısı daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,032, p=0,014 ve p=0,029). ANA (%31,1 ve %14,1; p=0,006) ve lupus antikoagülanı pozitifliği (%25,8 ve %8,3; p=0,006) sekonder İTP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 1). Değerlendirilebilen 288 hastanın %80,6'sında cilt, %32,3'ünde mukozal kanama saptanırken intrakraniyal kanama oranı %1 idi.

Tedavi endikasyonu hastaların %88,8'inde bulunurken, birinci basamakta tüm tedavi alan hastalara kortikosteroid uygulandı. Birinci basamakta IVIg kullanımı sekonder İTP grubunda daha sıktı (%40,0 ve %20,6; p=0,002). Birinci basamak tedavi yanıtları gruplar arasında benzer bulunurken (p=0,140), tedavi sonrası trombosit sayısı primer İTP grubunda daha yüksekti (p=0,015). İleri tedavi basamaklarında en sık kullanılan ajanlar eltrombopag ve rituksimab olup tedavilerin basamaklara göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. İkinci ve sonraki tedavi basamaklarında tedavi yanıtları ve tedavi sonrası trombosit sayıları açısından primer ve sekonder İTP grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).Son klinik değerlendirmede de tedavi yanıtı, trombosit ve hemoglobin düzeyleri açısından gruplar benzerdi. Tromboz oranı %3,3, ilaç ilişkili yan etki oranı %10,1 ve mortalite oranı %5,9 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 2).

Genel sağkalım analizinde ileri yaş, komorbidite varlığı ve son değerlendirmede tedaviye yanıtsızlık daha kısa sağkalım ile ilişkili bulundu (p<0,001). Primer ve sekonder İTP grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,184); tüm olgularda ortalama genel sağkalım 165,72 ay (%95 GA: 160,61–170,83) idi (Şekil 4).

**Tartışma:** Çalışmamızda sekonder İTP oranı %18,2 olup literatürle uyumludur (2,5). Sekonder İTP'nin en sık nedenleri gebelik, HIV enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklar olarak saptanmıştır. Sekonder olguların %80'inde İTP ile altta yatan hastalığın eş zamanlı tanı alması, yeni tanı İTP hastalarında sekonder nedenlerin araştırılmasının önemini göstermektedir (2,3). Tanı anındaki trombosit sayıları ve kanama bulguları gruplar arasında genel olarak benzer bulunmuş olup bu önceki karşılaştırmalı çalışmalarla uyumludur (6,7). Buna karşın sekonder İTP grubunda hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin daha düşük, ANA ve lupus antikoagülanı pozitifliğinin ise daha yüksek saptanması, bu grupta eşlik eden sistemik ve immünolojik hastalıkların etkisini düşündürmektedir. İTP'de otoimmün belirteçlerin yüksek sıklıkta görülebildiği ve klinik seyir açısından önem taşıyabileceği daha önce de bildirilmiştir (8,9).

Birinci basamakta kortikosteroidler temel tedaviyi oluştururken, ileri basamaklarda eltrombopag ve rituksimab öne çıkmıştır. Uzun dönem tedavi yanıtlarının primer ve sekonder İTP'de benzer olması gerçek yaşam verileriyle uyumludur (7). Çalışma döneminin uzun olması nedeniyle tedavi tercihlerinin zaman içerisinde splenektomiden medikal tedavilere doğru değiştiği gözlenmiş olup, güncel veriler de İTP tedavisinde medikal seçeneklerin giderek daha fazla kullanıldığını göstermektedir (3,10). Tromboz oranı %3,3 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İTP'de tromboembolik komplikasyonların hastalık ve bireysel risk faktörleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9,11). Sekonder İTP'de lupus antikoagülanı pozitifliğinin daha sık olması, trombotik riskin bireysel değerlendirilmesinin önemini desteklemektedir. İleri yaş ve komorbiditenin daha kısa sağkalımla ilişkisi literatürle uyumludur (12).

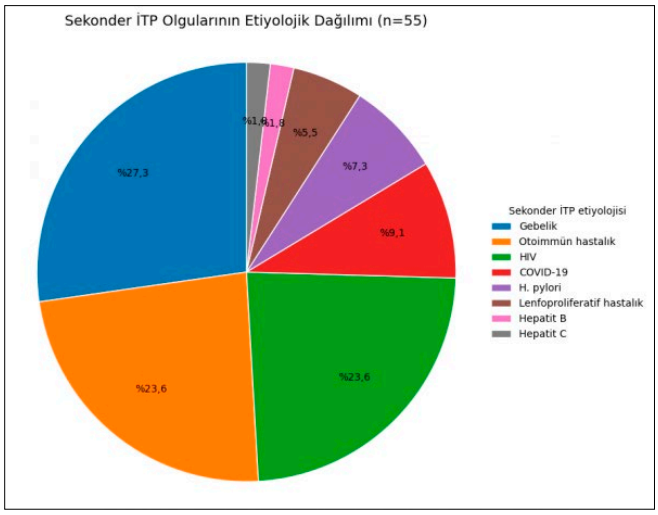
**Sonuç:** Primer ve sekonder İTP grupları tedavi yanıtları, trombotik komplikasyonlar ve uzun dönem sonuçlar açısından genel olarak benzerdi. Sekonder İTP grubunda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri daha düşük, ANA ve lupus antikoagülanı pozitifliği daha yüksekti. Sekonder İTP olgularının büyük bölümünde altta yatan hastalık ile İTP'nin eş zamanlı tanı alması, yeni tanı İTP hastalarında sekonder nedenlerin araştırılmasının önemini desteklemektedir. Genel sağkalım ileri yaş, komorbidite ve uzun dönem tedaviye yanıtsızlık ile ilişkiliydi. Bulgularımız, İTP yönetiminde altta yatan hastalıkların ve bireysel trombotik risk faktörlerinin de dikkate alınmasının önemini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni, primer İTP, sekonder İTP, tedavi yanıtı, sağkalım.

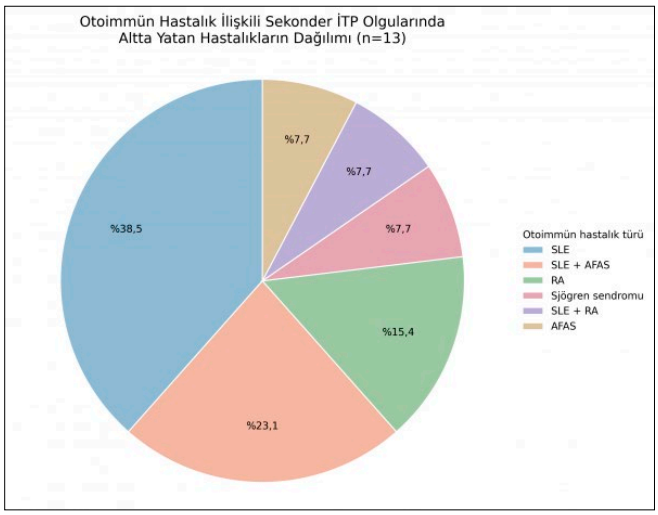
**Kaynaklar**

1. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2022;387(20):1904-1916.
2. Modi D, Cines DB, Neunert C, et al. Primary versus secondary immune thrombocytopenia: a contemporary review. Semin Hematol. 2024;61(2):85–94.
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.
4. 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.
5. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-3315.
6. Ayesh MH, Alawneh K, Khassawneh B, Khader Y, Kasasbeh A. Adult primary and secondary immune thrombocytopenic purpura: a comparative analysis of characteristics and clinical course. Clin Appl Thromb Hemost. 2012;18(2):178-181.
7 Stavroulaki E, Pontikoglou C, Chatzilygeroudi T, Kouraklis-Symeonidis A, Symeonidis A, Dimou M, et al. P1606: Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP) in adults: real world comparative retrospective study from the ITP Registry of the Hellenic Society of Hematology. HemaSphere. 2023;7(Suppl 1):e30004e3.
8 Moulis G, Comont T, Germain J, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Beyne-Rauzy O, et al.; CARMEN Investigators Group. Significance of antinuclear antibodies in primary immune thrombocytopenia: results of the CARMEN registry. Blood Adv. 2020;4(9):1974-1977.

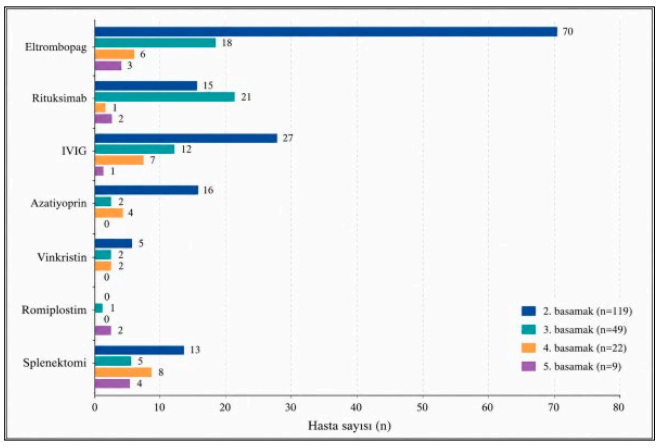
9. Hollenhorst MA, Al-Samkari H, Kuter DJ. Markers of autoimmunity in immune thrombocytopenia: prevalence and prognostic significance. Blood Adv. 2019;3(22):3515-3521.
10. Kubasch AS, Kisro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz HJ, Ludwig WD, et al. Disease management of patients with immune thrombocytopenia: results of a representative retrospective survey in Germany. Ann Hematol. 2020;99(9):2085-2093.
11. Ma Y, Yao W, Lang H, Cheng Y, Ren R, Chen Y, et al. Geographic and diagnostic variations in thrombosis risk among patients with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2025; 254:109450.
12. Mannering N, Hansen DL, Pottegård A, Frederiksen H. Survival in adult patients with chronic primary and secondary immune thrombocytopenia: a population-based study. Transfusion. 2023;63(2):415-426.

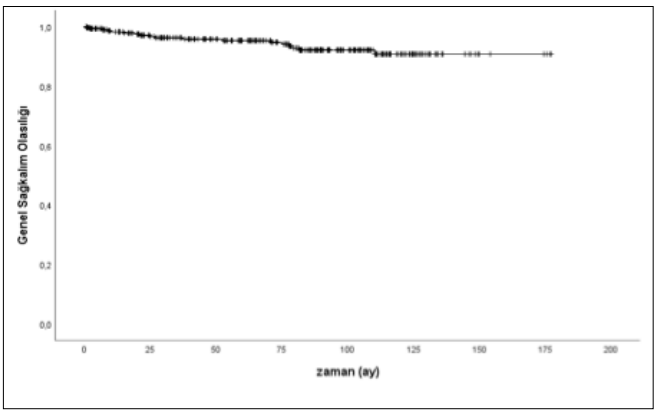

**Şekil 1.** Sekonder İTP olgularının etiyolojik dağılımı




**Şekil 2.** Otoimmün hastalıkların dağılımı




**Şekil 3.** İTP olgularında ikinci-beşinci basamaklarda uygulanan tedavilerin dağılımı (sırasıyla n=119, n=49, n=22 ve n=9)




**Şekil 4.** Tüm olgulara ait Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi

**Tablo 1.** Primer ve sekonder İTP olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

| *Değişken* | *Primer İTP (n=248)* | *Sekonder İTP (n=55)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Erkek, n (%) | 75 (30,2) | 18 (32,7) | 0,718# |
| Kadın, n (%) | 173 (69,8) | 37 (67,3) | |
| Komorbidite var, n (%) | 125 (50,4) | 29 (52,7) | 0,755# |
| İTP tanı yaşı, Ort±SS | 46,29±18,11 | 37,05±14,59 | <0,001* |
| Başlangıç PLT (/mm$^3$) | 21773±21403 | 22930±21079 | 0,716 * |
| Hb (g/dL) | 12,87±1,94 | 12,25±2,18 | 0,032 * |
| Hct (%) | 38,77±5,77 | 36,85±5,75 | 0,014 + |
| Lenfosit (/mm$^3$) | 2,10±1,01 | 1,78±0,81 | 0,029 * |
| ANA pozitifliği | 28 (14,1) | 14 (31,1) | 0,006# |
| Lupus antikoagülanı pozitifliği | 11 (8,3) | 8 (25,8) | 0,006# |
| Tedavi basamak sayısı, Ort±SS | 1,58±1,17 | 1,4±0,93 | 0,220 * |

**Tablo 2.** Primer ve sekonder İTP hastalarında uzun dönem klinik sonuçların karşılaştırılması

| *Değişken* | *Primer* | *Sekonder* | *p* |
|---|---|---|---|
| Tromboz, n (%) | | | |
| Var | 6 (2,7) | 3 (6,0) | 0,247 * |
| Tedaviye bağlı yan etki, n (%) | | | |
| Var | 24 (11,0) | 3 (6,0) | 0,289 * |
| Son değerlendirmede tedavi yanıtı, n (%) | | | |
| Yanıtsız | 2 (0,9) | 0 (0,0) | 0,375 # |
| Yanıt | 42 (19,2) | 6 (12,0) | |
| Tam yanıt | 175 (79,9) | 44 (88,0) | |
| Son değerlendirmede PLT (/mm$^3$) | 194491±137461 | 211600±132642 | 0,237 + |
| Son değerlendirmede Hb (g/dL) | 13,14±1,86 | 13,22±2,01 | 0,783* |
| Mortalite | | | |
| Yaşıyor | 231 (93,1) | 54 (98,2) | 0,153 # |
| Vefat | 17 (6,9) | 1 (1,8) | |
| Genel sağkalım, ay | 164,10 (158,15- 170,06) | 146,71 (141,50- 151,91) | 0,184 |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-095** **Referans Numarası: 2**

### IGG-KAPPA MULTİPL MİYELOMDA PARAPROTEİN İNTERFERANSINA BAĞLI DİYALİZE DİRENÇLİ PSÖDOHİPERFOSFATEMİ: GEREKSİZ HEMODİYALİZE YOL AÇABİLECEK TANISAL BİR TUZAK

**Zehra Demir**[1], **Güzin Oğuz**[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Psödohiperfosfatemi, gerçek fosfat yüksekliği olmaksızın serum fosfat düzeyinin laboratuvar interferansı nedeniyle yalancı yüksek ölçülmesiyle karakterize nadir bir laboratuvar artefaktıdır (1). En sık paraproteinemilerde görülmekte olup, yüksek konsantrasyondaki monoklonal immünoglobulinlerin fosfat ölçümünde kullanılan fosfomolibdat yöntemine girişimi sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Klinik tablo ile laboratuvar bulguları arasındaki uyumsuzluk tanıda önemli ipuçları sağlamakta olup,

bu durumun gözden kaçması gereksiz diyaliz ve uygunsuz tedavilere yol açabilmektedir (1,2). IgG paraproteinemisine bağlı psödohiperfosfatemi literatürde oldukça nadir bildirilmiştir (3,4). Bu olguda, IgG-kappa multipl miyelomlu bir hastada paraprotein interferansına bağlı psödohiperfosfatemi sunulmuş ve tanısal yaklaşım tartışılmıştır.

**Olgu Sunumu:** Elli altı yaşında erkek hasta öksürük yakınması ile başvurduğu merkezden anormal laboratuvar bulguları nedeniyle hastanemize sevk edildi. Başvuru laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8,4 g/dL, kreatinin 2,33 mg/dL, total protein 14,58 g/dL, IgG 130,1 g/L ve serum fosforu 23,9 mg/dL olarak saptandı (Tablo 1).

Serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG-kappa monoklonal gammopati izlendi. Kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %80 oranında plazma hücre infiltrasyonu saptanarak multipl miyelom tanısı konuldu. Hastada serum IgG düzeyinin belirgin yüksek olması (130,1 g/L) ve kemik iliğinde yaygın plazma hücre infiltrasyonu, yüksek paraprotein yükünü düşündürmekteydi. Bu durumun hem artmış serum viskozitesine hem de laboratuvar ölçümlerindeki analitik interferansa katkıda bulunabileceği değerlendirildi.

Belirgin hiperfosfatemi ve eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle nefroloji görüşü alındı ve hemodiyaliz uygulandı. Ancak diyaliz sonrasında serum fosfor düzeyinde beklenen düşüş izlenmedi; aksine fosfor düzeyi 29,5 mg/dL olarak ölçüldü. Hastanın ciddi hiperfosfatemi ile uyumlu klinik bulgusunun bulunmaması ve diyalize yanıtsız laboratuvar seyri nedeniyle analitik interferans olasılığı değerlendirildi. Serum viskozitesi 19 saniye (distile su: 8 saniye) olarak bulundu. Yüksek paraprotein yükü ve hiperviskozite nedeniyle terapötik plazmaferez uygulandı. Plazmaferez sonrasında serum fosfor düzeyi önce 12,6 mg/dL'ye, ertesi gün ise 4,6 mg/dL'ye geriledi (Tablo 2). Daha sonra hastaya bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD tedavisi başlandı.

**Tartışma:** Multipl miyelomda hiperfosfatemi görüldüğünde böbrek yetmezliği ve tümör lizis sendromu ilk akla gelen nedenler olmakla birlikte, paraprotein interferansına bağlı psödohiperfosfatemi de ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (1,2). Özellikle laboratuvar bulgularının klinik tablo ile uyumsuz olması ve yeterli hemodiyalize rağmen fosfor düzeylerinde düzelme olmaması analitik interferansı düşündürmelidir (1,2,4).

Olgumuzda plazmaferez sonrasında fosfor düzeylerinin hızla normale dönmesi, paraprotein interferansını güçlü biçimde desteklemiştir (2,4).

Hiperviskozite sendromu klasik olarak IgM paraproteinemileri ile ilişkilendirilmekte olup, multipl miyelom olguları arasında da IgA tipi hastalıkta IgG tipine kıyasla daha sık görülmektedir (5,6). Bunun temel nedeni IgA immünoglobulinlerinin polimerik yapıları nedeniyle plazma viskozitesini daha belirgin artırabilmesidir (5,6). Buna karşın olgumuzda IgG-kappa multipl miyelom bulunmasına rağmen serum viskozitesi belirgin olarak artmıştı (19 saniye). Bu durum, paraprotein yükünün çok yüksek olduğu IgG olgularında da klinik olarak anlamlı hiperviskozite gelişebileceğini ve bunun laboratuvar interferansına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (5,6).

Ayrıca plazmaferez sonrasında serum fosfor düzeylerinin hızla normale dönmesi, gerçek fosfat yüksekliğinin düzelmesinden ziyade dolaşımdaki paraprotein yükünün azalmasına bağlı olarak analitik interferansın ortadan kalktığını desteklemektedir (2,4).

**Sonuç:** Multipl miyelomlu hastalarda diyalize rağmen düzelmeyen ağır hiperfosfatemi varlığında psödohiperfosfatemi mutlaka akılda tutulmalıdır. Laboratuvar sonuçlarının klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gereksiz hemodiyaliz ve uygunsuz tedavilerin önlenmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom, Hiperfosfatemi, Paraproteinler, Kan Viskozitesi,Hemodiyaliz

**Kaynaklar**


1. Flowers KC, Shipman KE, Shipman AR ve ark. Hipofosfatemi ve hiperfosfatemiye neden olan bozuklukların değerlendirilmesine yönelik tanısal algoritmalar: Anlatısal derleme. J Lab Precis Med. 2024;9:33. doi:10.21037/jlpm-24-35.
2. Tian X, Zhao L, Ma J ve ark. Multipl miyelom hastalarında yalancı hiperfosfatemiye neden olan analitik girişimin ortadan kaldırılmasına yönelik yöntemlerin değerlendirilmesi. Lab Med. 2023;54(6):598-602. doi:10.1093/labmed/lmad012.
3. Amalnath SD, Dubashi B. Waldenström makroglobulinemisinde psödohiperfosfatemi. Indian J Nephrol. 2013;23(6):465-466. doi:10.4103/0971-4065.120351.
4. Kritmetapak K, Dumrongsukit S, Jinchai J, Wongprommek P. Kemik iliği nakli sonrasında nüks multipl miyelomlu bir hastada psödohiperfosfatemi: Olgu sunumu. Clin Case Rep. 2019;7(7):1426-1429. doi:10.1002/ccr3.2264.
5. Stone MJ, Bogen SA. Hiperviskozite sendromunun yönetimine ilişkin kanıta dayalı odaklanmış derleme. Blood. 2012;119(10):2205-2208. doi:10.1182/blood-2011-11-374983.
6. Mehta J, Singhal S. Plazma hücre diskrazilerinde hiperviskozite sendromu. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):467-471.


**Tablo 1.** Başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri

| *Parametre* | *Sonuç* | *Referans Aralığı* |
|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | 8,4 | 13,5–16,9 |
| Kreatinin (mg/dL) | 2,33 | 0,70–1,20 |
| eGFR (mL/dk/1,73 $m^2$) | 30,12 | |
| Fosfor (mg/dL) | 23,9 | 2,7–4,5 |
| Total protein (g/dL) | 14,58 | 6,4–8,3 |
| Albumin (g/dL) | 2,79 | 3,5–5,2 |
| β2-mikroglobulin (mg/L) | 18,30 | 0,8–2,4 |
| IgG (g/L) | 130,1 | 7–16 |
| IgA (g/L) | <0,5 | 0,7–4,0 |
| IgM (g/L) | 0,3 | 0,4–2,3 |

**Tablo 2.** Klinik süreç boyunca laboratuvar parametrelerindeki değişim

| *Parametre* | *Başvuru* | *Hemodiyaliz sonrası* | *Plazmaferez sonrası* | *Ertesi gün* |
|---|---|---|---|---|
| Kreatinin (mg/dL) | 2,33 | 2,35 | 2,07 | 2,23 |
| eGFR (mL/dk/1,73 $m^2$) | 30,12 | 29,82 | 34,76 | 31,77 |
| Fosfor (mg/dL) | 23,9 | 29,5 | 12,6 | 4,6 |
| Total protein (g/dL) | 14,58 | 12,93 | 10,0 | 10,77 |
| Albumin (g/dL) | 2,79 | 2,59 | 3,18 | 3,15 |
| IgG (g/L) | 130,1 | | | |

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-096** **Referans Numarası: 71**

### MONOZOMİ 7 Mİ, 7Q DELESYONU MU? MDS VE AKUT LÖSEMİLERDE SAĞKALIM ÜZERİNE TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Filiz Yavasoglu[1], Sevgi Işık[2], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1], Beyhan Durak Aras[2]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd*

Monozomi 7 ve 7q delesyonu, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut lösemilerde kötü risk ile ilişkili önemli sitogenetik anomalilerdendir. Güncel çalışmalarda monozomi 7 kötü risk grubunda değerlendirilmektedir. Bu çalışmada monozomi 7, 7q delesyonu ve her iki anomalinin birlikte bulunmasının toplam sağkalım (OS) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve klinik/laboratuvar prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2019-2025 yılları arasında monozomi 7 ve 7 q delesyonu saptanan 52 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar monozomi 7 (n=23), 7q delesyonu (n=27) ve monozomi 7+7q delesyonu (n=2) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tanı yaşının yanı sıra hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit, laktat dehidrogenaz ve kemik iliği blast yüzdesi kaydedildi. OS, tanı tarihinden ölüm veya son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplandı ve gruplar Log-rank testi ile karşılaştırıldı. Prognostik faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 63 yıl (IQR 55,8–71,5) olup %55,8'i erkekti. Hastaların %34,6'sı AML, %59,6'sı MDS ve %5,8'i ALL idi. Toplam 40 hasta (%76,9) yaşamını yitirdi. Genel medyan OS 5 ay olarak bulundu. Medyan OS monozomi 7 grubunda 9 ay, 7q delesyonu grubunda 5 ay ve monozomi 7+7q grubunda 14 ay idi. Üç grup arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-rank $\chi^2=3,357$; $p=0,187$). Monozomi 7'ye kıyasla 7q delesyonu grubunda ölüm riski daha yüksek olma eğilimindeydi (tek değişkenli HR=1,696; %95 GA 0,890–3,233; $p=0,108$), ancak fark anlamlı değildi.

Çok değişkenli Cox analizinde yaş (HR=1,036; %95 GA 1,008–1,065; p=0,011), hemoglobin (HR=0,775; %95 GA 0,621–0,967; p=0,024) ve trombosit (HR=0,994; %95 GA 0,989–0,999; p=0,012) bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. 7q delesyonu, monozomi 7'ye göre bağımsız olarak anlamlı değildi (HR=1,520; %95 GA 0,787–2,939; p=0,213).

Primer malignitesi bulunan 20 hasta ile primer malignitesi bulunmayan 32 hasta arasında OS açısından anlamlı fark görülmedi (medyan OS 5 vs 7 ay; Log-rank p=0,235; Cox HR=1,461; %95 GA 0,749–2,849; p=0,266). Bununla birlikte primer malignitesi bulunan hastalarda kemik iliği blast yüzdesi daha düşüktü (medyan %2 vs %14; p=0,004).

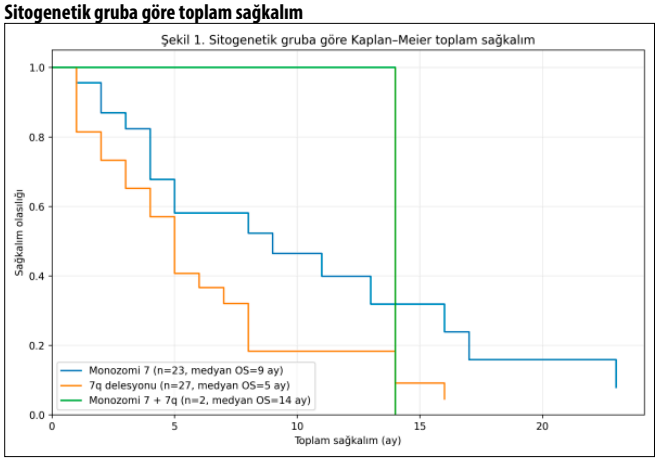
**Sonuç:** Bu seride monozomi 7 ve 7q delesyonu arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Bununla birlikte 7q delesyonu grubunda daha kısa medyan OS ve daha yüksek ölüm riski yönünde bir eğilim gözlendi. İleri yaş, düşük hemoglobin ve düşük trombosit düzeyi bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. Primer malignite öyküsü OS ile anlamlı ilişkili bulunmadı. Bulgular, özellikle monozomi 7+7q grubundaki hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle, daha geniş ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Monozomi 7; 7q delesyonu; miyelodisplastik sendrom; akut lösemi

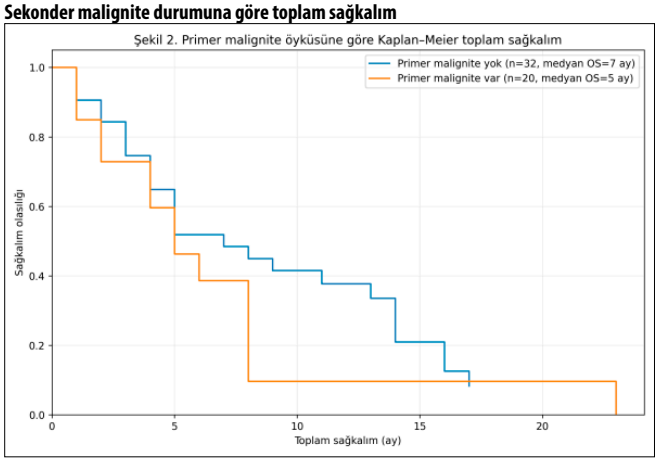
**Kaynaklar**


1. El-Menoufy MAM, Mourad ZI, Farahat NM. The prognostic impact of loss of chromosome 7 material detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) in myeloid malignancies. J Egypt Natl Canc Inst. 2018 Dec;30(4):133-138. doi: 10.1016/j.jnci.2018.11.001. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30472199.
2. Baldazzi C, Bandini L, Robustelli V, Patuelli A, Venturi C, Grassi A, Marzocchi G, Ielpo A, Solli V, Bochicchio MT, Paolini S, Sartor C, Zingarelli F, Curti A, Ottaviani E, Testoni N. Emergence and Cytogenetic Clonal Evolution of Chromosome 7 Abnormalities in Myeloid Malignancies: Investigating the Role of Telomere Dysfunction. Int J Mol Sci. 2025 Jan 29;26(3):1162. doi: 10.3390/ijms26031162. PMID: 39940930; PMCID: PMC11817968.
3. Baldazzi C, Bandini L, Robustelli V, Patuelli A, Venturi C, Grassi A, Marzocchi G, Ielpo A, Solli V, Bochicchio MT, Paolini S, Sartor C, Zingarelli F, Curti A, Ottaviani E, Testoni N. Emergence and Cytogenetic Clonal Evolution of Chromosome 7 Abnormalities in Myeloid Malignancies: Investigating the Role of Telomere Dysfunction. Int J Mol Sci. 2025 Jan 29;26(3):1162. doi: 10.3390/ijms26031162. PMID: 39940930; PMCID: PMC11817968.


**Sitogenetik gruba göre toplam sağkalım**




**Sekonder malignite durumuna göre toplam sağkalım**






**P-097** **Referans Numarası: 169**

## ADRENOKORTİKAL KARSİNOM TANILI HASTADA TÜMÖR TROMBOZU VE PULMONER EMBOLİ: TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE ANTİKOAGÜLASYON ARASINDA ZORLU BİR KARAR

**Nihan Avcu Oral[1], Çağrı Coşkun[1], Tekin Aksu[1], Selin Aytaç[1], Mehmet Celegen[2], Nilgün Kurucu[1], Benan Bayrakçı[2], Şule Ünal[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Adrenokortikal karsinom, çocukluk ve adölesan dönemde nadir görülen, lokal invazyon ve uzak metastaz potansiyeli yüksek bir malignitedir. Maligniteye bağlı hiperkoagülabiliteye ek olarak, tümörün vasküler yapılara invazyonu hem tümör dışı hem de tümöral trombüs gelişimine yol açabilmektedir. Bu tür olgularda, tromboembolik olayın niteliğinin belirlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımına karar verilmesi klinik açıdan güçlük oluşturabilmektedir.

Yakın zamanda metastatik adrenokortikal karsinom tanısı alan ve kemoterapi uygulanan 17 yaşındaki erkek hasta, ani başlayan göğüs ağrısı, senkop ve hipoksemi ile başvurdu. Hastanın bilinci açık olup oda havasında oksijen satürasyonu %85 idi. Adrenokortikal tümör tanısı sırasında çekilen ilk toraks BT'de yalnızca akciğer metastazları saptanmışken, senkop ile başvuru sırasında yapılan toraks BT ve ekokardiyografik değerlendirmede pulmoner tromboemboliye (PTE) ek olarak sağ kalp boşluklarında dilatasyon ve sınırda pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular saptandı (EF %65, ortalama PAB: 20 mmHg, RVSP: 40 mmHg). Abdominal bilgisayarlı tomografide sağ adrenal bölgede karaciğere, sağ böbreğin üst polüne ve vena kava inferiora (VCI) invaze olan büyük bir kitle izlendi. Ayrıca VCI ile ortak ve eksternal iliak venlerde tümör trombüsünü düşündüren dolum defektleri ve sol lomber vende trombüs saptandı. Bununla birlikte, pulmoner arterdeki trombüslerin tümör trombüsü mü yoksa tümör dışı trombüs mü olduğu kesin olarak ayırt edilemedi. Primer hastalığı nedeniyle yakın zamanda kemoterapi almış olan hastada trombositopeni ve adrenokortikal tümöre sekonder hipertansiyon (150/100 mmHg) mevcuttu. VCI'nın tamamen oblitere olması nedeniyle lokal tromboliz uygulanamadı; ayrıca kardiyovasküler cerrahi bölümü cerrahi trombektomiyi uygun bulmadı.

Başlangıçta hemodinamik instabilite sistemik tromboliz lehine değerlendirilmiş olmakla birlikte, hipertansiyon, ciddi trombositopeni, akciğer metastazlarının varlığı ve tümör embolisinin dışlanamaması nedeniyle sistemik tromboliz uygulanmamasına karar verildi. Bunun yerine, acil cerrahi girişim gereksinimi olasılığı da göz önünde bulundurularak unfraksiyone heparin (UFH) infüzyonu başlandı. Ayrıca mitotan tedavisine devam edilerek medikal adrenalektomi yaklaşımı sürdürüldü. Yakın klinik izlem, ekokardiyografik değerlendirme ve kardiyak biyobelirteç takibi sırasında sağ kalp yüklenmesinde gerileme ve BNP düzeylerinde azalma gözlendi. On günlük UFH infüzyon tedavisinin ardından enoksaparin tedavisine geçildi. Terapötik antikoagülasyon 21 gün süreyle uygulandı; klinik kötüleşme veya kontrol görüntülemelerinde progresyon saptanmaması üzerine profilaktik antikoagülasyona devam edildi.

Bu olgu, metastatik adrenokortikal karsinomda tümör dışı trombüs ile tümör trombüsünün ayırt edilmesinin önemini ortaya koymakta ve PTE tedavisinin; kanama riski, trombositopeni, hemodinamik durum ve tümör embolisi olasılığı göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Adrenokortikal karsinom, pulmoner tromboemboli, tümör trombüsü, vena kava inferior, hipertansiyon, antikoagülasyon

**Kaynaklar**


1. Laganà, M., Balderrama-Brondani, V., Herrera, K. R., Chahla, B., Yaylaci, F., Bassett, R. L., Jimenez, C., Varghese, J., Waguespack, S., Campbell, M. T., Shah, A., Rojas Hernandez, C. R., & Habra, M. (2024). Venous thromboembolism in adrenocortical carcinoma: a retrospective analysis. The Oncologist, 29, 575 - 580.
2. Redlich, A., Kunstreich, M., Warncke, G., Siegert, S., Slavetinsky, C., Vokuhl, C., Fuchs, J., & Kuhlen, M. (2026). Macroscopic venous tumour thrombus in paediatric adrenocortical tumours.. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 52 9, 111986.
3. Alfehaid, L., Alatmi, S., Alfadhel, B., Alqahtani, R., Nafisah, S. B., Alotaibi, Y., Alsheef, M. J., & Alsuhebany, N. (2026). Anticoagulant outcomes in managing tumor thrombus: a systematic review. Frontiers in Oncology, 16.

4. Khorana, A., Mackman, N., Falanga, A., Pabinger, I., Noble, S., Ageno, W., Moik, F., & Lee, A. Y. Y. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. Nature Reviews Disease Primers, 8.
5. Al-Samkari, H., & Connors, J. (2019). Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy.. Blood advances, 3 22, 3770-3779 .
6. Poénou, G., Dumitru, D. T., Lafaie, L., Mismetti, V., Ayoub, E., Duvillard, C., Accassat, S., Mismetti, P., Heestermans, M., & Bertoletti, L. (2022). Pulmonary Embolism in the Cancer Associated Thrombosis Landscape. Journal of Clinical Medicine, 11.
7. Key, N., Khorana, A., Kuderer, N., Bohlke, K., Lee, A. Y. Y., Arcelus, J., Wong, S., Balaban, E., Flowers, C., Francis, C., Gates, L., Kakkar, A., Levine, M., Liebman, H., Tempero, M., Lyman, G., & Falanga, A. (2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, JCO1901461 .
8. Delluc, A., Pradier, M., Siegal, D., Gal, L. G., Carrier, M., & Wang, T.-F. (2024). Outpatient management of cancer-associated pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal, 65.
9. Van Cutsem, E., Mahé, I., Felip, E., Agnelli, G., Awada, A., Cohen, A., Falanga, A., Mandalà, M., Peeters, M., Tsoukalas, N., Verhamme, P., & Ay, C. (2024). Treating cancer-associated venous thromboembolism: A practical approach.. European journal of cancer, 209, 114263 .

## Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

### P-098 Referans Numarası: 77

### YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTASI 190 ÇOCUKTA SİTOGENETİK ANALİZ, MOLEKÜLER PROFİLLEME VE HAYATTA KALMA: TEK MERKEZLİ BİR DENEYİM

Diyor Xusanova[1], Sapura Ibragimova[1], Nigorakhon Sobirjonovna Rustamova[1]

[1]*Özbekistan Çocuk Hematoloji-onkoloji Ve İmmunoloji Merkezi*

**Giriş:** Pediatrik akut miyeloid lösemide (AML) kromozomal anormallikler iyi bir şekilde belgelenmiştir; ancak hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, belirli sitogenetik belirteçlerin prognostik önemi halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir pediatrik AML kohortunda genetik anormalliklerin yelpazesini tanımlamak ve bunların tedavi sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Pediatrik Onkoloji, Hematoloji ve İmmünoloji Bilimsel ve Uygulamalı Tıp Merkezi'nde (2020-2025) yürütülmüştür. Yeni tanı konmuş AML'li, yaşları 18 yaş ve altı olan toplam 190 çocuk (ortalama yaş 7,3 ± 4,9 yıl; 101 erkek [%53,2] ve 89 kız [%46,8]; E:K oranı 1,13:1) çalışmaya dahil edildi. Kromozomal anormallikler, konvansiyonel karyotipleme, FISH ve PCR yöntemleri kullanılarak tespit edildi. Tüm hastalar AML-BFM 2004 ve 2023 protokollerine göre tedavi edildi; kemik iliği nakli yapılmadı.

**Sonuçlar:** Karyotipleme sonucunda, hastaların %60'ında (n=114) hipo- ve hiperploidi şeklinde sitogenetik anormallikler saptandı. Moleküler genetik anormallikler %32,1'inde (n=61) tespit edildi ve dağılımı şu şekildeydi: %46,0'ında (n=28) PML/RARA füzyonu, %21,3'ünde (n=13) AML1/ETO füzyonu, %8,2'sinde (n=5) inv(16), %4,9'unda (n=3) MLL/AF6 füzyonu, %4,9'unda (n=3) 7. kromozom monosomisi/delesyonu, %3,3'ünde (n=2) KMT2A/MLLT10 füzyonu, %6,5'inde (n=4) NPM1 mutasyonu ve %4,9'unda (n=3) FLT3-ITD mutasyonu saptandı. Genetik profile dayalı risk sınıflandırmasında, hastaların %23,2'si (n=44) standart risk grubuna dahil edildi; bu gruba APL'li çocuklar (n=28) dahildir ve bu grup sadece ATO+ATRA kombinasyonu ile tedavi edildi; %66,8'i (n=127) orta risk grubuna, %10,0'ı (n=19) ise yüksek risk grubuna dahil edildi. Ayrıca FLT pozitif hastalarda sorafenib kullandık. Tam remisyon oranları sırasıyla standart, orta ve yüksek riskli gruplarda %98, %89 ve %70 idi. Olaysız sağkalım oranları sırasıyla standart, orta ve yüksek riskli gruplarda %95,5, %44,9 ve %21,0 idi. Medyan takip süresi 2,5 yıldı.

**Sonuç:** Bulgular, pediatrik AML'de tespit edilen sitogenetik anormalliklerin prognostik önemi konusunda mevcut bilgileri doğrulamaktadır. Tedavi sonuçları ayrıca enfeksiyon komplikasyonları, beslenme durumu, yoğun destekleyici bakımın yeterliliği ve kemik iliği nakli ile hedefli tedaviye erişimin sınırlı olması gibi faktörlerden de etkilenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** AML-Genetik_prognoz

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

### P-099 Referans Numarası: 91

### VÜCUT GELİŞTİRME EGZERSİZLERİ LENFOMA TANISINI GECİKTİREBİLİR Mİ? 22 YAŞINDA BİR SPLENİK DİFFÜZ KIRMIZI PULPA KÜÇÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Serhat Çelik[1], Hayri Alp Azap[2], Deniz Balcı[3], Işınsu Kuzu[4], Meltem Yüksel[1]

[1]*Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.*
[3]*Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.*
[4]*Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.*

**Giriş:** Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma (SDKPHL), tüm non-Hodgkin lenfomaların %1'inden azını oluşturan, nadir ve genellikle indolan seyirli bir matür B hücreli neoplazidir. Splenektomi materyallerinde saptanan B hücreli lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Başlıca splenik kırmızı pulpayı tutmakla birlikte kemik iliği, periferik kan ve splenik hilus lenf nodlarını da etkileyebilir. Histopatolojik olarak beyaz pulpanın atrofisi eşliğinde, kırmızı pulpanın küçük-orta boyutlu monomorfik matür B lenfositleri tarafından diffüz infiltrasyonu ile karakterizedir.

SDKPHL, 2008 DSÖ sınıflamasında geçici bir antite olarak tanımlanmış, beşinci baskıda ise "splenik B hücreli lenfomalar ve lösemiler" ailesi içinde ayrı bir antite olarak yer almıştır. Saçlı hücreli lösemi, splenik B hücreli lenfoma/lösemi-belirgin nükleollü (SBLPN) ve splenik marjinal zon lenfoma ile klinik, morfolojik ve immünofenotipik açıdan örtüşebilmesi tanısal güçlük oluşturur; tanı periferik kan morfolojisi, akım sitometrisi, kemik iliği bulguları ve mümkünse dalak histopatolojisinin birlikte değerlendirilmesine dayanmalıdır.

SDKPHL çoğunlukla orta-ileri yaşta görülür ve literatür büyük ölçüde küçük seriler ile olgu sunumlarından oluşur. Bu olgu, hastalığın olağan yaş dağılımının belirgin biçimde dışında kalan 22 yaşındaki bir hastada görülmesi ve kilo kaybı, gece terlemesi ile halsizlik gibi B semptomlarının hasta tarafından vücut geliştirme egzersizlerine atfedilmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Bilinen ek hastalığı olmayan 22 yaşında erkek hasta ishal ve ateş yakınmalarıyla başvurdu. Son bir yıldır düzenli vücut geliştirme egzersizi yapan hasta, vücut ağırlığının %20'sinden fazlasını kaybetmesini egzersize, gece terlemelerini metabolik artışa, halsizliğini dinlenememesine, dalak büyüklüğüne bağlı şişliği ise kas artışına bağlamıştı. Fizik muayenede konjonktival solukluk ve masif splenomegali saptandı.

Tam kan sayımında lökosit $255,7\times10^9$/L, hemoglobin 8,4 g/dL, hematokrit %28,8, trombosit $124\times10^9$/L idi. Lökositlerin %76'sı ($194,3\times10^9$/L) büyük boyanmamış hücre (LUC) olarak sınıflandırıldı; mutlak lenfosit $53,3\times10^9$/L, LDH 549 U/L. Periferik yaymada sitoplazma sınırları belirsiz, tüysü uzantılı atipik lenfositler görüldü. Akım sitometrisi saçlı hücreli lösemi ile uyumlu bulunmadı. Kemik iliği biyopsisinde, HCL-v/SBLPN ile uyumlu olabilecek küçük atipik B lenfoid hücrelerin yaygın intrasinüzoidal infiltrasyonu izlendi.

Ayırıcı tanıda HCL-v, B-PLL ve MZL öncelikle düşünüldü; hücre çapının büyük olmaması B-PLL aleyhine, CD27'nin değişken ve CD200'ün negatif olması MZL aleyhine yorumlandı. BRAF V600E negatif saptandı; kemik iliği sitogenetiğinde IGH bölgesini ilgilendiren amplifikasyon görüldü.

Rituksimab-kladribin kombinasyonu sonrası hastalık progresyonu durdu. Splenektomi materyalinin histopatolojik incelemesiyle SDKPHL tanısı konuldu (Şekil 1). 18 aylık izlemde semptom gelişmedi, hasta egzersizine devam etti.

**Tartışma:** SDKPHL ileri yaş hastalığıdır; 80 olguluk bir analizde ortanca yaş 66,5 olup hastaların %91'inde splenomegali, %95'inde kemik iliği tutulumu bildirilmiştir. 53 hastalık bir seride ortanca yaş 79 (46-92), ortanca lökosit $17,5\times10^9$/L idi. Hastamızın 22 yaşında olması ve lökositozunun $255,7\times10^9$/L'ye ulaşması bu dağılımın belirgin dışındadır; buna karşın masif splenomegali, villöz lenfositler, sitopeniler ve intrasinüzoidal kemik iliği infiltrasyonu tipik klinikopatolojik örüntüyle uyumludur.

SDKPHL'nin HCL, splenik MZL ve SBLPN ile örtüşmesi tanıyı güçleştirir. Klasik saçlı hücreli lösemide BRAF V600E ile CD25/CD103/CD123/anneksin A1 pozitifliği tanıya katkı sağlarken, SDKPHL'de BRAF V600E genellikle negatiftir; ancak bu bulgu SBLPN'yi dışlamaz. WHO-HAEM5'te HCL-v ve B-PLL kategorilerinin kaldırılması nedeniyle olgunun ilk değerlendirilen bileşenleri güncel sınıflamada SBLPN bağlamında yeniden

yorumlanmalıdır. Kesin tanının splenektomi materyaliyle konulması, örtüşen splenik B hücreli neoplazilerde dalak histopatolojisinin belirleyici rolünü göstermektedir.

Yakın tarihli olgular da bu güçlüğü desteklemektedir: 78 yaşında HCL ile örtüşen bir SDKPHL, 66 yaşında başlangıçta HCL sanılan ve ancak uzun izlemle doğru tanı konan bir olgu, 62 yaşında yıllarca süren lenfositoz/splenomegali sonrası splenektomiyle tanı alan bir olgu bildirilmiştir. Bu olguların tamamı ileri yaşta ve uzun seyirli olup, 22 yaşındaki hastamızın olağan klinik profilden farklılığını ortaya koymaktadır.

SDKPHL'nin moleküler profili heterojendir: 53 hastalık seride %79 mutasyona uğramış IGHV, IGHV3-23/IGHV4-34 kullanımı %19-21 oranında saptanmış, BRAF V600E hiçbir hastada bulunmamıştır. Tekrarlayan CCND3 mutasyonları ve artmış siklin D3 ekspresyonu tanımlanmıştır; NOTCH1, TP53, MAP2K1 değişiklikleri progresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Hastamızdaki IGH amplifikasyonu, yöntem ve kırılma noktası ayrıntısı bulunmadığından özgül tanısal/prognostik anlam taşımamaktadır.

Standartlaştırılmış tedavi algoritması yoktur; asemptomatik hastalar izlenebilir, semptomatik olgularda splenektomi ve/veya rituksimab temelli yaklaşımlar kullanılır. Ortanca hastalıksız sağkalım tedavisiz izlemde 36 ay, splenektomide 105 ay, kombinasyon kemoterapisinde 100 ay olarak bildirilmiştir (p=0,06). Hastamızdaki rituksimab-kladribin kombinasyonu kesin tanıdan önce ayırıcı tanı sürecinde başlanmış ve progresyonu durdurmuştur.

60 yaş üzeri olmak, kemik iliği tutulumu, lökosit >20×$10^9$/L, mutlak lenfosit >5×$10^9$/L ve trombosit <100×$10^9$/L daha olumsuz seyirle ilişkilendirilmiştir. Hastamızın genç yaşı olumlu olabilirken aşırı lökositoz ve kemik iliği tutulumu karşıt risk göstergeleridir; bu bulgular çok değişkenli analizle doğrulanmadığından bireysel prognoz çıkarılamaz. SDKPHL genellikle indolan olmakla birlikte erken progresyon ve büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm bildirilmiştir; 18 aylık semptomsuz takip olumlu olsa da uzun dönem kontrolü göstermek için yeterli değildir.

Olgumuzun özgünlüğü, 22 yaşında olmasının yanı sıra, geniş serilerin çok üzerinde lökositoz, masif splenomegali ve B semptomlarının egzersize atfedilmesinin birlikte bulunmasından kaynaklanır. Egzersizin hastalığa yol açtığı veya tanıyı geciktirdiği ileri sürülemez; olgu, genç ve aktif bireylerde klasik sistemik semptomların yaşam tarzına bağlanmasının ciddi bir hematolojik hastalığın fark edilmesini geciktirebileceğine dikkat çekmektedir.

**Sonuç:** Olgumuz, SDKPHL'nin olağan dışı genç yaşta ve aşırı lökositozla ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Tanı, periferik kan, kemik iliği ve dalak histopatolojisinin bütüncül değerlendirilmesine dayanmalıdır. Genç ve aktif bireylerde B semptomlarının yalnızca egzersizle açıklanmaması, ciddi hematolojik hastalıkların erken tanınması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar kelimeler: Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma, splenomegali, B semptomları, splenektomi

**Kaynaklar**


1. Yilmaz E, et al. A review on splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma. Curr Oncol. 2021;28(6):5148-5154.
2. Vig T, et al. A rare case of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL). Blood Res. 2018;53(1):74-78.
3. Swerdlow SH, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
4. Alaggio R, et al. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
5. Naresh KN. Understanding splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli. Br J Haematol. 2024;205(6):2142-2152.
6. Gupta S, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma descriptors and clinicopathologic determinants. Blood. 2022;140(Suppl 1):3632.
7. Traverse-Glehen A, et al. Splenic diffuse red pulp lymphoma has a distinct pattern of somatic mutations. Leuk Lymphoma. 2017;58(3):666-675.
8. Nanjundamoorthi D, Soni M. Analysing the causes of increased LUCs percentage in WBC differential. Apollo Med. 2026;23(2):135-143.
9. Hanna M, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma with overlapping features with hairy cell leukaemia. Genes (Basel). 2025;16(4):467.
10. Lalani A, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: a rare diagnosis. Cureus. 2025;17(5):e85015.
11. Zheng S, et al. First reported case of SDRPL with novel mutations in CXCR4 and TRAF3 genes. Int J Hematol. 2023;118(3):394-399.
12. Curiel-Olmo S, et al. SDRPL displays increased expression of cyclin D3 and recurrent CCND3 mutations. Blood. 2017;129(8):1042-1045.
13. Martinez D, et al. NOTCH1, TP53, and MAP2K1 mutations in SDRPL are associated with progressive disease. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):192-201.
14. Lopedote P, et al. Early progression and transformation of a SDRPL with NOTCH1, ARID2, CREBBP, TNFRSF14 mutations. Leuk Res Rep. 2023;20:100384.
15. Christensen LM, et al. An aggressive course of transformed SDRPL with novel loss-of-function mutation in RB1. J Hematol. 2023;12(3):118-122.




**(A) Operatif sahada belirgin derecede büyümüş dalağın genel görünümü.**



**(B) Dalağın uzun ekseninin metal cetvelle gösterildiği intraoperatif görünüm.**

**Şekil 1.** Splenektomi sırasında masif splenomegalinin intraoperatif makroskopik görünümü. (A) Operatif sahada belirgin derecede büyümüş dalağın genel görünümü. (B) Dalağın uzun ekseninin metal cetvelle gösterildiği intraoperatif görünüm.

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-100** **Referans Numarası: 205**

### FARKLI BİR AML ALT TİPİ OLARAK NÜKSEDEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ: BİR OLGU SUNUMU

İnci Meltem Akkaya[1], Münevver İrem Kök Yılmaz[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1], İmdat Dilek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Akut promyelositik lösemi (APL) ise akut myeloid lösemi'nin biyolojik ve klinik açıdan kendine özgü bir alt tipidir(1,2). Diğer lösemi türlerinin aksine APL, tedavi sonrası %90'a varan uzun dönem sağkalım oranlarıyla oldukça iyi bir prognoza sahiptir(3). Ancak koagülopatiye bağlı kanama nedeniyle erken ölüm oranı yüksekliğini korumaktadır (4).

APL, t(15;17) translokasyonu ile karakterizedir; bu translokasyon PML::RARA ve RARA::PML olmak üzere iki hibrit gen oluşturarak der(15) ve der(17) adı verilen iki türev kromozomu ortaya çıkarır. APL'de hastalığı tetikleyen PML::RARA genini taşıyan der(15) türev kromozomu hiçbir zaman etkilenmezken, ek kromozomal değişiklikler tekrarlayan biçimde der(17) türev kromozomunda, özellikle de ider(17)(q10) şeklinde ortaya çıkmaktadır; bu örüntü seçici (selektif) klonal evrim olarak adlandırılır (5).

Akut promiyelositik lösemilerde p53 mutasyonları dikkat çekici derecede nadirdir. p53 gen mutasyonlarının APL'de nadir görülmesinin altında yatan temel mekanizmanın, PML-RARA'nın p53'ü genetik mutasyona gerek duymadan protein düzeyinde etkisiz hale getirebilmesi (6).

APL, %90 üzerinde tam remisyon oranına sahiptir, nüks ise hastaların sadece %10-15'inde görülür (7). Akut promyelositik löseminin, remisyona girdikten sonra farklı bir AML alt tipi şeklinde nüksettiği vakalar literatürde nadiren bildirilmiştir (8). Bu olgu sunumunda tanı anında p53 mutasyonu

pozitif olan akut promyelositik lösemi tanısından yaklaşık 2 yıl sonra farklı bir AML alt tipi ile nüks olan bir vaka incelenmiştir.

**Olgu:** Kasım 2023'te halsizlik ve baş ağrısı ile dış merkeze başvuran 63 yaşındaki erkek hastanın tetkiklerinde pansitopeni (Lökosit sayısı: 1,3 x10^9/L , Nötrofil: 0,31x10^9/L, Hb:12,4 g/dlL, : 21x10^9/L) saptanması üzerine hasta tarafımıza yönlendirildi. Periferik yaymasında granüllü blastların görülmesi üzerine ATRA tedavisi başlandı. Kemik iliği aspirasyonundan çalışılan akım sitometri sonucu (Tablo 1) promyelositik hücre infiltrasyonu ile uyumlu gelen hastanın PCR ile bakılan PML::RARA füzyonu t(15;17) sonucu da pozitif saptandı (Resim 1). Hastanın dış merkezde FISH yöntemiyle bakılan 17p13.1delesyonu (p53) pozitif saptandı (Resim 2).

Tanı anında düşük riskli olarak değerlendirildi ve hastaya akut promyelositik lösemi tanısıyla indüksiyon tedavisi olarak ATRA ve idarubisin kombinasyonu verildi. Sonrasında yapılan kemik iliği biyopsisinde moleküler ve hematolojik remisyon gözlendi, pekiştirme tedavileri tamamlandı.

Nisan 2026'da rutin kontrolde pansitopeni saptanan hastanın periferik yaymasında ve ardından yapılan kemik iliği aspirasyonunda blast artışı olması üzerine hasta nüks düşünülerek yatırıldı. Morfolojik olarak blastlarının APL blastına benzememesi dikkat çekti. Kemik iliği aspirasyonundan çalışılan t(15;17)ve p53 mutasyonu negatif sonuçlandı, diğer AML genetiklerinde ve yeni nesil sekanslama panelinde de herhangi bir belirteç saptanmadı (Resim 3) ve akım sitometrisi M3 dışı AML olarak raporlandı (Tablo 2). Hastaya 3+7 indüksiyon rejimi başlandı. Hastanın allojenik kemik iliği nakline gitmesine karar verildi.

**Sonuç:** APL'de nüks olguları literatürde büyük çoğunlukla orijinal klonun t(15;17)/PML::RARA pozitifliğini koruyarak tekrarlar; t(15;17) negatif, M3 dışı bir AML alt tipi olarak ortaya çıkması nadir görülen bir durumdur ve bu tablo gerçek bir APL nüksünden çok tedaviye bağlı (sekonder) AML veya mikroçevreye bağlı olarak gelişen farklı bir klonal evrim ile açıklanabilir (9,10)

Bu nedenle APL öyküsü olan hastalarda relaps şüphesinde tanı, önceki sitogenetik/moleküler profile güvenilerek değil, her seferinde tekrarlanan kemik iliği aspirasyonu, akım sitometrisi ve t(15;17)/PML::RARA analizi ile doğrulanmalıdır; zira tedavi yaklaşımı bu sonuca göre kökten değişmektedir (11).

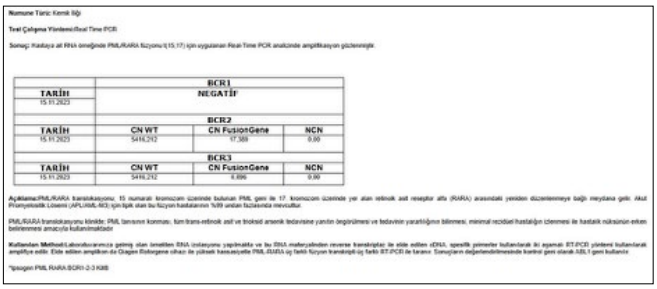
Bu vakada gözlemlenen APL sonrası AML'nin başka bir alt tipi ile nüksü çok seyrek görülürken aynı zamanda APL ve P53 mutasyonu birlikteliği de son derece nadirdir (6,8).

Bu vakada nüks sırasında t(15;17) negatif saptanması üzerine hasta APL protokolü yerine standart AML indüksiyon (3+7) ve ARA-C konsolidasyonu ile tedavi edildi. Relaps AML'nin APL'ye kıyasla daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle hastada allojenik kemik iliği nakli planlandı.

**Anahtar kelimeler:** Akut promyelositik lösemi, relaps, p53

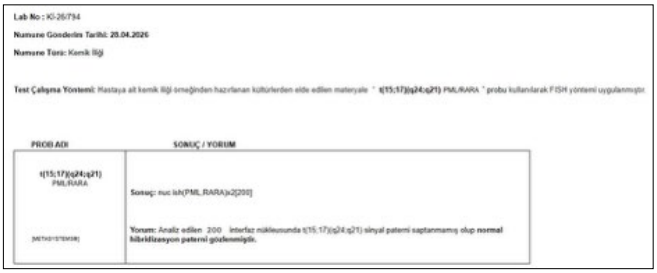
**Kaynaklar**


1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, vd. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 15 Eylül 2022;140(11):1200-28. doi:10.1182/BLOOD.2022015850 PubMed PMID: 35767897.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, vd. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 01 Temmuz 2022;36(7):1703-19. doi:10.1038/S41375-022-01613-1 PubMed PMID: 35732831.
3. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Ann Oncol. 01 Ağustos 2016;27(8):1474-81. doi:10.1093/ANNONC/MDW171 PubMed PMID: 27084953.
4. Xu F, Wang C, Yin C, Jiang X, Jiang L, Wang Z, vd. Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients. Medicine. 01 Aralık 2017;96(51). doi:10.1097/MD.0000000000009324 PubMed PMID: 29390508.
5. García-Romero A, González-Arreola RM, Borjas-Gutiérrez C, Magaña-Torres MT, González-García JR. Biased Clonal Evolution in Acute Promyelocytic Leukemia through Imbalances Affecting the der(17) but Not the der(15) Chromosome: Report of Two Cases. Cytogenet Genome Res. 01 Nisan 2022;162(6):306-11. doi:10.1159/000527370 PubMed PMID: 36724749.
6. Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, Carbone R, Pearson M, Pruneri G, vd. Impairment of p53 acetylation, stability and function by an oncogenic transcription factor. EMBO J. 10 Mart 2004;23(5):1144. doi:10.1038/SJ.EMBOJ.7600109 PubMed PMID: 14976551.
7. Hessenauer MR, Farhadfar N, Gangat N. Incidence and Management of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. Blood. 02 Aralık 2016;128(22):5179. doi:10.1182/BLOOD.V128.22.5179.5179
8. Sahoo RK, Kumar L, Kumar R, Sharma A. Acute promyelocytic leukemia relapsing into acute myeloid leukemia-M2 with normal cytogenetics. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013;34(4):327. doi:10.4103/0971-5851.125261 PubMed PMID: 24604968.
9. Sahoo RK, Kumar L, Kumar R, Sharma A. Acute promyelocytic leukemia relapsing into acute myeloid leukemia-M2 with normal cytogenetics. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013;34(4):327. doi:10.4103/0971-5851.125261 PubMed PMID: 24604968.
10. Dimov ND, Medeiros LJ, Ravandi F, Bueso-Ramos CE. Acute promyelocytic leukemia at time of relapse commonly demonstrates cytogenetic evidence of clonal evolution and variability in blast immunophenotypic features. Am J Clin Pathol. Mart 2010;133(3):484-90. doi:10.1309/AJCPJ7K0AWMBHMAI PubMed PMID: 20154288.
11. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, vd. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood. 21 Kasım 2024;144(21):2169-73. doi:10.1182/BLOOD.2024025409 PubMed PMID: 39133932.

| TARİH | BCR1 NEGATİF | | |
|---|---|---|---|
| 15.11.2023 | | | |
| **TARİH** | **BCR2** | | |
| | **CN WT** | **CN FusionGene** | **NCN** |
| 15.11.2023 | 5416,212 | 17,388 | 0,00 |
| **TARİH** | **BCR3** | | |
| | **CN WT** | **CN FusionGene** | **NCN** |
| 15.11.2023 | 5416,212 | 0,896 | 0,00 |

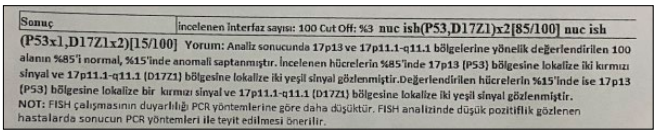
**Resim 1**



Lab No : KI-26/794
Numune Gönderim Tarihi: 20.04.2026
Numune Türü: Kemik İliği
Test Çalışma Yöntemi: Hastaya ait kemik iliği örneğinden hazırlanan kültürlerden elde edilen materyalle t(15;17)(q24;q21) PML/RARA probu kullanılarak FISH yöntemi uygulanmıştır.

| PROB ADI | SONUÇ / YORUM |
|---|---|
| t(15;17)(q24;q21) PML/RARA | Sonuç: nuc ish(PML,RARA)x2[200] |
| | Yorum: Analiz edilen 200 interfaz nükleusunda t(15;17)(q24;q21) sinyal paterni saptanmamış olup normal hibridizasyon paterni gözlenmiştir. |

**Resim 2**



Sonuç | İncelenen interfaz sayısı: 100 Cut Off: %3 **nuc ish(P53,D17Z1)x2[85/100] nuc ish (P53x1,D17Z1x2)[15/100]** **Yorum:** Analiz sonucunda 17p13 ve 17p11.1-q11.1 bölgelerine yönelik değerlendirilen 100 alanın %85'i normal, %15'inde anomali saptanmıştır. İncelenen hücrelerin %85'inde 17p13 (P53) bölgesine lokalize iki kırmızı sinyal ve 17p11.1-q11.1 (D17Z1) bölgesine lokalize iki yeşil sinyal gözlenmiştir.Değerlendirilen hücrelerin %15'inde ise 17p13 (P53) bölgesine lokalize bir kırmızı sinyal ve 17p11.1-q11.1 (D17Z1) bölgesine lokalize iki yeşil sinyal gözlenmiştir. **NOT:** FISH çalışmasının duyarlılığı PCR yöntemlerine göre daha düşüktür. FISH analizinde düşük pozitiflik gözlenen hastalarda sonucun PCR yöntemleri ile teyit edilmesi önerilir.

**Resim 3**

**Tablo 1.** APL Tanı Anındaki Akım Sitometri (2023)

| *Antijen* | *% Ekspresyon* |
|---|---|
| TdT | %0 |
| MPO | %76 |
| CD13 | %95 |
| CD33 | %100 |
| CD34 | %1 |
| cCD79a | %3 |
| sCD3 | %3 |
| cCD3 | %2 |
| CD65 | %99 |
| CD10 | %4 |
| CD4 | %79 |
| CD123 | %2 |
| CD7 | %1 |
| CD19 | %2 |
| HLA-DR | %1 |
| CD64 | %99 |
| CD14 | %1 |
| CD117 | %98 |
| CD11b | %2 |
| CD16 | %2 |
| CD56 | %2 |
| CD36 | %87 |
| CD99 | %99 |
| CD24 | %2 |
| CD15 | %1 |
| CD2 | %3 |
| CD25 | %1 |
| CD38 | %98 |
| CD45 | %100 |

**Tablo 2.** Relaps Akım Sitometri (2026)

| *Antijen* | *Durum* |
|---|---|
| CD34 | + |
| HLA-DR | + |
| CD33 | + |
| CD38 | + |
| CD4 | - |
| CD123 | - |
| CD19 | - |
| CD14 | - |

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-101** **Referans Numarası: 419**

### ERİŞKİN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ HASTALARINDA VEMURAFENİB İLİŞKİLİ PANKREATİT VE DÜŞÜK DOZ (2X480 MG) İLE BAŞARILI REMİSYON YÖNETİMİ: İKİ OLGU SUNUMU

**Cem Selim**[1], **Rafiye Çiftçiler**[1], **Hilal Nur Kotan**[1]

[1]*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd*

**Giriş ve Amaç:** BRAF V600E mutasyonu, erişkin Langerhans Hücreli Histiyositoz (LCH) patojenezinde kritik bir role sahiptir. BRAF inhibitörü olan vemurafenib, dirençli veya tutulumlu olgularda yüksek yanıt oranları sağlasa da toksisite profili yönetimi klinik bir meydan okumadır. Bu sunumda, standart doz vemurafenib (2x960 mg/gün) tedavisi altında pankreatit gelişen ve doz azaltımı (2x480 mg/gün) sonrası toksisite tekrarlamadan klinik ve metabolik remisyona giren iki erişkin LCH olgusu tartışılmaktadır.

**Olgu 1:** H.A. (64 Yaş, Kadın): Sağ mastoid kitle ön tanısıyla yapılan biyopsisinde CD1a (+), S100 (+) ve BRAF V600E (+) LCH doğrulanmıştır. Kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmamıştır. Tanı anı PET-BT'de bilateral mastoid kemikte yüksek FDG tutulumlu (Sağ SUVmax: 8.29, Sol SUVmax: 10.19) destrüktif lezyonlar izlenmiştir. Başlanan 2x960 mg vemurafenib tedavisinin 3. haftasında akut pankreatit tablosu gelişmiştir. Tedaviye ara verilip tablo geriledikten sonra vemurafenib 2x480 mg/gün dozunda yeniden başlanmıştır. Düşük doz altında takip edilen hastanın 8. ay kontrol PET-BT'sinde pankreatit atağı tekrarlamamış ve mastoid lezyonlarında belirgin regresyon (Sol SUVmax: 3.9) ile metabolik yanıt elde edilmiştir.

**Olgu 2:** K.K. (63 Yaş, Kadın)

**Tartışma ve Sonuç:** Vemurafenib, BRAF V600E pozitif erişkin LCH hastalarında güçlü bir terapötik seçenektir; ancak tam doz (2x960 mg) kullanımında pankreatit gibi ciddi gastrointestinal toksisiteler tetiklenebilir. Her iki olguda da 2x960 mg doz ile tetiklenen pankreatit tablosu, dozun %50 azaltılarak 2x480 mg/gün seviyesine çekilmesiyle tamamen kontrol altına alınmıştır. Bu iki olguluk seri, erişkin LCH'de vemurafenib ilişkili pankreatit yönetiminde doz azaltımının (2x480 mg) hem ilaç güvenliğini sağladığını hem de anti-tümöral/metabolik remisyon etkinliğini koruduğunu gösteriyor olabilir.

- Sol mandibula biyopsisinde CD1a (+) ve Langerin (+) diffüz pozitifliği ile LCH tanısı almıştır. Tanı anı PET-BT'de akciğer parankiminde nodüler/retiküler tutulum, C5 vertebra (SUVmax: 6.5) ve mandibula sol kesimde (SUVmax: 5.6) litik lezyonlar saptanmıştır. 2x960 mg vemurafenib başlanan hastada tedavinin ilk ayında klinik ve laboratuvar olarak doğrulanmış vemurafenibe bağlı akut pankreatit gelişmiştir. İlaç tatilini takiben doz 2x480 mg/gün düzeyine düşürülmüştür. Düşük doz re-stimülasyonu ile pankreatit nuksetmemiş; 5. ay kontrol PET-BT'de akciğer ve C5 vertebra lezyonlarında (SUVmax: 3.0) belirgin metabolik remisyon izlenmiştir

**Anahtar kelimeler:** Langerhans Cell Histiocytosis, Vemurafenib, Pancreatitis, Dose-Response Relationship, Drug

**Kaynaklar**

Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib in BRAF V600-mutated non-melanoma cancers: an open-label, multicentre, histology-independent, phase 2, basket study. Lancet Oncol. 2018;19(4):453-463.

Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging concepts in molecular pathogenesis and approaches to targeted therapy. Haematologica. 2017;102(2):247-245.

Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood Rev. 2022;56:100971.

Eder F, Eder I, Aulitzky WE, et al. Acute pancreatitis induced by vemurafenib: a case report and review of the literature. J Clin Oncol. 2013;31(27):e440-e442.

Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. BRAF kinase inhibitor vemurafenib in non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2015;373(8):726-736.

**Tablo 1.** Hasta vakalarının karşılaştırmalı özeti

| | *Olgu 1 (H.A., 64Y)* | *Olgu 2 (K.K., 63Y)* |
|---|---|---|
| Primer Tutulum | Bilateral Mastoid Kemik , servikal LAP (BRAF+) | Mandibula, C5 Vertebra, Akciğer (BRAF+) |
| Başlangıç Vemurafenib Dozu | 2 x 960 mg / gün | 2 x 960 mg / gün |
| Gelişen Toksisite | Akut Pankreatit | Akut Pankreatit |
| Modifiye Vemurafenib Dozu | 2 x 480 mg / gün | 2 x 480 mg / gün |
| Tedavi Yanıtı (PET-BT) | Belirgin Regresyon (SUVmax: 10.19 → 3.9) | Metabolik Remisyon (C5 SUVmax: 6.5 → 3.0) |
| Pankreatit Nüksü | Yok | Yok |

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-102** **Referans Numarası: 563**

## HEMATOLOJİK KANSERLERDE BİYOBANKALAMANIN TRANSLASYONEL ARAŞTIRMALARA KATKISI: ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ BİYOBANKA BİRİMİ

**Hüma Günay[1,2], Koray Yalçın[3], Cengiz Canpolat[3], Ant Uzay[4,5], Sema Aylan Gelen[3], Seda Aras Gürcan[3], Shahad Alamoudi[3], Gizem Önder[1,6], Alper Akkuş[1,7], Gülşah Şebnem Özköse İyigel[1,7], Sevan Gürün[1], Karen Telciyan[6,7], Eylül Aydın[6,7], Özlem Akgün Doğan[8,9], Yasemin Alanay[8,10], Özkan Özdemir[6,11], Özden Hatırnaz Ng[6,11]**

*[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Biyobanka Birimi, İstanbul, Türkiye*
*[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Programı, İstanbul, Türkiye*
*[3]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye*
*[4]Acıbadem Atakent Hastanesi, Hematoloji Ve Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul, Türkiye*
*[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye*
*[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Programı, İstanbul, Türkiye*
*[8]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[9]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye*
*[10]Acıbadem Maslak Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye*
*[11]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Biyobankalar, hematolojik malignitelerde hastalık biyolojisi, genetik yatkınlık, klonal heterojenite, tedavi direnci ve relaps mekanizmalarının araştırılmasına olanak sağlayan birimlerdir. Biyobankalama süreçlerinde örnek kalitesi, izlenebilirlik ve süreç standardizasyonunun sağlanması ISO 20387:2018 standardının temel bileşenleri arasında yer alırken; örneklerle ilişkili verilerin bulunabilir, erişilebilir, birlikte çalışabilir ve yeniden kullanılabilir olması FAIR veri ilkeleri doğrultusunda sürdürülebilir bilimsel araştırma açısından önem taşımaktadır (1,2).

Bu çerçevede biyobankalar, yalnızca biyolojik materyalin depolandığı merkezler değil, klinik bulgular ile moleküler verilerin birleştiği ve araştırma çıktılarının klinik uygulamaya aktarılmasını sağlayan translasyonel araştırma altyapılarıdır. Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi (ACU-Biyobanka) (https://www.acibadem.edu.tr/biyobanka/biyobanka), hematolojik malignitelere ait biyolojik örneklerin standartlaştırılmış koşullarda işlenmesi, saklanması ve klinik verilerle bütünleştirilmesi ile translasyonel hematoloji araştırmalarına altyapı sağlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** ACU-Biyobanka bünyesinde hematolojik malignite tanılı olgulardan, bilgilendirilmiş onam ve etik kurul süreçleri doğrultusunda elde edilen kan, kemik iliği, ağız içi sürüntü, kıl kökü ve tümör dokusu örnekleri; tanı, takip ve relaps dönemlerinde biyobankalanır. Örnekler materyal türüne göre işlenir; DNA, RNA, protein ve canlı hücre materyalleri uygun koşullarda saklanarak ilişkili klinik verilerle birlikte kısa veya uzun okumalı DNA ve/veya RNA dizileme çalışmaları, ölçülebilir kalıntı hastalık çalışmaları, tek hücre dizileme çalışmaları, moleküler biyobelirteç çalışmaları gibi takip eden translasyonel araştırmalarda kullanılmak üzere arşivlenir.

**Bulgular:** Ağustos 2026 itibarıyla, ACU-BB'de hematolojik malignite tanılı 160 benzersiz çocukluk çağı ya da erişkin hastaya ait biyolojik örnekler, 164 biyobanka kaydıyla arşivlenmiştir. Tanı dağılımında AML (n=58), alt tipi belirtilmemiş ALL (n=32), B-ALL (n=26), T-ALL (n=5), Hodgkin lenfoma (n=9) ve Non-Hodgkin B-hücreli lenfoma (n=3) olguları mevcutken; JMML, konjenital lösemi, Waldenström makroglobulinemisi, MDS, Burkitt lenfoma ve T-lenfoblastik lenfoma gibi daha nadir hematolojik maligniteler de yer almaktadır. Klinik kayıtların değerlendirilmesinde relaps (n=14) ve refrakter hastalık (n=12) olguları saptanmış, ayrıca 4 hastada ekstramedüller relaps (EMR) gözlenmiştir. Biyobankalanan örnekler; çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında genetik yatkınlığın araştırılması, AML'de klinik heterojenitenin ileri omik teknolojilerle karakterizasyonu, çocukluk çağı ALL'de ekstramedüller relapsın moleküler mekanizmalarının incelenmesi ve AML'de ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) dijital PCR ile değerlendirilmesi olmak üzere dört translasyonel araştırma projesine kaynak oluşturmaktadır. Bugüne kadar üç bilimsel yayın elde edilmiş olup, devam eden projelerle biyobanka kaynaklı bilimsel çıktıların artırılması hedeflenmektedir.

**Sonuç:** Hematolojik malignitelere ait örneklerin klinik verilerle birlikte biyobankalanması, hastalık biyolojisi, relaps ve tedavi direncinin araştırılmasına sürdürülebilir bir altyapı sağlamaktadır. ACU-Biyobanka, biyobankalamanın translasyonel hematoloji araştırmalarını ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını destekleyen önemli bir kaynak olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Biyobanka, Hematolojik Malignite, Lösemi, Lenfoma Translasyonel Araştırma, Relaps, Omik Teknolojiler

**Kaynaklar**

Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, ve ark. Bilimsel veri yönetimi ve paylaşımı için FAIR rehber ilkeleri. Scientific Data. 2016;3:160018.

Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO). ISO 20387:2018 Biyoteknoloji — Biyobankalama — Biyobankalama için genel gereklilikler. Cenevre: ISO; 2018.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-103** **Referans Numarası: 315**

## TEK KİTLE İKİ BİYOLOJİ: PULMONER MALT LENFOMA VE AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU

**Tahacan Aydın[1], Özkan Kaya[1], Furkan Aknar[2], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Bengü Çobanoğlu Şimşek[2], Pınar Tığlıoğlu[1,3], Erman Öztürk[1,3]**

*[1]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları-hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
*[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
*[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Pulmoner mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, primer pulmoner lenfomaların en sık alt tipi olup indolen bir seyir gösterir. MALT lenfoma tanılı hastalarda ikinci primer malignite riski, primer akciğer kanseri başta olmak üzere, genel popülasyona kıyasla anlamlı ölçüde artmıştır [1]. Pulmoner MALT lenfoma tanısıyla tedavi edilen bir olgu ile, yapılan ikinci biyopsi sonunda ek olarak saptanan akciğer karsinomu tablosu sunularak re-biyopsinin tanısal değerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Olgu:** 64 yaşında, 50 paket/yıl sigara, KOAH, hipertansiyon ve laküner enfarkt öyküsü bulunan erkek hasta, üç yıldır süregelen aralıklı öksürük ve yeni gelişen kilo kaybı yakınmasıyla başvurdu. Toraks bilgisayar tomografisinde (BT) sağ akciğerin büyük kısmını dolduran ve plevra invazyonu gösteren 109×106 mm boyutlu kitle saptandı; 18F-FDG PET/BT' de lezyonun santrali nekrotik görülürken, SUVmax'ı 13,63 olarak değerlendirildi. Ek olarak hafif düzeyde FDG tutan paratrakeal lenfadenopati dikkati çekti. Kitleden alınan tru-cut biyopside, CD20 ve BCL2 pozitif, CD10/CD5/Cyclin D1/CD23/BCL6 negatif, Ki-67 %2-3 saptanan monoton küçük lenfoid hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim 1). Bu bulgularla Evre II-E pulmoner MALT lenfoma tanısını alan hastaya dört kür rituksimab-bendamustin tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası görülen 18F-FDG PET/BT'de kitle 100×833 mm'ye gerilemiş (SUVmaks 14,6→13) olmakla birlikte, kitlenin süperior komşuluğunda artmış FDG tutulumu gösteren konsolide alanlar ve buzlu cam dansiteleri izlendi; paratrakeal LAP boyut ve metabolizma açısından stabildi. Tedavi sonrası istenilen yanıtın alınamaması ve klinik olarak şikayetlerinin devam etmesi üzerine, ikinci sıra tedaviye geçilmeden önce aynı pulmoner kitleden girişimsel radyoloji eşliğinde re-biyopsi yapıldı. Yapılan histopatolojik incelemede p40 pozitif; TTF-1 negatif küçük hücreli dışı skuamöz hücreli akciğer karsinom (AC SCC) tanısı konuldu (Resim 2). PD-L1 (22C3 klon) TPS <%1 olarak raporlandı. Kontrol toraks BT' de kitlenin 165×70 mm boyutlarına ulaştığı izlendi; tümör çapı nedeniyle T4 olarak değerlendirildi. Tıbbi onkoloji ile multidisipliner değerlendirme neticesinde cT4N2M0 Evre IIIB AC SCC tanısı ile hastaya sistemik karboplatin + paklitaksel kemoterapisi başlandı. Tedavinin ikinci siklusunda pnömosepsis sonrası solunum yetmezliği gelişen hasta kaybedildi.

**Tartışma:** MALT lenfomalarda, primer akciğer kanseri başta olmak üzere ikinci primer malignite riski, tanı anı ve sonraki altı ayda normal popülasyona göre anlamlı oranda artmıştır [1]. Bu sebeple indolen lenfomalarda tedaviye beklenen yanıtın alınamaması durumunda, doğrudan "refrakter" olarak etiketlemek yerine, hedefe yönelik re-biyopsi ile alternatif ayırıcı tanıları (ikinci primer malignite, enfeksiyon, inflamasyon) dışlanması önceliklendirilmelidir. Sunulan olguda da ikinci bir primer malignitenin ortaya konmasının ardından, her iki biyopsi materyaline ait histopatolojik kesitler ve immünohistokimyasal boyamalar yeniden gözden geçirilmesi sonucunda; MALT lenfoma ve akciğer SCC tanıları birbirinden bağımsız olarak yeniden doğrulanmıştır. Sınırlı bölgeden alınan tru-cut biyopsiler, özellikle masif ve heterojen karaktere sahip kitlelerin tamamını temsil etmeyebileceğinden; ek tanıların atlanmasına sebebiyet verebilir. Bu durumda

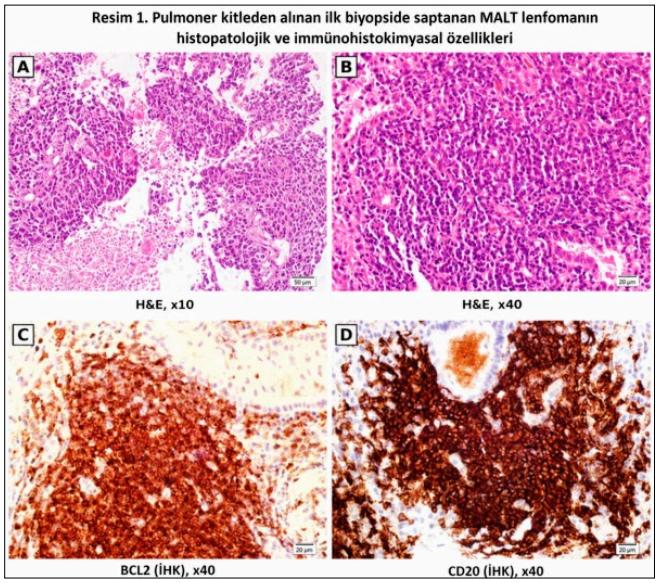
vakada ilk başvuruda SCC var olmasına rağmen örneklenemediği için tanının gözden kaçırılma ihtimalini olası kılmaktadır. Lenfoma vakalarında senkron solid tümörlerin tanı zamanlaması prognoz açısından belirleyici olabilmekte; tedavi öncesi veya sırasında saptanan ikinci primer malignitelerin erken tanınması yönetim stratejisini doğrudan etkilemektedir [2].

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: MALT lenfoma; akciğer skuamöz hücreli karsinom; ikinci primer malignite; re-biyopsi

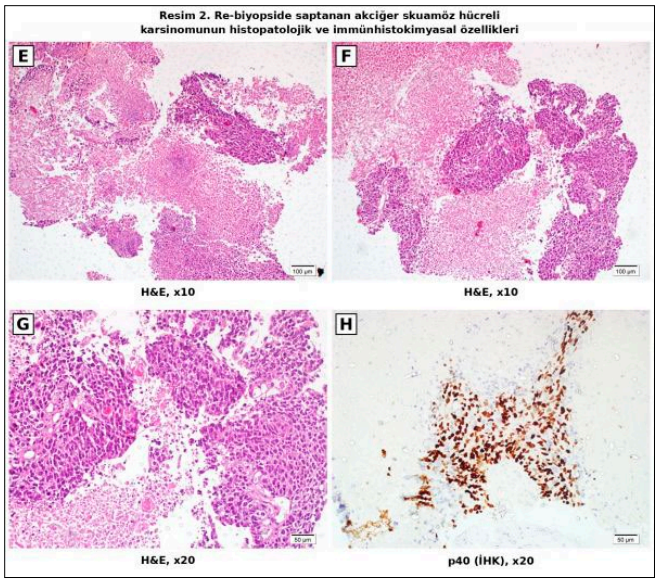
**Kaynaklar**

1. Timilsina S, Damato A, Budhathoki N, Grossbard ML, Braunstein M. Characterization of second primary malignancies in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a SEER database interrogation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(2):76-81.

2. Gao H, Wang X, Lai Y, Zhang C, Mi L, Ji X, et al. Different situations of identifying second primary malignant tumors in lymphoma patients with synchronous solid tumors. Cancer Med. 2023;12(9):10634-10643.




**Resim 1.** AC MALT Lenfoma




**Resim 2.** AC SCC

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**P-104** **Referans Numarası: 583**

## RESTRİKTİF/LİBERAL TRANSFÜZYON STRATEJİLERİ HAKKINDA HEKİMLERİN GENEL BİLGİ VE PRATİK YAKLAŞIMININ BELİRLENEBİLMESİ, ANKET ÇALIŞMASI

Bahar Sevgili[1], Dilek Gürlek Gökçebay[2], Başak Adaklı Aksoy[3], Selim Sayın[4], Defne Ay Tuncel[5], İbrahim Eker[6]

[1]İskenderun Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji B.d.
[3]Medicalpark İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji B.d.
[4]S.b.ü. Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.d.
[5]Adana Şehir Ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji B.d.
[6]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Hematoloji B.d.

**Giriş:** Hasta kan yönetimi programı kapsamında kan ürünlerinin efektif kullanılabilmesi için çalışmalar yürütülmektedir. Yakın zamanda özellikle eritrosit süspansiyonu kullanımı için standart hemoglobin hedefine bağlı kalmak yerine hemodinamik stabilite, ek hastalıklar ve klinik durumlara göre hedef hemoglobin hedefinin revize edilebileceğine dair çalışmalar paylaşılmıştır. Buna göre liberal strateji (Hastanın hemoglobin (Hb) seviyesi henüz kritik seviyelere düşmeden, genellikle 9.0 - 10.0 g/dL (veya hematokrit <%30) eşik değerinin altına indiğinde eritrosit transfüzyonu uygulanması) ve restriktif strateji (klinik durumu ve organ perfüzyonu stabil tutabilecek en düşük hb hedefinin bireyselleştirilerek uygulanması) tanımları pratiğimize girmiştir. Hekimlerin özellikle ES kullanımı tercihleri ise muhtelif nedenlerle farklılık göstermektedir. Restriktif veya liberal transfüzyon strateji tercihlerine yönelik ise özgül bir çalışma ülkemiz koşullarında bulunmamaktadır. Anket çalışmamızın amacı; klinisyenlerin restriktif ve liberal transfüzyon stratejilerine yönelik farkındalığı ve meslektaşlarımızın bu konudaki yaklaşımını değerlendirmektir. Bu sunumda kısa zaman içinde topladığımız ön sonuçları paylaşmayı planladık.

**Materyal-Metod:** Erişkin hasta takip eden hekimler araştırma evreni olarak planlandı. Katılımcılar dört branş grubunda sınıflandırıldı. Dahili Bilimler (Dahiliye, Nefroloji, Onkoloji, Nöroloji, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları vb.), Cerrahi Bilimler (Genel Cerrahi, Ortopedi, Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi, Kulak Burun Boğaz vb.), Hematoloji, Acil Tıp, Yoğun Bakım, Anestezi (acil serviste hasta takibine katılan ve yukarıdaki gruplara girmeyen branşlar) Anket 2si ortak, 4ü branşa spesifik olmak üzere toplam 6 bölümde toplam 45 teorik ve klinik pratik soru olarak yapılandırıldı. Restriktif ve liberal strateji üzerine genel bilgiler, kritik hastalarda hemoglobin eşik değer tercihi, preoperatif anemi saptanan olgularda yaklaşım üzerine, farklı senaryolar ile ilgili restriktif ya da liberal strateji tercihi, hedef hemoglobin hedefi tercihi üzerine çoktan seçmeli sorular soruldu. . Likert maddelerinde 4-5 puan "katılıyorum", 1-2 puan "katılmıyorum" kabul edilmiş, baskın yönün oranı ≥%65 olduğunda konsensüs olarak kabul edildi.

**Sonuçlar:** 10.08–04.09.2026 arasında 50 hekimin katılım verileri paylaşıldı. Demografik veriler Tablo 1de sunuldu.; örneklemin %42'sini Hematoloji hekimlerinden oluşmaktaydı Restriktif stratejinin ilkesine ("Hedef Hb 7-8 + en az ürün") %96 katılım ile en güçlü konsensüs görüldü. Yoğun bakımda stabil hastada hedef Hb'yi 11-12'ye çıkarmama konusunda da net görüş birliğine ulaşıldı (%78). Ancak "kritik/stabil olmayan hasta" temalı sorularda tutarsız bir örüntü gözlenmiştir: stabil olmayan kardiyovasküler hastada liberal stratejinin mortalite faydasına güçlü katılım varken (%77), aynı hasta grubunda restriktif stratejinin komplikasyon azaltma yoluyla mortalite faydasına katılımın daha zayıf olduğu izlendi. (%51 katılıyor/%32 katılmıyor); acil serviste kronik Hb<9 olan komorbid hastalığı olma durumunda konsültasyon kararı ise neredeyse eşit dağılım gözlendi. (%48/%44). Hematoloji alt grubu, genel örneklemden farklı olarak restriktif ilkelerin sınırlarına ve güncel kanıta (Cochrane bulgusu, %80) daha yüksek oranda katılım saptandı. Buna karşın katılımcıların yalnızca %36'sının formal eğitim almış ve %24'ünün karar destek sistemi kullandığı görüldü.

**Tartışma:** Mevcut ön sonuçlarda, restriktif stratejinin genel ilkelerine katılım oranı yüksek görülmüştür. Buna karşın kritik/stabil olmayan hastalarda hekimler arası görüş ayrılığı dikkat çekmiştir. Karar destek sistemi kullanım oranlarının ve hasta kan yönetimi eğitim alım oranlarının düşük olması, restriktif ve liberal strateji konusunda farkındalık çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş hekim katılımı ile daha sağlıklı sonuçlara ihtiyaç söz konusudur.

Anket link: https://docs.google.com/forms/d/1LwL0uAknSRuG4aTwB7OOJ5-90gcx3ucA5dTcgB66ilw/edit

**Anahtar kelimeler:** anemi, restriktif strateji, liberal strateji

**Kaynaklar**

Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Fergusson DA, Pagano MB, Roubinian NH, Turgeon AF, Valentine S, Trivella M, Dorée C, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2025 Oct 20;10(10):CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub6. PMID: 41114449; PMCID: PMC12536581.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2020). Hasta kan yönetimi rehberi: Modül 1 – Kritik kanama / masif transfüzyon. https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/44846/0/1-hasta-kan-yonetimi-rehberi-modul-1---kritik-kanama-masif-transfuzyonpdf.pdf

**Tablo 1.**

| Değişken | Kategori | n | % |
|---|---|---|---|
| **BÖLÜM 1 — GENEL BİLGİLER** | | | |
| Branşta çalışma süresi (uzmanlık öğrenimi dahil) | 4-8 yıl | 20 | 40,0% |
| | >12 yıl | 17 | 34,0% |
| | 8-12 yıl | 9 | 18,0% |
| | <4 yıl | 4 | 8,0% |
| Çalışılan kurum | Devlet hastanesi | 22 | 44,0% |
| | Kamu üniversite hastanesi | 12 | 24,0% |
| | Şehir hastanesi | 6 | 12,0% |
| | Eğitim araştırma hastanesi | 5 | 10,0% |
| | Özel hastane (eğitim kliniği olmayan) | 3 | 6,0% |
| | Özel/Vakıf üniversite hastanesi | 2 | 4,0% |
| Aylık yatan/ayaktan hasta sayısı | 601-1200 | 24 | 48,0% |
| | <600 | 11 | 22,0% |
| | >1801 | 8 | 16,0% |
| | 1201-1800 | 7 | 14,0% |
| Yıllık transfüzyon gereksinimi tespit edilen hasta sayısı | <50 | 14 | 28,0% |
| | 51-100 | 10 | 20,0% |
| | 101-150 | 10 | 20,0% |
| | >300 | 9 | 18,0% |
| | 151-200 | 4 | 8,0% |
| | 201-300 | 3 | 6,0% |
| Kurumda süreli bölge kan bankası mevcudiyeti | Evet | 32 | 64,0% |
| | Hayır | 16 | 32,0% |
| | Bilmiyorum / emin değilim | 1 | 2,0% |
| | Belirtilmemiş | 1 | 2,0% |
| Kan ürünü bulmakta güçlük çekilen hasta sayısı (aylık) | <5 | 33 | 66,0% |
| | 6-10 | 13 | 26,0% |
| | >30 | 2 | 4,0% |
| | 11-15 | 2 | 4,0% |
| Kan ürünü bulmada yaşanan güçlükler (çoklu seçim) | Stok yetersizliği | 32 | 64,0% |
| | Lojistik nedenler (kan uzaktan/az/sınırlı gün geliyor) | 17 | 34,0% |
| | Cross match uygun kan bulamama | 17 | 34,0% |
| | Kan grubu tayininde güçlük | 6 | 12,0% |
| | Diğer (serbest metin) | 1 | 2,0% |
| | Yok / güçlük yaşamıyor | 1 | 2,0% |
| Branş | Hematoloji | 21 | 42,0% |
| | Dahili Bilimler | 14 | 28,0% |
| | Cerrahi Bilimler | 8 | 16,0% |
| | Acil Tıp / Yoğun Bakım / Anestezi | 7 | 14,0% |
| **BÖLÜM 6 — EĞİTİM VE KARAR DESTEK SİSTEMİ** | | | |
| Kan ürünü yönetimi / kısıtlayıcı-liberal transfüzyon konusunda formal eğitim öyküsü | Hayır | 32 | 64,0% |
| | Evet, ama sertifikalı program almadım | 7 | 14,0% |
| | Evet: >12 ay önce | 6 | 12,0% |
| | Evet: son 12 ay içinde | 5 | 10,0% |
| Kan ürünü isterken 'karar destek sistemi' uygulaması kullanımı | Hayır | 37 | 74,0% |
| | Evet | 12 | 24,0% |
| | Belirsiz yanıt ("olur") | 1 | 2,0% |

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-105** **Referans Numarası: 194**

## İLERİ YAŞ RELAPS KLASİK HODGKİN LENFOMADA DÜŞÜK DOZ NİVOLUMAB İLE TAMA YAKIN METABOLİK YANIT: OLGU SUNUMU

Günel Musayeva[1], Umut Yılmaz[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji

**Özet:** Klasik Hodgkin Lenfomada (KHL) PD-1 inhibitörleri relaps veya refrakter hastalıkta etkinliği kanıtlanmış tedavilerdir. Bununla birlikte ileri yaş ve frajil hastalarda standart dozun belirgin şekilde altında uygulanan nivolumab tedavisine ilişkin klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Bu olgu sunumunda, 88 yaşında, hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsü bulunan relaps klasik Hodgkin lenfomalı bir hastada düşük doz nivolumab ile elde edilen başarılı tedavi yanıtı sunulmaktadır.

**Giriş:** Klasik Hodgkin Lenfoma, modern tedavi yaklaşımları sayesinde yüksek kür oranlarına ulaşılabilen bir lenfomadır. Bununla birlikte ileri yaş hastalarda sonuçlar daha kötüdür ve tedavi ilişkili toksisiteler önemli bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle 75-80 yaş üzerindeki, komorbid ve frajil hastalarda standart çok ajanlı kemoterapilerin uygulanması güçleşmektedir. Yaşlı hastalarda brentuksimab vedotin temelli daha az yoğun yaklaşımların araştırılması bu nedenle önem kazanmıştır. (1) Brentuksimab vedotin bazlı tedaviler bu hasta grubunda sık kullanılmakla birlikte hastalık progresyonu gelişebilmektedir. PD-1 inhibitörleri etkin tedavi seçenekleri arasında yer alsa da standart dozların altında uygulanan Nivolumab ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

**Olgu Sunumu:** Seksen sekiz yaşında erkek hasta, Ocak 2025'te evre 3 klasik Hodgkin Lenfoma tanısı aldı. Özgeçmişinde hipertansiyon ve tip 2 diyabetes melittus mevcuttu. Tanı anındaki PET/BT'de diyaframın her iki tarafında çok sayıda hipermetabolik lenf nodu izlendi ve en yüksek SUVmax 14 olarak ölçüldü (Şekil 1). İleri yaş ve frajil klinik durumu nedeniyle ilk basamak tedavi olarak brentuksimab vedotin ve bendamustin kombinasyonu başlandı. Dört kür sonrasında yapılan ara PET/BT değerlendirmesinde tama yakın metabolik yanıt elde edildi.(şekil 2) Tedavi toplam altı küre tamamlanarak sonlandırıldı. Tedavinin tamamlanmasından yaklaşık üç ay sonra yapılan kontrol PET/BT incelemesinde yeni gelişen hipermetabolik lenf nodları saptandı ve hastalık progresyonu olarak değerlendirildi (Şekil 3). İleri yaş ve performans durumu göz önünde bulundurularak, aynı zamanda ülkemizde geri ödeme koşulları sağlanamadığından hastaya standart doz yerine düşük doz nivolumab (40 mg intravenöz, iki haftada bir) tedavisi başlandı. Sekiz kür sonunda yapılan PET/BT değerlendirmesinde tama yakın metabolik yanıt elde edildi. (şekil 4) Tedavi iyi tolere edildi ve immün ilişkili ciddi advers olay gözlenmedi. Hasta halen tedavisine devam etmektedir. Güncel değerlendirmede aktif yakınması bulunmamakta ve klinik durumu stabildir.

**Tartışma:** Bu olgunun dikkat çekici yönü, 88 yaşında ve frajil bir KHL hastasında BV-bendamustin sonrasında gelişen erken progresyona rağmen düşük doz nivolumab ile belirgin ve sürdürülebilir metabolik yanıt elde edilmiş olmasıdır. Yaşlı hastalarda konvansiyonel kemoterapi daha yüksek toksisite ile ilişkilidir. Nitekim yaşlı KHL hastalarında BV+ bendamustin kombinasyonunu değerlendiren faz 2 çalışmada yüksek yanıt oranları elde edilmesine rağmen ciddi advers olayların sık görülmesi nedeniyle bendamustin kolu erken sonlandırılmıştır. (1) Bizim hastamızda da BV-bendamustin ile başlangıçta beligin metabolik yanıt elde edilmesine rağmen tedavi tamalandıktan kısa süre sonra progresyon gelişmiştir. Bu durum,ileri yaş KHL'de yalnızca yanıt elde edilmesinin değil, yanıtın sürdürülebilirliği ve tedavi toksisitesinin de kritik olduğunu göstermektedir.

PD-1 inhibitörü nivolumab, relaps/refrakter KHL'de yüksek yanıt oranları sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. CheckMate 205 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında nivolumab ile 243 hastada objektif yanıt oranı %71,2, tam yanıt oranı %21,4, medyan progresyonsuz sağkalım 15,1 ay olarak bildirilmiştir. (2)

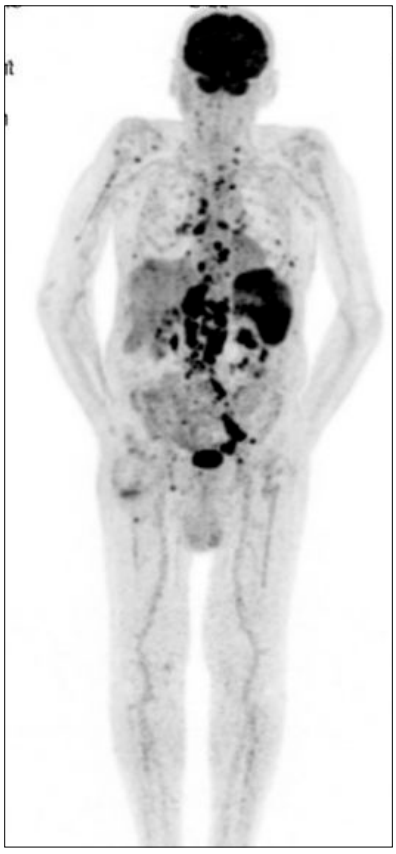
Standart nivolumab dozları günümüzde 240mg iki haftada bir veya 480 mg dört haftada bir şeklindedir. Bununla birlikte, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler PD-1 reseptör blokajının daha düşük dozlarda da sağlanabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda özellikle dikkat çekici çalışma, 40 mg nivolumabın iki haftada bir uygulandığı faz 2 çalışmadır. Otuz relaps/refrakter KHL hastasının dahil edildiği bu çalışmada objektif yanıt oranı %70, tam yanıt oranı %43,3 ve medyan progresyonsuz sağkalım 18,4 ay olarak bildirilmiştir (3). Yakın zamanda yayımlanan retrospektif bir çalışmada 40 mg nivolumab iki haftada bir ile standart 3 mg/kg dozunun relaps/refrakter KHL'deki etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışma,düşük doz yaklaşımın klinik olarak anlamlı aktivitesini destekleyen güncel gerçek yaşam verisi sağlamaktadır (4). Dolayısıyla mevcut olgu literatürdeki 40 mg nivolumab çalışmalarını desteklemekle birlikte, farklı bir klinik grubu temsil etmektedir: 88 yaşında, frajil ve komorbid bir hasta.

**Sonuç:** Bu olgu, relaps klasik Hodgkin lenfomalı 88 yaşında frajil bir hastada düşük doz nivolumabın uzun süreli uygulanmasının etkili ve iyi tolere edilebileceğini göstermektedir. Düşük doz PD-1 inhibitörü kullanımının özellikle ileri yaş ve standart tedaviye/otolog kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda değerlendirilmesine yönelik daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

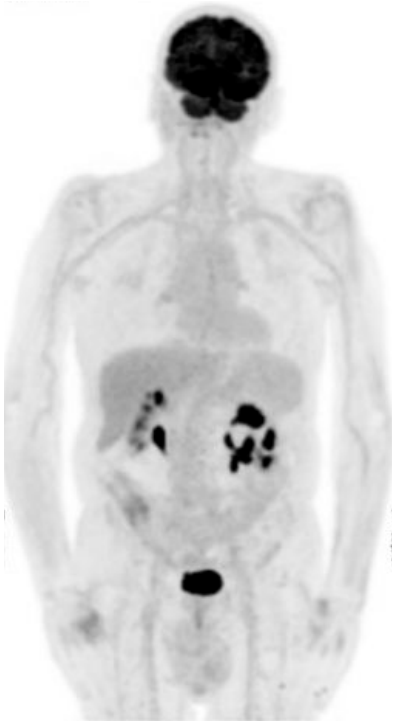
**Anahtar kelimeler:** klasik hodgkin lenfoma, nivolumab, ileri yaş, frajilte, relaps

**Kaynaklar**

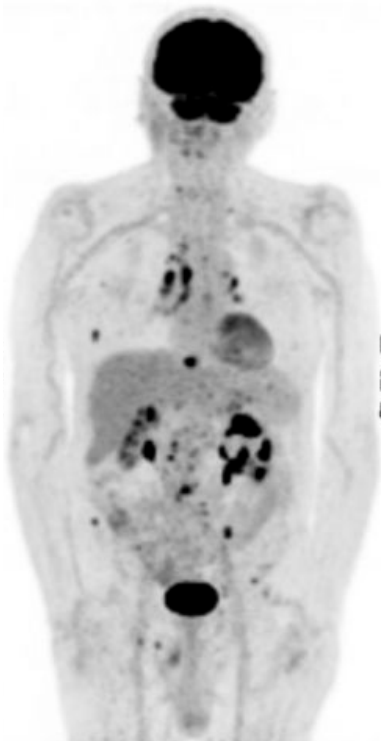
1. Forero-Torres A, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126:2798–2804.
2. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Nivolumab for the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2023 Aug5;7(20):6266-6274.
3. Chen R, et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40 mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020.
4. Efficacy of Standard-Dose Versus Low-Dose Nivolumab in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma—A Retrospective Analysis. JCO Global Oncology. 2026. DOI: 10.1200/GO-25-00424.



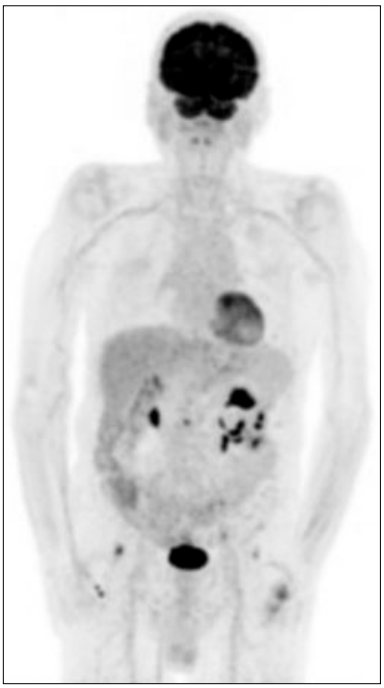
**Şekil 1.** Tanı anındaki PET-CT görüntüsü



**Şekil 2.** 4 Kurs BV-bendamustin sonrası PET-CT



**Şekil 3.** BV-bendamustin tedavisi bittikten 3 ay sonraki



**Şekil 4.** 8 Kurs nivolumab 40 mg sonrası PET-BT

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-106** **Referans Numarası: 363**

## SEKONDER POLİSİTEMİ HASTALARINDA SEMPTOM YÜKÜNÜN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

**Yasemin Özgür[1], Tahir Alper Cinli[2], Haydar Zengin[3], Nevra Karademir[4], Öznur Aydın[1], Ergin Turgut[3], İsmet Kızılkaya[3]**

*[1]Samsun Üniversitesi, Samsun Şehir Hastanesi, Hematoloji*
*[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji*
*[3]Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*
*[4]Ege Üniversitesi, Hematoloji*

**Amaç:** Sekonder polisitemili hastalarda hastalıkla ilişkili semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği – Kısa Formu.WHOQOL-BREF fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel yaşam kalitesi alanlarının bağımsız belirleyicilerini ortaya koymak.

**Materyal ve Metod:** Şubat–Mayıs 2025 tarihleri arasında hematoloji polikliniğinde yürütülen anket çalışmasına, 18 yaş üzerinde sekonder polisitemisi olan 415 hasta dahil edildi. Katılımcıların yaşam kalitesi WHOQOL-BREF Türkçe versiyonu ile değerlendirildi. Polisitemiye ilişkin semptomlar yapılandırılmış bir form kullanılarak sorgulandı. WHOQOL-BREF fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel alan skorları 0–100 arasında hesaplandı. Semptomlar ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiler önce univariate, ardından bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla multivariate lineer regresyon analiziyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 415 sekonder polisitemi hastası dahil edildi. Katılımcıların ortalama yaşı 36,7 ± 12,5 yıl olup, %94,2'si erkekti. Hastaların %53,8'i aktif sigara kullanıcısıydı ve %29,6'sında en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen semptomlar halsizlik/yorgunluk (%60,8), baş ağrısı (%54,5), hafıza bozukluğu (%38,9), terleme (%35,2), nefes darlığı (%31,0), baş dönmesi (%29,9), tinnitus (%29,4), kaşıntı (%27,2) ve eritromelalji (%25,1) olarak saptandı.

Univariate analizlerde birçok polisitemi semptomunun genel yaşam ve sağlık algısı ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü. Multivariate lineer regresyon analizinde ise halsizlik/yorgunluk ve eritromelalji, genel yaşam ve sağlık algısının bağımsız negatif belirleyicileri olarak kaldı. Halsizlik/yorgunluk genel yaşam ve sağlık algısı skorunda 0,68 puanlık, eritromelalji ise 0,77 puanlık azalma ile ilişkiliydi. Sigara kullanımı ve artmış semptom şiddeti de daha düşük genel yaşam ve sağlık algısı ile ilişkili bulunurken, flebotomi sonrası bildirilen semptom rahatlaması ile genel yaşam ve sağlık algısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. WHOQOL-BREF alt alanları değerlendirildiğinde, fiziksel sağlık skorunun bağımsız belirleyicileri halsizlik/yorgunluk, eritromelalji ve konsantrasyon bozukluğu idi. Psikolojik sağlık alanında iştahsızlık, halsizlik/yorgunluk, eritromelalji ve konsantrasyon bozukluğu bağımsız olarak daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulundu. En belirgin azalmalar konsantrasyon bozukluğu ve iştahsızlık varlığında gözlendi. Çevresel sağlık alanında ise göğüs ağrısı, eritromelalji ve halsizlik/yorgunluk daha düşük skorlarla bağımsız olarak ilişkiliydi. Sosyal sağlık alanı için anlamlı bağımsız bir semptom belirleyicisi saptanmadı. WHOQOL-BREF ölçeğinin fiziksel, psikolojik ve çevresel alanlarında iyi düzeyde iç tutarlılık gösterdiği belirlendi.

**Sonuç:** Sekonder polisitemide yaşam kalitesini belirleyen temel klinik yük, yalnızca eritrositozun derecesi değil; hastanın günlük yaşamını etkileyen semptomların bütünüdür. Bu nedenle tedavi ve izlem hedefleri laboratuvar parametrelerinin yanı sıra semptom kontrolü ve yaşam kalitesini de içermelidir.

**Anahtar kelimeler:** Sekonder polisitemi, yaşam kalitesi, WHOQOL-BREF

**Kaynaklar**

Mesa R, Boccia RV, Grunwald MR, Oh ST, Colucci P, Paranagama D, Parasuraman S, Stein BL. Patient-Reported Outcomes Data From REVEAL at the Time of Enrollment (Baseline): A Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Sep;18(9):590-596. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.020. Epub 2018 May 28. PMID: 30122202; PMCID: PMC8148983.

Doğan EE, Keklik Karadağ F, Aydin D, Demirel N, Sağlam S, Davulcu EA, Turan Erkek E, Eren R, Akad Soyer N, Şahin F, Saydam G. The assessment of health-related quality of life in patients with polycythemia vera. Medicine (Baltimore). 2024 Jul 26;103(30):e38814. doi: 10.1097/MD.0000000000038814. PMID: 39058813; PMCID: PMC11272223.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-107** **Referans Numarası: 590**

## DÖRT TEDAVİ HATTINA DİRENÇLİ KEMİK TUTULUMLU DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA GLOFİTAMAB İLE ELDE EDİLEN BELİRGİN KLİNİK YANIT: BİR OLGU SUNUMU

**Haldun Öner[1], İlknur Zeynep Acartürk[1], Mehmet Sönmez[1]**

*[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye*

**Giriş:** İki veya daha fazla basamak tedaviye dirençli diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) prognoz kötüdür ve standart kemoimmünoterapilere yanıtsız kemik tutulumu, hem hastalık kontrolü hem de semptom yönetimi açısından ayrı bir zorluk oluşturur. Glofitamab, obinutuzumab premedikasyonu ile uygulanan, CD20×CD3 hedefli T-hücre redirekte edici bir bispesifik antikordur; pivotal faz 1/2 çalışmasında ağır ön tedavili R/R DBBHL'de %39 tam yanıt oranı bildirilmiştir. Bu olguda, dört ayrı tedavi hattına (kemoimmünoterapi + radyoterapi dahil) dirençli bir iliak kemik lezyonunda glofitamab ile elde edilen çarpıcı klinik yanıtı sunuyoruz.

**Olgu:** 76 yaşında, hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan erkek hasta, sol gluteal bölgede kistik-heterojen kitleden yapılan tru-cut biyopside yüksek dereceli B hücreli lenfoma infiltrasyonu saptandı (CD20+, BCL2+, BCL6 fokal zayıf+, CD10 fokal+, CD30 fokal+, MUM-1–, Ki-67 %70-80; DBBHL ile uyumlu). Bazal PET/BT'de sol iliak kemik posteriorunda sakrum ve gluteal-iliakus-internal obturatuar kas planlarına uzanan destrüktif litik-ekspansil kitlesel lezyon (68×43 mm, SUVmaks 27,25) izlendi.

**Hasta sırasıyla dört tedavi hattı aldı:** (1) 6 kür R-CHOP + sol iliak kemiğe konsolidasyon RT — kısmi metabolik gerileme (SUVmaks 19,68) izlenmekle birlikte Deauville skor 5 persiste etti; (2) 1 kür R-Benda; (3) 1 kür R-EPOCH; (4) 2 kür R-DHAP — kontrol PET'te SUVmaks 13,93'e gerilemesine rağmen Deauville skor 5 sürdü. Dört hatlık yoğun tedaviye rağmen kemik lezyonu ile ilişkili semptomlarda klinik olarak anlamlı bir düzelme sağlanamadı.

Bu noktada glofitamab monoterapisine geçildi. Step-up dozlamanın 10 mg basamağında Grade 2 sitokin salınım sendromu (CRS) gelişti; deksametazon ile başarıyla tedavi edildi ve glofitamab kesintisiz sürdürüldü. Beşinci kür sonunda hastanın önceki dört tedavi hattı boyunca sebat eden ağrısı tamamen geriledi ve analjezik ihtiyacı ortadan kalktı. Yanıt değerlendirme PET/BT'sinde primer iliak lezyonda persistan FDG tutulumu (SUVmaks 16,06) yanı sıra sol femur trokanterik bölgede ve L3-4/L4 paravertebral kas planlarında yeni FDG-avid odaklar izlendi (tümü Deauville skor 5). Belirgin klinik düzelme nedeniyle glofitamab tedavisine aynı dozda devam edilmesine karar verildi.

**Tartışma:** Bu olgu, dört tedavi hattına dirençli, kemik-baskın R/R DBBHL'de glofitamabın hastalık kontrolünün ötesinde önemli bir semptomatik ve fonksiyonel fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Dört farklı kemoimmünoterapi/RT hattının sağlayamadığı bir klinik yanıtın, bispesifik antikor tedavisiyle beş kür içinde elde edilmesi dikkat çekicidir. Literatürde benzer ağır ön tedavili olgularda glofitamab ile tam yanıt bildirilmiş olsa da, bu bildirimler ağırlıklı olarak görüntüleme/biyopsi temelli yanıtı raporlamakta, kemik lezyonuna bağlı semptomatik seyri ayrıntılı ele almamaktadır; sunduğumuz olgu bu açıdan literatüre katkı sunmaktadır. Bu olgu sunumu, çoklu tedavi hattına dirençli kemik tutulumlu DBBHL'de glofitamabın klinik etkinliğine dikkat çekmekte ve gerçek yaşam verilerinin bu popülasyonda daha fazla toplanmasının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma; glofitamab; bispesifik antikor; kemik tutulumu; klinik yanıt; refrakter lenfoma

**Kaynaklar**

1. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-1808.
3. Keklik M, Fidan K, Unal A. Efficacy of glofitamab in primary refractory lymphoma: a case report. Hematol Transfus Cell Ther. 2024. doi:10.1016/j.htct.2024.11.047

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-108** **Referans Numarası: 192**

## TÜRKİYE'DE HEMATOLOJİ KONGRELERİNİN MEVCUT DURUMU: SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ AÇISINDAN BİR DEĞERLENDİRME

**Mehmet Baysal**[1], **Ufuk Demirci**[2], **Sevil Sadri**[3]

[1]*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Blim Dalı, Hematoloji Blim Dalı.*
[2]*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı.*
[3]*İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı.*

**Özet:** Türkiye'de hematoloji alanındaki ulusal kongre ve sempozyum sayısı 2023–2026 yılları arasında belirgin bir artış göstermiştir. Bu çalışmada söz konusu dönemde düzenlenen hematoloji etkinlikleri sistematik olarak taranmış; etkinlik sayıları derlenmiştir. Dört yıllık dönemde toplam 140 etkinlik tespit edilmiş, yıllık etkinlik sayısının 32'den 38'e yükseldiği görülmüştür. Toplam kongre süresi 368 gün olup etkinlik başına ortalama süre 2,7 gündür. Bu tablo, sürekli tıp eğitimi açısından zengin bir ekosistemi yansıtmakla birlikte, içerik özgünlüğü, katılımcı dağılımı ve kaynak kullanımı açısından *"kongre enflasyonu"* riskini de beraberinde getirmektedir.

**Giriş:** Sürekli tıp eğitimi (STE), hekimlerin mesleki gelişiminin ve hasta bakım kalitesinin sürdürülebilirliği açısından vazgeçilmez bir unsurdur. Tıbbi kongre ve sempozyumlar, güncel klinik ve bilimsel bilginin paylaşıldığı, meslektaşlar arası iletişimin güçlendirildiği ve yeni araştırmaların gündeme taşındığı temel platformlar arasında yer almaktadır. Hematoloji, son on yılda tanı ve tedavi alanındaki hızlı gelişmelerle dinamik bir uzmanlık dalı hâline gelmiş; bu dönüşüm, alandaki eğitim etkinliklerine olan talebi de artırmıştır.

Türkiye'de hematoloji alanındaki kongre ekosistemi incelendiğinde, ulusal derneklerden bölgesel yapılanmalara uzanan geniş bir örgütlenme ağı dikkat çekmektedir. Ne var ki bu tablonun bilimsel ve eğitsel açıdan bütüncül bir değerlendirmesinin yapılmamış olması önemli bir eksiklik olarak öne çıkmaktadır. Mevcut çalışma, bu boşluğu doldurmak amacıyla 2023–2026 yılları arasındaki hematoloji etkinliklerini sistematik biçimde belgelemeyi ve STE perspektifinden değerlendirmeyi hedeflemektedir.

**Yöntem:** 2023–2026 yılları arasında Türkiye'de düzenlenen hematoloji kongre ve sempozyumları belirlemek amacıyla Türk Hematoloji Derneği (THD) başta olmak üzere ilgili tüm ulusal ve bölgesel hematoloji derneklerinin resmi web siteleri, THD üyelik kütüphanesi ve kongreuzmani.com platformu taranmıştır. Çalışmaya hematoloji,ve hematoloji ile doğrudan ilişkili alt uzmanlık alanlarında Türkiye'de düzenlenen ya da Türk derneklerinin ana organizatör olduğu etkinlikler dahil edilmiştir. Her etkinlik için kongre adı, düzenleyen kuruluş, tarih, süre ve mevcut olduğunda uydu sempozyum sayısı kaydedilmiştir.

**Bulgular:** İncelenen dört yıllık dönemde toplam 140 hematoloji etkinliği tespit edilmiştir: 2023'te 32, 2024'te 34, 2025'te 36 ve 2026'da (yıl tamamlanmamış olmakla birlikte) 38 etkinlik. Toplam kongre günü sayısı 368 olup etkinlik başına ortalama süre 2,6 gündür (Tablo 1).Etkinliklerin büyük çoğunluğu Antalya ve KKTC gibi merkezlerde gerçekleştirilmiş; bununla birlikte son yıllarda Muğla, Samsun, Tekirdağ, Gaziantep ve Denizli gibi illerde bölgesel etkinlik sayısının arttığı dikkat çekmektedir. 2026 yılında ilk kez düzenlenen Pamukkale Hematoloji Kongresi ve 2025 yılında ilk kez düzenlenen İstanbul Hematoloji Kongresi bu büyümenin somut göstergeleri arasındadır.

**Tartışma ve Sonuç:** Elde edilen bulgular, Türkiye'de hematoloji alanındaki kongre ekosisteminin son dört yılda belirgin biçimde genişlediğine işaret etmektedir. Bu durum; farklı alt uzmanlık alanlarının özgün platformlara kavuşması, bölgesel merkezlerin eğitime erişiminin artması ve Türk hematoloji topluluğunun organizasyon kapasitesinin güçlenmesi açısından olumlu bir gelişme olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, söz konusu büyüme bazı yapısal riskleri de beraberinde getirmektedir. Sınırlı sayıda uzmanın çok sayıda kongre arasında bölünmesi, hem katılımcı yoğunluğunu hem de bilimsel tartışmanın derinliğini olumsuz etkileyebilir. Benzer içeriklerin farklı platformlarda yinelenmesi, yani *"kongre enflasyonu"*, özgün bilimsel katkının seyrelmesine zemin hazırlayabilir. Öte yandan uydu sempozyumların kongre programlarındaki ağırlığının artması, bağımsız bilimsel içerikle endüstri destekli sunumlar arasındaki dengeyi sorgulamaktadır. Hematoloji, sınırlı sayıda uzman hekimin görev yaptığı bir uzmanlık alanıdır. Bilimsel toplantı sayısındaki artışın, katılımcı dağılımı, konuşmacı çeşitliliği ve bilimsel içerik özgünlüğü üzerindeki etkisinin gelecekte nesnel göstergelerle değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma Türkiye'deki hematoloji kongre ekosistemini ilk kez sistematik biçimde belgeleyen bir kayıt niteliği taşımaktadır. Kongre sayısındaki artışın STE kalitesine yansımasının izlenmesi, etkinliklerin içerik özgünlüğü ve katılım verileri açısından değerlendirilmesi ve Türk hematoloji dernekleri arasında kongre koordinasyonunun güçlendirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hematoloji, sürekli tıp eğitimi ,tıbbi kongreler ,Türkiye

**Tablo 1.** Türkiye'deki Hematoloji Kongreleri (2023-2026)

| | *2023* | *2024* | *2025* | *2026* | *Toplam* |
|---|---|---|---|---|---|
| Kongre/Sempozyum Sayısı | 32 | 34 | 36 | 38 | 140 |
| Toplam Kongre Gün Sayısı | 86 | 82 | 96 | 106 | 368 |
| Ortalama Kongre Süresi (gün) | 2,7 | 2,4 | 2,5 | 2,8 | 2,6 |

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

**P-109** **Referans Numarası: 207**

## HEMATOLOJİ KLİNİK ARAŞTIRMALARININ KISA ADLARINDA ETİMOLOJİ, MİTOLOJİ VE KÜLTÜREL KODLAR

**Mehmet Can Uğur**[1], **Serra Sezgin**[2]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji*
[2]*Ankara Bilim Üniversitesi, Yeni Medya Ve İletişim Bölümü*

**Giriş ve Amaç:** Klinik araştırma kısa adları, uzun protokol başlıklarını kısaltan bibliyografik araçlar olmanın ötesinde; hatırlanabilirliği, bulunabilirliği ve araştırmanın algılanışını etkileyen dilsel yapılardır. Hematoloji literatüründe IRIS ve RATIFY gibi akronimlerin yanı sıra ANDROMEDA, JULIET ve HOPE gibi mitolojik, kültürel veya duygusal anlam taşıyan adlar dikkat çekmektedir. Bu çalışmada hematoloji araştırma adlarının yapısal ve semantik özelliklerinin sınıflandırılması ve bilimsel iletişim açısından olası işlevlerinin tartışılması amaçlandı.

**Yöntem:** PubMed ve ClinicalTrials.gov kaynaklarından 1996-2026 yılları arasında tarihi itibariyle yer alan hematoloji alanındaki faz II-III klinik araştırmalar tarandı. Bu yayınlarda kısa ad kullanılan yayınlar çalışmaya dahil edildi. Adlar; morfolojik yapı (akronim, özel ad, portmanteau [türetilmiş sözcük]), semantik kaynak (biyomedikal, mitoloji/astronomi, sanat/edebiyat, doğa/coğrafya) ve iletişimsel işlev açısından değerlendirildi. Ad kökeni için üç kanıt düzeyi kullanıldı. A, açılımı birincil yayın/kayıt/resmî kaynakta belgelenmiş; B, kültürel referansı nesnel olarak tanımlanabilir ancak adlandırma niyeti belgelenmemiş; C, olası kelime oyunu veya yazar yorumu olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** İncelenen 82 kısa ad, altı grupta toplandı: Akronim (n=13), mitoloji/astronomi (n=16), sanat/edebiyat/kişi (n=7), doğa/coğrafya/bilim (n=13), olumlu adlandırma (n=28) ve seri/ürün/kelime oyunu (n=5). IRIS, DESTINY, RATIFY, COMFORT ve SIPPET bilimsel başlığı telaffuz edilebilir bir sözcüğe dönüştürürken; ALCYONE, MAIA, CASSIOPEIA, PERSEUS, CASTOR, POLLUX ve ANDROMEDA gibi adlar göksel-mitolojik anlam alanında kümelendi. RODIN, JULIET, CARAVAGGIO ve HOKUSAI sanat/edebiyatı; ASPEN, SEQUOIA ve MAGNOLIA doğayı; HAVEN, HOPE, BELIEVE, ENERGIZE ve TRIUMPH ise umut, güven ve başarı çağrışımlarını araştırma diline taşıdığı görüldü. Akronim, mitoloji, astronomi kaynaklı adlar ve anlamları Tablo-1'de; sanat, edebiyat, kişi ile doğa, coğrafya, bilim kaynaklı adlar ve anlamları Tablo-2'de; olumlu adlandırma ile seri, ürün, kelime oyunu adlandırmaları ile anlamları Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Sonuç:** Hematoloji klinik araştırmalarının adları, alanın bilimsel olduğu kadar kültürel bir sözlüğünü de oluşturmaktadır. Yaratıcı adlar hafızayı ve bilgiye erişimi destekleyebilir; ancak metodolojik kaliteyi veya olumlu sonucu temsil etmez. Bu çalışma, hematoloji çalışmalarının adlarını bilimsel kısaltma, kültürel metin ve iletişim aracı olarak birlikte okumaya yönelik özgün bir yaklaşım sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akronim, Mitoloji, Hematoloji

**Tablo 1. Akronim/backronym ile mitoloji/astronomi kaynaklı adlar**

| Kısa ad | Alan • yıl | Yapı | Açılım / anlam / kültürel referans | Kanıt |
|---|---|---|---|---|
| **Akronim (n=13)** | | | | |
| IRIS | KML • 2003 | Akronim | Göz, çiçek ve mitolojik haberci | A |
| DESTINY | KML: TKI azaltma/kesme • 2019 | Akronim | Kader | A |
| RATIFY | FLT3-mutant AML • 2017 | Akronim | Onaylamak/tasdik etmek | A |
| COMFORT | Myelofibrozis • 2012 | Akronim | Rahatlık | A |
| DASISION | KML • 2010 | Hibrit akronim | Dasatinib ve "decision" ses çağrışımı | A |
| RODIN | Hemofili A • 2013 | Akronim | Heykeltıraş Auguste Rodin. | B |
| SWITCH | Orak hücre hastalığı • 2012 | Akronim | Değiştirmek | A |
| DOVE | Orak hücre hastalığı • 2016 | Akronim | Güvercin | B |
| DREAMM | Multipl miyelom • 2020 | Akronim | Düşlemek | A |
| FLAIR | KLL • 2024 | Akronim | Yetenek, ünlup | B |
| RACE | Aplastik anemi • 2022 | Akronim | Yarış | B |
| STOP | Orak hücre hastalığı • 1998 | Akronim | Dur! | B |
| EXTEND | İmmün trombositopeni • 2017 | Akronim | Uzatmak | B |
| **Mitoloji/astronomi (n=16)** | | | | |
| ALCYONE | Multipl miyelom • 2018 | Özel ad | Pleiades yıldız kümesinin en parlak yıldızlarından biri | B |
| MAIA | Multipl miyelom • 2019 | Özel ad | Pleiades yıldızı; Atlas'ın kızı ve Hermes'in annesi | B |
| CASSIOPEIA | Multipl miyelom • 2019 | Özel ad | Mitolojik kraliçe, takımyıldız | B |
| PERSEUS | Multipl miyelom • 2024 | Özel ad | Medusa'yı öldüren mitolojik kahraman ve takımyıldız | B |
| CASTOR | Multipl miyelom • 2016 | Özel ad | Dioskurlar ikizlerinden ölümlü kardeş | B |
| POLLUX | Multipl miyelom • 2016 | Özel ad | Dioskurlar ikizlerinden ölümsüz kardeş | B |
| ANDROMEDA | AL amiloidozis • 2021 | Özel ad | Mitolojik prenses, takımyıldız | B |
| APOLLO | Multipl miyelom • 2021 | Özel ad | Işık, sanat ve şifa tanrısı | B |
| PHOENIX | DLBCL • 2019 | Özel ad | Anka kuşu: küllerinden yeniden doğuş | B |
| PEGASUS | PNH • 2021 | Özel ad | Kanatlı at ve takımyıldız | C |
| ATLAS | Hemofili • 2023 | Özel ad | Göğü taşıyan Titan | B |
| GAIA/CLL13 | KLL • 2023 | Özel ad | Ana tanrıça | B |
| THALASSA | Talasemi • 2012 | Etimolojik özel ad | Yunanca thálassa: Deniz | B |
| AETHERA | Hodgkin lenfoma • 2015 | Özel ad | Aether/aither: Parlak gök; mitolojide göksel ışık | B |
| HELIOS | KLL • 2016 | Özel ad | Yunan mitolojisinde güneş tanrısı | B |
| HERCULES | İmmün TTP • 2019 | Özel ad | Herakles/Hercules: Olağanüstü gücü ve on iki görevyle bilinen kahraman | B |

Kanıt düzeyi: A = açılım birincil yayın/basılı/resmî kaynakta belgelenmiş • B = kültürel referans resmî olarak tanımlanabilir, adlandırma niyeti belgelenmemiş • C = olası kelime oyunu veya yazar yorumu

**Tablo 2. Sanat/edebiyat/kişi ile doğa/coğrafya/bilim kaynaklı adlar**

| Kısa ad | Alan • yıl | Yapı | Açılım / anlam / kültürel referans | Kanıt |
|---|---|---|---|---|
| **Sanat/edebiyat/kişi (n=7)** | | | | |
| JULIET | DLBCL; CAR-T • 2019 | Özel ad | Shakespeare'in Romeo ve Juliet eserindeki kadın kahraman | B |
| CARAVAGGIO | Kanser ilişkili VTE • 2020 | Özel ad | İtalyan Barok ressamı Michelangelo Merisi da Caravaggio | B |
| HOKUSAI VTE CANCER | Kanser ilişkili VTE • 2018 | Özel ad | Japon ukiyo-e sanatçısı Katsushika Hokusai | B |
| CORDELIA | Orak hücre hastalığı • 2011 | Özel ad | Shakespeare'in Kral Lear eserindeki sadık kız | B |
| GOYA | DLBCL • 2017 | Özel ad | İspanyol ressam Francisco Goya | B |
| BELINDA | DLBCL; CAR-T • 2022 | Özel ad | Alexander Pope'un The Rape of the Lock eserinin kahramanı | B |
| EINSTEIN-DVT | Venöz tromboembolizm • 2010 | Özel ad | Fizikçi Albert Einstein | B |
| **Doğa/coğrafya/bilim (n=13)** | | | | |
| ASPEN | Waldenström makroglobulinemisi • 2020 | Özel ad | Kavak ağacı; ayrıca Colorado'da yer adı | B |
| SEQUOIA | KLL • 2022 | Özel ad | Sekoya: uzun ömürlü, dev ağaç | B |
| MAGNOLIA | Marjinal zon lenfoma • 2021 | Özel ad | Manolya çiçeği/ağacı. | B |
| MURANO | KLL • 2018 | Özel ad | Venedik'de cam sanatıyla ünlü ada | B |
| JAKARTA | Myelofibrozis • 2015 | Yer adı | Endonezya'nın başkenti | B/C |
| QUAZAR AML-001 | AML • 2020 | Bilimsel özel ad | Quasar: çok parlak etkin galaktik çekirdek | B |
| TRIANGLE | Mantle hücreli lenfoma • 2024 | Geometrik ad | Üçgen | B/C |
| GALLIUM | Foliküler lenfoma • 2017 | Bilimsel özel ad | Galium: kimyasal element | B |
| ALPINE | KLL • 2023 | Doğa/yer adı | Alpler veya yüksek dağlara ait | B |
| IKEMA | Multipl miyelom • 2021 | Yer adı | Ikema: Okinawa yakınında ada adı | B |
| TOURMALINE-MM1 | Multipl miyelom • 2016 | Sen/özel ad | Tourmaline değerli taşı | B |
| BOSTON | Multipl miyelom • 2020 | Yer adı | ABD'de şehir adı | B |
| ICARIA-MM | Multipl miyelom • 2019 | Özel ad | İkarus, İkarya: Yunan adası | B |

Kanıt düzeyi: A = açılım birincil yayın/basılı/resmî kaynakta belgelenmiş • B = kültürel referans resmî olarak tanımlanabilir, adlandırma niyeti belgelenmemiş • C = olası kelime oyunu veya yazar yorumu

**Tablo 3. Olumlu/aspirasyonel adlandırma ile seri/ürün/kelime oyunu**

| Kısa ad | Alan • yıl | Yapı | Açılım / anlam / kültürel referans | Kanıt |
|---|---|---|---|---|
| **Olumlu adlandırma (n=28)** | | | | |
| HAVEN | Hemofili A • 2017 | Özel ad | Sığınak, güvenli liman | B |
| HOPE | Hemofili B: gen tedavisi • 2023 | Özel ad | Umut | B |
| BELIEVE | β-talasemi • 2020 | Özel ad | İnanmak | B |
| ENERGIZE | Talasemi • 2025 | Özel ad | Enerji vermek, canlandırmak | B |
| SUSTAIN | Orak hücre hastalığı • 2017 | Özel ad | Sürdürmek, dayanıklılığı korumak | B |
| SHEPHERD | PNH • 2008 | Metafor | Çoban, koruyucu | B |
| ECHELON | Hodgkin lenfoma • 2018 | Özel ad | Kademe, seviye, düzenli basamak | B |
| RAPID | Hodgkin lenfoma • 2015 | Özel ad | Hızlı | B |
| BREACH | Hodgkin lenfoma • 2022 | Metafor | Engeli aşmak | B |
| ALCANZA | Kutanöz T-hücreli lenfoma • 2017 | Özel ad | İspanyolca'da "ulaşmak, başarmak" | B |
| ROBUST | DLBCL • 2021 | Özel ad | Güçlü, dayanıklı | B |
| TRANSFORM | DLBCL; CAR-T • 2022 | Özel ad | Dönüştürmek | B |
| RESONATE | KLL • 2014 | Özel ad | Yankılanmak, karşılık bulmak | B |
| ILLUMINATE | KLL • 2019 | Özel ad | Aydınlatmak | B |
| ASCEND | KLL • 2020 | Özel ad | Yükselmek | B |
| ELEVATE | KLL • 2020 | Özel ad | Yükseltmek | B |
| CAPTIVATE | KLL • 2021 | Özel ad | Büyülemek, dikkati çekmek. | B |
| GLOW | KLL • 2022 | Özel ad | Parlamak, ışıldamak | B |
| AMPLIFY | KLL • 2025 | Özel ad | Güçlendirmek, artırmak. | B |
| ELOQUENT | Multipl miyelom • 2015 | Özel ad | Etkili ve güzel ifade eden | B |
| ENDURANCE | Multipl miyelom • 2020 | Özel ad | Dayanıklılık | B |
| DETERMINATION | Multipl miyelom • 2022 | Özel ad | Kararlılık | B |
| PERSIST | Myelofibrozis • 2017 | Özel ad | Israrla sürdürmek | B |
| SIMPLIFY | Myelofibrozis • 2017 | Özel ad | Basitleştirmek | B |
| MOMENTUM | Myelofibroz • 2023 | Metafor | Hareketin ve ilerlemenin itici gücü | B |
| MANIFEST | Myelofibroz • 2023 | Özel ad | Görünür hale gelmek, açığa göstermek | B |
| BABY HUG | Orak hücre hastalığı • 2011 | Özel ad | Bebek kucaklaması, şefkat çağrışımı | B |
| TRIUMPH | PNH • 2006 | Özel ad | Zafer | B |
| **Seri/ürün/kelime oyunu (n=5)** | | | | |
| VIALE | AML • 2020 | Özel ad | İtalyanca viale: cadde/yol | B |
| POLARIX | DLBCL • 2022 | Ürün ipucu/kelime oyunu | "Pola" ürün ipucu ile polar sözcüğünü çağrıştıran kurgu. | C |
| CARTITUDE-1 | Multipl myelom; CAR-T • 2021 | Türetilmiş sözcük | CAR-T + attitude sözcük harmanı | C |
| ASCEMBL | KML • 2021 | Türetilmiş sözcük /ürün ipucu | Asciminib ürün ipucu + "assemble" ses çağrışımı | C |
| XTEND | Hemofili A • 2023 | Ürün özelliği | Extend sözcüğünün stilize biçimi; uzatılmış FVIII etkisi | B |

Kanıt düzeyi: A = açılım birincil yayın/basılı/resmî kaynakta belgelenmiş • B = kültürel referans resmî olarak tanımlanabilir, adlandırma niyeti belgelenmemiş • C = olası kelime oyunu veya yazar yorumu

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-110** **Referans Numarası: 649**

## NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MYELOMDA ELRANATAMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN PSÖRİAZİFORM DERMATİT: BCMA'NIN HEDEF DIŞI ETKİSİ Mİ?

**Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Zehra Şahin[2], Ali Ahadzade[1], Batuhan Bulan[1], Güldane Zülfaliyeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]**

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Multipl myelom (MM) tedavisinde B-hücre olgunlaşma antijeni (BCMA) hedefli bispesifik antikorların kullanıma girmesi, çoklu tedavi direnci gösteren nüks/dirençli hastalıkta önemli faydalar sağlamıştır. Bu tedavilerin yaygınlaşmasıyla, etki mekanizmalarına bağlı gelişen beklenmedik yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir. BCMA'nın plazma hücrelerine özgü olduğu düşünülse de, reseptörün farklı dokularda ifade edilebilmesi "hedef dışı (off-target)" yan etkilere zemin hazırlayabilmektedir. Bu olgu sunumunda, çok basamaklı tedavi sonrası elranatamab başlanan ve genetik yatkınlık zemininde lokal tedavilere dirençli, progresif psöriazis benzeri inflamatuvar cilt döküntüleri geliştiren bir vaka literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

**Olgu sunumu:** Ekim 2022'de sağ tibiada kitle şikayetiyle başvuran ve IgA Kappa MM (ISS-2, R-ISS-2) tanısı alan otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olmayan 77 yaşında kadın hasta sırası ile VRd-lite, destekleyici olarak zoledronik asit ve tibia lezyonuna yönelik radyoterapi, 9 kurs VRd-lite sonrası lenalidomid idamesi, DRd, KCd ve Pd tedavilerini aldı.

Çoklu tedavi direnci üzerine Ocak 2026'da elranatamab tedavisi başlandı. Tedavinin 5. gününde, ateş ve baş ağrısıyla seyreden sitokin salınım sendromu (CRS) gelişti, tocilizumab ile geriledi. Tedavinin 2.kursunda lokal tedavilere yanıtsız ve giderek şiddetlenen psöriazis benzeri döküntüler ortaya çıktı. Ailesinde psöriazis öyküsü bulunan hastadan biyopsi alındı. Patoloji'den alınan ön yorumda döküntülerin psöriazis ile uyumlu olduğu öğrenildi ve sistemik tedavi gereksinimi nedeniyle metotreksat tedavisi planlandı.

**Tartışma:** Aile hikayesinin varlığı, döküntülerin elranatamab ile doğrudan ilişkisini net olarak ortaya koyamamış olsa da, psöriazis patogenezinde keratinositlerde ifade edilen BCMA'nın rolü ile ilgili veriler bulunmaktadır. BCMA hedefli tedaviler ciltte karmaşık ve paradoksal reaksiyonlara sebep olabilmektedir. Bu durum, hastanın genetik yatkınlığı ile birleştiğinde mevcut klinik tabloyu açıklayabilir. Elranatamab gibi BCMA hedefli bispesifik antikorlar, BCMA'nın doğal olarak bulunduğu epidermiste yaygın T-hücresi aktivasyonu sonucunda güçlü ve lokal bir proinflamatuvar süreci başlatmış veya latent bir psöriazisi alevlendirmiş olabilir.

**Sonuç:** Bu vaka, BCMA'yı hedef alan tedavilerde özellikle ailesel veya kişisel inflamatuvar cilt hastalığı öyküsü olan myelom hastalarında ciltte oluşabilecek yan etkilere dikkat çekmeyi amaçlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** multiple myelom, bcma, psöriazis



**Resim 2.**



**Resim 1.**

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-111** **Referans Numarası: 163**

## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE HİPERTANSİYONUN KLİNİK FENOTİP VE GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Yusufcan Aygül[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye*

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), ileri yaşlarda daha sık görülmesi nedeniyle kardiyovasküler komorbiditelerin yaygın olduğu bir hematolojik malignitedir. Hipertansiyon (HT), KLL hastalarında sık görülmekle birlikte hastalık özellikleri ve sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlı ve çelişkilidir. Bu çalışmada KLL hastalarında HT varlığının klinik özellikler, hastalık yükü, tedavi gereksinimi ve genel sağkalım (OS) ile ilişkisinin değerlendirilmesi; ayrıca HT hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri (ACEi/ARB) kullanımının OS ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2013–Mart 2024 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen 305 KLL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar HT varlığına göre HT(+) (n=143) ve HT(–) (n=162) olarak iki gruba ayrıldı. Demografik özellikler, komorbiditeler, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreler, lenfadenopati (LAP), organomegali, Binet evresi ve tedavi gereksinimi karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3), kategorik değişkenler n (%) olarak sunuldu. OS, Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirildi ve eğriler log-rank testiyle karşılaştırıldı. OS ile ilişkili faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirildi. Ek olarak hastalar HT olmayan, HT olup ACEi/ARB kullanan ve HT olup ACEi/ARB kullanmayan olmak üzere üç gruba ayrılarak OS açısından karşılaştırıldı.

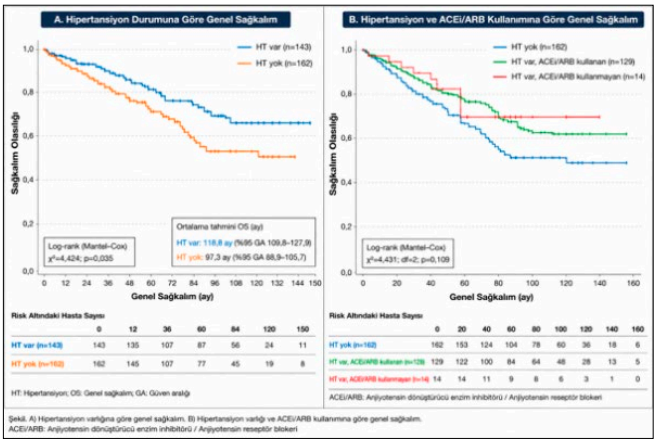
**Bulgular:** Toplam 305 hastanın 143'ünde (%46,9) HT mevcuttu. HT(+) hastalar daha ileri yaşta [68 ve 64 yıl; p<0,001] ve daha yüksek komorbidite yüküne [CCI: 4 ve 3; p<0,001] sahipti. Diabetes mellitus (%37,1 ve %21,6; p=0,003) ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (%45,5 ve %22,8; p<0,001) HT(+) grupta daha sıktı (Tablo 1). HT(+) grupta başlangıç lenfosit sayısı daha düşük [17.700 (11.175–32.345) ve 23.880 (12.730–47.970)/mm$^3$; p=0,024], LAP (%49,7 ve %63,6; p=0,014) ve splenomegali (%23,1 ve %42,6; p<0,001) daha az sıktı. Binet A evresi HT(+) hastalarda daha sık (%87,4 ve %69,8), Binet C ise daha az sıktı (%10,5 ve %19,8; p<0,001). Tedavi gereksinimi de HT(+) grupta daha düşüktü (%43,0 ve %58,0; p=0,009) (Tablo 1).Kaplan–Meier analizinde HT(+) hastalarda OS, HT(–) hastalara göre daha uzun bulundu (log-rank $\chi^2$=4,424; p=0,035) (Şekil 1A). Tahmini ortalama OS HT(+) grupta 118,8 ay (%95 GA: 109,8–127,9), HT(–) grupta 97,3 ay (%95 GA: 88,9–105,7) idi.Çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı, cinsiyet, CCI, Binet evresi, başlangıç lenfosit düzeyi ve klinik prezentasyon için düzeltme sonrasında HT varlığı daha düşük mortalite hazardı ile bağımsız olarak ilişkili kaldı (HR=0,485; %95 GA: 0,299–0,788; p=0,003). İleri tanı yaşı (HR=1,095; %95 GA: 1,062–1,129; p<0,001) ve LAP ile lenfositozun birlikte bulunduğu prezentasyon (HR=2,331; %95 GA: 1,441–3,770; p=0,001) daha yüksek mortalite hazardı ile bağımsız olarak ilişkiliydi (Tablo 2).ACEi/ARB kullanımına göre yapılan analizde HT olmayan (n=162), HT(+) ve ACEi/ARB kullanan (n=129) ve HT(+) ancak ACEi/ARB kullanmayan (n=14) hastalar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı (log-rank $\chi^2$=4,431; p=0,109) (Şekil 1B).

**Tartışma:** Çalışmamızda KLL hastalarının yaklaşık yarısında HT saptandı. HT(+) hastaların daha ileri yaş ve daha yüksek komorbidite yüküne rağmen daha düşük KLL hastalık yükü, daha erken Binet evresi, daha düşük tedavi gereksinimi ve daha uzun OS göstermesi dikkat çekici özelliktedir. Çok değişkenli analizde HT varlığı daha düşük mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.Bu sonuç, yakın zamanda Vainer ve ark. tarafından bildirilen geniş Danimarka ulusal kohortunun bulgularından farklıdır(1). Söz konusu çalışmada HT prevalansı (%46) kohortumuzla oldukça benzer olmasına rağmen HT, KLL tanısı sonrasında daha kısa OS ile ilişkili bulunmuş (HR=1,10; %95 GA: 1,00–1,20); olumsuz ilişki özellikle 75 yaş altındaki hastalarda belirginleşmiştir. Artmış mortalitenin başlıca enfeksiyonlar ve kardiyo-serebrovasküler nedenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki ters yönlü ilişki HT'nin KLL'de olumlu etkisi olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. HT(+) grubumuzdaki daha düşük KLL hastalık yükü, kohortların klinik özelliklerindeki farklılıklar, tek merkezli retrospektif tasarım, hasta seçimi ve ölçülmeyen karıştırıcı faktörler bu farklılığa katkıda bulunmuş olabilir. ACEi/ARB kullanımına göre anlamlı OS farkı saptanmaması da kohortumuzdaki sağkalım farklılığının yalnızca ACEi/ARB kullanımıyla açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bu bulguların daha geniş ve prospektif kohortlarda doğrulanması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, Hipertansiyon, Komorbidite, Sağkalım Analizi, Antihipertansif Ajanlar

**Kaynaklar**

1. Vainer N, Brieghel C, Rostgaard K, et al. Hypertension affects survival and treatment in chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2026;10(8):2729-2742.




**Şekil 1.** KLL hastalarında HT varlığı (A) ve HT ile ACEi/ARB kullanım durumuna (B) göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri

**Tablo 1.** HT varlığına göre hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

| *Değişken* | *HT (+) (n=143)* | *HT (–) (n=162)* | *p* |
|---|---|---|---|
| Tanı yaşı, yıl | 68 (61–73) | 64 (56–70) | <0,001 |
| Hemoglobin, g/dL | 12,8 (11,3–13,9) | 12,8 (10,7–14,2) | 0,797 |
| Lökosit, /mm³ | 24.455 (17.465–42.618) | 28.725 (12.730–52.178) | 0,166 |
| Lenfosit, /mm³ | 17.700 (11.175–32.345) | 23.880 (12.730–47.970) | 0,024 |
| Trombosit, /mm³ | 210.000 (137.250–254.500) | 193.500 (137.250–243.250) | 0,057 |
| LDL, mg/dL | 119 (100–144) | 110 (86–133) | 0,043 |
| Trigliserit, mg/dL | 146 (110–181) | 128 (92,8–192) | 0,387 |
| Cinsiyet, n (%) | | | <0,001 |
| Erkek | 67 (46,9) | 109 (67,3) | |
| Kadın | 76 (53,1) | 53 (32,7) | |
| Diabetes mellitus, n (%) | 53 (37,1) | 35 (21,6) | 0,003 |
| Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, n (%) | 65 (45,5) | 37 (22,8) | <0,001 |
| Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, n (%) | 22 (15,4) | 27 (16,7) | 0,761 |
| Charlson Komorbidite İndeksi skoru(CCI) | 4 (3–6) | 3 (2–4) | <0,001 |
| CCI kategorisi, n (%) | | | <0,001 |
| 0 | 0 (0,0) | 6 (3,7) | |
| 1-2 | 17 (11,9) | 48 (29,6) | |
| 2< | 126 (88,1) | 108 (66,7) | |
| Lenfadenopati varlığı, n (%) | 71 (49,7) | 103 (63,6) | 0,014 |
| Splenomegali varlığı, n (%) | 33 (23,1) | 69 (42,6) | <0,001 |
| Hepatomegali varlığı, n (%) | 5 (3,5) | 13 (8,0) | 0,094 |
| Tedavi ihtiyacı, n (%) | 61 (43,0) | 94 (58,0) | 0,009 |
| Binet evresi, n (%) | | | |
| A | 125 (87,4) | 113 (69,8) | |
| B | 3 (2,1) | 17 (10,5) | |
| C | 15 (10,5) | 32 (19,8) | |
| Veriler medyan (Q1–Q3) veya n (%) olarak sunulmuştur. | | | |

**Tablo 2.** KLL Hastalarında Genel Sağkalım ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

| *Değişken* | *Tek değişkenli HR (%95 GA)* | *p* | *Çok değişkenli HR (%95 GA)* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| HT var vs yok | 0,627 (0,403–0,973) | 0,037 | 0,485 (0,299–0,788) | 0,003 |
| Tanı yaşı, her +1 yıl | 1,081 (1,055–1,109) | <0,001 | 1,095 (1,062–1,129) | <0,001 |
| Erkek vs kadın | 1,225 (0,789–1,902) | 0,365 | 1,236 (0,780–1,959) | 0,367 |
| Charlson Komorbidite İndeksi skoru, her +1 puan | 1,274 (1,133–1,431) | <0,001 | 1,081 (0,912–1,282) | 0,370 |
| Binet C vs A/B | 2,421 (1,475–3,984) | <0,001 | 2,066 (1,221–3,497) | 0,007 |
| Lenfosit, her +10.000/mm³ | 1,038 (1,011–1,066) | 0,005 | 1,026 (0,998–1,055) | 0,071 |
| Lenfadenopati + lenfositoz vs lenfositoz | 1,994 (1,253–3,174) | 0,004 | 2,331 (1,441–3,770) | 0,001 |

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

## P-112 Referans Numarası: 478

### GENETİK OLARAK DOĞRULANMIŞ MYH9 İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİLİ BEŞ HASTANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ DENEYİMİ

Çağrı Coşkun[1], Tekin Aksu[1], Şule Ünal Cangül[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** MYH9 ilişkili hastalık, MYH9 genindeki patojenik varyantların neden olduğu, otozomal dominant geçişli nadir bir kalıtsal trombositopenidir. Makrotrombositopeni temel hematolojik bulgu olup kanama eğilimi değişkenlik gösterir. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), nefropati ve katarakt gibi hematolojik olmayan bulgular hastalığa eşlik edebilir. İmmün trombositopeniyi (ITP) taklit edebilmesi nedeniyle tanıda gecikme ve gereksiz tedavi uygulanması söz konusu olabilir. Bu çalışmada, genetik olarak doğrulanmış MYH9 ilişkili hastalığı bulunan hastaların klinik özelliklerinin, hematolojik olmayan bulgularının ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Merkezimizde 2010–2026 yılları arasında takip edilen ve genetik analizle MYH9 ilişkili hastalık tanısı kesinleşen 5 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, periferik yayma, kemik iliği, genetik varyantlar, organ tutulumları ve tedavi yanıtları kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların tanı yaşları 1–17 yıl (4 Erkek, 1 Kız) olup, başvuru trombosit sayıları 8.000–50.000/µL arasındaydı. Tüm olgularda belirgin makrotrombositopeni mevcuttu. Dış merkezde ITP ön tanısıyla intravenöz immunglobulin (IVIG), kortikosteroid ve mikofenolat mofetil uygulanmış bir olgu dahil olmak üzere üç hastada tanı öncesi kemik iliğinde megakaryosit azlığı raporlanmıştı. Genetik analizde; üç hastada (ikisi kardeş) p.Arg702Cys, bir hastada p.Phe80Ser ve p.Val83_Asp85del, bir hastada p.Asn1231del varyantları saptandı. Hematolojik dışı tutulum olarak iki hastada SNİK, iki hastada proteinüri ve bir hastada optik disk atrofisi/glokom belirlendi. Belirgin kanama semptomları olan üç olguya (Hasta 1, 2, 3) eltrombopag (25–75 mg/gün) başlandı ve tümünde etkili kanama kontrolü ve trombosit artışı (~90.000–100.000/µL) sağlandı. İki yıldır eltrombopag kullanan bir olguda (Hasta 1) kemik iliği biyopsisinde grade 2–3 retikülin fibrozis saptanması üzerine tedavi sonlandırıldı; ilacın kesilmesinden 5 ay sonra kanamaların nüksettiği görüldü. Diğer olgularda ilaca bağlı hepatik/renal toksisite izlenmedi.

**Sonuç:** MYH9 ilişkili hastalık, özellikle makrotrombositopeni ile başvuran ve ITP düşünülen hastalarda önemli bir ayırıcı tanıdır. Periferik yaymada makrotrombositlerin gösterilmesi ve aile öyküsünün dikkatli değerlendirilmesi kalıtsal trombositopeni açısından önemli ipuçları sağlarken, moleküler genetik analiz kesin tanının konulması ve aile bireylerinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Serimizde kanama semptomları belirgin olan üç hastada eltrombopag ile trombosit sayısında belirgin artış ve kanama kontrolü sağlanmıştır. Bununla birlikte, uzun süreli eltrombopag tedavisi alan bir hastada grade 2–3 düzeyinde kemik iliği fibrozisi saptanması, özellikle kalıtsal trombositopenilerde trombopoetin reseptör agonistlerinin uzun dönem kullanımında dikkatli izlem gerekliliğine işaret etmektedir. MYH9 ilişkili hastalık tanılı hastalarda trombopoetin reseptör agonisti tedavisi sırasında klinik ve hematolojik izlemin yanı sıra, kemik iliği fibrozisi açısından farkındalığın artırılması ve klinik gereklilik halinde kemik iliği incelemesinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Makrotrombositopeni, kalıtsal trombositopeni, MYH9 ilişkili hastalık, eltrombopag, kemik iliği fibrozisi

**Tablo 1.** Hastaların demografik, hematolojik ve genetik özellikleri

| *Özellik* | *Hasta 1* | *Hasta 2* | *Hasta 3* | *Hasta 4* | *Hasta 5* |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) | 10 | 5 | 18 | 18 | 7 |
| Cinsiyet | E | E | E | E | K |
| Tanı yaşı (yıl) | 5 | 1 | 17 | 15 | 5 |
| Trombosit ($\times 10^9$/L) | 8 | 11 | 12 | 13 | 50 |
| MPV (fL) | 12,2 | 12,1 | - | 14,5 | 15,5 |
| Makrotrombosit | + | + | + | + | + |
| Kemik iliği | Megakaryosit ↓ | Yapılmadı | Megakaryosit ↓ | Megakaryosit ↓ | Yapılmadı |
| Akraba evliliği | + | + | + | - | - |
| MYH9 varyantı | c.2104C>T (p.Arg702Cys) | c.2104C>T (p.Arg702Cys) | c.2104C>T (p.Arg702Cys) | c.239T>C (p.Phe80Ser)+ c.247_255del (p.Val83_Asp85d el) | p.Asn1231del |
| Hematolojik olmayan bulgular | Hafif SNİK | Yok | Proteinüri + bilateral SNİK | Proteinüri + optik disk atrofisi + glokom | Yok |

SNİK: Sensörinöral işitme kaybı; MPV: Ortalama trombosit hacmi.

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-113** **Referans Numarası: 380**

### İSTANBUL'DA İMMUN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA ATAKLARININ MEVSİMSEL DAĞILIMI: 20 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Metban Mastanzade[1], Dilan Karaca[2], Senem Dadın[3], Arzu Özdemir[3], Nuray Marangoz[3], Halime Ceviz[3], Simge Erdem[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Beşışık[1,2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferez Ünitesi*

**Giriş ve Amaç:** İmmün trombotik trombositopenik purpura (iTTP) ataklarının enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve çevresel faktörlerle tetiklenebilmesi, hastalığın mevsimsel bir dağılım gösterip göstermediği sorusunu gündeme getirmiştir. Ancak önceki çalışmalarda mevsimselliğe ilişkin bulgular tutarlı değildir ve Türkiye'ye ait veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, uzun dönemli tek merkez iTTP kohortumuzda atakların aylık ve mevsimsel dağılımının değerlendirilmesi; ayrıca indeks atak ve relapsların mevsimsel paternlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Şubat 2006–Haziran 2026 tarihleri arasında izlenen 93 hastaya ait toplam 124 iTTP atağı retrospektif olarak incelendi. Her hastanın veri setinde yer alan ilk epizodu indeks atak (n=93), aynı hastada gelişen sonraki epizodlar ise relaps (n=31) olarak tanımlandı. Mevsimler ilkbahar (Mart–Mayıs), yaz (Haziran–Ağustos), sonbahar (Eylül–Kasım) ve kış (Aralık–Şubat) olarak sınıflandırıldı. Atakların aylık ve mevsimsel dağılımı ile indeks atak ve relapsların mevsimsel dağılımları analiz edildi. Tedavi yükünü değerlendirmek amacıyla terapötik plazma değişimi (TPD) uygulanma durumu, TPD sayısı ve rituksimab kullanımı incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 68'i (%73,1) kadın olup ilk atak yaşı medyan 38 yıl (IQR, 30–46) idi. Toplam 124 atağın 24'ü (%19,4) ilkbaharda, 37'si (%29,8) yazın, 30'u (%24,2) sonbaharda ve 33'ü (%26,6) kışın gelişti. Yaz aylarında sayısal bir artış izlenmesine rağmen genel mevsimsel dağılım anlamlı değildi (p=0,407). Aylık dağılımda da anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,869); en fazla atak Ağustos ayında görüldü (n=16).

İndeks atakların ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış dönemlerindeki dağılımı sırasıyla 18, 28, 23 ve 24 olup mevsimler arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,535). Relapslar ise aynı mevsimlerde sırasıyla 6, 9, 7 ve 9 epizod olarak dağıldı (p=0,832). Relapsların 9/31'i (%29,0) yaz döneminde meydana geldi ve bu oran, mevsimler arasında eşit dağılım varsayımında beklenen %25'lik orandan anlamlı olarak farklı değildi (p=0,678).

TPD bilgisi bulunan 119 atağın 117'sinde (%98,3) TPD uygulanmış olup medyan TPD sayısı 7 (IQR, 3–11) idi. Rituksimab kullanımı değerlendirilebilen 122 atağın 41'inde (%33,6) rituksimab uygulanmıştı.

**Sonuç:** İstanbul'daki 20 yıllık tek merkez iTTP kohortumuzda atakların belirgin bir aylık veya mevsimsel kümelenme göstermediği saptandı. Yaz döneminde toplam atak sayısında sayısal bir artış izlenmekle birlikte bu eğilim indeks ataklarda veya relapslarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bulgularımız, iTTP ataklarının bu coğrafyada belirgin bir mevsimsel patern göstermediğini ve mevsimsel çevresel faktörlerin tek başına güçlü bir tetikleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş, çok merkezli kohortların meteorolojik veriler ve enfeksiyon sürveyans verileriyle birlikte değerlendirilmesi, iTTP ataklarını etkileyebilecek bölgesel çevresel tetikleyicilerin daha iyi ortaya konmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombotik trombositopenik purpura; iTTP; ADAMTS13; mevsimsellik; relaps; epidemiyoloji.

**Kaynaklar**

1. Jacobs JW, Stanek CG, Booth GS, et al. The seasonal distribution of immune thrombotic thrombocytopenic purpura is influenced by geography: Epidemiologic findings from a multi-center analysis of 719 disease episodes. Am J Hematol. 2024;99(11):2063-2074. doi:10.1002/ajh.27458.
2. Ruiz Lopez JN, Tatake I, Bendapudi PK. Seasonal variation in immune thrombotic thrombocytopenic purpura in New England. Blood Vessels Thromb Hemost. 2025;2(2):100050. doi:10.1016/j.bvth.2025.100050.
3. Raval JS, Harm SK, Rollins-Raval MA, Kiss JE. Seasonal distribution of severe ADAMTS13 deficient idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher. 2014;29(2):113-119. doi:10.1002/jca.21300.
4. Hussein EA. Idiopathic TTP in the Middle East: Epidemiology and clinical outcomes in infection associated episodes. Transfus Apher Sci. 2020;59(6):102916. doi:10.1016/j.transci.2020.102916.
5. Karakuş S, Bakanay ŞM, Kalayoğlu Beşişik S, et al. Clinical manifestations, treatment characteristics, and clinical outcomes in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) in a real-world setting: An interim analysis of the Turkish iTTP Registry. Turk J Haematol. 2025;42(3):203-212. doi:10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0134.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

| Özellik | Değer |
|---|---|
| Hasta Sayısı | **93** |
| Toplam Atak | **124** |
| Kadın, N (%) | **68 (%73,1)** |
| İlk Atak Yaşı, Medyan (IQR), Yıl | **38 (30–46)** |
| İndex Epizod, N (%) | **93 (%75,0)** |
| Relaps, N (%) | **31 (%25,0)** |
| ABO Kan Grubu | |
| A | 47 (%50,5) |
| B | 14 (%15,1) |
| AB | 7 (%7,5) |
| O | 21 (%22,6) |
| Rituksimab Kullanımı | **41/122 (%33,6)** |
| Adamts13 Aktivitesi, Medyan (IQR), % | **0,20 (0,20–2,00)** |
| Adamts13 Inhibitör Düzeyi, Medyan (IQR) | **58,7 (25–81)** |

**Tablo 2.** Hastaların Mevsimsel Dağılımları ve İndeks ve Relaps Özellikleri

| Epizod | İlkbahar | Yaz | Sonbahar | Kış | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tüm Epizodlar, N=124** | 24 (%19,4) | 37 (%29,8) | 30 (%24,2) | 33 (%26,6) | **0,407** |
| **Index, N=93** | 18 (%19,4) | 28 (%30,1) | 23 (%24,7) | 24 (%25,8) | **0,535** |
| **Relaps, N=31** | 6 (%19,4) | 9 (%29,0) | 7 (%22,6) | 9 (%29,0) | **0,832** |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-114** **Referans Numarası: 166**

### RELAPSTA DEĞİŞEN FENOTİP: AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL MİYELOMDA CD117 KAZANIMI

**Hasan Mücahit Özbaş[1], Bengisu Ulu Karasu[2], Şeyda Kara[2], Birgül Tok[3]**

*[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[3]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Multipl miyelom, klonal plazma hücre proliferasyonu ve monoklonal gamopati varlığı ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Tüm yeni ilaç ve tedavi gelişimlerine rağmen halen küratif bir tedavisi yoktur, ancak güncel tedaviler ile sağkalım belirgin olarak uzamıştır. Tedaviye rağmen hastaların büyük çoğunluğunda zaman içinde nüks gelişmekte ve hastalık tedaviye dirençli hale gelmektedir.[1,2]

Bir tirozin kinaz reseptörü olan CD117 (c-KIT) multipl miyelom (MM) hastalarında %20–25 oranında görülebilmektedir. Prognoza etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte iyi prognoz belirteci olduğunu gösteren çalışmalar ile kötü prognoz ve tedavi direnci ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar da mevcuttur.[3,4]

Özellikle multipl miyelom gibi hastalıkların relaps dönemlerinde görülen immünfenotip değişiklikleri hastalığın değerlendirilmesinde güçlük oluşturmakta ve prognoz ile ilişkisi net bilinmemektedir. Bu olgu sunumunda bir multipl miyelom hastasında relaps sırasında görülen CD117 ekspresyonu kazanımı ve bununla birlikte uygulanan çoklu tedavilere direnç gösteren agresif seyirli bir IgG kappa multipl miyelom olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** 67 yaşında erkek hastaya Mart 2021 tarihinde IgG kappa MM tanısı konuldu. Tanı anındaki kemik iliği aspirasyonunda %39 oranında monoklonal plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsisinde interstisyel yerleşimli neoplastik plazma hücre infiltrasyonu saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücreler CD38, CD138, CD20, CD79a ve kappa pozitif; CD117, lambda, PAX5 ve siklin D1 negatif bulundu. Serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal protein saptandı ve multipl miyelom tanısı doğrulandı. Tanı anındaki immünoglobulin düzeyleri IgG 41 g/L, IgA 0,6 g/L ve IgM 0,5 g/L olarak izlendi.

Hasta 8 kür bortezomib ve deksametazon (Vd) tedavisi aldı. Tedavi sonrası Nisan 2024'te otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulandı ve lenalidomid ile deksametazon idame tedavisi başlandı. İzlem sırasında biyokimyasal progresyon gelişmesi üzerine tedaviye karfilzomib eklendi.

6 kür karfilzomib tedavisine rağmen immünoglobulin düzeylerinin yüksek seyretmesi, klinik yanıt alınamaması ve hastada tekrarlayan derin pansitopenilerin gözlenmesiyle Haziran 2026'da kemik iliği aspirasyonu tekrar yapıldı.

Relaps değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyonunda %57 plazma hücresi izlendi. Aspirasyonda yer yer iki ve üç çekirdekli atipik plazma hücreleri ile yer yer lenfoplazmositer özellikler dikkat çekti. Eş zamanlı yapılan akım sitometrisi incelemesinde CD38, CD138 ve CD20 pozitif klonal plazma hücre popülasyonu saptandı ve bulgular multipl miyelom ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Kemik iliği biyopsisinde nodüler ve interstisyel yerleşimli lenfoplazmositer karakter gösteren plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Neoplastik hücreler CD38, CD138, CD20, CD79a, CD117 ve kappa pozitif, lambda negatif bulundu. Dikkat çekici olarak, tanı anındaki biyopside negatif olan CD117 ekspresyonunun relaps biyopsisinde pozitifleştiği görüldü.

Relaps dönemindeki serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal protein devam etmekteydi. İmmünoglobulin düzeyleri IgG 33 g/L, IgA <0,23 g/L ve IgM <0,20 g/L olarak saptandı. Moleküler incelemede MYD88 L265P mutasyonu saptanmadı. FISH analizlerinde t(4;14), t(11;14), t(14;16) translokasyonları ile del(17p)/TP53 delesyonu izlenmedi. PET-BT incelemesinde sol üçüncü kostovertebral bileşkede yeni gelişen yumuşak doku komponenti ve pelvis kemik iliğinde fokal FDG tutulumu progresif hastalık lehine değerlendirildi. Relaps tanısı sonrasında hastaya daratumumab, pomalidomid ve deksametazon (DPd) tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, relaps döneminde kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometrisi multipl miyelom ile uyumlu bulgular gösterirken; kemik iliği biyopsisinde lenfoplazmositik lenfoma ile uyumlu morfolojik bulguların izlenmesi, başlangıçta negatif olan CD117 ekspresyonunun relaps sırasında pozitifleşmesi, IgG kappa monoklonal proteinin devam etmesi, MYD88 L265P mutasyonunun saptanmaması ve hastalığın çoklu tedavilere rağmen progresyon göstermesi olgunun tanısal ve biyolojik açıdan dikkat çekici özelliklerini oluşturdu.

**Tartışma:** Multipl miyelomda immünfenotip hastalık süresince değişkenlik gösterir; her relaps yeni bir hastalık gibi değerlendirilmelidir. Tanı ve relaps dönemlerinde alınan örneklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda neoplastik plazma hücrelerinin yüzey belirteçlerinin ekspresyonunda değişiklikler bildirilmiştir. Toydemir ve arkadaşlarının kemik iliği nakli sonrası relaps gelişen 19 hastayı değerlendirdiği çalışmada, olguların %21,1'inde CD117 ekspresyonunda tanı ve relaps arasında farklılık saptanmış; iki hastada ekspresyon artışı, iki hastada ise kayıp bildirilmiştir.[5] Bu veriler, olgumuzda CD117'nin tanı anında negatif olması ve relaps döneminde pozitifleşmesinin hastalık sürecindeki immünfenotipik evrimin bir parçası olabileceğini destekler niteliktedir.

CD117'nin multipl miyelomdaki prognostik anlamı ise net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda CD117 pozitifliği daha iyi klinik seyir ve daha düşük riskli hastalık özellikleri ile ilişkilendirilmiştir.[6] Buna karşın daha güncel çalışmalarda CD117'nin prognoz üzerine etkisinin tek başına değerlendirilmesi yerine diğer immünfenotipik belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi üzerinde durulmuştur.[7] Bununla birlikte, tedaviye dirençli ve agresif seyirli relaps ile aynı dönemde ortaya çıkan CD117 pozitifliği dikkat çekici bir bulgudur.

Relaps dönemindeki önemli bulgulardan bir diğeri, kemik iliği biyopsisinde lenfoplazmositik lenfoma (LPL) ile uyumlu olarak yorumlanan morfolojik özelliklerin ortaya çıkmasıdır. Multipl miyelomun nadiren lenfoplazmositik morfoloji gösterebildiği ve bu görünümün LPL ile ayırıcı tanıda güçlük oluşturabileceği daha önce vaka bildirimlerinde gösterilmiştir.[8,9] Hale ve Krause ile Johansen ve arkadaşları, hem lenfoplazmositik morfoloji ile uyumlu hem de başta lenfoid neoplazileri düşündürebilen MM olguları bildirmiştir.

Bu olgunun özgün yönü, otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası relaps MM'de başlangıçta bulunmayan CD117 ekspresyonunun gelişmesi, beklenmeyen morfolojik değişikliğin eş zamanlı olarak ortaya çıkması ve bu değişikliklerle eş zamanlı olarak çoklu tedavilere rağmen agresif klinik seyirli hastalık izlenmesidir. Tanı ve relaps örneklerinin beraber incelendiği daha geniş hasta grupları içeren çalışmalar, relaps multipl miyelomda CD117 gibi immünfenotipik değişikliklerin biyolojik ve prognostik önemini açıklığa kavuşturabilir.

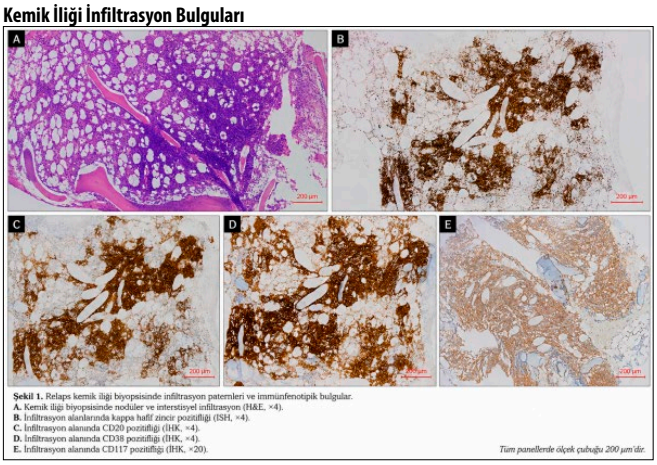
**Sonuç:** Bu olgu bizlere multipl miyelomda her relapsın ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini, morfolojik değişiklikler ile immünfenotipik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ve CD117 ekspresyonunun relaps olgularında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple Miyelom, Proto-Onkogen Proteinleri c-kit, CD117 Antijeni, İmmünfenotipleme, Klon evrimi

**Kaynaklar**


1. Multiple myeloma. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2024.
2. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up of Patients with Multiple Myeloma. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2025.
3. Immunophenotype of normal and myelomatous plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2016.
4. Evaluation of CD56 and CD117 Double-Positivity as a Predictor of Poor Prognosis in Multiple Myeloma Patients. Keski H, Merdan S, Zemheri IE, et al. Turk J Hematol. 2024.
5. Immunophenotypic and cytogenetic evolution patterns of the neoplastic plasma cells in multiple myeloma relapsed after stem cell transplant. Toydemir RM, Rets AV, Hussong JW, et al. J Hematopathol. 2018.
6. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features. Schmidt-Hieber M, Pérez-Andrés M, Paiva B, et al. Haematologica. 2011.
7. Prognostic value of the expression of CD27 and CD117 in newly diagnosed multiple myeloma patients. Si X, Zhao J, Song Y, et al. BMC Immunol. 2025.
8. Lymphoplasmacytic variant of multiple myeloma. Johansen S, Gjelberg HK, Reikvam H. eJHaem. 2022.
9. Plasma cell myeloma with lymphoplasmacytic morphology and cyclin D1 expression, an uncommon variant. Hale DA, Krause JR. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017.


**Kemik İliği İnfiltrasyon Bulguları**




**Şekil 1.** Relaps kemik iliği biyopsisinde infiltrasyon paternleri ve immünfenotipik bulgular.
**A.** Kemik iliği biyopsisinde noduler ve interstisyel infiltrasyon (H&E, ×4).
**B.** İnfiltrasyon alanlarında kappa hafif zincir pozitifliği (ISH, ×4).
**C.** İnfiltrasyon alanında CD20 pozitifliği (IHK, ×4).
**D.** İnfiltrasyon alanında CD38 pozitifliği (IHK, ×4).
**E.** İnfiltrasyon alanında CD117 pozitifliği (IHK, ×20).
*Tüm panellerde ölçek çubuğu 200 µm'dir.*

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-115** **Referans Numarası: 648**

### SOLİD TÜMÖR METASTAZI MI, MULTİPL MYELOM MU? DÖRT HASTADAN OLUŞAN OLGU SERİSİ

**Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[1], Ali Ahadzade[1], Batuhan Bulan[1], Güldane Zülfaliyeva[1], Fazıl Burak Dilek[1], Günel Musayeva[1], Buğse Güleç Zengin[1], Deniz Özmen İbiş[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Malignitelerde görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve sağkalım sürelerinin uzamasıyla senkron ve metakron malignitelerin görülme sıklığı artmıştır. Meme, gastrointestinal sistem veya prostat gibi solid tümör öyküsü olan veya yeni tanı alan hastalarda görülen osteolitik kemik lezyonları, öncelikle metastaz şüphesi uyandırır. Multipl myelom ile (MM) ilişkili kemik lezyonları radyolojik olarak solid tümör metastazları ile birebir aynı görünebilir. Bu durum, hastalığın evresinin değişmesine, fazla kemoterapi/radyoterapi uygulanmasına ve buna bağlı toksisitelere ve belki de en önemlisi MM tedavisinin gecikmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada, solid tümör ve MM birlikteliği görülen ve tanısal süreçlerinde zorluklar yaşanan dört olgu sunulmuştur.

**Olgu 1:** 70 yaşında kadın hasta, Ocak 2026'da şiddetli kalça ağrısı şikayetiyle başvuruda memede kitle ve sakrumda 6 cm çapında hipermetabolik

kitle saptandı. Meme biyopsisi ile invaziv duktal karsinom tanısı koyuldu, sakrumdaki lezyondan hasta istemediği için biyopsi alınamadı. Tablo metastatik meme kanseri kabul edilerek palbosiklib ve letrozol başlandı; ağrı kontrolü için sakruma palyatif radyoterapi uygulandı. Haziran 2026'daki kontrol PET/BT'sinde meme ve sakrum kitlesinde regresyon izlenmesine rağmen, iskelet sisteminde yeni litik kemik lezyonları saptandı. Femurdan alınan biyopsi kappa monotipik plazmasitom olarak raporlandı. IgG Kappa MM (ISS Evre 1) tanısı ile Dara-VRd tedavisi devam etmektedir. Onkolojik tanısı erken evre meme kanseri olarak güncellenen hastaya mastektomi planlanmıştır.

**Olgu 2:** 2011 yılında meme kanseri tanısıyla opere edilen, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve 5 yıl hormonoterapi sonrası hastalıksız izlenen 70 yaşındaki kadın hastanın, Şubat 2021'de ağrı nedeni ile yapılan görüntülemelerde kemik lezyonları saptandı. Hasta biyopsi yapılmasını istemediğinden lezyonlar meme kanseri metastazı kabul edilerek palbosiklib, letrozol ve bisfosfonat başlandı. Üç ay sonra lezyonlarda progresyon görülmesi üzerine kapesitabin tedavisine geçildi. 1.5 yılın sonunda PET/BT'de lezyonlar stabil izlendi. 2023 yılında hastanın sağ yüz yarısında şişlik gelişti. Görüntülemelerde sağ mandibulada ekspansil kitle saptandı. MM şüphesi üzerine yapılan tetkiklerle IgA Kappa MM (ISS Evre 1) tanısı koyuldu. 4 kür VRd sonrası otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası lenalidomid idame tedavisi başlanan hasta halen lenalidomid ile izlenmektedir.

**Olgu 3:** 2017 yılında mide karsinomu tanısıyla neoadjuvan kemoterapi ve total gastrektomi uygulanan 52 yaşındaki erkek hasta, 2022'de ağrı ile başvuruda yeni litik kemik lezyonları saptanması üzerine mide kanseri metastazı kabul edilerek FOLFOX ile palyatif RT uygulandı. Yanıtsızlık üzerine kapesitabine geçildi ancak kemik lezyonları hızla progrese oldu. Ek tetkikler sonucunda IgA Kappa MM (ISS Evre 3) tanısı koyuldu. 4 kür VRd sonrası Aralık 2024'te otolog kök hücre nakli yapıldı. Lenalidomid idamesi altındayken Ekim 2025'te progresyon üzerine Dara-Vd başlandı. Haziran 2026'da progresyon nedeniyle elranatamab başlanmış olup, tedavisi halen sürmektedir.

**Olgu 4:** 2015 yılında prostat karsinomu nedeniyle opere edilen 63 yaşındaki erkek hastada, Kasım 2018'de PSA artışı üzerine çekilen PET/BT'de iliak kanatta litik lezyon saptandı. MM şüphesi ile yapılan ileri tetkiklerle Kappa Hafif Zincir MM (ISS Evre 2) tanısı koyuldu. 4 kür VCD aldı, eş zamanlı PSA progresyonu görülünce prostata RT uygulandı. O sırada myelomun da progrese olması üzerine VRd başlandı; 2 kür sonrası nöropati gelişmesi üzerine 2 kür de Rd verildi. Takiben otolog kök hücre nakli uygulandı ve lenalidomid idamesine geçildi. Progresyon nedeniyle Mart 2022'de Dara-Vd, Haziran 2023'te yeni kemik lezyonu gelişmesi üzerine Pom-Dex başlandı ve palyatif RT uygulandı. Hasta, dirençli hastalık ve komplikasyonlar nedeniyle Aralık 2023'te kaybedildi.

**Tartışma:** Solid organ malignitesi tanılı bir hastada yeni gelişen litik kemik lezyonları, onkolojik pratikte sıklıkla primer hastalığın metastazı lehine yorumlanmaktadır. Sunduğumuz dört olguluk seri, bu klinik varsayımın ve hastaların girişimsel işlemlere direnç göstermelerinin MM tanısını nasıl maskeleyebileceğini ve tanısal algoritmaların neden gözden geçirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Malignite tanısı ile izlenmekte olan hastalarda özellikle uyumsuz sitopeni, tedaviye yanıtsızlık veya atipik lokalizasyon varlığında monoklonal bir proteinin veya bozulmuş hafif zincir oranının saptanması, metastaz varsayımını çürüterek klinisyeni doğru tanıya yönlendirebilir.

**Anahtar kelimeler:** multiple myelom, litik lezyon, metastaz

**Tablo 1.**

| *Olgu* | *Kanser tanısı ile kemik lezyonları arasındaki süre(ay)* | *Son kemoterapi ile kemik lezyonları arasındaki süre(ay)* | *Kemik lezyonları ile MM tanısı arasındaki süre(ay)* | *Kemik lezyonları saptandığında ek metastaz varlığı* | *Kemik lezyonları saptandığında paraproteinemi varlığı* | *Metastaz tanısı sırasında CRAB varlığı* | *Kemik lezyonları nasıl saptandı* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 0 | 6 | Yok | Yok | B | PET/BT |
| 2 | 120 | 60 | 24 | Yok | Var | B | MR |
| 3 | 57 | 50 | 28 | Yok | Var | A,B | MR |
| 4 | 36 | 36 | 0 | Yok | Yok | A,B | PET/BT |



**P-116** **Referans Numarası: 182**

## EBV İLİŞKİLİ LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİSTE TİP I KRİYOGLOBULİNEMİ VE DİJİTAL İSKEMİ: NADİR BİR BİRLİKTELİK

**Mirac Tuğba Can[1], Haşim Atakan Erol[1], Gökhan Burul [1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Lenfomatoid granülomatozis (LYG), Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili, anjiyosentrik ve anjiyodestrüktif özellik gösteren nadir bir B-hücreli lenfoproliferatif hastalıktır [1]. En sık akciğerleri tutmakla birlikte santral sinir sistemi (SSS) ve diğer ekstranodal organlarda da görülebilmektedir [1,2]. Tip I kriyoglobulinemi, monoklonal immünoglobulin varlığı ile karakterize olup lenfoproliferatif hastalıklara sekonder gelişebilmektedir [3,4]. Tip I kriyoglobulinemi; dijital iskemi, ülserasyon, nekroz ve gangren gibi mikrovasküler oklüzif bulgularla prezente olabilmektedir [3]. LYG ile Tip I kriyoglobulinemi birlikteliği ise oldukça nadirdir. Burada, SSS tutulumu ile tanı alan EBV ilişkili LYG'ye eşlik eden Tip I kriyoglobulinemi ve dijital iskemi gelişen bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu:** Altmış beş yaşında erkek hasta, JAK2 V617F (%68) pozitif polisitemia vera, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi tanıları ile takip edilmekteydi. Ağustos 2025'te ani gelişen bilateral görme kaybı, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, kooperasyon bozukluğu ve unutkanlık yakınmaları ile başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede bilateral pariyeto-oksipital, sol temporal ve sağ serebellar bölgelerde hemorajik komponent içeren, kontrastlanan multifokal nodüler lezyonlar ve yaygın vazojenik ödem saptandı (Şekil 1); takip görüntülemelerinde progresyon izlendi. Kesin tanı amacıyla 24.06.2026 tarihinde stereotaktik beyin biyopsisi gerçekleştirildi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemede EBER(+), CD20(+) ve CD30(+) atipik B-hücreli proliferasyon saptandı ve bulgular EBV ilişkili Lenfomatoid Granülomatozis Grade 2 ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Tanı sürecinde PET-BT'de bilateral multipl pulmoner nodüller saptandı (Şekil 2). 15.10.2025 tarihinde gerçekleştirilen wedge rezeksiyon biyopsisinde lenfomatöz infiltrasyon gösterilememekle birlikte eski infarkt alanları, vaskülitik değişiklikler, damar obliterasyonu ve rekanalizasyon izlendi. Pulmoner tutulum histopatolojik olarak doğrulanamamasına rağmen, bilateral nodüler dağılım ve LYG'nin karakteristik pulmoner tutulum paterni nedeniyle lezyonlar olası pulmoner tutulum olarak değerlendirildi. 09.07.2026 tarihli PET-BT'de önceki pulmoner nodüllerde tama yakın metabolik ve morfolojik regresyon izlenirken her iki akciğerde yeni multipl nodüller, splenomegali ile diffüz splenik FDG tutulumu ve kemik iliğinde diffüz hipermetabolizma saptandı.

Etiyolojik değerlendirmede HIV, HCV, Quantiferon, galaktomannan, ANCA (MPO/PR3), romatoid faktör ve anti-CCP negatif bulundu. EBV DNA düzeyi 88 IU/mL, kontrolünde 85 IU/mL olarak saptandı. Romatoloji değerlendirmesinde primer sistemik romatolojik hastalık lehine klinik veya laboratuvar bulgu saptanmadı.

İzlem sırasında sol el ikinci parmakta yaklaşık bir aydır devam eden dijital iskemi ve ülserasyon gelişti (Şekil 3). Serum kriyoglobulini pozitif bulundu ve serum immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal IgG-kappa bandı saptandı. C3 düzeyi belirgin düşük (0,06 g/L), C4 düzeyi ise normal sınırlarda (0,163 g/L) idi. Dijital iskemi, kriyoglobulin pozitifliği ve monoklonal IgG-kappa varlığı birlikte değerlendirilerek bulgular Tip I kriyoglobulinemi ile uyumlu kabul edildi. Enfeksiyöz ve primer romatolojik nedenlerin dışlanması sonrasında kriyoglobulineminin altta yatan EBV ilişkili B-hücreli lenfoproliferatif hastalığa sekonder gelişmiş olabileceği düşünüldü.

SSS tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla multidisipliner konsey kararı ile BOS incelemesi gerçekleştirildi. BOS'ta EBV DNA ile viral ve bakteriyel incelemeler negatif bulundu. Sitopatolojik incelemede iri nükleuslu ve kromatin kabalaşması gösteren atipik lenfoid hücreler izlendi. BOS sitopatolojisinde atipik lenfoid hücreler izlenmesi ve EBER ile birkaç hücrede şüpheli pozitiflik saptanması SSS tutulumunu destekleyen bulgular olarak değerlendirildi.

LYG tedavisinde yaklaşım hastalığın histolojik derecesi, yaygınlığı ve tutulan organlara göre bireyselleştirilmekte olup, CD20 pozitif hastalıkta rituksimab tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılabilmektedir [1,5]. Hastaya rituksimab tedavisi başlandı. Dijital iskemi nedeniyle iloprost, pentoksifilin ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı.

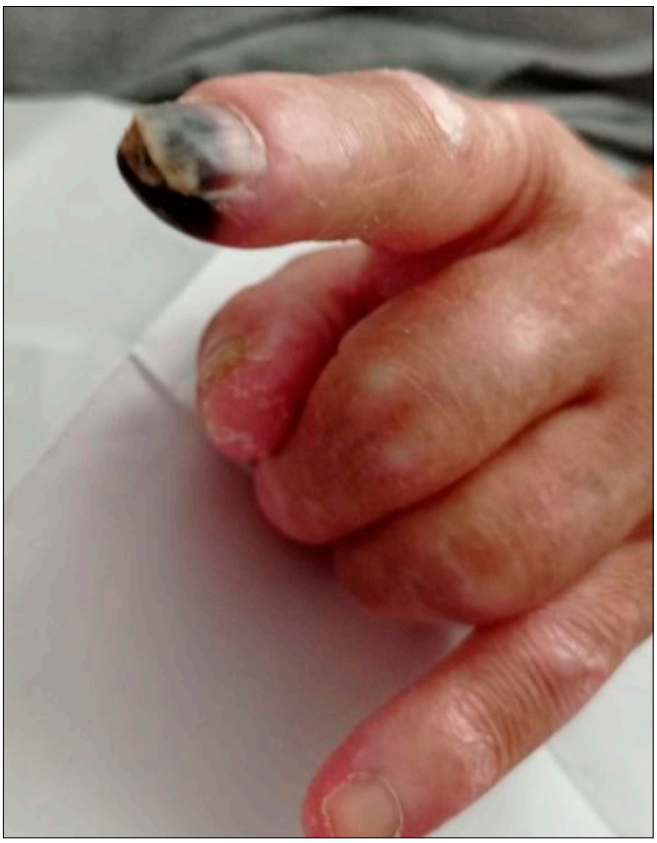
Üçüncü rituksimab dozu sonrasında PET-BT ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi planlandı.

**Sonuç:** Bu olgu, SSS tutulumu ile prezente olan EBV ilişkili LYG'ye eşlik eden Tip I kriyoglobulinemi ve dijital iskemi birlikteliğini göstermektedir. Kriyoglobulin pozitifliği, monoklonal IgG-kappa bandı ve dijital iskemi birlikteliği Tip I kriyoglobulinemi lehine değerlendirilmiştir [3,4]. Tip I kriyoglobulinemide monoklonal immünoglobulinlerin mikrovasküler düzeyde çökelmesi ve damar içi oklüzyona yol açması sonucunda dijital iskemi, ülserasyon, nekroz ve gangren gelişebilmektedir [3]. LYG gibi B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda açıklanamayan dijital iskemi, ülserasyon veya diğer vasküler oklüzif bulgular geliştiğinde sekonder kriyoglobulinemi ayırıcı tanıda düşünülmelidir [3,4].

**Anahtar kelimeler:** Lenfomatoid granülomatozis; Epstein-Barr virüsü; Tip I kriyoglobulinemi; dijital iskemi; B-hücreli lenfoproliferatif hastalık; santral sinir sistemi tutulumu

**Kaynaklar**

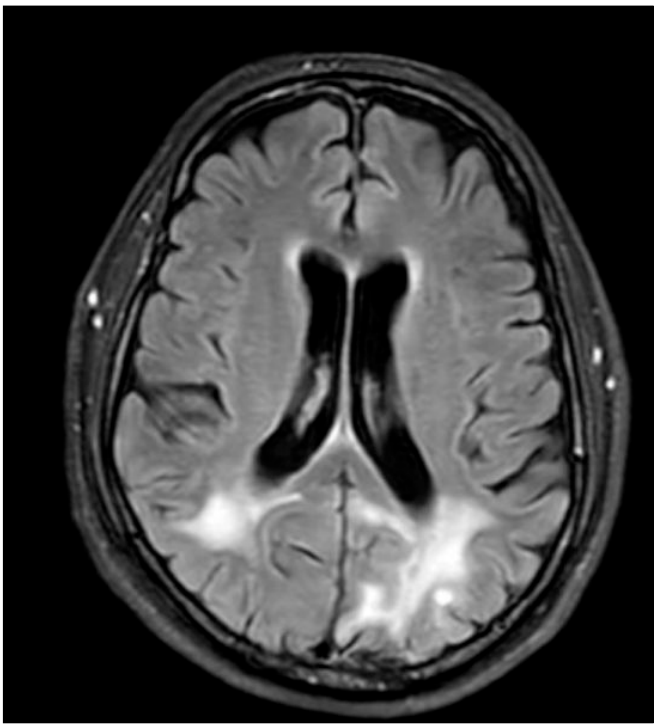
1. Melani C, Jaffe ES, Wilson WH. Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. Blood. 2020;135(16):1344-1352. doi:10.1182/blood.2019000933.
2. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, et al. Lymphomatoid granulomatosis—a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. Am J Surg Pathol. 2015;39(2):141-156. doi:10.1097/PAS.0000000000000328.
3. Zignego AL, Gragnani L, Visentini M, Bomben R, Arcaini L, Ferri C, 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. Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW. Diagnostics and treatment of cryoglobulinaemia: it takes two to tango. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(3):299-310. doi:10.1007/s12016-013-8390-y.
5. Chavez JC, Sandoval-Sus J, Horna P, Dalia S, Bello C, Chevernick P, et al. Lymphomatoid granulomatosis: a single institution experience and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16 Suppl:S170-S174. doi:10.1016/j.clml.2016.02.024.



**Şekil 3.** İzlem sırasında sol el ikinci parmakta yaklaşık bir aydır devam eden dijital iskemi ve ülserasyon gelişti



**Şekil 2.** PET-BT'de bilateral multipl pulmoner nodüller saptandı



**Şekil 1.** Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede bilateral pariyeto-oksipital, sol temporal ve sağ serebellar bölgelerde hemorajik komponent içeren, kontrastlanan multifokal nodüler lezyonlar ve yaygın vazojenik ödem saptandı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-117** **Referans Numarası: 654**

## NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE MULTİPL MİYELOM BİRLİKTELİĞİ: İKİ OLGU SUNUMU

**Sena Baytar[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Fazıl Burak Dilek[2], Gunel Musayeva[2], Buğse Güleç Zengin[2], Batuhan Bulan[2], Ali Ahadzade[2], Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı[2], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa , Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa , Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Nörofibromatozis tip 1 (NF1), NF1 geninin mutasyonlarından kaynaklanan kahverengi deri lekeleri, iris hamartomları (Lisch nodülleri) ve iskelet deformiteleri ile karakterize edilen ve çeşitli tümörlerin gelişimine yatkınlıkla karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur. [1–2]

NF1 geni nörofibromin proteinini kodlamaktadır. Nörofibromin RAS protoonkogeninin negatif düzenleyicisi olarak görev yapar. NF1 fonksiyon kaybı, RAS aktivitesinde artışa yol açarak RAF/MEK/ERK ve PI3K/AKT gibi aşağı akım sinyal yolaklarının aktivasyonuna neden olmaktadır. [1].

NF1'li bireylerde çeşitli benign ve malign neoplazilerin görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. [3]. Bununla birlikte NF1 ile multipl miyelom (MM) birlikteliği oldukça nadirdir [2,4].

Multipl miyelomda hücre proliferasyonu ve sağkalımında rol oynayan temel sinyal yolaklarından biri RAS/MAPK yolağıdır. MM hücre serilerinin moleküler analizinde, MAPK sinyal yolağıyla ilişkili genetik değişikliklerin incelenen hücre serilerinin %89'unda bulunduğu gösterilmiştir [5].

**Amaç:** NF1 ve MM'de RAS sinyal yolağının ortak rolü, iki hastalık arasındaki olası biyolojik ilişkiye dikkat çekmektedir [1-4-6]. Bu yazıda, birinde genetik olmak üzere klinik bulgular temelinde NF1 tanısı konulan ve takiplerinde multipl miyelom gelişen iki kadın olgu sunulmuştur.

**Olgu 1:** 45 yaşında kadın hasta; 2015 yılında dış merkez başvurusunda yapılan muayenede café-au-lait makülleri saptanmıştı. Hasta 2023 yılında ense, sırt, bel ve bacaklarda ağrı ve hareket güçlüğü nedeniyle tekrar değerlendirildi, fizik muayenesinde sırtta çok sayıda nodüler lezyon görüldü kutanöz nodüllere yapılan eksizyonel biyopsinin histopatolojik incelemesinde mevcut lezyonlar nörofibrom ile uyumu bulundu. Hastanın özgeçmişinde çok sayıda café-au-lait makülü ve multipl kutanöz nörofibromların bulunması ve bu klinik bulguların NF1 ile uyumlu olması nedeniyle hastada NF1 olabileceği düşünüldü. Genetik doğrulama yapılmamış olması nedeniyle hasta muhtemel NF1 olarak değerlendirildi.Hasta Ocak 2024'te bel ağrısı şikayetiyle başvurduğu dış merkezde tetkik edildi, abdomen bilgisayarlı tomografide(BT) sağ iliak kemiğin superiorundan sakroiliak ekleme kadar uzanan yaklaşık 6×2 cm boyutunda belirgin litik lezyon ile pelvik kemiklerde ek litik değişiklikler izlendi.Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10,2 g/dL, serum kalsiyumu 11,6 mg/dL, kreatinin 0,47 mg/dL, albümin 4,3 g/dL, serum serbest kappa hafif zincir 6,15 mg/L, serum serbest lambda hafif zincir 5060 mg/L ve serum serbest kappa/lambda oranı 0.001 olarak görüldü.

22.01.2024 tarihli kemik iliği biyopsisinde hipersellüler kemik iliğinde yaklaşık %50–60 oranında lambda hafif zincir monoklonalitesi gösteren plazma hücre infiltrasyonu görüldü FISH analizinde t(11;14), del(13q) ve TP53/17p13 delesyonu saptanmadı.

Şubat 2024'de merkezimize başvuran hastanın Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemesinde sağ iliak kemikte yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği hipermetabolik litik kemik lezyonu izlendi.Mevcut klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulgular ile lambda hafif zincir MM tanısıyla hastaya dört kür bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCD) tedavisi uygulandı.

Haziran 2024'de kontrol kemik iliği biyopsisinde atipik plazma hücre infiltrasyonu izlenmedi. Bulgular remisyon ile uyumlu değerlendirildi. 26.06.2024 tarihli kontrol PET/BT'de sağ iliak kanatta 56×19 mm boyutunda, SUVmax 2,5 olan litik lezyonda anatomik ve metabolik regresyon izlendi.Dört kür tedavi sonrasında çok iyi kısmi yanıt elde edilen hastaya (VGPR) 26.08.2024 tarihinde otolog kök hücre nakli uygulandı.

Multipl miyelom açısından remisyonda takip edilmekte olan hastanın takiplerinde karın ağrısı şikayeti gelişti. Abdominal Manyetik Rezonans Görüntülemesinde (MRG) splenik fleksura düzeyinde yaklaşık 5 cm uzunluğundaki segmentte kitlesel duvar kalınlaşması, parakolik ve sol subdiyafragmatik yağlı dokulara uzanım ile karaciğer segment 6 komşuluğunda ve dalak hilusunda peritoneal implantlarla uyumlu nodüler lezyonlar saptandı.

25.12.2025 tarihli PET/MR incelemesinde splenik fleksura düzeyinde yaklaşık 5 cm boyunca uzanan, en geniş aksiyel çapı 38×23 mm olan ve SUVmax 11,43 düzeyinde yoğun FDG tutulumu gösteren kitle izlendi. Ayrıca karaciğerde, sağ lobda daha yaygın olmak üzere, santral nekrotik komponentler içeren ve en büyüğü yaklaşık 6 cm'ye ulaşan çok sayıda hipermetabolik lezyon saptandı (SUVmax 12,49).

29.12.2025 tarihinde karaciğer segment 8'deki lezyondan yapılan Tru-Cut biyopside düşük dereceli adenokarsinom saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri CK7 negatif, CK20 pozitif ve CDX2 pozitif olup morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular alt gastrointestinal sistem primerini destekledi.

Splenik fleksuradaki kitle ve metastatik hastalık bulguları birlikte değerlendirilerek hasta metastatik kolon adenokarsinomu olarak kabul edildi ve setuksimab ve FOLFOX tedavisi başlandı. Hasta, lenalidomide idame tedavisi altında tam yanıt (CR) ile takip edilmektedir.

**Olgu 2:** 63 yaşında kadın hasta; 25 yıl önce önce sağ kolunda ortaya çıkan zamanla vücudunun farklı bölgelerinde de görülmeye başlayan çok sayıda kutanöz ve subkutan nodüler lezyonları bulunmaktaydı.(Şekil 1a-b-c) 2021'de yapılan kraniyal görüntülemelerde sağ oksipital bölgede temporooksipital lokalizasyonlu skalp altında 2,5 cm boyutlarında T1 ve T2A serilerde hipointens cilde ait kitlesel fibrom benzeri lezyon saptandı. 2025 yılında sağ el dorsumunda lateralde hemen ciltaltında yerleşik, yaklaşık 6.5 mm derinliğinde ve 18 mm genişliğinde düzgün sınırlı vaskülarizasyon göstermeyen lezyona eksizyonel biyopsi yapıldı, biyopsisinde diffüz nörofibrom saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede S100 Schwann hücrelerinde pozitif, CD34 yamalı pozitif ve p16 %10–15 oranında pozitif görüldü. Hastada eşlik eden café-au-lait makülleri ve aile öyküsü nedeniyle yapılan NF1 gen analizi pozitif sonuçlandı ve NF1 tanısı moleküler olarak doğrulandı.

Haziran 2025'te sol kol ağrısı gelişen hastanın dış merkezde yapılan görübtülemelerinde omuz MRG'sinde humerus proksimal diyafizinden epifiz hattına kadar uzanan, uzun aksı yaklaşık 9 cm ve en geniş çapı 40 mm olan, korteksi destrükte eden ve patolojik kırığın eşlik ettiği malign özellikte kitle lezyonu saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8,7 g/dL ve kreatinin 0,74 mg/dL idi. 23.07.2025 tarihinde yapılan kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %80 oranında plazma hücre infiltrasyonu izlendi ve plazma hücreleri CD38(+), CD117(+), CD79a(+), lambda(+) ve kappa(-) özellikteydi.

Mevcut bulgularla Temmuz 2025'de merkezimize başvuran hastanın PET incelemesinde kraniyal kemikler, ekstremiteler, pelvik kemikler, vertebral kolon ve kostalarda hafif artmış FDG tutulumu gösteren çok sayıda kemik lezyonu izlendi. Hastanın biyokimya incelemesinde serum serbest lambda hafif zincir 107 mg/L, serbest kappa hafif zincir <3,53 mg/L, beta-2 mikroglobulin 3,8 mg/L ve IgG 4832 mg/dL idi. İmmünelektroforezde IgG-lambda monoklonal protein saptandı. Serum protein elektroforezinde M-spike 4,42 g/dL idi. Hemoglobin 9,9 g/dL, albümin 3,36 g/dL ve kreatinin 0,75 mg/dL görüldü.

Immünglobülin-G lamda hafif zincirli MM tanısı ile 30.07.2025 tarihinde bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD) tedavisi başlandı. Altı kür tedavi sonrasında immünelektroforezde monoklonal bant saptanmadı; serum serbest lambda hafif zincir 23,4 mg/L ve kappa/lambda oranı 1,27 olarak görüldü. Tedavi sonrası tam yanıt (CR) elde edilen hastaya 24.04.2026 tarihinde otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastanın takipleri lenalidomide idame tedavisi ile devam etmektedir.

**Tartışma:** NF1-MM birlikteliğine ilişkin literatür oldukça sınırlıdır. Accardi ve arkadaşları biri 59 yaşında aktif IgG-kappa MM, diğeri 76 yaşında smoldering IgG-kappa MM bulunan iki erkek NF1 hastası bildirmiştir [4]. Rago ve arkadaşları ise 69 yaşında kadın bir NF1 hastasında IgG-kappa MM bildirmiş.[2]. [Tablo 1]

İlk olgumuzun 45 yaşında olması, literatürde bildirilen NF1 ve multipl miyelom birlikteliği olgularının yaş dağılımıyla karşılaştırıldığında, görece erken yaşta hastalık gelişimi açısından farklılık göstermektedir. (2-4).

Her iki olgumuzda da neoplastik plazma hücrelerinin lambda hafif zincir ekspresyonu göstermesi dikkat çekici bir ortak özellik olarak

değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, sınırlı olgu sayısı nedeniyle bu bulgunun NF1 ile multipl miyelom birlikteliğine özgü bir biyolojik özellik olup olmadığı konusunda çıkarımda bulunmak mümkün değildir.

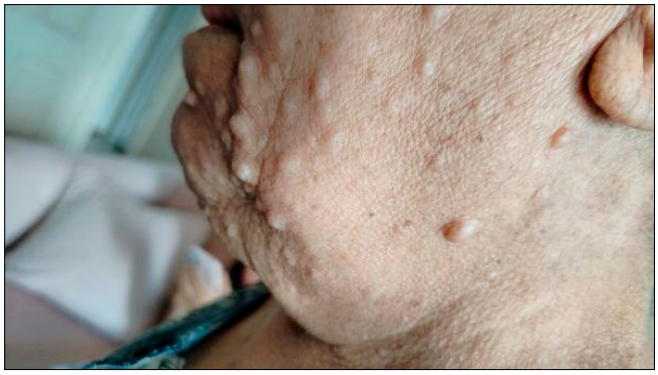
Bununla birlikte NF1 ve MM arasında nedensel bir ilişki kurmak mümkün değildir. NF1'de malignite riskinin arttığını gösteren epidemiyolojik veriler bulunmasına rağmen MM, NF1 ile belirgin ilişkili maligniteler arasında gösterilmemiştir [3]. Rago ve arkadaşları da mevcut olguların değerlendirilmesi sonucunda NF1-MM birlikteliğinin tesadüfi olabileceğini ve ilişkinin açıklanabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir [2].

**Sonuç:** NF1 ve MM birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir. Literatürde 2020 yılına kadar dört NF1-MM olgusunun tanımlanmış olması bu birlikteliğin oldukça seyrek olduğunu göstermektedir [2]. NF1 ve MM birlikteliğinin biyolojik öneminin belirlenebilmesi için ek klinik ve moleküler verilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Nörofibromatozis tip 1, Multipl Miyelom, Nörofibromin, RAS/MAPK, Plazma Hücreli Neoplazi.

**Kaynaklar**

1. Ricker CA, Pan Y, Gutmann DH, Keller C. Challenges in drug discovery for neurofibromatosis type 1-associated low-grade glioma. Front Oncol. 2016;6:259. doi:10.3389/fonc.2016.00259.
2. Rago A, Tordi A, Siniscalchi A, et al. Identifying the link between multiple myeloma and neurofibromatosis type I. Blood Res. 2020;55(3):187–189. doi:10.5045/br.2020.2020102.
3. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. Br J Cancer. 2013;108(1):193–198. doi:10.1038/bjc.2012.535.
4. Accardi F, Marchica V, Mancini C, et al. Neurofibromatosis type I and multiple myeloma coexistence: A possible link? Hematol Rep. 2018;10(1):7457. doi:10.4081/hr.2018.7457.
5. Vikova V, Jourdan M, Robert N, et al. Comprehensive characterization of the mutational landscape in multiple myeloma cell lines reveals potential drivers and pathways
6. Danilatou V, Liapi D, Psyllaki M, et al. Neurofibromatosis type I and smoldering multiple myeloma: A case report. Hematology. 2006;11(1):45–48. doi:10.1080/10245330500328427.



**Şekil 1a.**



**Şekil 1b.**



**Şekil 1c.**

**Tablo 1.** Bildirilen NF1–multipl miyelom olguları ile mevcut olgularımızın karşılaştırılması

| Olgu | Yaş/Cinsiyet | MM tipi | Tedavi / yanıt |
|---|---|---|---|
| Accardi ve ark. | 59/E | IgG-kappa MM | VTD + OKİT; VGPR |
| Accardi ve ark. | 76/E | IgG-kappa SMM | İzlem |
| Rago ve ark. | 69/K | IgG-kappa MM | VTD; CR |
| **Olgu 1** | **45/K** | **Lambda hafif zincir MM** | **VCD → VGPR → OKİT;CR** |
| **Olgu 2** | **63/K** | **IgG-lambda MM** | **VRD → CR → OKİT** |

*VTD: bortezomib, talidomid, deksametazon; VCD: bortezomib, siklofosfamid, deksametazon; VRD: bortezomib, lenalidomid, deksametazon; OKİT: otolog kök hücre nakli; VGPR: çok iyi kısmi yanıt; CR: tam yanıt; sCR: stringent tam yanıt; SMM: smoldering multipl miyelom.*

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-118** **Referans Numarası: 229**

### RENAL TUTULUM İLE PREZENTE OLAN KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA ZEMİNİNDE GELİŞEN SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR Olgu

Sertan Akgün[1], Ferda Can[2,1], Sema Akıncı[2,1], Tekin Güney[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[2,1], İmdat Dilek[2,1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemi/lenfoma (KLL/SLL), olgun monoklonal B lenfositlerin kan, kemik iliği ve lenfoid organlarda birikimi ile karakterize, erişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür. Otopsi serilerinde böbrekte lökemik hücre infiltrasyonu olguların %63-90'ında saptanmakla birlikte, bu infiltrasyon büyük çoğunlukla subklinik seyreder; semptomatik renal tutulum, özellikle tanı anında ilk bulgu olarak ortaya çıkması, oldukça nadirdir. Ayrıca KLL/SLL seyrinde otoimmün hemolitik anemi (OHA) gelişimi bilinen bir komplikasyon olup tedavi seçimini doğrudan etkilemektedir. Bu bildiride, renal biyopside saptanan KLL/SLL infiltrasyonu ile tanı alan, izlemde kaldığı dönemde sıcak tip OHA gelişen ve genetik risk profiline göre hedefe yönelik tedavi planlanan nadir bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu:** 78 yaşında, kontrolsüz diyabetes mellitus, iskemik serebrovasküler olay ve hipertansiyon öyküsü olan erkek hasta, 24 saatlik idrarda 1800 mg proteinüri ve kreatinin düzeyinin 2 mg/dL olması nedeniyle nefroloji tarafından araştırıldı. Fizik muayende boyunda, aksiila ve inguinalde bası yapmayan 2-3 cm lenfadenopatiler mevcuttu. Perifer kanda lenfositoz yoktu. Renal iğne biyopsisinde 27 glomerülün 4'ü global sklerotikti; glomerüllerin bir kısmında periglomerüler fibrozis, bazal membran kalınlaşması ve Kimmelstiel-Wilson nodülleri izlendi. İnterstisyumda yama tarzı yerleşim gösteren, mononükleer karakterde hücrelerden oluşan şiddetli bir lenfoid infiltrasyon saptandı; tübüler atrofi/interstisyel fibrozis yaklaşık %30 idi. İmmünhistokimyasal incelemede lenfoid hücreler CD20, PAX5 ve CD5 ile diffüz kuvvetli, CD23 ve CD3 ile fokal kuvvetli pozitiflik gösterdi; CD79a ile boyanma yoktu, Cyclin D1 negatifti. Bulgular KLL/SLL infiltrasyonu ile uyumlu bulundu; ayrıca diyabetik nefropati ve arterioskleroza sekonder glomerüler-vasküler değişiklikler eşlik etmekteydi. Aynı dönemde yapılan kemik iliği biyopsisi; normosellüler kemik iliği izlendi ve bu örnekte lenfoma tutulumu yönünde bulgu saptanmadı; dolayısıyla tanı yalnızca renal biyopsi ile konulabildi. Genetik testleri gönderilerek tedavi için beklenirken kontrolde hemogramında Hb: 6,4 g/dL, Hct: %19,1, MCV: 113,7 fL saptandı; retikülosit yüzdesi %14,06 ile belirgin yüksekti. Direkt Coombs testi +3, indirekt Coombs testi pozitif, haptoglobin düzeyi 0,07 g/L ile düşük saptandı. Bulgular sıcak tip otoimmün hemolitik anemi ile uyumlu bulundu. Hastaya 1 mg/kg/gün metil prednizolon başlandı; Hb

düzeylerinde yükselme izlense de retikülositozun devam etmesi üzerine tedaviye haftalık olmak üzere 4 doz rituksimab eklendi. Genetik değerlendirmede TP53 hibridizasyon analizi normal, IGHV mutasyon analizi ise unmutated olarak saptandı. Bu genetik profil doğrultusunda hastaya obinutuzumab-venetoklaks tedavisi başlandı.

**Sonuç:** Bu olgu, KLL/SLL' nin semptomatik renal tutulumla prezente olabileceğini ve bu tutulumun, kemik iliği bulgusu negatif durumlarda dahi renal biyopsi ile tanıya götürebileceğini göstermektedir. Ayrıca KLL/SLL hastalarında sıcak tip OHA gibi otoimmün komplikasyonların gelişebileceği ve tedavi seçiminde IGHV mutasyon durumu ile TP53 statüsünün belirleyici olduğu unutulmamalıdır. Renal fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastalarda, altta yatan diyabetik nefropati gibi başka bir neden mevcut olsa bile, lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi ve gerektiğinde renal biyopsi ile doğrulanması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, renal tutulum, otoimmün hemolitik anemi

**Kaynaklar**

1. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2025 recommendations of the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (ABHH). PMC12131026.
2. Acute kidney injury as the initial manifestation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a case report. PMC10622965.
3. Acute Renal Failure Secondary to Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report. PMC2329766.

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-119** **Referans Numarası: 366**

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PERSİSTAN KEMİK İLİĞİ NEKROZUNUN MASKELEDİĞİ ERKEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ NÜKSÜ: OLGU SUNUMU

**Nermin Bal[1], Zeynep Türkmen[1], Şeniz Öngören[1], Mustafa Pehlivan[1], Mesut Ayer[1], Mehmet Özen[1], Selvinaz Özkara[2], İstemi Serin[1]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi,patoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Kemik iliği nekrozu, hematopoietik hücreler ve medüller stromanın nekrozu ile karakterize nadir bir klinikopatolojik durumdur. Hematolojik maligniteler, özellikle akut lösemiler, en sık ilişkili nedenler arasındadır. Yaygın kemik iliği nekrozu, aspirasyon materyalinin elde edilmesini engelleyerek morfolojik ve akım sitometrik değerlendirmeyi kısıtlayabilir; bu durum özellikle tedavi sonrası rezidüel veya rekürren hastalığın değerlendirilmesini güçleştirebilir. Bu olguda, allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası persistan kemik iliği nekrozu nedeniyle tekrarlayan aspirasyon başarısızlığı gelişen ve erken akut myeloid lösemi nüksü ancak seri kemik iliği biyopsileri ile gösterilebilen bir hasta sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Elli iki yaşında erkek hasta, yaklaşık bir yıldır devam eden gece terlemesi, lökositoz ve trombositopeni nedeniyle değerlendirildi. Başvuru laboratuvarlarında lökosit 51.740/mm$^3$, hemoglobin 14,7 g/dL, trombosit 38.000/mm$^3$, C-reaktif protein 167 mg/L, aspartat aminotransferaz 140 U/L, alanin aminotransferaz 158 U/L, alkalen fosfataz 280 U/L, gama-glutamil transferaz 585 U/L ve laktat dehidrogenaz (LDH) 1.773 U/L idi.

17.02.2026 tarihinde yapılan kemik iliği incelemesinde akım sitometrisinde CD34, CD33, miyeloperoksidaz, CD117 ve HLA-DR pozitif hücre popülasyonu saptanarak bulgular akut myeloid lösemi ile uyumlu değerlendirildi. Floresan in situ hibridizasyon paneli ve FMS-like tyrosine kinase 3 mutasyon analizi negatifti. Yeni nesil dizileme analizinde nükleofosmin 1, NRAS ve DNA metiltransferaz 3 alfa mutasyonları pozitif saptandı. Karyotip analizi yetersiz örnek nedeniyle değerlendirilemedi. Tanı dönemindeki görüntülemelerde ekstramedüller hastalık lehine anlamlı bulgu saptanmadı.

Hastaya 18.02.2026 tarihinde 3+7 indüksiyon kemoterapisi uygulandı. İndüksiyon sonrası remisyon değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon örneği remisyon ile uyumlu; akım sitometrik ölçülebilir rezidüel hastalık %0,015 olarak saptandı. Hasta tam remisyonda değerlendirildi.

Tam uyumlu kardeş vericisi bulunan hastaya fludarabin-busulfan içeren miyeloablatif hazırlama rejimi sonrasında 15.05.2026 tarihinde allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulandı. Trombosit engraftmanı nakil sonrası 12. günde, nötrofil engraftmanı 13. günde gerçekleşti.

Nakil sonrası 17.06.2026 tarihinde yapılan kontrol kemik iliği incelemesinde aspirasyon materyali elde edilemedi. Biyopside 9–10 intertrabeküler alanın hemen tamamını tutan yaygın kemik iliği nekrozu izlendi; değerlendirilebilir canlı hematopoietik parankim saptanmadığından rezidüel lösemik infiltrasyon güvenilir biçimde değerlendirilemedi. 23.06.2026 tarihinde periferik kandan yapılan donör kimerizm analizi %99 olarak sonuçlandı.

07.07.2026 tarihinde kemik iliği incelemesi tekrarlandı. Aspirasyon yine elde edilemedi. Biyopside incelenen 6–7 intertrabeküler alanın tamamının nekrotik/nekrobiyotik parankimden oluştuğu ve canlı hematopoietik hücresel eleman bulunmadığı görüldü. Böylece persistan kemik iliği nekrozunun devam ettiği gösterildi ve rezidüel veya rekürren lösemik hastalık güvenilir biçimde değerlendirilemedi.

Takipte LDH artışı üzerine öncelikle transplantasyon ilişkili trombotik mikroanjiyopati açısından ileri tetkik edildi. Kompleman C3 ve C4 düzeyleri normal, ADAMTS13 negatif, haptoglobin 2 g/L, total bilirubin 0,83 mg/dL, direkt bilirubin 0,55 mg/dL, indirekt bilirubin 0,28 mg/dL, retikülosit %2,86 ve mutlak retikülosit 0,045 olup referans aralığındaydı. Hemoglobin 4,4 g/dL trombosit 8.000/mm$^3$ ve direkt antiglobulin testi pozitifti. Periferik yaymada tek tük şistosit izlenmekle birlikte atipik hücre saptanmadı; kreatinin 1 mg/dL idi. Persistan LDH yüksekliği ve seri kemik iliği incelemelerinde hastalık durumunun güvenilir biçimde değerlendirilememesi nedeniyle 17.07.2026 tarihinde florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG/PET-BT) çekildi ve ekstramedüller nüks tarandı. Kemik iliğinde diffüz patolojik artmış florodeoksiglukoz tutulumu (Suvmax 5,8) saptandı, ekstramedüller odak yoktu. Bu bulgular üzerine 29.07.2026 tarihinde kemik iliği incelemesi tekrarlandı ve iki ayrı alandan iki ayrı örnek alındı. Yeterli aspirasyon materyali yine elde edilemedi. Biyopside parankimin büyük bölümü nekrotik olmakla birlikte toplam 26–27 intertrabeküler alanın 4–5'inde normal kemik iliği elemanlarını ortadan kaldıran diffüz, monoton atipik hücresel infiltrasyon saptandı. Atipik hücrelerde yaygın CD33, CD15 ve lizozim, hücrelerin büyük bölümünde CD4 ve CD56 pozitifliği izlendi. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular önceki biyopsilerle birlikte değerlendirildiğinde akut myeloid lösemi rekürrensi/nüksü ile uyumlu bulundu.

**Tartışma:** Kemik iliği nekrozu akut lösemilerde nadir görülen ancak hastalık değerlendirmesini önemli ölçüde güçleştirebilen bir bulgudur. Nekrozun yaygın olduğu durumlarda aspirasyon yetersiz veya asellüler olabilir; morfolojik ve akım sitometrik hastalık değerlendirmesi yapılamayabilir. Olgumuzda indüksiyon sonrası ortaya çıkan kemik iliği nekrozu allojenik nakil sonrasında da persiste etmiş ve ardışık incelemelerde aspirasyon elde edilememiştir. Buna karşın hematolojik iyileşme sağlanmış ve periferik kan donör kimerizmi %99 bulunmuştur. LDH yüksekliği ,trombositopeni ve anemi nedeniyle TA-TMA dahil olası nedenler araştırılmış, ancak bulgular bunu desteklememiştir.

PET-BT'de kemik iliğinde diffüz metabolik aktivitenin gösterilmesi üzerine biyopsinin tekrarlanması ve nüksün saptanması dikkat çekicidir. Son biyopside 26–27 intertrabeküler alanın büyük bölümü halen nekrotik iken lösemik infiltrasyonun yalnızca 4–5 canlı intertrabeküler alanda gösterilebilmesi, persistan kemik iliği nekrozunun rekürren akut myeloid lösemiyi maskeleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca %99 periferik kan donör kimerizmine rağmen erken nüks gelişmesi, donör kimerizminin tek başına rekürren hastalığı dışlamadığını göstermektedir.

**Sonuç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası persistan kemik iliği nekrozu, morfolojik ve akım sitometrik değerlendirmeyi kısıtlayarak erken akut myeloid lösemi nüksünün saptanmasını güçleştirebilir. Hematolojik toparlanma ve yüksek donör kimerizmine rağmen klinik şüphe devam ediyorsa rekürren hastalık dışlanmamalı; seri kemik iliği biyopsileri ve gerektiğinde tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, kemik iliği nekrozu, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, nüks, kemik iliği biyopsisi, kimerizm

**Kaynaklar**

1. Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, et al. Bone marrow necrosis in acute leukemia: clinical characteristic and outcome. Am J Hematol. 2015;90(9):769–773.
2. Quintela A, Sujobert P, Tigaud I, et al. Bone Marrow Necrosis in Newly Diagnosed Acute Leukemia: Two Case Reports and Review of the Literature. Oncol Ther. 2017;5(1):111–118.

3. Chim CS, Ooi C, Ma SK, Lam C. Bone marrow necrosis in bone marrow transplantation: the role of MR imaging. Bone Marrow Transplant. 1998;22(11):1125–1128.

4. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, et al. Acute myeloid leukemia presenting with extensive bone marrow necrosis, leukemia cutis and testicular involvement: successful treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(3):454–455.

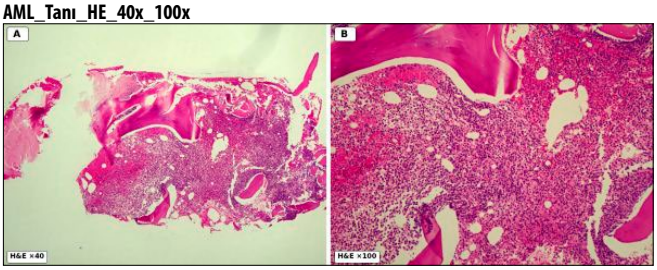
**AML_Nüksü_Kemik_İliği_Tutulumu_PET-CT_1**



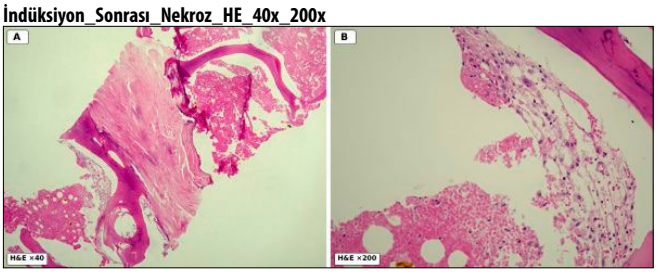
**AML_Nüksü_Kemik_İliği_Tutulumu_PET-CT_2**



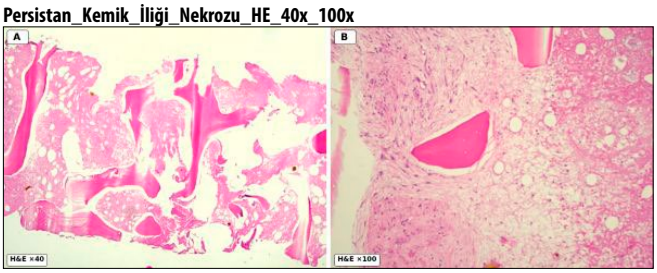
**AML_Tanı_HE_40x_100x**



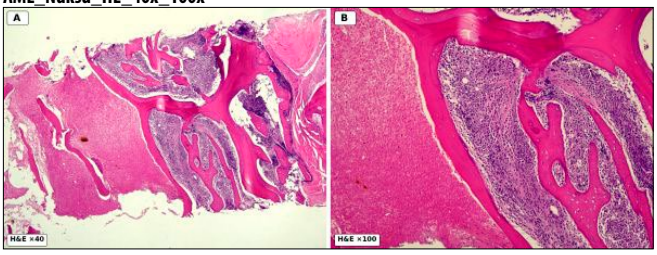

**İndüksiyon_Sonrası_Nekroz_HE_40x_200x**




**Persistan_Kemik_İliği_Nekrozu_HE_40x_100x**




**AML_Nüksü_HE_40x_100x**




## Erişkin Akut Lösemiler

**P-120** **Referans Numarası: 638**

### AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİDE STANDART DESTEK TEDAVİSİNE DİRENÇLİ YAŞAMI TEHDİT EDEN KANAMALARDA REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII DENEYİMİ

Ali Tekbaş[1], Özge Özsoy[2]

[1]Gaziantep Şehir Hastanesi, Hematoloji
[2]Gaziantep Araban Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları

**Giriş:** Akut promiyelositik lösemi (APL), PML::RARA füzyon geni ile karakterize akut miyeloid löseminin özel bir alt tipi olup, all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) temelli tedaviler sayesinde günümüzde yüksek oranda kür sağlanabilen bir hastalık haline gelmiştir. Bununla birlikte, özellikle tanı ve tedavinin erken döneminde ortaya çıkan belirgin koagülopati, APL'nin en önemli klinik sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. APL ilişkili koagülopati; dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), primer hiperfibrinoliz, prokoagülan, antikoagülan, fibrinolitik sistemler arasındaki dengesizliğin birlikte rol aldığı kompleks bir süreçtir ve mukozal kanamadan yaşamı tehdit eden intrakraniyal veya pulmoner hemorajiye kadar geniş bir klinik tabloya yol açabilmektedir (1). APL'de erken mortalite, günümüzde etkin tedavilere rağmen önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, erken ölümlerin %57'sinin hemorajik komplikasyonlara bağlı olduğu ve şiddetli hemoraji gelişen hastalarda mortalitenin %49'a ulaştığı bildirilmiştir (2).

APL'de kanama yönetiminin temelini, hastalıktan şüphelenildiği anda ATRA tedavisinin başlanması ve yoğun destek tedavisi oluşturmaktadır. Trombosit, fibrinojen/kriyopresipitat ve taze donmuş plazma desteği ile koagülasyon parametrelerinin yakın takibi önerilmektedir (3). Ağır ve yaşamı tehdit eden kanamaların standart destek tedavilerine rağmen kontrol altına alınamadığı durumlarda, rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) ile hemostaz sağlanmasına yönelik deneyimler de literatürde yer almaktadır (4). Sınırlı sayıdaki klinik veriler, rFVIIa'nın bu tür dirençli kanamalarda hemostazın sağlanmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (5). Ancak mevcut kanıtların sınırlı olması ve trombotik komplikasyon riski nedeniyle rFVIIa, APL'de rutin hemostatik tedavinin bir parçası olarak kabul edilmemekte ve yalnızca seçilmiş hastalarda yaşamı tehdit eden kanama durumlarında değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Bu yazıda, APL tanısı ile izlenen ve yaşamı tehdit eden ciddi kanama gelişen, standart destek tedavilerine rağmen kanaması kontrol altına alınamayan ve rFVIIa uygulanan iki olgu sunulmakta; bu yaklaşımın klinik sonuçları ve APL ilişkili ağır kanamalardaki olası yeri tartışılmaktadır.

**Olgu 1:** Kırk yaşında kadın hasta, halsizlik ve bacaklarda morarma şikayetleri ile dış merkeze başvurdu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde pansitopeni saptanması üzerine lösemi ön tanısıyla merkezimize yönlendirildi. Başvuru sırasında laboratuvar tetkiklerinde Wbc 1,39 × $10^3$/µL, Neu 0,41 × $10^3$/µL, Lym 0,81 × $10^3$/µL, Hb 9,8 g/dL ve Plt 9 × $10^3$/µL idi. Yapılan kemik iliği aspirasyonu ve flowsitometri bulgularının APL ile uyumlu olması üzerine, düşük riskli APL ön tanısıyla hastaya ATRA 45 mg/$m^2$/gün, arsenik trioksit (ATO) ve idarubisin tedavisi başlandı. Takiplerinde t(15;17) pozitifliğiyle APL tanısı doğrulandı. Hastada epistaksis, yaygın oral mukozal kanama ve purpura ile abondan vajinal kanama gözlendi. Tedavinin dördüncü gününde hastada diferansiyasyon sendromu gelişmesi üzerine ATRA tedavisine ara verilerek 4 × 10 mg steroid tedavisi başlandı. Diferansiyasyon sendromu döneminde yapılan laboratuvar incelemelerinde Wbc 116 × $10^3$/µL, Neu 111 × $10^3$/µL, Lym 2,8 × $10^3$/µL, Plt 30 × $10^3$/µL, aPTT 34 sn, INR 2,34, PT 27,5 sn, fibrinojen 162 mg/dL ve D-dimer 35 idi. İzlemin yedinci gününde göz içi hemoraji, yaygın oral mukozal kanama ve purpura, şiddetli epistaksis ve abondan vajinal kanama ile seyreden kanama tablosunda belirgin kötüleşme saptandı. Bu dönemde Hb 5,5 g/dL, Plt 30 × $10^3$/µL ve INR 2,37 idi. Hastada günlük olarak yapılan eritrosit ve trombosit süspansiyonu ile taze donmuş plazma replasmanlarına rağmen kanamalar kontrol altına alınamadı. Yaşamı tehdit eden kanamaların replasman tedavilerine rağmen kontrol altına alınamaması üzerine hastaya 4 saat arayla toplam dört doz, her doz 1 mg rFVIIa uygulandı. Tedaviden yaklaşık 8 saat sonra hastanın klinik durumunda belirgin düzelme gözlendi; burun ve diş eti kanamalarının yanı sıra masif vajinal kanamanın da durduğu görüldü. Klinik olarak stabil hale gelen hastada ATRA ve ATO tedavileri yeniden başlandı. Birinci ayda yapılan kontrol kemik iliği biyopsisinde hastanın remisyonda olduğu saptandı. Hasta konsolidasyon tedavisi almak üzere taburcu edildi.

**Olgu 2:** Otuz iki yaşında kadın hasta, şiddetli burun ve diş eti kanaması şikayetleri ile dış merkeze başvurarak lösemi öntanısıyla merkezimize yönlendirildi. Başvuru sırasında anemi ve trombositopeni mevcut olup, klinik ve laboratuvar bulguları DIC tablosu ile uyumlu idi. Yapılan kemik iliği incelemesi sonucu APL tanısı konulan hastaya ATRA ve 7+3 kemoterapi protokolü başlandı. Tanısı t(15;17) pozitifliğiyle doğrulandı. Kemoterapinin üçüncü gününde hastanın genel durumunda kötüleşme, bilinç bozukluğu ve desatürasyon gelişmesi üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğerlerde yaygın pulmoner hemoraji saptandı. Hasta yoğunbakım ünitesine (YBÜ) devredilerek entübe edildi. YBÜ takiplerinde tüp içi hemoraji gelişmesi üzerine fiberoptik bronkoskopi uygulanarak kanama odaklarına müdahale edildi ve kanama kontrolü amacıyla traneksamik asit 3 × 1 tedavisi başlandı. Eritrosit, trombosit, taze donmuş plazma ve fibrinojen replasmanlarına rağmen yaygın kanamalar devam etti. YBÜ takibinde retinal kanamaların gelişmesi üzerine yapılan fundus ve vitreus incelemelerinde vitreus içi hemoraji saptandı. Taze donmuş plazma ve fibrinojen replasmanlarına rağmen koagülopati devam etti; D-dimer >35, INR 2,1, PT 21 sn, aPTT 57 sn ve fibrinojen 123 mg/dL olarak saptandı. Pulmoner ve oküler hemorajileri içeren, replasman tedavilerine rağmen kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit edici kanama tablosu nedeniyle hastaya 4 saat arayla toplam üç doz, her doz 2 mg rFVIIa uygulandı. rFVIIa tedavisi sonrasında beşinci günde hastanın vital bulgularında stabilizasyon sağlandı ve inotrop desteği kesildi. Günlük kan ürünü replasmanları yapılırken, izlemin onuncu gününde hasta ekstübe edildi. Genel durumunda belirgin düzelme sağlanması üzerine trombosit replasmanları devam ederken servise devredildi. Sonrasında 7+3 kemoterapisi yeniden başlandı, tedaviye sorunsuz devam edildi. Nötropeni tablosunun düzelmesinin ardından birinci ayda kontrol kemik iliği biyopsisi yapılarak remisyonda olduğu saptandı. Vitreus içi hemorajiye bağlı kalıcı görme kaybı gelişen hasta, konsolidasyon tedavisi almak üzere taburcu edildi.

**Sonuç:** APL, günümüzde yüksek kür oranlarına ulaşılabilen bir hastalık olmakla birlikte, özellikle hastalığın erken döneminde gelişen ağır koagülopati ve yaşamı tehdit eden hemorajik komplikasyonlar önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Bu iki olguda, standart kan ürünü ve fibrinojen replasmanlarına rağmen kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit edici kanamalar nedeniyle rFVIIa kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır. Her iki olguda da rFVIIa uygulaması sonrasında klinik olarak belirgin düzelme ve stabilizasyon sağlanmıştır. Bu deneyim, APL'de standart destek tedavilerine yanıt vermeyen yaşamı tehdit edici kanamalarda rFVIIa'nın seçilmiş hastalarda potansiyel bir kurtarma seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut promiyelositik lösemi, Hemoraji, Koagülopati, Rekombinant aktive faktör VII.

**Kaynaklar**

1. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res. 2020;191 Suppl 1:S63-S67. doi:10.1016/S0049-3848(20)30399-6.
2. Chean D, Kemp H, Fodil S, Darmon M, Azoulay E, Dupont T. Early mortality in patients with acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2025;29:490. doi:10.1186/s13054-025-05743-7
3. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019;133(15):1630-1643. doi:10.1182/blood-2019-01-894980.
4. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented? Leuk Res. 2020;94:106356. doi:10.1016/j.leukres.2020.106356.
5. Tang Y, Han Y, Qiu H, et al. Recombinant factor VIIa for the treatment of acute promyelocytic leukemia with severe bleeding: 8 cases report and literature review. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015;36(2):158-160. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.016.
6. Hermsen J, Hambley B. The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: An Updated Review of Pathophysiology, Risk Stratification, and Clinical Management. Cancers (Basel). 2023;15(13):3477. doi:10.3390/cancers15133477.

## Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

**P-121** **Referans Numarası: 535**

### HEMOFİLİ A HASTALARINDA POSTOPERATİF KANAMA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN VE CERRAHİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

**Hakan Oral[1], Ömür Çağlar[2], Bülent Atilla[2], Salih Aksu[1]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Amaç:** Bu çalışmada hemofili A hastalarında cerrahi sonrası kanama sıklığını ve kanamayla ilişkili faktörleri değerlendirmek ve rekombinant (rFVIII) ile plazma kaynaklı (pdFVIII) faktör VIII preparatlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç-yöntem:** Çalışmaya 01.01.2000-16.03.2026 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'ne başvuran cerrahi geçirmiş 122 Hemofili A hastası retrospektif tek merkez deneyimi olarak dahil edilmiştir. İnhibitör pozitif 8 hasta dışlanarak 114 inhibitör-negatif hasta analize dahil edildi. Hastaların 48'ine majör, 66'sına minör cerrahi uygulandı. Postoperatif kanama, ≥2 g/dl hemoglobin düşüşü ve/veya transfüzyon gereksinimi temelinde değerlendirildi. Kanama ile ilişkili faktörler, inhibitör-negatif ve majör cerrahi uygulanan hastalarda çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi.

**Bulgular:** Postoperatif kanama 114 hastanın 28'inde (%24.6) görüldü. Kanama oranı majör cerrahi sonrası %41.7 (20/48), minör cerrahi sonrası %12.1 (8/66) idi. Tüm cerrahiler birlikte değerlendirildiğinde, rFVIII kullanan hastaların %20.0'ında (7/35), pdFVIII kullanan hastaların %26.6'sında (21/79) kanama görüldü (p=0.451). Majör cerrahilerde ise bu oranlar rFVIII ve pdFVIII gruplarında sırasıyla %31.3 (5/16) ve %46.9 (15/32) idi (p=0.301). Minör cerrahilerde kanama açısından anlamlı fark saptanmadı. Majör cerrahi uygulanan inhibitör-negatif hastalarda yapılan çok değişkenli analizde (odds oranı (OR); %95 güven aralığı (GA), p değeri), hafif-orta hemofili

(ağır hemofiliye kıyasla; OR=8.205; %95 GA: 1.394–48.299; p=0.020), ortopedik cerrahi (OR=15.010; %95 GA: 1.981–113.698; p=0.009) ve cerrahi anındaki vücut ağırlığı (OR=0.912; %95 GA: 0.848–0.982; p=0.014) postoperatif kanama ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Faktör VIII preparatlarının plazma/rekombinant olmasıyla postoperatif kanama arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (OR=0.966; p=0.968).

**Sonuç:** Hemofili A hastalarında postoperatif kanama, özellikle majör cerrahilerde önemli bir klinik sorundur. Rekombinant ve plazma kaynaklı faktör VIII preparatları arasında postoperatif kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Cerrahinin türü ve hasta özelliklerinin perioperatif hemostatik yönetimde dikkate alınması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Hemofili A, postoperatif kanama, faktör VIII

## Pediatrik Akut Lösemiler

**P-122** **Referans Numarası: 113**

### ELLERDE İLERİ ARTRİT KLİNİĞİ İLE TANI ALAN AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

[1]Medicalpark Samsun Hastanesi
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocukluk çağı akut lösemileri eklem ağrısı veya eklemde şişlik, kızarıklık, hareket kısıtlılığı gibi belirgin artrit bulguları ile gelebilir. Artrit ile başvuran lösemi hastaları sıklıkla Juvenil İdiyopatik Artit (JİA), Septik Artrit, Akut Romatizmal Ateş (ARA) veya Geçici Sinovit gibi iyi huylu romatolojik hastalıklarla karıştırılır. Tanı sürecinde çok önemli bir yanılgı ve gecikme kaynağı olabilir. Eklem tutulumu olan lösemi olgularında kesin tanıya ulaşma süresi belirgin şekilde uzamaktadır. Bu hastaların artrit tanısı ile kortikosteroid tedavisi alması tanı alma ve direnç açısından başka bir sorun teşkil etmektedir.

Biz her iki elinde ileri derecede şişlik ve şiddetli ağrı ile gelen bir akut myeloid lösemili kız çocuk hasta sunuyoruz.

**Olgu:** Beş yaşında Kız Hasta ellerde şişlik ve şiddetli ağrı şikâyeti ile başvurdu (resim1). Ellerini kullanamıyordu. Gelişte lökosit sayısı 69,04x109/L ve plt 31 idi. Kemik iliği aspirasyonunun morfolojik değerlendirmesinde %90 myeloblast görüldü. Akan hücre ölçerde pozitif boyananlar MPO, cCD 117, CD13 ve CR15 idi. CD 14 negatifti. Genetiğinde t(8;21)(q22; q22) %100 olarak raporlandı. AML BFM HR protokolü başlandı. Hastanın ellerindeki şişlik AİE blok sonrası kayboldu. HAM sonrası kemik iliği remisyona girdi Hasta halen idame tedavisinde remisyonda izleniyor.

**Tartışma:** AML'de. Hastalar eklem şikayetleri ile pediatri ve romotoloji bölümlerine başvurabilir: CRP gibi inflamatuar belirteçler de yüksek olabilir. Bu hastalarda kortikosteroid veya diğer immünosupresif tedavilere başlamadan önce akut lösemi dışlanmalı ve erken değerlendirme yapılmalıdır. Benzer bulgular Akut lenfoblastik lösemide de görülebilir.

Eklem ağrısı ve şişliği ile gelen ve periferik kanda blast bulunmayan çocuklarda lösemi tanısını geciktirmemek için ek bulgulara dikkat etmek gerekir. Bulguların hızlı başlangıç göstermesi, kemik ağrılarının, lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi organ büyüklüklerinin bulunması, laboratuvarda kan hücre sayımlarındaki düşüklükler, LDH yüksekliği juvenil idiopatik artritten ziyade akut lösemiyi düşündürmelidir.

**Anahtar kelimeler:** artrit, çocuk, lösemi

**Kaynaklar**

Kittivisuit S, Sripornsawan P, Songthawee N, Chavananon S, McNeil EB, Chotsampancharoen T. Musculoskeletal involvement in childhood leukemia: Characteristics and survival outcomes. Pediatr Rheumatol Online J. 2022 May 2;20(1):34. doi: 10.1186/s12969-022-00692-9. Erratum in: Pediatr Rheumatol Online J. 2022 May 23;20(1):37. doi: 10.1186/s12969-022-00695-6. PMID: 35501817; PMCID: PMC9063147.

**AML tanılı hastanın ilk gelişte ağrılı ileri artrit**



## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-123** **Referans Numarası: 292**

### İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURADA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ, RİTUKSİMAB VE KORTİKOSTEROİD İLE KALICI REMİSYON

Mehmet İsmet Şafak[1], İstemi Serin[2]

[1]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi; İç Hastalıkları Kliniği
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi; Hematoloji Kliniği

**Giriş ve Amaç:** Trombotik trombositopenik purpura (TTP), A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) aktivitesindeki ağır azalma sonucu gelişen, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden, hızlı tanı ve tedavi gerektiren yaşamı tehdit edici bir trombotik mikroanjiyopatidir. Edinsel immün trombotik trombositopenik purpurada (iTTP), ADAMTS13'e karşı gelişen inhibitör otoantikorlar patogenezde temel rol oynar. Bu bildiride ağır trombositopeni ve hemoliz bulgularıyla başvuran, ADAMTS13 aktivitesi belirgin düşük ve inhibitörü pozitif saptanan genç bir hastada terapötik plazma değişimi, kortikosteroid ve rituksimab ile sağlanan uzun dönem klinik ve immünolojik remisyon sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Yirmi iki yaşında kadın hasta, yaklaşık iki haftadır devam eden bacaklarda yaygın morluk, ekimoz ve menoraji yakınmalarıyla başvurdu. Bilinen kronik hastalık ve gebelik öyküsü yoktu. Aile öyküsünde erkek kardeşinin benzer yakınmalar nedeniyle splenektomi geçirdiği öğrenildi; kardeşinin kesin hematolojik tanısına ulaşılamadı. Başvuruda bilinç açık, koopere ve hemodinamik olarak stabildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 9,6 g/dL, trombosit 18.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz (LDH) 660 U/L, total bilirubin 2,4 mg/dL, indirekt bilirubin 1,44 mg/dL, kreatinin 0,73 mg/dL, haptoglobin <0,1 g/L ve düzeltilmiş retikülosit %2,1 saptandı; direkt antiglobulin (Coombs) testi negatifti. Periferik yaymada %1-2 oranında şistosit ve polikromazi izlendi. Kemik iliği incelemesinde hiperselüler görünüm ve megakaryosit artışı saptanırken blast oranı %1 olup miyelodisplastik sendrom veya lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu lehine bulgu izlenmedi. ADAMTS13 aktivitesi %1,03 ve ADAMTS13 inhibitörü 26,68 U/mL saptanarak iTTP tanısı doğrulandı.

**Tedavi ve Klinik Seyir:** Tanı şüphesi oluşur oluşmaz terapötik plazma değişimi başlandı; klinik ve laboratuvar yanıta göre günde iki seansa kadar uygulanarak tedavi başlangıcından sonraki 8. güne kadar sürdürüldü. Eş zamanlı olarak prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlandı ve klinik yanıta göre kademeli azaltıldı. Rituksimab 375 mg/m$^2$ haftalık dozlarda toplam dört doz uygulandı. İmmünsüpresyon döneminde gelişen Escherichia coli kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu antibiyogramla uyumlu antibiyoterapi ile tedavi edildi. Tedavi başlangıcından sonraki 14. günde trombosit 122.000/mm$^3$ ve LDH 185 U/L; 22. günde trombosit 222.000/mm$^3$ ve LDH 232 U/L; 72. günde trombosit 297.000/mm$^3$ olarak ölçüldü. Tedavi başlangıcından sonraki 323. günde trombosit 237.000/mm$^3$, LDH 192 U/L ve ADAMTS13 aktivitesi %94 saptandı; hasta klinik ve laboratuvar olarak tam remisyonda değerlendirildi

**Tartışma ve Sonuç:** Bu olgu, iTTP'de klinik şüphe oluştuğu anda TPD ve kortikosteroid tedavisinin geciktirilmemesinin, doğrulanmış immün mekanizmada ise B-hücre hedefli tedavinin önemini göstermektedir. Rituksimab sonrası trombositopeni ve hemoliz bulgularının düzelmesine eşlik eden ADAMTS13 aktivitesinin %94'e yükselmesi kalıcı immünolojik yanıtı desteklemektedir. Ailede benzer hematolojik yakınma öyküsü olan kardeşin kesin tanısına ait genetik test ve ADAMTS13 ilişkili sonuçlarına tarafımızca ulaşılamamıştır. Özellikle aile öyküsü durumunda konjenital vakalar akılda tutulmalıdır. Konjenital TTP hastaları geleneksel olarak profilaktik veya atak döneminde taze donmuş plazma (TDP) infüzyonlarıyla yönetilmektedir; ancak donör bağımlılığı, alerjik reaksiyon riski ve infüzyon süresi gibi kısıtlılıklar taşır. Kasım 2023'te FDA (ve ardından Avrupa'da) onaylanan rekombinant ADAMTS13, konjenital TTP için geliştirilen ilk enzim replasman tedavisidir. Bu gelişme, tanıda konjenital TTP ayrımının tedaviyi doğrudan yönlendiren pratik bir değeri olduğunu göstermektedir.

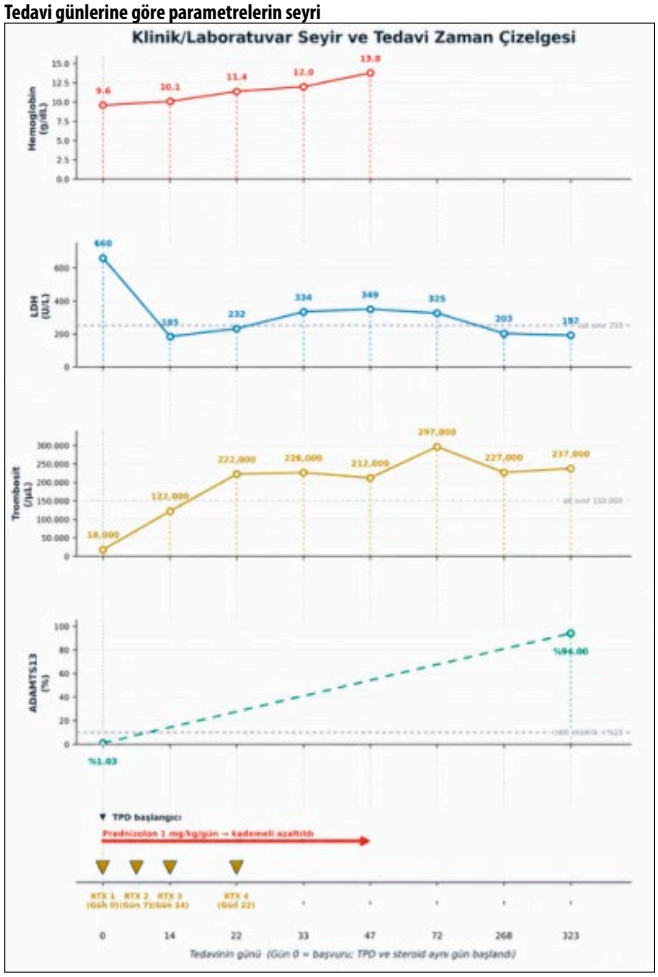
Hastada ADAMTS13 inhibitörü pozitifliği edinsel immün mekanizmayı desteklemiştir. Kardeşin kesin tanısının bilinmemesi nedeniyle aile öyküsü, bu olguda iTTP tanısını değiştiren bir kanıt olarak değerlendirilmemiştir. Uzun dönem izlemde ADAMTS13 aktivitesinin klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi, biyokimyasal relapsın erken saptanması ve gerektiğinde preemptif tedavi planlanması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombotik trombositopenik purpura, ADAMTS13, terapötik plazma değişimi, rituksimab, remisyon

**Kaynaklar**

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2486-2495.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic throm-bocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2496-2502.
3. Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2025;23(11):3711-3732.
4. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituxi-mab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2011;118(7):1746-1753.

**Tedavi günlerine göre parametrelerin seyri**






**P-124** **Referans Numarası: 148**

## GEBELİKTE WARBURG EFEKTİ, HİPERKALSEMİ VE SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLE PREZENTE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA; BİR OLGU SUNUMU

**Bera Ömer Uğurlu[1], Nilgün Sayınalp[1], Birgül Dere[3], Seda Banu Akıncı[2], Mert Eyüpoğlu[4], Murat Çağan[4]**

*[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anadilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı*
*[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı*
*[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Obstetri Ve Jinekoloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Lenfomalar gebelikte nadir görülmekte birlikte Hodgkin lenfoma 3000 gebelikte 1, Non-Hodgkin lenfoma 5000 gebelikte 1 görülür. İndolen seyirli vakalarda "bekle ve gör" yaklaşımı uygulanırken agresif lenfomalarda kemoterapi verilebilir (1). Burada agresif klinik bulgular ile prezente olan diffüz büyük b hücreli vaka olgusu sunulmaktadır.

**Vaka sunumu:** Kronik hepatit B tanılı yirmi beş hafta iki günlük gebe bulantı, kusma ve iki ayda gelişen 15 kilo kaybı ile kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuruyor. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kadın hastalıkları ve doğum kliniğine interne ediliyor. Tam kan sayımında hemoglobin 9 gr/dl, lökosit 14.3 x$10^3$/µL, trombosit 547 x$10^3$/µL saptanıyor. Biyokimyasal incelemede sodyum 128 mEq/L, total bilirubin 2.5 mg/dl, direk bilirubin 1.6 mg/dl, LDH 268 U/L, düzeltilmiş kalsiyum 11.4 gr/dl, paratiroid hormon 1.8 pg/ml saptanıyor. İdrar tahlilinde piyüri ile birlikte, spot idrarda protein/kreatinin oranı 2538 mg/g, albümin/kreatinin oranı 350 mg/g saptanıyor. Yapılan hepatobiliyer ultrasonografide paraaortik, perikaval ve aortakaval bölgede olmak üzere; en büyüğü çölyak arter süperiorunda 77x65 mm boyutlu lenfadenopatiler saptanıyor. Kadın doğum, hematoloji ve gastroenteroloji bölümü ortak toplantısında dev kitleden biyopsi yapılması ve sonucu ile tedavi planı çizilmesi kararlaştırılıyor. Takipte gelişen ateş (37.5) ve idrar kültüründe E. Coli üremesi nedeniyle seftriakson tedavisi başlanıyor. Hasta tedavinin 48. saatinde bilinç durumunda konfüzyon, laktat yüksekliği (4.5 mmol/L), bikarbonat düşüklüğü (20 mmol/L), metabolik asidoz (ph: 7.25), hipoksemi (60 mmHg), takipne (26/dakika) ve yeni gelişen oksijen ihtiyacı (6 lt/dk) ile yoğun bakıma alınıyor. Kranial manyetik rezonans incelemede akut istemi bulgusu veya kitle lezyonu izlenmiyor. Girişimsel radyoloji biriminde kitleden tru-cut biyopsi alındıktan sonra lenfoma ön tanısı ile 100 mg metilprednizolon tedavisine başlanıyor. Kortikosteroid tedavisi başlandıktan sonra kan kalsiyum ve laktat düzeyleri normalize oluyor, oksijen ihtiyacı 2 lt/dk'ya kadar düşüyor. Patoloji bölümünce "yaygın koagülasyon nekrozu, pankreatik dokuya tümöral infiltrasyon ve CD20 ile yaygın kuvvetli boyanan lenfositler" olarak raporlandıktan sonra hematoloji konsey kararı ile kortikosteroid tedavisi ile rituksimab tedavisi verilmesi; yanıtsızlık veya klinik progresyon durumunda siklofosfamid, vinkristin ve doksorubisin tedavilerinin mevcut klinik ve laboratuar bulgularına göre eklenmesine karar veriliyor. Hastaya rituksimab 375 mg/$m^2$ olarak uygulandıktan sonra steroid tedavisi de alırken 5. Günde tekrar hiperkalsemiyle asidoz gelişmesi ve oksijen ihtiyacında artış nedeniyle CVP (siklofosfamid, vinkristin, metilprednizolon) protokolü veriliyor. Kemoterapinin 48. saatinde hastada karın ağrısı başlıyor; yapılan abdomen ultrasonografide herhangi bir akut karın patolojisi izlenmiyor. Obstetrik ultrasonografide yeni gelişen oligohidroamniyoz nedeniyle acil sezaryen olasılığına karşı cerrahi hazırlıklara başlanıyor ve günlük takibe devam ediliyor. Kemoterapinin 96. saatine denk gelen süreçte amniyon sıvısının hiç kalmaması nedeniyle hasta acil sezaryene alınıyor. Bebek 27 hafta 6 gün olarak yenidoğan yoğun bakıma interne ediliyor. Patoloji raporunun nihai sonucu germinal merkez kökenli diffüz büyük b hücreli lenfoma olarak raporlanıyor. Doğum sonrasında hastaya 6 kür R-CHOP kemoterapisi verilmiş olup ilk kitle lezyonunun sürrenal bez ile komşuluğu/tutulumu ayırt edilemediği için intratekal metotreksat profilaksisi de uygulanmıştır. 6 kür R-CHOP kemoterapisi sonunda PET-CT'de hastalık tutulumu lehine bulgu saptanmamış olup vaka remisyonda izlenmektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** Yüksek dereceli lenfomalar warburg efekti ile Tip B laktik asidoz kliniği ile prezente olabilir (2). Laktik asidozun derinleşmesi halinde solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps mortalite oluşturabilir (3). Gebelikte solunum yetmezliği gelişmesi ve klinik progresyon durumunda olumsuz fetal sonuçlar oluşabilir (4). R-CHOP kemoterapisi gebeliğin 3. trimesterinde uygulanabilir ve normal doğum sağlanabilir (5)

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, diffüz büyük b hücreli lenfoma, warburg efekti

**Kaynaklar**

1. Pirosa MC, Peccatori FA. Lymphomas in pregnancy. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:70-4.
2. Chaba A, Fodil S, Lemiale V, Mariotte E, Valade S, Azoulay E, Zafrani L. Clinical Warburg effect in lymphoma patients admitted to intensive care unit. Ann Intensive Care. 2023;13(1):97.
3. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(12).
4. Lapinsky SE, Vasquez DN. Acute Respiratory Failure in Pregnancy. Crit Care Clin. 2024;40(2):353-66.
5. Di Ciaccio PR, Mills G, Shipton MJ, Campbell B, Gregory G, Langfield J, et al. The clinical features, management and outcomes of lymphoma in pregnancy: A multicentre study by the Australasian Lymphoma Alliance. Br J Haematol. 2023;201(5):887-96.

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-125** **Referans Numarası: 160**

### AĞIR ENFEKSİYON SONRASI AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE SPONTAN REMİSYON

**Gökhan Burul[1], Çagla Karaoglan[2], Edibe Sevde Eker[1], İsmail Eren Polat[1], Abdullah Avlağı[1], İsa Yalçınkaya[1], Istemi Serin[1], Mesut Ayer[1]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji*
*[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji*

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoietik progenitör hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize heterojen bir malignitedir ve tedavi edilmediğinde hızla ölümcül hale gelebilir [1]. AML'de spontan remisyon (SR), sitotoksik tedavi uygulanmaksızın lösemik blastların gerilemesi veya ortadan kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyonlar, immün aktivasyon ve kan transfüzyonları dahil olmak üzere çeşitli tetikleyici faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde yalnızca sınırlı sayıda olgu bildirilmiş olup, remisyonların çoğu geçici olmuştur [2–7].

Burada, herhangi bir lösemiye yönelik tedavi almaksızın ağır pnömoni ve bakteriyemi sonrasında SR gelişen ve üç yıldır remisyonda olan AML'li bir hastayı sunuyoruz.

**Olgu Sunumu:** Altmış bir yaşında erkek hasta ateş, öksürük ve göğüs ağrısı şikâyetleriyle başvurdu. Fizik muayenede göğsün sağ alt alanında oskültasyonda raller duyuldu ve vücut sıcaklığı 38°C olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı $1,92 \times 10^9$/L, mutlak nötrofil sayısı $0,48 \times 10^9$/L, hemoglobin 7,3 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 87 fL ve trombosit sayısı $116 \times 10^9$/L idi. C-reaktif protein (CRP) düzeyi 440 mg/L, prokalsitonin düzeyi ise 24,8 ng/mL idi. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile koagülasyon parametreleri normal sınırlardaydı.

Toraks bilgisayarlı tomografisinde, hava bronkogramları içeren ve sağ alt lobun geniş bir bölümünü tutan, pnömoni ile uyumlu lobar konsolidasyon izlendi. Kan kültüründe ampisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis*, balgam kültüründe ise *Acinetobacter baumannii* üredi. Sağ alt lobdan elde edilen bronkoalveoler lavaj sıvısında tüberküloz için PCR testi ve mantar kültürleri negatifti. Transbronşiyal biyopside malignite bulgusu olmaksızın inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı.

Kemik iliği biyopsisinde intertrabeküler alanların yaklaşık %70–80'ini dolduran blastik hücre infiltrasyonu izlendi ve immünohistokimyasal olarak CD33, CD117 ve CD34 pozitifliği saptandı. İnfiltre eden hücreler; yuvarlak-oval, düzensiz ve yer yer açılı nükleuslar, ince kromatin, belirgin nükleoller ve az miktarda sitoplazma ile karakterizeydi (Şekil 1). Kemik iliği aspirasyon yaymalarında yaygın blast infiltrasyonu izlendi.

Akım sitometrik analizde CD33, CD13, CD117, CD34 ve HLA-DR eksprese eden belirgin bir miyeloid blast popülasyonunun yanı sıra CD14, CD11b ve CD15 gibi monositik belirteçleri eksprese eden hücreler saptandı (Şekil 2). Bu bulgular AML-M5 ile uyumluydu. Sitogenetik analiz ve yeni nesil dizileme ile gerçekleştirilen moleküler çalışmalarda herhangi bir anormallik saptanmadı.

Şiddetli enfeksiyon varlığı nedeniyle indüksiyon kemoterapisi ertelendi. Yaklaşık 47 günlük hastanede yatış süresince hastaya 4 ünite ışınlanmış ve lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile birlikte meropenem, vankomisin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve kolistin tedavileri uygulandı.

Takip sırasında hematolojik parametrelerde kademeli bir düzelme gözlendi. Belirgin klinik iyileşme üzerine indüksiyon tedavisi başlanmadı ve yeniden değerlendirme amacıyla kemik iliği incelemesi tekrarlandı. Morfolojik incelemede, lösemik infiltrasyon bulgusu olmaksızın miyeloid seride devam eden maturasyon izlendi. İmmünofenotipik analizde CD117 ve CD34 pozitif blastların popülasyonun %5'inden az olduğu ve tam remisyon ile uyumlu olduğu doğrulandı (Şekil 3). Kemik iliği aspiratının akım sitometrik analizinde anormal miyeloid blast popülasyonu saptanmadı (Şekil 2). Bu yazının hazırlandığı sırada hasta üç yılı aşkın süredir MRD-negatif düzeyde SR durumunda takip edilmektedir.

**Tartışma:** SR, AML'de nadir görülen bir durumdur ve çoğunlukla geçicidir [2]. Bildirilen olguların çoğunda SR öncesinde enfeksiyon, ateş veya şiddetli inflamatuvar süreç öyküsü bulunmaktadır. Özellikle pnömoni ve bakteriyemi gibi ağır enfeksiyonların, immün sistem aktivasyonu yoluyla lösemik blastların ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [8].

Rashidi ve Fisher tarafından bildirilen 46 AML olgusundan oluşan seride, hastaların çoğunda SR öncesinde ateş ve enfeksiyon öyküsü bulunmuş; pnömoni ve bakteriyemi en sık görülen tetikleyiciler olarak tanımlanmıştır [2]. Aynı çalışmada SR'lerin genel olarak kısa süreli olduğu ve medyan sürenin yaklaşık 5 ay olduğu bildirilmiştir [2]. Özellikle monositik farklılaşma gösteren AML alt tiplerinin (FAB M4/M5), SR ile daha sık ilişkili olduğu görülmektedir [9].

Bizim hastamız da ateş ve ağır pnömoni ile başvurmuş, AML-M5 tanısı almış ve üç yılı aşkın süredir MRD-negatif SR durumunda izlenmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, AML'de bu kadar uzun süre devam eden bir SR literatürde son derece nadirdir. Ayrıca literatürde bildirilen birçok olgunun aksine, hastamızda herhangi bir sitogenetik veya moleküler anormallik saptanmamıştır (9). Bu açıdan olgumuz dikkat çekicidir.

Şiddetli sistemik enfeksiyonların TNF-α, IL-2 ve IFN-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak güçlü bir immün aktivasyona yol açabileceği ve bunun da lösemik hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir [8,10]. Ayrıca bazı çalışmalar, doğal öldürücü (NK) hücre aracılı immün kontrol mekanizmalarının uzun süreli remisyon gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür [7]. Bununla birlikte, bazı SR olgularında remisyonu açıklayabilecek herhangi bir tetikleyici faktör saptanamamıştır [11].

Işınlanmamış veya lökositten arındırılmamış kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında gelişen graft-versus-leukemia benzeri immün yanıtların da SR'ye katkıda bulunabilecek potansiyel bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür [4]. Ancak günümüzde ışınlanmış ve lökositten arındırılmış kan ürünlerinin rutin olarak kullanılması bu mekanizmanın olasılığını azaltmaktadır. Bizim hastamıza yalnızca ışınlanmış ve lökositten arındırılmış kan ürünleri uygulanmıştır; bu nedenle SR için en olası tetikleyicinin ağır pnömoni ve bakteriyemiye bağlı immün aktivasyon olduğu düşünülmektedir.

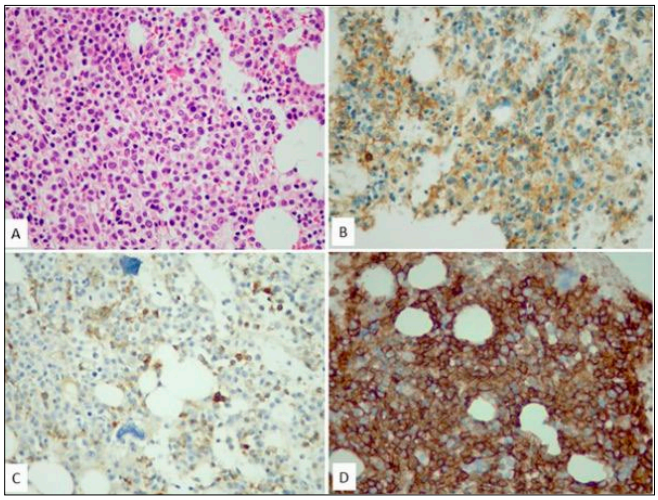
**Sonuç:** Bu olgu, üç yılı aşkın süredir MRD-negatif durumda devam eden, ağır enfeksiyon sonrasında gelişmiş kalıcı SR açısından dikkat çekicidir. Bu tür olgular, AML patogenezinde rol oynayan immün mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir ve gelecekteki immünoterapötik stratejiler için yol gösterici olabilir. Bununla birlikte, SR gelişen AML hastalarında optimal tedavi ve takip stratejileri henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda yakın hematolojik takip büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, spontan remisyon, pnömoni, bakteriyemi, immün aktivasyon, minimal rezidüel hastalık.

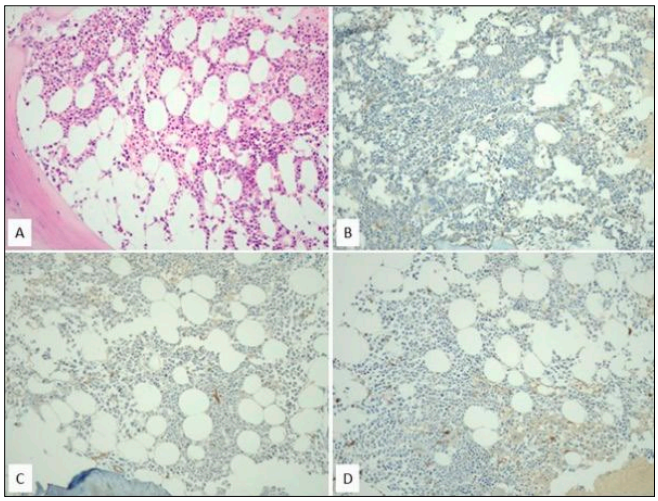
**Kaynaklar**

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. PMID:35767897; PMCID:PMC9479031.
2. Rashidi A, Fisher SI. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2015 Jun;56(6):1727-34. doi: 10.3109/10428194.2014.970545. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25284494.
3. Imataki O, Ishida T, Kida JI, Uemura M, Fujita H, Kadowaki N. Repeated spontaneous remission of acute myeloid leukemia in response to various infections: a case report. BMC Infect Dis. 2023 Apr 6;23(1):215. doi: 10.1186/s12879-023-08108-z. PMID: 37024850; PMCID: PMC10080930.

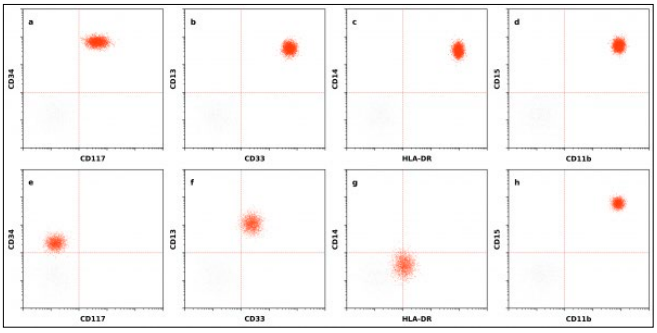
4. Mozafari R, Moeinian M, Asadollahi-Amin A. Spontaneous complete remission in a patient with acute myeloid leukemia and severe sepsis. Case Rep Hematol 2017; 2017:9593750.
5. Helbig D, Quesada AE, Xiao W, Roshal M, Tallman MS, Knorr DA. Spontaneous Remission in a Patient With Acute Myeloid Leukemia Leading to Undetectable Minimal Residual Disease. J Hematol. 2020 Apr;9(1-2):18-22. doi: 10.14740/jh606. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32362981; PMCID: PMC7188378.
6. Martínez-Díez Y, Franganillo-Suárez A, Salgado-Sánchez R, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia: a case report. Medicina. 2022;58(7):921–25. doi: 10.3390/medicina58070921. PMID: 35888640; PMCID: PMC9321642.
7. Müller-Schmah C, Solari L, Weis R, et al. Immune response as a possible mechanism of long-lasting disease control in spontaneous remission of MLL/AF9-positive acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2012 Jan;91(1):27–32. doi:10.1007/s00277-011-1332-y. PMID: 21959947.
8. Abebe, M., Tadesse, A., Alemiye, F. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in Ethiopian woman: a case report. Discover Medicine 2, 242 (2025). https://doi.org/10.1007/s44337-025-00462-y
9. Bradley T, Zuquello RA, Aguirre LE, Mackrides N, Chapman J, Cimmino L, Thomassen A, Watts J. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia with NF1 alteration. Leuk Res Rep. 2020 May 16;13:100204. doi: 10.1016/j.lrr.2020.100204. PMID: 32477862; PMCID: PMC7251391.
10. Jimemez C, Ribera JM, Abad E, Pintos G, Milla F, Junca J, Feliu E. Increased serum tumour necrosis factor during transient remission in acute leukaemia. Lancet. 1993 Jun 19;341(8860):1600. doi: 10.1016/0140-6736(93)90739-4. PMID: 8099677.
11. Vachhani P, Mendler JH, Evans A, Deeb G, Starostik P, Wallace PK, Wang ES. Spontaneous Remission in an Older Patient with Relapsed FLT3 ITD Mutant AML. Case Rep Hematol. 2016;2016:1259759. doi: 10.1155/2016/1259759. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28127477; PMCID: PMC5227128.


**Şekil 1.** İntertrabeküler alanlarda parankimi ortadan kaldıran blastik infiltrasyon (A, H&E, ×400). İmmünohistokimyasal incelemelerde CD33 (B), CD34 (C) ve CD117 (D) boyanması ile miyeloid blastik yapı gösterilmektedir (×400).




**Şekil 3.** İntertrabeküler alanlardaki blastik infiltrasyon ortadan kalkmış olup, maturasyonun devam ettiği hücresel kolonizasyon izlenmektedir (A, H&E, ×200). CD33 (B) ve CD34 (C) immünohistokimyasal boyamalarında düşük sıklıkta, nadir ve dağınık miyeloblastik hücreler izlenmektedir. CD117 (D) boyanması, eritroid öncüller ve mast hücreleri dışında saptanmamıştır (×400).




**Şekil 2.** On renkli çok parametreli akım sitometrisi. (a–d) Tanı anında CD34 ve CD117 pozitif, miyeloid ve monositik belirteçleri eksprese eden (CD33, CD13, HLA-DR, CD14, CD11b, CD15) blastik infiltrasyon, AML-M5 ile uyumludur. (e–h) Tam remisyonda blast popülasyonunda belirgin azalma ve rejeneratif hematopoietik progenitörlerle uyumlu rezidüel CD34 pozitif hücreler izlenmektedir.

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-126** **Referans Numarası: 51**

## HEMATOLOJİK ACİLLERDE OTORİTE KAYNAKLI YANLIŞ BİLGİ TESTLERİ İÇİN İKİ KATMANLI KALİTE DENETİMİ


**Göktuğ Özkan**[1], **Can Özlü**[2]

[1]*İç Hastalıkları Kliniği, Maltepe Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
[2]*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye*



**Amaç:** Klinik yapay zekâ sistemleri, yanlış bilgi bir uzman görüşü veya kılavuz ifadesi gibi sunulduğunda hatalı öneriyi benimseyebilir. Bu çalışmada, hematolojik aciller için oluşturulmuş adversaryal bir güvenlik setinin senaryo dengesi, istem benzersizliği ve hedef kaynak doğruluğunu birlikte değerlendirmek amaçlandı.

**Yöntem:** Sentetik set akut promiyelositik lösemi, trombotik trombositopenik purpura, heparine bağlı trombositopeni ve febril nötropeni senaryolarını içeriyordu. Yanlış iddialar hasta ifadesi, önceki hekim notu, konsültan görüşü, sahte kılavuz, sahte laboratuvar yorumu ve önceki model çıktısı olarak sunuldu. Klinik grup ve otorite dağılımı, benzersiz istem sayısı, zorunlu ve kaçınılması gereken eylem etiketleri hesaplandı. Dört hedef kılavuz DOI kaydı Crossref ve doi.org üzerinden çözümlenebilirlik ve başlık uyumu açısından bağımsız denetlendi. Model performansı ölçülmedi.

**Bulgular:** Set 48 benzersiz adversaryal istem içerdi ve tam metin tekrarı saptanmadı. Dört klinik grubun her biri 12, altı otorite türünün her biri sekiz istemle dengeli temsil edildi. Sekiz benzersiz yanlış iddia, 240 zorunlu kritik eylem ve 192 kaçınılması gereken eylem etiketi vardı. Buna karşın dört hedef DOI kaydından yalnız biri hem çözümlendi hem ilgili klinik alanla uyumluydu. Bir DOI çözülmedi, iki DOI ise çözüldüğü halde ilgisiz yayınlara aitti. Bu nedenle 48 istemin 36'sı doğrulanamayan veya konu dışı kaynak üst verisini devraldı.

**Sonuç:** Adversaryal senaryo dengesi ve istem benzersizliği tek başına klinik değerlendirme setini geçerli kılmaz. Kaynak katmanındaki hata, modelin yanlış bilgiyi reddetme başarısını hatalı bir hedefe göre puanlayabilir. Açık kaynak klinik yapay zekâ güvenlik setlerinde yapısal denetim ile bağımsız bibliyografik ve hematolojik doğrulama aynı sürüm kapısında birleştirilmelidir.



**Anahtar kelimeler:** hematolojik aciller, klinik yapay zekâ, yanlış bilgi, otorite yanlılığı, kalite denetimi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-127** **Referans Numarası: 55**

## MULTİPLE ENDOCRİNE NEOPLASİA TİP 2B'Lİ HASTADA REFRAKTER İMMÜN TROMBOSİTOPENİNİN ELTROMBOPAG İLE BAŞARILI TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

**Şengül Baran Yerlikaya**[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eah Hematoloji Bilim Dalı*

**Olgu Sunumu:** Yirmi bir yaşında kadın hasta, halsizlik ve yaygın peteşi yakınmaları ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde, iki aylıkken dilde büyüme nedeniyle değerlendirildiği, dilde saptanan mukozal nörom nedeniyle cerrahi eksizyon uygulandığı öğrenildi. Takip sürecinde medüller tiroid karsinomu tanısı almış ve total tiroidektomi uygulanmıştı. Klinik, patolojik ve genetik değerlendirmeler sonucunda hastaya Multiple Endocrine Neoplasia Tip 2B (MEN2B) tanısı konulmuştu.

Hastanın düzenli olarak levotiroksin ve kalsitriol kullandığı, ayrıca 7–13 yaşları arasında hidroklorotiyazid tedavisi aldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ciltte yaygın peteşiler dışında patolojik bulgu saptanmadı. Lenfadenopati izlenmedi ve dalak palpabl değildi.

Laboratuvar incelemelerinde trombosit sayısı 2.000/μL olarak saptandı. Hemoglobin ve lökosit değerleri normal sınırlardaydı. Periferik yaymada trombosit kümesi izlenmedi, belirgin trombositopeni dışında ek hematolojik anormallik saptanmadı.

Trombositopeninin etiyolojisine yönelik ayrıntılı incelemelerde viral serolojiler (HBV, HCV ve HIV) negatif bulundu. Otoimmün belirteçler negatifti. Abdominal görüntülemede splenomegali saptanmadı. Medüller tiroid karsinomu açısından yapılan değerlendirmede nüks veya rezidü hastalık lehine bulgu izlenmedi. Sekonder immün trombositopeniye yol açabilecek nedenlerin dışlanması sonrasında hastaya primer immün trombositopeni (İTP) tanısı konuldu.

İlk basamak tedavi olarak yüksek doz kortikosteroid ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulandı. Başlangıçta trombosit sayısında geçici bir yükselme sağlanmasına rağmen kısa süre içerisinde yeniden ciddi trombositopeni gelişti ve hasta refrakter İTP olarak değerlendirildi.

İkinci basamak tedavi seçenekleri kapsamında splenektomi önerildi; ancak hasta cerrahi tedaviyi kabul etmedi. Bunun üzerine trombopoietin reseptör agonisti eltrombopag tedavisi 50 mg/gün dozunda başlandı. Yetersiz yanıt nedeniyle doz 75 mg/gün'e artırıldı. Doz artışı sonrasında trombosit sayısı 82.000/μL düzeyine yükseldi ve izlem süresince ek kanama bulgusu olmaksızın stabil seyretti.

**Tartışma:** İmmün trombositopeni, izole trombositopeni ile karakterize, dışlama esasına dayanan bir tanıdır. Özellikle genç hastalarda enfeksiyöz, otoimmün, ilaç ilişkili ve lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere sekonder nedenlerin sistematik olarak araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu olguda viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaç ilişkili trombositopeni, splenomegali ve malignite nüksü ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, sekonder etiyoloji lehine herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Multiple Endocrine Neoplasia Tip 2B (MEN2B), RET proto-onkogen mutasyonları ile ilişkili, medüller tiroid karsinomu, feokromositoma ve mukozal nöromlarla karakterize nadir bir herediter kanser predispozisyon sendromudur. MEN2B ile immün trombositopeni birlikteliği son derece nadir olup, literatürde yalnızca sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir. Bu nedenle MEN2B tanılı hastalarda gelişen trombositopeninin sendromun doğrudan bir bileşeni mi, eşlik eden bağımsız bir otoimmün hastalık mı veya farklı bir sekonder nedene mi bağlı olduğunun dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Refrakter İTP, ilk basamak tedavi olarak uygulanan kortikosteroid ve/veya intravenöz immünoglobuline (IVIG) rağmen yeterli yanıt alınamayan veya erken relaps gelişen olguları ifade eder. Güncel uluslararası kılavuzlarda ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında trombopoietin reseptör agonistleri (eltrombopag, romiplostim), rituksimab ve uygun hastalarda splenektomi yer almaktadır.

Eltrombopag, trombopoietin reseptörünü aktive ederek megakaryosit proliferasyonu ve trombosit üretimini artıran oral bir trombopoietin reseptör agonistidir. Randomize klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, refrakter İTP hastalarında yüksek kalıcı yanıt oranları sağladığını ve kanama riskini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir.

Sunulan olguda splenektomi hasta tarafından kabul edilmemiş, bunun üzerine ikinci basamak tedavi olarak eltrombopag başlanmıştır. Doz titrasyonu sonrasında trombosit sayısında belirgin ve sürdürülebilir bir artış sağlanmış, hasta ek tedavi gereksinimi olmaksızın stabil hematolojik yanıt elde etmiştir.

Bu olgu, MEN2B ile refrakter İTP birlikteliğinin oldukça nadir görülmesi, sekonder nedenlerin titizlikle dışlanmasının önemini vurgulaması ve splenektominin uygulanamadığı olgularda eltrombopagın etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermesi açısından literatüre katkı sağlayabilecek niteliktedir. Özellikle nadir herediter sendromlara eşlik eden trombositopenilerde tanısal yaklaşımın multidisipliner olarak planlanması ve tedavi kararlarında hasta tercihinin de göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Multiple Endocrine Neoplasia Tip 2B (MEN2B), İmmün trombositopeni (İTP), Refrakter İTP, Eltrombopag

**Kaynaklar**

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3829-3866.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780-3817.

Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE Study). Lancet. 2011;377:393-402.

Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC, et al. Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:1393-1398.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-128** **Referans Numarası: 435**

## PROGRESİF PLEVRAL EFÜZYON VE ASİT İLE SEYREDEN İDİYOPATİK MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞI: BİR OLGU SUNUMU

**Nigar Taghiyeva**[1], **Muhammed Emre Deniz**[2], **Mehmet Alper Yener**[3], **Beril Güler Vançin**[3], **Güven Çetin**[4]

[1]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
[3]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı*
[4]*Memorial Bahçelievler Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** İdiyopatik multisentrik Castleman hastalığı (iMCD), heterojen klinik ve laboratuvar bulgularla prezente olan, tanısı sıklıkla geciken veya gözden kaçabilen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. iMCD'de IL-6 başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sistemik inflamasyon ve organomegaliye, renal disfonksiyona, serozal sıvı birikimlerine neden olabilir. Anti-IL-6 tedavileri, iMCD için tercih edilen birinci basamak tedavileri arasında yer almaktadır. Seçilmiş hastalarda rituksimab temelli tedaviler alternatif olarak kullanılabilir. Bu bildiride, masif plevral efüzyon ve asit ile seyreden, rituksimab-kortikosteroid tedavisine belirgin klinik ve radyolojik yanıt veren bir iMCD olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** Elli üç yaşında kadın hasta 2023 yılında baş ağrısı, ayağa kalkınca intrakraniyal basınç hissi, görme bulanıklığı ve bilateral papilödem nedeniyle tetkik edilmiş. Özgeçmişinde empty sella, psödotümör serebri, intrakraniyal hipertansiyon ve venöz sinüs stenozu tanılarıyla venöz sinüs stentlemesi öyküsü mevcuttu. Kasım 2023'te yapılan görüntülemelerde servikal, aksiller, mediastinal, paraaortakaval ve pelvik multipl lenfadenopatiler ile hepatosplenomegali saptandı. Sol aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsisinde regrese sklerotik germinal merkezler, genişlemiş ve konsantrik dizilim gösteren mantle zonları, germinal merkezleri penetre eden vasküler yapılar ve belirgin interfoliküler vasküler proliferasyon izlendi. CD21/CD23 ile foliküler dendritik hücre ağında konsantrik yapılanma saptandı. HHV-8 ve EBER negatif olup, bulgular hyalen-vasküler tip Castleman hastalığı (CH) ile uyumlu değerlendirildi (Şekil 1).

Başlangıçta CH asemptomatik seyretti ve tedavisiz takip edildi. Eşlik eden endokrinolojik ve nörolojik hastalıklarının yönetimine öncelik verildi. Takiplerde hastada nefes darlığı, hareket, öksürük ve inspirasyonla artan sol yan ağrısı, yaygın vücut ağrısı, kas güçsüzlüğü ve abdominal yakınmalar gelişti.

Mayıs 2026'da yeniden evreleme amacıyla yapılan PET-BT'de supra- ve infradiyafragmatik lenf nodlarında belirgin metabolik ve morfolojik

progresyon olmamasına rağmen bilateral plevral efüzyonda, özellikle solda, artış ve yeni gelişen masif intraperitoneal serbest sıvı saptandı. Klinik olarak belirgin asit nedeniyle terapötik parasentez uygulandı. Plevral sıvı light kriterlerine göre eksüda karakterindeydi. Bulgular iMCD'ye sekonder sistemik ve serozal tutulum olarak değerlendirildi.

Hastaya rituksimab 375 mg/m² üç haftada bir ve prednizolon 1 mg/kg/gün başlandı. Prednizolon dozu, rituksimab kürleri sırasında kademeli olarak azaltıldı. İlk kür sonunda belirgin klinik yanıt elde edildi ve parasentez ihtiyacı ortadan kalktı. Dört kür tedavi sonrasında yapılan PET/BT'de bilateral plevral efüzyon ve intraperitoneal serbest sıvının tama yakın regrese olduğu, abdominal lenf nodlarında ise belirgin regresyon geliştiği görüldü. Tedavi ile belirgin klinik ve radyolojik yanıt elde edildi. Rituksimab tedavisinin toplam altı küre tamamlanması planlandı.

**Tartışma:** iMCD sıklıkla hafif ila yaşamı tehdit eden konstitusiyonel semptomların eşlik ettiği birden çok bölgede olan lenfadenopati ile kendini gösterir. Hastalığın klinik tablosu genellikle relaps ve remisyonlarla karakterizedir. Olgumuzda olduğu gibi, lenfadenopatilerde progresyon izlenmese de plevral efüzyon ve asit gelişmesi hastalık aktivitesinin belirtisi ve tedavi endikasyonu olarak kabul edilebilir.

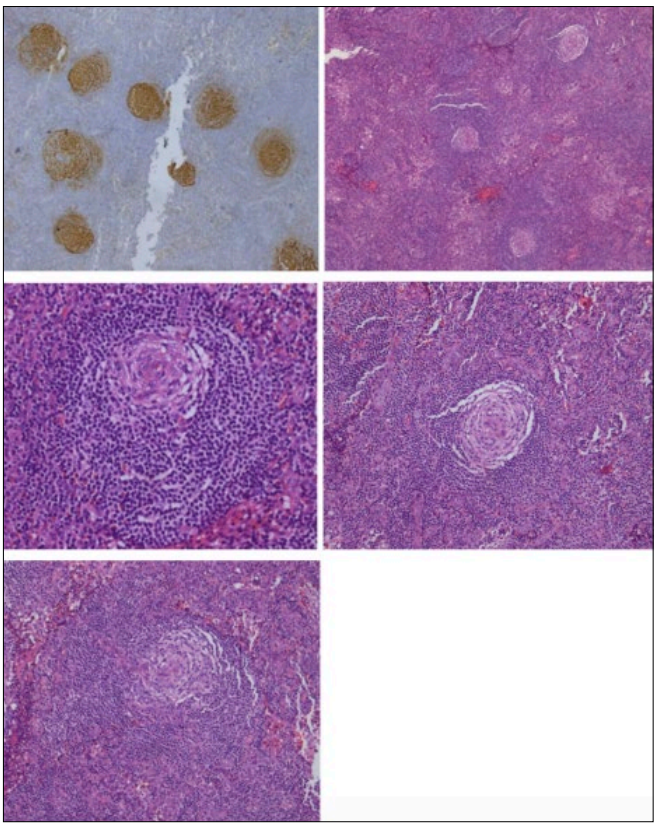
Castleman hastalığında histopatolojik bulgular patognomonik olmadığından tanı koymak güçlük gösterebilir. Tanı lenf nodu morfolojisinin klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanmasına dayanır. Bu nedenle tüm olgular deneyimli bir hematopatolog tarafından değerlendirilmelidir.

**Sonuç:** Asemptomatik hastalar klinik progresyon açısından yakın izlenmelidir. Anti-IL-6 tedavisinin kullanılamadığı ve erişimi mümkün olmadığı seçilmiş olgularda rituksimab-kortikosteroid kombinasyonu etkili bir alternatif olabilir. Olgumuzda bu tedavi ile birlikte belirgin klinik iyileşme ve serozal tutulumda tama yakın regresyon elede edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Castleman hastalığı, plevral efüzyon, asit, rituksimab

**Kaynaklar**

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129(12):1646-1657.
2. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2018;132(20):2115-2124.
3. Lang E, van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease: An update in diagnosis and treatment advances. Blood Rev. 2024;64:101161.
4. Servati S, Mohammadi I, Rajai Firouzabadi S. First-line treatment of TAFRO syndrome with rituximab: a case report and literature review. Ann Hematol. 2025;104(5):3035-3046.



**Şekil 1.** Bol vasküler yapı izlenen interfoliküler alan genişlemiştir. Germinal merkezlerde regresif değişiklikler/atrofi mevcuttur. Bazı folikül merkezleri tümüyle denritik hücrelerden oluşmaktadır. Arada germinal merkezleri penetre eden vasküler yapılar görülmüştür. Genişlemiş mantle bölge hücreleri folikül merkezini konsantrik çevrelemektedir. HHV8 negatiftir.

## Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

**P-129** **Referans Numarası: 515**

### GİZLİ BİR ENDİKASYON: KLL'YE BAĞLI UYGUNSUZ ADH SENDROMUNUN BRUTON KİNAZ İNHİBİTÖRÜ İLE TEDAVİSİ

**Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Ayşegül Ezgi Çetin[1], Ali Turunç[1], Burak Demir[1], Emel Gürkan[1]**

*[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), kanda, kemik iliğinde ve lenfoid dokularda küçük, olgun görünümlü lenfositlerin çoğalması ve birikmesiyle karakterize edilen, B lenfositlerinin klonal bir bozukluğudur. Batı toplumlarında en sık görülen erişkin lösemisidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu KLL'de nadir görülen bir komplikasyondur ve vakaların %1'inden azında görülür (1,2)

KLL yönetim kılavuzlarındaki son güncellemeler, birinci basamak tedavi seçimi için üç belirleyici faktör olarak hasta yaşı, klinik durum ve temel moleküler özellikleri (IGHV ve *TP53* /17p durumu) vurgulamaktadır (3).

**Olgu:** 2022 yılında Rai Evre 2 / Binet Evre A Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tanısı alan 72 yaşında kadın hasta, tedavisiz olarak poliklinik takiplerinde izlenmekteydi. 2026 yılının Haziran ayında hastada mental durum değişiklikleri (aralıklı konfüzyon), genel durumunda bozulma ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonları (İYE) gelişmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla hematoloji servisine yatırıldı. Servis yatışı sırasında yapılan risk stratifikasyonunda , Flow CD38 , IGHV mutasyon durumu ve TP53 mutasyon/del(17p) analizleri gönderildi. Kontrol görüntülemelerde (BT) nodal veya organomegali açısından hastalığın Rai ve Binet evrelerinde ilerleme saptanmadı. Anemi ve trombositopeni izlenmedi . Yatışından birkaç gün sonra bilinç durumunda değişiklik farkedilen hastada yakınından öğrenilen bilgiye göre ara ara böyle bilinç değişikliklerinin birkaç gün sürüp düzeldiği yönünde bilgi alındı . Serum sodyum düzeyi 122 meq/L saptanan ve bilinç değişkliği olan hasta semptomatik hiponatremi olarak değerlendirildi. İdrar sodyum 48 mEq/L, serum osmolalitesi 270 ve idrar osmolalitesi 470 bakılarak Nefroloji ile görüşülen hasta , normovolemik hiponatremi ve idrar biyokimyası bulgularıyla Uygunsuz ADH Sendromu (SIADH) olarak değerlendirildi.Akut dönemde %^hipertonik mayi verilen

takibinde sıvı kısıtlaması ile izlenen serum sodyum düzeyi kademeli düzelen hastanın bilinç durumunda da düzelmeler izlendi. Serum sodyum düzelmeleriyle bilinç durumu düzelen hastada MSS tutulumundan uzaklaşıldı. Semptomatik hiponatremiye yol açan SIADH tablosunun KLL'ye bağlı dirençli bir paraneoplastik komplikasyon olduğu değerlendirilerek, hastaya CD38 %37 gelmesi üzerine ikincil bir tedavi endikasyonu kapsamında Akalabrutinib (BTK İnhibitörü) 2x100 mg/gün başlandı.

Tedavi sonrası serum sodyum düzeyleri kademeli olarak düzelen ve nörolojik semptomları gerileyen hasta, serum sodyumu güvenli sınırlara ulaştığında taburcu edildi. Tedavinin 1. ayındaki kontrol poliklinik muayenesinde, ECOG Performans Skoru başlangıca göre belirgin düzelme gösterdi. Serum Sodyum ve üzeri değerlerle stabil seyreden hastanın poliklinik izlemleri devam etmektedir.

**Tartışma:** Olgumuzda ilk dikkat çeken nokta, akut mental durum değişikliğinin ayırıcı tanısında MSS tutulumunun düşünülmüş olmasıdır. KLL'de klinik olarak anlamlı MSS tutulumu %1'in altında görülse de , akut konfüzyonla başvuran bir KLL hastasında bu olasılığın dışlanması gerekir (2,3). Hasta öyküsünde de bu bilinç değişikliklerinin ara ara evde olup düzelmesi, akut ve progresif bir semptom olmaması; görüntülemelerde lenfadenomegali , organomegaliler açısından ilerleme saptanmaması ve laboratuvar/idrar biyokimyası ile normovolemik hiponatreminin SIADH kriterlerini karşılaması, tabloyu doğrudan hastalık yüküne bağlı MSS infiltrasyonundan ziyade paraneoplastik bir mekanizmaya yöneltmiştir.

**Sonuç:** KLL seyrinde nadir görülen ve vaka bazlı bildirilen bir paraneoplastik komplikasyon olan SIADH'nin, hastalık evresinde ilerleme olmaksızın gelişebileceğini ve klasik iwCLL tedavi başlama kriterlerinin dışında, hastalıkla ilişkili bir komplikasyon temelinde tedavi kararı alınabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Uygunsuz ADH, SIADH, Kronik lenfositik lösemi, KLL, Hiponatremi

**Kaynaklar**

1. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, Chaffee KG, Call TG, Shanafelt TD. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2016 Apr;101(4):458-65. doi: 10.3324/haematol.2015.136556. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26819053; PMCID: PMC5004406.
2. Chatzikonstantinou T, Mikhaleva M, Brieghel C, Papangelou C, Minga E, Arrais-Rodrigues C, Besikli-Dimou S, Cerutti A, Doubek M, Enggaard L, Espinet B, Ferrer-Lores B, Garcia Vela JA, Gentile M, Vázquez EG, Gutwein O, Herishanu Y, Jablonowska-Babij P, Jaksic O, Josefsson P, Kalicińska E, Kislova M, Lista E, Kotsianidis I, Marquet J, Martino EA, McAuley C, Mela Osorio MJ, Moia R, Mosquera C, Nikitin E, Pavlovsky MA, Pfister V, Savaş EM, Scarfò L, Sever M, Shvidel L, Simkovic M, Stavroyianni N, Talimtzi P, Tranidou A, Visentin A, Vrachiolias G, Wasik-Szczepanek E, Wróbel T, Yağcı M, Cellini A, Chatzidimitriou A, Gaidano G, Anderson MA, Davids MS, Brown JR, Niemann CU, Stamatopoulos K, Ghia P, Ahn IE, Koren-Michowitz M. Central nervous system involvement in CLL: an international retrospective study by ERIC, the European Research Initiative on CLL. Blood Adv. 2026 Jan 27;10(2):428-438. doi: 10.1182/bloodadvances.2025017755. PMID: 41135013; PMCID: PMC12830125.
3. Coscia M, Gaidano G, Ghia P, Laurenti L, Marchetti M, Sportoletti P, Tedeschi A, Zinzani PL. Consensus-Based Ranking of Determinants for Frontline Therapy Selection in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Conjoint Analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2026 Aug 23:105559. doi: 10.1016/j.critrevonc.2026.105559. Epub ahead of print. PMID: 42633864.

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-130** **Referans Numarası: 216**

### NODAL T-FOLİKÜLER HELPER FENOTİPLİ MATÜR T-HÜCRELİ LENFOMA İLE MİYELOİD NEOPLAZİ BİRLİKTELİĞİ

Derya Kılınç Özlü[1], Ömer Bera Uğurlu[1], Kamil Zarnıshanov[1], Alkım Yolcu[1], Salih Aksu[1]

[1]*Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Primer miyelofibrozis, kök hücre kökenli klonal miyeloproliferasyon ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazidir. Bu klonal miyeloproliferasyona sıklıkla, JAK2, CALR veya MPL mutasyonları eşlik eder.[1] Kemik iliği fibrozisi miyeloid neoplazilere özgü olmayıp lenfomalar dahil çeşitli hematolojik malignitelerde de görülebilir. Lenfoma ile ilişkili miyelofibrozis nadir bir durumdur ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi tarafından üretilen TGF-β, PDGF, bFGF, VEGF ve TNF-α gibi fibrojenik mediyatörlerin kemik iliği stromal hücrelerini ve fibroblastları aktive ederek fibrozise katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.[2,3]

T-hücreli lenfoma ve miyelofibrozisin birlikte bulunduğu hastalarda temel tanısal sorun, kemik iliği fibrozisinin lenfomaya sekonder reaktif bir süreç mi yoksa eşlik eden klonal bir miyeloid neoplazi göstergesi mi olduğunun belirlenmesidir. Bu ayrım; kemik iliği morfolojisi, hastanın önceki hematolojik verileri ve moleküler/genomik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Bu bildiride, nodal T-foliküler helper (TFH) fenotipli matür T-hücreli lenfoma ile klonal miyeloid neoplazi/miyelofibrozisin eş zamanlı bulunduğu, cilt bulguları, sitopeniler ve ağır komorbiditeler nedeniyle tanısal ve terapötik güçlükler gösteren bir olgu sunulmaktadır.

**Vaka:** Diabetes mellitus tanılı 76 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 5 aydır vücudunda yaygın kızarıklık (Resim 1), son 2 aydır ise döküntü ve belirgin kaşıntı yakınmaları nedeniyle yapılan tetkiklerde anemi ve hepatosplenomegali saptanması üzerine hematolojik açıdan ileri değerlendirme amacıyla yönlendirildi. Başlangıçta semptomatik tedavi ve topikal steroid uygulanan hastanın cilt biyopsisinde süperfisiyal perivasküler lenfositik infiltrasyon saptandı. Dermatoloji tarafından klinik olarak hematolojik maligniteye bağlı eritrodermi düşünüldü.

Laboratuvar incelemesinde kreatinin 1,04 mg/dL, ALT 9 U/L, AST 12 U/L, LDH 402 U/L, albumin 2,50 g/dL, hemoglobin 10,2 g/dL, MCV 89,9 fL, lökosit 11,55 $\times 10^3$/µL, lenfosit 1,82 $\times 10^3$/µL, monosit 0,60 $\times 10^3$/µL, nötrofil 8,28 $\times 10^3$/µL, eozinofil 0,00 $\times 10^3$/µL ve bazofil 0,85 $\times 10^3$/µL, trombosit sayısı ise 242 $\times 10^3$/µL olarak ölçüldü. Periferik yaymada polikromazi, gözyaşı hücreleri, bazofili ve miyeloid seride sola kayma izlendi. Ayrıca anormal, iri ve granüler sitoplazmalı lenfoid hücreler gözlendi; blast oranı %1–2 olarak değerlendirildi. Hastanın geçmiş kayıtları incelendiğinde, iki yıl önce hematokrit değerinin %53 ve trombosit sayısının >450 $\times 10^9$/L olduğu değerlere sahip olduğu, eş zamanlı dış merkezde bakılan eritropoietin düzeyinin 1,1 olduğu öğrenildi. Radyolojik değerlendirme amacıyla yapılan bilgisayarlı tomografide karaciğer ve dalak boyutlarının y 21 cm olduğu ve belirgin hepatosplenomegali bulunduğu saptandı. Bilateral aksiller bölgede yaklaşık 2 cm'ye ulaşan konglomere lenf nodları ile birlikte supraklaviküler, paraaortik ve pelvik bölgelerde lenf nodları izlendi.

Kemik iliği biyopsisinde hiperselüler kemik iliği, megakaryositlerde artış ve miyeloid/eritroid oranında artış saptandı; retikülin fibrozisi MF-2/3 olarak değerlendirildi. CD34 pozitif hücre oranı yaklaşık %5, CD20 pozitif hücre oranı ise %1–2 olarak saptandı. CD3 ile multipl lenfoid agregatlar ve yaklaşık %10 oranında CD3 pozitif hücre izlendi. Megakaryositlerin yaklaşık %20'sinde p53 boyanması bildirildi. Histopatolojik değerlendirmede ön planda miyeloproliferatif neoplazi (MPN) ve MDS/MPN overlap sendromları düşünüldü. Moleküler incelemelerde BCR::ABL1 ve JAK2 V617F, CALR, MPL ile JAK2 ekzon 12 mutasyonları saptanmadı.

Hastada belirgin konstitüsyonel semptomlar ve masif splenomegali bulunması nedeniyle sitoredüktif tedavi amacıyla hidroksiüre başlandı. Vücutta yaygın ödem ve volüm yüklenmesi olan hastanın değerlendirilen ekokardiyografisinde EF %60, hafif mitral yetmezlik, hafif-orta triküspit yetmezliği ve PAB 35 mmHg saptandı. Sol ventrikül konsantrik hipertrofik görünümdeydi. BNP düzeyleri yaklaşık 500–600 pg/mL aralığındaydı. Kardiyoloji önerisiyle diüretik tedavi başlandı. Diüretik ve hidroksiüre tedavisi ile cilt lezyonlarında kısmi yanıt elde edildi; ancak hidroksiüre tedavisi yan etkiler nedeniyle kesildi.

Sol aksiller lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik ve immünfenotipik değerlendirme sonucunda lezyon matür T-hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu ve nodal T-foliküler helper (TFH) fenotipli T-hücreli lenfoma, NOS olarak değerlendirildi. Hastanın ileri yaşı, frajilitesi, hipervolemisi, belirgin sitopenileri ve çoklu komorbiditeleri nedeniyle standart yoğun kemoterapiye uygun olmadığı değerlendirildi. Klinik durumunun kötü olması nedeniyle öncelikle sitoredüktif/palyatif amaçlı vinkristin (2 mg, tek doz) ve prednizolon (80 mg/gün, 1–5. günler) tedavisi uygulandı. Vinkristin ve prednizolon tedavisi ile performans durumunda düzelme gözlenen hastaya matür T-hücreli lenfoma yönelik doz azaltılmış BV-CHP tedavisi başlandı ve iki kür uygulanabildi. Tedavi sürecinde sitopenilerin derinleşmesi ve enfeksiyonlar nedeniyle sonraki kürler uygulanamadı. Lenfoma açısından takip amacıyla PET/BT tekrarlandı ve progresif hastalık saptanmadı. Aynı dönemde yeni gelişen cilt lezyonundan alınan biyopside lenfoma tutulumu gösterilmedi. Devam eden derin sitopeniler nedeniyle tekrar kemik iliği biyopsisi yapıldı.Sitopenisi ve splenomegalisi olan hastada patolojik bulgular miyelofibrozise doğru ilerlemiş bir neoplaziyi desteklemektedir. Biyopside T lenfoma tutulumu düzeyinde T-lenfoid hücre artışı izlenmemiştir. Bulgular miyelofibrotik evrede polisitemia vera ile uyumlu olarak değerlendirildi ve klinik korelasyon önerildi. Kemik iliğinden yapılan miyeloid NGS analizinde SETBP1, SRSF2, ASXL2 ve EP300 mutasyonları saptandı. Bu moleküler bulguların miyeloid neoplazinin klonal doğasını destekleyebileceği değerlendirildi. Miyelofibrozis ve belirgin

splenomegali nedeniyle, sitopenileri düzelen hastada ruxolitinib başlandı. Ancak trombosit sayısının 5 $\times 10^9$/L düzeyine kadar gerilemesi nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kaldı. Tedavi sürecinde hastada ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar gelişti ve hasta sepsis nedeniyle kaybedildi.

**Tartışma:** Bu olgu, nodal TFH fenotipli matür T-hücreli lenfoma ile klonal miyeloid neoplazi bulgularının eş zamanlılığı açısından dikkat çekicidir. Başlangıçta yaygın eritrodermi, hepatosplenomegali, konstitüsyonel semptomlar, lenfadenopatiler ve sitopenilerin tek bir hematolojik süreçle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak kemik iliğinde megakaryositik proliferasyon ve MF-2/3 derecesinde retikülin fibrozisi, geçmişte yüksek hematokrit, trombositoz ve düşük eritropoietin öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde önceden mevcut bir klonal miyeloproliferatif neoplazi, özellikle post-PV miyelofibrozis olasılığını gündeme getirmiştir. JAK2, CALR ve MPL mutasyonları saptanmamış olmasına rağmen miyeloid NGS'de SETBP1, SRSF2, ASXL2 ve EP300 mutasyonlarının saptanması klonal miyeloid süreç lehine ek kanıt sağlamıştır. Öte yandan eksizyonel lenf nodu biyopsisinde nodal TFH fenotipli matür T-hücreli lenfoma tanısının konulması; lenfadenopati, hepatosplenomegali ve konstitüsyonel semptomların önemli bir bölümünün lenfoproliferatif hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Cilt bulguları ise tanısal açıdan ayrıca güçlük oluşturmuştur. Yaygın eritrodermisi olan hastada tekrarlanan cilt biyopsilerinde lenfoma infiltrasyonu gösterilemedi. Bu bulgular, cilt lezyonlarının doğrudan lenfoma tutulumundan ziyade maligniteye eşlik eden reaktif/inflamatuvar bir süreç olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde T-hücreli lenfoma ile miyelofibrozis birlikteliği nadirdir. Sekiguchi ve ark. tarafından bildirilen PTCL-NOS olgusunda eritrodermi, pansitopeni, yaygın lenfadenopati, ödem ve kemik iliğinde lenfoma infiltrasyonu ile miyelofibrozis birlikte bulunmuş; tümör hücrelerinde PDGF, TGF-β ve TNF-α gibi fibrojenik sitokinlerin ekspresyonu gösterilerek lenfomanın miyelofibrozis gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. [3] Bizim olgumuzda ise miyelofibrozisin yalnızca lenfomaya sekonder geliştiğini düşündüren bulgular bulunmamaktadır. Lenfoma tanısından önceki eritrositoz/trombositoz öyküsü, kemik iliği morfolojisi ve miyeloid NGS'deki klonal mutasyonlar, eşlik eden klonal miyeloid neoplazi olasılığını daha güçlü şekilde desteklemektedir. Bu yönüyle olgumuz, literatürde bildirilen lenfoma ilişkili miyelofibrozis olgularından ayrılmaktadır. Tedavi açısından ileri yaş, frajilite, kemoterapi ilişkili ciddi sitopeniler, hipervolemi, kardiyak komorbiditeler ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle standart yoğun lenfoma tedavisi uygulanamamıştır.

**Sonuç:** Bu olgu, nodal TFH fenotipli matür T-hücreli lenfoma ile klonal miyeloid neoplazinin aynı hastada birlikteliğinin tanısal ve terapötik açıdan önemli güçlükler oluşturabileceğini göstermektedir. Yaygın cilt bulguları, hepatosplenomegali ve sitopenilerin farklı patolojik süreçlerle ilişkili olabileceği durumlarda hem lenfoid hem de miyeloid klonal süreçlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

JAK2, CALR ve MPL negatifliğinin miyeloproliferatif neoplaziyi dışlamadığı; kemik iliği morfolojisi, geçmiş hematolojik değerler ve miyeloid moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesi gerektiği bu olguda dikkat çekicidir. Eşlik eden nodal TFH lenfoması ve klonal miyeloid süreç nedeniyle, klinik bulguların etiyolojisinin doğru belirlenmesi tedavi seçimi açısından kritik önem taşımıştır.

**Anahtar kelimeler:** Nodal TFH lenfoma, miyelofibrozis, klonal miyeloid neoplazi, eritrodermi, miyeloid NGS.

**Kaynaklar**

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023 May;98(5):801-821. doi: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36680511.
2. Li Y, et al. Exploring the molecular mechanisms between lymphoma and myelofibrosis. Am J Transl Res. 2024.
3. Sekiguchi Y, Shirane S, Shimada A, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified with myelofibrosis: report of a case with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol.. 2015 Apr 1;8(4):4186-203. PMID: 26097612; PMCID: PMC4466999.



**Resim 1.**

## Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

**P-131** **Referans Numarası: 406**

### MİYELODİSPLASTİK NEOPLAZMLARIN MOLEKÜLER SINIFLANDIRILMASINA HAZIR MIYIZ? TÜRKİYE'DE TANISAL UYGULAMALARA YÖNELİK ULUSAL BİR ANKET ÇALIŞMASI

**Asu Fergün Yılmaz[1], Ayşe Uysal[2], Deniz Özmen İbiş[3], Nur Akad Soyer[4]**

*[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Fırat Üniversitesi Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bilim Dalı*
*[4]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Miyelodisplastik neoplazmlar (MDS), klonal hematopoez, sitopeni ve displastik morfoloji ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Güncel MDS tanısı; morfoloji, sitogenetik ve tercihen NGS tabanlı moleküler analizlerin birlikte değerlendirildiği bütüncül bir yaklaşım gerektirir. IPSS-R yaygın olarak kullanılmakla birlikte, moleküler verileri de içeren IPSS-M risk sınıflama sistemi ileri moleküler test altyapısı gerektirdiğinden kurumlar arasında erişim farklılıkları gösterebilmektedir. Türkiye'de MDS tanısında sitogenetik ve moleküler testlere erişim ile IPSS-M kullanımına ilişkin güncel uygulamalar sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada hematologların MDS tanısına yönelik tanısal olanakları ve klinik uygulamaları değerlendirilmiştir.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma, Mart–Mayıs 2026 tarihleri arasında Türkiye genelinde elektronik ortamda gerçekleştirilen kesitsel bir anket çalışmasıdır. On dokuz sorudan oluşan ankette katılımcı ve kurum özellikleri, tanısal testlere erişim olanakları ve MDS'ye yönelik klinik yaklaşımlar sorgulanmıştır. Ankete 120 hematoloji uzmanı ve hematoloji asistanı katılmıştır. Veriler SPSS v20.0 programı ile analiz edilmiş; kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher kesin testi kullanılarak karşılaştırılmış ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Sonuçlar:** Katılımcıların %43,6'sının mesleki deneyimi ≤5 yıl, %28,2'sinin 5–10 yıl ve %28,2'sinin >10 yıl idi. Katılımcıların çalıştığı kurumların %40'ını devlet üniversiteleri, %29,1'ini devlet hastaneleri oluşturmaktaydı (Şekil 1). Tam kan sayımı ve periferik yayma tüm merkezlerde (%100) mevcutken, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi kurumların %91,8'inde yapılabilmekteydi. Hastaların başka bir merkeze sevk edilmesine gerek kalmadan kurum içinde patoloji, sitogenetik, akım sitometrisi ve moleküler inceleme sonuçlarına erişim oranları sırasıyla %89,1, %81,8, %74,5 ve %65,5 olarak saptandı. NGS erişimi ise yalnızca %49 olup en düşük erişime sahip tanısal yöntemdi.

İlgili testlere erişimi bulunan merkezlerde patoloji, sitogenetik ve moleküler incelemelerin sırasıyla %10,8, %37 ve %35,9'unun hizmet alımı yoluyla gerçekleştirildiği görüldü. Bu testlere erişimi olmayan katılımcıların büyük çoğunluğu hastalarını başka merkezlere sevk ettiğini bildirdi.

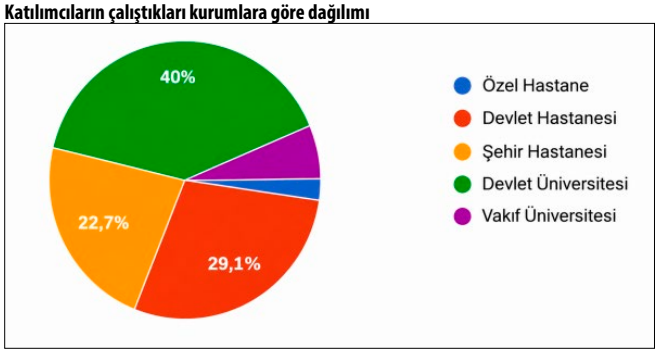
Üniversite hastaneleri, devlet/şehir hastaneleri ve özel/vakıf kurumları arasında moleküler inceleme, sitogenetik, patoloji ve akım sitometrisine erişim açısından anlamlı farklılıklar saptandı (tüm karşılaştırmalar için p<0,05). Katılımcıların %78,9'u kurum olanaklarını MDS tanısı açısından yeterli bulurken, bu oran IPSS-M'nin uygulanabilirliği açısından %57,3'e geriledi.

Blast sayısının değerlendirilmesinde belirgin uygulama farklılıkları gözlendi (Şekil 2). Katılımcılar en sık immünohistokimyasal değerlendirmeyi (%32,7) veya kendi kemik iliği aspirasyon sayımlarını (%30,9) esas aldıklarını bildirdi. Displazi değerlendirmesinde ise katılımcıların %68,8'i patolog raporundan bağımsız olarak kendi morfolojik değerlendirmesini kullandığını belirtti (Şekil 3).

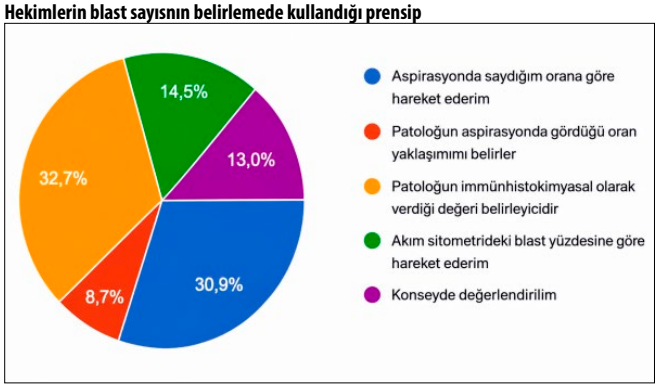
**Sonuç:** Türkiye'de MDS tanısında temel hematolojik ve morfolojik incelemelere erişim yaygın olmakla birlikte, özellikle üniversite dışı merkezlerde moleküler tanı ve NGS altyapısındaki kısıtlılıklar dikkat çekmektedir. NGS erişiminin yalnızca merkezlerin yaklaşık yarısında bulunması ve katılımcıların yalnızca %57,3'ünün kurum altyapısını IPSS-M uygulaması için yeterli görmesi, moleküler risk sınıflama sistemlerinin rutin klinik pratiğe entegrasyonunda önemli engeller bulunduğunu göstermektedir. Bulgularımız, moleküler tanı altyapısının güçlendirilmesi ve MDS tanısında ulusal düzeyde standardizasyonun sağlanmasına yönelik gereksinimi ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Miyelodisplastik neoplazmlar Moleküler tanı Anket çalışması

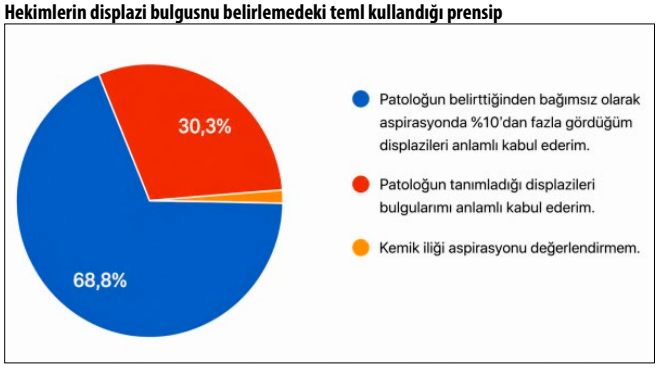
**Katılımcıların çalıştıkları kurumlara göre dağılımı**




**Hekimlerin blast sayısının belirlemede kullandığı prensip**




**Hekimlerin displazi bulgusnu belirlemedeki teml kullandığı prensip**




■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

**P-132** **Referans Numarası: 15**

## ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI: KEMİK KİSTİ ÖN TANISIYLA NADİR BİR HİSTİOSİTOZ OLGUSU

Aslı Kum[1], Serkan Güler[2], Melike Ordu[3]

[1]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Bd
[3]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bd

**Özet**

**Amaç:** Erdheim-Chester hastalığı (ECH), non-Langerhans hücreli histiositozlar grubunda yer alan, nadir görülen klonal bir histiyositik neoplazidir. Hastalık çoğunlukla uzun kemik tutulumu ile seyretmekte olup tanısı klinik, radyolojik, histopatolojik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Elli yaşında erkek hasta yaklaşık altı aydır devam eden sağ femoral bölge ağrısı nedeniyle başvurdu. Direkt grafi incelemesinde sağ femurda sklerotik lezyon saptandı ve başlangıçta kemik kisti ön tanısı ile cerrahi örnekleme yapıldı. Histopatolojik incelemede köpüksü histiyosit infiltrasyonu izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede CD68 ve Faktör XIIIa pozitifliği ile CD1a ve S100 negatifliği saptandı. Klinik, radyolojik, histopatolojik ve moleküler bulgular doğrultusunda Erdheim-Chester hastalığı tanısı konuldu.

**Sonuç:** Uzun kemiklerde sklerotik lezyon ve kronik ağrı ile başvuran hastalarda Erdheim-Chester hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Histopatolojik değerlendirme ve moleküler analiz erken tanı ve uygun hedefe yönelik tedavi seçimi açısından büyük önem taşımaktadır.

**Abstract**

**Objective:** Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare clonal histiocytic neoplasm classified among non-Langerhans cell histiocytoses. The diagnosis is based on clinical, radiological, histopathological and molecular findings.

**Case Presentation:** A 50-year-old man presented with right femoral pain persisting for six months. Plain radiography demonstrated a sclerotic lesion in the right femur and surgical biopsy was performed with an initial diagnosis of bone cyst. Histopathological examination revealed foamy histiocytic infiltration. Immunohistochemical analysis demonstrated positivity for CD68 and Factor XIIIa and negativity for CD1a and S100. Molecular analysis identified a BRAFV600E mutation. Based on the clinical, radiological, histopathological and molecular findings, the patient was diagnosed with Erdheim-Chester disease and treatment with vemurafenib was initiated.

**Conclusion:** Erdheim-Chester disease should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with chronic pain and sclerotic lesions of long bones. Histopathological evaluation and molecular analysis are crucial for early diagnosis and appropriate targeted therapy.

**Giriş:** Erdheim-Chester hastalığı, ilk kez 1930 yılında tanımlanan, non-Langerhans hücreli histiositozlar grubunda yer alan nadir bir histiyositik neoplazidir. Hastalık histopatolojik olarak köpüksü sitoplazmalı histiyosit infiltrasyonu ile karakterizedir ve tipik olarak CD68 pozitif, CD1a negatif immünfenotip göstermektedir. Son yıllarda olguların önemli bir bölümünde BRAFV600E mutasyonunun gösterilmesi hastalığın klonal neoplastik doğasını desteklemiş ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin gelişmesine katkı sağlamıştır.

En sık tutulum uzun kemiklerde görülmekte olup bilateral ve simetrik metafizer-diyafizer osteoskleroz karakteristik radyolojik bulgular arasında yer almaktadır. Bunun yanında kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, retroperitoneal alan ve böbrek tutulumu da görülebilmektedir. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir.

Bu yazıda sağ femoral ağrı ile başvuran ve başlangıçta kemik kisti düşünülen, ancak histopatolojik ve moleküler incelemeler sonucunda Erdheim-Chester hastalığı tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Elli yaşında erkek hasta yaklaşık altı aydır devam eden sağ femoral bölge ağrısı nedeniyle ortopedi polikliniğine başvurdu. Ağrı mekanik karakterde olup özellikle yük verme ile artış göstermekteydi. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik bulunmamaktaydı.

Fizik muayenede sağ femoral bölgede palpasyonla hassasiyet dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde belirgin anormallik izlenmedi.

Direkt grafi incelemesinde sağ femurda sklerotik özellik gösteren lezyon saptandı. Radyolojik değerlendirme sonucunda lezyon öncelikle kemik kisti olarak değerlendirildi ve tanısal amaçlı cerrahi örnekleme gerçekleştirildi.

Histopatolojik incelemede köpüksü sitoplazmalı histiyositlerden oluşan infiltrasyon izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede histiyositlerde CD68 ve Faktör XIIIa pozitifliği mevcut iken CD1a ve S100 boyanması negatif bulundu.

Klinik, radyolojik, histopatolojik ve moleküler bulgular birlikte değerlendirilerek hastaya Erdheim-Chester hastalığı tanısı konuldu.

**Tartışma:** Erdheim-Chester hastalığı nadir görülen bir histiyositik neoplazi olup sıklıkla orta yaş erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda uzun kemik tutulumu bulunmakta ve en sık başvuru semptomu kemik ağrısı olmaktadır. Bununla birlikte hastalığın nadir görülmesi ve klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle tanı sıklıkla gecikmektedir.

Radyolojik olarak uzun kemiklerde metafizer ve diyafizer bölgelerde osteoskleroz tipik bulgu olmakla birlikte, bazı olgularda lezyonlar kemik tümörü veya kemik kisti ile karışabilmektedir. Sunulan olguda da başlangıçta kemik kisti ön tanısı düşünülmüş ve kesin tanı histopatolojik inceleme sonrasında konulabilmiştir.

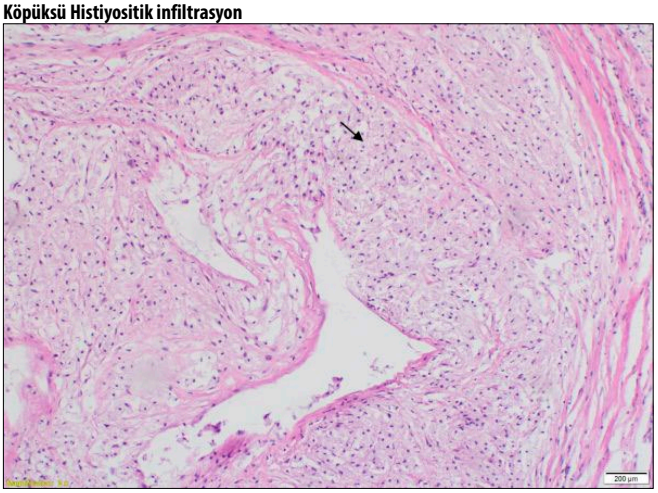
Histopatolojik olarak köpüksü histiyosit infiltrasyonu ve eşlik eden fibrozis Erdheim-Chester hastalığının karakteristik özellikleridir. İmmünohistokimyasal olarak CD68 ve Faktör XIIIa pozitifliği ile CD1a ve S100 negatifliği tipik immünfenotipi oluşturmaktadır. Bu özellikler hastalığın Langerhans hücreli histiositozdan ayırt edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda olguların yaklaşık yarısında BRAFV600E mutasyonunun saptanması hastalığın moleküler patogenezine ışık tutmuştur. BRAFV600E mutasyonu pozitif hastalarda BRAF inhibitörleri ile yüksek tedavi yanıt oranları bildirilmiştir. Vemurafenib özellikle dirençli veya multisistem tutulum gösteren olgularda etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

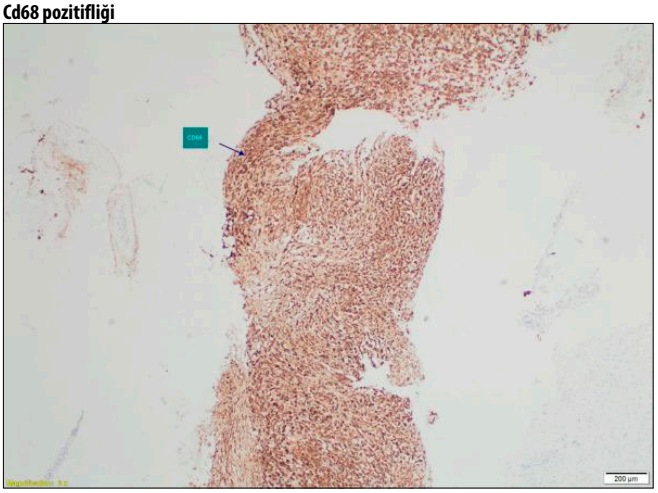
**Sonuç:** Uzun kemiklerde sklerotik lezyon ve kronik ağrı ile başvuran hastalarda Erdheim-Chester hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Histopatolojik inceleme ile birlikte immünohistokimyasal ve moleküler değerlendirme tanının doğrulanmasında kritik öneme sahiptir. BRAFV600E mutasyonu pozitif olgularda hedefe yönelik tedaviler başarılı sonuçlar sağlayabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Erdheim-Chester hastalığı, histiositoz, BRAFV600E, Faktör XIIIa, vemurafenib.

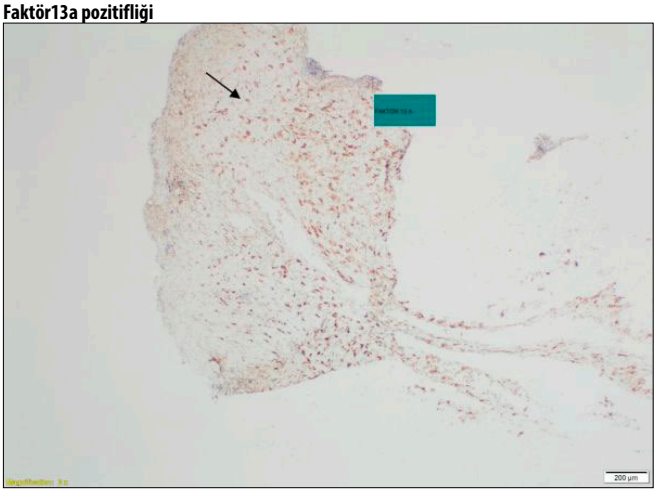
**Köpüksü Histiyositik infiltrasyon**



**Cd68 pozitifliği**



**Faktör13a pozitifliği**



**Kaynaklar**

1. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124(4):483-492.
2. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood. 2020;135(16):1311-1318.
3. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv. 2017;1(6):357-366.
4. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group consensus statement for the diagnosis and evaluation of Erdheim-Chester disease. Blood Cancer J. 2019;9:101.
5. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood. 2016;127(22):2672-2681.
6. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol. 2015;33(5):411-418.
7. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, Dagna L. Erdheim-Chester disease. Eur J Intern Med. 2015;26(4):223-229.

**Tablo 1.** Hastanın Klinik ve Patolojik Özellikleri

| *Parametreler* | *Bulgular* |
|---|---|
| Yaş | 50 |
| Cinsiyet | Erkek |
| Başvuru şikayeti | Sağ distal femoral bölgede ağrı |
| Semptom süresi | 6 ay |
| Görüntüleme yöntemi | Direkt grafi |
| Radyolojik bulgu | Sağ femurda sklerotik lezyon |
| İlk ön tanı | Kemik kisti |
| Histopatoloji | Köpüksü histiyosit infiltrasyonu |
| CD68 | Pozitif |
| Faktör XIIIa | Pozitif |
| CD1a | Negatif |
| S100 | Negatif |
| BRAFV600E | Negatif |

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

### P-133 Referans Numarası: 288

### PROTEİN S EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PULMONER EMBOLİ

**İrfan Yavaşoğlu[1], Yusufcan Aygül[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bd*

**Giriş:** Pulmoner emboli (PE) edinsel veya kalıtsal nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Derin ven trombozu PE'ye eşlik edebilir. Sağlıklı kan bağışçıları üzerinde yapılan bir çalışmada, ailesel protein S (PS) eksikliğinin yaygınlığının %0,03 ile %0,13 arasında olduğu bulunmuştur (1). Tekrarlayan tromboz öyküsü olan veya tromboz açısından önemli bir aile öyküsüne sahip seçilmiş hasta grubu değerlendirildiğinde, protein S eksikliğinin sıklığının %3 ile %5 arasında olduğu gösterilmiştir (2). PS eksikliği nadir görülmekte olup PE ile prezente olan bir vakayı sunuyoruz.

**Olgu:** 30 yaşında kadın hasta PE nedeniyle kliniğimizde değerlendirildi. Öyküsünde OKS kullanımı yoktu. 5 yıldır 10 adet/gün sigara kullanmaktaydı. Soygeçmişi sorgulandığında, babasının PE nedeniyle öldüğü öğrenildi. BMI 29 kg/m$^2$ idi. Hastaya antikoagülasyon amaçlı warfarin sonrası rivaroksaban 20 mg/gün başlandı. Etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerinde ANA negatif olup Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu saptanmadı. Antitrombin değeri normal sınırlarda iken Protein C aktivitesi %23, PS %13 idi. 12 hafta sonra testler tekrar edildi. Protein C aktivitesi %56 saptanırken, PS %11 idi. Bunun üzerine rivaroksaban kesildikten 3 ay sonra tekrar değerlendirildi. Protein C aktivitesi %62, PS aktivitesi %12 ve antijen düzeyi %14 saptandı. Hasta PS genetik test sonucu henüz sonuçlanmamakla birlikte hem aktivite hem düzey düşük olduğu için tip 1 PS eksikliği olarak değerlendirildi. Hastanın rivaroksaban tedavisi 6 aya tamamlanarak kesilmiş olup d-dimer ile takibi devam etmektedir.

**Sonuç:** PS eksikliği nadir görülen bir herediter trombofili sebebidir. Hastamızda provokasyon olmadan PE gelişimine neden olmuştur. Babası hayatta olmadığı için değerine bakılamamış olup PROS1 geninin mutasyon analizi, PS eksikliğinin teşhisinde önemli olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, herediter trombofili, protein S eksikliği

**Kaynaklar**

1. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. British Journal of Haematology. 2001;113(3):636-641. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x
2. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. Blood. 2009;113(21):5314-5322. doi:10.1182/blood-2008-10-184879

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

### P-134 Referans Numarası: 220

### GÖRÜNTÜLEMENİN SESSİZ KALDIĞI PROGRESİF KOLESTAZ: PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİDE YAYGIN KARACİĞER TUTULUMU

**Hüseyin Yuvarlakoğlu[1], Hayriye Mine Miskioğlu[2], Fatma Seher Pehlivan[3]**

*[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.*
*[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.*
*[3]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Primer plazma hücreli lösemi (PPHL), periferik kanda dolaşan klonal plazma hücreleriyle karakterize, nadir ve oldukça agresif bir plazma hücreli neoplazidir. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu'nun güncel uzlaşı tanımına göre, semptomatik multipl miyelomlu bir hastanın periferik kan yaymasında ≥%5 dolaşan plazma hücresi saptanması PPHL tanısı için yeterlidir (1).

Multipl miyelomda klinik olarak belirgin karaciğer tutulumu nadir olmakla birlikte, otopsi serilerinde plazma hücre infiltrasyonunun %30–40'a ulaşabildiği bildirilmiştir (2–4). Perez-Soler ve arkadaşlarının 128 multipl miyelom olgusunu değerlendirdiği seride, karaciğer histolojisi bulunan 21 hastanın 10'unda diffüz plazma hücre infiltrasyonu saptanmıştır (2). Karaciğer tutulumu nodüler lezyonlar veya diffüz sinüzoidal/parankimal infiltrasyon şeklinde görülebilir. Diffüz infiltrasyonda radyolojik olarak fokal lezyon saptanmayabilir ve hepatomegali tek görüntüleme bulgusu olabilir. Klinik olarak belirgin kolestaz ve karaciğer yetmezliği ise oldukça nadir olup kötü prognoz ve sınırlı tedavi seçenekleriyle ilişkilidir (3–5). Burada, görüntülemelerde karaciğerde kitle veya safra yolu obstrüksiyonu saptanmamasına rağmen progresif kolestaz gelişen ve karaciğer biyopsisiyle diffüz plazmablastik infiltrasyon gösterilen bir PPHL olgusu sunulmuştur.

**Olgu:** Kırk bir yaşında erkek hasta halsizlik ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Öz geçmişinde hepatit B taşıyıcılığı mevcuttu. Başlangıç incelemelerinde pansitopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperkalsemi saptandı. Hemoglobin 6,1 g/dL, lökosit 2.920/µL, nötrofil 1.100/µL, trombosit 31.000/µL, kreatinin 1,61 mg/dL, düzeltilmiş kalsiyum 15,08 mg/dL, albümin 3,4 g/dL, LDH 574 U/L ve β2-mikroglobulin 20.552 µg/L idi. Periferik kan yaymasında %22 plazma hücresi izlendi. Serum immünfiksasyon elektroforezinde biklonal IgA-kappa bantları saptandı ve IgA düzeyi 3.040 mg/dL olarak ölçüldü.

Kemik iliği aspirasyonunda %51 oranında plazmablastik morfolojide atipik plazma hücresi görüldü. Kemik iliği biyopsisinde sellülarite %70 olup hücrelerin yaklaşık yarısını CD38, CD138 ve kappa-ISH pozitif, lambda-ISH negatif neoplastik plazma hücreleri oluşturmaktaydı. Kongo kırmızısı ile amiloid birikimi saptanmadı. Bilgisayarlı tomografide yaygın litik kemik lezyonları, spinal manyetik rezonans görüntülemede ise servikal ve torakal vertebralarda yaygın infiltrasyon izlendi. Hasta mevcut bulgularla ISS evre III primer plazma hücreli lösemi olarak değerlendirildi.

İzlemde total bilirubin düzeyi 2,5 mg/dL'den 32,50 mg/dL'ye, direkt bilirubin düzeyi ise 1,3 mg/dL'den 15,51 mg/dL'ye kadar yükseldi. HBsAg pozitif olan hastada HBV-DNA <20 IU/mL saptandı ve HBV reaktivasyonu lehine bulgu görülmedi. HCV incelemeleri ve otoimmün hepatit belirteçleri negatifti. Ultrasonografi, Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide hepatosplenomegali ve periportal ödem dışında hiperbilirubinemiyi açıklayabilecek kitle, vasküler patoloji veya intra/ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu saptanmadı. Karaciğer tru-cut biyopsisinde parankimi diffüz olarak infiltre eden, CD38, CD138, CD56 ve kappa-ISH pozitif, lambda-ISH negatif plazmablastik hücreler izlendi. Bulgular plazma hücreli neoplazinin diffüz karaciğer infiltrasyonu ile uyumluydu (Şekil 1).

Hepatik fonksiyon bozukluğu nedeniyle doz azaltılmış bortezomib ve deksametazon tedavisi başlandı; hiperbilirubinemi nedeniyle siklofosfamid uygulanamadı. Bortezomib-deksametazon tedavisine rağmen hiperbilirubineminin ilerlemesi ve dolaşımdaki plazma hücrelerinin devam etmesi üzerine destek tedavisi olarak altı seans terapötik plazma değişimi ve deksametazon infüzyonu uygulandı. Buna rağmen hiperbilirubinemi devam etti ve kontrol periferik kan yaymasında %10 plazma hücresi izlendi. Refrakter hastalık nedeniyle daratumumab-deksametazon tedavisine geçildi. İlk daratumumab dozunun ardından *Acinetobacter baumannii* sepsisi gelişen hasta yoğun bakım ünitesine devredildi ve izlemde kaybedildi.

**Tartışma ve sonuç:** PPHL; yüksek tümör yükü, ekstramedüller organ tutulumu, tedavi direnci ve kısa sağkalımla ilişkili ultra yüksek riskli bir plazma hücreli neoplazidir. Karaciğer tutulumu histopatolojik olarak görece sık bildirilmesine rağmen klinik olarak belirgin kolestaz veya karaciğer yetmezliği nadirdir. Diffüz sinüzoidal infiltrasyonda görüntülemelerde fokal karaciğer lezyonu bulunmaması tanıyı geciktirebilir. Ayrıca gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğu, etkili antineoplastik ajanların uygulanmasını ve uygun dozlarda kullanılmasını sınırlandırabilir.

Bu olgu, PPHL hastalarında açıklanamayan progresif direkt hiperbilirubinemi geliştiğinde, görüntülemelerde kitle veya safra yolu obstrüksiyonu gösterilemese bile diffüz miyelomatöz karaciğer infiltrasyonunun düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Klinik açıdan uygun hastalarda erken karaciğer biyopsisi, tanının gecikmesini önleyerek tedavi planlamasına katkı sağlayabilir.

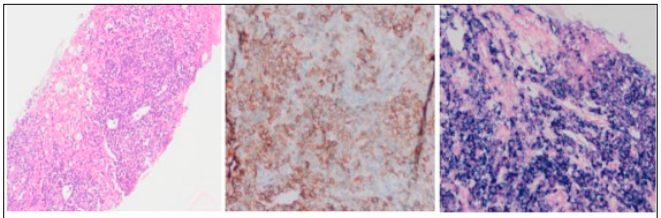
**Anahtar kelimeler:** Primer plazma hücreli lösemi, karaciğer infiltrasyonu, kolestaz, hiperbilirubinemi, ekstramedüller hastalık.

**Kaynaklar**


1. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021;11:192. doi:10.1038/s41408-021-00587-0.
2. Perez-Soler R, Esteban R, Allende E, Tornos Salomó C, Julià A, Guardia J. Liver involvement in multiple myeloma. Am J Hematol. 1985;20(1):25–29. doi:10.1002/ajh.2830200105.
3. Rahhal FE, Schade RR, Nayak A, Coleman TA. Hepatic failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma. World J Gastroenterol. 2009;15(16):2038–2040. doi:10.3748/wjg.15.2038.
4. Saboo SS, Fennessy F, Benajiba L, Laubach J, Anderson KC, Richardson PG. Imaging features of extramedullary, relapsed, and refractory multiple myeloma involving the liver across treatment with cyclophosphamide, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone. J Clin Oncol. 2012;30(20):e175–e179. doi:10.1200/JCO.2011.41.1413.
5. Singh M, Singh H, Pham P, Rizvi B, Rao R. Extramedullary multiple myeloma with hepatic involvement. Cureus. 2021;13(2):e13515. doi:10.7759/cureus.13515.


Tablo 1. Karaciğer infiltrasyonu ile seyreden primer plazma hücreli lösemide tedavi yanıtının laboratuvar parametreleriyle değerlendirilmesi

| Parametre | Başlangıç | Birinci kür VD sonrası | TPE + deksametazon | Dd tedavisi öncesi |
|---|---|---|---|---|
| Uygulanan tedavi | Tedavi öncesi | Doz azaltılmış VD | TPE + deksametazon infüzyonu | Daratumumab+ deksametazon |
| Hemoglobin, g/dL | 7,1 | 7,4 | 9,0 | 7,2 |
| Lökosit /µL | 3.100 | 1.700 | 4.020 | 3.170 |
| Nötrofil, /µL | 1.100 | 1.010 | 2.370 | 2.910 |
| Trombosit, ×10³/µL | 25 | 24 | 42 | 21 |
| Periferik kan plazma hücresi, % | 22 | – | – | 10 |
| Kreatinin, mg/dL | 2,15 | 0,63 | 0,56 | 0,71 |
| Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL | 14,6 | 8,9 | 8,9 | 8,5 |
| Total protein/albümin, g/dL | 10,0/3,4 | 7,7/3,2 | 6,9/3,5 | 6,1/2,6 |
| Total bilirubin, mg/dL | 2,5 | 32,50 | 26,24 | 21,17 |
| Direkt bilirubin, mg/dL | 1,3 | 15,51 | 12,88 | 10,56 |
| AST/ALT, U/L | 73/73 | 37/45 | 36/51 | 129/107 |
| GGT/ALP, U/L | 509/165 | 103/65 | 90/65 | 165/62 |
| LDH, U/L | 574 | 415 | 407 | 1.500 |
| IgA, mg/dL | 3.040 | 2.990 | 1.550 | – |
| Serbest kappa/lambda, mg/L | 9,69/12,10 | 10,60/4,91 | 10,90/2,44 | – |



Şekil 1. Karaciğer biyopsisinde plazma hücreli miyelom infiltrasyonu. (A) H&E boyasında hepatositler arasında karaciğer parankiminde plazma hücre infiltrasyonu, (B) CD38 immünohistokimyası ile infiltratif hücrelerde yaygın pozitiflik, (C) kappa ISH ile monoklonal hafif zincir ekspresyonu.

**Tablo 1.** Karaciğer infiltrasyonu ile seyreden primer plazma hücreli lösemide tedavi yanıtının laboratuvar parametreleriyle değerlendirilmesi

| *Parametre* | *Başlangıç* | *Birinci kür VD sonrası* | *TPE + deksametazon* | *Dd tedavisi öncesi* |
|---|---|---|---|---|
| *Uygulanan tedavi* | *Tedavi öncesi* | *Doz azaltılmış VD* | *TPE + deksametazon infüzyonu* | *Daratumumab+ deksametazon* |
| Hemoglobin, g/dL | 7,1 | 7,4 | 9,0 | 7,2 |
| Lökosit /µL | 3100 | 1700 | 4020 | 3170 |
| Nötrofil, /µL | 1100 | 1010 | 2370 | 2910 |
| Trombosit, ×10³/µL | 25 | 24 | 42 | 21 |
| Periferik kan plazma hücresi, % | 22 | - | - | 10 |
| Kreatinin, mg/dL | 2,15 | 0,63 | 0,56 | 0,71 |
| Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL | 14,6 | 8,9 | 8,9 | 8,5 |
| Total protein/albümin, g/dL | 10,0/3,4 | 7,7/3,2 | 6,9/3,5 | 6,1/2,6 |
| Total bilirubin, mg/dL | 2,5 | 32,50 | 26,24 | 21,17 |
| Direkt bilirubin, mg/dL | 1,3 | 15,51 | 12,88 | 10,56 |
| AST/ALT, U/L | 73/73 | 37/45 | 36/51 | 129/107 |
| GGT/ALP, U/L | 509/165 | 103/65 | 90/65 | 165/62 |
| LDH, U/L | 574 | 415 | 407 | 1.500 |
| IgA, mg/dL | 3040 | 2990 | 1550 | - |
| Serbest kappa/lambda, mg/L | 9,69/12,10 | 10,60/4,91 | 10,90/2,44 | - |

## Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-135** **Referans Numarası: 471**

### İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE İLERİ TEDAVİ BASAMAKLARINDA TROMBOPOETİN RESEPTÖR AGONİSTİ (TPO-RA) KULLANIMI: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

**Şebnem Şentürk[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1], Tuba Ersal[1], Vildan Gürsoy[1], İbrahim Ethem Pınar[1]**

*[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş ve Amaç:** İmmün trombositopeni (ITP), trombosit sayısında azalma ve buna bağlı kanama riski ile seyreden edinsel otoimmün bir hastalıktır. Tedavide temel amaç yalnızca trombosit sayısını yükseltmek değil, kanamayı önleyecek güvenli trombosit düzeyini sürdürülebilir biçimde sağlamak ve ek veya kurtarma tedavisi gereksinimini azaltmaktır. Hastalığın kronikleştiği ve birden fazla tedavi seçeneğinin kullanıldığı olgularda, ileri tedavi basamaklarında etkin ve uygulanabilir tedavi seçeneklerine ihtiyaç devam etmektedir.

Bu çalışmada, çoklu tedavi basamakları sonrasında romiplostim başlanan ITP hastalarının gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi; romiplostimin tedavi algoritmasındaki yeri, tedavi öncesi tedavi yükü, trombosit yanıtı, yanıta ulaşma süresi, yanıtın izlemde korunması, ek/kurtarma tedavisi gereksinimi ve güvenlilik profilinin ortaya konulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezde ITP tanısıyla romiplostim tedavisi alan 11 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ITP süresi ve tipi, romiplostim öncesinde uygulanan bağımsız tedavi basamaklarının sayısı ve romiplostimin tedavi algoritmasındaki basamak sırası, önceki tedaviler, splenektomi öyküsü, romiplostim doz ve tedavi süreleri, seri trombosit değerleri, ek/kurtarma tedavisi gereksinimi, kanama ve tedavi ilişkili advers olaylar değerlendirildi. Romiplastim haftada bir, subkütan uygulandı. Başlangıç dozu 1 mcg/kg olup, doz titrasyonu trombosit düzeylerine göre arttırıldı.

Tedaviye trombosit yanıtı değerlendirildi. Trombosit sayısının ≥100×10$^9$/L olması tam yanıt (CR), ≥30×10$^9$/L ve başlangıç değerinin en az iki katına ulaşması yanıt (R), bu kriterlerin karşılanmaması ise yanıtsızlık (NR) olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 11 hasta dahil edildi. Hastaların 7'si (%63,6) erkek, 4'ü (%36,4) kadındı. Tanı yaşı medyan 47 yıl (10–78), ITP takip süresi medyan 96 ay idi. 8 hasta (%72,7) primer ITP olarak değerlendirildi ve 4 hastanın (%36,4) splenektomi öyküsü vardı.

Romiplostim başlanmadan önce hastalar medyan 4 (2–8) tedavi basamağı almıştı. Romiplostim tedavi sürecinde medyan 5. basamakta kullanıldı. Romiplostim hastaların 2'sinde 3. basamakta, 3'ünde 4. basamakta ve 6'sında

(%54,5) ≥5. basamakta uygulandı. ≥5. basamakta romiplostim alan hastaların 2'sinde tedavi 5., 2'sinde 6., birinde 8. ve birinde 9. basamakta başlandı.

Hastaların tamamı daha önce kortikosteroid ve eltrombopag kullanmış, 9'u (%81,8) IVIG ve 8'i (%72,7) rituksimab tedavisi almıştı. Tüm hastalarda romiplostime geçiş nedeni önceki tedavilere yanıtsızlık olarak kaydedildi.

Romiplostim tüm hastalarda 1 µg/kg/hafta dozunda başlandı. 10 hastada (%90,9) doz artışı gerekti. Hastalarda medyan maksimum doz 4,5 µg/kg/hafta (3–10) idi.

Gerçek trombosit değerleri üzerinden yapılan değerlendirmede 9/11 hastada (%81,8) yanıt elde edildi. Altı hasta (%54,5) CR, 3 hasta (%27,3) R kriterlerini karşılarken, 2 hasta (%18,2) yanıtsız olarak değerlendirildi. Yanıta ulaşma süresi 3–8 hafta olarak değerlendirilmiş olup medyan yanıta ulaşma süresi 6 hafta idi. Yanıt elde edilen 9 hastanın 4'ünde (%44,4) mevcut son trombosit ölçümünde yanıt kriterlerinin korunduğu görüldü.

Tüm kohortta 4 hastada (%36,4) romiplostim tedavisi sırasında ek/kurtarma tedavisi gereksinimi oldu. Buna karşın tedavi sırasında klinik kanama yalnızca 1 hastada (%9,1) görüldü. Yanıt veren 9 hastanın 6'sında (%66,7) ek/kurtarma tedavisine gereksinim olmaksızın yanıt elde edildi. Son kayıt tarihinde 7/11 hastada (%63,6) romiplostim tedavisi devam etmekteydi.

Tedavi ilişkili advers olay bir hastada (%9,1) kaydedildi. Bu hastada kardiyovasküler sistemde arteriyel tromboz gelişmesi nedeniyle romiplostim tedavisi kesildi.

**Sonuç:** Çoklu tedavi basamaklarından geçmiş ve tedavi yükü yüksek ITP hastalarından oluşan bu gerçek yaşam serisinde romiplostim, medyan 5. tedavi basamağında kullanılmasına rağmen %81,8 oranında trombosit yanıtı sağladı. Hastaların yarısından fazlasında romiplostimin 5. veya daha ileri tedavi basamağında kullanılmış olması, elde edilen yanıt oranını özellikle dikkat çekici kılmaktadır. Yanıta ulaşma süresinin medyan 6 hafta olması, ileri basamak hastalarda romiplostimin klinik etkinliğinin görece erken dönemde ortaya çıkabildiğini göstermektedir.

Yanıt veren hastaların üçte ikisinde ek veya kurtarma tedavisine gereksinim olmaksızın yanıt elde edilmesi ve tüm kohortta kurtarma tedavisi gereksinimi %36,4 olmasına karşın klinik kanamanın yalnızca %9,1 oranında görülmesi, romiplostim tedavisi altında ek tedavi gereksiniminin her zaman klinik kanama ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Bu bulgular, birden fazla tedavi seçeneğinin kullanıldığı ve önceki tedavilere yanıt alınamayan ITP hastalarında romiplostimin tedavi algoritmasının ileri basamaklarında etkili bir seçenek olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopeni, romiplostim, ileri basamak tedavi, trombopoietin reseptör agonisti, gerçek yaşam verisi

**Kaynaklar**


1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.
4. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403. doi:10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
5. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010;363(20):1889-1899. doi:10.1056/NEJMoa1002625.
6. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013;161(3):411-423. doi:10.1111/bjh.12260.
7. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia treated with the thrombopoietin mimetic romiplostim. Int J Hematol. 2015;102(3):259-270. doi:10.1007/s12185-015-1837-6.
8. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-955. doi:10.1056/NEJMcp1810479.


## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-136** **Referans Numarası: 658**

### DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLAN BİR HAİRY CELL LÖSEMİ OLGUSU

**Çılga Kıran[1], Ege Gürlü[1], Hazal Yaşar[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Hairy cell lösemi post germinal merkez B hücrelerinden köken alan ve nadir görülen bi,r hematolojik hastalıktır. Hairy cell löseminin diğer hematolojik malignitelere transformasyonu sık karşılaşılan bir durum değildir. Bu olgu sunumunda hairy cell löseminin diffüz büyük B hücreli lenfomaya transforme olduğu bir vakayı sunacağız.

**Vaka Sunumu:** Üç yıl önce hairy cell varyant tanısı alan ve tedavisiz takip edilen hasta efor kapasitesindeki azalma nedeniyle hematoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenede splenomegalisi mevcuttu. Hastanın hemogramında Hb 8.8, PLT 235000, WBC 283000 idi. Hastanın çekilen batın ultrasonunda hepatosplenomegali, batın içi serbest sıvı, omental yağlı plaklarda ekojenite artışı ve fibrin septalara ait olduğu düşünülen ekojen bant tarzında odaklar saptandı. Hastanın asit sıvısından çalışılan sitoloji ve batın için lenf nodlarından yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisi diffüz büyük B hücreli lenfoma ile uyumlu olarak raporlandı. Asit sıvı ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda CD20, CD79a, PAX5 pozitif saptandı. Hastaya iki kür R-CHOP protokolü verildi. Hastada tedavi sonrası tam metabolik yanıt saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Literatürde hairy cell löseminin diffüz büyük B hücreli lenfomaya transforme mi olduğu yoksa iki hastalığın aynı hastada birbirinden bağımsız olarak mı geliştiği net olarak ortaya konulamamıştır(1). Ancak daha önce yayınlanan başka bir olgu sunumuna hairy cell lösemi tanılı hasta dört yıl boyunca takip edilmiş ve ki67 oranındaki artış ve TRAP boyanması nedeniyle hairy cell löseminin diffüz büyük B hücreli lenfomaya transforme olduğu düşünülmüş(2).Biz kliniğimizde karşılaştığımız bu olguyu bildirerek hairy cell löseminin başka hematolojik malignitelere olası transformasyon riski açısından farkındalık sağlamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Hairy cell lösemi, diffüz büyük B hücreli lenfoma

**Kaynaklar**


1) Nagy ZF, Ferenczi K, Istenes I, Eid H, Bödör C, Timár B, Demeter J. Case report: development of diffuse large B cell lymphoma a long time after hairy cell leukemia. Pathol Oncol Res. 2022;28:1610338.
2) Sun T, Grupka N, Klein C. Transformation of hairy cell leukemia to high-grade lymphoma: a case report and review of the literature. Hum Pathol. 2004 Kasım;35(11):1423-6. doi: 10.1016/j.humpath.2004.08.016. PMID: 15668902.


## Erişkin Akut Lösemiler

**P-137** **Referans Numarası: 383**

### AYA ALL/T-LBL HASTALARINDA COG TEMELLİ TEDAVİLER: DÖRT OLGULUK TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Süleyman Çağın Gürbüz[1], Uğur Çalış[1], Serhat Çelik[1], Meltem Kurt Yüksel[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Adölesan ve genç erişkin (AYA) akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında, çocukluk çağı ALL protokollerinden esinlenen yoğun tedavi rejimlerinin klasik erişkin rejimlerine kıyasla daha üstün sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir. CALGB 10403 çalışması bu yaklaşımın erişkin hematoloji pratiğinde uygulanabilir ve güvenli olduğunu ortaya koymuş, güncel gerçek yaşam verileri de bu bulguları desteklemiştir [1,2]. T-hücreli ALL/lenfoblastik lenfomada (T-ALL/T-LBL) Children's Oncology Group (COG) AALL0434 protokolü ile yüksek sağkalım oranları bildirilmiş; nelarabinin T-ALL'de hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği ve merkezi sinir sistemi (SSS) relapsını azalttığı, ancak T-LBL alt grubunda nelarabinin ek hastalıksız sağkalım yararı gösterilememiştir; ancak çalışma bu karşılaştırma için yeterli istatistiksel güce sahip değildir [3,4]. Bu çalışmada, merkezimizde COG temelli tedavi uygulanan dört AYA ALL/T-LBL hastasının tedavi yanıtları, relaps paternleri, toksisiteleri ve gerçek yaşam deneyimlerinin sunulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde COG temelli protokollerle tedavi edilen dört AYA ALL/T-LBL hastasının klinik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanısal özellikler, uygulanan tedavi fazları, kemik iliği morfolojisi, akım sitometrik ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) düzeyleri, PET-BT ile metabolik yanıt değerlendirmeleri, relaps bölgeleri, klinik olarak anlamlı toksisiteler ve son hastalık durumu değerlendirildi.

**Bulgular: Olgu 1:** On yedi yaşında erkek hastaya Nisan 2020'de Philadelphia kromozomu negatif B-ALL tanısı konuldu. İndüksiyon sırasında erken akım sitometrik değerlendirmede MRD %0,047 saptandı; indüksiyon sonu kemik iliğinde morfolojik remisyon ve MRD negatifliği elde edildi. Konsolidasyon, ara idame, gecikmiş intensifikasyon ve yaklaşık iki yıllık idame tedavisi tamamlandı. Ocak 2023'ten itibaren tedavisiz izlenen hastada son değerlendirmede remisyonda takip edilmektedir. İzlemde steroid ilişkili avasküler nekroz (humerus başı) gelişti ve cerrahi önerildi.

**Olgu 2:** Yirmi üç yaşında erkek hastanın inv(16) pozitif akut miyeloid lösemi ve 2019'da haploidentik allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) öyküsü mevcuttu. Kasım 2025'te 130×90 mm anterior mediastinal kitle, servikal-supraklaviküler lenfadenopati, plevral ve ekstranodal tutulumla T-LBL tanısı aldı; tanıda kemik iliği ve SSS tutulumu yoktu. COG AALL0434 indüksiyonu ve nelarabin içeren konsolidasyon ile belirgin metabolik yanıt ve kemik iliği remisyonu sağlandı. Ancak kemik iliği remisyonu sürerken, diplopi ve kraniyal sinir tutulumuyla seyreden izole SSS relapsı gelişti. SSS'ye yönelik radyoterapiden yaklaşık bir ay sonra, Temmuz 2026'da kemik iliği biyopsisinde T-ALL ile uyumlu relaps saptandı; azasitidin-venetoklaks kurtarma tedavisi başlanarak ikinci allo-HKHT planlandı.

**Olgu 3:** Yirmi sekiz yaşında kadın hasta Temmuz 2025'te nefes darlığı ve öksürük ile başvurdu; anterior mediastinal kitle ve supraklaviküler lenfadenopati ile T-LBL tanısı aldı. Tanıda kemik iliği tutulumu bulunmadığından düşük riskli kabul edildi ve AALL0434'ün nelarabinsiz kolu doğrultusunda tedavi edildi. İndüksiyon sonrası PET-BT'de tam metabolik yanıt elde edildi; nelarabinsiz konsolidasyon ve metotreksat içeren ara idame boyunca tam metabolik yanıt korundu. Tedavi sürecinde gelişen hipofibrinojenemi nedeniyle kriyopresipitat desteği uygulandı.

**Olgu 4:** Otuz yedi yaşında erkek hastaya Nisan 2022'de Evre III T-LBL tanısı konuldu; tanıda kemik iliği tutulumu yoktu. Linker 1A/1B tedavilerinin ardından nelarabin içeren COG konsolidasyonu ve gecikmiş intensifikasyon uygulandı; Ağustos 2023'te idame tedavisine geçildi. İdamenin ilk iki ayında nelarabin uygulanmakla birlikte, ilaç temin edilemediğinden tedaviye nelarabinsiz devam edildi. Yaklaşık iki yıllık idame sonrasında PET-BT'de aktif hastalık izlenmedi ve kemik iliği bulguları remisyonla uyumluydu. Takip eden kemik iliği değerlendirmesinde morfolojik olarak %3 blast görülmesine karşın akım sitometride atipik hücre saptanmadı. Süreçte tekrarlayan sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu nedeniyle antiviral tedavi uygulandı ve antiviral tedaviyle ilişkili trombositopeni izlendi.

**Tartışma ve Sonuç:** COG temelli, çocukluk çağı ALL protokollerinden esinlenen tedaviler, AYA ALL/T-LBL hastalarında gerçek yaşam koşullarında uygulanabilir olup uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilmektedir. Serimizde dört hastanın üçünde son değerlendirmede hastalık kontrolü sürerken; daha önce yoğun tedavi ve allo-HKHT öyküsü bulunan bir T-LBL hastasında güçlü başlangıç yanıtına rağmen, kemik iliği remisyonu sürerken önce izole SSS, ardından kemik iliği relapsı gelişmiştir. Bu olgu, özellikle yüksek riskli hastalarda sistemik yanıtın SSS ve diğer ekstramedüller alanlarda hastalık kontrolünü her zaman garanti etmediğini vurgulamaktadır. AALL0434 verilerinde nelarabinin T-ALL'de sağladığı yararın T-LBL'ye doğrudan genellenememesi, hasta biyolojisi ve risk özelliklerinin önemini desteklemektedir. Hasta sayısının azlığı ve klinik heterojenlik, nelarabinli ve nelarabinsiz tedavilerin karşılaştırılmasına olanak vermemektedir. Bununla birlikte serimiz, COG temelli tedavilerin bu popülasyonda uygulanabilirliğini ve uzun süreli remisyon potansiyelini ortaya koyarken; SSS/ekstramedüller relaps, tedavi toksisiteleri ve ilaç erişiminin gerçek yaşam sonuçlarını belirleyen kritik unsurlar olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, COG temelli pediatrik esinlenmiş tedaviler, AYA ALL/T-LBL hastalarında gerçek yaşam koşullarında uygulanabilmekte ve uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilmektedir. Bununla birlikte hastalık biyolojisi, önceki tedaviler, toksisiteler, ekstramedüller nüks paternleri ve ilaç erişimi klinik sonuçları önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bulgularımız hipotez oluşturucu nitelikte olup bu tedavilerin etkinliğini, güvenliliğini ve nelarabinin tedavideki yerini daha iyi belirleyebilmek için daha geniş, çok merkezli ve standartlaştırılmış gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** adölesan ve genç erişkin; akut lenfoblastik lösemi; T-lenfoblastik lenfoma; COG; AALL0434; nelarabin; ölçülebilir rezidüel hastalık

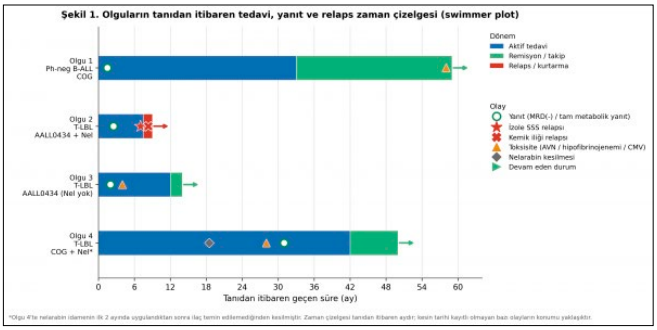
**Kaynaklar**


1. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019;133(14):1548-1559.
2. Freyer DR, Zhu J, Roth ME, et al. Survival Outcomes with Guideline-Concordant Pediatric-Inspired Regimens in Adolescent/Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Retrospective Real-World Analysis. Drugs Real World Outcomes. 2026;13(1):73-84.
3. Hayashi RJ, Winter SS, Dunsmore KP, et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434. J Clin Oncol. 2020;38(26):3062-3070.
4. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2020;38(28):3282-3293.


**Tablo 1.** Olguların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları

| Özellik | Olgu 1 | Olgu 2 | Olgu 3 | Olgu 4 |
|---|---|---|---|---|
| Yaş / Cinsiyet | 17 / E | 23 / E | 28 / K | 37 / E |
| Tanı | Ph-negatif B-ALL | T-LBL | T-LBL | T-LBL (Evre III) |
| Tanı tarihi | Nisan 2020 | Kasım 2025 | Temmuz 2025 | Nisan 2022 |
| Anlamlı özgeçmiş | – | inv(16)+ AML, haploidentik allo-HKHT (2019) | – | – |
| Tanıda Kİ tutulumu | Var | Yok | Yok | Yok |
| Mediastinal / ekstranodal tutulum | – | Mediastinal kitle (130×90 mm), servikal-supraklaviküler LAP, plevral | Mediastinal kitle, supraklaviküler LAP | Belirtilmemiş |
| Tedavi protokolü | COG (Ph-neg B-ALL) | AALL0434 + nelarabin | AALL0434 (nelarabinsiz) | Linker 1A/1B → COG + nelarabin |
| Nelarabin | – | Evet | Hayır | Evet (idamede kesildi) |
| En iyi yanıt | Morfolojik remisyon, MRD (–) | Metabolik yanıt + Kİ remisyonu | Tam metabolik yanıt | PET-BT'de aktif hastalık yok |
| Anlamlı toksisite / olay | Avasküler nekroz (humerus başı; cerrahi önerildi) | İzole SSS relapsı → Kİ relapsı | Hipofibrinojenemi | CMV reaktivasyonu, antiviral ilişkili trombositopeni |
| Son durum | Remisyon (tedavisiz, Ocak 2023'ten itibaren) | Relaps; kurtarma (azasitidin-venetoklaks) + 2. allo-HKHT planlandı | Remisyon (tam metabolik yanıt) | Remisyon |

ALL: akut lenfoblastik lösemi; AML: akut miyeloid lösemi; allo-HKHT: allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu; CMV: sitomegalovirüs; E: erkek; K: kadın; Kİ: kemik iliği; LAP: lenfadenopati; MRD: diğerlerde rastlanılan hastalık; PET-BT: pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi; Ph: Philadelphia; SSS: merkezi sinir sistemi; T-LBL: T hücreli lenfoblastik lenfoma; "–": bildirilmemiş veya uygulanmamış.




**Şekil 1.** Swimmer plot

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-138** **Referans Numarası: 596**

### SİNERJİYLE KIRILAN DİRENÇ: ÇOKLU REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMADA BELİNOSTAT-PRALATREXATE KOMBİNASYONU

Haldun Öner[1], İlknur Zeynep Acartürk[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

**Giriş:** Periferik T hücreli lenfoma, NOS (PTCL-NOS), agresif seyirli ve prognozu kötü bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir; beş yıllık genel sağkalım %20-32 dolayındadır. Relaps/refrakter (R/R) PTCL'de FDA onaylı ajanlardan pralatrexate ve belinostat, tek ajan olarak sırasıyla yaklaşık %29 ve %26 yanıt oranına sahiptir. Preklinik çalışmalarda, belinostatın (histon deasetilaz inhibitörü, HDACi) redükte folat taşıyıcısını (RFC) upregüle ederek pralatrexatın (dihidrofolat redüktaz inhibitörü) hücre içi alımını ve sitotoksisitesini artırdığı, iki ajan arasında şema-bağımlı bir sinerji olduğu gösterilmiştir. Bu olguda, tek ajan olarak sırayla uygulandığında hızla yanıtsız kalan belinostat ve pralatrexatın, kombine edildiğinde elde ettiği yanıtı sunuyoruz.

**Olgu:** 25 yaşında, bilinen ek hastalığı olmayan erkek hasta, Eylül 2024'te servikal lenf nodu eksizyon biyopsisiyle PTCL-NOS tanısı aldı (CD3+, CD7+, CD4+, CD8–, CD5–, CD2–, PD-1–, BCL6–, CD21–, CD23–, CD56–, EBER–). TFH belirteçlerinin negatifliği anjioimmünoblastik tip lenfomayı dışlamıştır. Altı kür CHOP sonrası ara ve tedavi sonu PET/BT'de metabolik tam remisyon sağlandı. Yaklaşık 14 ay sonra diffüz lenfadenopati (servikal, aksiller, mediastinal, retroperitoneal-pariliak; en büyüğü sol pariliak 36×35 mm, SUVmaks 10,47) ile hastalık ilerlemesi saptandı.

**Hasta sırasıyla şu tedavileri aldı:** 1 kür DHAP sonrası boyun lenfadenopatilerinde progresyon izlendi. 1 kür ICE ardından başlanan pralatrexate

monoterapisiyle minimal yanıt elde edildi, ancak tedavinin 2. haftasında boyun lenfadenopatileri yeniden progrese oldu. 1 kür bendamustin ardından başlanan belinostat monoterapisiyle de yalnızca minimal yanıt sağlandı; 14. günde boyun lenfadenopatileri tekrar progrese oldu. Gemsitabin-deksametazon-oksaliplatin tedavisine hiç yanıt alınamadı. Bu noktada belinostat-pralatrexate kombinasyonuna geçildi; kombinasyon sonrası fizik muayenede boyun lenfadenopatilerinde belirgin küçülme saptandı. Hasta halen 21 günde bir belinostat ve haftalık pralatrexate ile tedaviye devam etmektedir; şu ana dek belirgin hematolojik toksisite izlenmemiştir.

**Tartışma:** Bu olgu, aynı hastada, aynı iki ajanın tek başına sırayla uygulandığında hızla yanıtsız kaldığını, ancak kombine edildiğinde etkili olduğunu göstermesi bakımından özgün bir gözlemdir. Aynı iki ajanın önce ayrı ayrı yetersiz kalıp birlikte etkili olması, aralarındaki klinik sinerjiye işaret etmektedir. Bu olgu, çoklu tedavi hattına dirençli PTCL'de belinostat-pralatrexate kombinasyonunun klinik etkinliğine dikkat çekmekte ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Periferik T hücreli lenfoma; belinostat; pralatrexate; kombinasyon tedavisi; histon deasetilaz inhibitörü; refrakter lenfoma

**Kaynaklar**

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-4130.
2. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29(9):1182-1189.
3. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. 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;33(23):2492-2499.
4. Peters GJ, van Gemert FPA, Kathmann I, Reddy G, Cillessen SAGM, Jansen G. Schedule-Dependent Synergy Between the Histone Deacetylase Inhibitor Belinostat and the Dihydrofolate Reductase Inhibitor Pralatrexate in T- and B-cell Lymphoma Cells in vitro. Front Cell Dev Biol. 2020;8:577215. doi:10.3389/fcell.2020.577215

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-139** **Referans Numarası: 155**

### AL AMİLOİDOZDA TANISAL GECİKMENİN ÖNLENMESİ: 2026 BSH ÖNERİLERİNİN GÜNCEL LİTERATÜRLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ – HIZLI LİTERATÜR DERLEMESİ

Yeliz Ilkem Sahin[1]

[1]United Lincolnshire Teaching Hospitals Nhs Trust

**Giriş ve Amaç:** Sistemik immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozunda prognoz, tanı anındaki organ hasarının derecesiyle yakından ilişkilidir. Hastalığın yorgunluk, dispne, ödem, proteinüri, kalp yetersizliği ve nöropati gibi özgül olmayan bulgularla farklı kliniklere başvurabilmesi tanısal gecikmeye yol açmaktadır. British Society for Haematology (BSH) Mayıs 2026'da hematoloji, kardiyoloji, nefroloji, nöroloji ve genel kliniklerde AL amiloidozunun erken tanınmasına yönelik yeni bir kılavuz yayımlamıştır. Bu hızlı derlemenin amacı, 2026 BSH önerilerini güncel literatürle birlikte değerlendirmek ve tanısal gecikmeyi azaltabilecek pratik klinik noktaları ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** BSH 2026 kılavuzu ayrıntılı olarak incelendi. Son beş yıldaki güncel kanıtları değerlendirmek amacıyla PubMed/MEDLINE'da 1 Ocak 2021–19 Ağustos 2026 tarihleri arasında "AL amyloidosis", "light chain amyloidosis", "early diagnosis", "diagnostic delay", "diagnostic journey", "screening", "monoclonal protein" ve "biomarker" terimleri kullanılarak odaklı hızlı literatür taraması yapıldı. Erişkin AL amiloidozunda tanısal gecikme, tanısal yolculuk, klinik öncül bulgular veya semptom öncesi/erken tanı stratejilerini doğrudan değerlendiren özgün çalışmalar önceliklendirildi; yalnızca tedavi sonuçlarına odaklanan çalışmalar, olgu sunumları ve diğer amiloidoz tiplerine odaklanan yayınlar dışlandı. Bulgular BSH önerileriyle anlatımsal olarak sentezlendi.

**Bulgular:** BSH, AL amiloidozunun yalnızca hematoloji kliniğinde değil; genel dahiliye, kardiyoloji, nefroloji, nöroloji ve birinci basamakta da düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Erken evre hastalıkta güncel tedavilerle 5 yıllık sağkalım yaklaşık %80 iken ileri hastalıkta %30'un altındadır. Kılavuz; monoklonal gamopatisi olan hastalarda rutin izlemeye ek olarak idrar albümin/kreatinin veya protein/kreatinin oranı ile kardiyak biyobelirteçlerin değerlendirilmesini; AL şüphesinde serum protein elektroforezi ve immünfiksasyon, serum serbest hafif zincirleri, idrar elektroforezi/immünfiksasyonu, renal ve karaciğer fonksiyonları, NT-proBNP/BNP, troponin ve EKG ile başlangıç değerlendirmesini önermektedir. Yeni gelişen dispne veya ödem, açıklanamayan ağır yorgunluk ve kilo kaybı, köpüklü idrar/proteinüri, postural hipotansiyon, periferik veya otonom nöropati, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, düşük voltajlı EKG, açıklanamayan troponin/NT-proBNP yüksekliği ve birden fazla organ sisteminin tutulumu önemli uyarı bulgularıdır.

Güncel çalışmalar tanısal gecikmenin halen belirgin olduğunu göstermektedir. ABD'de 1523 hastalık bir kohortta ilk klinik bulgudan AL amiloidozu tanısına kadar medyan süre 2,7 yıl olup hastaların %54'ünde en az üç sistem tutulumu ve %50'sinde tanı öncesinde en az beş farklı hekim türüne başvuru saptanmıştır. Kardiyak tutulumu olan 77 hastalık bir çalışmada tanı süresinin uzaması daha ileri Mayo evresi ve daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. İzole kardiyak AL amiloidozlu 94 hastalık bir çalışmada, kardiyak amiloidozdan ilk şüphe ile monoklonal protein araştırması arasında >6 haftalık gecikme daha sık Mayo evre IIIb hastalık ve daha kısa medyan sağkalımla ilişkiliydi. Anormal serbest hafif zincir oranı bulunan MGUS hastalarında biyobelirteç temelli izlem yapılan 1375 kişilik kohortta 22 hasta (%1,6) klinik semptomlar gelişmeden AL amiloidozu tanısı aldı ve hiçbirinde ileri evre IIIb kardiyak hastalık saptanmadı. ABD'de 470 hastalık başka bir veri tabanı çalışmasında %38,1'inde kardiyovasküler bulgudan tanıya >1 yıl gecikme vardı; geciken hastalarda kardiyovasküler acil başvuru ve hastaneye yatış riski daha yüksekti. 2026'da yayımlanan 87 hastalık bir ankette hastaların %59'u tanısal gecikme bildirdi, %35'inde gecikme 12 ayı aştı ve tanıya kadar medyan üç sağlık profesyoneli görüldü. Japonya'dan 323 hastalık gerçek yaşam çalışmasında tanıya medyan süre 81,5 gün iken hematolojiye ulaşanlarda bu süre 7,5 güne kadar kısaldı.

**Sonuç:** Güncel veriler, AL amiloidozunda temel sorunun yalnızca tanısal testlerin erişilebilirliği değil, hastalığın erken dönemde akla getirilmesi olduğunu göstermektedir. BSH 2026 yaklaşımı; monoklonal protein araştırmasının NT-proBNP ve albüminüri/proteinüri gibi kolay erişilebilir organ biyobelirteçleriyle birlikte kullanılması ve kardiyak, renal, nörolojik ya da multisistemik "kırmızı bayraklar" görüldüğünde erken hematoloji değerlendirmesinin sağlanması üzerine kuruludur. Bu yaklaşım tanısal gecikmeyi azaltabilecek uygulanabilir bir çerçeve sunmaktadır. Türkiye'deki klinik pratiğe uyarlanması ve yerel verilerle doğrulanması gelecekteki çalışmalar için önemli bir araştırma alanıdır.

**Anahtar kelimeler:** İmmünoglobulin hafif zincir amiloidozu; Erken tanı; Önemi belirsiz monoklonal gamopati; Natriüretik peptitler

**Kaynaklar**

1. Garg M, Choudhuri S, Parrish C, et al. Early diagnosis of AL amyloidosis in haematology, cardiology, neurology, renal and general clinics: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2026;208(6):1931-1938. doi:10.1111/bjh.70472.
2. Hester LL, Gifkins DM, Bellew KM, et al. Diagnostic delay and characterization of the clinical prodrome in AL amyloidosis among 1523 US adults diagnosed between 2001 and 2019. Eur J Haematol. 2021;107(4):428-435. doi:10.1111/ejh.13679.
3. Oubari S, Naser E, Papathanasiou M, et al. Impact of time to diagnosis on Mayo stages, treatment outcome, and survival in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. Eur J Haematol. 2021;107(4):449-457. doi:10.1111/ejh.13681.
4. Chatzileontiadou S, Zegkos T, Frouzaki C, et al. Real world data on light chain cardiac amyloidosis: Still a delayed diagnosis. Front Oncol. 2022;12:944503. doi:10.3389/fonc.2022.944503.
5. Milani P, Fabris F, Mussinelli R, et al. Delayed identification of monoclonal protein is associated with early death in isolated cardiac AL amyloidosis. Amyloid. 2024;31(3):220-225. doi:10.1080/13506129.2024.2374904.
6. Singh A, Szabo A, Lian Q, et al. Timing and co-occurrence of symptoms prior to a diagnosis of light chain (AL) amyloidosis. Blood Cancer J. 2024;14(1):61. doi:10.1038/s41408-024-01040-8.
7. Mangiacavalli S, Milani P, Cartia CS, et al. Feasibility of a Biomarker-Based Screening for Pre-Symptomatic AL Amyloidosis in Patients With Intermediate/High-Risk MGUS. Am J Hematol. 2025;100(2):342-345. doi:10.1002/ajh.27545.
8. Lyons G, Thompson J, Lousada I, et al. Diagnostic pathways, cardiac manifestations and outcomes in light chain amyloidosis: analysis of a US claims database. Open Heart. 2025;12(1). doi:10.1136/openhrt-2024-003124.
9. Abdallah NH, Hydren JR, Barnes MS, et al. Diagnostic Journeys and Delays in AL Amyloidosis: Insights From a Cross-Sectional Patient Survey. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026;26(3):184-190. doi:10.1016/j.clml.2026.01.003.
10. Yogo M, Kasahara-Kiritani M, Oshima K, Ishida T. A retrospective real-world study assessing diagnostic pattern of light-chain amyloidosis in Japan based on data from the Medical Data Vision claims database. Ther Adv Hematol. 2026;17:20406207251379852. doi:10.1177/20406207251379852.




**Şekil 1.** AL amiloidozunun erken tanısı, ileri organ hasarı gelişmeden etkili tedavinin başlanmasına olanak sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.




**Şekil 2.** Çeşitli kliniklerde AL amiloidozun erken tanınmasına yönelik uyarı bulguları. BSH 2026 kılavuzundan uyarlanmıştır.

**Tablo 1.** Tanısal gecikme ve erken tanıya ilişkin temel çalışmalar

| *Çalışma* | *Hasta sayısı* | *Ana bulgu* | *Klinik çıkarım* |
|---|---|---|---|
| Hester, 2021 | 1.523 | İlk bulgudan tanıya medyan 2,7 yıl; %54 multisistem tutulum | Semptomlar tanıdan yıllar önce başlayabilir |
| Oubari, 2021 | 77 | Uzun tanı süresi ileri Mayo evresi ve kötü sağkalımla ilişkili | Gecikme prognostik önem taşır |
| Milani, 2024 | 94 | >6 haftalık monoklonal protein araştırma gecikmesi daha fazla evre IIIb hastalıkla ilişkili | Kardiyak şüphede klonal araştırma gecikmemeli |
| Singh, 2024 | 1.401 | Öncül bulgular tanıdan 3,2–21,4 ay önce saptanabiliyor | Elektronik sağlık kayıtlarında birlikte görülen uyarı bulguları, AL amiloidozunun daha erken tanınmasına yardımcı olabilir. |
| Mangiacavalli, 2025 | 1.375 | 22 (%1,6) semptom öncesi AL tanısı | MGUS'ta biyobelirteç izlemi potansiyel erken tanı aracı |
| Lyons, 2025 | 470 | %38,1'inde >1 yıl tanısal gecikme; geciken hastalarda daha fazla kardiyovasküler acil başvurusu ve hastaneye yatış | Kardiyoloji kritik tanısal temas noktası |
| Abdallah, 2026 | 87 | %59 gecikme; %35 >12 ay; medyan 3 sağlık profesyoneli | Klinisyen farkındalığı hâlâ temel sorun |
| Yogo, 2026 | 323 | Medyan 81,5 gün; hematolojiye ulaşanlarda 7,5 gün | Erken hematoloji değerlendirmesi tanı yolunu kısaltabilir |

## Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-140** **Referans Numarası: 50**

### HEMATOLOJİ LABORATUVAR VERİLERİ İÇİN BİÇİM DAYANIKLILIĞI TESTLERİNDE GİZLİ TEKRAR SORUNU: 1352 İSTEMİN TEKNİK DENETİMİ

**Göktuğ Özkan[1], Can Özlü[2]**

*[1]İç Hastalıkları Kliniği, Maltepe Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
*[2]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye*

**Amaç:** Klinik olarak eşdeğer laboratuvar verilerinin farklı birim, dil ve rapor düzenleriyle sunulması, yapay zekâ sistemlerinin dayanıklılığını ölçmek için kullanılabilir. Bu çalışmada, hematoloji laboratuvar verileri için geliştirilmiş deterministik bir biçim dönüştürme hattının üretim kapsamını ve gizli metin tekrarlarını ölçmek amaçlandı.

**Yöntem:** On üç hematolojik tanı grubunda dengeli dağılan 104 sentetik kan ve koagülasyon paneli kullanıldı. Her panel için SI ve konvansiyonel birim, ondalık ayırıcı, referans aralığı, tablo veya düz metin, Türkçe veya İngilizce adlandırma, kritik değerin konumu, eksik veri, ilgisiz anormallik ve yanıltıcı sıralama dahil 13 kontrollü istem biçimi üretildi. Varyant kimlikleri ile tam metinler ayrı ayrı özetlendi. Metinlerin kriptografik özetleri üzerinden tam tekrarlar, tekrarların aynı olgu içinde veya olgular arasında oluşması ve etkilenen varyant birleşimleri hesaplandı.

**Bulgular:** Dönüştürme hattı 104 panel için 13 biçimin tamamını üretti ve 1352 benzersiz varyant kimliği oluşturdu. Bununla birlikte yalnız 1201 tam metin benzersizdi. Toplam 151 istem, tüm üretimin yüzde 11,2'si, başka bir varyantla aynı metni taşıyordu. Tekrarlar 106 metin grubunda toplandı ve tamamı aynı olgu içinde ortaya çıktı. En sık çakışma Türkçe adlandırma ile referans aralığı içermeyen biçim arasındaydı. Başlangıç korpusu 56 acil ve 48 acil olmayan yol, 512 zorunlu kritik eylem ve 328 kaçınılması gereken eylem etiketi içeriyordu.

**Sonuç:** Benzersiz istem kimliği, benzersiz klinik test içeriğini garanti etmez. Gizli tekrarlar örneklem büyüklüğünü olduğundan fazla gösterebilir ve eşleştirilmiş model karşılaştırmalarında belirsizliği yapay olarak azaltabilir. Hematolojiye yönelik açık kaynak dayanıklılık setlerinde metin özeti denetimi, varyant etkinliği kontrolü ve etkisiz dönüşümlerin birleştirilmesi model çalıştırılmasından önce yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** hematoloji laboratuvarı, klinik yapay zekâ, dayanıklılık, veri kalitesi, açık kaynak

## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-141** **Referans Numarası: 392**

### LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZDA OLDUKÇA NADİR BİR TUTULUM: VULVA TUTULUMLU OLGULARIMIZ

**Nevra Karademir, Fatma Keklik Karadağ, Betül Kübra Tüzün, Fahri Şahin, Güray Saydam**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

**Giriş:** Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), patolojik Langerhans benzeri hücrelerin bir veya daha fazla organda birikimi ile karakterize, nadir görülen klonal bir miyeloid neoplazmdır. Hastalık klinik olarak oldukça heterojen bir spektrum göstermekte; izole deri veya kemik tutulumundan, akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği ve santral sinir sistemi gibi kritik organların etkilendiği multisistemik ve yaşamı tehdit edebilen formlara kadar değişebilmektedir. Erişkinlerde tahmini insidansı yaklaşık 1–2/1.000.000 olup, genital sistem tutulumu oldukça nadirdir. Özellikle vulvar LHH, literatürde sınırlı sayıda olgu ile bildirilen ve sıklıkla tanısal güçlük oluşturabilen nadir bir lokalizasyon olarak dikkat çekmektedir. Histopatolojik incelemede karakteristik Langerhans hücrelerinin gösterilmesi ve immünohistokimyasal olarak CD1a ve CD207 (Langerin) pozitifliğinin saptanması ile desteklenmektedir. S100 ekspresyonu da sıklıkla görülmektedir. BRAF-V600E ve MAP2K1 başta olmak üzere MAPK/ERK yolaklarında saptanan genetik değişiklikler, LHH'nin reaktif bir süreçten ziyade klonal miyeloid neoplazi olduğunun anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır. Vulvar lezyonların enfeksiyöz, inflamatuvar, premalign veya malign birçok hastalıkla benzer klinik görünüm sergileyebilmesi nedeniyle, özellikle tekrarlayan ve tedaviye dirençli lezyonlarda LHH ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

**Bulgular:** Olgu 1; Elli yaşında kadın hasta, vulvar bölgede gelişen lezyonlar nedeniyle değerlendirildi. Vulva ve serviksten alınan biyopsilerde LHH ile uyumlu atipik hücresel proliferasyon saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerin CD1a, S100 ve CD207 açısından belirgin pozitiflik gösterdiği görüldü. Ki-67 proliferasyon indeksi farklı alanlarda %5–75 arasında değişmekteydi. Moleküler incelemede BRAF-V600E mutasyonu negatif olarak saptandı. İzole vulvogenital hastalık ön planda değerlendirilerek sistemik tedavi kararı alındı ve hastaya vinblastin ile prednizolon kombinasyon tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası vulvar lezyonlar geriledi. Bu olgu, vulvar LCH'nin yalnızca lokal bir lezyon olarak ortaya çıkabileceğini ve hastalığın sistemik tutulum olmaksızın genital bölgede sınırlı kalabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

**Olgu 2:** Otuz yedi yaşında kadın hasta, 2013 yılında sağ akciğer rezeksiyon patolojisinde CD1a, S-100 ve Langerin pozitifliği ile akciğer Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH) tanısı aldı. 2018 yılında tekrarlayan vulvar lezyonlarından yapılan biyopsilerle vulvar LHH tanısı doğrulanırken, aynı yıl yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı. Vulvar ve labial lezyonlara yönelik uygulanan lokal tedaviler ve radyoterapi sonrası takiplerinde vulvar lezyonların tekrarı üzerine hastaya 2026 yılında sistemik Kladribin( 10 mg/$m^2$, 5 gün) tedavisi başlandı.

Hastalık seyri sırasında yapılan sistemik taramalarda sol sürrenal bezde kitlesel lezyon ve T4-T5 vertebra düzeyinde spinal kanala ve plevraya uzanan, kemik destrüksiyonu oluşturan kitle tespit edildi. Cerrahi dekompresyon ve torakal stabilizasyon (laminektomi ve enstrümantasyon) uygulanan hastanın postoperatif takiplerinde akciğer parankiminde aktif infiltrasyon izlenmedi.

Bu olgu, LHH'nin akciğer ve vulva gibi organ tutulumlarının yanı sıra organ/sistem dışı (kemik/spinal ve sürrenal) yayılım gösterebileceğini; olguda lokal tedavilerin ötesinde sistemik kemoterapi (Kladribin) ve cerrahi yaklaşım gerektiren multisistemik bir klinik tablo gelişebileceğini göstermektedir.

**Olgu 3:** 37 yaşında kadın hasta, genital lezyonlar ile abdominal ve pelvik ağrı şikayetleriyle başvurmuştur. Ekim 2021'de yapılan vulva biyopsisinde (sol labium minus) CD1a (+) ve Langerin (+) saptanarak genital tutulumlu Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH) tanısı konulmuş, Aralık 2021'deki kemik iliği biyopsisinde ise LHH infiltrasyonu saptanmamıştır. Evreleme amaçlı Ocak 2022 PET/BT'sinde akciğerlerde LHH ile uyumlu kistik-amfizematöz değişiklikler ve vulvada yüksek FDG tutulumlu lezyon (SUVmax: 16) izlenmiştir. TİTCK endikasyon dışı onayıyla parenteral Kladribin (10 mg/$m^2$, 5 gün) tedavisi başlanan hastanın Nisan 2022 kontrol PET/BT'sinde vulvadaki lezyonun SUVmax değerinin 4.8'e gerileyerek belirgin metabolik regresyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak Kladribin tedavisine rağmen vulva lezyonlarının tekrarlaması üzerine Aralık 2024'te ikinci basamak olarak Lenalidomid (25 mg/gün) ve Deksametazon (40 mg/gün) rejimi düzenlenmiş olup hastanın klinik takibi sürdürülmektedir.

**Sonuç:** Vulvar LHH, erişkin LHH olguları içerisinde son derece nadir görülen bir tutulum şeklidir. Klinik görünümünün nonspesifik olması ve vulvar bölgede enfeksiyöz, inflamatuvar, premalign ve malign birçok hastalıkla benzerlik gösterebilmesi nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Özellikle tekrarlayan, tedaviye dirençli, multifokal veya atipik vulvar lezyonlarda LHH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Olgularımız, vulvar LCH'nin klinik olarak birbirinden oldukça farklı fenotiplerde ortaya çıkabileceğini göstermektedir. İlk olguda hastalık vulva ve serviks ile sınırlı lokalize bir tablo şeklinde seyrederken, ikinci olguda tekrarlayan ve multifokal vulvar-vajinal hastalık ön plandadır. Üçüncü olguda ise vulvar tutulum, ciddi pulmoner hastalık ve hipotalamo-hipofizer tutulumun eşlik ettiği uzun süreli multisistemik LHH'nin bir komponenti olarak ortaya çıkmıştır. Bu farklılıklar, vulvar LHH'nin yalnızca lokal bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ve tanı anında sistemik hastalık açısından kapsamlı değerlendirme yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Tedavi yaklaşımı hastalığın lokalize veya multisistemik olması, moleküler özellikleri, tutulan organlar, semptom yükü ve tedavi yanıtına göre bireyselleştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Langerhans hücreli histiyositoz (LHH)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-142** **Referans Numarası: 655**

## TÜBERKÜLOZ SEKELİ ZEMİNİNDE ASPERGİLLOMAYI TAKLİT EDEN PRİMER AKCİĞER BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMASI

**Oğuz Kaan Türk[1], Ali Ahadzade[1], Tuğrul Elverdi[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

**Giriş ve Amaç:** Primer akciğer lenfoması (PAL), tüm ekstranodal lenfomaların %3-4'ünü ve tüm akciğer tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir hastalıktır (Rotaru ve ark., 2024). Klinik ve radyolojik bulgularının özgül olmaması; lezyonların tüberküloz sekelleri, aspergilloma veya diğer kronik pulmoner enfeksiyonlarla karıştırılmasına yol açarak tanısal gecikmelere zemin hazırlayabilir (Martínez Rivera ve ark., 2004; Rotaru ve ark., 2024). Bu olguda, tüberküloz sekeli ve KOAH zemininde aspergilloma ön tanısıyla izlenirken, progresyon göstermesi üzerine yapılan ileri incelemelerde primer akciğer yüksek proliferatif indeksli büyük B hücreli lenfoma tanısı alan ve uygulanan sistemik tedaviye yanıt veren nadir bir hasta sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Altmış iki yaşında erkek hasta, Eylül 2023'te 3 ayda 5 kg istemsiz kilo kaybı, nefes darlığı ve öksürük şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde 1980 ve 2008 yıllarında geçirilmiş akciğer tüberkülozu, 1990 yılında immün trombositopeni (İTP) nedeniyle splenektomi, KOAH ve hipertansiyon mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol üst lobda kavitasyon, çevresinde tüberküloz sekeli ile uyumlu fibrotik kalınlaşmalar ve yumuşak doku dansiteleri saptandı (Resim 1). Bronkoalveoler lavajda (BAL) galaktomannan düzeyi yüksek (3.248) saptandı; ARB, kültür ve mikobakteri PCR testleri negatif izlendi. Hastaya aspergilloma ön tanısıyla 1 yıl boyunca antifungal (vorikonazol, ardından döküntü nedeniyle itrakonazol) tedavi verildi. Göğüs Cerrahisi tarafından lobektomi düşünülse de FEV1 düzeyinin %40'ın altında olması nedeniyle cerrahi yüksek riskli bulundu.

Nisan 2025'te ateş, nefes darlığı ve öksürük artışı ile başvuran hastanın CRP düzeyi 170 mg/L saptandı. Kontrol toraks BT ve PET-BT'sinde sol akciğer üst lobda plevraya temas eden, posterior 4-5. kostalara uzanım gösteren ve lokal invazyon şüphesi uyandıran 8-9 cm boyutlarında, yoğun FDG tutulumu (SUVmax: 12.1) gösteren kitle ve belirgin progresyon izlendi (Resim 2). Mayıs 2025'te yapılan sol akciğer üst lob tru-cut biyopsisinde aktif kronik inflamasyon ve fibrozis izlendi, neoplazma rastlanmadı. Haziran 2025'teki bronkoskopik biyopside atipik lenfoid infiltrasyon saptanması üzerine Temmuz 2025'te yapılan patoloji revizyonunda CD20 (+), CD3 (-), Pankeratin (-), CD68 (-), CD21/23 (-) ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi gösteren yüksek proliferatif indeksli büyük B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (B-NHL) tanısı kesinleştirildi. Tanı anında EBV negatif saptandı ve serum immünoglobulin düzeyleri normal sınırlarda izlendi. Kemik iliği biyopsisi ve FISH incelemesinde MYC, BCL2 ve BCL6 translokasyonları saptanmadı.

Hastaya Primer İmmün Yetmezlik (PİY) ihtimali ve belirgin pulmoner rezerv kısıtlılığı göz önünde bulundurularak, başlangıç kemoterapi kürlerinde IVIG desteği ve siprofloksasin profilaksisi eşliğinde sistemik tedavi uygulandı. Yakın kardiyopulmoner takip altında yönetilen tedavi sonrasında kontrol PET-BT'de primer akciğer lezyonunda SUVmax düzeyinin 11.7'den 7.3'e gerilemesi ile parsiyel metabolik yanıt saptandı. Hastanın oda havası satürasyonu %80'den %92'ye yükseldi, CRP düzeyi 4.5 mg/L'ye geriledi ve süreç boyunca hasta 6 kg aldı.

**Tartışma ve Sonuç:** Primer pulmoner lenfomalar, özellikle geçirilmiş tüberküloza bağlı kronik yapısal akciğer değişiklikleri, KOAH ve immünolojik bozuklukların eşlik ettiği hastalarda enfeksiyöz süreçleri taklit edebilen ve tanısal güçlük oluşturabilen nadir klinik tablolardır. Bu hastalarda kronik kaviter veya infiltratif lezyonların ayırıcı tanısında enfeksiyonların yanı sıra, kronik inflamasyonla ilişkili difüz büyük B hücreli lenfoma (CI-DLBCL) (Giza ve ark., 2025) ve pulmoner inflamatuvar yalancı tümör gibi malign ve benign taklitçiler de göz önünde bulundurulmalıdır.

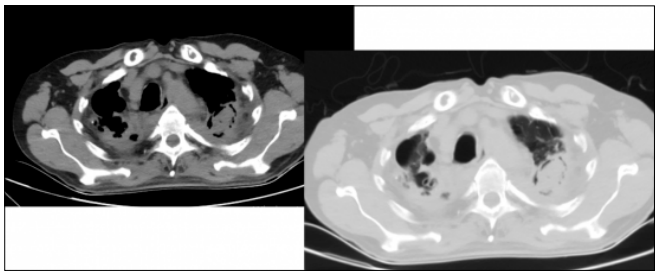
Olgumuzda histopatolojik incelemede altta yatan indolent bir lenfoma komponenti gösterilemediğinden, primer pulmoner marjinal zon lenfoması (BALTOMA) zemininde gelişen agresif transformasyon kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, mevcut histopatolojik bulguların öncesinde sessiz seyreden düşük dereceli bir lenfoproliferatif sürecin varlığı tamamen dışlanamamaktadır. Bu nedenle, özellikle kronik inflamasyon ve immünolojik bozuklukların eşlik ettiği kompleks pulmoner olgularda, enfeksiyon dışı nedenlerin ve lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanıda erken dönemde düşünülmesi önem taşımaktadır.

Akciğer rezervinin ileri derecede kısıtli olması nedeniyle cerrahi tedavi seçeneği bulunmayan hastamızda, immün yetmezliğe yönelik IVIG desteği ve enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik siprofloksasin profilaksisi eşliğinde uygulanan sistemik tedavi ile belirgin klinik, biyokimyasal ve radyolojik yanıt elde edilmiştir. Bu olgu, uygun destek tedavisi ve enfeksiyon profilaksisi ile birlikte uygulanan sistemik tedavinin, cerrahi tedavi şansı olmayan primer pulmoner lenfoma olgularında etkili ve güvenli bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

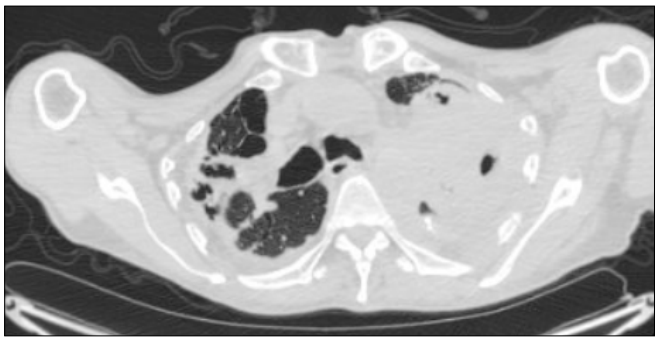
**Anahtar kelimeler:** Primer Akciğer Lenfoması, Aspergilloma, Tüberküloz Sekeli, Büyük B Hücreli Lenfoma,

**Kaynaklar**

1. Giza A, Dumnicka P, Kalicińska E, Romejko-Jarosińska J, Drozd-Sokołowska J, Kania A, et al. Retrospective analysis of primary pulmonary lymphoma cases from Polish Lymphoma Research Group centers reveals associations between initial symptoms and outcomes. Sci Rep. 2025;15(1):12469. PMID: 40739111.
2. Martínez Rivera C, Bonnin Vilaplana M, Simón Adiego C, Palacín Forgué A, Puig Zuza J, Sampablo Lauro I. [Primary pulmonary lymphoma presenting as a pulmonary mass with cavitation]. Arch Bronconeumol. 2004 Feb;40(2):94-6. PMID: 14746733.
3. Rotaru S, Ghioca AM, Diaconu CC, et al. Pulmonary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma and Tuberculosis: A Rare Association With Diagnostic and Therapeutic Challenges. Cureus. 2024;16(2):e54867. PMCID: PMC12885138.



**Resim 1.** İlk başvuru Toraks BT kesiti. Sol üst lobda kavitasyon, çevresinde tüberküloz sekeli ile uyumlu fibrotik kalınlaşmalar ve yumuşak doku dansiteleri.



**Resim 3.** Nisan-Mayıs 2025 döneminde PET-BT koronal kesitinde sol akciğer üst lobu kaplayan ve göğüs duvarına lokal invazyon şüphesi taşıyan kitle lezyonunun yoğun FDG tutulumu (SUVmax: 12.1).

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

**P-143** **Referans Numarası: 377**

## HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA TROMBOSİT REFRAKTERLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Hatice Zeynep Dikici[1], Selim Sayın[2], Mehmet Fatih Orhan[3], Fahir Öztürk[4], İnci Akkaya[4], Şebnem İzmir Güner[5], Yasemin Özgür[6], İbrahim Eker[7], Başak Adaklı Aksoy[8], Defne Ay Tuncel[9], Gülsüm Özet[4], İmdat Dilek[4], Dilek Gürlek Gökçebay[10]**

*[1]Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[2]Sbü Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[3]Sakarya Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[4]Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[5]Hisar Hospital Intercontinental, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[6]Samsun Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği*
*[7]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[8]İstinye Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[9]Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği*
*[10]Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Kliniği*

**Amaç:** Trombosit refrakterliği, tekrarlayan trombosit transfüzyonlarına yetersiz yanıt ve transfüzyon sonrası beklenenden düşük sayısal artışlar olarak tanımlanır (1). Trombosit sayısı $10 \times 10^9$ /L'nin altına düştüğünde spontan ve yaşamı tehdit eden kanama riskinde artış olması nedeniyle trombositopenik hastalar için ciddi sorun oluşturmaktadır. Trombosit refrakterliği nedenleri immün ve non-immün olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Hastaların çoğunda (%60 ila %80) kanama, sepsis, ilaçlar veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi non-immün nedenler refrakterliğe yol açmaktadır (1,2). İmmün ilişkili çoğu vakada class I HLA moleküllerine (A ve B alelleri) karşı antikorlar, az bir kısmında ise insan trombosit antijenleri (HPA) refrakterlikten sorumludur. Ancak çoğu merkezde tetkik ve HLA uyumlu trombosit transfüzyon imkânı bulunmamaktadır (3). Trombosit transfüzyon etkinliğini değerlendirmek için Corrected Count Increment (CCI) skoru yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Bu hasta grubunda trombosit refrakterliğine etki eden non-immün nedenlerin klinik karar süreçlerinin değerlendirmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çok merkezli retrospektif çalışmada trombosit refrakterliği bulunan hematolojik maligniteli hastalarda non-immün etyolojik nedenler, transfüzyonda kullanılan ürünün özellikleri, kanama varlığı, transfüzyon eşiği, hastaların hastalık ve tedavi özellikleri ile mortalitenin; CCI eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 01.06.2021 ile 31.05.2026 tarihleri arasında hematoloji kliniklerinde hematolojik malignite nedeniyle takip edilen ve çeşitli nedenlerle trombosit transfüzyonu alan hastaların epikrizleri geriye dönük incelenmiştir. Çalışmaya 6 merkezden 57 hasta alınmıştır. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve transfüzyon özellikleri incelenip 1. ve 24. saat CCI değerleri hesaplanmıştır. Veriler IBM SPSS Statistical Software programı kullanılarak analiz edilmiş ve hasta özelliklerinin CCI değerleri üzerine etkisi incelenmiştir. Tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler için gruplar arasında fark olup olmadığı ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. CCI ile ilişkili bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Sağkalım analizi için Cox Regression yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 42(1-91) yıl; cinsiyet dağılımı erkek/kadın: 32/25 idi. Hastaların hematolojik malignite tanıları, kan grubu dağılımları, yeni tanı veya relaps/refrakter hastalık durumları, hematopoietik kök hücre nakli olup olmadığı, sekonder platelet refrakterliği nedenlerinden ateş, enfeksiyon, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), splenomegali, kanama, veno okluziv hastalık (VOD) durumları, kullandıkları antienfektif tedavileri, aktif kemoterapi varlığı Tablo 1 de verilmiştir. Hastaların ortanca yatış süresi 27 (3-96) gün idi. Mortalite oranı %47,4 bulundu. Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 2 de, transfüzyon ve refrakterlik durumları Tablo 3 de özetlenmiştir. Sepsis varlığına göre değerlendirildiğinde 1. saat CCI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,044). Sepsis olmayan hastalarda 1. saat CCI değerleri sepsis olan hastalara göre daha yüksekti. Teikoplanin kullanımı durumuna göre hastaların 1. saat CCI değerleri arasındaki fark analiz edildiğinde, teikoplanin alan hastaların 1. saat cci düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,003). Regresyon analizi ile incelendiğinde sepsis varlığı ile 1.saat CCI değeri arasında anlamlı ilişki

bulunmadı, Teikoplanin kullanımı ise çok değişkenli analiz sonrasında da bağımsızlığını korudu. 24. saat CCI değerleri ile prokalsitonin düzeyi ve hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. CCI değerlerindeki azalma, hastanede yatış süresinin uzaması ile ilişkili bulundu (p=0,005). Benzer şekilde, yüksek prokalsitonin düzeylerinin daha düşük CCI değerleri ile ilişkili olduğu gözlendi (p=0,046). Bununla birlikte, prokalsitonin düzeyi ve hastanede yatış süresinin 24. saat CCI üzerindeki bağımsız etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen çok değişkenli lineer regresyon analizinde, her iki değişken için de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. CCI değerlerinin sağkalım üzerindeki etkisi incelendi. 1. saat CCI değerinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (p=0,229). Yüksek 24. saat CCI değeri ile daha uzun sağkalım arasında korelasyon bulundu (p=0,044).

**Sonuç:** Bu retrospektif çok merkezli çalışmada 1. ve 24. saat platelet refrakterliğine etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hastalarda sepsis varlığında ve prokalsitonin yüksekliğinde trombosit transfüzyonu yanıtsızlığının daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Teikoplanin kullanan hastalarda 1. saat trombosit refrakterlik derecesinin daha az olması; hasta sayısının azlığı, 24. saatte bu etkinin devam etmemesi ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile refrakterlikten koruyucu bir etken olarak değerlendirilemez. Ek olarak trombosit refrakterliği derinleştikçe hastanede yatış süresinin uzadığı görülmüştür. Bu durum hem gelişebilecek komplikasyonlar hem de maliyet açısından olumsuz bir etken olarak değerlendirilebilir. Trombosit refrakterliği hasta yönetimini zorlaştıran klinik bir tablo olup bu konuda daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Thrombocytes, Platelet Transfusion, Hematologic Neoplasms

**Kaynaklar**

Youk HJ, Hwang SH, Oh HB, Ko DH. Evaluation and management of platelet transfusion refractoriness. Blood Res. 2022 Apr 30;57(S1):6-10.

Cohn CS. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):527-532.

Couvidou A, Rojas-Jiménez G, Dupuis A, Maître B. Anti-HLA Class I alloantibodies in platelet transfusion refractoriness: From mechanisms and determinants to therapeutic prospects. Front Immunol. 2023 Feb 9;14:1125367.

Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T, Holdsworth R, Yuen K, Veale M, Whiteside MG, Cooper IA, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. Blood. 1988 Feb;71(2):383-7.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

| Özellikler | n = 57 |
|---|---|
| Yaş (Yıl) [Ortanca (aralık)] | 42 (1-91) |
| Cinsiyet [n (%)] | |
| Kadın | 32 (56.1) |
| Erkek | 25 (43.9) |
| Tanı Grupları [n (%)] | |
| Akut Myeloid Lösemi | 36 (63,2) |
| Akut Lenfoblastik Lösemi | 10 (17,5) |
| Myelodisplastik sendrom | 4 (7) |
| Multipl Myelom | 1 (1.8) |
| Lenfoma | 3 (5,3) |
| Diğer | 3 (5,3) |
| Kan Grupları Dağılım [n (%)] | |
| A Rh (+) | 24 (42,1) |
| A Rh (-) | 3 (5,3) |
| B Rh (+) | 5 (8,8) |
| AB Rh (+) | 4 (7) |
| O Rh (+) | 21 (36,8) |
| Tedavi Sırası [n (%)] | |
| Yeni Tanı | 37/20 (64,9/35,1) |
| Relaps Refrakter | 20/37 (35,1/64,9) |
| Hematopoietik Kök Hücre Nakli (Var/Yok) [n(%)] | 10/47 (17,5/82,5) |
| Ateş (Var/Yok) [n (%)] | 23/34 (40,4) |
| Enfeksiyon (Var/Yok) [n (%)] | 43/14 (75,4/24,6) |
| Sepsis (Var/Yok) [n (%)] | 15/42 (26,3/73,7) |
| DIC (Var/Yok) [n (%)] | 4/53 (7/93) |
| Splenomegali (Var/Yok) [n (%)] | 17/40 (29,8/70,2) |
| Kanama (Var/Yok) [n (%)] | 8/49 (14/86) |
| VOD (Var/Yok) [n (%)] | 0/57(0/100) |
| Antibakteriyel Tedavi [n (%)] | |
| Levofloksasin | 10 (17,5) |
| Piperasilin Tazobaktam | 11 (19,3) |
| Meropenem | 23 (40,4) |
| Vankomisin | 3 (5,3) |
| Teikoplanin | 15 (26,3) |
| Tigesiklin | 6 (10,5) |
| Yok | 4 (7) |
| Antifungal Tedavi [n (%)] | |
| Flukonazol | 9 (15,8) |
| Posakonazol | 18 (31,6) |
| Vorikonazol | 5 (8,8) |
| Amfoterisin-B | 7 (12,3) |
| Ekinokandin | 3 (5,3) |
| Yok | 13 (22,8) |
| Antiviral Tedavi n (%)] | |
| Asiklovir | 9 (15,8) |
| Valasiklovir | 28 (49,1) |
| Yok | 18 (31,6) |
| Aktif Kemoterapi n (%)] | 51 (89,5) |
| Mortalite [n (%)] | |
| Yaşıyor | 30 (52,6) |
| Öldü | 27 (47,4) |
| Yatış Süresi (Gün) | |
| Ortanca (aralık) | 27 (3-96) |

**Tablo 2.** Hastaların Laboratuvar Özellikleri

| | |
|---|---|
| Transfüzyon Öncesi Platelet (x10⁹/L) | |
| Ortanca (aralık) | 6 (1-18) |
| Transfüzyon sonrası 1. saat Platelet (x10⁹/L) | |
| Ortanca (aralık) | 8 (1-51) |
| Transfüzyon sonrası 24. saat Platelet (x10⁹/L) | |
| Ortanca (aralık) | 6 (0-25) |
| Beyaz Küre (x10⁹/L) | |
| Ortanca (aralık) | 0,38 (0-1900) |
| Hemoglobin (g/dl) | |
| Ortanca (aralık) | 7,7 (5,5-12) |
| C-Reaktif Protein (mg/dl) | |
| Ortanca (aralık) | 84 (0,43-529) |
| Prokalsitonin (ng/ml) | |
| Ortanca (aralık) | 0,37 (0,1-147) |

**Tablo 3.** Hastaların Transfüzyon Özellikleri ve Refrakterlik Durumu

| | |
|---|---|
| Transfüzyon Sayısı | |
| Ortanca (aralık) | 9 (1-45) |
| Transfüzyon Endikasyonu [n (%)] | |
| Kanama | 5 (8,8) |
| Platelet <10.000 x10⁹/L | 34 (59,6) |
| Platelet 10.000-20.000 x10⁹/L + Ateş | 2 (3,5) |
| Kanama Riski | 16 (28,1) |
| Ürün Tipi [n (%)] | |
| Havuz | 23 (40,4) |
| Aferez | 34 (59,6) |
| Işınlama [n (%)] | 57 (100) |
| ABO Uyumu [n (%)] | 57 (100) |
| Rh Uyumu [n (%)] | 57 (100) |
| 1.Saat Refrakterlik (Var/Yok) [n (%)] | 43/14 (75,5/24,5) |
| 24.Saat Refrakterlik (Var/Yok) [n (%)] | 47/10 (82,5/17,5) |
| 1. Saat CCI | |
| Ortanca (aralık) | 1730 (-1610-26803) |
| 2. Saat CCI | 3050 (-4775-10300) |
| Ortanca (aralık) | |

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-144** **Referans Numarası: 320**

## MULTİPL MİYELOMLA EŞZAMANLI ÜÇ PRİMER NEOPLAZİ; RASTLANTI MI, ORTAK KALITSAL YATKINLIK MI?

**Tahacan Aydın*[1], Yavuz Gövdeli*[2], Özkan Kaya[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Tayfun Elibol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Pınar Tığlıoğlu[1,3], Erman Öztürk[1,3]**

*[1]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları-hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
*[2]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*
*[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Giriş:** Yeni tanı multipl miyelom (MM) hastalarının yaklaşık %4,4'ünde tanı anında eşzamanlı başka bir primer malignite saptanabilmektedir [1]. Bilinen bir malignite öyküsü; MM'a bağlı anemi, renal disfonksiyon ve iskelet bulgularının farklı yorumlanmasına, eşlik eden plazma hücre neoplazisinde tanısal gecikmeye yol açabilmektedir. Eşzamanlı malignite ilişkisinin biyolojik zemini multifaktöriyeldir; ileri yaş, çevresel maruziyetler, immün disregülasyon, tedavi maruziyeti ve klonal/genomik instabilitenin yanı sıra konağın genetik özellikleri tartışılmaktadır. Bilinen prostat malignitesi olan; anemi ve akut böbrek hasarı araştırılırken MM ve kolon adenokarsinomu saptanan bir olguyla, üç bağımsız primer neoplazinin birlikteliği ve olası herediter yatkınlık bağlamının tartışılması amaçlanmıştır.

**Olgu Sunumu:** 85 yaşında erkek hasta; bilinen tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı (kreatinin 1,58 mg/dL) öyküsü mevcut olup üç haftadır süren kusma, ishal ve bilateral pretibial ödem şikayetleriyle başvurdu. Tanı tetkiklerinde Hgb 6,8 g/dL, MCV 88 fL, kreatinin 5,1 mg/dL ve 2,8 g/gün proteinüri saptandı; hemoliz lehine bulgu yoktu. Başvurudan bir yıl önce transüretral rezeksiyonla Gleason skoru 9 prostat asiner adenokarsinom tanısı almış olan hasta; radyoterapi, kemoterapi veya hormonoterapi almamıştı.

Serum protein elektroforezinde 6,2 g/L M-piki, immünofiksasyonda IgA-lambda bandı saptanırken; serum IgA 4,47 g/L, serbest lambda düzeyi 819 mg/L, lambda/kappa oranı 18,2 idi. Kemik iliği biyopsisinde %50 lambda monotipik plazma hücre infiltrasyonu izlendi, amiloid birikimine rastlanmadı. Komplikasyon riski nedeniyle renal biyopsi yapılmadı. 13q delesyonu dışında FISH, NGS ve konvansiyonel sitogenetik incelemesinde anlamlı mutasyon yoktu. Bulgularla R-ISS II, R2-ISS III (intermediate-high risk) IgA-lambda MM tanısı kondu.

18F-FDG PET/BT'de vertebralarda medüller hipermetabolik alanlar dışında sigmoid kolonda 35x30 mm kitle (SUVmaks 18,7) ve prostat-anal kanal komşuluğunda tutulum (SUVmaks 5,5) izlendi. Polipektomi patolojisinde, yüksek dereceli displazili tubulovillöz adenom zemininde gelişen intramukozal adenokarsinom saptandı.

Üç primer neoplazi nedeniyle yapılan herediter kanser genetik panelinde *MSH6 c.1553C>T [p.(Thr518Ile)]* ve *PALB2 c.194C>T [p.(Pro65Leu)]* heterozigot varyantları saptandı. Aile öyküsünde annesinde kolon malignitesi, dayısında ismi belirtilemeyen hematolojik bir malignite, iki kuzeninde meme kanseri olduğu öğrenildi; tanı yaşları bilinmiyordu.

Myeloma bağlı akut böbrek hasarı nedeniyle modifiye bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) başlandı; hemodiyaliz gereksinimi gelişince tedavi daratumumab-VCD' ye yoğunlaştırıldı. Yüksek trombotik risk nedeniyle enoksaparin tromboprofilaksisi eklendi. Birinci siklus sonunda tedavi yanıtı çok iyi kısmi yanıt (VGPR) düzeyinde görüldü. Kırılganlığı ve komorbidite yükü nedeniyle Lenalidomid-Deksametazonla devam kararı alındı ancak hasta tanıdan iki ay sonra inferior miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi.

**Tartışma ve Sonuç:** MM sonrası gelişen ikinci primer malignite (SPM) artışı bilinen bir antite olsa da [2] eşzamanlı saptanan diğer primer maligniteler de klinik olarak anlamlıdır. Olgumuzdaki prostat ve kolon malignitelerinin MM tanısıyla aynı tanısal süreçte saptanmış olması, bunların oluşumunda tedavinin değil, altta yatan kolaylaştırıcı biyolojik zeminin önemini artırmaktadır. Özellikle DNA onarım genlerindeki (başta BRCA1/BRCA2) germline varyantların MM gelişimine katkıda bulunabileceğine dair güçlü kanıtlar; kalıtsal yatkınlığın düşünülenden önemli olabileceğini göstermektedir [3]. Olguda ileri yaş, akrabaların tanı yaşı ve ayrıntılarının bilinmemesi nedeniyle Lynch gibi herediter bir kanser sendrom tanısı konulamamış olsa da üç primer malignite, aile öyküsü ve saptanan genetik varyasyonlar olası bir predispozisyona dikkat çekmekte ve bugün gösteremediğimiz ortak bir kalıtsal yatkınlık sorusunu gündeme getirmektedir. Bu sebeple özellikle aile öyküsü olan hastalarda rutin gastrointestinal, prostat, meme kanseri taraması daha da önem kazanmaktadır.

Vakada ileri yaş, çoklu aktif maligniteler, ağır renal disfonksiyon/hemodiyaliz, kortikosteroid ve lenalidomid maruziyeti aşikar bir protrombotik ortam oluşturmuştur. Olgu; yüksek riskli hastalarda standart tromboprofilaksi altında dahi fatal trombotik hadiseler gelişebileceğini göstermektedir [4].

*Ortak yazarlar

**Anahtar kelimeler:** Multipl myelom; eşzamanlı primer malignite; germline kanser yatkınlığı; tromboz

**Kaynaklar**

1. Systchenko T, Nsiala L, Bobin A, et al. Risk of synchronous and second primary malignancies in transplant-ineligible patients with multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood Adv. 2025;9(23):6001-6008. doi:10.1182/bloodadvances.2025016625
2. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-423. doi:10.1038/sj.leu.2405062
3. Thibaud S, Subaran RL, Newman S, et al. Multiple Myeloma Risk and Outcomes Are Associated with Pathogenic Germline Variants in DNA Repair Genes. Blood Cancer Discov. 2024;5(6):428-441. doi:10.1158/2643-3230.BCD-23-0208
4. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-423. doi:10.1038/sj.leu.2405062

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-145** **Referans Numarası: 264**

## KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONUNDA ATİPİK PLAZMA HÜCRELERİNİN GÖRÜLDÜĞÜ BİR MİYELOM OLGUSU: NADİR GÖRÜLEN BİR PREZENTASYON

**Ege Gürlü[1], Çılga Kıran[1], Hazal Yaşar[1], Burcu Aslandere Darıcı[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Figen Atalay[2]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Multipl myelom, plazma hücrelerinin malign transformasyonu nedeniyle ortaya çıkan ve buna bağlı monoklonal immünglobulin artışının görüldüğü bir hastalıktır(1). Multipl myelom tanı ve takibinde periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu en sık yapılan incelemelerin başında gelmektedir. Bu olgu sunumunda nadir karşılaşılan periferik yaymada ve kemik iliği aspirasyonunda çok çekirdekli atipik plazma hücrelerinin görüldüğü bir vaka ele alınacaktır.

**Olgu Sunumu:** 73 yaşında kadın hasta üç aydır devam eden omuz ve bel ağrısı nedeniyle ortopedi polikliniğine başvurusunda yapılan sol omuz magnetik rezonans görüntülemesinde omuz kavşağı kemik yapılarında en büyüğü akromioklaviküler ekleme yakın yerleşimli 20x10 mm boyutlarında ölçülen kontrast tutan multipl medüller kemik lezyonları saptandı. Mevcut kemik lezyonlarının ve iştahsızlık ve istemsiz kilo kaybı olan hastanın etyolojik değerlendirilmesi yapıldı. Yapılan değerlendirmede serum immünfiksasyon elektroforezinde kappa hafif zincirde monoklonalite saptandı. Hastanın laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Periferik kan yaymasında plazma hücresi saptanmadı. Tanısal kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda yaşa göre hipersellüler %51 oranında bazıları 5-6 nükleuslu, atipik, dev plazma hücreleri ve sitoplazmada ince granül seçilen, immatür karakterde, nükleuslu, atipik hücreler görüldü. Kemik iliği biyopsisinde toplam hücre popülasyonunun %60'ı oranında immünhistokimyasal boyanma ile CD138(+), CD56(-), kappa(+) ve lambda(-) oluşturan atipik plazma hücre infiltrasyonu görüldü. Yapılan sitogenetik FISH incelemesinde 17p delesyonu pozitif saptandı.

Hastaya Myelom konsensus diyagnostik kriterlerine göre Multipl myelom IgG kappa tipi myeloma risk durumuna göre high risk tanısı konuldu(2). Hastaya 4 kür GRIFFIN protokolü uygulandı(3). İndüksiyon tedavisi sonrası VGPR yanıt durumu elde edildi(4).

Hasta için periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi planı yapıldı.

**Tartışma ve Sonuç:** Çok çekirdekli plazma hücre gelişimine yol açan patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte sinsitinler üzerinden hücre füzyonu ya da mitoz bölünmenin anafaz evresinde sitokinezin olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir(5). Literatürdeki bazı vakalarda

çok çekirdekli plazma hücrelerinin monoklonal antikor tedavilerinden sonra ortaya çıktığı ve bu durumun monoklonal antikorların plazma hücre membranlarında yaptığı değişiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir(6).

Literatürde çok çekirdekli atipik plazma hücrelerinin görüldüğü bildirilen multipl myelom vakaları mevcuttur ve kötü prognoz ile yüksek relaps riski ile ilişkilendirilmiştir(7,8). Ancak tedaviye yanıt veren vakalar da bildirilmiştir(9,10).

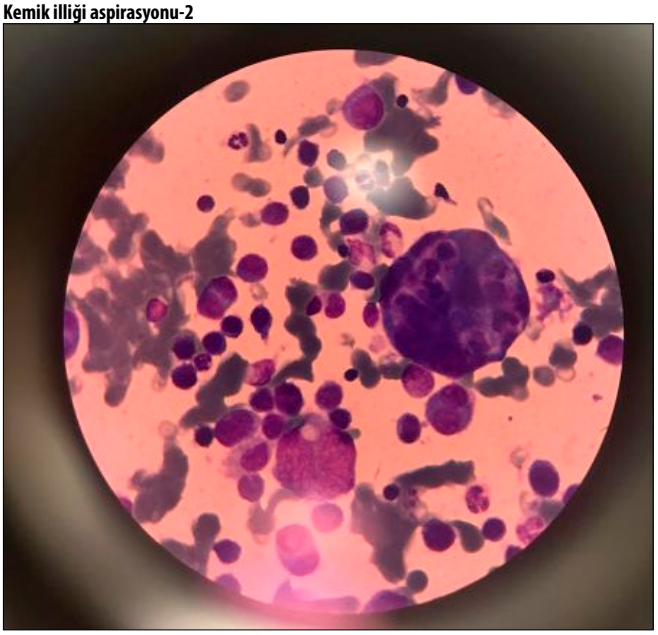
Bu olguyu sunarak atipik görünümlü ve çok çekirdekli plazma hücreli multipl myelom vakalarına dikkat çekmeyi ve bu durumun prognoz ile ilişkisini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Multipl myelom, plazma hücreleri

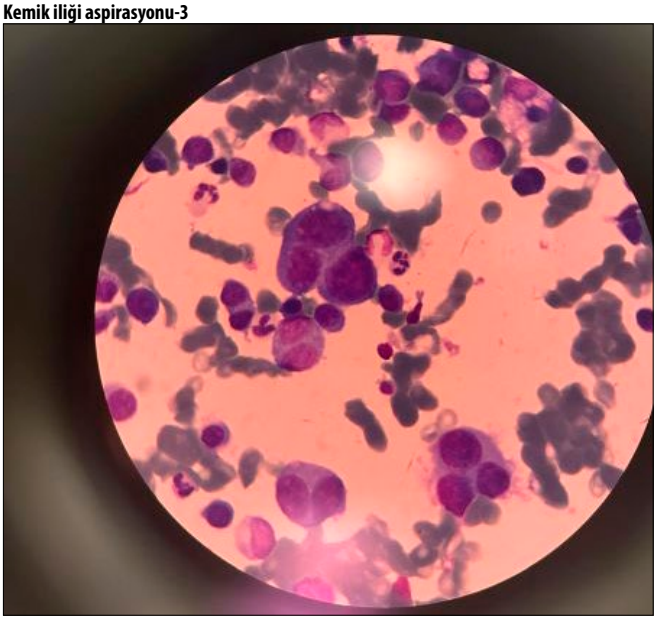
**Kaynaklar**


1. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. ]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2026 Ocak. Erişim linki: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/
2. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP; Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jul;20(7):e352-e367. doi: 10.1016/j.clml.2020.01.017. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32249195.
3. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020 Aug 20;136(8):936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288. PMID: 32325490; PMCID: PMC7441167.
4. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467–1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.
5. Ghattas S, Salisbury J. Giant multinucleated plasma cells in relapsed plasma cell myeloma. EJHaem. 2020 Jul 13;1(1):16-17. doi: 10.1002/jha2.35. PMID: 35847701; PMCID: PMC9175824.
6. Guijarro F, Rozman M, Matutes E. Multinucleated giant myeloma cells after failure of daratumumab therapy. Br J Haematol. 2018 May;181(4):432. doi: 10.1111/bjh.15139. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29468644.
7. Giudice V, De Novellis D, Guariglia R, et al. Giant plasma cells with multiple immature nuclei in a young woman with newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Lab Anal. 2022;36:e24782. doi: 10.1002/jcla.24782
8. Perram J, McKenzie CA, Rasko JEJ. Multinucleated, giant plasma cells in a new diagnosis of multiple myeloma. Pathology. 2019.
9. Ghevaert C, Fournier M, Bernardi F, Geneviève F, Pouyol F, Zandecki M. Non-secretory Multiple Myeloma with Multinucleated Giant Plasma Cells. Leukemia & Lymphoma. 1997;27:1-2, 185-189. DOI: 10.3109/10428199709068286
10. Sivakumaran M, Parker A, Murphy P, Colloby P, Short M, Mitchell VE. Multilobulated, multinucleated multiple myeloma. Br J Haematol. 1992 Aug;81(4):622-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb03008.x. PMID: 1390256.

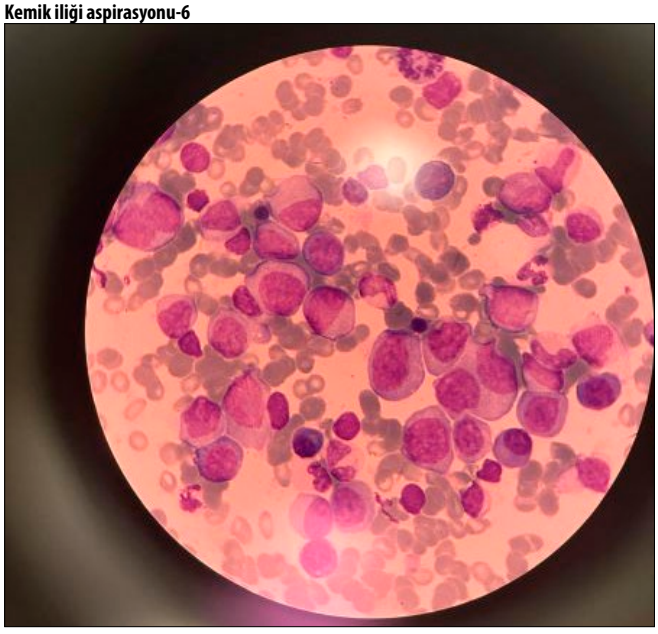

**Kemik illiği aspirasyonu-2**



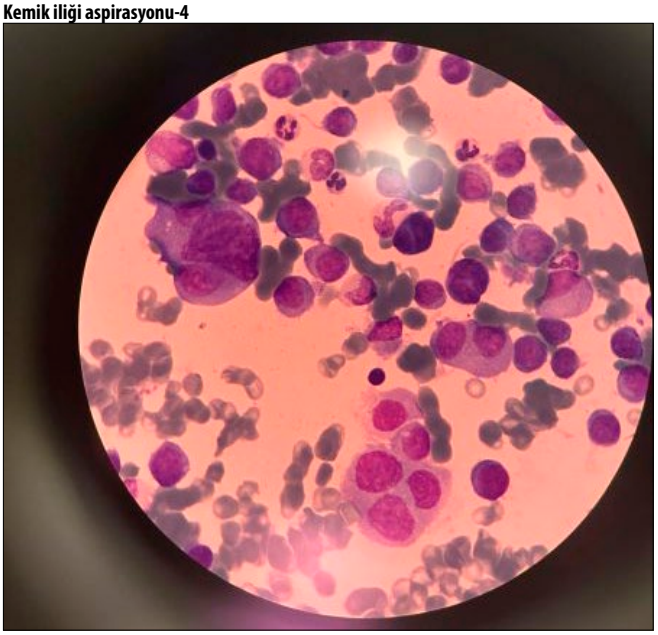
**Kemik iliği aspirasyonu-3**



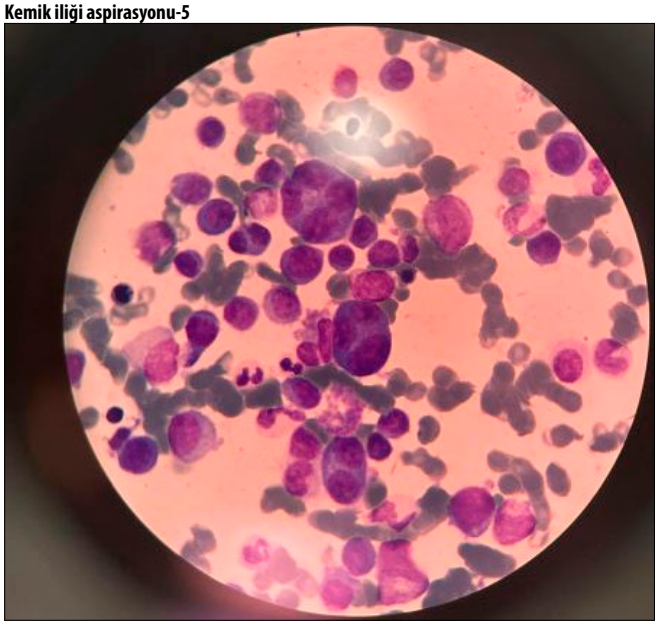
**Kemik iliği aspirasyonu-6**



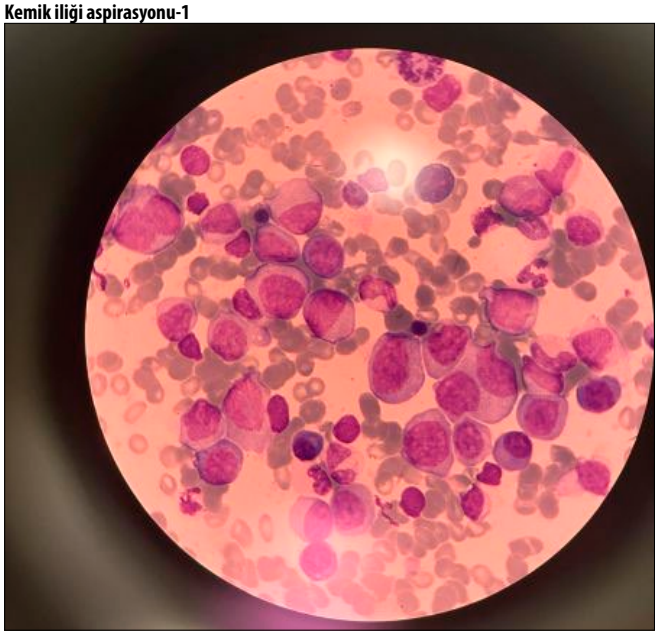
**Kemik iliği aspirasyonu-4**



**Kemik iliği aspirasyonu-5**



**Kemik iliği aspirasyonu-1**



**Tablo 1.** Hemogram Biyokimya Tablosu

| *Parametre* | *Değer* | *Referans Aralığı* |
|---|---|---|
| Hemoglobin | 10.2 | 11,7-16,1 gr/dL |
| Lökosit | 6650 | 4,5-11 10 3/uL |
| Trombosit | 230000 | 150-400 10 3/uL |
| BUN | 21 | 8-23 mg/dL |
| Kreatinin | 1.94 | 0,5-0,9 mg/dL |
| ALT | 8 | <35 U/L |
| AST | 34 | <35 U/L |
| ALP | 52 | <104 U/L |
| GGT | 8 | <39 U/L |
| LDH | 216 | 135-215 U/L |
| Total bilirubin | 0.25 | 0,1-1,2 mg/dL |
| Direkt bilirubin | 0.11 | 0-0,3 mg/dL |
| CRP | 15 | <6.6 mg/dL |
| Sedimentasyon | 81 | 0-30 mm/saat |
| Kalsiyum | 15.5 | 8,8-10,2 mg/dL |
| Magnezyum | 1.66 | 1,6-2,6 mg/dL |
| Fosfor | 4.52 | 2,7-4,5 mg/dL |
| Albumin | 4.1 | 3,5-5,2 g/dL |
| Ürik asit | 6.1 | <5,7 mg/dL |
| Total protein | 7.2 | 6,4-8,3 g/dL |

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

**P-146** **Referans Numarası: 513**

## İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA PERİFERİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE KOAGÜLASYON PARAMETRELERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

**Şefika Akyol[1], Atike Atalay[2], Ulaş Emre Akbulut[2], Özgür Aydın[3], Ishak Abdurrahman Işık[2]**

*[1]Medicalpark Antalya Hastanesi*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya*

**Amaç:** İnflamatuar bağırsalık hastalıkları (İBH), yalnızca gastrointestinal sistemi değil, sistemik inflamatuar ve pro-trombotik süreçleri de etkileyen kronik hastalıklardır. Bu çalışmada, Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) tanılı pediatrik hastalarda tam kan sayımından türetilen nötrofil / lenfosit oranı (NLR), trombosit / lenfosit oranı (PLR), lenfosit / monosit oranı (LMR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ile ESR, CRP, fibrinojen, D-dimer ve vWF gibi inflamasyon ve hemostaz belirteçlerinin hastalık varlığı ve klinik aktivite ile ilişkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 27 İBH hastası (CH: n=8, ÜK: n=19) ve yaş-cinsiyet açısından uyumlu 36 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar klinik durumlarına göre remisyon (n=22) ve aktif hastalık (n=5) gruplarına ayrıldı. Tam kan sayımı, biyokimya ve koagülasyon parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi; NLR, PLR, LMR ve SII değerleri hesaplandı. İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U, üçlü grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi ve Dunn post-hoc analizi kullanıldı.

**Bulgular:** İBH grubunda sağlıklı kontrollere göre ESR, CRP, trombosit, MCV, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekken ($p<0.05$), mutlak lenfosit sayısı daha düşük bulundu ($p=0.001$). Buna karşılık vWF ve vWF düzeylerinde anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tam kan sayımından türetilen inflamatuar indeksler de İBH grubundaki sistemik inflamatuar yanıtı yansıttı. NLR, PLR ve SII anlamlı olarak yüksek, LMR ise düşük bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.010$).

Hastalık alt tipleri değerlendirildiğinde, hem CH hem ÜK grubunda ESR, CRP, D-dimer, NLR, PLR ve SII değerleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Fibrinojen yüksekliği ve LMR düşüklüğü özellikle CH grubunda belirgindi ($p<0.05$).

Klinik aktivite analizinde, ESR, CRP, fibrinojen ve D-dimer aktif hastalık grubunda en yüksek düzeylere ulaştı ($p<0.05$). Daha dikkat çekici olarak,

NLR ve SII yalnızca sağlıklı kontrollerden değil, remisyondaki hastalardan da anlamlı olarak daha yüksek bulundu (NLR p=0.032; SII p=0.021).

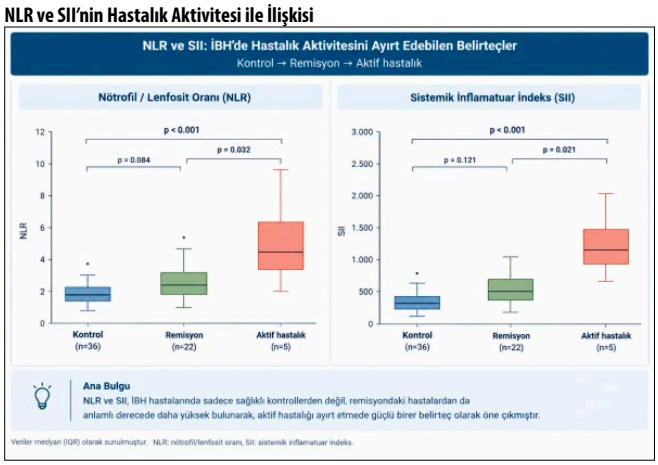
**Sonuç:** Pediatrik İBH'de sistemik inflamasyon ve koagülasyon aktivasyonu, yalnızca geleneksel inflamasyon belirteçleriyle değil, rutin tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen indekslerle de ortaya konulabilmektedir. Özellikle NLR ve SII'nin aktif hastalığı remisyondan ayırabilmesi, bu indekslerin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde potansiyel bir yardımcı biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Fibrinojen ve D-dimer düzeylerindeki artış da İBH'deki inflamatuar ve pro-trombotik yanıtı desteklemektedir. Bu kolay erişilebilir ve düşük maliyetli parametreler, klinik değerlendirme ve hastalık takibinde mevcut biyobelirteçlere tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnflamatuar Bağırsak Hastalığı, Sistemik İnflamatuar İndeksler, Hemostaz

**Kaynaklar**

1. Lagrange J, Ahmed MU, Arnone D, et al. Implications of von Willebrand Factor in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Bleeding and Thrombosis. Inflamm Bowel Dis. Published online July 3, 2024. doi:10.1093/ibd/izae142
2. Schellenberg C, Lagrange J, Ahmed MU, et al. The Role of Platelets and von Willebrand Factor in the Procoagulant Phenotype of Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2024;18(5):751-761. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad198
3. Alaa A, Yousryeia AA, Saleh M, Mostafa F, Hanan G, Wael AA. Assessment of Von Willebrand factor antigen and activity levels in inflammatory bowel diseases. The Egyptian Journal of Haematology 46(4):p 227-233, Oct–Dec 2021. doi: 10.4103/ejh.ejh_68_21
4. Li HY, Liu TM. Platelet indices and inflammatory bowel disease: a Mendelian randomization study. Front Immunol. 2024;15:1377915. Published 2024 Jul 9. doi:10.3389/fimmu.2024.1377915

**NLR ve SII'nin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi**




■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-147** **Referans Numarası: 140**

## LENFOMAYI TAKLİT EDEN YOĞUN FDG TUTULUMLU SERVİKAL LENFADENOPATİ: POLİMİYALJİ ROMATİKA OLGUSUNDA GERMİNAL MERKEZLERİN PROGRESİF TRANSFORMASYONU

**Beyzanur Taşkın Yılmaz[1], Melissa Sena Duran[1], Tuğrul Elverdi[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş ve Amaç:** Polimiyalji romatika (PMR), 50 yaş üzerindeki bireylerde omuz ve kalça kuşaklarında ağrı ve tutukluk ile sistemik inflamasyon bulgularının ön planda olduğu klinik bir sendromdur. Özgül bir tanı testi bulunmadığından yaşlı başlangıçlı romatoid artrit, inflamatuvar miyopati, enfeksiyon ve malignite gibi taklitçilerin dışlanması gerekir [1,2]. $^{18}$F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ($^{18}$F-FDG PET/BT), PMR ile uyumlu periartiküler-bursal dağılımı ve eşlik eden alternatif patolojileri aynı incelemede gösterebilmekle birlikte, artmış FDG tutulumu hastalığa özgü değildir [3]. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu (PTGC) benign reaktif bir lenf nodu paternidir; ancak lenfoproliferatif hastalıkları klinik ve metabolik olarak taklit edebilir [4-6]. Bu bildiride, PMR ile uyumlu klinik tablo araştırılırken yoğun FDG tutulumlu servikal lenfadenopati saptanan ve lenfoma ön tanısıyla yapılan eksizyonel biyopside fokal PTGC paterni gösterilen bir olgu sunuldu.

**Olgu Sunumu:** Altmış dokuz yaşında kadın hasta, üç aydır devam eden bilateral omuz ve kalça ağrısı ile yarım saatten uzun sürmeyen sabah tutukluğu nedeniyle başvurdu. Ağrı nedeniyle merdiven çıkmakta ve saçını toplamakta zorlanıyordu. Özgeçmişinde tip 2 diabetes mellitus, tedavi altında hipotiroidi ve hiperlipidemi vardı; atorvastatin 20 mg/gün kullanıyordu. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi yoktu. Baş ağrısı, skalp hassasiyeti, çene kladikasyosu ve görme yakınması tariflemiyordu. Fizik muayenede küçük eklemlerde artrit saptanmadı; omuz ve kalça eklem hareket açıklıkları tam, dört ekstremitede kas gücü 5/5 idi. Akciğer bazallerinde yer yer ralleri mevcuttu.

Başlangıç tetkiklerinde C-reaktif protein 52,65 mg/L, eritrosit sedimantasyon hızı 59 mm/saat, lökosit 11,46×10$^9$/L, hemoglobin 11,8 g/dL ve trombosit 428×10$^9$/L idi. Kreatin kinaz 30 U/L, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Romatoid faktör 6,1 IU/mL ve anti-siklik sitrüline peptid antikoru <8 IU/mL idi; antinükleer antikor ile PR3- ve MPO-ANCA negatif bulundu. ENA profilinde yalnız Ro52 zayıf pozitif olmakla birlikte sicca yakınması yoktu ve minör tükürük bezi biyopsisi Sjögren hastalığını desteklemiyordu. Pelvik manyetik rezonans görüntülemede bilateral peritrokanterik ödem, trokanterik bursit; sağ adduktor tendonlarında tendinozis ve sağ hamstring orijininde ödem ile iskiogluteal bursit saptandı.

$^{18}$F-FDG PET/BT'de multipl eklem yüzeyleri ve pelviste tenosinovit/bursit ile uyumlu metabolik aktivite artışına ek olarak, sağ servikal seviye II'de lenfoproliferatif malignite açısından şüpheli bulunan 3-4 yoğun FDG tutulumlu lenf nodu izlendi (Şekil 1). Boyun ultrasonografisinde aynı bölgede yağlı hilusu baskılanmış, hipoekoik korteksli ve konglomerasyon eğilimli 4-5 lenf nodu saptandı; en büyük nod 13,2×6,1×12,6 mm ölçüldü. PET/BT raporunda bu bölgedeki SUVmax değeri 33,61 olarak bildirildi. Temporal arter Doppler ultrasonografisinde incelenebilen segmentlerde arterit lehine bulgu izlenmedi. Yüksek çözünürlüklü toraks BT'de alt loblarda belirgin subplevral retikülasyon, buzlu cam alanları ve hafif traksiyon bronşektazileri NSİP paterni olarak değerlendirildi; belirgin pulmoner kitle veya patolojik mediastinal lenf nodu saptanmadı ve spirometri normaldi.

Romatoloji değerlendirmesinde PMR ön tanısıyla leflunomid başlanmıştı. Servikal lenf nodları Hodgkin lenfoma ön tanısıyla eksize edildi. Histopatolojik incelemede malignite veya spesifik inflamasyon saptanmadı; morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular fokal PTGC ile uyumlu değerlendirildi. Biyopsi sonrasında prednizolon 15 mg/gün başlandı ve kademeli doz azaltımı planlandı. İzlemde prednizolon 7,5 mg/gün kullanırken ağrıları tamamen geriledi ve ek semptom gelişmedi. Postoperatif boyun ultrasonografisinde patolojik servikal lenf nodu rezidüsü ya da nüksü izlenmedi.

**Tartışma:** Hastamız; 50 yaş üzerinde yeni başlayan bilateral omuz ağrısı, yüksek akut faz reaktanları, kalça ağrısı, negatif RF/anti-CCP ve periferik eklem ağrısı olmamasıyla, 2012 EULAR/ACR sınıflama algoritmasında ultrasonografi kullanılmadan 4/6 puan almaktaydı. Sabah tutukluğu yalnız "30 dakikadan kısa" olarak belgelendiği için >45 dakika ölçütüne puan verilmedi. Bu ölçütlerin tanı değil sınıflama amacı taşıdığı; pelvik MR ve PET/BT bulgularının algoritmadaki omuz-kalça ultrasonografi puanlarının yerine kullanılamayacağı göz önünde bulunduruldu [1]. Normal kas gücü ve kreatin kinaz, seronegatiflik, periferik sinovit olmaması ve bursal-periartiküler görüntüleme dağılımı PMR lehineydi. Literatürde PET/BT'de omuz, kalça, iskial tüberkül ve interspinöz bursalar gibi birden fazla anatomik bölgedeki tutulumun PMR olasılığını destekleyebileceği bildirilmiş olmakla birlikte, yöntem tek başına tanısal değildir [3].

Bu olgudaki tanısal dönüm noktası, PMR ile uyumlu yaygın periartiküler tutulumdan farklı olarak sağ servikal bölgede fokal ve çok yoğun FDG-avid lenfadenopatinin bulunmasıydı. PTGC'de de FDG tutulumu görülebilir ve yüksek metabolik aktivite maligniteyi düşündürse de SUVmax benign-malign ayrımını güvenilir biçimde yapamaz [4]. Bu nedenle SUVmax 33,61 olan lenf nodunun eksizyonel biyopsiyle değerlendirilmesi, maligniteyi dışlamak ve benign reaktif paterni göstermek açısından belirleyiciydi.

PTGC, manto zonundaki küçük B lenfositlerin genişlemiş germinal merkeze infiltrasyonuyla karakterize benign reaktif bir histopatolojik paterndir. Nodüler lenfosit predominant B-hücreli lenfoma (önceki adıyla nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma) ile aynı anda, önce veya sonra görülebilmesi ayırıcı tanı ve izlem açısından önem taşır; bununla birlikte PTGC, kanıtlanmış bir premalign lezyon olarak kabul edilmemektedir [5,6]. Türkiye'den bildirilen 33 erişkin hastalık seride iki hastada PTGC ile eşzamanlı lenfoma saptanmış, diğer hastalarda izlem sırasında lenfomaya

ilerleme gösterilmemiştir [5]. Güncel sistematik derleme, yayınların çoğunun retrospektif ve heterojen olduğunu, standart bir izlem protokolü bulunmadığını vurgulamaktadır [6]. Standart bir protokol bulunmadığından klinik risk temelli takip; yeni veya büyüyen lenfadenopati, B semptomları ya da uyumsuz klinik seyirde yeniden görüntüleme ve gerektiğinde doku örneklemesi düşünülebilir.

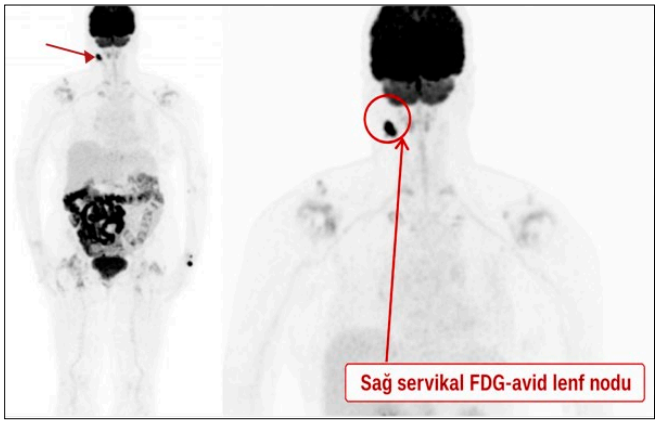
İzlemde ağrının ve akut faz değerlerinin gerilemesi PMR tanısını desteklemiş oldu. PMR ile PTGC arasında yerleşik bir nedensel ilişki gösterilmemiştir. Bu olgu, iki sürecin eşzamanlılığını göstermekte; patogenetik birliktelik iddiası taşımamaktadır.

**Sonuç:** PMR ile uyumlu klinik ve periartiküler PET/BT bulguları bulunan hastalarda, fokal ve yoğun FDG tutulumlu lenfadenopati ayrı bir tanısal problem olarak ele alınmalıdır. Yüksek SUVmax doku tanısının yerini tutmaz; PTGC lenfomayı taklit edebilen benign bir patern olarak ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu tür belirgin ve klinikle uyumsuz lenfadenopatide doku tanısı gündeme alınmalı, PTGC sonrasında izlem klinik risklere göre bireyselleştirilmeli ve PMR ile PTGC arasında nedensellik kurulmasından kaçınılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Polimiyalji romatika, germinal merkezlerin progresif transformasyonu, servikal lenfadenopati, FDG PET/BT, lenfoma taklitçisi

**Kaynaklar**

1. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, ve ark. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012;71(4):484-492. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200329.
2. Mukhtyar CB, Nikiphorou E, Bartoletti A, ve ark. 2025 EULAR recommendations for the management of polymyalgia rheumatica and primary large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2026. Online ahead of print. doi:10.1016/j.ard.2026.06.009.
3. van der Geest KSM, Treglia G, Glaudemans AWJM, ve ark. Diagnostic value of [$^{18}$F]FDG-PET/CT in polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(6):1876-1889. doi:10.1007/s00259-020-05162-6.
4. Chang CA, Kumar B, Nandurkar D. A case report of high $^{18}$F-FDG PET/CT uptake in progressive transformation of the germinal centers. Medicine (Baltimore). 2015;94(23):e412. doi:10.1097/MD.0000000000000412.
5. Cömert Özkan M, Özsan N, Hekimgil M, Saydam G, Töbü M. Progressive transformation of germinal centers: single-center experience of 33 Turkish patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16 Suppl:S149-S151. doi:10.1016/j.clml.2016.03.010.
6. Keyrouz E, Boueri M, Akl T, Harb M, Issa AK, Saade R. Progressive transformation of germinal centers: a systematic review. Cureus. 2026;18(2):e104275. doi:10.7759/cureus.104275.




**Şekil 1.** $^{18}$F-FDG PET/BT maksimum yoğunluk projeksiyonunda sağ servikal bölgede belirgin fokal tutulum (ok). Seviye II lokalizasyonu ve SUVmax 33,61 değeri PET/BT raporuna dayanmaktadır. Bilateral omuz bölgesinde daha düşük düzeyli periartiküler aktivite artışları izlenmektedir.

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-148** **Referans Numarası: 536**

## AZASİTİDİN–VENETOKLAKS TEDAVİSİ ALAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİNİN KÜRLER BOYUNCA DEĞİŞİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Çağla Tezduyan[1], Esra Hanedar[2], Sena Kılıç[1], Hilal Ebru İşikan[2], Gül Cebecioğlu Hasançebi[2], Serhat Çelik[2], Meltem Kurt Yüksel[2]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Azasitidin–venetoklaks (AZA-VEN), yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun olmayan akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında standart tedavi seçeneklerinden biridir [1]. Gerçek yaşam koşullarında eşlik eden hastalıklar, ilaç etkileşimleri, infeksiyöz komplikasyonlar ve uzamış sitopeniler nedeniyle tedavi yönetimi güçleşmekte; özellikle ilk kürlerde eritrosit ve trombosit desteği gerekebilmektedir [1,2]. Bununla birlikte transfüzyon gereksiniminin kürler boyunca nasıl değiştiğine ilişkin gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Bu çalışmada merkezimizde AZA-VEN tedavisi alan AML hastalarının kür bazında transfüzyon gereksiniminin, tedavi yanıtı ve klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2022 – Haziran 2026 tarihleri arasında AZA-VEN tedavisi uygulanan 11 erişkin AML hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik ve klinik özellikler, AML alt tipi, ELN 2024'e göre risk grubu [3], tedavi doz ve süreleri, kemik iliği değerlendirmeleri, febril nötropeni gelişimi, eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyonu (TS) kullanımları ile sağkalım verileri elektronik hasta dosyalarından elde edildi.

Her kürün transfüzyon değerlendirme dönemi, kürün ilk tedavi gününden bir sonraki kürün başladığı güne kadar olan süre olarak tanımlandı. Kürler arasındaki süre, önceki kürün son tedavi günü ile sonraki kürün başlangıcı arasındaki tedavisiz tam gün sayısı olarak hesaplandı.

Birincil sonlanım noktası, tedavi kürleri boyunca eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyon miktarı ve transfüzyon gereksinimindeki değişimdi. Tedavi yanıtı kemik iliği incelemeleri ve klinik kayıtlar üzerinden değerlendirildi. Genel sağkalım, birinci kürün ilk gününden herhangi bir nedene bağlı ölüme veya yaşayan hastalarda son takip tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle analiz edildi.Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık [ÇAA]), kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunuldu. İlk dört kür boyunca transfüzyon miktarındaki değişim Friedman testi, transfüzyon gereksiniminin varlığındaki değişim ise Cochran Q testi ile değerlendirildi. Her kürün analizi, ilgili küre ulaşan ve verisi bulunan hastalar üzerinden gerçekleştirildi; eksik veriler için değer ataması yapılmadı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 11 AML hastası dahil edildi. Hastaların 7'si (%63,6) kadın, 4'ü (%36,4) erkek olup medyan yaş 75 yıl (aralık: 67–86) idi. ELN risk sınıflamasına göre 4 hasta (%36,4) olumlu (favorable), 3 hasta (%27,3) orta (intermediate) ve 2 hasta (%18,2) olumsuz (adverse) risk grubunda yer alırken, 2 hastada (%18,2) moleküler/genetik verilerin yetersizliği nedeniyle risk grubu belirlenemedi. Üç hastada AML, önceden mevcut MDS veya MDS/MPN zemininde gelişmişti. Bir hastada daha önce uygulanan kemoterapi ve radyoterapi öyküsü ile ilişkili tedavi ilişkili AML mevcutken, bir hastada hastalık de novo AML olarak sınıflandırıldı. Bir hastada BCR-ABL1 p190 pozitifliği nedeniyle AML ile blastik faz kronik miyeloid lösemi ayrımı kesin olarak yapılamamıştı. Hastaların 9'unda (%81,8) en az bir eşlik eden komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbidite hipertansiyon (%72,7) olup, bunu hiperlipidemi (%36,4), önceki malignite öyküsü (%36,4), kronik böbrek hastalığı (%27,3), diabetes mellitus (%18,2), atriyal fibrilasyon (%18,2) ve hipotiroidi (%18,2) izlemekteydi.

Kaplan–Meier analizinde medyan genel sağkalım 11,83 ay (%95 GA: 2,83–20,83) olarak saptandı. Ortalama tahmini sağkalım süresi ise 18,73 ay (%95 GA: 7,28–30,17) idi.

İlk dört tedavi kürde transfüzyon gereksinimi kürler boyunca incelendi. Medyan eritrosit süspansiyonu (ES) kullanımı birinci kürde 5 ünite (IQR: 3–11), ikinci kürde 1 ünite (IQR: 0–4,5), üçüncü kürde 0 ünite (IQR: 0–2) ve dördüncü kürde 0 ünite (IQR: 0–1) olarak saptandı. ES kullanımı tedavi kürleri boyunca istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı (Friedman testi, $p=0,049$). En az bir ES transfüzyonu gereksinimi olan hasta oranı aynı kohortta sırasıyla %100, %57,1, %42,9 ve %28,6 idi. Transfüzyon

gereksiniminin varlığı açısından yapılan Cochran Q analizinde de kürler arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,038).

**Medyan trombosit süspansiyonu (TS) kullanımı birinci kürde 4 ünite (IQR:** 2–6), ikinci kürde 0 ünite (IQR: 0–0), üçüncü kürde 1 ünite (IQR: 0–3) ve dördüncü kürde 0 ünite (IQR: 0–2) idi. TS kullanımında sayısal bir azalma gözlenmekle birlikte bu değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Friedman testi, p=0,353). TS transfüzyonu gereksinimi olan hasta oranları sırasıyla %80, %20, %60 ve %40 olup, bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Cochran Q testi, p=0,112).

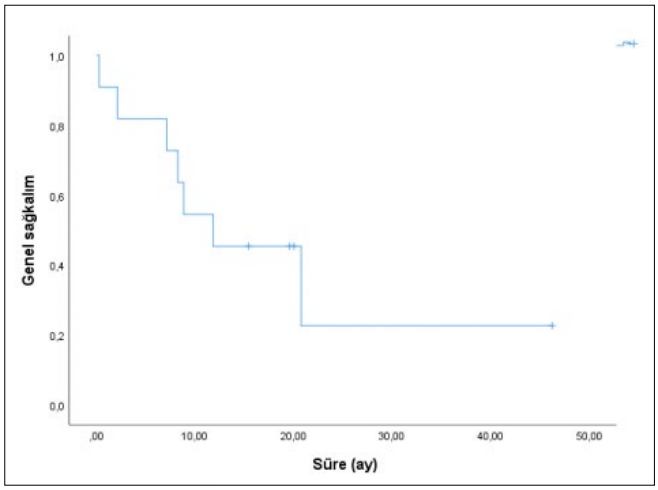
**Toplam ES+TS replasmanının medyanı birinci kürde 10 ünite (IQR:** 7–11), ikinci kürde 1 ünite (IQR: 0–7), üçüncü kürde 3 ünite (IQR: 2–3) ve dördüncü kürde 0 ünite (IQR: 0–3) olarak saptandı. Toplam transfüzyon yükündeki değişim Friedman analizinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,254). Tüm değerlendirilebilir hastalar dikkate alındığında kullanılan ham toplam ES+TS miktarı birinci kürde 149 üniteden ikinci kürde 57, üçüncü kürde 50 ve dördüncü kürde 20 üniteye geriledi; ancak ilerleyen kürlerde değerlendirilebilir hasta sayısının azalması nedeniyle bu toplam değerler yalnızca tanımlayıcı olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Azasitidin-venetoklaks tedavisi uygulanan AML hastalarından oluşan bu kohortta medyan genel sağkalım 11,83 ay olarak saptanmıştır. Tedavinin ardışık kürleri boyunca eritrosit süspansiyonu gereksiniminde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken, trombosit süspansiyonu ve toplam transfüzyon gereksinimindeki sayısal azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu bulgular, azasitidin-venetoklaks tedavisi sırasında özellikle eritrosit transfüzyon ihtiyacının zamanla azalabileceğini düşündürmektedir; ancak retrospektif tasarım, tek merkezli olması ve küçük örneklem büyüklüğü çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Daha geniş kohort ile yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

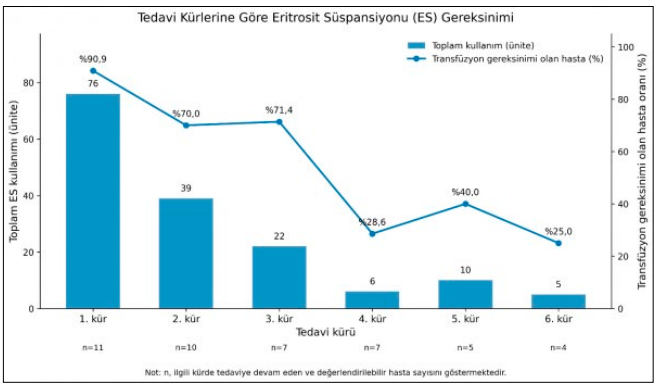
**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, azasitidin, venetoklaks, eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu

**Kaynaklar**

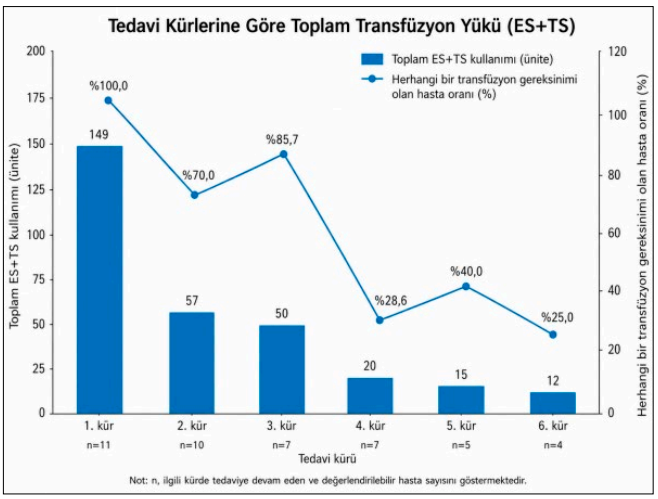
1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617–629. doi:10.1056/NEJMoa2012971.
2. Othman J, Lam HPJ, Leong S, et al. Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and azacitidine or low-dose cytarabine in the UK NHS. Blood Neoplasia. 2024;1(3):100017. doi:10.1016/j.bneo.2024.100017.
3. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood. 2024;144(21):2169–2173. doi:10.1182/blood.2024025409.



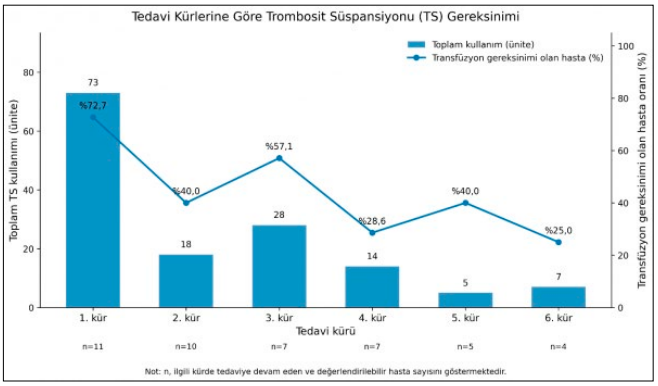

**Şekil 1.** Kaplan–Meier genel sağkalım eğrisi (medyan genel sağkalım: 11,83 ay; %95 GA: 2,83–20,83).




**Şekil 2.** İlk dört tedavi küründe eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyon gereksinimi (ünite/kür) [medyan (ÇAA); Friedman testi, p=0,049].




**Şekil 4.** İlk dört tedavi küründe toplam transfüzyon gereksinimi (ES+TS) (ünite/kür) [medyan (ÇAA); Friedman testi, p=0,254].




**Şekil 3.** İlk dört tedavi küründe trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyon gereksinimi (ünite/kür) [medyan (ÇAA); Friedman testi, p=0,353].

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

**P-149** **Referans Numarası: 49**

## HEMATOLOJİDE KLİNİK YAPAY ZEKÂ İÇİN HEDEF KAYNAK KATMANININ BAĞIMSIZ DENETİMİ: 100 SORULUK AÇIK BİR KORPUSTA DOĞRULANABİLİRLİK SORUNU

**Göktuğ Özkan**[1], **Can Özlü**[2]

[1]*İç Hastalıkları Kliniği, Maltepe Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye*
[2]*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye*

**Amaç:** Klinik yapay zekâ sistemlerini değerlendiren bir ölçüm setindeki hatalı hedef kaynaklar, gerçekte doğru olan model yanıtlarını yanlış sınıflandırabilir. Bu çalışmada, hematolojiye özgü açık ve sentetik bir soru korpusunun hedef kaynak katmanının çözümlenebilirliğini ve konu uyumunu bağımsız olarak denetlemek amaçlandı.

**Yöntem:** Önceden dondurulmuş korpusta akut miyeloid lösemi, kronik lenfositer lösemi, multipl miyelom, lenfoma, immün trombositopeni, koagülasyon, tromboz, transfüzyon, anemi ve kök hücre nakli alanlarının her birinden 10 olmak üzere 100 soru incelendi. Her alan için tanımlanan hedef kılavuz etiketi ve DOI kaydı ayrıştırıldı. Tekil DOI kayıtları Crossref ve doi.org üzerinde sorgulandı. Bir kaynak yalnız DOI çözümleniyor ve elde edilen başlık ile dergi üst verisi atandığı hematoloji alanıyla uyumluysa doğrulandı. Şema bütünlüğü ve satır düzeyindeki yayılım deterministik olarak hesaplandı. Model yanıtı değerlendirilmedi.

**Bulgular:** Yüz sorunun tamamında zorunlu şema alanları doluydu ve her 10 soruluk alan tek bir hedef DOI kaydını paylaşıyordu. On tekil DOI kaydının altısı Crossref ve doi.org üzerinde çözülmedi. Dördü çözümlendi ancak elde edilen yayın başlıklarının hiçbiri atandığı klinik alanla uyumlu değildi. Böylece hem çözümlenebilir hem konu ile uyumlu hedef kaynak sayısı 0 oldu. Satır düzeyinde 60 soru çözümlenmeyen, 40 soru ise çözümlenen fakat konu dışı hedef kaynağı devraldı. Denetim, model testinden önce hedef katmandaki sistematik hatayı görünür kıldı.

**Sonuç:** Klinik yapay zekâ ölçümünde yalnız model çıktısı değil, modeli puanlayan hedef kaynak katmanı da bağımsız olarak doğrulanmalıdır. Makinece sorgulanabilir kaynak manifesti, veri sürümü özeti ve klinik bibliyografik çift denetim olmadan yapılan performans karşılaştırmaları hatalı sonuç üretebilir. Açık kaynak değerlendirme setlerinde bu kontrollerin yayın öncesi zorunlu kalite kapısı olması önerilir.

**Anahtar kelimeler:** hematoloji, klinik yapay zekâ, kaynak doğrulama, DOI, açık kaynak

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-150** **Referans Numarası: 53**

## HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA YAYGIN KEMİK LEZYONLARI HER ZAMAN METASTAZ MIDIR? HİSTOPATOLOJİK OLARAK DOĞRULANMIŞ SENKRON MULTİPLE MİYELOM VE HEPATOSELÜLER KARSİNOM OLGUSU

**Halis Yerlikaya**[1], **Şengül Baran Yerlikaya**[2]

[1]*Diyarbakır Özel Batı Hastanesi Tıbbi Onkoloji Birimi*
[2]*Sbü Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd.*

**Olgu:** Yetmiş altı yaşında erkek hasta; hipertansiyon ve kronik hepatit B enfeksiyonu (HBsAg pozitifliği) nedeniyle takip edilmekteydi. Son aylarda giderek artan yaygın bel ve vücut ağrıları nedeniyle merkezimize başvurdu.

Abdominal ultrasonografide karaciğer sol lob ve kaudat lob hipertrofik, parankim ince granüler heterojen yapıda ve konturları düzensiz olarak izlenerek kronik karaciğer parankim hastalığı ile uyumlu değerlendirildi. Ayrıca karaciğer segment IV'te yaklaşık 26×19 mm boyutunda, periferik hipoekoik halosu bulunan izoekoik solid kitle lezyonu saptandı.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde karaciğer segment VIII düzeyinde iki adet hipodens lezyon ile birlikte yaygın osteolitik kemik lezyonları izlendi. Takiben yapılan ^18F-FDG PET-BT'de karaciğer segment VIII'de yaklaşık 18×24 mm ve 23×25 mm boyutlarında yoğun FDG tutulumu gösteren iki lezyon saptandı. Bunun yanı sıra kalvaryum, bilateral klavikulalar, skapulalar, kostalar, vertebralar, pelvis ve bilateral femurlarda yaygın hipermetabolik litik lezyonlar izlendi. Sternum, sol sekizinci kot ve L1 vertebra spinöz çıkıntısında yumuşak doku komponenti içeren lezyonlarda da belirgin FDG tutulumu mevcuttu.

Hastanın kronik hepatit B öyküsü ve görüntüleme bulguları nedeniyle ön planda hepatoselüler karsinom (HCC) düşünüldü. Ancak serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin yalnızca 14 ng/mL olması ve yaygın kemik lezyonlarının HCC'nin tipik metastatik yayılım paterni ile tam uyum göstermemesi nedeniyle tanısal belirsizlik oluştu. Bu nedenle HCC'nin yanı sıra hematolojik maligniteler de ayırıcı tanıda değerlendirilerek ileri tanısal incelemeler planlandı.

Karaciğer lezyonlarının ileri karakterizasyonu amacıyla yapılan dinamik kontrastlı karaciğer MRG'de segment IV–VIII bileşkesinde yaklaşık 22×24 mm boyutunda, arteriyel fazda belirgin kontrastlanan ve portal/geç fazlarda wash-out gösteren iki odak saptanarak HCC lehine değerlendirildi.

Kesin tanı amacıyla karaciğer lezyonundan ultrasonografi eşliğinde tru-cut biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular iyi diferansiye hepatoselüler karsinom ile uyumlu bulundu.

Yaygın kemik lezyonlarının etiyolojisini ortaya koymak amacıyla sternumdaki yumuşak doku kitlesinden ultrasonografi eşliğinde tru-cut biyopsi gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirme ekstramedüller plazmositom ile uyumlu olarak raporlandı.

Bunun üzerine yapılan hematolojik değerlendirmede kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde yaklaşık %30 oranında, lambda hafif zincir kısıtlılığı gösteren monoklonal plazma hücre infiltrasyonu saptandı. Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular birlikte değerlendirilerek hastaya multiple miyelom tanısı konuldu.

Sonuç olarak hastada eş zamanlı olarak;

- Histopatolojik olarak doğrulanmış iyi diferansiye hepatoselüler karsinom,
- Histopatolojik olarak doğrulanmış multiple miyelom,
- Histopatolojik olarak doğrulanmış ekstramedüller plazmositom

tanıları konularak senkron iki primer malignite varlığı ortaya konuldu.

Olgu multidisipliner tümör konseyinde değerlendirildi. Karaciğerdeki sınırlı HCC odakları nedeniyle iki seans transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) uygulandı. Multiple miyelom tedavisi için hematoloji tarafından bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD (CyBorD) rejimi başlandı. Hasta hematoloji ve tıbbi onkoloji klinikleri tarafından eş zamanlı multidisipliner yaklaşımla takip edildi.

İki kür VCD tedavisinin ardından yapılan yeniden değerlendirmede hastada tama yakın hematolojik yanıt elde edildi. Klinik olarak yaygın kemik ağrılarında belirgin gerileme ve performans durumunda anlamlı düzelme gözlendi. Kontrol amaçlı yapılan dinamik karaciğer MRG incelemesinde ise HCC ile uyumlu lezyonlarda kontrastlanma paterninin belirgin azaldığı izlenerek uygulanan lokorejyonel tedaviye radyolojik yanıt ile uyumlu bulgular saptandı.

**Tartışma:** Bu olguyu literatürde özgün ve değerli kılan en önemli özellik, her iki malignitenin de histopatolojik olarak doğrulanmış olmasıdır. HBsAg pozitifliği ve kronik karaciğer hastalığı zemininde saptanan karaciğer lezyonları ile birlikte yaygın osteolitik kemik lezyonlarının ilk değerlendirmede ileri evre hepatoselüler karsinomun (HCC) kemik metastazları olarak yorumlanması mümkündü. Ancak kemik tutulumunun dağılımı, görüntüleme özellikleri ve serum AFP düzeyinin yalnızca 14 ng/mL olması klasik metastatik HCC tablosu ile tam uyum göstermemekteydi. Bu nedenle ayırıcı tanıda hematolojik maligniteler de göz önünde bulundurulmuş ve doku tanısına gidilmiştir.

Sternal kitleden alınan biyopsinin ekstramedüller plazmositom ile uyumlu bulunması ve kemik iliği biyopsisinde %30 oranında lambda monoklonal plazma hücre infiltrasyonunun gösterilmesi, yaygın kemik lezyonlarının multiple miyeloma bağlı olduğunu kesin olarak ortaya koymuştur. Diğer taraftan karaciğer tru-cut biyopsisinde iyi diferansiye hepatoselüler karsinom saptanması, karaciğer lezyonlarının ikinci bir primer malignite olduğunu doğrulamıştır. Böylece olgu, metastatik tek bir maligniteden ziyade senkron primer multiple miyelom ve hepatoselüler karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Multiple miyelom ile solid organ malignitelerinin birlikteliği nadir değildir; ancak hepatoselüler karsinom ile eş zamanlı görülmesi son derece seyrektir. Bildirilen olguların önemli bir kısmında tanılardan biri yalnızca radyolojik bulgular veya klinik şüpheye dayanmakta, histopatolojik doğrulama her iki tümör için de sağlanamamaktadır. Bu olguda ise kemik iliği, ekstramedüller lezyon ve karaciğer lezyonunun ayrı ayrı biyopsi ile doğrulanmış olması, olgunun bilimsel değerini belirgin şekilde artırmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, histopatolojik olarak doğrulanmış senkron MM ve HCC olgularının sayısı oldukça sınırlıdır.

Bu olgu aynı zamanda ileri yaşta, kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan ve yaygın kemik lezyonları ile başvuran hastalarda tüm iskelet sisteminin metastatik HCC olarak değerlendirilmemesi gerektiğini de göstermektedir. Özellikle osteolitik lezyonların baskın olduğu, AFP düzeyinin beklenenden düşük bulunduğu veya kemik tutulumunun HCC'nin tipik metastatik paterninden farklı olduğu hastalarda multiple miyelom mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Benzer şekilde HCC tanısı bulunan hastalarda gelişen tüm kemik lezyonlarının metastaz olarak kabul edilmesi, eşlik eden tedavi edilebilir hematolojik malignitelerin gözden kaçmasına neden olabilir.

Senkron malignitelerde tedavi yaklaşımı oldukça karmaşıktır ve standart bir algoritma bulunmamaktadır. Tedavi planı oluşturulurken her iki tümörün biyolojik davranışı, evresi, semptom yükü, beklenen prognozu, organ fonksiyonları, performans durumu ve uygulanacak tedaviler arasındaki olası ilaç etkileşimleri birlikte değerlendirilmelidir. Öncelik, hastanın yaşam kalitesini en fazla etkileyen ve kısa dönemde mortalite riski oluşturan hastalığın kontrol altına alınmasına verilmelidir.

Bu olguda karaciğerde Child-Pugh A fonksiyonel rezervi korunan, iki sınırlı HCC odağı bulunması nedeniyle multidisipliner konsey kararıyla lokorejyonel tedavi olarak transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) uygulanmıştır. Bununla birlikte hastanın yaygın osteolitik kemik lezyonları, ekstramedüller plazmositomu ve belirgin kemik ağrıları nedeniyle semptomatik ve organ hasarı oluşturan hastalık multiple miyelom olarak değerlendirilmiş, bu nedenle sistemik tedavide öncelik miyelom tedavisine verilmiştir. İleri yaşı ve eşlik eden komorbiditeleri göz önünde bulundurularak bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan (VCD) oluşan tedavi rejimi tercih edilmiştir.

İki kür VCD tedavisi sonrasında hastada tama yakın hematolojik yanıt elde edilmiş, yaygın kemik ağrılarında belirgin gerileme sağlanmış ve performans durumu anlamlı ölçüde düzelmiştir. Dikkat çekici olarak kontrol dinamik karaciğer MRG incelemesinde HCC lezyonlarının kontrastlanma paterninde de belirgin azalma izlenmiştir. Bu bulgunun VCD tedavisinin HCC üzerine doğrudan antitümör etkisini gösterdiği şeklinde yorumlanması mümkün değildir. Daha olası açıklamalar arasında TACE sonrası beklenen tedavi yanıtı, tümör vaskülaritesindeki değişiklikler veya sistemik inflamatuvar yükün azalmasına bağlı sekonder radyolojik değişiklikler yer almaktadır. Bununla birlikte bu gözlem, senkron malignitelerde uygulanan farklı tedavilerin radyolojik değerlendirilmesinde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu olgu, kronik hepatit B enfeksiyonu zemininde gelişen HCC varlığının yaygın kemik lezyonlarını tek başına açıklamaması gerektiğini ve özellikle atipik radyolojik özellikler bulunan hastalarda histopatolojik doğrulamanın vazgeçilmez olduğunu ortaya koymaktadır. Senkron primer multiple miyelom ve hepatoselüler karsinom birlikteliği son derece nadir görülmekte olup, doğru tanıya ulaşılabilmesi ancak multidisipliner yaklaşım ve doku tanısının sağlanması ile mümkündür. Bu olgu, senkron malignitelerde biyopsi temelli tanısal yaklaşımın ve bireyselleştirilmiş tedavi planlamasının önemini vurgulayan nadir ve öğretici bir örnek niteliğindedir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple miyelom,Hepatoselüler karsinom,Senkron malignite

**Kaynaklar**

1. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68:723-750
2. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e418-e423.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.



**P-151** **Referans Numarası: 591**

## HEPATİK EKSTRAMEDÜLLER TUTULUMLU AGRESİF SEYİRLİ BİR MULTİPLE MYELOMA OLGU SUNUMU

**Melis Mammacıoğlu[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1]**

*[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Ekstramedüller hastalık (EMH), multipl miyelomun (MM) kemik iliği mikroçevresinden bağımsız olarak yumuşak doku ve organlarda proliferasyon göstermesiyle karakterize, agresif klinik seyir ve kötü prognozla ilişkili bir formudur.(1)Hepatik tutulum nadir görülmekte; diffüz infiltrasyon veya nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilmekte ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalarda dahi görülebilmektedir. (2-5) Bu olguda, tanı anında yaygın ekstramedüller ve biyopsi ile doğrulanmış hepatik tutulumu bulunan, fulminan seyir gösteren bir MM hastasının sunulması amaçlandı.

**Olgu:** Altmış beş yaşında erkek hasta ellerde ve ayaklarda uyuşma, yaygın vücut ağrısı ve özellikle sağ dizde belirgin ağrı yakınmalarıyla başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9,8 g/dL, trombosit 132.000/µL, kreatinin 2,2 mg/dL, kalsiyum 12,2 mg/dL, albümin 3,8 g/dL ve LDH 329 U/L saptandı. AST, ALT ve total bilirubin normal sınırlardaydı. Serum immünfiksasyonunda IgG-lambda monoklonal gamopati, serum protein elektroforezinde 2,12 g/dL M-spike saptandı. Serum serbest kappa/lambda hafif zincir düzeyleri sırasıyla 9,8/328 olarak ölçüldü ve 24 saatlik idrar immünfiksasyonunda lambda monoklonal bant izlendi.

Periferik yaymada %5 plazma hücresi görülürken, kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometrik incelemesinde %90 oranında lambda monoklonal plazma hücre infiltrasyonu saptandı. β2-mikroglobulin düzeyi 12 mg/L olup FISH ve konvansiyonel sitogenetik incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Hasta R-ISS evre III multipl miyelom olarak değerlendirildi.

PET/BT'de aksiyel ve appendiküler iskelet sistemi ile kemik iliğinde yaygın yoğun metabolik aktivite artışı ve litik lezyonlar, splenomegali ve intraabdominal lenfadenopatiler izlendi. Sağ diz bölgesindeki kemik lezyonunun komşu yumuşak dokuya uzanım gösterdiği ve karaciğer parankiminde ekstramedüller tutulum açısından şüpheli çok sayıda lezyon bulunduğu görüldü. Ultrasonografide karaciğer parankiminde en büyüğü 13 mm olan çok sayıda lezyon saptandı. Eşlik eden lenfoproliferatif hastalığın dışlanması ve ekstramedüller tutulumun doğrulanması amacıyla karaciğer ve sağ diz yumuşak doku lezyonlarından biyopsi alındı.

Hastaya bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCD) tedavisi başlandı ve bir kür tedavi uygulandı. Ancak hastalık hızla progrese oldu; tümör lizis sendromunu takiben multiorgan yetmezliği gelişti ve hasta tanıdan yaklaşık üç hafta sonra kaybedildi. Sağ diz yumuşak doku biyopsisi plazma hücreli neoplazi ile uyumlu bulunurken, karaciğer biyopsisinde lambda monotipisi gösteren plazma hücreli neoplazm saptandı. Böylece yaygın ekstramedüller ve hepatik miyelom tutulumu histopatolojik olarak doğrulandı.

**Tartışma:** Multipl miyelomda klinik olarak belirgin hepatik tutulum nadir olup, diffüz plazma hücre infiltrasyonu veya nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. (2-5) Perez-Soler ve arkadaşlarının 128 multipl miyelom hastasını değerlendirdiği seride karaciğer histolojisi bulunan 21 hastanın 10'unda diffüz plazma hücre infiltrasyonu saptanmış; buna karşın hepatik infiltrasyonun klinik bulgularının sıklıkla sınırlı olduğu bildirilmiştir.(2)

Talamo ve arkadaşlarının biyopsi ile doğrulanmış gastrointestinal tutulumlu 24 hastalık serisinde ise karaciğer 11 hasta ile en sık tutulan organ olmuş; gastrointestinal tutulum yüksek LDH, plasmablastik morfoloji, olumsuz sitogenetik özellikler ve kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur. (3)

Hepatik miyelom tutulumunda karaciğer fonksiyon testlerinin normal olabileceği ve bu nedenle görüntüleme bulgularının histopatolojik doğrulanmasında önem taşıdığı bildirilmektedir. Singh ve arkadaşlarının bildirdiği hepatik ekstramedüller miyelom olgusunda, normal karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerine rağmen PET/BT'de çok sayıda hepatik lezyon saptanmış ve biyopsi ile klonal plazma hücre infiltrasyonu doğrulanmıştır. (4) Benzer şekilde bizim olgumuzda da başlangıç AST, ALT ve bilirubin değerleri normal olmasına rağmen görüntülemede çok sayıda hepatik lezyon saptanmış ve karaciğer biyopsisinde lambda monotipisi gösteren plazma hücreli neoplazm ortaya konmuştur.

Olgumuzun dikkat çekici diğer özelliği, ekstramedüller tutulumun hastalığın relaps döneminde değil, ilk tanı sırasında mevcut olması ve son derece hızlı klinik seyir göstermesidir. Hastamız R-ISS evre III olup kemik iliğinde %90 klonal plazma hücresi ve periferik kanda %5 plazma hücresi bulunmasına karşın FISH ve konvansiyonel sitogenetik incelemelerinde yüksek riskli bir anomali saptanmamıştır. Buna rağmen yaygın ekstramedüller hastalık, biyopsi ile doğrulanmış hepatik tutulum ve yumuşak doku tutulumu ile seyreden hastalık, bir kür VCD tedavisine rağmen hızla progrese olmuş; tümör lizis sendromu ve multiorgan yetmezliği gelişen hasta tanıdan yaklaşık üç hafta sonra kaybedilmiştir.

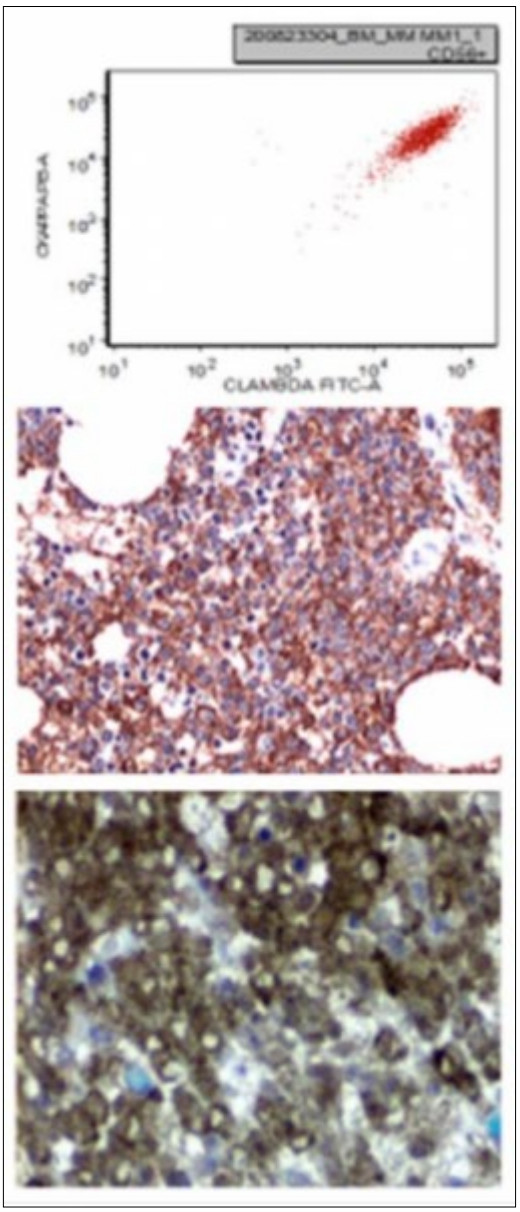
Bu fulminan seyir, ekstramedüller hastalığın bilinen sitogenetik risk özellikleri saptanmasa dahi olumsuz klinik seyir gösterebileceğini düşündürmektedir. Güncel literatürde ekstramedüller hastalığın yüksek riskli biyolojik özellikler, artmış proliferasyon, tedavi direnci ve multipl miyelomun diğer formlarına kıyasla daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. (1)

**Sonuç:** Multipl miyelomda hepatik ekstramedüller tutulum nadir ancak agresif hastalığın önemli bir göstergesidir. Normal karaciğer fonksiyon testleri hepatik tutulumu dışlamamalı; özellikle görüntülemede şüpheli hepatik lezyonların bulunduğu agresif seyirli olgularda histopatolojik doğrulama düşünülmelidir. Olgumuz, bilinen yüksek riskli sitogenetik anormallikler saptanmasa dahi yaygın ekstramedüller ve hepatik tutulumun fulminan klinik seyir gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

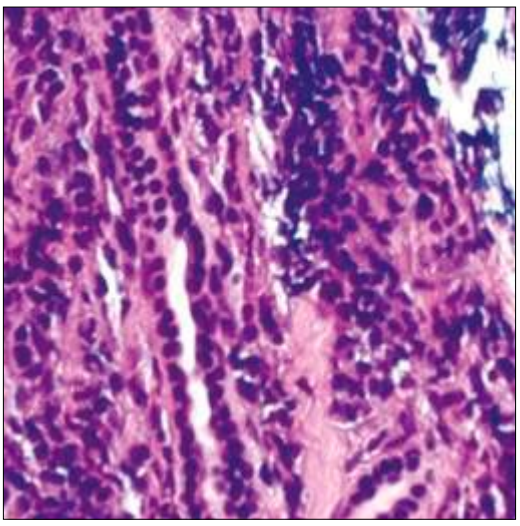
**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, ekstramedüller hastalık, hepatik tutulum, plazma hücreli neoplazi

**Kaynaklar**

1. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review Joan Bladé Laura Rosiñol 1 Meral Beksac 2 , Jo Caers 3, Artur Jurczyszyn 4, Marie von Lilienfeld-Toal 1, Saad Z. Usmani8, Elena Zamagni9
2. 1985 Sep;20(1):25-9. doi: 10.1002/ajh.2830200105. Liver involvement in multiple myeloma R Perez-Soler, R Esteban, E Allende, C Tornos Salomo, A Julia, J Guardia
3. Clinical and biological features of multiple myeloma involving the gastrointestinal system Giampaolo Talamo Federica Cavallo Maurizio Zangari
4. Extramedullary Multiple Myeloma with Hepatic Involvement 1 1 1 Manpreet Singh , Harkirat Singh , Phison Pham , Bisharah Rizvi , Ravi Rao
5. Asymptomatic Multiple Myeloma Presenting as a Nodular Hepatic Lesion: A Case Report and Review of the Literature Hans Huang, MD,1, Fateh Bazerbachi, MD,1, Hector Mesa, MD,2 Pankaj Gupta, MD3
6. World J Gastroenterol. 2009 Apr 28;15(16):2038–2040. doi: 10.3748/wjg.15.2038
7. Int J Clin Exp Pathol. 2018 Sep 1;11(9):4718–4723.




**Fotoğraf 2.** Lambda monoklonal flow sitometri analizi ve patoloji örnekleri (7)



**Fotoğraf 1.** Karaciğer biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu (6)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-152** **Referans Numarası: 619**

## YENİ TANI MULTİPLE MİYELOMDA ISA-VRD SONRASI FATAL TÜMÖR LİZİS SENDROMU: AGRESİF BİYOLOJİ BİR UYARI MI?

**Enes Öztop[2], Serhat Çelik[1], Meltem Kurt Yüksel[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Giriş:** Tümör lizis sendromu (TLS), malign hücrelerin spontan veya antineoplastik tedavi sonrasında hızlı yıkımı sonucunda açığa çıkan hücre içi içeriklerin dolaşıma geçmesiyle ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden metabolik bir acildir. Hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi ile karakterize bu tablo akut böbrek hasarı, kardiyak aritmi, nöbet ve ani ölümle sonuçlanabilmektedir. TLS en sık yüksek proliferasyon hızına ve yüksek tümör yüküne sahip akut lösemiler ile agresif lenfomalarda görülmektedir. 1 2 Buna karşın multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin görece düşük proliferatif aktivitesi nedeniyle TLS açısından düşük riskli maligniteler arasında değerlendirilmekle birlikte, bazı sitogenetik/moleküler anormalliklerin ve agresif biyolojik özelliklerin varlığında TLS riskinin artabileceği bildirilmektedir.3

CD38'i hedefleyen monoklonal bir antikor olan isatuximabın bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyonu (Isa-VRd), faz III GMMG-HD7 ve IMROZ çalışmalarında yeni tanı MM'de derin yanıtlar ve yüksek MRD negatifliği sağlayan bir başlangıç tedavisi olarak gösterilmiştir.[4] Isatuximab, Fc-bağımlı immün efektör mekanizmaların yanı sıra belirli koşullarda doğrudan tümör hücre ölümünü de indükleyebilmektedir.[5 6]

Anti-CD38 monoklonal antikorlarla ilişkili TLS bildirimleri farmakovijilans verilerinde tanımlanmış olmakla birlikte, isatuximab içeren kombinasyon tedavileri sonrasında gelişen ağır TLS'nin klinik olarak bildirildiği olgular FAERS verilerine göre oldukça sınırlıdır.[7] Burada, yaygın hastalık yükü, yaklaşık %90 Ki-67 proliferasyon indeksi ve yüksek riskli sitogenetik özelliklerle seyreden yeni tanı MM hastasında Isa-VRd tedavisini takiben gelişen ağır ve fatal TLS olgusunu sunuyoruz. Bu olgu ile, MM geleneksel olarak TLS açısından düşük riskli kabul edilse dahi, klinik ve biyolojik olarak yüksek riskli hastalarda Isa-VRd başlanırken bireyselleştirilmiş TLS risk değerlendirmesi ve yakın metabolik izlemin önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

**Olgu:** 49 yaşında, kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan erkek hasta, üç aydır devam eden halsizlik ve bel ağrısı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Bel ağrısı nedeniyle yapılan incelemelerde torakal vertebra düzeyinde kitle saptandı. Lezyondan alınan biyopsi plazma hücreli neoplazi ile uyumlu bulundu. PET/BT'de bilateral humeruslarda, kostalarda, sternumda, vertebral kolonda, iliak kemiklerde ve femurlarda çok sayıda metabolik aktif lezyon izlendi. Ayrıca T8-T9 ve T12 düzeylerinde göğüs duvarına uzanan litik kitle lezyonları saptandı. Bulgular yaygın ve yüksek tümör yüküne sahip plazma hücreli neoplazi ile uyumluydu.Serum protein elektroforezinde gama globulin %6,0 ile düşük bulundu. Serum immünfiksasyon elektroforezinde paraprotein saptanmadı. IgG 3,65 g/L, IgA 0,47 g/L ve IgM 0,35 g/L olup belirgin immünoparezi mevcuttu. Serum serbest kappa/lambda oranı normaldi (1,11) (Şekil 1).

Kemik iliği aspirasyonunun akım sitometrik incelemesinde çekirdekli hücrelerin yaklaşık %47'sini atipik plazma hücrelerinin oluşturduğu görüldü. Hücrelerde CD38, CD138 ve CD56 ekspresyonu mevcuttu ve bulgular multipl miyelom ile uyumluydu.

Konvansiyonel karyotip analizinde değerlendirilen 20 metafazın 19'unda çok sayıda sayısal ve yapısal anomali içeren hipodiploid klon saptandı; bir metafaz 46,XY idi. Bulgular kompleks karyotip ile uyumluydu. Karyotip 39~41,XY,dic(1;?),der(4)add(4)(p),-5,del(6)(q),der(6)add(6)(p),del(7)(q),-11,-12,der(12)add(12)(q),-13,der(14)t(11;14)(q13;q32)x2,-16,del(17)(p),-18,der(18)add(18)(q),?i(21)(q),-22,+~3mar,inc[cp19]/46,XY[1] olarak raporlandı.

Kemik iliği FISH analizinde klonal sitogenetik anomaliler izlendi. İncelenen 200 interfaz çekirdeğinin 197'sinde 1p delesyonu (%98,5), 196'sında IGH yeniden düzenlenmesi (%98), 198'inde t(11;14)/CCND1::IGH translokasyonu (%99), 188'inde MYC yeniden düzenlenmesi (%94), 193'ünde 13q delesyonu (%96,5) ve 187'sinde 17p/TP53 delesyonu (%93,5) saptandı. Yüksek klonal yükte del(17p)/TP53, del(1p) ve MYC yeniden düzenlenmesinin birlikteliği biyolojik olarak agresif bir hastalık profiline işaret etmekteydi.

Kemik iliği biyopsisinde normal hematopoezi büyük ölçüde ortadan kaldıran diffüz atipik plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi %90 idi. Olgu, agresif özellikler taşıyan, yüksek proliferasyonlu non-sekretuvar multipl miyelom olarak raporlandı. Torakal kitle biyopsisinde de kappa monotipik plazma hücreli tümöral gelişim saptandı ve kemik iliği bulgularıyla uyumlu bulundu.

Tedavi öncesinde kreatinin 0,72 mg/dL, eGFR 109 mL/dk, ürik asit 3,7 mg/dL, potasyum 3,6 mmol/L, LDH 605 U/L, β2-mikroglobulin 3,85 mg/L, albümin 2,98 g/dL, düzeltilmiş kalsiyum 8,8 mg/dL, hemoglobin 12,3 g/dL ve trombosit sayısı $108\times10^9$/L idi. Hastaya isatuximab, bortezomib, lenalidomid ve deksametazondan oluşan Isa-VRd indüksiyon tedavisi başlandı.

Tedavinin 15. gününde akut böbrek hasarı ve eşlik eden metabolik bozukluklar gelişti. Kreatinin 2,86 mg/dL'ye yükselirken eGFR 25 mL/dk'ya düştü; fosfor 10,30 mg/dL, potasyum 5,7 mmol/L, ürik asit 8,1 mg/dL ve kalsiyum 7,8 mg/dL olarak ölçüldü. Hasta Cairo-Bishop kriterlerine göre klinik tümör lizis sendromu olarak değerlendirildi. Rasburikaz ve agresif hidrasyon başlandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve metabolik düzensizliklerin devam etmesi üzerine renal replasman tedavisi gerekti ve TLS'nin 1. ve 14. günlerinde hemodiyaliz uygulandı. Hasta 16. günde yoğun bakım ünitesine yatırılarak entübe edildi ve mekanik ventilasyon desteğine alındı. Yoğun bakım izleminin 20. gününde, tanıdan itibaren 35. günde, çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölüm gerçekleşti(Şekil 2).

**Tartışma:** MM, diğer hematolojik malignitelerle kıyaslandığında TLS için düşük riskli kabul edilmektedir. Bununla birlikte, yeni antimiyelom tedavilerinin giderek daha hızlı yanıtlar sağlamasıyla birlikte, yüksek hastalık yükü ve agresif biyolojik özellikler taşıyan hastalarda TLS gelişebileceğine ilişkin bildirimler artmaktadır. Bortezomib içeren tedaviler bu açıdan özellikle dikkat çekicidir. Retrospektif serilerde, bortezomib içeren rejimlerle TLS sıklığının diğer antimiyelom tedavilere kıyasla daha yüksek olabileceği; özellikle ileri evre hastalık, yüksek başlangıç ürik asit veya kreatinin düzeyleri ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda riskin arttığı bildirilmiştir.8

Olgumuz, MM'de TLS riskinin yalnızca malignitenin genel risk sınıflamasına göre değil, hastaya özgü tümör yükü ve hastalığın biyolojik özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Hastada yaygın kemik hastalığı yükünün yanı sıra, kemik iliğinde yoğun plazma hücre infiltrasyonu ve yaklaşık %90 Ki-67 proliferasyon indeksi bulunması yüksek proliferatif aktiviteye işaret etmekteydi. Buna ek olarak, FISH analizinde sitogenetik anomalilerin tümör klonunun büyük bölümünde saptanmış olması dikkat çekiciydi. Del(1p) %98,5, del(17p)/TP53 %93,5 ve MYC yeniden düzenlenmesi %94 oranında mevcuttu. Del(17p)/TP53 başta olmak üzere bu yüksek riskli sitogenetik ve moleküler özelliklerin yüksek klonal yükte birlikteliği, olgunun belirgin agresif bir biyolojik profile sahip olduğunu desteklemektedir.[9] Bu nedenle TLS'nin sadece uygulanan tedaviye değil, tedavi öncesinde mevcut olan yüksek tümör yükü ve hızlı sitoredüksiyona yatkın hastalık biyolojisine de bağlı olduğu düşünülmelidir.

Nakle uygun yeni tanı hastaların değerlendirildiği faz III GMMG-HD7 çalışmasında Isa-VRd ile MRD negatifliği VRd'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve güncellenmiş analizde Isa-VRd indüksiyonunun progresyon veya ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (HR 0,70). Benzer şekilde, IMROZ çalışmasında Isa-VRd ile 60 aylık progresyonsuz sağkalım %63,2 iken VRd ile %45,2 bulunmuş; tam yanıt ve MRD negatifliği oranları da Isa-VRd lehine anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır[4-6]

Bu antimiyelom etkinliğe isatuximabın etki mekanizması da katkıda bulunmaktadır. Isatuximab, CD38'i hedefleyerek antikor bağımlı hücresel sitotoksisite ve fagositoz gibi immün aracılı mekanizmaların yanı sıra, doğrudan tümör hücre ölümünü de indükleyebilmektedir. Preklinik çalışmalarda bu doğrudan etkinin apoptotik ve lizozomal hücre ölümü mekanizmalarını içerdiği gösterilmiştir.[5] Bu nedenle, yüksek proliferatif aktiviteye sahip geniş bir tümör kitlesinde isatuximabın diğer Isa-VRd bileşenleriyle birlikte oluşturduğu güçlü etkinlik hızlı sitoredüksiyona katkıda bulunmuş olabilir.

FAERS verilerindeki farmakovijilans analizinde isatuximab için TLS açısından bir güvenlilik sinyali saptanmıştır.[7] Farmakovijilans verilerindeki bu sinyalin, yüksek tümör yükü ve agresif hastalık biyolojisine sahip olgumuzda fatal TLS gelişimiyle örtüşmesi klinik açıdan dikkat çekicidir.

TLS'nin Isa-VRd tedavisinin 15. gününde ortaya çıkması da dikkat çekicidir. Isatuximab ile ilişkili TLS bildirimlerini değerlendiren farmakovijilans çalışmasında olay başlangıcının ortanca yaklaşık 14,5 gün olarak bildirilmiş olması bu açıdan önemlidir.[7] Bu benzerlik nedensellik kanıtı olarak

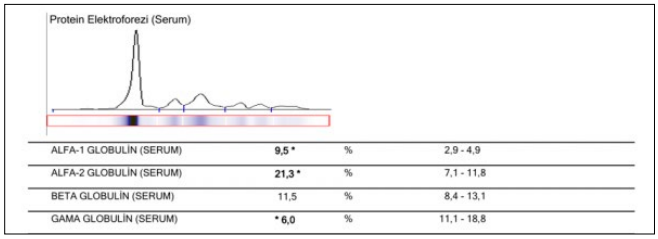
yorumlanmamalıdır; ancak isatuximab içeren tedaviler sonrasında TLS açısından izlemin yalnızca tedavinin ilk birkaç günüyle sınırlandırılmaması gerekebileceğini düşündüren önemli bir gözlemdir.

**Sonuç:** Isa-VRd, yeni tanı MM'de derin yanıt sağlayan etkili bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, MM genel olarak TLS açısından düşük riskli bir malignite olarak kabul edilse de, yüksek tümör yükü, belirgin proliferatif aktivite ve yüksek riskli sitogenetik/biyolojik özelliklerin bir arada bulunduğu hastalarda güçlü tedaviye bağlı hızlı sitoredüksiyon ağır, hatta fatal TLS gelişimine yol açabilir. Olgumuz, Isa-VRd başlanması planlanan bu hasta grubunda TLS riskinin yalnızca malignitenin geleneksel risk sınıflamasına göre değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde bireyselleştirilmiş TLS risk değerlendirmesi yapılması, uygun hastalarda profilaktik önlemlerin alınması ve özellikle tedavinin erken döneminde yakın klinik ve laboratuvar izlenmesi düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, tümör lizis sendromu, isatuximab, Isa-VRd, yüksek riskli sitogenetik

**Kaynaklar**

1. Williams SM, Killeen AA. Tumor lysis syndrome. Archives of pathology & laboratory medicine 2019;143(3):386–93.
2. Howard SC, Pui C-H, Ribeiro RC. Tumor lysis syndrome. Renal disease in cancer patients 2014:39–64.
3. Sezer O, Vesole DH, Singhal S, et al. Bortezomib-induced tumor lysis syndrome in multiple myeloma. Clinical Lymphoma and Myeloma 2006;7(3):233–35.
4. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, et al. Isatuximab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: final part 1 analysis of the GMMG-HD7 trial. Journal of clinical oncology 2025;43(11):1279–88.
5. Zhu C, Song Z, Wang A, et al. Isatuximab acts through Fc-dependent, independent, and direct pathways to kill multiple myeloma cells. Frontiers in immunology 2020;11:1771.
6. Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu XP, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2024;391(17):1597–609.
7. Xia S, Gong H, Zhao Y, et al. Tumor lysis syndrome associated with monoclonal antibodies in patients with multiple myeloma: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2023;114(1):211–19.
8. Kondo M, Hotta Y, Yamauchi K, et al. Bortezomib administration is a risk factor associated with the development of tumor lysis syndrome in male patients with multiple myeloma: a retrospective study. BMC cancer 2020;20(1):1117.
9. D'agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. Journal of clinical oncology 2022;40(29):3406–18.




**Şekil 1.** Serum protein elektroforezinde hipogamaglobulinemi ile uyumlu azalmış gama globulin fraksiyonu.




**Şekil 2.** Hastanın tanı sonrası klinik seyrini; Isa-VRd indüksiyon tedavisi, klinik tümör lizis sendromu ve akut böbrek hasarı gelişimi, hemodiyaliz gereksinimi, yoğun bakım yatışı ve eksitus sürecini gösteren zaman çizelgesi.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-153** **Referans Numarası: 236**

## ATİPİK OLDUĞU KADAR DİRENÇLİ DE OLAN BİR NÜKS TTP OLGUSU

**Yaşar Aslan[1], Seher Yılmaz[1], Kemal Aygün[1], Hatice Demet Kiper Ünal[1], Tuğba Çetintepe[1], Eray Arslan[1], Alev Garip Acar[1], İnci Alacacıoğlu[1], Şerife Solmaz[1]**

*[1]İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 40 yaşındaki erkek hasta hastanemiz acil servisine alt ekstremitelerde purpurik döküntüler, ateş ve bel ağrısı şikayetleriyle başvurmuş. Tetkiklerinde akut böbrek hasarı, indirekt hiperbilirubinemi ve trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza refere edilen hastanın yapılan periferik kan yaymasında yaklaşık %5-6 fragmante eritrosit görülmesi üzerine TTP (Trombotik Trombositopenik Purpura) ön tanısı düşüldü. İvedilikle hastaya 1 mg/kg/gün olacak şekilde Metilprednizolon ve plazmaferez tedavisi başlandı, tedavi öncesinde dış laboratuvarda çalışılmak üzere ADAMTS-13 testi için numune gönderildi. Plazmaferez tedavisi sonrasında kliniğimizde boş yer olmaması sebebiyle dış merkez hematoloji kliniğine sevki sağlandı.

Dış merkezde takiplerinde hastaya 10 seans yatarak ve 4 seans ayaktan olmak üzere toplam 14 seans plazmaferez tedavisi ile birlikte 4 hafta boyunca haftalık Rituximab uygulanmış. Böbrek fonksiyon testleri düzelen, hemoliz markerları ve trombositopenisi gerileyen hasta taburcu edilmiş ancak daha sonra düzenli kontrollerine gitmemiş.

Yaklaşık 2 yıl sonra hastanemiz gastroenteroloji kliniğine kolanjit şüphesi ile interne edilen hasta trombositopeni nedenli tarafımıza refere edildi ve yapılan periferik kan yaymasında %3-4 fragmante eritrosit görülen hasta nüks TTP ön tanısıyla kliniğimize devir alındı ve plazmaferez ile eş zamanlı Rituximab ve steroid tedavisi başlandı. Hastanın nörolojik semptomlarının olmaması, böbrek fonksiyon testlerinin ve bilirubin değerlerinin tamamen normal olması ilginçti. Yapılan tetkiklerinde ADAMTS-13 enzim aktivitesi <0.2 olarak sonuçlandı. Toplamda 4 kür Rituximab, eş zamanlı değişen dozlarda steroid tedavisi ve 26 günde toplam 16 seans plazmaferez desteği aldı. Bu süreçte hiç böbrek fonksiyon testlerinde bozulma yaşanmadı, bilirubin seviyeleri 1 mg/dL üzerine çıkmadı ve nörolojik semptom gelişmedi. Ancak tüm bu tedavilere rağmen LDH seviyeleri hep 200-500 U/L arasında değişen değerlerde seyretti, trombosit sayısı ise değişken olmakla birlikte plazmafereze ara verilen günlerde genelde <150.$10^9$/L olarak görüldü.

ADAMTS-13 antijen ve inhibitör seviyeleri de takip eden süreçte sonuçlanan hastada kazanılmış TTP tanısı doğrulandı. TTP ile tam uyumlu klinik sergilemeyen ve tedaviye oldukça dirençli olan bu vakada ek patolojilerin ekartasyonu için tüm vücut görüntüleme ve kemik iliği biyopsisi de yapıldı ve ek bir patolojiye rastlanmadı.

Nitekim tekrarlayan plazmaferez seansları ve muhtemelen Rituximab tedavisinin etkisinin geç ortaya çıkışıyla birlikte hastanın fragmante eritrosit sayısı tekrarlayan periferik kan yaymalarında %1'in altında görüldü, trombosit sayısı spontan 150.$10^9$/L'nin üzerinde seyretti ve LDH değeri normale döndü. Bunun üzerine hasta yakın poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde de şu ana kadar benzer iyilik seviyesinde seyretti.

Klinik olarak tipik bir TTP olarak prezente olmayan ancak son derece dirençli olan bir TTP vakasını sizlere sunmak istedik. "Hastalık yoktur, hasta vardır." diyerek her patolojik durumun her hastada benzer şekilde ortaya çıkmayabileceği ve klinik şüphenin önemini bu vaka üzerinde vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura,

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-154** **Referans Numarası: 23**

## PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İMATİNİB İLE İLİŞKİLİ POLİNÖROPATİ: VİNCRİSTİNE NÖROTOKSİSİTESİ İLE KARIŞABİLEN NADİR BİR Olgu: Kübra

**Yazar1**

[1]*Dicle Üniversitesi*

**Özet:** Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedaviye entegrasyonu ile prognozu belirgin şekilde iyileşmiş bir hastalıktır. Bununla birlikte, bu ajanlara bağlı nadir advers etkiler klinik yönetimi zorlaştırabilmektedir. Bu olguda, 49 yaşında kadın hastada Hyper-CVAD A protokolü sırasında vincristin uygulanmasına rağmen başlangıçta nöropati gözlenmezken, Imatinib başlanmasını takiben progresif distal simetrik polinöropati gelişmiştir. Elektromiyografide polinöropati saptanmıştır. İmatinib dozunun azaltılması ile semptomlarda kısmi düzelme, ilacın kesilmesi sonrası ise belirgin gerileme gözlenmiştir. Ardından dasatinib tedavisi ile hasta tam remisyona girerek allojenik hematopoietik kök hücre nakline ulaştırılmıştır. Bu olgu, Ph+ ALL tedavisinde gelişen nöropatinin yalnızca vincristine toksisitesine bağlanmaması gerektiğini ve imatinibin nadir de olsa periferik nöropatiye yol açabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Philadelphia kromozomu; akut lenfoblastik lösemi; imatinib; polinöropati; vincristine

**Giriş:** Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), erişkin ALL olgularının yaklaşık %20–30'unu oluşturmakta olup BCR-ABL füzyon geni ile karakterizedir [1]. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedaviye entegrasyonu ile bu hasta grubunda sağkalım oranları anlamlı şekilde artmıştır [2]. Imatinib, BCR-ABL tirozin kinazını hedefleyen ilk ajan olup standart tedavi rejimlerinin temel bileşenlerinden biridir [3]. Öte yandan, vincristin ALL tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajan olup periferik nöropati en sık görülen doz sınırlayıcı toksisitesidir [4]. Klinik pratikte gelişen nöropatilerin çoğu vincristine atfedilmekle birlikte, son yıllarda TKİ'lere bağlı nörolojik yan etkiler de nadir olarak bildirilmektedir [5–7]. Bu durum, özellikle kombinasyon tedavisi alan hastalarda nöropatinin etiyolojisinin belirlenmesini güçleştirmektedir.

Bu yazıda, vincristin uygulanmasına rağmen başlangıçta nöropati gelişmeyen, ancak imatinib başlanmasını takiben progresif polinöropati gelişen bir Ph+ ALL olgusu sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Kırk dokuz yaşında kadın hasta halsizlik ve sitopeni bulguları ile başvurdu. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemesinde blast oranı %80 olarak saptandı ve akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. Moleküler analizde BCR-ABL minör (p190) pozitifliği tespit edildi.

Hasta Hyper-CVAD A protokolü ile tedaviye başlandı. Tedavi sürecinde vincristin uygulanmasına rağmen başlangıçta nöropatik şikayet gelişmedi. Tedavinin yaklaşık 15. gününde Philadelphia kromozomu pozitifliğinin doğrulanması üzerine hastaya 600 mg/gün dozunda imatinib başlandı. Takiben hastada el ve ayaklarda progresif parestezi, uyuşma ve duyu kusuru gelişti. Başlangıçta bu tablo vincristin ilişkili nörotoksisite olarak değerlendirildi ve doz modifikasyonu planlandı. Ancak semptomların zamanla artış göstermesi üzerine elektromiyografi yapıldı ve distal simetrik polinöropati saptandı.

Semptomların imatinib başlanmasını takiben ortaya çıkması nedeniyle imatinib dozu 600 mg'dan 400 mg'a düşürüldü. Bu müdahale sonrası semptomlarda kısmi iyileşme gözlenmekle birlikte tam düzelme sağlanamadı. Bunun üzerine imatinib tedavisi tamamen kesildi. İmatinibin kesilmesini takiben hastanın nöropatik şikayetlerinde belirgin gerileme izlendi. Ardından dasatinib tedavisi başlandı. Hasta minimal rezidüel nöropati ile tedaviyi tolere etti.İki kür kemoterapi sonrası hasta tam remisyona girdi ve allojenik hematopoietik kök hücre nakline başarıyla ulaştırıldı.

**Tartışma:** Bu olgu, Ph+ ALL tedavisinde gelişen periferik nöropatinin etiyolojisinin çok yönlü değerlendirilmesi gerektiğini ve klasik olarak vincristin atfedilen nörotoksisite yaklaşımının her zaman yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Vincristin ilişkili periferik nöropati, mikrotübül polimerizasyonunun inhibisyonu sonucu aksonal transport bozukluğu ile gelişen, genellikle kümülatif dozla ilişkili distal simetrik sensörimotor nöropati şeklinde ortaya çıkan iyi tanımlanmış bir durumdur [4]. Bununla birlikte, bu olguda vincristin uygulanmasına rağmen başlangıçta nöropati gelişmemesi ve nöropatik semptomların daha sonra ortaya çıkması klasik vincristin nörotoksisite modeline uymamaktadır. Buna karşılık, nöropatik semptomların imatinib başlanmasını takiben ortaya çıkması, doz azaltımı ile kısmi düzelme göstermesi ve ilacın kesilmesi sonrası belirgin gerilemesi güçlü bir nedensellik ilişkisini desteklemektedir. Bu durum farmakovijilans açısından değerlendirildiğinde pozitif dechallenge ile uyumlu olup Naranjo advers ilaç reaksiyonu olasılık ölçeğine göre "olası (probable)" düzeyde bir ilişkiyi düşündürmektedir [8].

İmatinib genellikle iyi tolere edilen bir ajan olmakla birlikte literatürde nadir periferik nöropati vakaları bildirilmiştir [5,6]. Bu nöropatilerin çoğunun aksonal tipte olduğu ve progresif seyir gösterebildiği belirtilmektedir. Ayrıca, son yıllarda TKİ'lerin periferik sinir sistemi üzerine toksik etkileri giderek daha fazla raporlanmakta ve bu durum yeni nesil hedefe yönelik tedavilerin nörolojik güvenlilik profilinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir [7,9]. İmatinib ilişkili nöropatinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte birkaç olası mekanizma öne sürülmektedir. Bunlar arasında mitokondriyal disfonksiyon, aksonal transport bozukluğu ve off-target kinaz inhibisyonu yer almaktadır [6,9]. İmatinibin hücresel düzeyde mitokondriyal membran potansiyelini bozabileceği ve nöronal hücrelerde enerji metabolizmasını etkileyebileceği gösterilmiştir [6]. Ayrıca ABL kinazlarının aksonal gelişim ve nöromüsküler fonksiyon üzerindeki rolleri göz önüne alındığında, bu kinazların inhibisyonu periferik sinir fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir.

Bu olguda dikkat çekici bir diğer nokta, vincristin ve imatinib kombinasyonunun potansiyel olarak sinerjistik nörotoksik etki oluşturmuş olabileceğidir. Vincristin ile subklinik düzeyde oluşan aksonal hasarın imatinib ile klinik olarak belirgin hale gelmiş olması olasıdır. Bu tür kombinasyon etkileri literatürde yeterince çalışılmamış olup, bu açıdan olgumuz literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca, dasatinib tedavisinin minimal nörolojik yan etki ile tolere edilebilmesi, nörotoksisitenin TKİ sınıf etkisinden ziyade ilaç spesifik olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, tedavi yönetiminde alternatif TKİ kullanımının önemini vurgulamaktadır. Bu olgu, klinik pratikte gelişen nöropatik semptomların yalnızca vincristine atfedilmemesi gerektiğini, zamanlama, doz ilişkisi ve ilaç kesilmesine verilen yanıtın dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

**Sonuç:** Bu olgu, Ph+ ALL tedavisinde gelişen periferik nöropatinin ayırıcı tanısında imatinibin nadir de olsa rol oynayabileceğini göstermektedir. Klinik pratikte nöropatik semptomların dikkatli değerlendirilmesi, uygun tedavi modifikasyonu ile tedavi sürekliliğinin sağlanması ve hastaların küratif tedavilere ulaştırılması açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Philadelphia kromozomu; akut lenfoblastik lösemi; imatinib; polinöropati; vincristine

**Kaynaklar**

1. Moorman AV. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2012;97(12):1739–1742. doi:10.3324/haematol.2012.067991
2. Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2010;95(1):8–12. doi:10.3324/haematol.2009.014563
3. Druker BJ, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase. Nat Med. 1996;2(5):561–566. doi:10.1038/nm0596-561
4. Verstappen CC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Lancet Neurol. 2003;2(7):439–448. doi:10.1016/S1474-4422(03)00497-1
5. Briani C, et al. Peripheral nervous system toxicity of imatinib. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(3):208–210. doi:10.1111/j.1529-8027.2011.00347.x
6. Kavanagh S, et al. Peripheral neuropathy associated with imatinib therapy. Case report. PMID: 30210741
7. Park S, et al. Neurological adverse events of tyrosine kinase inhibitors. Pharmaceuticals. 2025;18:394
8. Naranjo CA, et al. A method for estimating adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–245. doi:10.1038/clpt.1981.154 9. Salem MY. Drug-induced peripheral neuropathy: newer agents. 2025 Review

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-155** **Referans Numarası: 328**

## MİYELOM YANITLI, HASTA DEĞİL: GASTROİNTESTİNAL TUTULUMLA ORTAYA ÇIKAN SİSTEMİK AL AMİLOİDOZ

**Rana Berru Özince[1], Arda Bayar[1], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Semih Özerol[1], İdil Pekpergel[1], Eyüp Can Alemdar[1], Elif Sakcı[1], Fatma Arıkan[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1]**

*[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** AL amiloidoz, monoklonal plazma hücre klonunun ürettiği immünoglobulin hafif zincirlerinin dokularda birikimi sonucu gelişen multisistemik bir hastalıktır. Multipl miyelom ile aynı klonal zemini paylaşır ve klinik olarak anlamlı AL amiloidozun multipl miyelom hastalarının yaklaşık %10-15'inde eşlik edebildiği bildirilmektedir [1,2]. Organ tutulumu heterojendir; makroglossi ve periorbital purpura gibi klasik bulgular her hastada görülmeyebilir. Kilo kaybı, iştahsızlık, erken doyma, bulantı-kusma, nöropatik yakınmalar ve açıklanamayan kardiyopulmoner bulgular ilk ipuçları olabilir [1,3]. Bu olguda, multipl miyelom tedavisine erken hematolojik yanıt alınmasına rağmen klinik kötüleşmenin sürmesi üzerine tanınan, nadir gastrointestinal sistem tutulumu ile seyreden sistemik AL amiloidoz olgusu sunulmuştur.

**Olgu:** 67 yaşında, bilinen kronik hastalığı olmayan erkek hasta bel ağrısı, kilo kaybı ve iştahsızlık ile başvurdu. Hemoglobin 8 g/dL, MCV 90 fL; kalsiyum 13 mg/dL, albümin 3,2 g/dL idi ve renal fonksiyonları korunmuştu. Serum serbest kappa 2040 mg/L, lambda 25,5 mg/L, kappa/lambda oranı 80; SPE'de 0,82 g/dL M-piki ve serum immünfiksasyonunda IgA-kappa saptandı. PET/BT'de aksiyel ve apendiküler iskelette FDG tutulumlu yaygın litik lezyonlar izlendi. Kemik iliği biyopsisinde hücrelerin yaklaşık %85'inde CD138 ve kappa pozitifliği ile kappa monotipisi gösteren plazma hücreli neoplazi saptandı; siklin D1 negatifti. IgA-kappa multipl miyelom tanısıyla VRd ve zoledronik asit başlandı.

Birinci kür VRd sonrası serum serbest kappa 82 mg/L'ye, kappa/lambda oranı 2,8'e geriledi; SPE'de M-piki kaybolurken serum immünfiksasyonunda IgA-kappa bandı devam etti. Belirgin hematolojik yanıta rağmen performansı kötüleşti; iştahsızlık, beslenememe, tekrarlayan bulantı-kusma ve melena gelişti. Gastrik distansiyon nedeniyle nazogastrik dekompresyon gerekti; mekanik ileus saptanmadı ve gastrointestinal motilite bozukluğu düşünüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde antrum ve korpus mukozası hiperemik-ödemli, antrum ve bulbusta milimetrik ülserler izlendi. PPI infüzyonu ve oral alımın kesilmesiyle melena geriledi. Eş zamanlı ortopne gelişen hastada bilateral 4-5 cm plevral efüzyon saptandı. Ekokardiyografide EF %50-55, orta mitral ve triküspit yetersizliği, SPAB 35-40 mmHg, hafif aort yetersizliği ve perikardiyal efüzyon izlendi. Kötü performans durumu nedeniyle kardiyak MRG yapılamadı.

Miyelom komponentinin tedaviye yanıtlı olmasına karşın gastrointestinal dismotilite, ciddi oral alım bozukluğu, plevral-perikardiyal efüzyonlar ve ortopnenin sürmesi üzerine sistemik AL amiloidozdan şüphelenildi. Başlangıç kemik iliği biyopsisinde amiloid gösterilememişti. Rektal mukoza ve subkutan yağ dokusu biyopsilerinin her ikisinde Kongo kırmızısı ile birefringens, kristal viyole ile metakromazi gösteren amiloid birikimi saptandı. Ayrıntılı sorgulamada bacak ve ayaklarda yanma, batma ve karıncalanma tarifleyen hastanın EMG'si duyusal polinöropati ile uyumluydu. Renal tutulum lehine bulgu yoktu; renal fonksiyonları korunmuş olup anlamlı proteinüri saptanmadı. Başlangıç NT-proBNP 1857 ng/L, troponin-T 109 ng/L ve dFLC 2014,5 mg/L idi. Mayo 2012 evreleme sistemine göre NT-proBNP ≥1800 ng/L, troponin-T ≥0,025 ng/mL ve dFLC ≥180 mg/L olmak üzere üç risk faktörünün de mevcut olması nedeniyle hasta Mayo 2012 Evre IV AL amiloidoz olarak değerlendirildi.

Histopatolojik amiloidoz doğrulaması henüz sonuçlanmamışken, hızla kötüleşen klinik nedeniyle mevcut multipl miyelom tanısı üzerinden daratumumab-VRd tedavisi için onay alınarak tedavi intensifiye edildi. Takipte lenalidomide bağlı grade 3 nötropeni ve trombositopeni gelişmesi ve miyelom komponentinde çok iyi kısmi yanıt (VGPR) yanıt elde edilmesi üzerine lenalidomid kesilerek DaraVd ile devam edildi. İkinci kür sonunda iştah ve oral alım belirgin düzeldi; bulantı-kusma tamamen geriledi, ortopne azaldı ve plevral efüzyonda regresyon izlendi. Altıncı kür sonunda NT-proBNP 1857 ng/L'den 300 ng/L'ye gerileyerek yaklaşık %84 azaldı ve AL amiloidoz organ yanıt kriterlerine göre kardiyak VGPR elde edildi. Troponin-T 109 ng/L'den 38 ng/L'ye geriledi. Hematolojik değerlendirmede serum serbest hafif zincir oranı normaldi ve idrar immünfiksasyonunda monoklonal bant saptanmadı. Serum immünfiksasyonunda düşük düzeyde IgG-kappa bandı ve SPE'de 0,1 g/dL M-proteini izlendi. Başlangıç monoklonal proteininin IgA-kappa olması ve daratumumabın IgG-kappa yapısında olması nedeniyle bu bulgu daratumumab ilişkili interferans olarak değerlendirildi; hematolojik yanıt tam yanıt ile uyumlu kabul edildi [4]. Başlangıçta renal tutulum olmadığından renal organ yanıtı değerlendirilmedi.

Altıncı kür sonrası hasta DaraVd tedavisine devam etmektedir. Başlangıçta düşük performans durumu nedeniyle otolog kök hücre nakline uygun görülmeyen hasta klinik düzelme sonrası yeniden değerlendirildi; ancak yeterli kök hücre mobilizasyonu sağlanamadığından nakil gerçekleştirilemedi. Konsolidasyon sonrası daratumumab idamesi planlandı. Uzun süreli immobilizasyon ve kilo kaybına bağlı mobilizasyon kısıtlılığı nedeniyle fizik tedavi başlandı; nöropatik yakınmalar sürmekle birlikte hasta kilo aldı ve gastrointestinal yakınmaları tamamen geriledi.

**Sonuç:** Multipl miyelomlu hastalarda paraprotein ve serbest hafif zincirlerde belirgin gerilemeye rağmen klinik kötüleşmenin sürmesi yalnızca tedavi toksisitesi veya hastalık progresyonu ile açıklanmamalıdır. Özellikle açıklanamayan iştahsızlık, kilo kaybı, erken doyma, tekrarlayan bulantı-kusma, gastrointestinal dismotilite veya kanamaya; plevral/perikardiyal efüzyon, kardiyak biyobelirteç yüksekliği ya da periferik nöropati eşlik ediyorsa sistemik AL amiloidoz araştırılmalıdır [1,3]. Kemik iliğinde Kongo kırmızısı ile amiloid gösterilememesi tanıyı dışlamaz; kemik iliği biyopsisinin amiloid saptamadaki duyarlılığı yaklaşık %56'dır. Klinik şüphe devam ediyorsa abdominal subkutan yağ dokusu ve/veya rektal mukoza gibi alternatif örnekleme alanlarına yönelinmelidir. Bu yöntemlerin duyarlılığı sırasıyla yaklaşık %80 ve %75'tir [3].

Gastrointestinal tutulum AL amiloidozun seyrek fakat önemli bir prezentasyonudur. Mayo Clinic'in 769 hastalık serisinde biyopsi ile doğrulanmış gastrointestinal tutulum %8, semptomatik gastrik tutulum ise %1 oranında bildirilmiş; uzamış bulantı-kusma, kilo kaybı, gastrointestinal kanama ve gastroparezi başlıca bulgular arasında yer almıştır [5]. Bu nedenle klasik amiloidoz bulguları olmasa dahi, miyelom tedavisine hematolojik yanıt veren bir hastada devam eden atipik gastrointestinal yakınmalar gastrointestinal amiloid tutulumu açısından önemli bir tanısal ipucu olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Miyelom, İmmünoglobulin Hafif Zincir Amiloidozu, Gastroparezi, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, Daratumumab

**Kaynaklar**

1. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood. 2022;139(19):2918-2930. doi:10.1182/blood.2020008737.
2. Müller AMS, Geibel A, Neumann HPH, Kühnemund A, Schmitt-Gräff A, Böhm J, Engelhardt M. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. The Oncologist. 2006;11(7):824-830. doi:10.1634/theoncologist.11-7-824.
3. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood. 2012;120(16):3206-3213. doi:10.1182/blood-2012-03-413682.
4. Kirchhoff DC, Murata K, Thoren KL. Use of a daratumumab-specific immunofixation assay to assess possible immunotherapy interference at a major cancer center: our experience and recommendations. J Appl Lab Med. 2021;6(6):1476-1483.
5. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT III, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. Mayo Clin Proc. 1993;68(8):763-767. doi:10.1016/S0025-6196(12)60634-X.

**Tablo 1.** Tedavi Sürecinde Miyelom ve AL Amiloidoz Yanıt Değerlendirmesi

| Zaman Noktası | Tedavi | Miyelom Bulguları | Hematolojik Yanıt | Kardiyak / Klinik Bulgular | Amiloidoz Yanıtı |
|---|---|---|---|---|---|
| 14.01.2026<br>Tanı | Tedavi öncesi | sFLC kappa: 2040 mg/L<br>sFLC lambda: 25,5 mg/L<br>K/L oranı: 80<br>dFLC: 2014,5 mg/L<br>SPE: M-piki 0,82 g/dL<br>Serum IFE: IgA-kappa | Tanı: IgA-kappa multiple myelom | AL tanısı sonrası kardiyak biyobelirteçler ayrıca değerlendirildi | Başlangıç |
| 24.02.2026<br>1. kür VRd sonrası | VRd | sFLC kappa: 82 mg/L<br>sFLC lambda: 28,4 mg/L<br>K/L oranı: 2,8<br>dFLC: 53,6 mg/L<br>SPE: M-piki yok<br>Serum IFE: IgA-kappa pozitif | Miyelom: VGPR<br>AL hematolojik yanıt: PR<br>(dFLC'de yaklaşık %97 azalma, ancak dFLC >40 mg | BNP: 1857 ng/L<br>Troponin-I: 109 ng/L<br>Ortopne, plevral/perikardiyal efüzyon,<br>GIS dismotilitesi | AL amiloidoz tanısı ve başlangıç kardiyak değerlendirme |
| 30.03.2026<br>2. kür DaraVd sonrası | DaraVd | sFLC kappa: 6,5 mg/L<br>sFLC lambda: 9,5 mg/L<br>K/L oranı: 0,68 (normal)<br>SPE: 0,08 g/dL<br>Serum IFE: IgG-kappa | Derin hematolojik yanıt, en az VGPR* | BNP: 863 ng/L<br>Troponin-I: 65 ng/L<br>İştah ve oral alımda düzelme, bulantı-kusma ve ortopnede gerileme | Kardiyak PR |
| 6. kür sonu<br>DaraVd | DaraVd | sFLC oranı: normal<br>İdrar IFE: negatif<br>Serum IFE: düşük düzeyli IgG-kappa<br>SPE: 0,1 g/dL | Daratumumab interferansı dikkate alındığında hematolojik CR ile uyumlu* | BNP: 300 ng/L<br>Troponin-I: 38 ng/L<br>Plevral efüzyon ve ortopnede belirgin gerileme,<br>GIS yakınmalarında tam düzelm | Kardiyak VGPR |

Not:
* Sonraki IgG-kappa bandı, daratumumab interferansı açısından klinik bağlamla birlikte değerlendirilmiştir.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-156** **Referans Numarası: 342**

## IGG-LAMBDA MONOKLONAL GAMMOPATİ İLE İLİŞKİLİ PROGRESİF POLİNÖROPATİ: BİR MGNS OLGUSU

İsmail Eren Polat[1]

[1]Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi

**Giriş:** Monoklonal gammopatilerde klonal yük düşük olsa dahi monoklonal proteine bağlı klinik olarak anlamlı organ hasarı gelişebilir. Bu tablolar klinik öneme sahip monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS) kapsamında değerlendirilmektedir. Periferik sinir sistemi tutulumuyla seyreden monoklonal gammopatinin nörolojik önemi[1] (monoclonal gammopathy of neurological significance, MGNS) ise nadir görülen ve tanısal güçlükler içeren bir klinik tablodur. Özellikle IgG/IgA monoklonal gammopatilerde paraprotein ile nöropati arasındaki nedensel ilişkinin ortaya konması güç olduğundan AL amiloidoz, POEMS sendromu ve diğer nöropati nedenlerinin ayırıcı tanıda değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Burada, düşük klonal plazma hücre yüküne rağmen ağır ve progresif sensorimotor polinöropati ile seyreden IgG-lambda monoklonal gammopatili bir olgu sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** Plazma[2] hücreli miyelom ön tanısıyla merkezimize yönlendirilen hastanın serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG-lambda monoklonal bant saptandı. Başlangıç değerlendirmesinde yaklaşık 3,2 g/dL olan M proteininin izlemde 0,24 g/dL düzeyinde olduğu görüldü[3] . Serum serbest hafif zincir analizinde kappa 11,9 mg/L, lambda 96,7 mg/L ve kappa/lambda oranı 0,12 olarak saptandı. Kemik iliği biyopsisinde intertrabeküler alanda yaklaşık %4–5 oranında lambda restriksiyonlu matür plazma hücre infiltrasyonu izlendi. PET/BT[4] incelemesinde osteolitik lezyon veya ekstramedüller plazma hücre hastalığı lehine bulgu saptanmadı. CRAB[5] ve SLiM-CRAB[6] kriterlerinin bulunmaması nedeniyle hasta semptomatik multipl miyelom olarak değerlendirilmedi[7] .

Hasta ilerleyici periferik nöropati nedeniyle nöroloji kliniğinde takip edilmekteydi. Elektromiyografik incelemede ağır, simetrik, demiyelinizan ve aksonal özelliklerin birlikte bulunduğu progresif sensorimotor polinöropati saptandı; yaygın miyopatik sürecin de eşlik edebileceği bildirildi. IVIG[8] ve plazmaferez tedavilerine rağmen nörolojik progresyon devam etti.

Monoklonal lambda gammopati ile progresif nöropati birlikteliği nedeniyle AL amiloidoz ayırıcı tanıda değerlendirildi. Abdominal yağ aspirasyonu ve sural sinir biyopsisinde Congo Red boyaması ile amiloid birikimi gösterilemedi.

POEMS sendromu da ayırıcı tanıda değerlendirildi. PET/BT'de osteosklerotik kemik lezyonu saptanmadı ve Castleman hastalığını destekleyen bulgu izlenmedi[9] . Mevcut klinik ve radyolojik bulgular POEMS sendromunu desteklemedi. VEGF düzeyinin değerlendirilememesi tanısal sürecin kısıtlılığı olarak kabul edildi.

Semptomatik multipl miyelom kriterlerinin bulunmaması, IgG-lambda plazma hücre klonuna eşlik eden ağır ve progresif sensorimotor polinöropati, IVIG ve plazmafereze rağmen nörolojik progresyonun devam etmesi ve yapılan değerlendirmelerde alternatif plazma hücre ilişkili nedenlerin gösterilememesi üzerine olgu MGNS kapsamında değerlendirildi. [1]

**Tartışma:** Monoklonal gammopati ile periferik nöropati birlikteliği her zaman nedensel olmayıp bu ilişki özellikle IgM monoklonal gammopatilerde daha iyi tanımlanmıştır. IgG ve IgA monoklonal gammopatilerde ise MGNS tanısı daha güçtür ve diğer nöropati nedenlerinin yanı sıra AL amiloidoz ve POEMS sendromunun değerlendirilmesini gerektirir.

Olgumuzda kemik iliğinde yalnızca %4–5 oranında lambda restriksiyonlu plazma hücre infiltrasyonu bulunmasına ve semptomatik multipl miyelom kriterlerinin karşılanmamasına rağmen ağır ve progresif nörolojik tutulum mevcuttu. IVIG ve plazmafereze rağmen progresyonun devam etmesi, AL amiloidoz lehine histopatolojik bulgu saptanmaması ve POEMS sendromunu destekleyen bulguların bulunmaması, düşük düzeyli plazma hücre klonunun nörolojik açıdan klinik önem taşıyabileceğini düşündürdü.

MGNS'de[2] tanısal yaklaşım, monoklonal gammopati ile nörolojik tablonun olası nedensel ilişkisinin ortaya konmasına ve alternatif nöropati nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Özellikle IgG/IgA monoklonal gammopatilerde bu ilişkinin gösterilmesi güçtür. Bu nedenle olguların hematoloji ve nöroloji başta olmak üzere multidisipliner olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

**Sonuç:** MGNS, düşük klonal yüke sahip bir monoklonal gammopatinin ciddi ve progresif nörolojik organ hasarıyla ilişkili olabileceği nadir bir MGCS tablosudur. Özellikle IgG/IgA monoklonal gammopatili hastalarda açıklanamayan progresif nöropati varlığında, semptomatik multipl miyelom kriterleri karşılanmasa dahi MGNS akılda tutulmalıdır. Bu olgu, plazma hücre klonunun niceliksel büyüklüğünden çok klinik etkisinin önem taşıyabileceğini ve monoklonal gammopatilerin yalnızca klonal yük üzerinden değil, ilişkili organ hasarı açısından da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** MGNS, monoklonal gammopati, MGCS, IgG-lambda, periferik nöropati

**Kaynaklar**

1. Rodríguez-Lobato LG, Alejaldre A, Fernández de Larrea C, Cibeira MT. Neurological manifestations of MGUS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):499-514.
2. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2022.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-157** **Referans Numarası: 61**

## NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA VE T HÜCREDEN ZENGİN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK OLARAK NE FARK VAR?

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Serap Işıksoy[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**Giriş-Amaç:** Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), klasik Hodgkin lenfomadan farklı olarak CD20,OCT2 ve BOB1 gibi B hücre belirteçlerini eksprese eden,CD15 ve CD30 ekspresyonu negatif olan neoplastik lenfosit predominant(LP, "popcorn") hücrelerin,reaktif küçük lenfositler ve histiyositlerden oluşan nodüler yapıların yer aldığı,klinik seyri genellikle indolent olan ayrı bir gruptur.Ancak NLPHL'nin bazı morfolojik varyantları(özellikle diffüz paterne sahip olanlar),T hücreden/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma(T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma,THRLBCL) ile morfolojik ve immünfenotipik benzerlik gösterebilmektedir.Bazı olgularda kesin sınıflama güçleşmekte ve borderline olgular tanımlanmaktadır.Tanıda ayrımın doğru yapılması,hastalığın prognozu ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından klinik olarak büyük önem taşımaktadır.

Literatürde NLPHL ve TCRLBCL'yi birbirinden ayırmaya yönelik immünhistokimyasal ve klinik kriterler tanımlanmış olmakla birlikte, bu iki grup ile borderline olguları aynı seride karşılaştıran,klinik,laboratuvar ve immünhistokimyasal parametreleri bir arada değerlendiren çalışmaların sayısı sınırlıdır.Bu çalışmada,kliniğimizde NLPHL,borderline zeminde NLPHL,T hücreden zengin DLBCL ve diğer T hücreden zengin DLBCL tanısı alan hastaların klinik ve patolojik bulgularının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem-Gereç:** Merkezimizde 2010-2025 tarihleri arasında 18 yaş ve üzeri NLPHL, THRLBCL, Borderline zeminde T hücreli lenfoma ve diğer T hücreden zengin DLBCL tanılılarıyla takipli hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta verileri, hastane elektronik kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 33 hasta dahil edildi. Hastaların 7'si NLPHL,5'i borderline zeminde NLPHL, 6'sı T hücreden zengin DLBCL ve 15'i diğer T hücreden zengin DLBCL tanısıyla takipteydi. Hastaların 19'u (%58) erkek, 14'ü (%42) kadındı. Borderline zeminde NLPHL grubundaki hastaların tamamı erkek iken, diğer T hücreden zengin DLBCL grubunda kadın cinsiyet baskındı (%67). T hücreden zengin DLBCL grubunda ortalama yaş 69 ±15 yıl olup diğer gruplara göre yüksekti (p=0.034 ). Gruplar arasında ECOG performans skoru açısından fark saptanmadı. Ekstranodal tutulum açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p=0.648) T hücreden zengin DLBCL grubunda %67 ile diğerlerine göre yüksekti. Kemik iliği tutulumu açısından da anlamlı farklılık saptanmamış (p=0.41) olup borderline zeminde NLPHL ve T hücreden zengin DLBCL gruplarında %50 oranında

kemik iliği tutulumu raporlanmıştı. Sağkalım süreleri tüm gruplar için benzerdi (p=0.507). Birinci basamakta en sık uygulanan tedavi protokolü R-CHOP olup 13 hastada (%39) kullanıldı. Bunu R-DHAP (n=3,%19) ve ABVD (n=2,%6) izledi. İkinci basamak tedavi gereksinimi en sık (%80) borderline zeminde NLPHL grubunda görülürken, NLPHL ve diğer T hücreden zengin DLBCL gruplarındaki hastaların çoğunda ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyulmamıştı (sırasıyla %57 ve %80). Otolog hematopoietik kök hücre nakli borderline zeminde NLPHL grubunda 3(%60), NLPHL grubunda 1(%14), T hücreden zengin DLBCL grubunda 2(%33) ve diğer T hücreden zengin DLBCL grubunda 2(%13 )hastaya uygulanmıştı. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hasta yoktu. Radyoterapi sadece borderline zeminde NLPHL grubunda 1 ve diğer T hücreden zengin DLBCL grubunda 1 hastaya uygulanmıştı. Hastalara ait immünohistokimyasal özellikler Tablo 1'de özetlenmiş olup karşılaştırmalar tüm hastalarda yapılmış boyamalar üzerinden yapılmıştır.

**Tartışma:** Çalışmamızın kısıtlıkları hasta sayısının az olması,retrospektif veriler içermesi ve tüm hastalara uygulanan histokimyasal boyaların homojen olmaması şeklinde özetlenebilir ancak bu grup hastalar arasındaki farklılıkların ortaya konması ve histopatolojik tanısal güçlüklerin en aza indirilmesi hedefe yönelik tedaviler çağında giderek daha fazla önem kazanacağından çalışmamızın en azından konuya dikkat çekmek açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.Sonuçlarımız itibariyle BCL2 ve CD3 ekspresyonlarındaki farklılıkların ayırıcı tanıda yol gösterici olabileceği düşünülmekle birlikte daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** NLPHL,THRLBCL, Borderline zeminde T hücreli lenfoma, diğer T hücreden zengin DLBCL

**Tablo 1.**

| Marker | Borderline Zeminde NLPHL | NLPHL | T Hücreden Zengin DLBCL | Diğer T Hücreden Zengin DLBCL | TOPLAM | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CD45 | 1/3 (%33.3) | 2/6 (%33.3) | 5/6 (%83.3) | 0/1 (%0) | 8/16 (%50) | 0.231 |
| CD20 | 4/5 (%80) | 6/7 (%85.7) | 6/6 (%100) | 14/14 (%100) | 30/32 (%93.8) | 0.224 |
| CD79A | 3/3 (%100) | 5/5 (%100) | 4/4 (%100) | 6/6 (%100) | 18/18 (%100) | 1.000 |
| BCL2 | 4/5 (%80) | 3/4 (%75) | 2/4 (%50) | 13/13 (%100) | 22/26 (%84.6) | 0.044 |
| BCL6 | 4/4 (%100) | 4/4 (%100) | 3/4 (%75) | 12/13 (%92.3) | 23/25 (%92) | 0.740 |
| OCT2 | 3/3 (%100) | 5/5 (%100) | 5/5 (%100) | 0/1 (%0) | 13/14 (%92.9) | 0.071 |
| BOB1 | 3/3 (%100) | 3/5 (%60) | 4/4 (%100) | 1/1 (%100) | 11/13 (%84.6) | 0.397 |
| CD15 | 2/5 (%40) | 2/7 (%28.6) | 3/6 (%50) | 1/4 (%25) | 8/22 (%36.4) | 0.875 |
| CD30 | 3/5 (%60) | 4/7 (%57.1) | 5/6 (%83.3) | 7/11 (%63.6) | 19/29 (%65.5) | 0.825 |
| EBV | 0/5 (%0) | 0/7 (%0) | 1/5 (%20) | 1/7 (%14.3) | 2/24 (%8.3) | 0.823 |
| EMA | 2/4 (%50) | 4/6 (%66.7) | 2/5 (%40) | 0/2 (%0) | 8/17 (%47.1) | 0.613 |
| CD3 | 5/5 (%100) | 6/7 (%85.7) | 5/5 (%100) | 6/13 (%46.2) | 22/30 (%73.3) | 0.037 |
| CD57 | 4/4 (%100) | 1/1 (%100) | 2/3 (%66.7) | veri yok | 7/8 (%87.5) | 0.500† |
| CD21 | 3/5 (%60) | 3/3 (%100) | 1/2 (%50) | 5/10 (%50) | 12/20 (%60) | 0.516 |
| CD20.1 | 4/5 (%80) | 6/7 (%85.7) | 6/6 (%100) | 12/12 (%100) | 28/30 (%93.3) | 0.255 |
| CD68 | veri yok | veri yok | 0/2 (%0) | 3/4 (%75) | 3/6 (%50) | 0.400† |

**Kaynaklar**

1- Rets AV, Gottesman SR. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma versus T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma: A Diagnostic Challenge. Case Rep Pathol. 2014;2014:956217. doi: 10.1155/2014/956217. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25110597; PMCID: PMC4109592.

2- Hartmann S, Dojcinov S, Dotlic S, Gibson SE, Hsi ED, Klapper W, Klimkowska M, Pinilla SMR, Richter J, Sabattini E, Tousseyn T, de Jong D. The spectrum of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. Virchows Arch. 2023 Oct;483(4):451-463. doi: 10.1007/s00428-023-03554-1. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37530790; PMCID: PMC10611620.

3- Salvaris RT, Allanson BM, Collins G, Cheah C. Nodular lymphocyte- predominant Hodgkin lymphoma: advances in disease biology, risk stratification, and treatment. haematol [Internet]. 2024Nov.1 [cited 2026Jul.29];109(11):3476-87. Available from: https://haematologica.org/article/view/haematol.2024.285903

4- Advani RH, Kelsey CR, Armand P, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026;24(2):41-60. doi:10.6004/jnccn.2026.0006

5- Rausch T, Schäfer H, Bein J, et al. Genetic lesions in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma identified by whole genome sequencing. Leukemia. 2025;39(9):2215-2225. doi:10.1038/s41375-025-02679-3

6- Patrick Browne, Karen Petrosyan, Antonio Hernandez, Joel A. Chan, The B-Cell Transcription Factors BSAP, Oct-2, and BOB.1 and the Pan–B-Cell Markers CD20, CD22, and CD79a Are Useful in the Differential Diagnosis of Classic Hodgkin Lymphoma, American Journal of Clinical Pathology, Volume 120, Issue 5, November 2003, Pages767-777, https://doi.org/10.1309/YCH8DWUFFQBKGPVB

7- Cho J. (2022). Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. Blood research, 57(S1), 55–61. https://doi.org/10.5045/br.2022.2022037

8- Harris N. L. (2013). Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 26 Suppl 1, S57–S70. https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.182

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-158** **Referans Numarası: 67**

## BRENTUKSİMAB İLE TEDAVİ EDİLEN PRİMER EFFÜZYON LENFOMASI: NADİR BİR OLGU

**Hilal Nur Kotan, Rafiye Çiftçiler, Cem Selim**

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Primer efüzyon lenfoması (PEL), belirgin bir kitle oluşturmaksızın seröz vücut boşluklarında efüzyon oluşturan nadir, agresif bir B hücreli lenfomadır. En sık etkilenen bölgeler periton, plevral boşluk ve perikarddır. Esas olarak bağışıklık sistemi baskılanmış bireyleri etkiler ve insan herpes virüsü 8 (HHV-8) ilişkilidir. Ayrıca hastaların %80'inde EBV ile koenfeksiyon mevcuttur. Hastalar plevral efüzyon nedeniyle nefes darlığı ile başvurabilir. Perikardiyal efüzyonu olanlarda kardiyak tamponad nedeniyle düşük tansiyon olabilir. Görülen diğer semptomlar arasında kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri yer alabilir (1,2). PEL, bir B hücre malignitesidir ancak genellikle CD19, CD20, CD79a gibi B hücre belirteçleri açısından negatiftir. CD30, CD38, CD138, EMA, MUM1/IRF4 ve HLA-DR ifade eder (3). Genel olarak, PEL'in prognozu çok kötüdür ve ortalama yaşam süresi 6 aydan azdır. Nadir görülmesi nedeniyle hastalık için standart bir tedavi rejimi oluşturulamamıştır ancak hastalar genellikle siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) veya siklofosfamid ve prednizon ile etoposit, vinkristin ve doksorubisin (EPOCH) gibi antrasiklin içeren kemoterapi rejimleriyle tedavi edilir (4,5). Brentuximab vedotin (BV), bir kimerik anti-CD30 antikoru olan antikor-ilaç konjugatıdır. CD30 eksprese eden neoplastik hücrelere bağlandıktan sonra, antikor-ilaç konjugatı endositoz yoluyla hücre içine alınır ve hücrenin apoptozuna yol açar. Son zamanlarda, BV tekrarlayan/dirençli Hodgkin lenfoma (HL) ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) için yapılan klinik çalışmalarda tek başına bir ajan olarak yüksek yanıt oranları göstermiştir (6). Yapılan bir çalışmada PEL'nın CD30 eksprese etmesi dolayısıyla BV tedavisi için potansiyel hedef olabileceği varsayılmıştır. Çalışmada BV ile in vitro tedavi, hücre proliferasyonunu azaltmış, hücre döngüsü durdurulmasına neden olmuş ve PEL hücre hatlarında apoptozu tetiklemiştir. Ayrıca fareler üzerinde yapılan in vivo tedavide tümör gerilemesini ve yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır. Böylece, ilk kez BV'in PEL için etkili bir tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (7). Chang ve arkadaşları bir yayınlarında doz ayarlamalı EPOCH sonrası dirençli seyreden iki HIV ilişkili PEL vakası sunmuştur. Birinci vaka 4.siklus EPOCH sonrası nüks olmuştur ve hastaya 3 hafta arayla 1,8 mg/kg IV dozunda 2 doz BV uygulanmıştır. 2 kür sonrasında yapılan görüntülemelerde tam remisyon görülmüştür ve takiplerinin 39. Ayında hasta hala remisyondadır. İkinci vaka 4.siklus EPOCH sonrası duodenumda yeni bir kitle ile başvurmuştur. Bu hasta da aynı protokol ile 2 kür BV ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası yapılan görüntülemede midede yeni bir kitle saptanmıştır ve bu kitleden yapılan biyopside CD30 negatif görülmüştür. Bu nedenle hasta standart kurtarma kemoterpisi ile otolog kök hücre nakline yölendirilmiştir ancak dirençli hastalık nedeniyle PEL tanısından 16 ay sonra hayatını kaybetmiştir (8). Ferra ve arkadaşları ise 77 yaşında HIV ilişkili olmayan PEL vakası

sunmuştur. Vakada daha önce perikardiyal effüzyon öyküsü mevcut olup, yeni ortaya çıkan plevral effüzyon sebebi araştırılmıştır. Plevral sıvı sitolojisi, non-Hodgkin B büyük hücreli lenfoma, primer efüzyon lenfoması ile uyumlu atipik lenfoid hücreler olarak raporlanmıştır (CD30+, HHV8+, CD20−, CD3−). Lenfoma CD30+ olduğu için, BV tedavisinin 16 döngüsünü tamamlanmış ve belirgin klinik yanıt ve herhangi bir toksisite görülmemesi nedeniyle, hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar tedavinin uzatılmasına karar verilmiştir (9).

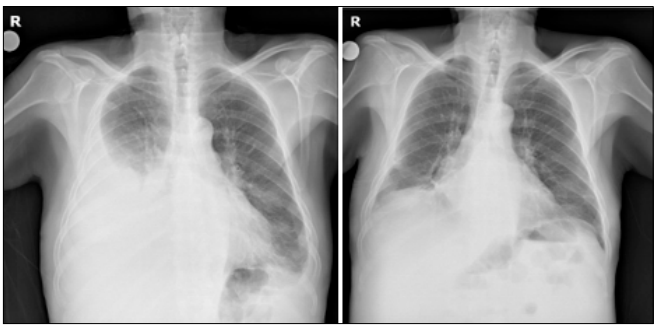
Biz de burada, BV tedavisi planladığımız HIV ilişkili olmayan PEL tanılı bir vakamızı sunmaktayız.

**Olgu:** 71 yaşında erkek hasta Aralık 2025'te tarafımıza nefes darlığı, halsizlik yorgunluk ile başvurdu. Anamnez sorgusundan son 4 ayda 10 kg kaybı ve gece terlemesi mevcuttu. Fizik muayenesinde; takipnesi mevcuttu. Sağ akciğer alt lobda solunum sesleri dinlemekle azalmıştı ve krepitan ralleri mevcuttu. Aynı zamanda dalak muayenesinde kot altı yaklaşık 3 cm ele gelmekteydi. Sağ aksillada yaklaşık 2 cm boyutunda sert, ağrısız lenfadenopati vardı. Hasta ileri tetkik amaçlı hematoloji servisine yatırıldı. Yapılan görüntülemelerde sağ akciğerde yaklaşık 3-4 cm plevral effüzyonu mevcuttu. Dalak 170 cmdi. Sağ aksillasında 2,5 cm lenfadenopati saptandı. Hastaya tanı amaçlı plevral effüzyon sitolojisi, aksiller lap biyopsisi yapıldı ancak non-diagnostik geldi. Boşaltıcı torasentez sonrası rahatlayan hasta taburcu edildi. Yaklaşık 2 ay sonra nefes darlığı tekrarlayan hasta yeniden servise yatırıldı. Yapılan görüntülemelerde plevral effüzyonun tekrarladığı görüldü. Hastadan yeniden torasentez sitolojisi gönderildi. İzlenen sitomorfolojik ve immunohistokimyasal bulgular birlikte değerlendirildiğinde "Primer Effüzyon Lenfoma" lehine düşünülmüş olup olgunun klinik olarak araştırılıp değerlendirilmesi önerilir. Olguda yapılan immunohistokimyasal çalışmada CD30, Myc, p53 (wild), EMA, HHV8, CD38, CD138, MUM-1, Kappa ve Lambda immunopozitif, D2-40, Kalretinin, TTF-1, CD20, CD3, CD5, bcl-2, bcl-6, SiklinD-1, PAX-5, CD79a, CD45, ALK, Pansitokeratin, CD117, CD56, OCT3/4 ve EBV immunonegatiftir. Hastaya zaman kaybetmeden CHOP kemoterapisi başlandı, aynı zamanda CD30 pozitif olduğu için Brentuksimab endikasyon dışı onay alındı. Takiplerinde 4 kür Brentuksimab sonrası hastanın plevral effüzyonları tama yakın geriledi. Performansı iyileşti. Ancak 6.kürden sonra karın şişliği ile yeniden servise yatırıldı. Boşaltıcı parasentez yapılmasına rağmen hızlı bir şekilde tekrarlayan asiti oldu. Hastadan örnekleyici parasentez mayii gönderildi ancak sonuç çıkamadan hızlı ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyona bağlı hasta kaybedildi. Sonradan bakılan sitoloji sonucunda: "Atipik ve pleomorfik görünümde hücreler dikkati çekmiştir. İmmünohistokimyasal olarak CD30, EMA, CD38 (seyrek), MUM-1 (zayıf fokal), Kappa ve CD138 (seyrek) pozitiftir." olarak raporlandığı görüldü.

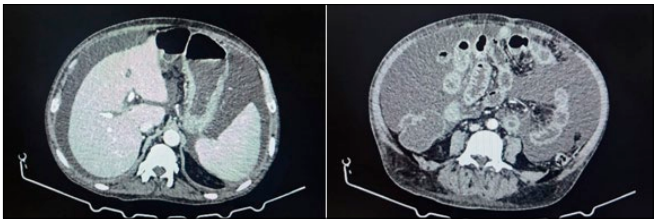
**Anahtar kelimeler:** Brentuksimab, Primer Effüzyon Lenfoması, CD30, Non-Hodgkin Lenfoma

**Kaynaklar**


1) Gathers, Diamone A., et al. "Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective." Cancers 14.3 (2022): 722.
2) Pereira, Letícia Jacome, et al. "Primary effusion lymphoma: a rare and challenging diagnosis for recurrent pleural effusion." Diagnostics 13.3 (2023): 370.
3) Panaampon, Jutatip, and Seiji Okada. "Promising immunotherapeutic approaches for primary effusion lymphoma." Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy 5.3 (2024): 699.
4) Lurain, Kathryn, et al. "Primary Effusion Lymphoma Prognostic Score (PEL-PS): A Validated International Prognostic Score in HIV-Associated Primary Effusion Lymphoma." American Journal of Hematology 100.3 (2025): 393-401.
5) Baidoun, Firas, et al. "Clinical characteristics and survival outcomes of primary effusion lymphoma: A national cancer database study." Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 22.7 (2022): e485-e494.
6) Bhatt, Shruti, et al. "CD30 targeting with brentuximab vedotin: a novel therapeutic approach to primary effusion lymphoma." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 122.7 (2013): 1233-1242.
7) Bhatt, Shruti, et al. "Preclinical Activity of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in primary effusion lymphoma (PEL)." Blood 118.21 (2011): 3728.
8) Chang, Victoria A., Huan-You Wang ve Erin G. Reid. "AIDS ile ilişkili primer efüzyon lenfomasında brentuximab vedotin'in etkinliği." Blood Advances 3.5 (2019): 766-768.
9) Ferra, Joana, et al. "Use of brentuximab vedotin in a non-HIV patient with primary effusion lymphoma." European Journal of Case Reports in Internal Medicine 8.2 (2021): 002345.


**Resim 1.** Hastanın 02.2026 (soldaki) tarihli ve 4 kür sonra 06.2026 (sağdaki) PAAC görüntüleri



**Resim 2.** Hastanın 6.kür sonunda abdomen tomografisinde saptanan batında yaygın asit görüntüsü

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-159** **Referans Numarası: 562**

### MULTİPL MYELOM TANILI HASTADA ELRANATAMAB TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN KAPOSİ SARKOMU

**Umut Karakuş[1], Batuhan Bulan[2], Ali Ahadzade[2], Gökhan Aygün[5], Muazzez Çigdem Oba Kaymaz[6], Ayşe Mine Önenerk Men[4], Zeynep Hande Turna[3], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
*[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ;iç Hastalıkları Anabilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı*
*[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ;iç Hastalıkları Anabilim Dalı; Onkoloji Bilim Dalı*
*[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ;tıbbi Patoloji Anabilim Dalı;*
*[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ; Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*
*[6]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ; Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*

**Giriş:** Multipl myelom'da (MM) tedavi sürecinde gelişebilecek ikinci primer kanserler (İPK) her zaman endişe kaynağı olmuştur. Nüks/dirençli MM'de bispesifik antikorlar sonrası gelişebilecek İPK riski hakkında veri eksikliği bulunmaktadır.

Burada elranatamab tedavisi sırasında gelişen bir HIV negatif Kaposi sarkomu (KS) olgusunu sunmayı amaçladık.

**Vaka:** Şu an 65 yaşındaki erkek hasta, 2016 yılında MM tanısı alarak VAD, CyBorD, otolog kök hücre nakli (OKHN), lenalidomid idame, ikinci bir kurtarma OKHN, klinik araştırma (DC25-1A, 1 ay içinde ilerleyen hastalık), DVd, KPd tedavileri sonrası son olarak Ekim 2024'te elranatamab tedavisine başladı. İlk kurs sonrası tam yanıt elde edilmiş iken, 8. kursta hastada morumsu, makülopapüler-nodüler lezyonlar görüldü (Resim 1). Oral mukoza tutulumunun olması (Resim 2) MM'nin cilt tutulumu ile KS'yi ayıran bir bulgu olarak değerlendirildi ve biyopside HHV-8 pozitif KS saptandı. Elranatamab kesilerek izlenen hastada progresyon olması üzerine haftalık paklitaksel başlandı. 4 kurs paklitaksel sonrası KS lezyonları kaybolan hasta 15 aydır MM tedavisi almamakta ve tam yanıtını korumaktadır.

**Tartışma:** Olgu, bispesifik antikor tedavisi alan MM hastalarında deri ve mukoza lezyonlarının önemini vurgulamaktadır. Nüks/dirençli MM hasta grubunda ayırıcı tanıya MM tutulumunun yanı sıra ikinci cilt tümörleri de girmelidir. Elranatamab tedavisi kesilmesine rağmen 15 aydır devam eden tam yanıt bispesifik antikorlar ile elde edilen uzun süreli yanıtı vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** elranatamab,ikinci,multipl myelom



**Resim 1.** Makülopapüler-nodüler lezyonlar.



**Resim 2.** Oral mukozası.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-160** **Referans Numarası: 487**

## ŞİDDETLİ KOLESTATİK HEPATİT VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ İLE PREZENTE OLAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: TANISAL GÜÇLÜK OLUŞTURAN NADİR BİR OLGU

**Ela Dibe[1], Faruk Karandere[1], Emine Gültürk[2]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

**Giriş:** Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), aşırı immün aktivasyon sonucu gelişen, erken tanınmadığında mortalitesi yüksek seyreden hiperinflamatuvar bir sendromdur. Erişkinlerde en sık nedenlerinden biri agresif lenfomalardır. Ancak HLH; sepsis, ağır enfeksiyon ve karaciğer hastalıklarını taklit edebildiğinden tanı gecikebilir. Şiddetli kolestatik hepatik tutulumla başvuran lenfoma ilişkili HLH olguları ise oldukça nadirdir.

**Olgu:** Otuz sekiz yaşında, bilinen kronik hastalığı olmayan erkek hasta; iki aydır devam eden öksürük, halsizlik ve yaklaşık 7 kg istemsiz kilo kaybı nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede ikter, hepatosplenomegali ve periferik lenfadenopatiler saptandı. Laboratuvar incelemelerinde AST 955 U/L, ALT 476 U/L, ALP 696 U/L, total bilirubin 9,27 mg/dL ve direkt bilirubin 8,71 mg/dL idi. Akut hepatit tablosunda olan hastada viral, enfeksiyöz, vasküler ve metabolik nedenler dışlandı. Persistan ateş gelişen hastada, belirgin direkt hiperbilirubinemi, hiperferritinemi (Ferritin 40.726 ng/mL), hipertrigliseridemi (trigliserid 392 mg/dL) ve hipofibrinojenemi (<30) nedeniyle malignite ilişkili HLH düşünüldü. HScore 220 olarak hesaplandı. PET CT çekilen hastada supraklavikular hipermetabolik lenf nodları ve karaciğer ve dalakta belirgin FDG tutulumu saptandı. Lenf nodu ve kemik iliği biyopsisi alındı. Klinik olarak kötüleşmesi üzerine hastaya pulse metilprednizolon 250mg iv yapıldı. Lenfoma ilişkili HLH ön tanısı ile deksametazon (2x10mg/ $m^2$) ve siklofosfamid (750 mg/m2) tedavisi başlandı. Gelişen hipofibrinojenemi nedeniyle kriyopresipitat replasmanı uygulandı. Lenf nodu biyopsisi yüksek gradeli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ile uyumlu bulundu. Kemik iliğinde hemofagositoz gösterilememesine rağmen klinik ve laboratuvar bulguları ile DBBHL ilişkili sekonder HLH tanısı konuldu.

**Tartışma:** Lenfoma ilişkili HLH erişkinlerde nadir ancak yüksek mortaliteli bir tablodur. Bu olguda tanıyı güçleştiren temel özellik, hastalığın ön planda şiddetli kolestatik hepatik tutulum ile seyretmesi ve başlangıçta enfeksiyon tablosunu düşündürmesiydi. Ağır hiperferritinemi, progresif hipofibrinojenemi, kriyopresipitat gereksinimi ve yüksek HScore, HLH tanısını destekleyen en önemli bulgular oldu. Kemik iliğinde hemofagositozun gösterilememesi tanıyı dışlamadı.

**Sonuç:** Şiddetli ve açıklanamayan kolestatik hepatik tutulumun eşlik ettiği ateş, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi varlığında, özellikle lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi bulguların eşlik ettiği erişkin hastalarda malignite ilişkili HLH akılda tutulmalıdır. HLH'nin klinik bulguları sepsis ve diğer ciddi inflamatuvar durumlarla örtüşebildiğinden tanı gecikebilir. Bu nedenle HLH şüphesi bulunan erişkinlerde eş zamanlı olarak altta yatan malignitenin araştırılması önemlidir. Kemik iliğinde hemofagositozun gösterilememesi HLH tanısını dışlamaz. Lenfoma ilişkili HLH'de erken tanı, destek tedavisinin yanı sıra hiperinflamasyonun kontrolü ve altta yatan lenfomanın uygun şekilde tedavi edilmesi, klinik yönetimin temel bileşenleridir.

**Anahtar kelimeler:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, hemofagositik lenfohistiyositoz, kolestatik hepatik tutulum, hipofibrinojenemi, HScore.

**Kaynaklar**

1. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Cancer. 2017;123(17):3229-3240. doi:10.1002/cncr.30826.
2. Knauft J, Schenk T, Ernst T, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (LA-HLH): a scoping review unveils clinical and diagnostic patterns of a lymphoma subgroup with poor prognosis. Leukemia. 2024;38(2):235-249. doi:10.1038/s41375-024-02135-8.
3. Yildiz H, Van Weyenbergh J, et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. QJM. 2020;113(8):563-572. doi:10.1093/qjmed/hcaa011.
4. Lee JC, Logan AC. Diagnosis and Management of Adult Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Cancers (Basel). 2023;15(6):1839. doi:10.3390/cancers15061839.

**Çekilen PET görüntülemesinde yaygın karaciğer ve dalak tutulumu**




**Çekilen PET görüntülemesinde yaygın karaciğer ve dalak tutulumu**




## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-161** **Referans Numarası: 63**

### TRİPLE-NEGATİF ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE HİDROKSİÜRE İLE İLİŞKİLİ MALLEOLER ÜLSER: OLGU SUNUMU

**Bedrettin Orhan[1], Güzel Cihanoğlu[2]**

*[1]Sbü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Bursa, Türkiye*
*[2]Sbü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye*

**Giriş:** Hidroksiüre, Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazilerde yaygın kullanılan bir sitoredüktif ajandır. Uzun süreli veya yüksek doz maruziyette mukokütanöz toksisiteler gelişebilir; bunlar arasında alt ekstremite ülserleri nadir fakat tedaviyi değiştirmeyi gerektirebilen önemli bir advers olaydır (1-3). Lezyonlar çoğunlukla medial ya da lateral malleol çevresinde yerleşen, belirgin ağrılı ve standart yara bakımına dirençli ülserlerdir. Patogenez; ribonükleotid redüktaz inhibisyonuna bağlı DNA sentez baskılanması, bazal keratinosit ve fibroblast proliferasyonunda azalma, kollajen sentezinde bozulma ve mikrovasküler hasarın ortak etkisiyle açıklanmaktadır (1-3). Bu bildiride, triple-negatif esansiyel trombositemi (ET) nedeniyle hidroksiüre kullanan bir hastada gelişen malleoler ülser ve ilacın kesilmesinden sonraki erken klinik yanıt sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Özgeçmişinde üç yıl önce geçirilmiş hemorajik serebrovasküler olay bulunan 71 yaşındaki kadın hasta trombositoz nedeniyle değerlendirildi. Başvuruda lökosit 13.690/mm$^3$, nötrofil 6.770/mm$^3$, hemoglobin 11,9 g/dL ve trombosit 825×10$^9$/L idi. Demir ve folat eksikliği replasmanla düzeltilmesine karşın trombositozun sürmesi üzerine klonal trombositoz açısından inceleme yapıldı. Periferik yaymada blast veya displastik hücre izlenmedi. JAK2 V617F, CALR ve MPL mutasyonları ile BCR::ABL1 negatif bulundu. Kemik iliği trepan biyopsisinde yaklaşık %50 selülarite, normal miyeloid ve eritroid maturasyon, belirgin hiperlobüle atipik megakaryosit artışı, blast ve displazi olmaksızın retikülin grad 1 fibrozis saptandı. Bulgularla triple-negatif ET tanısı konuldu. İleri yaş dikkate alınarak sitoredüksiyon amacıyla hidroksiüre başlandı ve doz hematolojik yanıta göre günlük 1.500 mg'a çıkarıldı. Yaklaşık bir yıllık tedavi ve yaklaşık 548 g kümülatif doz sonrasında sol lateral malleolde ağrılı kutanöz ülser gelişti. Tipik lokalizasyon, yüksek kümülatif maruziyet ve zamansal ilişki nedeniyle hidroksiüre ile ilişkili kutanöz ülser düşünüldü. Hidroksiüre kesilerek anagrelid başlandı ve yara bakımı sürdürüldü. İlaç kesildikten bir ay sonraki kontrolde ülser alanında belirgin küçülme ve re-epitelizasyon izlendi (Şekil 1).

**Tartışma:** Hidroksiüre ile ilişkili ülserler genellikle yıllar süren tedaviden sonra bildirilse de toksisite yalnızca maruziyet süresine değil günlük ve kümülatif doza da bağlıdır. Bu olguda ülserin yaklaşık bir yıl içinde gelişmesi, günlük 1.500 mg doz ve yaklaşık 548 g kümülatif maruziyetle açıklanabilir. Kırk beş hastayı içeren güncel çok merkezli bir kemoterapi ilişkili bacak ülseri serisinde sorumlu tedavi olguların %88'inde kesilmiş ve %91'inde ortalama 4,6 ayda iyileşme sağlanmıştır (4). Primer trombositoz nedeniyle hidroksiüre kullanan yaşlı bir hastaya ait yakın tarihli olgu da bu yan etkinin kolay gözden kaçabildiğini ve tedavi sırasında cilt lezyonlarının yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (5). Hidroksiürenin kesilmesi çoğu olguda iyileşmenin temel koşuludur; yalnızca lokal yara bakımı genellikle yetersiz kalır (2,3,6).

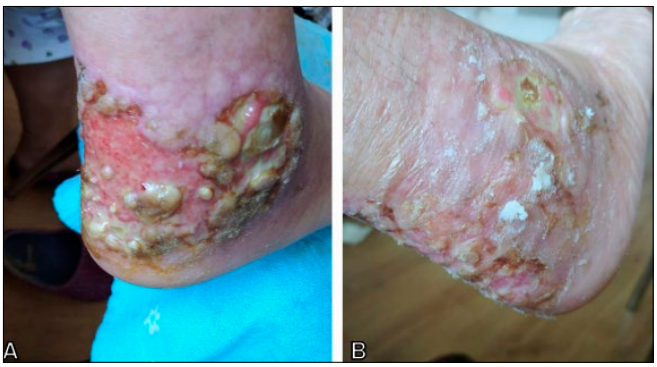
Bununla birlikte ET'nin kendisine bağlı trombotik vaskülopati, arteriyel veya venöz yetmezlik, enfeksiyon ve piyoderma gangrenozum benzer görünüme yol açabilir. Özellikle atipik yerleşimli, tedaviye yanıtsız veya klinik özellikleri uyumsuz lezyonlarda bu nedenler hedefli damar incelemeleri, mikrobiyolojik değerlendirme ve gerektiğinde biyopsi ile araştırılmalıdır (7). Sunulan olguda tipik malleoler yerleşim, yüksek kümülatif maruziyet ve hidroksiürenin kesilmesinden sonraki bir ay içinde gözlenen belirgin iyileşme, ilaçla nedensellik ilişkisini desteklemektedir.

**Sonuç:** Hidroksiüre kullanan hastalarda gelişen ağrılı malleoler ülserlerde ilaca bağlı kutanöz toksisite erken dönemde akla getirilmelidir. Bu olgu, yüksek günlük ve kümülatif doz varlığında ülserin görece kısa bir tedavi süresinde de gelişebileceğini göstermektedir. Hidroksiürenin zamanında kesilmesi ve uygun alternatif sitoredüktif tedaviye geçilmesi, hematolojik kontrol korunurken yara iyileşmesini hızlandırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hidroksiüre, esansiyel trombositemi, kutanöz ülser, malleoler ülser, advers ilaç etkisi

**Kaynaklar**

1. Musiałek MW, Rybaczek D. Hydroxyurea-the good, the bad and the ugly. Genes (Basel). 2021;12(7):1096. doi:10.3390/genes12071096.
2. Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P, et al. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. Arch Dermatol. 1999;135(7):818-820. doi:10.1001/archderm.135.7.818.
3. Dissemond J, Körber A. Hydroxyurea-induced ulcers on the leg. CMAJ. 2009;180(11):1132. doi:10.1503/cmaj.081042.
4. Rousselot M, Mahé E, Senet P, Rousselot P, Baudot N, Moawad S, et al. Chemotherapy-induced leg ulcers: a case series. J Wound Care. 2025;34(3):250-254. doi:10.12968/jowc.2020.0128.
5. Shi Y, Wu Z. A case of lower limb ulcer caused by hydroxyurea in treating primary thrombocytosis. Trop Doct. 2024;54(2):200-201. doi:10.1177/00494755231219817.
6. Ammad Ud Din M, Hussain SA, Jamshed S. Leg ulcer with long-term hydroxyurea use. Clin Case Rep. 2021;9(4):2487-2488. doi:10.1002/ccr3.3991.
7. Maloney N, Novoa R, Yeh JE. Chronic ulcer in a patient with essential thrombocythemia taking hydroxyurea. Dermatol Online J. 2024;30(3):12. doi:10.5070/D330363872.




**Şekil 1.** Hidroksiüreyle ilişkili sol lateral malleol ülserinin klinik seyri. (A) Hidroksiüreyi 1.500 mg/gün dozunda yaklaşık bir yıl kullandıktan sonra gelişen ağrılı ülserin başlangıç görünümü. (B) Hidroksiürenin kesilerek anagrelid tedavisine geçilmesinden bir ay sonra ülserde belirgin gerileme ve re-epitelizasyon.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

**P-162** **Referans Numarası: 600**

## KALITSAL MAKROTROMBOSİTOPENİ TANILI GENÇ KADIN HASTADA BELİRGİN TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU

Ecenur Çelik[1]

[1]Erciyes Üniversite Hastaneleri

**Amaç:** Kalıtsal trombositopeniler, trombosit sayısındaki azalmanın yanı sıra trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarında değişken derecelerde bozukluklarla seyredebilir. Makrotrombositopeni ile seyreden olgularda otomatik trombosit sayımlarının yanı sıra periferik yayma ve trombosit fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, gerçek trombosit sayısının belirlenmesi ve eşlik eden fonksiyonel bozuklukların ortaya konulması açısından önemlidir. Bu olguda, çocukluk çağından beri trombositopenisi bulunan, genetik incelemesinde otozomal dominant kalıtımlı trombositopeni ile ilişkili heterozigot muhtemel patojenik varyant saptanan genç kadın hastada belirgin trombosit fonksiyon bozukluğu sunulmuştur.

**Olgu:** Yirmi yaşında kadın hasta, 7 yaşından beri devam eden trombositopeni nedeniyle takip edilmekteydi. Tek çocuk olan hastanın aile öyküsünde trombositopeni veya bilinen kanama bozukluğu bulunmamaktaydı. Daha önce yapılan genetik incelemede, otozomal dominant kalıtım gösteren trombositopeni ile ilişkili heterozigot muhtemel patojenik varyant saptandığı öğrenildi. Hastaya trombositopeniye yönelik spesifik tedavi uygulanmamış, kanama dönemlerinde traneksamik asit kullanımı önerilmişti.

Belirgin spontan kanama veya kolay morarma öyküsü olmayan hastanın menstruasyonlarının yoğun ve yaklaşık 7 gün sürdüğü öğrenildi. Güncel hemogramında hemoglobin 9,5 g/dL, lökosit 5.600/µL ve trombosit 8.000/µL idi. Periferik yaymada belirgin makrotrombositler izlendi; manuel değerlendirmede trombosit sayısı yaklaşık 50.000/µL olarak değerlendirildi.

Trombosit agregasyon çalışmalarında ADP ile agregasyon %5,3 (referans: %50–102) olup kollajen ile agregasyon yanıtı izlenmedi. Flow sitometrik incelemede CD41 ekspresyonunda azalma izlendi. Koagülasyon testleri normal sınırlarda olup PT 10,6 sn, INR 0,9, aPTT 24,7 sn ve fibrinojen 452 mg/dL olarak bulundu.

**Sonuç:** Kalıtsal makrotrombositopenilerde trombosit sayısının yanı sıra trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirilmesi tanısal yaklaşım açısından önemlidir. Olgumuzda, genetik olarak kalıtsal trombositopeni ile uyumlu tabloya belirgin trombosit agregasyon bozukluğu ve CD41 ekspresyonunda azalma eşlik etmekteydi. ADP ve kollajene belirgin azalmış agregasyon yanıtı, GPIIb/IIIa aracılı trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündüren bir patern göstermekteydi. Bu olgu, kalıtsal makrotrombositopenilerde yalnızca trombosit sayısına odaklanılmaması ve eşlik eden trombosit fonksiyon bozukluklarının ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** thrombocytopenia,platelet function tests,glanzmann disease

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-163** **Referans Numarası: 466**

## NEGATİF İMMÜNOFİKSASYONUN ARDINDAKİ POEMS SENDROMU: MULTİSİSTEMİK İPUÇLARININ ÖNEMİ

Emirhan Ergül[1], Nur İlayda Genç[1], Sogol Sadri[2], Ayşe Nur Özdağ Acarlı[3], Ulviyya Hasanzade[2], Emre Osmanbaşoğlu[2], Zehra Piraye Oflazer[3]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Giriş:** POEMS sendromu; polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre hastalığı ve karakteristik deri bulgularıyla seyreden nadir, multisistemik bir paraneoplastik sendromdur. Polinöropati çoğu hastada ilk ve baskın bulgu olduğundan tablo erken dönemde immün aracılı demiyelinizan polinöropatilerle karışabilmekte, bu da tanısal gecikmeye yol açabilmektedir. Ayrıca klonal plazma hücre yükünün tipik olarak düşük olması ise monoklonal proteinin rutin immunfiksasyon incelemelerde her zaman gösterilememesine neden olup tanısal süreci güçleştiren bir diğer etkendir. Bu nedenle tanı, tek bir laboratuvar sonucundan çok nörolojik, hematolojik, dermatolojik ve sistemik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Burada, subakut progresif polinöropati ile birlikte tekrarlayan negatif immünfiksasyon sonuçlarına karşın multisistemik ipuçlarının izlenmesiyle POEMS sendromu tanısına ulaşılan bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu:** Bilinen kronik hastalığı olmayan 66 yaşındaki kadın hasta, üç aydır ilerleyen kas güçsüzlüğü nedeniyle başvurdu Yakınmalarının gribal bir enfeksiyondan yaklaşık 10 gün sonra bacaklarda güçsüzlükle başladığı, ardından ayak tabanları ve ellerde uyuşmanın eklendiği öğrenildi. Bu yakınmalar ile başka bir merkezde yapılan elektrofizyolojik incelemede demiyelinizan polinöropati, beyin omurilik sıvısında albuminositolojik ayrışma saptanması üzerine Guillain-Barré sendromu düşünülerek intravenöz immünoglobulin (IVIg) yükleme tedavisi uygulandığı öğrenildi. IVIg tedavisi ile klinik progresyonun devam etmesi üzerine ikinci kez IVIg yükleme tedavisi uygulandığı; tedaviye rağmen yakınmalarının kötüleştiği ve hastanın yaklaşık iki ay içinde bağımsız yürüyemez hale geldiği öğrenildi. Kötüleşme ile eş zamanlı olarak intravasküler aterosklerozla ilişkili olarak sol orta serebral arter sulama alanında iskemik inme geliştiği ve hastanın asetilsalisilik asit, klopidogrel ve profilaksi dozunda enoksaparin altında takip edildiği bilgisi alındı.

İki kez IVIg yükleme tedavisine rağmen klinik kötüleşmesi devam eden hasta, yakınmalarının üçüncü ayında akut başlangıçlı kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP) ve diğer ayırıcı tanıların araştırılması, tedavisi amacıyla nöroloji servisinde takip edilmeye başlandı. Nörolojik muayenesinde kraniyal alanda sol nazolabiyal sulkus hafif silikti. Alt ekstremitelerde pleji düzeyinde ağır, üst ekstremitelerde ise solda ve distal kaslarda belirgin motor güç kaybı vardı. Sağ triseps refleksi hipoaktifti, diğer derin tendon refleksleri alınamıyordu. Taban derisi refleksi bilateral yanıtsızdı. Uzun eldiven-çorap dağılımında yüzeyel duyu kusuru, derin duyu azalması saptandı. Parmak-burun testinde motor zaafı aşacak şekilde dismetri saptandı. Dermatolojik muayenede gövde ön yüzünde, sırtta ve proksimal ekstremitelerde çok sayıda glomerüloid hemanjiyom; tırnaklarda proksimal beyazlaşma ve distal kırmızı bant ile Terry tırnağı görünümü, hafif çomaklaşma, distal parmak uçlarında sklerodermoid değişiklikler ve hiperpigmentasyon izlendi.

Laboratuvar incelemelerinde trombosit 477×10^9/L, ALP 109 U/L, GGT 67 U/L, albümin 33,4 g/L, CRP 16,7 mg/L ve sedimentasyon 5 mm/saat idi. Tekrar yapılan elektromiyografi (EMG) incelemelerinde yaygın miyelin işlev bozukluğu ve buna ikincil ağır aksonal hasarla seyreden polinöropati saptandı. Abdomen BT'de karaciğer kraniyokaudal uzunluğu 18 cm, dalak uzunluğu 13 cm olup hepatosplenomegali; toraks BT'de 9 mm perikardiyal ve minimal plevral efüzyon izlendi. PET/BT'de hepatosplenomegaliye ek olarak kostalarda çok sayıda sklerotik kemik lezyonu saptandı. Tiroid, gonadal ve adrenal akslar ile glukoz metabolizması normaldi. Enfeksiyöz serolojiler (Borrelia IgG/IgM, Brucella serolojisi, EBNA IgG ve VCA/EA IgG-IgM, HBsAg, anti-HCV, Hivn p24 antijen), IGRA, otoantikor paneli (ANA, ENA, RF, anti-CCP, c-ANCA, p-ANCA) ve paraneoplastik nöroloji paneli negatifti. Demiyelizan polinöropati ayırıcı tanısında yer alabilecek sistemik lupus eritematosus ve Sjögren hastalığı belirteçleri ile anti-nodal/paranodal antikor paneli incelemeleri negatif sonuçlandı. İzlemde üç kez gönderilen serum protein elektroforezi normaldi ve farklı zamanlarda üç kez yinelenen serum immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal bant saptanmadı. Yirmi dört saatlik idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyonu da negatifti. Buna karşılık serum serbest hafif zincir oranı üç ölçümde sırasıyla 0,19; 0,17 ve 0,19 bulundu; ikinci ölçümde kappa 34 mg/L, lambda 198 mg/L idi. Oranın tekrarlanabilir biçimde lambda lehine bozuk olması küçük bir plazma hücre klonu açısından dikkat çekiciydi.

Başlangıçta hastaya, daha önce IVIg tedavisine direnç olması nedeniyle, inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ön tanısıyla gün aşırı beş kez 500 mg/gün intravenöz metilprednizolon uygulandı ve ardından 60 mg/gün oral prednizolonla devam edildi. Steroid tedavisi ile duyu kusuru ve motor zaafta kötüleşmenin durduğu ve yalnızca sınırlı bir düzelme sağlandığı izlendi. Bununla birlikte, steroid dozunun azaltılmasıyla iyileşmenin belirgin biçimde duraksaması üzerine 1000 mg intravenöz rituksimab uygulandı, ancak belirgin yanıt alınmadı.

Tedaviye dirençli polinöropatiye dermatolojik bulgular, hepatosplenomegali, trombositoz, plevral/perikardiyal efüzyon ve osteosklerotik kemik lezyonları gibi multisistemik bulguların eşlik etmesi nedeniyle, mükerrer serum immünofiksasyon ve protein elektroforezi incelemelerinde monoklonal protein gösterilememesine rağmen POEMS sendromundan şüphelenildi. VEGF düzeyi 219 pg/mL (üst sınır <96,2 pg/mL) ile yüksek saptandı ve de ölçümün yoğun immünsupresif tedaviler sonrasında yapılmış olması göz önünde bulunduruldu. Kemik iliği biyopsisinde lambda

hafif zincir baskınlığı gösteren plazma hücre artışı saptandı ve bulgular minimal düzeyde lambda fenotipli klonal plazma hücre popülasyonu lehine değerlendirildi.

Böylece iki zorunlu majör ölçüt olan polinöropati ve monoklonal plazma hücre proliferatif bozukluğuna; osteosklerotik kemik lezyonları ve VEGF yüksekliği gibi diğer majör ölçütlerin, ayrıca organomegali, ekstravasküler sıvı yükü, deri değişiklikleri ve trombositoz gibi minör ölçütlerin eşlik ettiği gösterilerek POEMS sendromu tanısı konuldu. Geçirilmiş iskemik inme ve trombotik risk göz önünde bulundurularak daratumumab, bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan Dara-VCD tedavisi başlandı.

**Tartışma:** POEMS sendromunda polinöropati sıklıkla ilk ve baskın bulgu olup, erken dönemde immun aracılı demiyelinizan nöropatileri taklit ederek özellikle erken dönemde CIDP ile ayrım güçleştirebilmekte ve tanısal gecikmeye yol açabilmektedir (1-3). Olgumuzda da gribal enfeksiyon sonrası akut başlayan duyusal ve motor zaaf ile BOS'ta albuminositolojik disosiyasyon saptanması nedeniyle başlangıçta Guillain-Barré sendromu düşünülmüş; ancak IVIg ve immünomodülatör tedavilere yanıtsızlık olması üzerine tanı yeniden gözden geçirilmiştir.

Tanıya götüren temel ipucu, nöropatinin tek başına ele alınmaması olmuştur. Glomerüloid hemanjiyomlar ve hiperpigmentasyona hepatosplenomegali, trombositoz, seröz efüzyonlar ve osteosklerotik kemik lezyonlarının eşlik etmesi, birbirinden bağımsız görünen bulguları tek bir multisistemik hastalık altında birleştiren POEMS sendromu şüphesini güçlendirmiştir.

Olgumuzun ayırt edici yönü, serum ve idrar immünfiksasyonlarının tekrarlayan biçimde negatif olmasıdır. POEMS tanısında polinöropati ile monoklonal plazma hücre proliferatif bozukluğu zorunlu majör ölçütlerdir (1,2); ancak POEMS'ta plazma hücre yükü çoğunlukla düşüktür ve monoklonal protein miktarı sınırlı olabilmektedir (1,4); bu nedenle negatif elektroforez veya immünfiksasyon, güçlü klinik şüphe varlığında araştırma sonlandırmamalıdır. Bu hastada serbest hafif zincir oranındaki kalıcı lambda yönelimi araştırmayı derinleştirmiş, kemik iliğinde lambda baskın minimal klonal plazma hücre popülasyonunun gösterilmesiyle zorunlu hematolojik ölçüt karşılanmıştır. Dolayısıyla tanısal güçlük, monoklonal plazma hücre hastalığının yokluğundan değil, küçük klonun rutin elektroforetik yöntemlerle görünür olmamasından kaynaklanmıştır. Olgumuzdaki VEGF değeri laboratuvar üst sınırının üzerinde olmakla birlikte değerin literatürde bildirilen düzeylerin altında kalması ölçümün yoğun immünosupresif tedavi sonrasında yapılmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (1,5).

Sonuç olarak bu olgu, tedaviye dirençli veya atipik seyreden demiyelinizan polinöropatilerde sistemik bulguların bütüncül değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Birbirinden bağımsız görünen bulguları aynı klinik öykünün parçaları olarak okuyabilmek, bu nadir hastalıkta tanısal gecikmenin önüne geçebilir. Güçlü klinik şüphe varlığında POEMS tanısının zorunlu major kriterlerinden biri olan monoklonal proteinin elektroforetik yöntemlerle gösterilememesine rağmen POEMS araştırılmasının sonlandırılmaması; VEGF ölçümü ve kemik iliği incelemeleri ile sürdürülmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** POEMS sendromu, polinöropati, plazma hücre neoplazileri

**Kaynaklar**

1. D'Sa S, Khwaja J, Keddie S, et al. Comprehensive Diagnosis and Management of POEMS Syndrome. HemaSphere. 2022;6(11).
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: diagnosis, treatments, and outcomes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):393-400.
3. Kim YR. Update on the POEMS syndrome. Blood Res. 2022;57(Suppl 1):27-31.
4. Xue HY, Zhou L, Yuan QZ, et al. POEMS syndrome with undetectable M-protein: a case report and literature review. Diagn Pathol. 2024;19:74.
5. Pihan M, Keddie S, D'Sa S, et al. Raised VEGF: High sensitivity and specificity in the diagnosis of POEMS syndrome. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(5).



**P-164** **Referans Numarası: 587**

## FULMİNAN SEYİRLİ BİR LENFOHİSTİYOSİTOZ VAKASI

**Kübra Yel Uygun[1], Melike Yeğin Kubatoğlu[1], Esra Yılmaz[2]**

*[1]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü*
*[2]Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü*

**Giriş:** Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), aşırı ve kontrolsüz immün aktivasyon ile karakterize, hızlı ilerleyebilen ve yaşamı tehdit eden bir hiperinflamatuvar sendromdur. HLH erişkinlerde en sık enfeksiyonlar, hematolojik maligniteler ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Klinik tablo sıklıkla ateş, sitopeniler, splenomegali, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve hipofibrinojenemi ile seyretmekte; ağır olgularda koagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gelişebilmektedir [1,2]. Bu olguda, ileri yaşta hızla klinik kötüleşme ve ölümle seyreden fulminan HLH tablosuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

**Olgu:** Bilinen benign prostat hiperplazisi ve hipertansiyon öyküsü bulunan 80 yaşında erkek hasta, halsizlik ve karında şişkinlik şikâyetleri ile başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin yükseklik, LDH: 13.701 U/L, ferritin: 227.345 µg/L ve trigliserid: 715 mg/dL saptandı. Koagülasyon testlerinde PT ve aPTT uzaması mevcuttu.

Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda HLH ön tanısı düşünülen hastaya metilprednizolon 1 mg/kg/gün başlandı. Tanısal değerlendirme amacıyla kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gerçekleştirildi. Kemik iliği aspirasyonunda histiyositler izlendi. Biyopsi işlemi sırasında ve sonrasında hastada yoğun kanama gelişti. Aynı gün içerisinde genel durumunda hızlı kötüleşme olması üzerine hasta yoğun bakım ünitesine devredildi. Yoğun bakım takibinde klinik durumu hızla kötüleşen hasta, tüm destek tedavilerine rağmen kaybedildi. Daha sonra sonuçlanan kemik iliği patoloji incelemesinde eritrofagositoz saptanarak bulgular HLH ile uyumlu olarak raporlandı.

**Tartışma:** Erişkin HLH serilerinde ferritin düzeyleri genellikle 5.000–7.000 µg/L civarında bildirilirken, >50.000 µg/L düzeyleri ağır hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir [3-5]. Olgumuzda ferritin 227.345 µg/L, LDH ise 13.701 U/L olup, ekstrem hiperinflamasyon ve doku hasarını düşündürmektedir. Pansitopeni, hipertrigliseridemi, koagülopati ve kemik iliğinde histiyositlerin görülmesi ile birlikte değerlendirildiğinde bulgular fulminan HLH tablosunu desteklemiştir.

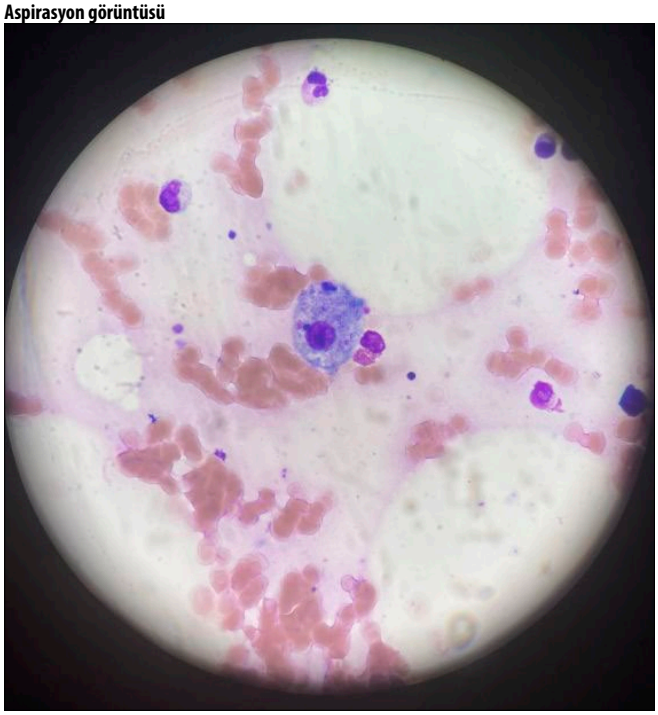
**Sonuç:** Ekstrem hiperferritinemi ve LDH yüksekliği, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde fulminan HLH açısından önemli bir uyarıcı olmalıdır. Erken tanı ve tedavi, hızlı klinik kötüleşme ve yüksek mortalite nedeniyle kritik önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** lenfohistiyositoz, hiperferritinemi, mortalite

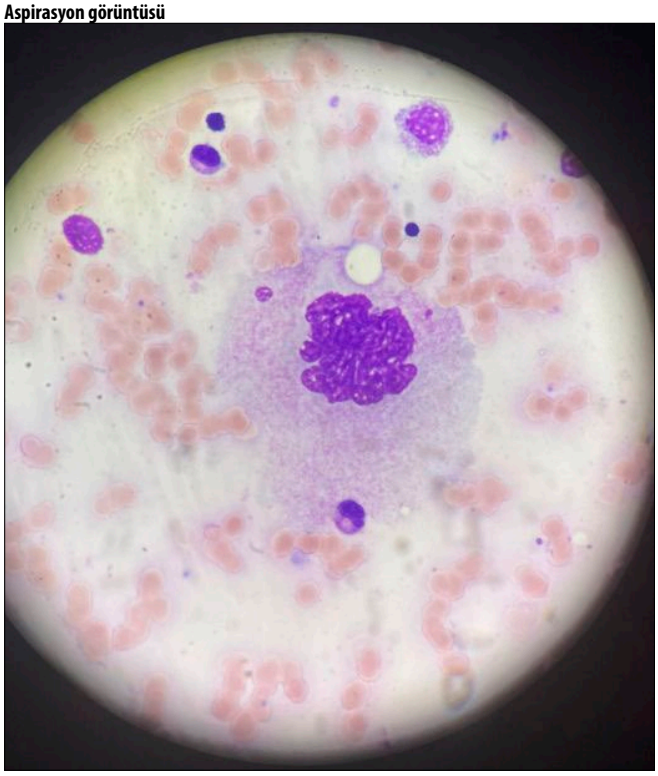
**Kaynaklar**

1. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, Nichols KE, Ramanan AV, Wang Y, Wang Z, Janka G, Henter JI. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30992265.
2. Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. QJM. 2020 Jan 14:hcaa011. doi: 10.1093/qjmed/hcaa011. Epub ahead of print. PMID: 31943120.
3. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, Weber T, Müller M, Panse J, Penack O, Schroers R, Braess J, Frickhofen N, Ehl S, Janka G, Lehmberg K, Pletz MW, Hochhaus A, Ernst T, La Rosée P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Apr;146(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00432-020-03139-4. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32076823; PMCID: PMC7085479.
4. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, Berliner N. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. Blood. 2015 Mar 5;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25573993.
5. Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol. 2015 Mar;90(3):220-4. doi: 10.1002/ajh.23911. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25469675.

Aspirasyon görüntüsü



Aspirasyon görüntüsü



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-165** **Referans Numarası: 409**

## SEROLOJİK TAM YANIT ALTINDA GELİŞEN İZOLE LARENGEAL EKSTRAMEDÜLLER RELAPS: MULTİPL MİYELOMDA NADİR BİR TUTULUM

Seda Yılmaz[1], Esma Tatar[1], Ali Kürşat Tuna[1], Mariye Doğru[1], Melike Yeğin Kubatoğlu[1], Kübra Yel Uygun[1], Ayşe Nur Uğur Kılınç[2]

[1]S.b.ü. Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği Ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Konya, Türkiye
[2]S.b.ü. Konya Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

**Giriş:** Ekstramedüller hastalık (EMH), multipl miyelomun (MM) kemik iliği mikroçevresinden bağımsız olarak yumuşak dokularda klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize, nadir ancak klinik olarak agresif bir formudur. Relaps/refrakter MM hastalarında gerçek ekstramedüller tutulum sıklığının yaklaşık %3,4–14 arasında olduğu bildirilmektedir ve varlığı daha olumsuz prognozla ilişkilidir.

Larengeal plazma hücreli neoplaziler oldukça nadirdir ve ses kısıklığı, disfoni veya ilerleyen olgularda üst hava yolu obstrüksiyonu ile prezente olabilir. Bu olguda, otolog kök hücre nakli sonrasında serolojik tam yanıt ve lenalidomid idame tedavisi altında iken izole larengeal ekstramedüller relaps gelişen bir MM hastasının klinik seyri sunulmuştur.

**Olgu Sunumu:** IgA lambda multipl miyelom tanılı hastanın başlangıç değerlendirmesinde, sol hemitoraks apikal bölgede toraks duvarını invaze eden yaklaşık 6 cm boyutunda kitle lezyonu saptandı. Lokal hastalık kontrolü amacıyla radyoterapi uygulanan hastaya sistemik tedavi olarak 1 kür VCD (bortezomib-siklofosfamid-deksametazon) ve ardından 4 kür VRD (bortezomib-lenalidomid-deksametazon) verildi. Tedavi ile tam yanıt elde edilmesinin ardından hastaya 30.01.2026 tarihinde otolog hematopoietik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Nakil sonrası tam yanıt ile izlenen hasta, lenalidomid idame tedavisi almaktaydı. Nakil sonrası yaklaşık 5. ayda, 4–5 gündür aralıklı devam eden ses kısıklığı yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenesinde orofarenks doğal olup üst solunum yolu enfeksiyonu düşündürecek bulgu saptanmadı. Endoskopik larenks muayenesinde sağ vokal kord paralizisi, sol aritenoid hareketlerinin ise korunmuş olduğu görüldü.

**Görüntüleme Bulguları:** Boyun manyetik rezonans görüntülemesinde; hiyoid kemiğin sağ yarısında destrüksiyon, hava kolonuna doğru uzanım gösteren, yaklaşık 36 × 55 × 50 mm boyutlarında, intravenöz kontrast madde sonrasında hafif heterojen kontrastlanan geniş hacimli kitle lezyonu izlendi. 18F-FDG PET/BT incelemesinde ise hiyoid kemik düzeyinden başlayarak sağ vokal kord seviyesine kadar devam eden, vokal kordu invaze eden, trakea lümenini sağdan daraltan yaklaşık 30 mm'lik ekspansil yumuşak doku kitlesinde belirgin metabolik aktivite artışı (SUVmax: 8,88) saptandı (Resim-1). Başka patolojik FDG tutulumu izlenmedi. Klinik ve radyolojik olarak progresyon düşünülmesine karşın; laboratuvar ve patolojik değerlendirmede serum protein elektroforezinde monoklonal protein saptanmadı, serum immünfiksasyon elektroforezinde bant izlenmedi ve kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %2 oranında CD138 pozitif, poliklonal plazma hücreleri saptandı (Resim-2).

Larengeal/vokal kord düzeyindeki kitlesel lezyondan alınan insizyonel biyopsinin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemesinde lambda hafif zincir kısıtlı plazma hücre proliferasyonu gösterildi ve lezyon plazmositom olarak raporlandı. Bu bulgular ile hastada sistemik/serolojik hastalık aktivitesi gösterilememesine rağmen lokalize larengeal ekstramedüller MM relapsı düşünüldü (Resim-3).

**Tedavi ve Klinik Seyir:** Hızlı progresyon gösteren, hava yolunu daraltan ekstramedüller hastalık nedeniyle lokal ve sistemik tedavi birlikte planlandı. Kitle bölgesine IMRT ile 2000 cGy radyoterapi uygulandı. Sistemik tedavi amacıyla daratumumab ve DCEP (deksametazon, siklofosfamid, etoposid ve sisplatin) kemoterapisi başlandı. Larengeal kitlenin hava yolu üzerindeki basısına bağlı solunum desteği ihtiyacı gelişmesi üzerine hasta entübe olarak izlendi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı azalan hasta için ekstübasyon planlandı. Ancak tolere edememesi nedeniyle trakeostomi uygulandı. Takip sırasında gelişen sepsis sonucunda hasta kaybedildi.

**Tartışma:** Ekstramedüller relaps, MM klonunun kemik iliği mikroçevresinden bağımsız proliferasyon yeteneği kazanmasını yansıtan, biyolojik olarak yüksek riskli bir hastalık fenotipidir. Ekstramedüller tutulumun özellikle relaps sırasında ortaya çıkması daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.

Bu olgunun dikkat çekici özelliği, serum protein elektroforezi ve immünfiksasyon negatif ve kemik iliğinde klonal plazma hücre infiltrasyonu saptanmamış olmasına rağmen klinik olarak anlamlı ekstramedüller progresyon gelişmiş olmasıdır. IMWG yanıt kriterleri, kemik iliği ve serum değerlendirmelerinin yanı sıra ekstramedüller rezidüel hastalığın görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Larengeal plazmositom son derece nadir olmakla birlikte ses kısıklığı, disfoni ve üst hava yolu obstrüksiyonu ile ortaya çıkabilmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir olguda da sağ vokal kord yerleşimli ekstramedüller plazmositomun ses kısıklığı ile prezente olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle MM öyküsü olan bir hastada yeni gelişen ve açıklanamayan ses kısıklığı basit bir üst solunum yolu yakınması olarak değerlendirilmemeli, ekstramedüller relaps açısından erken endoskopik ve radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Plazma hücreli tümörlerin radyosensitif olması nedeniyle radyoterapi lokal kontrol açısından önemli bir tedavi seçeneğidir; ancak sistemik MM zemininde gelişen ekstramedüller relapsta yalnızca lokal tedavi çoğu zaman yeterli değildir ve sistemik antimyelom tedavisi gereklidir.

**Sonuç:** Bu olgu, multipl miyelomda serolojik tam yanıtın ekstramedüller hastalığı dışlamadığını göstermesi açısından önemlidir.

**Öne çıkan mesajlar:**

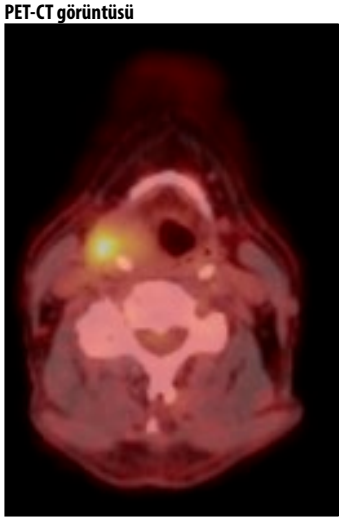
1. MM hastalarında yeni gelişen ses kısıklığı, özellikle persistan olduğunda, larengeal ekstramedüller relaps açısından uyarıcı bir bulgu olabilir.
2. Negatif serum protein elektroforezi, immünfiksasyon ve düşük kemik iliği plazma hücre oranı, ekstramedüller progresyonu dışlamaz.
3. Klinik şüphe halinde PET/BT ve bölgesel MRI, ekstramedüller hastalığın ortaya konmasında kritik öneme sahiptir.
4. Hava yolu tutulumu gösteren larengeal plazmositom hızlı klinik kötüleşme ve yaşamı tehdit eden obstrüksiyona yol açabilir.
5. Ekstramedüller relaps, MM'nin yüksek riskli biyolojik davranışını yansıtan ve lokal tedavinin yanı sıra sistemik tedavi gerektiren agresif bir hastalık tablosudur.

**Anahtar kelimeler:** Larinks, multipl miyelom, relaps

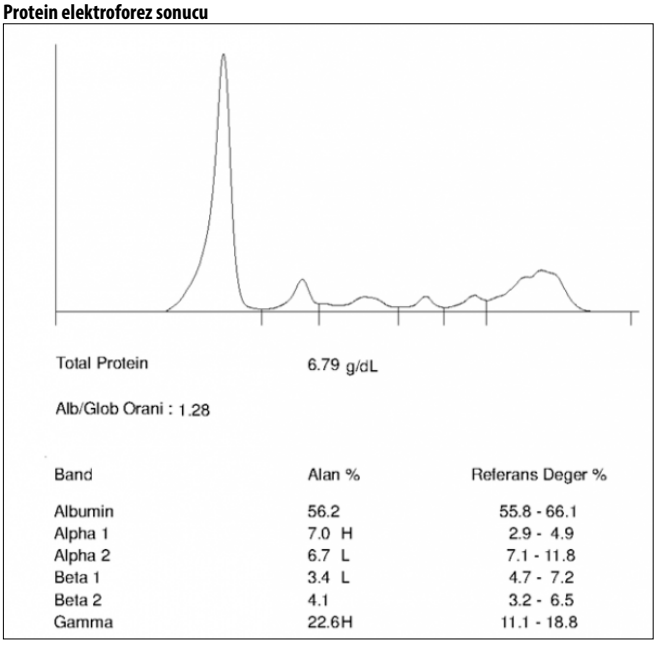
**Kaynaklar**


1. Bladé, J., Beksac, M., Caers, J., Jurczyszyn, A., von Lilienfeld-Toal, M., Moreau, P., Rasche, L., Rosiñol, L., Usmani, S. Z., Zamagni, E., & Richardson, P. (2022). Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood cancer journal, 12(3), 45. https://doi.org/10.1038/s41408-022-00643-3
2. Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., Mateos, M. V., Dimopoulos, M., Kastritis, E., Boccadoro, M., Orlowski, R., Goldschmidt, H., Spencer, A., Hou, J., Chng, W. J., Usmani, S. Z., Zamagni, E., … Avet-Loiseau, H. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet. Oncology, 17(8), e328–e346. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6
3. Hillengass, J., Usmani, S., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., Mateos, M. V., Lonial, S., Joao, C., Anderson, K. C., García-Sanz, R., Riva, E., Du, J., van de Donk, N., Berdeja, J. G., Terpos, E., Zamagni, E., Kyle, R. A., San Miguel, J., Goldschmidt, H., Giralt, S., Kumar, S., … Lentzsch, S. (2019). International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet. Oncology, 20(6), e302–e312. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30309-2
4. Wu, F., Bernard, S., Fayad, L. M., Ilaslan, H., Messiou, C., Moulopoulos, L. A., & Mulligan, M. E. (2021). Updates and Ongoing Challenges in Imaging of Multiple Myeloma: AJR Expert Panel Narrative Review. AJR. American journal of roentgenology, 217(4), 775–785. https://doi.org/10.2214/AJR.21.25878
5. Ho, M., Paruzzo, L., Minehart, J., Nabar, N., Noll, J. H., Luo, T., Garfall, A., & Zanwar, S. (2025). Extramedullary Multiple Myeloma: Challenges and Opportunities. Current oncology (Toronto, Ont.), 32(3), 182. https://doi.org/10.3390/curroncol32030182.
6. Gupte, A., Sasidharan, A., Dutta, D., & Anoop, R. (2024). Extramedullary plasmacytoma of the larynx - Case report. Journal of cancer research and therapeutics, 20(1), 493–495. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1640_20.
7. Maniglia, A. J., & Xue, J. W. (1983). Plasmacytoma of the larynx. The Laryngoscope, 93(6), 741–744. https://doi.org/10.1288/00005537-198306000-00008


**PET-CT görüntüsü**



**Protein elektroforez sonucu**

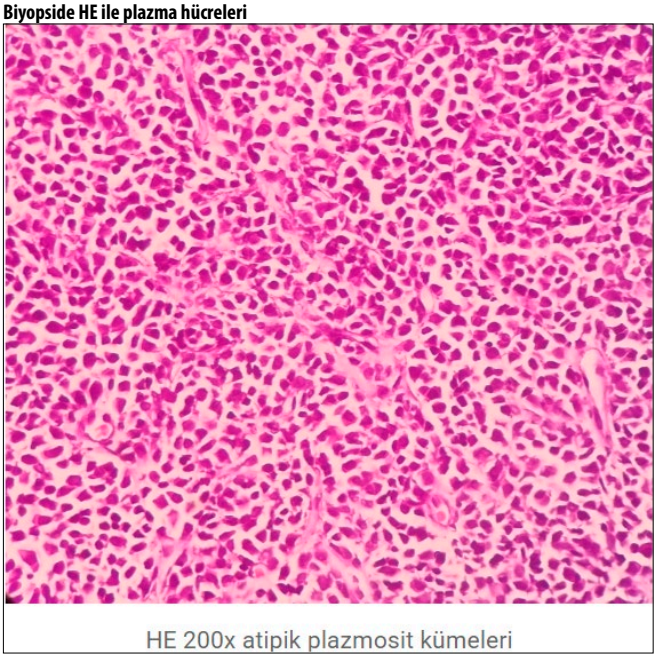


Total Protein 6.79 g/dL

Alb/Glob Orani : 1.28

| Band | Alan % | Referans Deger % |
|---|---|---|
| Albumin | 56.2 | 55.8 - 66.1 |
| Alpha 1 | 7.0 H | 2.9 - 4.9 |
| Alpha 2 | 6.7 L | 7.1 - 11.8 |
| Beta 1 | 3.4 L | 4.7 - 7.2 |
| Beta 2 | 4.1 | 3.2 - 6.5 |
| Gamma | 22.6H | 11.1 - 18.8 |

**Biyopside HE ile plazma hücreleri**



HE 200x atipik plazmosit kümeleri

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-166** **Referans Numarası: 125**

### RELAPS/REFRAKTER KLASİK HODGKİN LENFOMADA NİVOLUMAB ALAN HASTALARDA CALLY İNDEKSİ VE KLİNİK SONUÇLARIN TANIMLAYICI DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

**Gökhan Yavuz Üçüncü[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Abdullah Çıplak[1], Nazlı Kunt Şemsettinoğlu[1], Emine Melis Yücel[1], Ece Vural[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]**

*[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya/türkiye*

**Giriş:** Nivolumab, relaps/refrakter klasik Hodgkin lenfoma (R/R kHL) tedavisinde etkinliği gösterilmiş önemli tedavi seçeneklerinden biridir (1). Bununla birlikte tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörebilecek kolay uygulanabilir biyobelirteçlere ihtiyaç devam etmektedir. CRP, albümin ve lenfosit sayısı ile hesaplanan CALLY indeksi, hastanın inflamatuvar ve immün-nutrisyonel durumunu birlikte yansıtan bir parametredir (2,3). Birçok kanser araştırmasında bu indeksin öngördürücü gücü test edilse de hematolojik

malignitelerde bu veriler sınırlıdır (4). Bu çalışmada nivolumab ile tedavi edilen R/R kHL hastalarında CALLY indeksinin tedavi yanıtı ve klinik sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Merkezimizde R/R kHL nedeniyle nivolumab alan 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. CALLY indeksi, nivolumab başlangıcından önceki 30 gün içinde ölçülen en yakın CRP, albümin ve mutlak lenfosit sayısı kullanılarak hesaplandı. Sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle bir kesim değeri tanımlanmadı ve CALLY indeksi sürekli değişken olarak tanımlayıcı biçimde değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yedi hasta dahil edildi. Ortanca tanı yaşı 31 yıl (13–74) olup hastaların 4'ü erkek, 3'ü kadındı. Altı hastada tedavi yanıtı değerlendirilebildi; iki hastada tam yanıt, üç hastada kısmi yanıt ve bir hastada progresif hastalık saptandı. Objektif yanıt oranı 5/6 (%83,3) olarak hesaplandı. Bir hastada tedavi yanıtı değerlendirilemedi. Ortanca takip süresi 19,9 ay olup izlem süresince 3 hastada progresyon ve 1 hastada ölüm gerçekleşti. Progresyon gelişen üç hastanın CALLY indeksleri 0,048, 2,287 ve 6,330 olup değerler arasında ortak bir yönelim gözlenmedi. CALLY indeksi ile tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçları arasındaki ilişki, sınırlı hasta ve olay sayısı nedeniyle hasta düzeyinde ve tanımlayıcı olarak değerlendirildi. Hastalara ait veriler ve sağkalım bilgileri Tablo 1'de detaylı olarak sunulmuştur.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu küçük gerçek yaşam serisinde nivolumab ile 5/6 (%83,3) objektif yanıt elde edilmesi, tedavinin R/R kHL'deki etkinliğini desteklemektedir. CALLY indeksi ile tedavi yanıtı, PFS ve OS arasındaki ilişki hasta düzeyinde incelenmiş; ancak sınırlı örneklem ve olay sayısı nedeniyle bir eşik değer tanımlanmamış ve karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapılmamıştır. CALLY indeksinin nivolumab yanıtını veya sağkalımı öngörmedeki olası değerinin, daha geniş ve bağımsız hasta serilerinde sürekli değişken olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin lenfoma, Nivolumab, CALLY indeksi

**Kaynaklar**


1. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood Adv. 2023;7(20):6266-6274. doi:10.1182/bloodadvances.2023010334.
2. Acar C, Yüksel HÇ, Şahin G, et al. Prognostic utility of the CALLY index in metastatic melanoma: building a nomogram for patients on anti-PD-1 therapy. Clin Transl Oncol. 2025;27(9):3770-3780.
3. Iida H, Tani M, Komeda K, et al. Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a non-invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2022;24(1):101-115.
4. Cvetković Z, Bukurecki I, Pejić S, Divac Pravdić A, Pavlović M, Vučić V, Marković O. Prognostic Value of the CALLY Index in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Linking Inflammation, Nutrition, and Tumor Biology. Cancers. 2026;18(5):846. doi:10.3390/cancers18050846


**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri, CALLY indeksleri ve nivolumab tedavi sonuçları

| Hasta kodu | Tanı yaşı (yıl) | Cinsiyet | Tanı evresi | Primer refrakter | Nivolumab öncesi tedavi sırası | Otolog KHN | Allojenik KHN | CALLY indeksi | En iyi yanıt | İmmün ilişkili yan etki | Progresyon | PFS (ay) | Ölüm | OS (ay) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H1 | 24 | Erkek | 3 | Hayır | 4 | Evet | Evet | 0.059 | PR | Dermatolojik | Hayır | 55.7 | Hayır | 55.7 |
| H2 | 34 | Erkek | 3 | Evet | 1 | Evet | Evet | 6.330 | PR | Yok | Evet | 6.5 | Hayır | 9.7 |
| H3 | 30 | Erkek | 3 | Hayır | 3 | Evet | Hayır | 0.472 | CR | Dermatolojik | Hayır | 19.9 | Hayır | 19.9 |
| H4 | 31 | Kadın | 4 | Evet | 4 | Hayır | Evet | 0.486 | PR | Yok | Hayır | 20.9 | Hayır | 20.9 |
| H5 | 74 | Kadın | 3 | Evet | 2 | Hayır | Hayır | 2.287 | PD | Yok | Evet | 7.3 | Evet | 13.0 |
| H6 | 41 | Erkek | 2 | Hayır | 2 | Evet | Hayır | 4.086 | CR | Yok | Hayır | 81.2 | Hayır | 81.2 |
| H7 | 13 | Kadın | 4 | Evet | 4 | Evet | Evet | 0.048 | Değerlendirilemedi | Pnömonit | Evet | 8.8 | Hayır | 12.5 |

**Tablo 2.** Tanımlayıcı özet

| | |
|---|---|
| Toplam hasta | 7 |
| Yanıt değerlendirilebilir hasta | 6 |
| Objektif yanıt (CR+PR) | 5/6 (%83,3) |
| Progresyon | 3/7 (%42,9) |
| Ölüm | 1/7 (%14,3) |



**P-167** **Referans Numarası: 4**

## KRONİK LENFOSİTİK LOSEMİ HASTASINDA OBİNİTUZUMAB İLİŞKİLİ AKUT TROMBOSİTOPENİ: OLGU SUNUMU

Leyla Seyhan Dursun[1]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakultesı

**Giriş:** Obinutuzumab, kronik lenfositik lösemi (KLL) tedavisinde yaygın kullanılan tip II anti-CD20 monoklonal antikordur. Obinutuzumab ilişkili akut trombositopeni (OIAT) nadir ancak potansiyel olarak ciddi seyirli bir komplikasyondur. Genellikle ilk infüzyondan sonraki 24–72 saat içerisinde ortaya çıkar.

**Olgu:** 51 yaşında erkek hasta halsizlik ve lenfositoz nedeniyle değerlendirildi.

**Başlangıç laboratuvarı:**

*** WBC:** $55\times10^9$/L

*** Lenfosit:** $49\times10^9$/L

*** Hb:** 9.4 g/dL

*** Trombosit:** $88\times10^9$/L

**Flow sitometri:**

*** CD5+**

*** CD19+**

*** CD20+**

*** CD200+**

*** CD10–**

**IGHV:** Unmutated

**Görüntüleme:**

*** Yaygın servikal, aksiller, inguinal LAP**

*** Batın içi LAP**

*** Splenomegali (170 mm)**

**Hasta Rai Evre IV / Binet C KLL olarak değerlendirildi ve obinutuzumab-venetoklaks tedavisi başlandı.**

**Tedavi Sonrası Gelişmeler**

**900 mg obinutuzumab uygulamasından sonraki 48 saat içerisinde trombosit sayısı:** 88 → 18 $\times10^9$/L

**Koagülasyon parametreleri:**

*** PT:** 13.4 sn

*** aPTT:** 24.6 sn

*** Fibrinojen:** 2.58 g/L

*** D-dimer:** 0.38 mg/L

**LDH:** 242 → 279 U/L

**Kanama bulgusu gelişmedi.**

**Trombosit transfüzyonu gereksinimi olmadı.**

**Trombosit seyri:**

**88 → 18 → 37 → 19 → 27 → 36 → 75 $\times10^9$/L**

**Tartışma:** OIAT'ın mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

**Olası mekanizmalar:**

*** Kompleman aktivasyonu**

*** Sitokin salınımı**

*** İmmün aracılı trombosit tüketimi**

*** Endotel aktivasyonu**

**Ayırıcı tanıda:**

*** DİK**

*** Trombotik mikroanjiyopati**

*** Tümör lizis sendromu**

*** İmmün trombositopeni**

*** Kemik iliği yetmezliği**

**dışlanmalıdır.**

**Sonuç:** Obinutuzumab ilişkili akut trombositopeni, özellikle ilk kür sırasında ortaya çıkabilen nadir ancak önemli bir komplikasyondur. İlk

infüzyondan sonraki günlerde trombosit sayılarının yakın izlenmesi erken tanı açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** kll obınıtuzumab akut trombosıtopenı

**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.

**Tablo 1.** Literatürde Bildirilen Obinutuzumab İlişkili Akut Trombositopeni Olgularının Özeti

| *Yazar* | *Hastalık* | *Trombozıt Zamanı* | *En Düşük Trombosit* | *Kanama* | *Sonuç* |
|---|---|---|---|---|---|
| Strati ve ark. | KLL | 24 Saat | 3 | Yok | Düzelme |
| Ahn ve ark. | KLL | 24 Saat | 6 | Minor | Düzelme |
| Nitta ve ark. | Folikuler Lenfoma | 24-48 Saat | 2 | Var | Düzelme |
| Tsukada ve ark. | KLL | 48 Saat | 11 | Yok | Düzelme |
| Sunulan olgu | KLL | 48 Saat | 18 | Yok | Spontan Düzelme |

## Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-168** **Referans Numarası: 147**

### MULTİPLE MYELOM İİE BİRLİKTE OLAN MANTLE CELL LENFOMA VAKASI; HANGİ TEDAVİ ÖNCELİKLİ ?

**Abdullah Erarslan[1], Esen Coşkun[1], İmdat Dilek[1]**

*[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*
*[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi*

**Giriş :** Mantle cell lenfoma (MCL ) non hodgkin lenfomaların %3-7 sini oluşturmaktadır . Bu insidans yaşla artmaktadır . Ortalama medyan 60 yaş civarıdır.Multiple Myelom (MM ) insidansı her yıl 36000 dir ve Mantle Cell Lenfoma ya göre çok sık izlenmektedir.

Bu iki neoplazm t(11;14) ve CCND1 yeniden düzenlenmesine sahip plazma hücreli neoplazmlarda her ikiside CD 20 gibi B hücre belirteçlerini eksprese eden küçük plazma hücrelerinden oluşması nedeniyle karışabilir. Ayırıcı tanı da MCL belirteçleri SOX 11 ve CD 5 ekspresyonu ve monoklonal gamopati ve plazma hücre neoplazmlarına özgü klinik özelliklerin varlığı önemlidir.

Burada MM ve MCL birlikteliği olan bir vaka sunulmuştur. Bu vakada amacımız Multiple Myelom tanısı alan hastanın eş zamanlı yada tedaviye sekonder gelişen Mantle Cell Lenfoma sürecinin nasıl tedavi edileceği konusunu tartışmaktır.

**Vaka:** 60 yaş bayan hasta bilinen hipertansiyon , aterosklerotik kalp hastalığı ve böbrek yetmezliği mevcut Ekim 2022 de İç hastalıkları polikliniğine halsizlik şikayeti ile başvurdu. Yapılan kan tetkiklerinde derin anemisinin olması nedeniyle hematolojiye yönlendirilen hastanın serum protein elektroforezinde monoklonal gama piki görüldü. Serum immun fiksasyon elektroforezinde ıgG lambda + serbest zincir lambda fraksiyonun da protein bandı saptandı. Hastaya Kasım 2022 de yapılan kemik iliği biyopsisi lambda ile monoklonalite gösteren plazma hücreli neoplazm olarak değerlendirildi. . hastaya 4 kur vcd verildikten sonra yapılan kontrol kemik iliği biyopsi sonucu cyclin d1 ve sox 11 ile pozitif boyanan atipik b hücreli proliferasyon gösteren hiperselüler kemik iliği (mantle cell lenfoma) Plazmositoid alt tip olarak raporlandı. yapılan tetkiklerinde MIPI Skoru düşük olan hastaya 5 kur VCD tedavisinin ardından Mantle Cell Lenfomada da etkili olduğu bilinen bortezomib ve lenalidomid içeren 2 kur VRD tedavisi verildi . Kontrol kemik iliği biyopsisi multiple myelom açısından remisyonda olarak değerlendirildi .

2024 yılında böbrek fonksiyonlarında bozulma nedeniyle nefroloji tarafından da takip edilen hastaya yapılan böbrek biyopsisi de (FSGS) Fokal segmental glomeruloskleroz ile uyumlu idi. . Mantle Cell Lenfoma tedavisi olarak 4 kür R-CHOP / 4 Kür R-DHAP tedavisi verildi. Ara remisyon değerlendirmesinde (CR )Tam kür olarak değerlendirildi ve PET-CT de multiple myeloma ait litik lezyonlar izlendi. 8 kür 3 ayda 1 idame Rituksimab ve Lenalidomid 5 mgr tedavisine devam eden hasta Mart 2026 da kan tetkiklerinde sitopenileri olması nedeniyle bakılan serum protein elektroforezinde gama piki izlendi. Görüntülemelerinde daha önceki litik lezyonlara ait tutulum yerlerinde metabolik progresyon izlendi . Ara takiplerinde ileus nedeniyle kolostomi açılan hastaya IRD tedavisi başlandı. Tedavi altında progrese olan hastaya dara - pom - dex protokolü başlandı. Ancak tedavi seyrinde genel durumu daha da bozulan hasta yoğun bakım takibinde iken ex oldu.

**Anahtar kelimeler:** mantle cell lenfoma(MCL ) , multiple myelom(MM) , bortezomib , lenalidomid

**Kaynaklar**

Up to date

National institutes of health

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-169** **Referans Numarası: 185**

### BEKLENEN YAN ETKİ, BEKLENMEYEN TANI: PH+ ALL'DE PLEVRAL NÜKS

**Aybüke İrem Semizer[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Nuri Alperen Malkoç[2], Tuğçe Şevval Yıldız[1], İrem Eser Sarı[1], Merve Emine Savaş[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Abdullah Yağcı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1]**

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
*[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı*

**Giriş:** Dasatinib, Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan etkili bir tirozin kinaz inhibitörü olmakla birlikte, plevral efüzyon iyi bilinen yan etkilerinden biridir. Bu nedenle dasatinib kullanan hastalarda gelişen plevral efüzyonun ilaç ilişkili kabul edilmesi, özellikle allojenik kök hücre nakli (allo-KHN) sonrasında gelişebilecek ekstramedüller nüksün gözden kaçmasına neden olabilir.

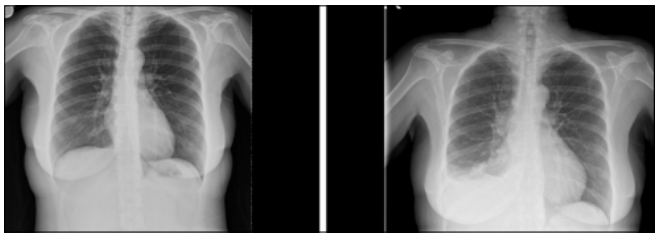
**Olgu:** Elli iki yaşında kadın hastaya Kasım 2022'de p190 BCR::ABL1 (e1a2) pozitif prekürsör B-ALL tanısı konuldu. Hyper-CVAD tedavisi sonrasında tam hematolojik ve moleküler yanıt elde edilen hastaya, Mayıs 2023'te 10/10 HLA uyumlu kardeş donörden, Flu-Bu-TBI hazırlama rejimi ile periferik kan kaynaklı allo-KHN uygulandı. GVHH profilaksisi post-transplant siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil ile yapıldı. Nakil sonrasında dasatinib idame tedavisi sürdürüldü. Uzun süreli dasatinib kullanımı boyunca plevral efüzyon izlenmedi (Şekil 1A). Nakilden yaklaşık üç yıl sonra sağ taraflı göğüs ağrısı ve efor dispnesi gelişen hastanın toraks görüntülemesinde yeni ortaya çıkan sağ plevral efüzyon saptandı (Şekil 1B). Dasatinib ilişkili plevral efüzyon öncelikli ayırıcı tanılardan biri olmakla birlikte, torasentez materyalinin akım sitometrik incelemesinde %62,7 oranındaki hedef hücre popülasyonunda CD9, CD10, CD19, CD22, CD24, CD33, CD58, CD79a, HLA-DR ve TdT ekspresyonu saptandı ve bulgular prekürsör B-ALL ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2). Plevra sıvısında p190 BCR::ABL1 RT-PCR pozitif saptandı (BCR::ABL1/ABL1: 0,85271). Bulgular plevral nüks ile uyumlu kabul edilerek hastaya FLAMSA+Ponatinib kurtarma tedavisi başlandı.

**Sonuç:** Dasatinib kullanan Ph+ ALL hastalarında plevral efüzyon iyi bilinen bir tedavi komplikasyonu olmakla birlikte, özellikle allo-KHN sonrasında yeni gelişen plevral efüzyonlarda hastalık nüksü de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Plevral sıvının akım sitometrik ve moleküler yöntemlerle değerlendirilmesi, ilaç ilişkili plevral efüzyon ile hastalık tutulumunun ayırt edilmesine katkı sağlayabilir.

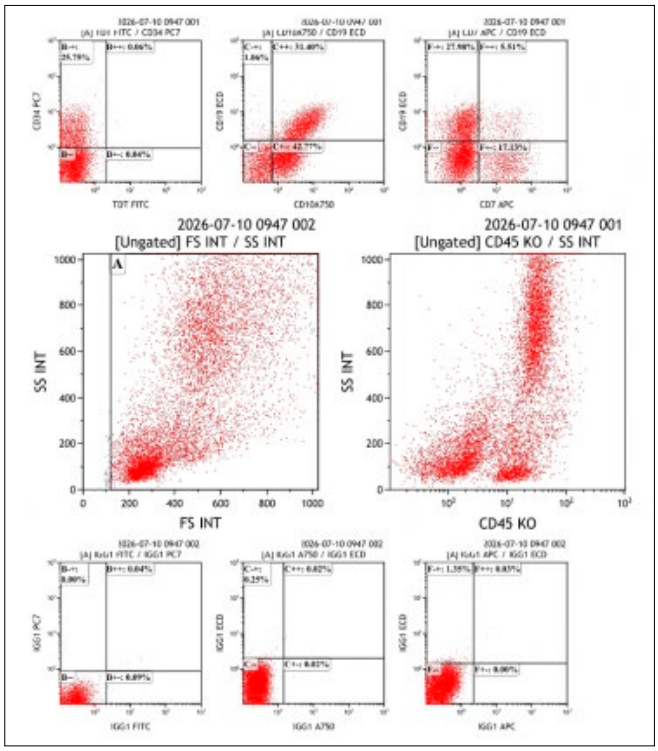
**Anahtar kelimeler:** akut lenfoblastik lösemi; dasatinib.

**Kaynaklar**

1. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. Haematologica. 2019;104(1):93-101. doi:10.3324/haematol.2018.188987.
2. Ribera JM, Morgades M, Ribera J, et al. PONALFIL trial for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Long-term results. HemaSphere. 2024;8:e67. doi:10.1002/hem3.67.
3. Masiello D, Gorospe G III, Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. J Hematol Oncol. 2009;2:46. doi:10.1186/1756-8722-2-46.



**Şekil 1.** Posteroanterior akciğer grafileri. (A) Dasatinib tedavisi altında, nüks öncesi dönemde plevral efüzyon izlenmeyen akciğer grafisi. (B) Nüks sırasında yeni gelişen sağ plevral efüzyon.




**Şekil 2.** Plevra sıvısının akım sitometrik analizi. Blast popülasyonunda prekürsör B-ALL ile uyumlu immünfenotipik ekspresyon paterni gösterilmektedir.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-170** **Referans Numarası: 275**

## T HÜCRELİ LENFOMALARDA LORLATİNİB DENEYİMİ- İKİ OLGU SUNUMU

**Esra Cengiz[1], Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], İbrahim Tek[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]**

*[1]Medicana Ankara Hastanesi*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Lorlatinib üçüncü kuşak bir ALK ve ROS1 tirozin kinaz inhibitörü olup dirençli T-lenfomalarda monoterapi ya da kemoterapiyle birlikte kullanılabilir. Biz de burada lorlatinibi kurtarma kemoterapisine ek olarak ve idamede kullandığımız iki hastamızı sunmayı amaçladık. Literatürde ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfomada ilk sıra lorlatinibib merkezi sinir sistemi nükslerini engelleyebileceğine dair az sayıda veri mevcuttur. Bir hastamızda lorlatinib kurtarma kemoterapisiyle birlikte ilk ALK inhibitörü olarak kullanılmışken diğer hastamızda krizotinibden sonra kullanılmıştır.

Tablo 1 hastaların demografik ve klinik özelliklerini göstermektedir. Her iki hastamız remisyonda izlenmektedir.

Lorlatinib ALK (+) T-hücreli lenfomada kurtarma tedavilerine ek ya da idamede kullanılabilecek, iyi tolere edilebilen etkili, üçüncü kuşak bir ALK inhibitörüdür.

**Anahtar kelimeler:** krizotinib, lorlatinib, T hücreli lenfoma, kök hücre nakli, ALK+ anaplastic büyük hücreli lenfoma

**Kaynaklar**

1. Courtney M. Vaughn*, Catherine Evers Smith†, Laura G. Schuettpelz* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 48(5):p e209-e211, July 2026. | DOI: 10.1097/MPH.0000000000003224
2. Federica Colombo, Andrea Aroldi, Stefano Crippa, Federica Cocito, Luca Guerra, Lavinia Monaco, Bianca Maria Granelli, Lara Mussolin, Carlo Gambacorti-Passerini,
3. Lorlatinib Monotherapy in Relapsed/Refractory ALK + Lymphomas Previously Treated with Other Tyrosine Kinase Inhibitors: 5-Year Update of a Phase 2 Open Label Monocentric Study,
4. Blood, Volume 144, Supplement 1, 2024, Page 3117, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood-2024-206041. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497124058695)

**Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler**

| | Birinci hasta | İkinci hasta |
|---|---|---|
| Yaş | 55 | 25 |
| Cinsiyet | Erkek | Erkek |
| Tanı | Anaplastik ALK (+) Büyük Hücreli lenfoma | Anaplastik ALK (+) Büyük Hücreli lenfoma |
| Tanıda evre | IV (kemik tutulumu) | IV (kemik iliği tutulumu) |
| Tanı Tarihi | Nisan 2025 | Ağustos 2022 |
| İlk Sıra Tedavi | 6 kür BV-CHP | 6 kür BV-CHP, 3 kür krizotinib, haploidentik kök hücre nakli |
| Nüks Tarihi | Mart 2026 | Haziran 2023 |
| Kurtarma Tedavisi | 2 kür Lorlatinib GEMP | 4 kür Lorlatinib+ ICE |
| Daha Önce ALK inhibitörü | - | Krizotinib |
| Lorlatinib kullanma amacı | Kurtarma tedavisine ek | Haploidentik nakil sonrası erken nükste kurtarma tedavisine ek, idame |
| Lorlatinib süresi | 8 hafta | 16 hafta kurtarma, 28 haftadır idame |
| Yan etki | Gözlenmedi | Gözlenmedi |
| Takip Süresi | 16,5 ay | 48,4 ay |
| Son durum | Tam remisyon | Tam remisyon |

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

**P-171** **Referans Numarası: 567**

## PEDİATRİK KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DASATİNİB İLİŞKİLİ NEFROTİK SENDROM: NADİR BİR RENAL TOKSİSİTE OLGUSU

**Melek Işık[1], Gülsüm Serin Akterlik[2], Sare Gülfem Özlü[2], Dilek Gürlek Gökçebay[1]**

*[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği*
*[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği*

**Giriş:** Dasatinib, kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanılan ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Hematolojik ve kardiyopulmoner yan etkileri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, glomerüler hasar, proteinüri ve nefrotik sendrom nadir görülen ancak klinik açıdan önemli advers etkiler arasındadır. Dasatinib ilişkili renal toksisite tedavinin erken döneminde gelişebileceği gibi uzun süreli kullanım sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Bu olguda, uzun süreli dasatinib tedavisi sırasında nefrotik düzey proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hipertansiyon gelişen pediatrik KML hastası sunulmuştur.

**Olgu:** Yedi yaşında erkek hasta, 2021 yılında kronik faz KML tanısı aldı ve birinci basamak tedavi olarak imatinib başlandı. Yaklaşık iki yıllık imatinib tedavisi sonrasında kemik iliğinde ilaca bağlı olduğu düşünülen fibrotik değişikliklerin gelişmesi üzerine dasatinib tedavisine geçildi.

3 yıl boyunca dasatinib tedavisi ile izlemi devam ederken hastanın periorbital ödem şikayeti gelişti. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 11.150/mm$^3$, hemoglobin 13,3 g/dL, trombosit 631.000 /mm$^3$, üre 24 mg/dL, kreatin 0,27 mg/dL, albumin 23 g/L, total protein 56 g/L, trigliserid 235 mg/dL, spot idrar total protein 567 mg/dL(10-140) olarak bulundu. Kan basıncı değerlerinin yaşına göre hipertansif değerlerde olduğu saptandı ve persistan hipertansif seyir nedeniyle antihipertansif tedavi başlandı. Spot idrar protein/kreatinin oranı 2,4–2,9 g/g kreatinin aralığında saptanarak nefrotik düzey proteinüri gösterildi. Üriner ultrasonografi ve renal doppler incelemeleri normaldi. Önceki laboratuvar kayıtları incelendiğinde serum

albümin düzeylerinin yaklaşık bir yıldır aralıklı olarak 30 g/L'nin altında seyrettiği ve en düşük 25,57 g/L düzeyine ulaştığı görüldü.

Uzun süreli dasatinib kullanımı ile birlikte gelişen nefrotik düzey proteinüri,hipoalbuminemi, ödem ve hipertansiyon dasatinib ilişkili glomerüler toksisite lehine değerlendirildi. Dasatinib kesilerek nilotinib tedavisine geçildi. Kemik iliği aspirasyonunda morfolojik remisyonun devam ettiği görüldü. Tedavi değişikliğini izleyen dönemde proteinüride belirgin gerileme saptandı; idrar protein/kreatinin oranı yaklaşık iki hafta içerisinde 2,9 g/g'dan 1,07 g/g'a gerilerken serum albümin düzeyi 39 g/L'ye yükseldi.

**Tartışma:** Dasatinib ilişkili nefrotik sendrom nadir olmakla birlikte, literatürde giderek daha iyi tanımlanan bir renal toksisite tablosudur. Dasatinibe bağlı proteinürinin temelinde podosit ve glomerüler endotelyal hücre hasarının rol oynadığı düşünülmektedir. Bildirilen olgularda renal toksisite dasatinib tedavisinin başlangıcından yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde dasatinib ilişkili nefrotik sendromun ortaya çıkış süresi 10 gün ile 5 yıl arasında bildirilmiştir. Renal biyopsilerde en sık podosit ayaksı çıkıntılarında silinme, mezangial hiperplazi, endotelyal hücre hasarı ve fokal segmental glomerülosklerozu bildirilmiştir. Dasatinibin kesilmesi, dozunun azaltılması veya alternatif bir tirozin kinaz inhibitörüne geçilmesi sonrasında olguların %92'sinde proteinürinin gerilediği veya tamamen düzeldiği ve medyan düzelme süresinin 3,5 hafta olduğu bildirilmiştir.

Olgumuzda nefrotik düzeyde proteinüriye belirgin hipoalbuminemi, periorbital ödem ve hipertansiyonun eşlik etmesi glomerüler renal toksisiteyi desteklemektedir. Ayrıca hipoalbumineminin dasatinibin kesilmesinden sonra proteinüride belirgin gerileme ile serum albümin düzeyinde düzelme görülmesi, dasatinib ile renal bulgular arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir.

**Sonuç:** Dasatinib ilişkili glomerüler toksisite, uzun süreli tedavi altında bulunan pediatrik KML hastalarında da gelişebilen nadir ancak klinik açıdan önemli bir komplikasyondur. Dasatinib tedavisi alan çocuklarda rutin izlemin yalnızca serum kreatinin ve böbrek fonksiyon testleri ile sınırlı tutulmaması; kan basıncı, serum albümin düzeyi ve idrar protein/kreatinin oranının da düzenli olarak değerlendirilmesi erken tanı açısından önemlidir. Dasatinibin kesilmesi ve alternatif TKI tedavisine geçiş sonrasında proteinürinin belirgin şekilde gerilemesi, ilaca bağlı renal toksisite tanısını destekleyen önemli bir klinik bulgudur.

**Anahtar kelimeler:** Kronik miyeloid lösemi, dasatinib, nefrotik sendrom, proteinüri, hipertansiyon, tirozin kinaz inhibitörü.

## Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

## P-172 Referans Numarası: 189

## HHV-8 POZİTİF MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞINDA RİTUKSİMAB-ETOPOSİD İLE TAM REMİSYON: BİR OLGU SUNUMU

İnci Meltem Akkaya[1], Ayşe Karataş[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Castleman hastalığı, tek bir lenf nodunu veya birden fazla bölgeyi tutabilen, bir kısmı virüs ilişkili bir kısmı ise idiyopatik seyreden heterojen bir hematolojik hastalıktır (1).

Hastalık unisentrik veya multisentrik olabilir. Etiyolojide HIV, HHV-8 gibi viral etkenler tanımlanmıştır ancak büyük kısmı idiyopatiktir. HHV-8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığı nadir görülen bir hastalıktır. Castleman hastalığının yaklaşık %75'i unisentrik iken kalan %25 multisentrik vakanın sadece %10'u HHV-8 pozitiftir (2).

Hastaların neredeyse tamamında ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi nonspesifik şikayetler mevcuttur. Hepatosplenomegali, sitopeni, hipoalbuminemi, ödem ve organ yetmezlikleri eşlik edebilir (3,4)

**Vaka:** 67 yaş erkek hasta, kilo kaybı sebebiyle hastaneye başvurdu, eozinofili ve yaygın lenfadenopati saptanması üzerine sağ aksiller lenf nodu biyopsisi yapıldı. Lenf nodu biyopsisi HHV-8 pozitif Castleman hastalığı ile uyumlu sonuçlandı. Kemik iliği biyopsisinde tutulum yoktu. Bu süreçte batında masif asit, plevral efüzyon ve aksiller biyopsi yerinde akıntılı lezyonu olan hasta tedavi amacıyla servise yatırıldı.

Yatış anındaki laboratuvar sonuçları Tablo 1'de mevcuttur.

Hastaya başlangıç tedavisi olarak prednol 40 mg ve rituksimab 375 mg/m2/hafta başlandı ancak takip eden günlerde hastadan klinik yanıt alınamadı, plevral efüzyonu azalmadı, parasentez ihtiyacı devam etti. Aynı dönemde kreatinin seviyesi 2,5 mg/dl'ye kadar yükseldi. Bunun üzerine hastanın tedavisine etoposid 50 mg/m2/hafta eklendi, 4 hafta rituksimab ile birlikte devamı planlandı.

Tedavi başlangıcını izleyen günlerde hastanın kliniğinde belirgin iyileşme görüldü, 4. hafta dolduğunda asit ve plevral efüzyon geriledi, böbrek fonksiyonları bazale döndü.

Tedavinin yaklaşık birinci ayında klinik iyileşme sağlanmışken hastanın solunum sıkıntısı gelişti, yapılan görüntülemeler PCP pnömonisi ile uyumlu bulundu, bactrim tedavisi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı, hasta taburcu edildi. Tedavinin 3. ayında çekilen PET'te tam metabolik yanıt izlendi.

**Sonuç:** Kaposi sarkomunun eşlik etmediği Castleman hastalığının tedavisinde hayatı tehdit eden organ yetmezliği olup olmaması belirleyicidir. Hayatı tehdit eden organ yetmezliği yoksa rituksimab monoterapisi (375 mg/kg/hafta, 4 hafta) ilk tercihtir (5).

Tedavi sırasında hayatı tehdit eden organ yetmezliği gelişmesi durumunda tedaviye lipozomal doksorubisin (20 mg/m2/hafta, 3 hafta) ya da etoposid (100 mg/m2/hafta, 4 hafta) eklenir, klinik yanıt alınana kadar tedaviye devam edilir(6,7).

Bu vakada başlangıçta organ yetmezliğine yol açmayan bir multisentrik Castleman hastalığı söz konusuydu. Bu sebeple rituksimab monoterapisi başlandı ancak klinik iyileşme olmamasının yanı sıra böbrek yetmezliği de gelişmesi üzerine hızlı davranılarak rituksimab tedavisinin yanına etoposid eklendi. Takip eden günler içinde hızlı klinik iyileşme görüldü ve hasta 3. ayın sonunda tam remisyonda kabul edildi.

**Anahtar kelimeler:** Castleman hastalığı, rituksimab, etoposid

**Kaynaklar**

1. HHV-8/KSHV-associated multicentric Castleman disease - UpToDate [Internet]. [cited 2026 Aug 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hhv-8-kshv-associated-multicentric-castleman-disease?search=castleman%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1%20yeti%C5%9Fkin&source=search_result&selectedTitle=3~61&usage_type=default&display_rank=3&searchCorrelationId=f2561a36-2411-439a-b8e4-ffbdf0da0532&searchCorrelationTerm=castleman%20hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1%20yeti%C5%9Fkin
2. Munshi N, Mehra M, Van De Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. Leuk Lymphoma. 2015 May 1;56(5):1252–60. doi:10.3109/10428194.2014.953145 PubMed PMID: 25120049.
3. Shin DY, Jeon YK, Hong YS, Kim TM, Lee SH, Kim DW, et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. Leuk Lymphoma. 2011 Aug;52(8):1517–22. doi:10.3109/10428194.2011.574759 PubMed PMID: 21585280.
4. Hoffmann C, Oksenhendler E, Littler S, Grant L, Kanhai K, Fajgenbaum DC. The clinical picture of Castleman disease: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2024 Sep 24;8(18):4924–35. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2024013548 PubMed PMID: 38985311.
5. Chirwa A, CHIKAONDA T, Mponda M, HARRINGTON M, RUSSO C, Kasonkanji E, et al. Rituximab for KSHV-associated multicentric castleman disease: A phase II safety/efficacy trial. Blood. 2025 Nov 3;146(Supplement 1):1235–1235. doi:10.1182/BLOOD-2025-1235
6. Lomas OC, Streetly M, Pratt G, Cavet J, Royston D, Schey S, et al. The management of Castleman disease. Br J Haematol. 2021 Nov 1;195(3):328–37. doi:10.1111/BJH.17688 PubMed PMID: 34340261.
7. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, Whitby D, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. Blood. 2014 Dec 4;124(24):3544–52. doi:10.1182/BLOOD-2014-07-586800 PubMed PMID: 25331113.

**Tablo 1.**

| | |
|---|---|
| Kreatin | 1,59 mg/dl |
| Albümin | 2,6 g/dl |
| Kalsiyum (düzeltilmiş) | 11,7 mg/dl |
| Ferritin | 217 mcg/l |
| Beyaz küre | 5,02 x10^9/L |
| Hg | 7,9 g/dl |
| Platelet | 108 x10^9/L |
| CRP | 52 mg/l |
| IL-6 | 34 pg/ml |

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-173** **Referans Numarası: 173**

## METOTREKSAT NÖROTOKSİSİTESİ: İKİ FARKLI OLGU SUNUMU

**Hazal Yaşar[1], Ege Gürlü[1], Çılga Kıran[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Meral Uluköylü Mengüç[2], Figen Atalay[2]**

*[1]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*
*[2]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

**Giriş:** Metotreksat (MTX), hematolojik malignitelerin tedavisinde ve merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisinde yaygın kullanılan bir antimetabolittir. Nörotoksisite, ensefalopati ve lökoensefalopati gibi klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Tanı koydurucu tek bir test yoktur ve klinik bulguların hastalığın MSS tutulumu veya enfeksiyonları taklit edebilmesi tanıda güçlük oluşturur. Bu bildiride, farklı klinik bulgularla ortaya çıkan iki MTX ilişkili nörotoksisite olgusu sunulmuştur.

**Olgu 1:** Yirmi dokuz yaş kadın hasta, Mart 2024'te B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısı aldı. İlk basamak Hyper-CVAD tedavisine refrakter seyretmesi üzerine CALGB 10403 protokolü uygulandı. Protokol içerisinde yer alan MSS profilaksisi uygulanması öncesi yapılan flowsitometride %60 oranında blast saptanması üzerine intratekal MTX, dekstametazon ve sitarabin (haftada 2 kez, 15 miligram (mg) MTX, 100 mg sitarabin, 4 mg deksametazon) başlandı. CALGB sonrası kemik iliğinde blast %0.56 saptandı. Blinatumomab tedavisi uygulandı. Blinatumomab ile minimal rezidüel hastalık negatifliği sağlandı. Ama planlanan allojenik kök hücre nakli COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ertelendi ve takiplerinde hastalık nüks etti. Eş zamanlı yapılan incelemede MSS'de %76 oranında blast saptandı. FLAG-IDA ve intratekal üçlü kemoterapi uygulanmasına karar verildi (haftada 2 kez, 12 mg MTX, 70 mg sitarabin, 4 mg dekstametazon). İntratekal tedaviden kısa süre sonra progresif alt ekstremite güçsüzlüğü, idrar retansiyonu ve hızla ilerleyen parapleji gelişti. Nöroloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümleri ile ortak takip edilmeye başlandı. BOS incelemelerinde lösemik tutulum saptanmadı. Spinal manyetik rezonans görüntülemede (MRG) servikal, torakal ve lomber spinal kord boyunca yaygın T2 hiperintens sinyal değişiklikleri ile konus medullaris ve kauda ekuina düzeylerinde kontrast tutulumu izlendi. BOS protein düzeyi 219 mg/dL olup Anti-ZIC4 antikoru pozitif olarak saptandı. Enfeksiyöz incelemeler negatifti. BOS kültüründeki Geotrichum candidum üremesi kontaminasyon olarak değerlendirildi, antifungal tedavi sonlandırıldı. Klinik ve radyolojik bulgular intratekal MTX'e bağlı toksik miyelopatiyi ön planda düşündürmekle birlikte olası paraneoplastik süreç açısından da değerlendirildi. MTX toksisitesine yönelik kesin bir tedavi bulunmamakla birlikte, literatürde bildirilen olası tedavi seçenekleri değerlendirildi. MTX kesilerek intravenöz immünoglobulin ve beş seans plazmaferez uygulandı. Tedavi sonrası parapleji progresyonu durdu ve hasta rehabilitasyon programına alındı.

**Olgu 2:** Kırk sekiz yaşında kadın hasta sırtının sol tarafında kitle, hassasiyet ve ağrı ile başvurdu. Biyopsi diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) ile uyumlu olup hastalık evre IVB olarak değerlendirildi. Başlangıçta sol periferik fasiyal paralizi mevcuttu. Temporal MRG'de sol fasiyal sinirin intrakanaliküler, labirintin, timpanik ve mastoid segmentlerinde kontrast tutulumu izlenerek bulgular sistemik hastalığa bağlı kraniyal sinir tutulumu lehine değerlendirildi. Ocak ayında R-CHOP ve intratekal sitarabin, deksametazon ve MTX başlandı. BOS'ta hücre sayısı 10 olarak saptanmış olup malign hücre saptanmadı. Ocak sonunda yüksek doz sistemik MTX, Şubat ayında ikinci kür R-CHOP ve ardından ikinci yüksek doz sistemik MTX uygulandı. Takip MRG'lerinde belirgin değişiklik izlenmedi; Mart ve Haziran PET-BT'lerinde tam metabolik yanıt devam etti. Temmuz 2026'da sürekli uyuklama, hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, algıda küntlük şikayetleri ile başvurdu ve servise yatırıldı. BOS'ta 60 hücre (50 lökosit) ve seyrek dejenere mononükleer hücre saptandı, BOS akım sitometrisi ve sitolojik incelemede hastalık tutulumu saptanmadı; otoimmün ensefalit paneli negatifti. Klinik ve laboratuvar bulgular menenjit ile uyumlu değildi ve tekrarlanan BOS kültürlerinde üreme olmadı. PET-BT'de lenfoma nüksü düşünülmedi. Beyin MRG'sinde bilateral korona radiata, korpus kallozum, periventriküler beyaz cevher, internal ve eksternal kapsül, bilateral serebellar pedinkül, mezensefalon, putamen, kaudat nükleus ve talamusta yaygın FLAIR/T2 hiperintensiteler ile yer yer difüzyon kısıtlanmaları izlendi. Kontrast tutulumu saptanmadı. Bulgular MTX ile ilişkili toksik lökoensefalopati ile uyumlu değerlendirildi. MTX kesildi ve destek tedavisi ile hasta taburcu edildi. Bir ay sonraki kontrol MRG'sinde lezyonlarda minimal regresyon izlendi.

**Tartışma:** MTX nörotoksisitesi nadir ancak ciddi bir komplikasyondur ve intratekal veya sistemik uygulama sonrasında farklı klinik tablolar oluşturabilir. MTX nörotoksisitesi, literatürde %3 ile %15 (1,5) arasında değişen bir insidansla bildirilmektedir. İlk olgumuzda izlenen miyelopati, intratekal uygulama sonrası gelişen ve literatürde %0,8-3 gibi düşük oranlarda saptanan nadir fakat ciddi bir fenotiptir (1,5). İkinci olgumuzdaki lökoensefalopati ise MTX nörotoksisitesinin yaygın bir formu olup (%69,2), tipik olarak uygulama sonrası 2-14 gün içinde subakut seyirle ortaya çıkmaktadır (2,5). Tanısal zorlukların başında, kronik MTX kullanan hastaların %20'sine varan bir kısmında asemptomatik radyolojik bulguların görülebilmesi gelmektedir (4). Bu durum, akut nörolojik defisiti olan hastalarda mevcut MRG bulgularının kliniği açıklayıp açıklamadığı konusunda belirsizlik yaratabilir. Görüntülemede difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) (4), özellikle erken evrelerde konvansiyonel MRG'ye göre daha duyarlıdır ve karakteristik simetrik difüzyon kısıtlanmalarını saptamada temel radyolojik belirteçtir (2). Subakut MTX ile ilişkili lökoensefalopatide bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular ve nöbet gibi klinik bulgular görülebilir; MRG'de özellikle periventriküler beyaz cevher ve korona radiata düzeylerinde difüzyon kısıtlanması tanımlanmıştır. Bu bulguların geçici ve gerileyebilir olması tanısal açıdan yol gösterici olabilir. İlk olguda intratekal MTX sonrası gelişen parapleji ve spinal korddaki yaygın sinyal değişiklikleri toksik miyelopatiyi düşündürürken, paraneoplastik süreç de ayırıcı tanıda tutulmuştur. İkinci olguda ise MTX maruziyeti sonrasında gelişen bilinç değişikliği, MSS lenfoma nüksünü ve enfeksiyonu destekleyen bulguların olmaması, karakteristik difüzyon kısıtlanmaları ve takipte radyolojik regresyon, MTX ile ilişkili toksik lökoensefalopatiyi desteklemiştir. Olgularımızda görülen farklı klinik seyirler, MTX toksisitesinin geniş spektrumunu doğrulamakta ve ayırıcı tanıda multimodal yaklaşımın önemini pekiştirmektedir.

**Sonuç:** MTX nörotoksisitesi, hematolojik malignitelerin tedavisi sırasında farklı nörolojik sendromlarla ortaya çıkabilir. İntratekal MTX sonrası gelişen miyelopati/parapleji ile sistemik yüksek doz MTX sonrası gelişen lökoensefalopati, toksisitenin geniş klinik ve radyolojik spektrumunu göstermektedir. Yeni nörolojik bulgular gelişen hastalarda hastalığın MSS tutulumu ve enfeksiyonlar hızla dışlanmalı; klinik zamanlama, BOS incelemesi ve özellikle MRG bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. MTX toksisitesi genellikle maruziyet sonrası akut ve subakut dönemde bildirilse de özellikle 2. olgudaki gibi maruziyetten aylar sonra da gelişebileceği akılda tutulmalıdır. MTX nörotoksisitesinden şüphelenildiğinde ilacın kesilmesi ve multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Metotreksat, nörotoksisite, toksik miyelopati, lökoensefalopati, parapleji, akut lenfoblastik lösemi, diffüz büyük B-hücreli lenfoma, intratekal metotreksat, yüksek doz metotreksat

**Kaynaklar**

1. S.Besora, Y. Garcilazo-Reyes, R.Velasco (2023) Methotrexate-induced neurotoxicity in oncology: Current issues for a classic drug PMID: 40328114
2. O.Makos, N.A. Shonka, K.M. Marth, S.L. Stricker, M. Keiper, M.E. Schissel (2025) Methotrexate-induced acute neurotoxicity in patients with osteosarcoma: a case report PMID: 41029358
3. L.Karim, E.G. Manal, M.Mohammed (2026) Acute Methotrexate-Induced Neurotoxicity Mimicking Stroke in an Adult: A Case Report and Literature Review
4. P. D'hoore , J. Terryn, Case report- Methotrexate-induced neurotoxicity: Diagnostic challenges and the role of neurophysiological testing
5. N.Apiraksattayakul, J.Jitprapaikulsan, K.Sanpakit, T.Kumutpongpanich (2024) Potential neurotoxicity associated with methotrexate PMID: 39122917
6. E.Q. Lee (2025) Overview of neurologic complications of conventional non-platinum cancer chemotherapy
7. D.Bhojwani, N.D. Sabin, D.Pei, J.J. Yang, R.B. Khan, J.C. Panetta, K.R. Krull, H.Inaba, J.E. Rubnitz, M.L. Metzger, S.C. Howard, R.C. Ribeiro, C.Cheng, W.E. Reddick, S.Jeha, J.T. Sandlund, W.E. Evans, C.H. Pui, M.V. Relling (2014) Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia PMID: 24550419
8. M.Oka, S.Terae, R.Kobayashi, Y.Sawamura, K.Kudoh, K.K. Tha, M.Yoshida, M.Kaneda, Y.Suzuki, K.Miyasaka (2003) MRI in methotrexate-related leukoencephalopathy: Disseminated necrotising leukoencephalopathy in comparison with mild leukoencephalopathy PMID: 12761601
9. J.E. Rubnitz, M.V. Relling, P.L. Harrison, J.T. Sandlund, R.C. Ribeiro, G.K. Rivera, S.J. Thompson, W.E. Evans, C.H. Pui (1998) Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia PMID: 9697870

**Olgu 1.** Lomber MRG



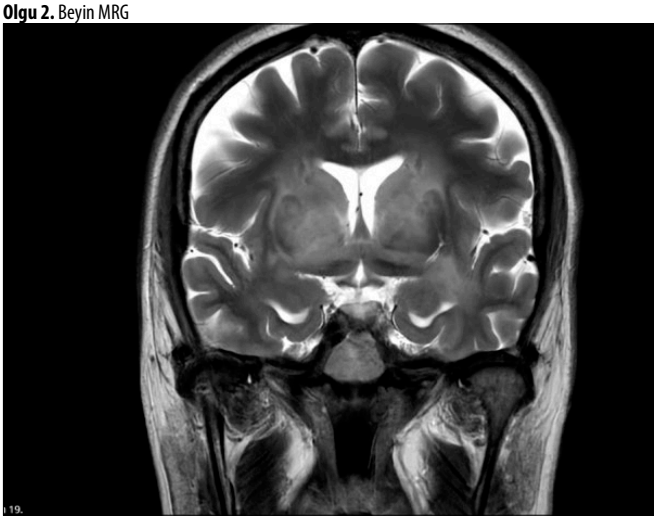
**Olgu 1.** Servikal MRG



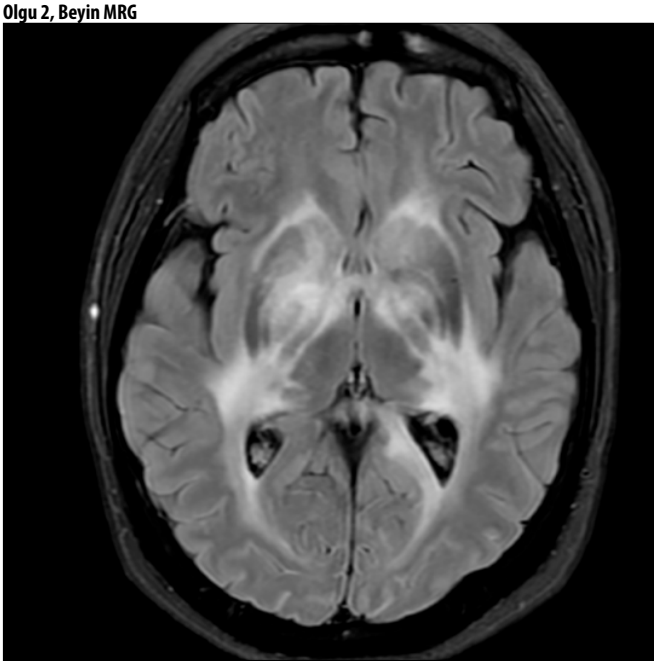
**Olgu 1.** Torakal MRG



**Olgu 2.** Beyin MRG



**Olgu 2, Beyin MRG**



**Tablo 1.** Görüntüleme Bulguları

| | |
|---|---|
| BEYİN MRG (OLGU 1) | Bilateral periatrial beyaz cevherde FLAIR ve T2 hiperintens gliotik lezyonlar. |
| TORAKAL MRG (OLGU 1) | Spinal kordun santral gri cevherinde yaygın T2 hiperintens sinyal değişikliği ve posterior kontrast tutulumu. |
| LOMBER MRG (OLGU 1) | Konus medullaris ve kauda equina düzeyinde anterior sinir liflerinde kontrast tutulumu. Bulgular intratekal metotreksat toksisitesi ile uyumlu |
| SERVİKAL MRG (OLGU 1) | Spinal kordun santral gri cevherinde ve posterior kısmında sinyal artışı ve kontrast tutulumu. |
| BEYİN MRG (OLGU 2) | Bilateral korona radiatada, korpus kallozumda, periventriküler beyaz cevherde, internal ve eksternal kapsülde, bilateral serebellar pedinkülde, mezensefalonda, putamende, kaudat nükleus ve talamusta FLAIR ve T2 ağırlıklı incelemede sinyal artışı mevcuttur. IVKM sonrasında bölgelerde kontrast tutulumu saptanmamıştır. Difüzyon MR incelemesinde yer yer difüzyonda kısıtlanma gösteren alanlar dikkati çekmektedir. Perfüzyon MR incelemesinde perfüzyon artışı saptamamıştır. MR incelemesinde saptanan bulgular öncelikle Metotraksat kaynaklı lökoensfalopatiyi düşündürmektedir. Olgunun klinik bulguları eşliğinde değerlendirilmesi önerilir |

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-174** **Referans Numarası: 223**

### KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNİ TAKLİT EDEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ: PERİFERİK YAYMANIN YAŞAM KURTARICI ROLÜ

**Gülay Karataş**[1], **Gül İlhan**[1], **Mesut Göçer**[1]

[1]*Antalya Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloid löseminin PML::RARA füzyon geni ile karakterize, erken tanı ve tedavinin yaşamsal önem taşıdığı bir alt tipidir. Ateş, sitopeni ve kanama bulguları ile başvurabilir. Özellikle endemik bölgelerde kene ısırığı öyküsü bulunan hastalarda bu bulgular, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ile karışabilir. Bu olguda, başlangıçta KKKA ön tanısıyla değerlendirilen ancak tabloya uymayan derin anemi ve lökopeni nedeniyle yapılan hematolojik incelemeler sonucunda APL tanısı alan bir hasta sunulmaktadır.

**Olgu:** Kırk yaşında yabancı uyruklu kadın hasta, ateş ve halsizlik yakınmaları ile dış merkeze başvurdu. Öyküsünde kısa süre önce kene ısırığı olduğu, kenenin dış merkezde görüldüğü ve çıkarıldığı öğrenildi. Klinik bulgular ve epidemiyolojik öykü nedeniyle ön planda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi düşünüldü ve viral incelemeler başlatıldı. Febril nötropeni gelişmesi nedeniyle piperasilin tazobactam başlandı.

Hastanın 38.C ateş ve yoğun menstrüel kanama öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Tam kan sayımında lökosit $1,12\times10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı $0,22\times10^3$/µL, hemoglobin 6,4 g/dL ve trombosit $54\times10^3$/µL olarak saptandı. Koagülasyon incelemelerinde fibrinojen düzeyi 106,7 mg/dL olup belirgin düşüklük izlendi; PT ve INR normal sınırlarda, aPTT ise hafif uzamıştı (30 sn).

Periferik yaymada auer çubukları içeren anormal promiyelositler izlendi. Bunun üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda akut promiyelositik lösemi ile uyumlu promiyelosit infiltrasyonu saptandı. Akım sitometrik incelemede %90 oranındaki blastik popülasyonda CD33, CD13 ve MPO pozitif; CD34,CD117, HLA-DR negatif immünfenotip izlendi. Bu bulgular APL ile uyumlu olarak değerlendirildi. KKKA için gönderilen seroloji testi negatif geldi. Periferik kandan bakılan BCR-ABL PCR:bcr1/bcr2 %7,9 , kemik iliğinden bakılan bcr1/bcr2 %33 oranında pozitif geldi. Kemik iliği flowunda ise %93 oranında CD33, CD13 ve MPO pozitif; CD34, HLA-DR negatif popülasyon saptandı.

Takipte gelişen koagülopati nedeniyle hastaya yoğun destek tedavisi başlandı. Günlük fibrinojen replasmanı (toplam 4 g/gün) ve gereksinime göre kriyopresipitat transfüzyonları uygulandı. Menstrüel kanama destek tedavisi sonrasında geriledi.

APL tanısı konulduktan sonra moleküler doğrulama beklenmeksizin hızlıca temin edilerek ATRA tedavisi (90 mg/gün) başlandı. Diferansiyasyon sendromu profilaksisi amacıyla deksametazon (10 mg intravenöz, günde iki kez) eklendi. Tekrarlayan ateşten dolayı meropenem tedavisine geçildi.

İzlem sırasında ATRA tedavisi sonrası belirgin lökositoz gelişti ve beyaz küre sayısı $48\times10^3$/µL'ye kadar yükseldi. Sitoredüksiyon amacıyla hidroksiüre tedavisi başlanarak doz artışı yapıldı.Persistan ve progresif lökositoz nedeniyle hasta yüksek riskli APL olarak değerlendirildi ve ATRA tedavisine idarubisin eklendi. ATRA tedavisine ek olarak idarubisin (1., 3., 5. ve 7. günlerde 20 mg) verildi. Tedavi süresince yakın koagülasyon izlemi ve destek transfüzyonları ile hasta takip edildi.

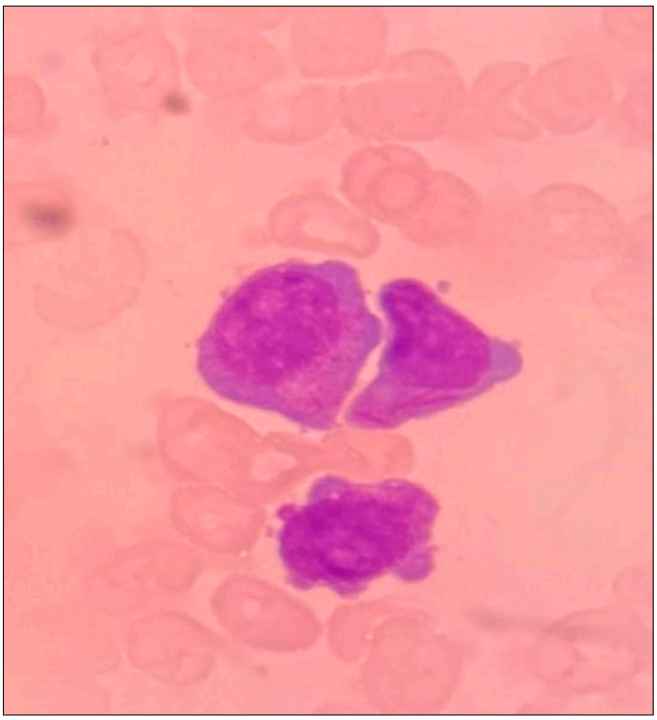
**Tartışma:** APL, akut miyeloid löseminin en başarılı tedavi edilebilen alt tiplerinden biri olmasına rağmen, tanı anındaki koagülopati nedeniyle erken ölüm riski halen yüksektir. Özellikle fibrinojen düşüklüğü, trombositopeni ve mukokutanöz kanamalar erken dönemde agresif destek tedavisi gerektirir. Bu nedenle APL şüphesi oluştuğu anda moleküler doğrulama beklenmeden ATRA tedavisinin başlanması uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir.

Bu olguda tanısal süreci zorlaştıran en önemli özellik, hastanın kene ısırığı öyküsü ve ateş ile başvurmuş olmasıdır. Endemik bölgelerde KKKA da ateş, trombositopeni, lökopeni ve kanama bulgularıyla seyrettiğinden ilk değerlendirmede enfeksiyöz etiyoloji ön planda düşünülmüştür. Ancak periferik yaymada auer çubuklarının görülmesi ve ardından kemik iliği ile akım sitometrisinin APL lehine sonuçlanması doğru tanıya hızla ulaşılmasını sağlamıştır. Bu durum, açıklanamayan sitopenilerde periferik yaymanın erken değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Hastada başlangıçta belirgin hipofibrinojenemi ve aktif menstrüel kanama bulunması nedeniyle yoğun fibrinojen replasmanı ve kriyopresipitat uygulanmış, koagülopati başarılı şekilde kontrol altına alınmıştır. ATRA başlanmasını takiben gelişen belirgin lökositoz ise APL tedavisinde iyi bilinen bir durumdur ve diferansiyasyon sendromu riskini artırabilir. Bu nedenle hidroksiüre ile sitoredüksiyon uygulanmış, lökosit artışının devam etmesi üzerine idarubisin eklenmiştir. Bu yaklaşım güncel ELN ve NCCN önerileri ile uyumludur.

Bu olgu, endemik bölgelerde kene ısırığı öyküsü nedeniyle ön planda KKKA düşünülse bile hematolojik malignitelerin ayırıcı tanıda mutlaka yer alması gerektiğini göstermektedir. Özellikle KKKA düşündüren ateş, sitopeni ve koagülopati ile başvuran hastalarda periferik yaymanın erken değerlendirilmesi tanısal sürecin yönünü değiştirerek akut promiyelositik löseminin gecikmeden tanınmasını ve moleküler doğrulama beklenmeden yaşam kurtarıcı ATRA tedavisinin zamanında başlanmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** kırım kongo kanamalı ateşi, akut promyelositik lösemi





## Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

### P-175 Referans Numarası: 16

### İMATİNİB MARUZİYETİ SONRASINDA GELİŞEN FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU: KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ GENÇ BİR HASTADA NADİR BİR KOMPLİKASYON

**Kübra Yazar[1], Ebru Kavak Yavuz[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]**

*[1]Dicle Üniversitesi*

Avasküler nekroz (AVN), kemiğin kanlanmasının bozulmasına bağlı olarak gelişen ve ilerleyici eklem destrüksiyonuna yol açabilen bir hastalıktır. Kronik miyeloid lösemi (KML) ile ilişkili AVN olguları nadir olup, daha çok tanı anındaki hiperlökositoz veya bazı tedavilere bağlanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile ilişkili AVN ise son derece seyrek bildirilmiştir.

Yirmi yedi yaşında erkek hasta, 15 yaşında kronik faz KML tanısı almış olup son on iki yıldır imatinib 400 mg/gün tedavisi kullanmaktaydı ve majör moleküler yanıtı mevcuttu. Hastada sistemik kortikosteroid kullanımı, travma, sigara ve alkol kullanımı ile ailede AVN öyküsü bulunmamaktaydı. Son aylarda gelişen progresif sağ kalça ağrısı nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemede sağ femur başında Evre III avasküler nekroz saptandı. Asetabular yapılarda patoloji izlenmedi. Başka belirgin bir risk faktörü saptanmayan hastada uzun süreli imatinib maruziyeti ile olası bir ilişki düşünüldü ve tedavisi dasatinib ile değiştirildi.

**Sonuç:** Uzun süreli imatinib tedavisi alan KML hastalarında gelişen kalça ağrısı varlığında, nadir de olsa avasküler nekroz ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik miyeloid lösemi, imatinib, avasküler nekroz, femur başı, tirozin kinaz inhibitörü.

**Kaynaklar**

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-2417.
2. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N Engl J Med. 2006;354:2006-2013.
3. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. Blood. 2008;111:2538-2547.
4. Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? J Bone Joint Surg Am. 2015;97:1604-1627.
5. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. EFORT Open Rev. 2019;4:85-97.
6. Moon JY, Kim BS, Yun HR, et al. A case of avascular necrosis of the femoral head as initial presentation of chronic myelogenous leukemia. Korean J Intern Med. 2005;20:255-259.
7. Almansour A, et al. Avascular necrosis in patients with chronic myeloid leukemia. Acta Biomed. 2022;93:e2022152.
8. Kozuch P, Talpaz M, Faderl S, et al. Avascular necrosis of the femoral head in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon-alpha: a synergistic correlation? Cancer. 2000;89:1482-1489.
9. Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. Pharmacol Res. 2019;144:19-50.

## Erişkin Akut Lösemiler

### P-176 Referans Numarası: 200

### AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SIRASINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONLARININ ETKİSİ: BU ETKİ GERÇEK Mİ?

**İsa Yalçınkaya[1], Gökhan Burul[1], Hasan Göze[1], Haşim Atakan Erol[1], Tahir Alper Cinli[1], Mesut Ayer[1], İstemi Serin[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi*

**Giriş ve Amaç:** Akut lösemiler, hızlı seyirli hematolojik maligniteler olup indüksiyon kemoterapisi sırasında gelişen ciddi sitopeniler nedeniyle yoğun destek tedavisi gerektirmektedir. Eritrosit transfüzyonu bu dönemde destek tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, indüksiyon sürecindeki hemoglobin düzeylerinin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki prognostik önemi net değildir. Bu çalışmada, yeni tanı akut lösemi hastalarında indüksiyon kemoterapisi sırasındaki ortalama hemoglobin düzeylerinin tedavi yanıtı, ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD), progresyon ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 1 Ocak 2021–1 Haziran 2025 tarihleri arasında merkezimizde yeni tanı akut lösemi nedeniyle takip edilen ve indüksiyon tedavisi uygulanan erişkin hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, lösemi alt tipi, indüksiyon sürecindeki hemoglobin düzeyleri ve eritrosit transfüzyon gereksinimleri ile tedavi yanıtı, MRD durumu, progresyon, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Tedavi yanıtı güncel European LeukemiaNet (ELN) önerileri doğrultusunda tam remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD) olarak değerlendirildi. MRD değerlendirmesi, indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından yaklaşık 28–35 gün sonra yapılan kemik iliği incelemesi ile gerçekleştirildi.

Tedavi rejimleri lösemi alt tipi, hasta özellikleri ve yoğun kemoterapiye uygunluk durumuna göre belirlendi. Yoğun tedaviye uygun AML hastalarına standart 7+3 indüksiyon tedavisi, yoğun tedaviye uygun olmayan hastalara ise venetoklaks temelli rejimler uygulandı. ALL hastalarında yoğun tedaviye uygun olanlarda Hyper-CVAD veya GMALL temelli protokoller, uygun olmayanlarda ise modifiye tedavi rejimleri tercih edildi. Mikst fenotipli akut lösemi (MPAL) hastalarına FLAG-IDA indüksiyon tedavisi uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 215 akut lösemi hastası dahil edildi. Hastaların 147'si (%68,4) AML, 40'ı (%18,6) ALL, 25'i (%11,6) APL ve 3'ü (%1,4) MPAL tanılıydı. İndüksiyon tedavisi sonrasında hastaların %78,6'sında tam remisyon, %13,5'inde parsiyel remisyon elde edilirken, %7,9'unda stabil veya progresif hastalık saptandı. Takip süresince 31 hastada (%14,4) hastalık progresyonu gelişti ve 91 hasta (%42,3) hayatını kaybetti. Medyan takip süresi 334 gündü (Tablo 1).

İndüksiyon sürecindeki ortalama hemoglobin düzeyleri; lösemi alt tipine (p=0,10), tedavi yanıtına (p=0,10), progresyon durumuna (p=0,57) ve sağkalım durumuna (p=0,78) göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2 ve 3). Benzer şekilde, ortalama hemoglobin düzeyi ile indüksiyon sonrası MRD düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (r=–0,07; p=0,33) (Tablo 4).

Hastalar indüksiyon dönemindeki medyan hemoglobin düzeyine göre <7,60 g/dL ve ≥7,60 g/dL olmak üzere iki gruba ayrıldığında, gruplar

arasında PFS (p=0,70) ve OS (p=0,97) açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5 ve 6; Şekil 1 ve 2).

**Sonuç:** Bu çalışmada, akut lösemi hastalarında indüksiyon kemoterapisi sırasındaki ortalama hemoglobin düzeylerinin tedavi yanıtı, MRD, progresyon, PFS veya OS ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. İndüksiyon dönemindeki hemoglobin düzeyi; hastalık yükü, kemik iliği yetmezliği ve tedavi toleransı gibi birçok klinik faktörden etkilenebileceğinden, tek başına bağımsız bir prognostik belirteç olarak yeterli görünmemektedir. Hemoglobin düzeyindeki dinamik değişimlerin ve eritrosit transfüzyon gereksiniminin prognostik öneminin ortaya konulabilmesi için, özellikle AML ve ALL'nin ayrı ayrı değerlendirildiği daha geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lösemi, indüksiyon kemoterapisi, hemoglobin, eritrosit transfüzyonu, sağkalım.

**Kaynaklar**

1- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–1377.

2- Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143(19):1903–1930.

3- Komrokji RS, Khan AM, Al Ali NH, List AF, Lancet JE. Impact of red blood cell transfusion during induction chemotherapy in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(21):3600.

4- Cannas G, Fattoum J, Raba M, et al. Transfusion dependency at diagnosis and transfusion intensity during initial chemotherapy are associated with poorer outcomes in adult acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2015;94(11):1797–1806.

5- Raghavan V, Murugesan M, Nair CK, Nayanar SK. Influence of blood transfusion during induction chemotherapy on treatment outcomes in acute myeloid leukemia. Asian J Transfus Sci. 2024;18(2):264–269.

6- DeZern AE, Williams K, Zahurak M, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. Transfusion. 2016;56(7):1750–1757.

7- Ballo O, Fleckenstein P, Eladly F, et al. Reducing the red blood cell transfusion threshold from 8.0 g/dL to 7.0 g/dL in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy reduces transfusion rates without adversely affecting patient outcome. Vox Sang. 2020;115(7):570–578.

8- Byun JM, Park W, Shin DY, et al. A pilot randomized study for optimal red cell transfusion in acute myeloid leukemia patients with intensive chemotherapy. Blood Transfus. 2023;21(6):479–487.

## Erişkin Akut Lösemiler

**P-177** **Referans Numarası: 230**

### NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDEN ALTI YIL SONRA GELİŞEN POST-SİTOTOKSİK TEDAVİ İLİŞKİLİ MİYELOİD NEOPLAZİ: OLGU SUNUMU

**Leyla Seyhan Dursun[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karkauş[1], Mehmet Orhan Ayyıldız[1], Murat Yurt[1]**

*[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Giriş:** Post-sitotoksik tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler, kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında ortaya çıkabilen ciddi geç dönem komplikasyonlardır. Sitopeniler, kemik iliğinde displazi ve klonal sitogenetik değişikliklerle ortaya çıkabilirler. Özellikle kromozom 5 ve 7 anomalileri tedavi ilişkili MDS/AML olgularında dikkat çekmektedir. Kompleks karyotipli MDS/AML'de kromozom 5, 7 ve 17 anomalilerinin sık olduğu ve kompleks karyotipin tedavi ilişkili miyeloid neoplazilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir.

**Olgu:** Elli yedi yaşında erkek hastaya Şubat 2020'de indiferansiye nazofarenks kanseri tanısı konuldu. Hastaya beş kür sisplatin-gemsitabin uygulandıktan sonra yedi kür sisplatin ile eş zamanlı toplam 70 Gy/33 fraksiyon radyoterapi verildi. Tedavisini tamamlayan hasta izleme alındı.

Yaklaşık altı yıl sonra yapılan değerlendirmede WBC $2,1\times10^9$/L, hemoglobin 10 g/dL, MCV 97 fL, trombosit $53\times10^9$/L ve mutlak nötrofil sayısı $0,54\times10^9$/L saptandı. LDH 624 U/L olup koagülasyon parametreleri normaldi. Yeni gelişen pansitopeni nedeniyle periferik yayma değerlendirildi; atipik hücrelerin görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gerçekleştirildi.

Kemik iliği incelemesinde hiperselüler kemik iliği ve yaklaşık %40–50 oranında büyük myeloblastik hücre infiltrasyonu izlendi. Eritroid seride kısmi azalma mevcuttu. Kemik iliği imprint incelemesinde özellikle megakaryositik seride displastik değişiklikler dikkati çekti.

Akım sitometrik incelemede immatür miyeloid hücre popülasyonu saptandı. Hücrelerde MPO %59,9, CD33 %64,8, CD117 %48,1, CD13 %37,9, CD34 %66,1 ve HLA-DR %53,3 ekspresyonu mevcuttu.

Sitogenetik ve FISH incelemelerinde kromozom 5 ve 7'yi ilgilendiren anomaliler saptandı. EGR1 (5q31.2) delesyonu yaklaşık %8, RELN/TES (7q22/7q31.2) delesyonu yaklaşık %8 oranında izlendi. D5S630 probunda kopya sayısı artışı mevcuttu. Ayrıca trizomi 7 pozitif olarak raporlandı. Diğer genetik/moleküler incelemelerde anlamlı ek patolojik bulgu saptanmadı.

Hastanın yaklaşık altı yıl önce kemoterapi ve radyoterapi almış olması; yeni gelişen pansitopeni, kemik iliğinde belirgin blast artışı ve megakaryositik displazi, akım sitometrisinde miyeloid blast fenotipi ve FISH ile gösterilen klonal kromozomal anomaliler birlikte değerlendirildiğinde olgu post-sitotoksik tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi olarak değerlendirildi.

**Tartışma:** Post-sitotoksik tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler, önceki kemoterapi ve/veya radyoterapi maruziyetinin ardından yıllar sonra gelişebilir. Olgumuzda nazofarenks kanseri tedavisinden yaklaşık altı yıl sonra ortaya çıkan pansitopeni, ilk klinik bulgu olmuştur. Bu nedenle solid tümör tedavisi sonrasında geç dönemde gelişen açıklanamayan sitopenilerin miyeloid neoplazi açısından araştırılması önemlidir.

Olgumuzun diğer dikkat çekici özelliği sitogenetik bulgulardır. FISH incelemesinde 5q31.2 ve 7q22/7q31.2 bölgelerini ilgilendiren düşük oranlı delesyonlar ve trizomi 7 saptanmıştır. Güncel literatürde kromozom 5 ve 7 anomalilerinin MDS ve AML'de, özellikle kompleks karyotip ve tedavi ilişkili olgularda önemli olduğu bildirilmektedir.

Testa'nın 2026 tarihli derlemesinde kompleks karyotipli 939 MDS/AML hastasının moleküler değerlendirmesinde en sık etkilenen kromozomların kromozom 5 (%77), kromozom 7 (%58) ve kromozom 17 (%46) olduğu bildirilmiştir. Kromozom 5 anomalileri içerisinde del(5q), kromozom 7 anomalileri içerisinde ise monosomi 7 ve del(7q) öne çıkmaktadır.

Bununla birlikte olgumuzdaki trizomi 7'nin monosomi 7 veya del(7q) ile eşdeğer olmadığı ve tek başına kompleks karyotip olarak değerlendirilmemesi gerekir. Kompleks karyotip MDS/AML'de en az üç bağımsız kromozomal anomali bulunmasıyla tanımlanmaktadır. Dolayısıyla olgumuzdaki FISH bulguları, morfolojik ve immünfenotipik verilerle birlikte yorumlanmalıdır.

Kemik iliğinde %40–50 blast varlığı AML tanısını desteklerken, megakaryositik serideki belirgin displastik değişiklikler ve eşlik eden kromozomal anomaliler önceki sitotoksik tedavi öyküsü ile birlikte olgunun biyolojik özelliklerini ortaya koymaktadır.

**Sonuç:** Nazofarenks kanseri nedeniyle sisplatin-gemsitabin kemoterapisi ve ardından eş zamanlı sisplatin-radyoterapi uygulanan hastamızda, yaklaşık altı yıllık latent dönem sonrasında pansitopeni ile ortaya çıkan post-sitotoksik tedavi ilişkili AML gelişmiştir.

Kemik iliğinde %40–50 myeloblast, megakaryositik displazi, miyeloid immünfenotip ve 5q/7q anomalileri ile trizomi 7'nin birlikte bulunması olgunun dikkat çekici özellikleridir. Bu olgu, solid tümör tedavisinden yıllar sonra ortaya çıkan persistan sitopenilerin yalnızca tedavinin geç hematolojik toksisitesi olarak değerlendirilmemesi; periferik yayma, kemik iliği incelemesi, akım sitometrisi ve sitogenetik/moleküler yöntemlerle ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Post-sitotoksik tedavi ilişkili AML, nazofarenks kanseri, trizomi 7, del(5q), del(7q), radyoterapi.

**Kaynaklar**

1. Testa U. Complex Karyotype and TP53 Alterations in AML and MDS. Hemato. 2026;7:25.

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;36:1703–1719.

3. 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;140:1200–1228.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

**P-178** **Referans Numarası: 411**

## WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ VE AL AMİLOİDOZİS BİRLİKTELİĞİ

Batuhan Büyükyılmaz[1], Volkan Karakuş[1]

[1]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** Waldenström makroglobulinemisi (WM), kemik iliğinde lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu ve monoklonal immünoglobulin M (IgM) paraproteinemi ile karakterize nadir bir plazma hücre hastalığıdır. Hastalık, hiperviskozite sendromu, sitopeniler, lenfadenopati/hepatosplenomegali ve periferik nöropati gibi geniş bir klinik spektrum ile prezente olabilir. Son zamanlarda, WM'li hastaların %90'ından fazlasında MYD88 geninin somatik mutasyonu bildirilmiştir. WM'de immünoglobulin hafif zincirine bağlı gelişen (AL) sistemik amiloidoz beklenen bir durum değildir.

AL amiloidoz, yanlış katlanan monoklonal hafif zincirlerin dokularda birikimi sonucu çoklu organ disfonksiyonu ile seyreden, erken tanı konulmadığında hızlı progresyon gösterebilen bir tablodur. AL amiloidoz, multipl miyelomda görülebilmekle birlikte WM'de görülmesi beklenmemektedir. Klinik seyri belirgin morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Özellikle kardiyak tutulum, restriktif kardiyomiyopati, ritim bozuklukları ve ilerleyici kalp yetmezliği ile ilişkili olup prognozu belirleyen en kritik faktörlerden biridir.

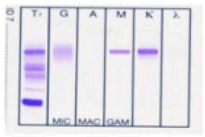
**Vaka Raporu:** 69 yaş kadın hasta yaygın vücut ağrısı ve kramp şikayetleri ile tetkik edildi. Başvuru anındaki kan tetkiklerinde hemogramda bozukluk yok. Böbrek fonkisyon testi, karaciğer fonksiyon testi elektrolitler normal, romatolojik tetkikler normal total protein 80 g/L, albumin 45 g/L, CRP: 20,9 mg/L, sedim: 58 mm/Saat olarak raporlandı. Romatoloji bölümünde polimyaljiya romatika ön tanısı ile deltracortril 5 mg tedavisi başlandı. Takiplerinde tedaviye yanıt alınamadı. Enfeksiyon hastalıkları enfektif hastalıklar açısından tetkik etti ve enfektif odak saptamadı. Plazma hücre hastalıkları açısından istenen tetkiklerde IgA 55 mg/dL, IgG 648 mg/dL, IgM 880 mg/dL, Kappa Hafif Zincir (Serbest) 2,36 mg/dL, Lambda hafif zincir (Serbest) 0,942 mg/dL, Kappa / Lambda (Serbest) 2,51. Total Protein (24 Saatlik İdrar) 243,8 mg/24h. İdrar immunfiksasyon elektroforezinde bant saptanmadı. Serum immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal IgM KAPPA bandı saptandı. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu ''lenfoplazmasitoid lenfoma/waldenström makroglobulinemisi ve plazmasitik diferasiasyon gösteren nodal marjinal zon lenfoma MYD88 L265P mutasyonu taramasının yapılması ve FISH analizi ile de değerlendirilmesi önerilir.''olarak raporlandı. FISH analizinde trizomi-monozomi 7, trizomi-monozomi 8, t(14,16), t(11,14), t(14,18) mutasyonu saptanmadı. Akış sitometrik analizde CD38- CD138 % 0.43 klonalite olarak sonuçlandı. CD19, CD20, CD56 pozitif sonuçlandı. Hastadan periferik kandan CXCR4 ve MYD88 çalışıldı. MYD88 %1 pozitif geldi. Amiloidozis şüphesi açısından cilt altı yağ dokudan biyopsi yapıldı. Biyopsi, ''Papiller dermiste damar duvarında amiloid birikim saptandı.'' olarak raporlandı. Pet tomografisi çekildi. Pette tutulum yoktu. Ekoda sol ventrikül konsantrik hipertrofik ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu evre 1 olarak raporlandı. Kardiyak strain eko ''Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu var, İnter atriyal anevrizma mevcut, interatriyal septumdan renkli doppler ile belirgin geçiş izlenmedi.'' olarak raporlandı. Kardiyoloji, kardiyak amiloidozis tutulumu olarak değerlendirdi. Kardiyak biyopsi hasta biyopsiyi reddettiği için yapılamadı. Mevcut durumda waldenström makroglobulinemisi ve AL amiloidozis tanısıyla hastaya daratumumab, bortozemib, siklofosfamid ve dekort (Dara-CyBorD) tedavisi başlandı.

**Anahtar kelimeler:** Waldenström Makroglobulinemisi, AL Amiloidozis

**Kaynaklar**

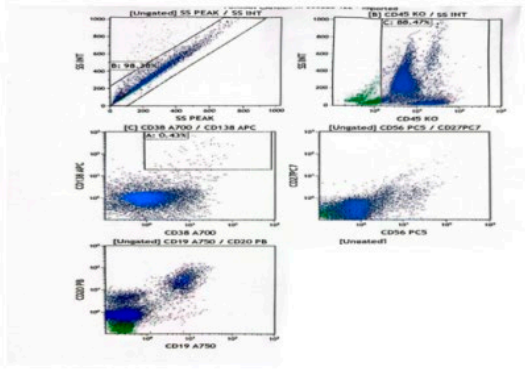
1) Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2007; 138:700.
2) Royer RH, Koshiol J, Giambarresi TR, et al. Differential characteristics of Waldenström macroglobulinemia according to patterns of familial aggregation. Blood 2010; 115:4464.
3) Kyle RA, Larson DR, McPhail ED, et al. Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. Mayo Clin Proc 2018; 93:739.
4) Ke PC, Zhou R, Serpell LC, et al. Half a century of amyloids: past, present and future. Chem Soc Rev 2020; 49:5473.
5) Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med 2021; 289:268.
6) Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. Br J Haematol 2001; 114:529.

**FLOWSİTOMETRİ VE SERUM IFE**




YORUM
SERUM IMMUNFIKSASYON ELEKTROFOREZİNDE MONOKLONAL IgM KAPPA BANDI GÖRÜLDÜ.

Şekil 1: Serum immünfiksasyon elektroforezi



Şekil 2: Akış sitometri analizi

■ Erişkin Akut Lösemiler

**P-179** **Referans Numarası: 371**

## NADİR FENOTİPLİ BİR T-PROLENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Ali Yılmazer[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Denis Çetin[1], Selin Kır[1,2], Fatma Keklik Karadağ[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[3], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ağrı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

T-prolenfositik lösemi (T-PLL), olgun, timus sonrası immünofenotipe sahip ve belirgin klinik, sitomorfolojik ve sitogenetik özelliklere sahip, T hücrelerinin çok nadir görülen bir neoplazmıdır. Hastalık genellikle agresif bir seyir izler. T-PLL öncelikle yaşlılarda görülür ve farklı serilerde tanı anındaki ortalama yaş 62 ile 69 yıl arasında değişmektedir. Tipik olarak belirgin lökositoz, anemi, trombositopeni, B semptomları, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati ile kendini gösterir. Deri tutulumu yaklaşık %20 oranında görülür. T-PLL, patogenezi bilinmeyen sporadik bir hastalıktır. T-PLL başlangıçta inaktif, stabil bir faz ile ortaya çıkabilir, ancak neredeyse tüm vakalar genellikle 1-2 yıl içinde aktif hastalığa ilerler. İlerlemeden sonraki ortalama sağkalım süresi, başlangıçtaki agresif hastalıkta olduğu kadar kısadır ve tedaviye yanıt genellikle zayıftır. Biz, daha agresif bir klinik seyir geliştirmeden önce deri bulguları ile kendini gösteren ve literatürde %15lik bir orana sahip CD4 negatif CD8 pozitif bir T-PLL vakasını sunuyoruz.

66 yaşında daha önceden bilinen hipotiroidi ve hipertansiyon komorbidleri bulunan kadın hasta 4 aydır ense saçlı deri çizgisinde başlayan, gövdeye ve sırta yayılan periferi daha kabarık minimal skuam içeren, anuler-serpinjinöz paterni olan lezyonlar ile dermatoloji kliniğine başvuruyor. Hastanın yapılan deri biyopsisinde yüzeyel ve derin dermiste perivasküler ve periadneksiyel yoğunlaşmalar gösteren diffüz küçük lenfoid hücre infiltrasyonu saptanıyor. İmmunhistokimyasal incelemeler ile hastaya kutanöz cd4 pozitif küçük-orta boy t hücreli lenfoproliferatif hastalık tanısı konuyor. Hastanın kan tetkiklerinde lökosit 162.19X10$^3$/µL, lenfosit 148.13X10$^3$/µL, hemoglobin 11.5g/dL, trombosit 154X10$^3$/µL saptanması nedeni ile sistemik değerlendirme için tarafımıza yönlendiriliyor. Hematoloji polikliniğine başvuran hastanın herhangi bir B semptomu

saptanmazken, fizik muayenesinde traubesi kapalı ve dalak kot kavsinin altında 2 cm uzanmış olarak saptandı. Hastanın periferik yaymasında çekirdek sınırları düzenli, tek çekirdekçik ve yoğun bazofilik sitoplazmaya sahip orta büyüklükte lenfoid hücreler görüldü. Hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi ile beraber akım sitometrik inceleme ve genetik çalışma planlandı. Kemik iliği aspirasyonunda periferik yaymasındaki hücreler ile benzer morfolojide hücreler yoğunlukta görüldü. Akım sitometrik incelemede yüksek oranda CD2,CD3,CD7,CD8 pozitif CD4 negatif T lenfoid hücre popülasyonu görüldü. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinin sonucunda ise T hücreli lenfoma" infiltrasyonu ile "T hücreli histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma" olasılıkları arasında net ayırıcı tanı yapılamadı. Hastalık tutulumu açısından PET/BT görüntülemesi görülen hastanın ser vikal,mediastinal,abdominopelvik alanlarında hipermetabolik lenf nodları ile beraber akciğerde subplevral yerleşimli, FDG tutulumu izlenmeyen ancak kuşkulu olarak değerlendirilen multiple milimetrik nodüller, sağ memede hipermetabolik nodüler lezyon ve subpektoral yerleşimde hipermetabolik lenf nodu, splenomegali, dalak ve kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu görüldü. Ayırıcı tanı açısından genel cerrahi ile görülen hastaya lenf nodu eksizyonu ve memedeki lezyona yönelik tru-cut biyopsi sonucu ile malign süreçler ekarte edilirken hematolojik hastalığa yönelik bir tanı elde edilemedi. Hastanın işlemleri sırasında B semptomu gelişmesi nedeni ile tedavi verilmesi planlandı. T-PLL tanı kriterlerini henüz genetik sonuçlarını öğrenmemiş olmamız ve klonalite çalışmalarının devam etmesi nedeni ile karşılamayan hastaya CHOEP tedavisi verilmesi kararlaştırıldı. Tedavi sonrasında lenfositozu gerileyen hasta nötropenik ateş nedeni ile hastaneye yatırıldı. Nötropenik ateş tedavisi sırasında genetik tetkikleri sonuçlanan , 14q32 rearanjmanı görülen ve klonalitesi ispatlanan hasta üç majör kriteri de karşılayarak T-PLL tanısını aldı. Hastayanın tedavisine Fludarabin-Siklofosfamid-Mitoksantron (FCM) tedavi protokolü ile devam edildi. Henüz yanıt değerlendirmesi yapılmayan hastanın B semptomları ve periferik kandaki lenfositozu kayboldu.

**Anahtar kelimeler:** T-PLL, prolenfositik lösemi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

**P-180** **Referans Numarası: 594**

## EKSTRANODAL NK HÜCRELİ LENFOMA, NAZAL TİP: BİR OLGU SUNUMU

**Berkay Özdenoğlu[1], Şeyma Şenocak[1], Cansu Tekin[1], Zübeyir Yurtsever[1], Cenk Sunu[1], Tuba Hacıbekiroğlu[1]**

*[1]Sakarya Eah*

Hasta B.A. 57y, E

Billinen yüksek tansiyon, tek taraflı nefrektomize (taş hastalığı?) hasta, diş hekimi muayenesinde ağız içinde kitle ve yumuşak damakta ülsere lezyon görülmesi nedeniyle KBB'ye yönlendirilmiş. Yüz MR'de sağ nazofarengeal Rosen Müller fossası düzeyinde silinme ve parafarengeal alanda dil köküne uzanım gösteren geniş kitle görülmüş. (7.5*8.5 cm) Sağda medial pterigoid kas içine sızan görünüm mevcut. Sağ boyun üçgenlerinde düzey 4-5 hizasında büyüğünün kısa çapı 2cm olan LAPlar izlenmiş. SCC ön tanısıyla yapılan nazofarengeal derin doku biyopsisi EBV (+) ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip ile uyumlu gelmiş olup, Ki-67 %90 olarak değerlendirilmiş.

Ann Arbor evrelemesine göre Evre 2 olarak kabul edilen hastanın NK Lenfoma Sağkalım Göstergesi (PINK):1, Orta olarak hesaplandı. NCCN'e göre asparajinaz temelli tedaviler veya RT ile eşzamanlı DeVIC protokolü önerilmekteydi. Pegaspargaz'a erişilemediğinden hastaya DeVIC ve eşzamanlı RT uygulanmasına karar verildi.

3x DeVIC ve eş zamanlı 21 dizi RT sonrası kontrol PET-BT'de boyun ve nazofarengeal kitleler tamamen kaybolduğu ama sağ deltoid kası içinde yeni gelişen kitle lezyonu görüldü. Patolojisi EBER+ NK hücreli lenfoma ile uyumlu geldi.

**Tartışma:** Bundan sonraki tedavi basamağı ne olmalı? Aynı tedavinin devamı+eş zamanlı RT veya asparajinaz bazlı rejimler (SMILE, P-GEMOX)?, bağışıklık denetim noktası inhibitörleri? EBV virüs yükü takibinin tanı, tedavi ve sağkalımdaki yeri nedir?

**Anahtar kelimeler:** Ekstranodal NK, natural killer, doğal katil, doğal öldürücü, ekstranodal T Hücreli, Lenfoma, nazal tip, EBV, asparajinaz, pegaspargaz, PINK, PINK-E

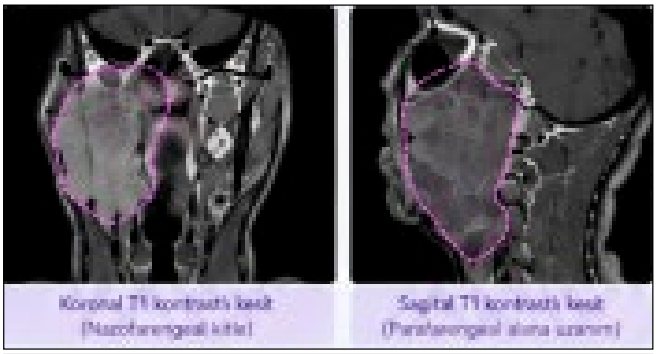
**Kaynaklar**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: T-Cell Lymphomas. Version 2.2026.

World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th Edition. 2022.

Kim SJ, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: Clinical features and treatment outcomes. Blood. 2009.







## A


Abacı, Samet 296
Abdullayeva, Nigar 217
Abedı, Amir Hossein 382
Abedi, Amir Hossein 182, 263
Abramson, Jeremy S 219
Acar, Alev 400
Acar, Alev Garip 187, 486
Acar, Emel 410
Acar, Kadir 177, 329
Acarlı, Ayşe Nur Özdağ 494
Acar, Muradiye 202
Acar, Sedat 427
Acar, Sultan Okur 351
Acartürk, İlknur Zeynep 443, 470
Açar, İbrahim Halil 223
Açar, Nuray Gül 179, 359
Açık, Didar Yanardağ 225
Adaklı, Başak 405
Aday, Aynur 263
Aday, Aynur Dağlar 140
Adışen, Esra 325
Advani, Ranjana 219
Ağaoğlu, Fehmi Enes 360
Ahadzade, Ali 179, 186, 242, 249, 282, 285, 289, 294, 313, 347, 366, 445, 449, 452, 473, 491
Akar, Emre 179
Akay, Meltem 422
Akay, Meltem Olga 223
Akay, Olga Meltem 134, 373
Akbaş, Tahsin 161, 305
Akbayram, Sinan 95, 206
Akbeyaz, Berkin Berk 162
Akboğa, Fatih 133
Akbulut, Ulaş Emre 478
Akçay, Lidya Aden 229
Akçok, Başak Gencer 229
Akdulum, Münire Funda Cevher 220
Akgül, Nida 298
Akgün, Oğuzhan 132, 226
Akgün, Sertan 453
Akgün, Ulaş 154
Akın, Burak Talha 348
Akıncı, Ayşe Burcu 166, 206, 216, 345, 365
Akıncı, Seda Banu 458
Akıncı, Sema 413, 453
Akın, Haluk 192
Akın, Serkan 137
Akı, Suat Hilal 261
Akı, Şahika Zeynep 131, 367
Akkaş, Burcu 190
Akkaya, Bahar 301
Akkaya, İnci 474
Akkaya, İnci Meltem 436, 501
Akkuş, Alper 197, 310, 418, 439
Ak, Musa 352, 382, 390, 424
Ak, Müzeyyen Aslanlıer 223
Aknar, Furkan 439
Akpınar, Seval 131, 161, 179, 235
Akpinar, Seval 184
Aksay, Ekin Yarkın 357
Aksoy, Başak Adaklı 305, 440, 474
Aksoy, Elif 326, 338, 404, 431
Aksoy, Gülşah Kaya 301
Aksöz, Zekeriya 253
Aksu, Salih 85, 456, 463
Aksu, Tekin 105, 166, 278, 434, 447
Akşit, Zehra 225
Aktaş, Elif Gizem 264, 398
Aktaş, Ferhan Can 375
Akterlik, Gülsüm Serin 500
Akyay, Arzu 136, 206, 380
Akyol, Gülşah 131, 367
Akyol, Sefika 334
Akyol, Şefika 216, 365, 478
Akyürek, Nalan 220
Alabdullah, Osama 373
Alacacıoğlu, İnci 172, 187, 195, 400, 486
Alamoudi, Shahad 439
Alanay, Yasemin 439
Albayrak, Canan 155, 294, 457
Albayrak, Davut 155, 294, 457
Albayrak, Hayrunnisa 131, 134, 195, 221, 339, 346, 349, 364
Albayrak, Mehmet Kağan 294
Albayrak, Murat 329, 410
Alemdar, Eyüp Can 488
Alhan, Fadime Nurcan 161
Alhan, Nurcan 177, 353
Aliyeva, Nigar 263
Almabekova, Galiya 343, 361, 372
Altay, Ali Yılmaz 140, 352, 382, 390
Altınkaynak, Beytullah 161, 233
Altuntaş, Fevzi 134
Amoudi, Shahad Al 302
Anadol, Elvan 220
Andıç, Neslihan 66, 368, 433
An, Gang 171
Ansell, Stephen M 219
Antmen, Ali Bülent 206
Aras, Atacan 410
Aras, Beyhan Durak 288, 291, 299, 433
Aras, Merih Reis 384, 410
Arat, Mutlu 235, 326
Ardıç, Melis 154
Arı, Ayşenur Öztürk 399
Arıca, Deniz 428
Arıcı, Zülal 172, 337
Arı, Ferda 132, 226
Arıkan, Fatma 129, 247, 488
Arıkan, Fatma Geçgel 221
Ar, Muhlis Cem 129, 156, 159, 186, 209, 242, 249, 254, 258, 261, 282, 285, 289, 296, 309, 313, 319, 340, 347, 366, 441
Arslan, Berrak Çağla Şenol 135, 145, 179, 225, 424, 462
Arslan, Cemre Gönenç 131, 179, 368, 489
Arslan, Eray 187, 400, 486
Arslan, Mısra 361
Arslan, Önder 260, 264, 322, 323, 370, 500
Arslan, Öykü 149, 150, 431
Arslansoy, Beyza 320
Arslan, Yaşar 400
Asil, Ahmet Yılmaz 309
Aslaner, Müzeyyen 64, 179, 235, 305
Aslan, Kübra 229
Aslan, Nagihan Hatipoğlu 343, 361, 372
Aslan, Nevin Alayvaz 131, 172, 179
Aslan, Vedat 144
Aslan, Yaşar 172, 187, 253, 486
Atagündüz, Işık 129, 141, 177, 195, 221, 227, 247, 257, 300, 488
Atalar, Semra Cemre 159
Atalay, Atike 478
Atalay, Figen 36, 174, 177, 229, 392, 422, 469, 476, 502
Ata, Naim 233
Ata, Pınar 247
Ataş, Ünal 129, 141, 148, 156, 172, 195, 223, 225, 235, 257, 363, 367, 378, 389, 428, 497
Atay, Süleyman 384
Atçeken, Cavit Mertcan 288, 291, 299
Atçeken, Zeynep 373
Ateşoğlu, Elif Birtaş 129, 134, 174, 177, 221, 229, 257, 300, 392, 422, 469, 476, 502
Atilla, Bülent 456
Avcı, Burcu Altındağ 179, 394
Avcı, Duygu 300
Avcı, Duygu Nurdan 172
Avlağı, Abdullah 459
Aydın, Abdurrahman Fatih 185
Aydın, Eylül 197, 439
Aydın, Firdevs 229
Aydın, Furkan 416
Aydın, Gökhan Sami 129, 326, 389
Aydın, Mürüvvet Seda 327
Aydın, Özgür 478
Aydın, Öznur 177, 443
Aydın, Tahacan 223, 290, 377, 439, 476
Aydın, Tuğba Mermer 129, 231
Aydoğan, Göktuğ 192
Ay, Elif Işıl 193
Ayer, Mesut 137, 172, 177, 190, 225, 255, 320, 426, 430, 450, 454, 459, 505
Aygül, Yusufcan 177, 200, 205, 207, 379, 446, 467
Aygün, Ahmet Bera 340
Aygün, Gökhan 491
Aygün, Kemal 187, 235, 400, 486
Ay, Hediye Sümeyra 377
Aykaş, Fatma 129, 195, 221, 246
Aylı, Meltem 131, 221, 225, 397
Ay, Muhammed 142
Aytaç, Selin 166, 434
Aytaç, Şevkiye Selin 278
Aytan, Pelin 161, 172, 221, 300, 367
Aytekin, Hamit 202
Aytekin, Saide 213
Aytulu, Tuğçe 373
Ayyıldız, Mehmet Orhan 506
Ayyıldız, Orhan 276, 298, 314, 505
Ay, Yılmaz 120, 162
Azap, Hayri Alp 435
Azizioğlu, Zehra Büşra 312
Azizoğlu, Zehra Büşra 249, 334


## B


Babazadeh, Hadi 361, 372
Bağcaz, Arda 169
Bağışov, Damet 302
Bağış, Sibel Güneş 240
Bahadır, Ayşenur 136
Bakar, Elvan 239
Bakır, Elif Ertürk 132, 226
Balcı, Demircan 221
Balcı, Deniz 435
Balcı, Mehmet Cihan 345
Balcı, Yasemin Işık 118
Balık, Berrin 177, 373
Ballew, Nick 205
Bal, Nermin 161, 454
Balta, Özlen 148, 157, 273, 307
Banerjee, Rahul 171
Barış, İbrahim 312
Barışta, İbrahim 137
Baş, Hasan 334
Başlar, Zafer 242, 249, 258, 261, 282, 309
Bates, Alex 205
Bayar, Arda 221, 247, 250, 488
Bayer, Arda 177
Bayrakçı, Benan 434
Bayram, Cengiz 206
Baysal, Mehmet 58, 131, 156, 161, 177, 179, 184, 235, 307, 444
Baytar, Sena 285, 452
Begendi, Nermin Keni 237
Beğenilmiş, Bensu 142
Beköz, Hüseyin Saffet 129, 263, 321
Beksac, Meral 171, 202
Beksaç, Meral 176, 205, 300, 322

Bektaş, Melis 243, 323
Berber, İlhami 293
Berber, Melis Ayça Burniku 229
Besli, Sena Beyazyıldırım 408, 483
Beşışık, Sevgi 177, 181, 223, 253, 448
Beşışık, Sevgi Kalaycıoğlu 221
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 131, 133, 159, 182, 185, 254, 263, 352, 382, 390, 394, 414, 424
Beybolat, Defne 373, 375
Beyler, Özlem 79
Bıçakcı, Zafer 391
Bıyık, Bilal 227
Bilek, Merve Çağla 363, 367, 378, 389, 428, 497
Bilen, Yusuf 179
Bilgin, Ebru Sinem 137
Bilgir, Oktay 131, 203, 211, 367
Bilir, Özlem Arman 76
Birinci, Şuayip 233
Boğa, İbrahim 365
Boncukçu, Nadiye 240
Boz, Behram 347
Bozdağ, Sinem 177
Bozdağ, Sinem Civriz 134, 213, 300, 373, 375, 422
Bozdaş, Elif 276
Bozdemir, Aslı 225, 235, 253
Bozkına, Zehra Akşit 188, 246, 253, 507
Bozkurt, Fatih Enes 278
Bozkurt, Özlem 168
Brock, Kelly 176
Bulan, Batuhan 186, 258, 285, 289, 313, 445, 449, 452, 491
Bulduk, Tuba 107
Burcu, Başak 302
Burul, Gökhan 179, 190, 335, 450, 459, 505
Bush, Rizvan 219
Bülbül, Hale 225
Büyükkurt, Nurhilal 225
Büyükkürkçü, Başak 318
Büyükyılmaz, Batuhan 177, 253, 507

## C

Canatan, Halit 229, 249, 312
Candan, Özlem 148, 177, 221, 280, 318
Cander, Nur Furkan 305
Can, Ferda 161, 172, 179, 225, 233, 274, 344, 413, 453
Cangül, Şule Ünal 157, 377, 447
Can, Mirac Tuğba 450
Canpolat, Cengiz 418, 439
Canpunar, Nazlı 220
Celegen, Mehmet 434
Cengiz, Esra 257, 305, 500
Ceran, Ahmet Alparslan 137, 199, 286, 325
Ceran, Alparslan Ahmet 267, 290, 300, 376, 499
Ceran, Funda 172, 327, 501
Ceviz, Halime 448
Cevizlidere, Bahar Demir 240
Ceyhan, Başak Özay 406
Ceyhan, Koray 348
Ceylan, Ahmet 371
Chen, Wenming 171
Cihanoğlu, Güzel 493
Cinli, Tahir Alper 179, 443, 505
Cin, Selçuk 261
Cohen, Yael 171
Collins, Graham P 219
Connors, Joseph M 219
Connors, Kaitlyn 171
Con, Salih 223
Con, Semih 195, 227, 339, 346, 349, 364
Cooper, Leanne 205
Corso, Alessandro 205
Coşkun, Çağrı 166, 434, 447
Coşkun, Esen 499
Courtoux, Christelle 171
Cömert, Melda 179, 221, 235, 253, 355, 397

## Ç

Çabuk, Mustafa 221, 343, 361, 372
Çağan, Murat 458
Çağdaş, Deniz 365
Çağlar, Ömür 456
Çağlayan, Gülsüm Akgün 235
Çağlı, Adnan 305
Çağlıyan, Gülsüm Akgün 131, 161, 225, 253
Çakmak, Hatice Mine 279
Çalışkan, Arzu 164, 170
Çalışkan, Neslihan 162
Çalış, Uğur 260, 264, 348, 370, 398, 469
Çavlı, Hanne Beyza 258, 319
Çavuş, Bilger 181
Çelik, Ecenur 494
Çelik, Esra 154
Çelik, Meryem Merve Ören 140, 182, 185
Çelik, Meyrem Merve Ören 181
Çelik, Serhat 90, 129, 131, 225, 235, 260, 264, 274, 323, 348, 370, 398, 435, 469, 480, 485
Çerme, Melis Dila Özer 340
Çetin, Ayşegül Ezgi 131, 135, 424, 462
Çetin, Denis 177, 188, 192, 221, 231, 268, 311, 507
Çetiner, Şükrü Tansuhan 129, 363, 378, 389, 428, 497
Çetiner, Tansuhan 195
Çetin, Güven 461
Çetin, Mustafa 343, 361, 372
Çetintepe, Tugba 187
Çetintepe, Tuğba 400, 486
Çınar, Olgu Erkin 129, 131, 148, 235, 263, 281, 307, 321
Çınar, Suzan 133
Çınar, Yasemin 422
Çıplak, Abdullah 235, 363, 378, 389, 428, 497
Çiçek, Şeraz Ali 394
Çidemal, Mahsun 323
Çifçiler, Rafiye 225
Çiftçi, Hayriye Şentürk 159
Çiftçiler, Rafiye 129, 177, 235, 257, 307, 330, 438, 490
Çine, Naci 310
Çokgezer, Simay 261
Çomak, Elif 301
Çopur, Mehmet 249
Çoşkun, Çağrı 278

## D

Dadın, Senem 448
Dağcı, Gizem 181
Dağdaş, Simten 172, 327, 501
Dağtekin, Mehmet 394
Dal, Kübra Aslan 312
Dal, Mehmet Sinan 134, 300
Daloğlu, Hayriye 166, 216, 345, 365
Dalva, Klara 322
Darıcı, Burcu Aslandere 229, 476
Davulcu, Eren Arslan 149, 150, 177, 235, 253, 307, 389, 431
Değirmenci, Başak Bostankolu 305
Değirmenci, Evren 142
Delimpasi, Sosana 172, 176
Demir, Abdullah 174, 229, 392, 416
Demirağ, Bengü 379
Demir, Ahmet Muzaffer 156, 239
Demiralp, Emel Ekşioğlu 372
Demir, Burak 135, 424, 462
Demir, Burçak 375
Demircan, Vehbi 276, 298, 314, 505, 506
Demirci, Taner 158
Demirci, Ufuk 156, 179, 253, 307, 444
Demirci, Zühal 192, 268
Demirçubuk, Ayşe 365
Demir, Derya 136, 192, 217, 231, 251, 268, 311
Demirel, Bedriye Büşra 134
Demirel, Gülderen Yanıkkaya 174, 229, 392, 416
Demirer, Taner 260, 264, 322, 370
Demir, Hakan 134, 227
Demirkan, Fatih 343, 361, 372
Demirkol, Onur 134
Demirkürek, Cengiz 134
Demir, Melis 322
Demir, Muzaffer 141
Demir, Semra 140
Demirsoy, Esra Terzi 129, 131, 134, 221, 339, 346, 349, 364, 367
Demirtaş, Derya 141, 148
Demir, Zehra 362, 432
Deniz, Günnur 133
Deniz, Muhammed Emre 461
Dere, Birgül 458
Dereli, Dılşad 337
Derici, Melike 381
Deveci, Burak 221
Deveci, Ceren 145
Dibe, Ela 492
Dikici, Hatice Zeynep 474
Dikyar, Asena 131, 172, 367
Dilek, Fazıl Burak 186, 209, 285, 289, 313, 340, 445, 449, 452
Dilek, İmdat 413, 436, 453, 474, 499
Dimopoulos, Meletios A. 172, 176
Dimopoulos, Meletios Athanasios 171
Dobur, Hüseyin Seymen 152
Doğan, Ali 367
Doğan, Muhammet Ensar 312
Doğan, Özlem Akgün 439
Doğruer, Emre Can 325
Doğru, Mariye 496
Doğu, Mehmet Hilmi 60
Dönen, Songül Beskisiz 276
Dudu, Burak 152
Duggan, Marie 172
Dumludağ, Burak 221
Durak, Emine 202
Durak, Selin 265
Durak, Zeynep Aslı 152
Duran, Melissa Sena 479
Durdaş, Sinem 301
Durmaz, Burak 136
Durmaz, Mehmet Burak 192
Durmuş, Merve Eren 337
Dursun, Leyla Seyhan 314, 498, 506
Durukan, Hatice Esra 136, 170, 237
Durusoy, Salih Sertaç 131
Durusoy, Sertaç 367
Du, Xin 176

## E

Ece, Dilek 206
Eddin, Sana Jamal 254
Eken, Ahmet 229, 249, 312, 334
Eker, Edibe Sevde 190, 459
Eker, İbrahim 45, 240, 305, 405, 440, 474
Ekici, Vehbi Mertcan 359
Ekinci, Ömer 131, 161, 300

Ekmekçi, Halime Sena 132, 226
Ekşi, Meryem 172, 426, 430
Elgün, Ezel 144, 154, 179, 218, 235
Elibol, Tayfun 290, 377, 439, 476
Elverdi, Tuğrul 134, 179, 186, 195, 209, 211, 242, 249, 254, 258, 261, 282, 285, 289, 294, 296, 300, 309, 319, 340, 347, 366, 445, 449, 452, 473, 479, 491
Emre, Şerife 131
Enni, Semanur 192
Erarslan, Abdullah 499
Erbey, Mehmet Fatih 206
Erbilgin, Yücel 254
Erdekli, Fatma Tuğba Çatan 129
Erdem, Melek 206
Erdem, Simge 129, 133, 140, 181, 182, 263, 382, 424, 448
Erdem, Şerife 229, 249, 334
Erdi, Züleyha Can 131
Erdoğan, Büşra 280
Erdoğan, Edanur 338, 404
Erdoğan, Edanur Köse 326
Erdoğan, Mehmet 381
Erdoğdu, İbrahim Halil 205
Eren, Beray 197
Erener, Mustafa Kağan 235, 285, 296
Eren, Rafet 179, 367
Erer, Kerim 281
Ergül, Emirhan 388, 422, 494
Erişmiş, Betül 327
Erkaya, Hande 373
Erkaymaz, Ayşenur 427
Erkoca, Aybike 382
Erkurt, Mehmet Ali 293
Erkut, Nergis 235
Erkut, Nergiz 148
Ermiş, Gül Yavuz 397
Eroğlu, Derya Üstün 203
Erol, Haşim Atakan 375, 450, 505
Erol, Şevki Erdem 206
Erol, Zeynep Eylül 174
Erözkan, Halime Aslan 168
Ersal, Tuba 109, 132, 154, 218, 223, 226, 399, 402, 468
Ertan, Tamer 281
Ertaş, Elif 190, 373
Ertugay, Hale Nur 325
Esenboğa, Saliha 365
Esener, Zeynep 312
Eser, İrem 199
Eşkazan, Ahmet Emre 129, 137, 141, 144, 152, 167, 179, 186, 209, 235, 242, 249, 258, 261, 272, 274, 285, 289, 296, 309, 319, 340, 347
Evens, Andrew M 219
Evim, Melike Sezgin 206
Eyüpoğlu, Eren 187
Eyüpoğlu, Mert 458

## F

Fakıoğulları, A. Serpil 257
Fanale, Michelle 219
Farias, Joao Samuel 171
Fatihoğlu, Özlem Ural 351
Feldman, Tatyana 219
Ferhanoğlu, Burhan 129, 134
Festa, Mariacristina 171
Filho, Jayr Schmidt 171
Friedberg, Jonathan W 219
Fuente, Felipe Arriba De La 176
Fuente, Felipe De Arriba De La 172
Fukushima, Kentaro 171
Fu, Weijun 171

## G

Gadashova, Ayşe 237
Gallamini, Andrea 219
Garcia, Esther Gonzalez 176
Garcia, Esther González 172
Gedük, Ayfer 6, 131
Gelen, Sema Aylan 302, 439
Gelincik, Aslı 140
Gelmez, Metin Yusuf 133
Genç, Alper 136
Genç, Emin Can 366
Genç, Nur İlanda 373
Genç, Nur İlayda 177, 213, 388, 422, 494
Genç, Zeynep Ceren Balaban 227
Gerenli, Barış 373, 388, 422
Giden, Aslı Odabaşı 395
Goldschmidt, Hartmut 171
Gong, Jue 171
Göçer, Mesut 504
Gökçebay, Dilek Gürlek 21, 305, 405, 440, 474, 500
Gökçen, Sanem 376
Göksel, Ahmet Nuri 293
Göksoy, Hasan Sami 211, 303
Göktaş, Serdar 365
Göktepe, Şebnem Önen 379
Gök, Veysel 115, 229, 312
Gönenli, Mehmet Gökhan 388
Gören, Deniz 129, 134, 221, 223, 235, 245, 257, 326
Gövdeli, Yavuz 476
Gözden, Hilmi Erdem 148, 246, 307
Göze, Hasan 505
Grams, Joanna 172, 176
Grigg, Andrew 219
Grosicki, Sebastian 171
Grubu, Deplhi Çalışma 157
Guliyeva, Narmin 282
Guluyev, Elmir 407
Güden, Aysel 253, 426, 430
Güden, Emine Çalışkan 162
Gülbağı, Mürüvvet 343, 361
Gülbahar, Özlem 220
Gülbaş, Zafer 367
Gülcan, İsmail Emirhan 261
Gül, Duygu 253, 367
Güler, Betül 144
Güler, Elif 301, 404
Güler, Nil 72, 202
Güler, Serkan 465
Gül, Serdar Savaş 407
Gültürk, Emine 129, 131, 149, 150, 172, 326, 389, 431, 492
Günal, Nevin Şamdan 372
Günay, Hüma 418, 439
Gündoğan, Begümhan Demir 379
Gündoğdu, Berkay 258
Gündüz, Eren 131, 172, 223, 288, 291, 299, 307, 362, 368, 433, 489
Gündüz, Fatma Rabia 428
Güner, Şebnem İzmir 172, 367, 474
Güneş, Ahmet Kürşad 129, 137, 172, 179, 192, 195, 221, 274, 384, 410
Güneş, Ahmet Kürşat 300, 329
Güneş, Ajda 131, 179, 188, 192, 207, 231, 251, 268, 311, 367, 507
Güneş, Dilek 345
Güneş, Ebru Kılıç 131
Güneş, Gürsel 38, 148, 235, 329
Güney, Tekin 413, 453
Gürbüz, Süleyman Çağın 264, 348, 398, 469
Gürcan, Seda Aras 206, 302, 439
Güren, Ceren Uzunoğlu 227, 247, 488
Gürkan, Emel 131, 145, 161, 406, 424, 462
Gürlü, Ege 229, 469, 476, 502
Gürman, Günhan 322
Gürocak, Özlem Tüfekçi 351
Gürpınar, Edip Süha 394
Gürpınar, Gizem 316
Gürsoy, Gamze 166
Gürsoy, Vildan 132, 154, 218, 223, 226, 235, 307, 399, 468
Gürün, Sevan 439
Güven, Serkan 172, 235, 427
Güven, Şebnem İzmir 161
Güven, Zeynep 177
Güven, Zeynep Tuğba 148, 161, 274
Güzelküçük, Zeliha 122
Güzel, Turan 312

## H

Hacıbekiroğlu, Tuba 158, 225, 429, 508
Hacıhanefioğlu, Abdullah 339, 346, 349, 364
Hajek, Roman 171
Haliloğlu, Sema 162
Haliloğlu, Serhat 290
Haliloğlu, Yeşim 249
Hanedar, Esra 260, 264, 348, 370, 398, 480
Hasançebi, Gül Cebecioglu 370
Hasançebi, Gül Cebecioğlu 260, 264, 348, 367, 398, 480
Hasanzade, Ulvıyya 422, 494
Hasanzade, Ulviyya 181, 182, 253, 263, 375
Hatipoğlu, Uğur 134
Hekimgil, Mine 192, 217
Helvacı, Füsun 213
Heuck, Christoph 171
Hızlıer, Şule Demir 154
Hindilerden, Fehmi 129, 131, 149, 150, 172, 326, 338, 389, 404, 431
Hindilerden, İpek 181
Hindilerden, İpek Yönal 131, 133, 235, 263, 300, 367
Houran, Mohammad 229
Huang, Shang Yi 171
Hungria, Vania 171
Hunutlu, Fazıl Çağrı 132, 154, 221, 226, 307
Hutchings, Martin 219

## I

Ibragimova, Sapura 435
Iltar, Utku 113, 363, 378, 389, 428, 497
Israfılov, Elmir 407
Işık, Ishak Abdurrahman 478
Işık, Melek 500
Işık, Sevgi 288, 291, 299, 433
Işıksoy, Serap 489

## İ

İbiş, Deniz Özmen 186, 209, 242, 249, 258, 282, 285, 289, 296, 309, 319, 347, 445, 449, 452, 464
İdrisoğlu, Cem 326, 338, 389, 404
İlhan, Çiğdem 300
İlhan, Gül 177, 504
İlhan, Osman 235, 322
İnan, Osman 327, 344
İnceman, Merve 335, 426
İpek, Yıldız 307
İspir, Emre 203
İşgören, Serkan 134
İşikan, Ebru Hilal 323
İşikan, Hilal Ebru 260, 264, 348, 370, 398, 480
İşleyen, Emel 225, 245
İyigel, Gülşah Şebnem Özköse 439

## J

Jafarli, Narmin 225
Jie, Fei 219
Jurczak, Wojciech 219

## K

Kaçar, Dilek 23
Kaga, Elif 237
Kağızmanlı, Hilal 388
Kahraman, Selda 369
Kalan, Uğur 410
Kalem, Gizem Şirin 255
Kamacı, Esmanur 258
Kantar, Yeşim Çelik 281
Kapan, Melek Doğan 343, 361, 372
Kapucu, Halil 190
Karaağaçlı, Ayşe 372
Kara, Ayşe Başak 313
Karabıber, Harun 380
Karabulut, Zeynep Tuba 235
Karabulut, Zeynep Tuğba 179, 225, 257
Karaca, Dilan 159, 448
Karaca, Emin 192
Karaca, Meryem 345
Karaca, Ömer Onur 290
Karaçalı, Kemal Efe 322
Karaçamlı, Tuğba 257
Karadağ, Fatma 177
Karadağ, Fatma Keklik 129, 134, 144, 188, 192, 195, 221, 225, 231, 246, 251, 257, 268, 274, 311, 472, 507
Karadaş, Nihal 136, 170, 237
Karademir, Nevra 443, 472
Karadeniz, Mine 397
Karagün, Barbaros Şahin 384
Karakaya, Sevinç Püren Yücel 406
Karakulak, Elifcan Aladağ 29
Karakuş, Abdullah 276, 298, 314, 505
Karakuş, Birgül Ay 410
Karakuş, Sema 428
Karakuş, Umut 491
Karakuş, Volkan 129, 144, 172, 177, 192, 195, 246, 253, 307, 337, 367, 507
Karakükcü, Musa 206, 229, 249
Karakükçü, Musa 312
Karaman, Serap 254
Karandere, Faruk 492
Karaoglan, Çagla 459
Karaoğlan, Deniz 166
Kara, Osman 131, 179, 300, 367
Karapınar, Deniz Yılmaz 136, 170, 237
Karapınar, Tuba Hilkay 379
Karapınar, Tuğba Hilkay 136
Karasu, Bengisu Ulu 448
Karasu, Gülsün 166, 216, 345, 365
Kara, Şeyda 448
Karataş, Ayşe 371, 501
Karataş, Gülay 177, 504
Karayel, Hande Tuğba 161
Karışmaz, Abdulkadir 235
Karkauş, Abdullah 506
Kars, Taha Ulutan 235, 300, 367
Kartı, Sami 318
Karunanithi, Kamaraj 176
Kasapoğlu, Harun 162
Kasar, Mutlu 207
Katı, Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu 129, 186, 285, 289, 296, 313, 445, 449, 452
Katran, Zeynep Yegin 140
Kavaklı, Kaan 53
Kaya, Ali Hakan 300
Kaya, Büşra 316, 411
Kaya, Emel İşleyen 131
Kaya, Emin 293
Kayalı, Serap Kirkiz 220
Kaya, Özge Özer 203, 379
Kaya, Özkan 177, 290, 377, 439, 476
Kaya, Selin Küçükyurt 129, 137, 141, 245, 261, 307
Kaya, Süreyya Yiğit 172, 179, 246, 263, 300, 321
Kaya, Yusuf Talha 152
Kaya, Zühre 124, 220
Kaygusuz, Gülşah 260
Kaymaz, Muazzez Çigdem Oba 491
Kaynar, Lale Aydın 56, 172, 179
Kaynar, Leylagül 131, 179, 263, 321
Kayserili, Ekrem 136
Kebudi, Rejin 254
Keklik, Muzaffer 207
Kelkitli, Engin 129, 221
Kendirli, Perihan Kader 229
Kesim, Selin 227
Keskin, Dilek 235, 280, 381
Kıkılı, Cevat İlteriş 159
Kılcı, Azize Ceren 206
Kılıç, Ahmet Alperen 185
Kılıç, Sena 480
Kılıç, Suar Çakı 206
Kılınç, Ayşe Nur Uğur 496
Kıllı, Ecem 181
Kıraç, Vural 326
Kıran, Çılga 229, 469, 476, 502
Kırcalı, Ekin 172, 257, 305, 500
Kırcalı, Muhammed Fatih 247
Kırkızlar, Hakkı Onur 195, 239
Kırkızlar, Onur 221
Kırkızlar, Tuğcan Alp 111
Kır, Selin 507
Kıvanç, Demet 159
Kıvrak, Onur 141
Kıvrak, Tuğcan Alp 141
Kızılkaya, İsmet 443
Kızılkaya, Kerim 371
Kim, Kihyun 176
Kim, Won Seog 219
Kirezli, Selin 225
Kirezli, Selin Arslan 207, 363, 378, 389, 428, 497
Kiriktir, Esra 235, 355
Kiriş, Hakan Turan 311
Koca, Didem 221, 251, 311
Koca, Ebru 428
Koca, Elif 137
Koca, Oğuzhan 137, 261
Koca, Tuba Güllü 275
Koç, Ahmet 275
Koçali, Büşra 365
Koç, Ece 220
Koç, Kürşat 220
Koh, Youngil 171, 172
Kolik, Beyza Kal 375
Koluaçık, Beyza Ural 301
Kolunsağ, Fatma 258
Korkmaz, Gülten 131, 172, 223, 300, 371
Korkmaz, Şeyda 391
Kotan, Hilal Nur 330, 438, 490
Koyuncu, Betül 253
Koyuncu, Beyza 182
Koyuncu, Mahmut Bakır 142
Koyun, Mustafa 301
Kozan, Esin Oğuz 161, 221, 367
Kökcü, Kaan 152
Kök, İrem 172
Kökoğlu, Ayşenur 133
Köksal, Turhan 137, 221
Körün, Sevdenur 353
Köse, Edanur 172, 389
Kösemehmetoğlu, Özge Soyer 413
Köse, Murat 394
Köseoğlu, Fatoş Dilan 156, 225, 235, 253, 307, 340
Kubatoğlu, Melike Yeğin 495, 496
Kuku, İrfan 293
Kum, Aslı 161, 235, 465
Kurdu, Çağrı Berhan 351
Kurtipek, Fatma Burçin 405
Kurtoğlu, Cem 350
Kurtoğlu, Erdal 144, 337
Kurucu, Nilgün 434
Kuşkonmaz, Barış 206, 278
Kuşkonmaz, Bülent Barış 350
Kutlay, Nüket 260, 348
Kuzu, Işınsu 260, 348, 435
Küçük, Celalettin 394
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 129, 200, 205, 207, 221, 235, 245, 379, 446, 467
Küçükdoğru, Ali Furkan 267
Küçükkaya, Reyhan Diz 156
Küçük, Sencer 172, 200, 205, 207, 379, 446, 467
Küçükyurt, Selin 221
Küçükzeybek, Betül 400
Küçük, Zeyneb Merve 301
Küpesiz, Alphan 404
Küpesiz, Funda Tayfun 206, 301, 404
Küpesiz, Osman Alphan 301
Kürekçi, Ahmet Emin 240
Kürekçi, Derya Deniz 172
Kütük, Mehmet Serdar 249

## L

Langlois, Angélique 171
Leblebisatan, Göksel 406
Lewis, Rick 176
Li, Jian 171
Liu, Xiao 171
López, Joaquín Martínez 171
Lu, Jiashen 171

## M

Magen, Hila 171
Mahdum, Esra 258
Malbora, Barış 206
Malkan, Ümit Yavuz 129, 195, 305
Malkoç, Alperen Nuri 267
Malkoç, Nuri Alperen 499
Mammacıoğlu, Melis 137, 190, 283, 328, 408, 483
Mammadova, Khayala 213, 373
Manasanch, Elisabet 176
Manasanch, Elisabet E. 172
Mangiacavalli, Silvia 172
Maral, Senem 171, 263, 321
Marangoz, Nuray 448
Maruyama, Dai 171
Mastanzade, Metban 129, 133, 161, 177, 181, 182, 185, 221, 263, 352, 382, 448
Mateos, María Victoria 171, 172, 176
Meader, Nicholas 205
Mehtap, Özgür 129, 134, 148, 172, 221, 223, 227, 339, 346, 349, 364
Men, Ayşe Mine Önenerk 366, 491
Mengüç, Meral Uluköy 422
Mengüç, Meral Uluköylü 129, 174, 221, 229, 245, 257, 392, 469, 476, 502
Meral, Büşra 339, 346, 349, 364
Merdin, Alparslan 353
Mersin, Sinan 142, 272, 307
Mert, Ali 321
Merter, Mustafa 300, 367
Meteoğlu, İbrahim 357
Mina, Roberto 171
Min, Chang Ki 171
Mirzamlı, Büşra 227
Miskioğlu, Hayriye Mine 467
Moore, Ainslee 176

Moreau, Philippe 171
Musayeva, Gunel 161, 186, 282, 285, 289, 309, 452
Musayeva, Günel 441, 445, 449
Müngen, Eren 275

## N

Namdaroğlu, Sinem 300
Nazlıoğlu, Hülya Öztürk 132, 226
Nevruz, Oral 202, 407
Ng, Özden Hatırnaz 197, 310, 439
Ng, Özden Hatrınaz 418

## O

Ocak, Süheyla 254
Odluyurt, Hülya 221
Oflazer, Zehra Piraye 494
Oğuz, Esin 235
Oğuz, Fatma 159
Oğuz, Güzin 288, 291, 299, 362, 432
Okan, Vahap 359
Okur, Fatma Visal 278
Okuş, Fatma Zehra 249
O'leary, Daniel 171
Oluk, Beyza 131, 197, 263
Oral, Hakan 195, 456
Oral, Kübra 225, 235
Oral, Nihan Avcu 169, 434
Ordu, Melike 465
Orhan, Bedrettin 14, 307, 493
Orhan, Mehmet Fatih 136, 161, 162, 474
Oriol, Albert 171
O'rourke, Lisa 171
Ortaboz, Damla 148, 161, 177
Osipov, Urii 176
Osmanbaşoğlu, Emre 373, 494
Otero, Paula Rodríguez 171
Oymak, Yeşim 136, 379

## Ö

Öcal, Ramazan 82, 202, 407
Ömürlü, İmran Kurt 239
Öncel, Selim 316
Öncül, Yurday 380
Öncül, Yurday Durmaz 206
Önder, Cihan 136, 170, 237
Önder, Gizem 310, 418, 439
Önder, Özgün 294
Önen, Mertcan 364
Öner, Haldun 443, 470
Öner, Özer 240
Öngören, Şeniz 335, 454
Ören, Hale 351
Özakay, Elis 149, 150
Özalp, Yunus Can 321
Özay, Mustafa 391
Özbalak, Murat 62, 129, 133
Özbalak, Mustafa Murat 181, 235, 263, 367
Özbalcı, Demircan 18
Özbaş, Hasan Mücahit 448
Özbek, Namık Yaşar 157, 206
Özbek, Uğur 197
Özcan, Alper 229, 249, 312
Özcan, Muhit 260, 264, 322, 323, 370, 398, 500
Özçelik, Uğur 166
Özdemir, Arzu 448
Özdemir, Beren 258
Özdemir, Evren 369
Özdemir, Hamiyet Hekimci 379
Özdemir, Özkan 197, 310, 418, 439
Özdemir, Zehra Narlı 131, 203, 211, 235, 367
Özdenoğlu, Berkay 508
Özen, İlknur Nizam 148
Özen, Mehmet 454
Özerol, Semih 247, 488
Özer, Tuğba Belgemen 420
Özet, Gülsüm 131, 172, 221, 225, 257, 327, 371, 474, 501
Özgeyik, Müfide Okay 202, 343, 361, 372
Özgümüş, Toluy 367
Özgür, Yasemin 177, 443, 474
Özgüven, Salih 227
Özince, Rana Berru 247, 488
Özkalemkaş, Barış 207, 302
Özkalemkaş, Fahir 132, 144, 154, 161, 179, 207, 218, 221, 223, 226, 235, 302, 367, 399, 402, 468
Özkalemtaş, Fahri 195
Özkan, Ayşe 206
Özkan, Göktuğ 460, 472, 482
Özkan, Gülkan 300
Özkan, Sıdıka Gülkan 235
Özkan, Yazgülü Cansu 203
Özkara, Selvinaz 454
Özkaya, Etem 298
Özkocaman, Vildan 132, 144, 154, 161, 179, 195, 207, 218, 221, 223, 225, 226, 235, 300, 302, 399, 402, 468
Özkurt, Zübeyde Nur 172, 193, 197, 199, 267, 286, 290, 300, 305, 325, 367, 376, 499
Özlü, Can 460, 472, 482
Özlü, Derya Kılınç 463
Özlü, Sare Gülfem 500
Özmen, Deniz 134, 235, 253, 261
Özsan, Hayri 141
Özsan, Nazan 136, 192, 217, 237, 268, 311, 507
Özsoy, Özge 455
Öztop, Enes 260, 485
Öztürk, Erman 129, 177, 223, 290, 377, 439, 476
Öztürk, Fahir 371, 474
Öztürk, Göksenil 400
Öztürk, Hacer Berna Afacan 43, 172, 274, 329, 410
Öztürkmen, Aslı Yüksel 326
Öztürkmen, Seda 216, 365
Öztürkmen, Yüksel Aslı 131
Öztürk, Osman Can 307
Öztürk, Pelin 313
Öztürk, Şule Mine Bakanay 102, 179, 233, 257, 413, 436, 453
Öztürk, Şükrü 140, 263
Öztürk, Zeynep 404
Özülker, Filiz 227
Özünal, Işıl Erdoğan 235, 290, 377, 439, 476

## P

Papadimitropoulou, Katerina 205
Parça, Güleycan 144
Pardo, Jordi Lopez 171
Parlak, Burcu 384
Patır, Damla Çağla 217
Pawlyn, Charlotte 171
Pehlivan, Fatma Seher 467
Pehlivan, Mustafa 335, 454
Pehlivan, Zeynep Saraç 131, 352, 382, 414, 424
Peker, Alp 192
Peker, Aytek 129, 384
Pekgüç, Ebru 129, 134
Pekpergel, İdil 247, 488
Perrot, Aurore 171
Pınar, İbrahim Ethem 48, 132, 144, 154, 192, 218, 223, 225, 226, 302, 307, 399, 468
Pianko, Matthew 171
Picardi, Marco 219
Pirinççi, Esra 298
Polat, İsmail Eren 459, 489
Polinkovsky, Margaret 172, 176
Purser, Molly 205

## Q

Qin, Xiang 171
Quach, Hang 172, 176

## R

Radford, John 219
Radocha, Jakub 171, 172, 176
Ramazanoğlu, Sultan Rana 386
Ramchandren, Radhakrishnan 219
Rasche, Leo 171
Robak, Paweł 176
Robak, Tadeusz 172
Rubinstein, Sam 171
Ruhi, Hatice Ilgın 260
Rustamova, Nigorakhon Sobirjonovna 435

## S

Saba, Rabin 361, 372
Sadri, Sevil 92, 156, 177, 223, 235, 444
Sadri, Sogol 213, 375, 388, 422, 494
Saglik, Ufuk 327
Sağanak, Ayşen 132, 226
Sağlam, Buğra 177, 300, 367
Sahin, Yeliz Ilkem 471
Sakcı, Elif 247, 488
Salihoğlu, Ayşe 134, 186, 209, 242, 249, 258, 261, 285, 289, 296, 300, 309, 347, 445, 449, 452, 491
Salim, Ozan 129, 141, 363, 378, 389, 428, 497
Sapra, Sandhya 205
Saraç, Zeynep 182, 221
Sarıboyacı, Ayla Eker 240
Sarıcı, Ahmet 293
Sarıfakıoğulları, Aliye Serpil 413
Sarı, İrem Eser 267, 286, 290, 300, 325, 376, 499
Savage, Kerry J 219
Savaş, Emine Merve 129, 172, 192, 193, 197, 199, 286, 307, 325
Savaş, Merve Emine 267, 290, 300, 376, 499
Saydam, Güray 129, 134, 144, 177, 188, 192, 217, 221, 225, 231, 235, 246, 251, 257, 268, 274, 311, 340, 472, 507
Sayınalp, Nilgün 458
Sayın, Selim 88, 305, 405, 440, 474
Sayitoğlu, Müge 254
Scheliga, Adriana 219
Sedarati, Farhad 219
Selim, Cem 129, 257, 330, 438, 490
Selimoğlu, Cemile 16, 413
Semercioğlu, Efe 167
Semizer, Aybüke İrem 199, 286, 300, 325, 499
Serin, Istemi 459
Serin, İstemi 129, 179, 190, 283, 300, 305, 335, 360, 375, 386, 426, 430, 450, 454, 457, 505
Sert, Ayşenur 220
Seval, Guldane Cengiz 171
Seval, Güldane Cengiz 172, 202, 221, 243, 260, 264, 300, 322, 323, 370
Sevgili, Bahar 177, 340, 440
Sevindik, Ömür Gökmen 144, 177, 246, 300, 367
Seymen, Hülya 134
Sezgin, Aslıhan 211, 303

Sezgin, Serra 444
Shukurov, Yusıf 386
Sinan, Mustafa 407
Sincan, Gülden 221
Siviş, Zuhal 237
Solmaz, Şerife 99, 172, 187, 253, 400, 486
Soydal, Çiğdem 323
Soyer, Nur 74, 188, 207, 217, 231, 251, 253, 268, 311, 507
Soyer, Nur Akad 192, 464
Soykan, Merve Nur 240
Soylu, Mehmet 217
Soysal, Orçun 428
Sönmez, Gülçin Miyase 131, 221, 322
Sönmez, Mehmet 137, 221, 443, 470
Špička, Ivan 172, 176
Steckiewicz, Pawel 171
Straus, David J 219
Sucu, Damla Hazal 161
Sunu, Cenk 158, 179, 508
Suyanı, Elif 225
Suzuki, Kazuhito 176
Süt, İrem 302

## Ş

Şafak, Mehmet İsmet 457
Şahin, Ayça Elif 220
Şahin, Derya 329
Şahiner, Selim Talha 344
Şahin, Fahri 177, 188, 192, 217, 221, 225, 231, 251, 268, 311, 472, 507
Şahin, Handan Haydaroğlu 225, 300
Şahin, Hasan Deniz 428
Şahin, İlayda 197
Şahin, Meyha 321
Şahin, Onur Erdem 134
Şahin, Rasim 281
Şahin, Şifa 240
Şahin, Uğur 172, 260, 264, 370
Şahin, Zehra 445
Şanlı, Neslihan Mandacı 69
Şaşmaz, Hatice İlgen 206
Şemsettinoğlu, Nazlı Kunt 363, 389, 428, 497
Şenay, Rabia Emel 275
Şengel, Tayfun 240
Şengöz, Ceyda Özçelik 202
Şenkal, Naci 394
Şenkaya, Berrin 326, 389
Şenocak, İlyas Ethem 158
Şenocak, Şeyma 158, 429, 508
Şentürk, Nazlı Tuğba 149, 150
Şentürk, Şebnem 154, 161, 468
Şeyhanlı, Ahmet 129, 137, 179, 192, 193, 197, 199, 235, 267, 286, 290, 300, 325, 376, 499
Şimşek, Bengü Çobanoğlu 439
Şirin, Gizem Pınar 190

## T

Taghiyeva, Nigar 461
Tamer, Fatih 134
Taner, Emine Altay 166
Tanıyıldız, Hikmet Gülşah 254
Tanrıkulu, Funda 406
Tan, Taner 167, 223, 373
Tarhan, Gazi Giray 400
Tarhan, Giray 187
Tarkun, Pınar 339, 346, 349, 364
Taş, Burcu Tufan 275
Taş, Hazel 140
Taş, Mehtap 239
Tatar, Esma 496
Tefik, Nihal 213
Tekbaş, Ali 455
Tekedereli, İbrahim 312
Teke, Hava Üsküdar 144, 288, 291, 299, 368, 433
Tekgündüz, Ali İrfan Emre 179, 300
Tekgündüz, Emre 34
Tekgündüz, Sibel Akpınar 157
Tek, İbrahim 500
Tekinalp, Atakan 223
Tekin, Cansu 429, 508
Tekin, Şevval 247
Telci, Ayşe Gül 185
Telciyan, Karen 197, 310, 418, 439
Temiz, Fatma 141, 195, 247, 488
Tepe, Neslihan Bayramoğlu 359
Terry, William 171
Terzioğlu, M. Beliz Beşışık 424
Terzioğlu, Mehveş Beliz Beşışık 414
Tezduyan, Çağla 480
Tezel, Selin 313
Thertulien, Raymond 171
Tığlıoğlu, Mesut 177, 225, 235, 290, 377, 439, 476
Tığlıoğlu, Pınar 129, 221, 225, 290, 377, 439, 476
Tığlı, Rabia Tığlı 392
Tiftik, Eyüp Naci 142, 161, 235
Tiryaki, Tarık Onur 131, 235, 367
Tokaç, Ayşe Gül Bayrak 140, 263
Tok, Birgül 448
Tokdil, Nafia İnan Kardelen Ohtaroğlu 213
Tokgöz, Hüseyin 136
Tokmak, Gizem 398
Tolbert, Jaszianne 171
Tombak, Anıl 161, 225, 235
Tonyalı, Tuğçe Büşra 190
Topbaş, Tayfur 177
Topçuoğlu, Pervin 202, 221, 243, 260, 264, 322, 323, 370
Toplutaş, Kübra Nur 190
Toprak, Selami Koçak 221, 243, 260, 264, 322, 323, 370
Toptaş, Tayfur 129, 141, 195, 221, 223, 227, 247, 488
Toru, Havva Serap 301
Torun, Ahmet 152
Torun, Berfin Nazlı 217
Töbü, Mahmut 188, 192, 217, 231, 251, 268, 311
Trudel, Suzanne 172, 176
Tuğcu, Deniz 136, 254
Tuna, Ali Kürşat 225, 496
Tuncel, Defne Ay 206, 405, 440, 474
Turan, Şenol 152
Turgut, Ergin 443
Turgutkaya, Atakan 235, 357
Turgut, Mehmet 129, 171, 195, 219, 221
Turna, Zeynep Hande 491
Turunç, Ali 135, 424, 462
Tümer, Sait 310
Türe, Şenay 404
Türkkan, Emine 31
Türkmen, Hayrullah 379
Türkmen, Zeynep 129, 283, 305, 454
Türk, Oğuz Kaan 235, 473
Türk Pediatrik Kit Alt Çalışma Grubu 206
Tüzün, Betül Kübra 148, 472
Tyczynska, Agata 171

## U

Uçar, Mahmut Talha 285
Uçar, Mehmet Ali 406
Uçmak, Gülin 134
Uğurlu, Bera Ömer 458
Uğurlu, Dide 152
Uğurlu, Ömer Bera 463
Uğur, Mehmet Can 161, 172, 444
Ulaş, Turgay 134, 221
Uludağ, Semih Zeki 249
Ural, Ali Uğur 240
Ural, Cihan 298
Urlu, Selin Merih 172, 500
Uslu, Ümmü Gülsüm 406
Usta, Nergiz 157, 273
Uygun, Kübra Yel 495, 496
Uygun, Vedat 216, 334, 365
Uysal, Ayşe 161, 179, 225, 235, 253, 464
Uysal, Onur 240
Uzay, Ant 197, 300, 310, 318, 439

## Ü

Üçüncü, Gökhan Yavuz 179, 363, 378, 389, 428, 497
Ülgü, Mustafa Mahir 233
Ümit, Elif G. 156
Ünal, Derya 140
Ünal, Ekrem 25, 27, 229, 249, 312, 334, 365
Ünal, Hatice Demet Kiper 187, 400, 486
Ünal, Sercan 307
Ünal, Serkan 225
Ünal, Şule 169, 278, 434
Üner, Ayşegül 8
Ünlü, Sait Volkan 357
Ünsal, Nilden 301
Ünsal, Şerife Emre 161, 207, 367
Ünüvar, Ayşegül 136, 157, 312
Üre, Ümit Barbaros 373, 375
Üzen, Ramazan 312

## V

Vançin, Beril Güler 461
Varlı, Neşe 431
Vasey, Sandra Y 171
Vatani, Mehrad 263
Vatansever, Hadis 242
Velipaşaoğlu, Sevtap 404
Vieyra, Diego 171
Voloshin, Sergey 176
Voorhees, Peter 171
Vorobyev, Vladimir 172
Vural, Ece 202, 363, 378, 389, 428, 497
Vural, Filiz 131, 188, 192, 195, 207, 217, 231, 251, 268, 311

## X

Xusanova, Diyor 435

## Y

Yağcı, Abdullah Münci 193, 220, 286, 325
Yağcı, Münci 197, 199
Yağcı, Münci Abdullah 267, 290, 300, 376, 499
Yalçınkaya, İsa 283, 335, 459, 505
Yalçın, Koray 166, 302, 310, 345, 439
Yaldız, Mehmet 142
Yalınay, Ayşe Meltem 220
Yaman, Fatih 144, 148, 161, 172
Yaman, Samet 427
Yanık, Ahmet Mert 275
Yanık, Hüseyin 142
Yantır, Emel 368
Yaşar, Hazal 229, 469, 476, 502
Yaşar, Merve Nur Akyol 154, 192, 402
Yavasoglu, Filiz 433
Yavaşoğlu, Filiz 131, 288, 291, 299, 368
Yavaşoğlu, İrfan 129, 172, 200, 205, 207, 235, 265, 379, 446, 467
Yavuz, Baran 141
Yavuz, Ebru Kavak 314, 505
Yavuz, Şeyma 148
Yazar, Kübra 314, 505
Ye, Christine 171

Yegen, Gülçin 382, 390
Yegit, Osman Ozan 140
Yeğen, Zafer Serenli 245, 367
Yeğin, Zeynep Arzu 172, 193, 197, 199, 267, 286, 290, 300, 325, 367, 376, 499
Yenerel, Mustafa 182, 352
Yenerel, Mustafa Nuri 133, 181, 221, 263, 448
Yener, Mehmet Alper 461
Yeniay, Mustafa Kemal 202
Yenihayat, Emel Merve 131, 197
Yeral, Mahmut 172, 207
Yerlikaya, Halis 482
Yerlikaya, Şengül Baran 461, 482
Yeşilaltay, Alpay 4
Yeşilipek, Akif 166, 216, 345, 365
Yeşilipek, Mehmet Akif 206
Yıkılmaz, Aysun Şentürk 253
Yıldırım, Ayşen Türedi 11
Yıldırım, Mihriban 131, 179
Yıldırım, Murat 225, 355
Yıldız, Abdulkerim 2, 427
Yıldızhan, Esra 281
Yıldız, İpek 213
Yıldız, Şeyma 197, 199, 305
Yıldız, Tuğçe Şevval 172, 193, 199, 235, 267, 286, 290, 300, 305, 325, 376, 499
Yılmaz, Aslı Turgutoğlu 162
Yılmaz, Asu Fergün 195, 221, 227, 247, 257, 464, 488
Yılmaz, Barış 162, 275
Yılmaz, Beyzanur Taşkın 479
Yılmaz, Derya 237
Yılmaz, Ebru 206, 229, 312
Yılmaz, Elif Pelin 258
Yılmazer, Ali 235, 507
Yılmaz, Esra 495
Yılmaz, Fatma 410
Yılmaz, Firdevs 162
Yılmaz, Gülce Pelin 427
Yılmaz, Güven 227
Yılmaz, Mehmet 131, 161, 235, 300
Yılmaz, Münevver İrem Kök 436
Yılmaz, Onur 352
Yılmaz, Seda 225, 367, 496
Yılmaz, Seher 187, 400, 486
Yılmaz, Şebnem 351
Yılmaz, Umut 129, 134, 137, 186, 209, 223, 242, 249, 258, 289, 296, 319, 347, 441
Yigitbasi, Ahmet 184
Yiğitbaşı, Ahmet 148
Yiğit, Yıldız 227, 235
Yikilmaz, Aysun Senturk 257
Yolcu, Alkım 463
Yoldemir, Şengül Aydın 381
Yozgat, Ayça Koca 172
Yön, Merve Ecem Erdoğan 221, 257
Yönyül, Nurgül 206
Yurdusev, Tuba 351
Yurt, Murat 506
Yurtseven, Çağlar 166
Yurtsever, Zübeyir 177, 253, 508
Yurttaş, Nurgül Özgür 211, 300, 303
Yuvarlakoğlu, Hüseyin 467
Yuzbaşıoğlu, Burçak 282
Yücel, Elçin Erdoğan 131, 203, 211, 300, 367
Yücel, Emine Melis 363, 367, 389, 428, 497
Yücel, Orhan Kemal 179, 195, 207, 300, 363, 367, 378, 389, 428, 497
Yüksel, Meltem 348, 398, 435
Yüksel, Meltem Kurt 129, 131, 207, 211, 225, 235, 243, 260, 274, 322, 323, 367, 370, 469, 480, 485
Yüksel, Seher 260

## Z

Zafar, Syed F. 176
Zamagni, Elena 171, 172
Zarnıshanov, Kamil 463
Zengin, Buğse Güleç 285, 313, 445, 449, 452
Zengin, Emine 168, 316, 411
Zengin, Haydar 443
Zengin, Hilmi 364
Zherebtsova, Vera 176
Zhou, Jiangxiu 171
Zhumatayev, Suleimen 166, 216, 345, 365
Zinzani, Pier Luigi 219
Zulfalıyeva, Guldana 152, 186, 258, 285, 289
Zulfaliyeva, Guldana 282, 296, 309, 366, 452
Zülfaliyeva, Güldane 445, 449
Zülfeliyeva, Güldane 144