



T.C. Sğlık Bakanlığı
BURSA
İL Sğlık Müdürlüğü
Bursa Şehir Hastanesi

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI OLAN HASTALARDA
GELİŞEN DERMATOLOJİK LEZYONLARIN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ALBAYRAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2025



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
BURSA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Bursa Şehir Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI OLAN HASTALARDA
GELİŞEN DERMATOLOJİK LEZYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ALBAYRAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Sevil SADRI

BURSA/2025

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez konusunun belirlenmesinden neticelendirmesine kadar geçen tüm süreç boyunca desteklerini esirgemeyen, değerli bilgi ve katkılarıyla çalışmama önemli katkılarda bulunan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sevil Sadri'ye en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerinden faydalandığım, mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm İç Hastalıkları Kliniği öğretim üyesi hocalarıma, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, idari ve teknik personele teşekkür ederim.

Tez sürecinde bilgi ve yönlendirmeleriyle bana her zaman destek olan değerli meslektaşım, arkadaşım Uzm. Dr. İdris Yıldırım'a, değerli bilgi ve katkılarıyla çalışmama önemli katkılarda bulunan Uzm. Dr. Ece Vural'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle her daim yanımda olan aileme, gösterdikleri sevgi ve inanç için minnettarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her anımda desteğini hissettiren, sabrı, anlayışı ve sevgisiyle bana güç veren sevgili eşim Hilal'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu süreçte desteğini esirgemeyen tüm sevdiklerime içten teşekkürlerimle...

Dr. Emre ALBAYRAK, Bursa 2025

I. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
I. İÇİNDEKİLER.....	ii
II. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
III. ŞEKİLLER	v
IV. KISALTMALAR.....	vi
V. ÖZET	ix
VI. ABSTRACT	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması	3
2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	3
2.1.2. Akut Miyeloid Lösemi (AML).....	4
2.1.3. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL).....	5
2.1.4. Lenfomalar	8
2.1.4.1. Hodgkin Lenfoma (HL).....	9
2.1.4.2. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL).....	10
2.1.5. Multiple Miyelom (MM).....	11
2.1.6. Miyelodisplastik Sendromlar (MDS)	14
2.1.7. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (KMPH)	16
2.1.7.1. Polisitemi Vera (PV).....	16
2.1.7.2. Esansiyel Trombositoz (ET)	17
2.1.7.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML).....	18
2.1.7.4. Primer Miyelofibroz (PMF).....	18
2.2. Deri.....	19
2.2.1 Deri Ekleri	19
2.2.2 Deri Lezyonları ve Tanımlama.....	20
2.2.3. Deri Lezyonlarının Tanımları.....	20
2.2.4 Derinin Ekleri	22
2.2.5 Yağ Bezleri	22
2.2.6. Ter Bezleri	22
2.3. Hematolojik Malignitelerde Görülen Spesifik Dermatolojik Bulgular.....	23
2.3.1. Hematolojik Malignitelerde Görülen Spesifik Dermatolojik Bulgular	23

2.3.1.1. Lösemik İnfiltrasyon (Lökemid).....	23
2.3.1.2. Mastoidoz (Kutanöz Mastositoz).....	23
2.3.1.3. Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu.....	24
2.3.1.4. Plazmasitom ve Multiple Miyelomda Deri Bulguları.....	24
2.3.1.5. Lösemik Kutanöz Vaskülitler	24
2.3.2. Hematolojik Malignitelerde Görülen Nonspesifik Dermatolojik Bulgular ...	24
2.3.3. Enfeksiyöz Dermatolojik Bulgular	25
2.3.4. Paraneoplastik Dermatozlar.....	25
2.3.5. İlaçlara Bağlı Dermatolojik Reaksiyonlar	26
2.3.6. Diğer Nonspesifik Bulgular.....	26
2.3.7. Hematolojik Malignitelerde Tırnak ve Ağız Tutulumları	27
2.3.7.1. Tırnak Tutulumları.....	27
2.3.7.2. Ağız Mukozası Tutulumları.....	28
2.3.8. Hematolojik Bozukluklara Bağlı Cilt Bulguları.....	29
2.3.8.1. Anemiye Bağlı Bulgular	29
2.3.8.2. Trombositopeniye Bağlı Bulgular	29
2.3.8.2. Lökopeni ve Nötropeniye Bağlı Bulgular.....	29
2.4. Genel Değerlendirme	30
2.5. Hematolojik Malignitelerde Dermatolojik Bulgulara Yaklaşım Algoritması.....	31
2.6. Hematoloji-Dermatoloji İş Birliğinin Önemi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Çalışmanın Özellikleri	33
3.1.1. Çalışmaya Dahil Olan Kriterler	33
3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmayan Kriterler	33
3.2. Veri Toplama Araçları.....	33
3.2.1. Olgu Rapor Formu.....	33
3.3. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	45
6. KISITLIKLARIMIZ	52
7. SONUÇ	53
8. KAYNAKLAR	54

II. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. FAB Sınıflamasına Göre ALL'nin Morfolojik Alt Tipleri (<i>Arber et al., 2016</i>)	4
Tablo 2. WHO Sınıflamasına Göre AML'nin Alt Tipleri.....	5
Tablo 3. KLL'de Rai Evreleme Sistemi (Hallek, 2019)	6
Tablo 4. KLL'de Binet Evreleme Sistemi (Hallek, 2019)	7
Tablo 5. KLL Klinik Durumları.....	7
Tablo 6. Lenfomalarda Ann-Arbor Evreleme Sistemi (Cotswolds Modifikasyonu)	8
Tablo 7. Lenfomalarda Tedavi Yanıtı İçin Deauville Kriterleri	9
Tablo 8. Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması	9
Tablo 9. Non-Hodgkin Lenfomalar: Özet Sınıflandırma Tablosu (DSÖ 2016)	11
Tablo 10. IMWG Multipl Miyelom Tanı Kriterleri (Rajkumar & Kumar, 2020)	12
Tablo 11. Durie-Salmon Evreleme Sistemi (Rajkumar & Kumar, 2020).....	13
Tablo 12. ISS ve Revize ISS (R-ISS) Evreleme Sistemleri (Rajkumar & Kumar, 2020).....	13
Tablo 13. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (KMPH) “	16
Tablo 14. DSÖ 2016 Polisitemi Vera Tanı Kriterleri (Arber et al., 2016)	17
Tablo 15. DSÖ 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri (Arber et al., 2016).....	18
Tablo 16. Hematolojik Malignitelerde Sık Görülen Nonspesifik Dermatolojik Bulgular ve Örnek Klinik Senaryoları.....	27
Tablo 17. Hematolojik Bozuklara Bağlı Deri Bulgularının Özeti	30
Tablo 18. Hematolojik Malignitelerde Dermatolojik Bulgulara Yaklaşım Algoritması	32
Tablo 19. Hastalıkların görülme sıklığı	35
Tablo 20. Cilt bulguları	37
Tablo 21. AML Cilt bulgusu.....	38
Tablo 22. MM Cilt bulgusu.....	39
Tablo 23. NHL Cilt bulgusu.....	40
Tablo 24. Ön tanımlar	40
Tablo 25. Biyopsi sonucuna göre tanımlar.....	42
Tablo 26. Hastaların aldığı kemoterapiler.....	43
Tablo 27. Tedaviler	43
Tablo 28. Ürtiker ile ilişkili Maligniteler	44
Tablo 29. Tedaviler de Cilt Lezyonları	44

III. ŞEKİLLER

Şekil 1. Lenfomaların Alt Tipleri	36
---	----



IV. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ARA-C	: Sitozin Arabinozid
ATRA	: All-trans retinoik asit
BCL-2	: B-cell lymphoma 2
BCR/ABL	: Breakpoint Cluster Region/ AbelsonLeukemia
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CALR	: Calretikülin
CAR-T	: Kimerik Antijen Reseptörü
CEBPA	: CCAAT (Enhancer Binding Protein Alpha)
R-CHOP	: Ritüksimab+ Siklofosfamid+Doksorubisin+Vinkristin+Prednizon
CRP	: C-Reaktif Protein
DBBHL	: Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma
DIPSS	: Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPO	: Eritropoietin
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET	: Esansiyel Trombositoz
FAB	: French-American-British
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridising
FLT3	: FMS-liketyrosinekinase 3
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory

HL	: Hodgkin Lenfoma
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hidroksiüre
IMWG	: İnternational Myelom WorkingGroup
IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IPSS-R	:Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
IWCLL	: Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı
JAK-2	: Janus Kinaz-2
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	: Kronik Miyelomonositik Lösemi
KMPH	: Kronik Miyeloproliferatif Hastalık
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LF-HL	: Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
LZ-HL	: Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MF	: Miyelofibrozis
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MM	: Multiple Miyelom
KMPH	: Miyeloproliferatif Hastalıklar
MPL	: Trombopoietin reseptörü
MPO	: Miyeloperoksidaz

MPN	: Miyeloproliferatif Neoplaziler
MR	: Magnetik Rezonans
MS-HL	: Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NK	: Naturel Killer
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NSE	: Nonspesifik Esteraz
NS-HL	: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
OKIT	: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
Ph	: Philadelphia
PMF	: Primer Miyelofibroz
PV	: Polistemia Vera
R-ISS	: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi
SBB	: Sudan Black Boyası
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and Results
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
SMM	: Smoldering Miyelom
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

V. ÖZET

Amaç: Hematolojik malignite tanısı olan hastalarda dermatolojik lezyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız yapılırken 2019-2024 yıllarında hematolojik malignite tanısı olan ve merkezimizde takipli olan hastalara ait demografik veriler, hematolojik hastalık tanıları, hastalık süresi, klinik özellikler, dermatoloji konsültasyonu ile elde edilen dermatolojik muayene verileri cilt lezyonlarından alınan biyopsilerin patoloji sonuçları ve diğer malignite varlığı hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelenecektir.

Bulgular: Çalışmaya dermatolojik lezyonları olan toplam 241 hematolojik maligniteli hasta dâhil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 64 olup, erkek/kadın oranı 1,3'tür. En sık tanı %24,1 ile akut myeloid lösemi (AML), ardından %18,3 ile multipl miyelom (MM) ve %17,4 ile non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelmiştir. Lezyonların en sık rastlanan tipi %14,9 oranla dermatit olurken, bunu ilaç reaksiyonu (%14,5) ve mantar enfeksiyonları (%13,3) takip etmiştir. AML grubunda en sık lezyon dermatit ve mantar enfeksiyonu, MM grubunda ise ilaç reaksiyonu belirlenmiştir. Lenfomalı hastalarda anlamlı şekilde daha sık ürtiker görülmüştür ($p=0,004$). Hastaların %81,7'si lezyon gelişme döneminde kemoterapi almakta olup, en sık kullanılan ajanlar alkilleyiciler (%24,9), antimetabolitler (%22,8) ve steroidlerdir (%21,2). Biyopsi yapılan hastaların %20'sinde ilaç ilişkili dermatolojik reaksiyon ve vaskülit raporlanmıştır. Hastaların %98,8'ine sistemik tedavi kesilmeden lokal/topikal destek tedavileri uygulanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, hematolojik malignitelerde dermatolojik lezyonların hem tedavi ilişkili hem de hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. AML, MM ve NHL gibi farklı hematolojik hastalıklarda dermatolojik bulguların çeşidi değişiklik göstermektedir. Özellikle lenfoma tanısı olan hastalarda ürtikerin daha sık görülmesi bu alt grubun izleminde dikkat edilmesi gereken bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Lezyonların büyük çoğunluğu tedaviye ara verilmeden yönetilebilmiş olup, lokal destek tedaviler yeterli olmuştur. Bu bulgular dermatolojik muayenenin hematolojik hastaların rutin izleminde önemli bir parça olması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Malignite, lezyon, hematoloji, dermatoloji

VI. ABSTRACT

Aim: This study is aimed to evaluate dermatological lesions in patients diagnosed with hematological malignancy

Methods: This retrospective study included patients diagnosed with hematological malignancy and followed in our center between 2019 and 2024. Demographic data, hematologic diagnoses, disease duration, clinical characteristics, dermatology consultation notes, physical examination findings, and dermatopathological results of skin biopsies were reviewed using patient files.

Results: A total of 241 patients were included. The median age was 64 (IQR: 50–72), and the male-to-female ratio was 1.3. The most common diagnosis was acute myeloid leukemia (AML) (24.1%), followed by multiple myeloma (18.3%) and non-Hodgkin lymphoma (17.4%). The most frequent dermatologic presentations were dermatitis (14.9%), drug reactions (14.5%), and fungal infections (13.3%). In AML, dermatitis and fungal infections were most common, while in MM drug reactions were prominent. Urticaria was significantly more frequent in lymphoma patients ($p=0.004$). During lesion onset, 81.7% of patients were receiving chemotherapy; the most commonly used agents were alkylating agents (24.9%), antimetabolites (22.8%), and steroids (21.2%). Biopsy results revealed drug-related reactions and vasculitis as the most frequent diagnoses (both 20%). In 98.8% of cases, systemic chemotherapy was continued while topical or supportive treatments were administered.

Conclusion: This study demonstrates that dermatological manifestations in hematologic malignancies are both therapy-related and disease-related. The type of dermatologic findings varies by malignancy subtype. Urticaria was significantly associated with lymphoma, indicating the need for closer dermatologic monitoring in this group. The vast majority of lesions were managed without interrupting systemic treatment, highlighting the importance of dermatologic consultation as an integral part of follow-up in hematological oncology.

Keywords:

Malignancy, lesion, hematology, dermatology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteler; kan ve lenfoid sistemden köken alan, sıklıkla sistemik yayılım gösteren ve kompleks klinik seyir izleyen kanser türleridir. Lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hastalık gruplarını kapsayan bu maligniteler, kemik iliği ve periferik kanı etkilemekle beraber, aynı zamanda deri gibi diğer organlarda da çeşitli belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilir. Sistemik özellik gösteren bu hastalıklarda, deri bulguları bazen klinik ipuçlarını sunarak, hastalığın tanı ve gidişatı açısından önemli bir rol oynayabilmektedir.

Hematolojik maligniteler ile ilişkili dermatolojik bulgular; peteşi, ekimoz, makülopapüler döküntüler, lösemik hücre infiltrasyonları (leukemia cutis) ve paraneoplastik dermatozlar gibi oldukça geniş alanda incelenmektedir. Bu cilt bulguları, hastalığın alt tipine, evresine ve tedaviye verilen yanıtı göre farklılık gösterebilir. Özellikle bazı deri lezyonları, hastalığın prognozu hakkında ön fikir sunabilmekte ve tedavi sürecine yön verebilmektedir. Ayrıca, uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına bağlı olarak ortaya çıkan dermatolojik yan etkiler de hastaların yaşam kalitesi üzerinde direkt etki etmektedir.

Bu tez çalışması; hematolojik malignite tanısı olan bireylerde gözlenen dermatolojik bulguların sistematik bir şekilde incelenmesini ve bu bulguların hastalığın tanı, evreleme, tedavi ve izlem süreçlerindeki yerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda çalışma; farklı hematolojik kanser türlerine göre dermatolojik bulguların dağılımını, bu bulguların hastalığın seyriyle olan ilişkisini ve tedaviye ikincil gelişen cilt lezyonlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda, hematoloji ve dermatoloji uzmanlarının ortak çalışmasıyla yürütülen multidisipliner hasta yönetiminin, klinik başarıya olan katkısı da incelenecektir.

Çalışmanın literatüre katkı sağlaması beklenen yönlerinden biri de, dermatolojik bulguların yalnızca semptomların değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda tanı koyma ve tedavi planlamasında da dikkate alınmasının gerekliliğini vurgulamasıdır. Bu bağlamda araştırmanın, hematolojik maligniteli hastalarda erken tanı olanaklarını artırması ve olası komplikasyonların önlenmesine yönelik klinik farkındalığı güçlendirmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması

Hematolojik maligniteler, kan ve lenfatik sistemi etkileyen, farklı patogeneze ve klinik seyir özelliklerine sahip geniş bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar, akut ve kronik lösemiler, lenfomalar ve miyelom gibi alt gruplarda incelenmektedir. Lösemiler, akut veya kronik seyir gösterebilirken, lenfomalar lenfoid dokulardan kaynaklanan solid tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu hastalıkların sınıflandırmasını hücresel ve genetik özelliklere göre güncellemiştir (1).

2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), çocukluk döneminde en sık görülen hematolojik malignite türü olup, yetişkinlerdeki akut lösemi vakalarının da %20'si bu gruba girmektedir. ALL insidansı, 2-5 yaş aralığında en yüksek seviyededir ve genç erişkinlik döneminde belirgin düşüş gözlenirken, 50 yaşından sonra ise tekrar artmaktadır. Yaşam boyu ALL görülme riski ortalama %0,1 civarındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılı için yaklaşık 6.150 yeni ALL vakası ve 1.520 ölüm beklenmektedir (2).

ALL tanısı koymak için kemik iliğinde lenfoblastların oranının %20'den fazla olması veya ekstramedüller organlarda bu hücrelerin varlığının patolojik olarak gösterilmesi gereklidir. Klinik olarak en sık halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, taşikardi, enfeksiyonlar ve kanamaya eğilim ön plana çıkar. Fizik muayenede solukluk, ateş ve dalak ya da karaciğer büyümesi gibi bulgular saptanabilir. Tümör lizis sendromu gibi komplikasyonlar da görülebilir (5). Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sık olduğu için tanı sürecinde lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı incelemesi önerilir (3).

ALL'nin sınıflaması, ilk kez 1976 yılında FAB (Fransız-Amerikan-İngiliz) grubu tarafından hücresel morfolojik özellikler temel alınarak yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre lenfoblastlar üç alt gruba ayrılır (2) (Tablo 1).

Tablo 1. FAB Sınıflamasına Göre ALL'nin Morfolojik Alt Tipleri (*Arber et al., 2016*)

Özellikler	L1 Tipi	L2 Tipi	L3 Tipi
Hücre Boyutu	Küçük	Büyük ve heterojen	Büyük ve homojen
Çekirdek Yapısı	Düzenli	Düzensiz	Düzenli, oval/yuvralak
Çekirdekçik	Belirsiz veya yok	Bir veya daha fazla	Belirgin
Sitoplazma	Kısıtlı, hafif bazofilik	Orta düzeyde bazofilik	Yoğun bazofilik
Sitoplazmik Vakuoller	Nadiren	Değişken	Belirgin ve sık

ALL'nin tedavisinde ana hedef, remisyondur. Standart tedavi protokolü dört evreden oluşmaktadır: İndüksiyon, konsolidasyon, idame ve MSS profilaksisi. Yüksek riskli hastalarda allojenik kök hücre nakli gibi daha agresif tedavi seçenekleri uygulanabilir. Tekrarlayan veya dirençli vakalarda ise CAR-T hücreleri gibi yeni nesil immünoterapi yöntemleri etkili sonuçlar göstermektedir (3).

2.1.2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Akut miyeloid lösemi (AML), genellikle yetişkinlerde görülen ve insidansı yaş ile birlikte artan bir hematolojik malignitedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla biraz daha fazla görülür ve yaşam boyu risk yaklaşık %0,5 civarındadır. Tanı konulduğunda medyan yaş 68'dir (7).

Tanı açısından kemik iliği veya periferik kandaki miyeloid kökenli blast hücrelerinin %20'den fazla olması gerekir. Tanı sürecinde MPO, SBB ve NSE gibi sitokimyasal boyalar ile birlikte immünohistokimya ve sitogenetik incelemeler büyük önem taşır. Vakaların yaklaşık %55'inde AML ile ilişkili çeşitli kromozom anomalileri tespit edilmektedir (4).

AML'de iyi prognozu gösteren sitogenetik anomaliler arasında t(8;21), inv(16) ve t(15;17) yer alırken, FLT3 mutasyonu kötü prognozla ilişkilidir. Geçmişte FAB sınıflaması sıklıkla kullanılmış, ancak günümüzde ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması kullanılmaktadır. DSÖ sınıflamasına göre AML tanısı için blast oranı %20 olarak kabul edilmiş ve bazı spesifik kromozomal anomalilerin varlığı tanı koydurucu özelliktedir (2) (Tablo 2).

Tablo 2. WHO Sınıflamasına Göre AML'nin Alt Tipleri

Sınıflandırma	Alt Tipler
1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML	- t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) ile AML - inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML - Akut promiyelositik lösemi t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML - 11q23 (MLL) anomalisi ile AML
2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML	- Önceden miyelodisplastik sendromlu - Önceden miyelodisplastik sendrom olmadan
3. Tedaviye İkincil AML ve MDS	- Alkilleyici ajanlarla ilişkili - Topoizomera II inhibitörü ile ilişkili
4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML	- Minimal farklılaşma gösteren AML - Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik - Akut miyelofibrozis ile panmiyelozl lösemi - Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi - RARα rearranjmanı gösteren akut promiyelositler lösemi - Akut miyelomonositik lösemi - Akut monoblastik ve monositler lösemi - Akut eritrol lösemi - Akut megakaryoblastik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Myeloid sarkom

AML tedavisinde hasta yaşının yanı sıra genel sağlık durumu da büyük önem arz eder. Tedavide antrasiklin türevleri ve sitarabin içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek riskli genç hastalarda kök hücre nakli tercih edilirken, ileri yaştaki hastalarda daha düşük yoğunluklu tedavi protokolleri uygulanmaktadır. APL alt tipinin tedavisinde ATRA ve arsenik kombinasyonu öncelikli olarak tercih edilmektedir (6).

2.1.3. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Kronik lenfositik lösemi (KLL), Batı ülkelerinde erişkinlerde en yaygın görülen kronik lösemi türüdür. Hastalığın insidansı yaş ilerledikçe artmakta olup, tanı yaşı ise ortalama olarak 70'tir. KLL'nin yaşam boyu görülme riski ise yaklaşık %0,57 olup, hastalığın sebebi net olarak aydınlatılmış olmasa da genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (8).

Hastalığın temel özelliği, olgun görünümlü küçük lenfositlerin kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikimidir. Hastaların büyük bir kısmı tanı anında asemptomatiktir ve rutin tetkikler sırasında fark edilen lenfositoz ve lökositoz ile tanı alırlar. Semptomatik olgularda lenf bezi büyümesine ek olarak ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler ile anemi, enfeksiyon gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde Richter sendromu ve prolenfositik lösemi gibi iki ciddi klinik dönüşüm gelişebilir ve bu tablolar kötü prognoza sahiptir (9).

KLL tanısı Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından belirlenmiş kriterlere konur ve tanı için iki temel özellik bulunmalıdır (9):

Periferik Lenfositoz, KLL tanısında temel kriterlerden biridir. Bu durum kandaki lenfosit sayısının $\geq 5000/\text{mcL}$ olması ve bu lenfositlerin küçük, olgun görünümlü olması gerekmektedir.

Akım sitometri ile monoklonal B lenfositlerin varlığının doğrulanması; ve bu hücrelerde CD19, CD20, CD23 antijenleri ile hafif zincir immünglobulin (kappa veya lambda) ve birlikte T hücre antijeni CD5'in ekspresyonunun gösterilmesi gerekmektedir.

Periferik kandaki lenfosit sayısının $5000/\text{mcL}$ 'nin altında olduğu ama lenf bezleri veya organ büyümesi mevcutsa küçük lenfositik lenfoma (SLL); bu bulgular olmadan yalnızca Lenfositoz mevcutsa monoklonal B hücre lenfositozu düşünülmelidir (9).

KLL'de hastaların yaşam süresi ve hastalık seyrini değerlendirmek amacıyla Rai ve Binet evreleme sistemleri oluşturulmuştur (Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 3. KLL'de Rai Evreleme Sistemi (Hallek, 2019)

Evre	Klinik Özellikler	Risk Grubu	Ortalama Sağkalım (yıl)
Evre 0	Sadece lenfositoz	Düşük	>10
Evre I	Lenfadenopati	Orta	~7
Evre II	Hepatosplenomegali	Orta	~7
Evre III	Hemoglobin <11 g/dL	Yüksek	<4
Evre IV	Trombosit <100.000/mcL	Yüksek	<4

Tablo 4. KLL’de Binet Evreleme Sistemi (Hallek, 2019)

Evre	Klinik Özellikler	Risk Grubu	Ortalama Sağkalım (yıl)
Evre A	Sadece Lenfositoz	Düşük	~12
Evre B	Lenfadenopati (≥ 3 bölge tutulumu)	Orta	~7
Evre C	Hemoglobin <10 g/dL veya trombosit <100.000/mcL	Yüksek	2-4

KLL genellikle yavaş seyirli olsa da bazı hastalarda tedavi ihtiyacı gerekebilmektedir. IWCLL rehberi, tedavi verilmesini belirleyen klinik durumları detaylandırmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. KLL Klinik Durumları

Tedavi endikasyonları aşağıdakilerden en az birinin varlığını içerir:
İlerleyici kemik iliği yetersizliği bulguları (anemi, trombositopeni gibi)
Semptomatik veya masif splenomegali (kot altı ≥ 6 cm)
Semptomatik veya masif lenfadenopati (≥ 10 cm)
Lenfosit sayısının hızlı artışı (2 ay içinde %50 artış veya lenfositlerin iki katına çıkma süresi <6 ay)
Standart tedaviye dirençli otoimmün hemolitik anemi veya trombositopeni
Sistemik belirtiler (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, şiddetli halsizlik)

KLL tedavisinde pürin analogları, alkilleyici ajanlar (klorambusil) ve anti-CD20 antikoru olan rituksimab gibi kemoterapötik ve immünoterapötik ajanlar kullanılır. Son zamanlarda obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib ve venetoklaks gibi yeni nesil hedefe yönelik ilaçlar, özellikle del(17p) gibi kötü prognostik faktör taşıyan hastalarda sağkalım üzerinde olumlu katkı sağlamıştır (10).

2.1.4. Lenfomalar

Lenfomalar, lenf düğümleri ve lenfoid dokuların malign neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilen bir grup hastalıktır. Lenfomalar temel olarak Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (11).

Lenfomaların en sık görülen klinik belirtisi ağrısız lenfadenopatidir. Hodgkin lenfomada alkol tüketimi sonrası lenf düğümünde ağrı meydana gelebilir. Hastalarda ayrıca kitle basısına bağlı semptomlar, ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular (B semptomları) görülebilir. Kemik iliği tutulumu ya da otoimmün sitopeni gelişen hastalarda bu durumlara bağlı olarak anemi, trombositopeni görülebilir. Laboratuvar testlerinde ise sedimentasyon hızı (ESH), ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış görülebilir (11).

Lenfoma tanısı , etkilenen lenf bezinden veya tutulan ektranodal dokudan alınan biyopsi ile yapılan histopatolojik incelenmesi ile konulur. Tanı sonrası hastalık dağılımını değerlendirmek için PET/BT ve kemik iliği biyopsisi gibi ek tetkikler yapılır. Lenfomalarda evreleme için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Lenfomalarda Ann-Arbor Evreleme Sistemi (Cotswolds Modifikasyonu)

Evre	Tanım
Evre I	Tek lenf düğümü veya tek ekstralenfatik alan tutulumu
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında ≥ 2 lenf düğümü veya lokal ekstralenfatik alan tutulumu
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgelerinin tutulumu, dalak veya ekstralenfatik bölge tutulumu olabilir
Evre IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A	Sistemik semptomların olmaması
B	Son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri gibi B semptomlarının varlığı

Lenfoma tanılı hastalarda verilen tedavinin yanıtı değerlendirmek için PET/BT kullanılır ve bu değerlendirme Deauville kriterlerine göre standardize edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Lenfomalarda Tedavi Yanıtı İçin Deauville Kriterleri

Skor	PET Bulgusu
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten aktivitesi
3	Tutulum $>$ mediasten, $\leq$ karaciğer aktivitesi
4	Tutulum orta düzeyde ($>$ karaciğer)
5	Tutulum belirgin düzeyde ($>$ karaciğer) veya yeni lezyonlar
X	Lenfoma ile ilişkili görünmeyen yeni alanlar

2.1.4.1. Hodgkin Lenfoma (HL)

Hodgkin lenfoma (HL), B lenfositten köken alan malign Reed-Sternberg hücreleri ile karakterizedir. ABD’de yılda yaklaşık 8.000 yeni vaka teşhis edilmekte olup erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. HL çoğunlukla 15-40 yaş arası genç erişkinlerde görülürken daha düşük sıklıkta olmakla beraber 60 yaş üzeri kişilerde ikinci bir pik yapar (12).

HL’nin iki temel alt tipi bulunmaktadır: klasik Hodgkin lenfoma (%95) ve nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL, %5). Klasik HL’nin en sık görülen alt tipi nodüler sklerozandır (%70). NLPHL genç erkeklerde sık görülür ve yavaş seyirlidir (12) (Tablo 8).

Tablo 8. Hodgkin Lenfoma WHO Sınıflaması

Hodgkin Lenfoma Tipleri
1. Klasik Hodgkin lenfoma
- Nodüler sklerozan tip HL (NS-HL)
- Mikst sellüler tip HL (MS-HL)
- Lenfositten zengin tip HL (LZ-HL)
- Lenfositten fakir tip HL (LF-HL)
2. Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL)

HL tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi oldukça başarılıdır özellikle erken evrede ABVD kemoterapi rejimi sık tercih edilir ve tedaviye yanıt oranı %80'i aşmaktadır. Dirençli ya da nüks eden vakalarda ise otolog kök hücre nakli (OKHN) gündeme gelir (12).

2.1.4.2. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), ABD'de altıncı en yaygın kanserdir ve yıllık 70.000'den fazla yeni vaka bildirilir. NHL insidansı yaşla ilerledikçe artış gösterir ve ortalama tanı yaşı yaklaşık 67'dir (13).

NHL, lenfoid sistemdeki NK hücreleri, B veya T lenfositlerin malign proliferasyonu sonucu gelişir ve klinik gidişata göre indolent (yavaş seyirli) ya da agresif (hızlı seyirli) olarak gruplandırılır. İndolent lenfomalar sıklıkla asemptomatik iken, agresif lenfomalar ise hızlı seyirli olup kısa sürede klinik progresyon meydana gelir (11).

NHL vakalarının %90'ı B hücrelerden köken almaktadır. B hücreli lenfomaların en sık görülen alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DBBHL, %30). İkinci sıklıkta ise Foliküler lenfoma görülür (%20). T hücreli lenfomalar daha nadir görülmektedir (Tablo 9). NHL alt gruplarının tanısında spesifik sitogenetik anomaliler değerlendirilir (14).

İndolent lenfomalarda sıklıkla tedavisiz takip önerilirken, agresif lenfomalarda ilk tercih CHOP rejimi (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) ve anti-CD20 antikoru içeren kombine tedavidir. Tedaviye dirençli hastalık veya yüksek riskli hastalarda kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir (14).

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), patolojik ve klinik durumlar açısından oldukça heterojen bir gruptur ve tedavi yaklaşımları lenfoma alt tiplerine ve hastaların klinik durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Küçük lenfositik lenfoma gibi indolen seyirli lenfomalarda, hastalar herhangi bir semptom göstermediği sürece tedavisiz takip edilebilir. Erken evre mide MALT lenfomalarında ise Helicobacter pylori enfeksiyonunun eradikasyonu genellikle tek başına etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir (14).

Agresif seyirli lenfomalarda çoğunlukla CHOP kemoterapi rejimi (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon), yüksek remisyon oranı ve görece düşük toksisite profili nedeniyle altın standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu rejime ilave olarak B hücreli lenfoma türlerinde, anti-CD20 antikoru olan rituksimab sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek risk faktörüne sahip veya nüks eden NHL olgularında ise daha agresif dozda kemoterapi rejimleri veya otolog kök hücre nakli gibi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir (14).

Primer merkezi sinir sistemi lenfoması ve periferik T hücreli non-Hodgkin lenfoma gibi alt tiplerde tedavi yaklaşımı farklılık gösterir. İlk basamak tedaviye iyi yanıt veren bu olgularda, nüks olasılığını azaltmak ve remisyon süresini uzatmak amacıyla otolog kök hücre nakli uygulanabilir. Mantle hücreli lenfoma hastalarında da ilk tedaviye olumlu yanıt veren genç bireylerde otolog kök hücre nakli remisyon süresini uzatmak amacıyla uygulanabilir (13).

Tablo 9.Non-Hodgkin Lenfomalar: Özet Sınıflandırma Tablosu (DSÖ 2016)

Lenfoma Türü	Hücre Kökeni	Klinik Seyir	Özellikler
DLBCL (Diffüz büyük B hücreli)	B hücresi	Agresif	En sık NHL alt tipi, hızlı progresyon
Foliküler lenfoma	B hücresi	İndolent	Yavaş seyirli, nüks eğilimi
Mantle hücreli lenfoma	B hücresi	Agresif	Erken tanıda nadir, ileri evrede yaygın
Burkitt lenfoma	B hücresi	Çok agresif	Çocuklarda sık, hızlı büyüme, acil tedavi gerekli
Marjinal zon lenfomaları (MALT vb.)	B hücresi	İndolent	Mukozal tutulumu yatkın, mide en sık yer
Lenfoplazmasitik lenfoma	B hücresi	İndolent	Waldenström makroglobulinemi ile ilişkili
Kronik lenfositik lösemi/SLL	B hücresi	İndolent	Yavaş seyirli, yaşlılarda yaygın
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	T hücresi	Agresif	ALK+ formu gençlerde daha iyi prognoz
Periferik T hücreli lenfoma (PTCL)	T hücresi	Agresif	Heterojen, kötü prognoz
Anjiyoimmünoblastik T hücreli	T hücresi	Agresif	Sistemik semptomlarla başlar
Ekstranodal NK/T hücreli	NK/T hücresi	Agresif	EBV ilişkili, Asya'da daha sık

2.1.5. Multiple Miyelom (MM)

Multiple miyelom (MM), plazma hücrelerinden köken alan ve tüm kanser vakalarının yaklaşık %1'ini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'unu oluşturan malign bir hastalıktır. ABD'de yılda yaklaşık 30.000 yeni MM vakası teşhis edilmekte ve bu hastalıktan yıllık yaklaşık 12.000 ölüm gerçekleşmektedir. Türkiye'ye özgü sayısal veriler tam olarak bilinmese de Amerikan verileri esas alınarak her yıl yaklaşık 7.500 kişinin yeni tanı aldığı ve yaklaşık 3.000 kişinin hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği ön görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı 100.000'de 5-7 arasında olup, tanı esnasında medyan yaş 66-70'tir ve hastaların sadece %2'si tanı aldığında 40 yaşın altındadır. Hastalık, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (16).

MM'de belirtiler, asemptomatik bir dönemin ardından ortaya çıkar. Fizik muayenede hastalığa ait özgün bir bulgu bulunmaz ve lenfadenopati veya hepatosplenomegali beklenen bulgular değildir. Olguların büyük kısmının (%80'inde) kemik grafilerinde osteolitik tarzda küçük, belirgin sınırlara sahip kemik lezyonları izlenir. Bu lezyonlar genellikle kafatası, vertebra, pelvis ve uzun kemiklerde meydana gelir. Beklenen diğer bulgular ise hiperkalsemi, enfeksiyonlara yatkınlık, hiperglobulinemi ve monoklonal protein varlığıdır(16).

MM hastalarında monoklonal proteinin (M proteini) büyük çoğunluğunu IgG oluşturur. Nadir olmakla beraber sadece hafif zincir tipi miyelomlar veya IgD, IgM, IgE alt tipleri de görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hiperglobulinemi nedeniyle yüksektir ve periferik yaymada eritrositler sıklıkla rulo formasyonu oluşturur. İleri evre hastalarda ise anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi bulgular görülmektedir. Hiperkalsemi, hiperürisemi, hipoalbuminemi, artmış beta-2 mikroglobulin, IL-6 ve CRP düzeyleri görülebilmektedir. Tanı anında karşılaşılan bir komplikasyon olan renal yetmezlik genellikle hiperkalsemi ya da hafif zincir birikimine bağlı olarak meydana gelir (16).

MM tanı kriterlerinden bahsedilmektedir(Tablo 10).

Tablo 10. IMWG Multipl Miyelom Tanı Kriterleri (Rajkumar & Kumar, 2020)

MGUS Kriterleri	Smoldering MM Kriterleri	Semptomatik MM Kriterleri
Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10	Kemik iliğinde plazma hücreleri %10–60	Kemik iliğinde ≥%10 plazma hücresi veya plazmasitom varlığı
Serum M proteini <3 g/dL	Serum M proteini ≥3 g/dL veya idrar M proteini ≥500 mg/24 saat	En az bir CRAB veya SLiM kriterinin varlığı
Son organ hasarı yok	SLiM ve CRAB bulgusu yok	—

SLiM Kriterleri:

- **S:** Kemik iliği plazma hücre oranı >%60
- **Li:** Hafif zincir oranı >100
- **M:** Tüm vücut MR'da ≥5 mm odak lezyonlar

CRAB Kriterleri:

- **C:** Kalsiyum yüksekliği (>11 mg/dL)
- **R:** Böbrek yetmezliği (Kreatinin >2 mg/dL veya klirens <40 mL/dk)

- **A:** Anemi (Hemoglobin <10 g/dL veya normalin ≥ 2 g/dL altında)
- **B:** Kemik lezyonları

Tümör yükünü değerlendirmek amacıyla tanı konulduktan sonra evreleme yapılır. Evreleme sistemi olarak Durie-Salmon ve Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS) kullanılmaktadır. Sitogenetik faktörler ve LDH düzeyleri eklenerek revize edilen ISS (R-ISS), prognostik değerlendirme açısından daha faydalı bulunmuştur. (Tablo 11-12).

Tablo 11. Durie-Salmon Evreleme Sistemi (Rajkumar & Kumar, 2020)

Evre	Özellikler
Evre I	Düşük tümör yükü, anemi yok, normal kalsiyum, litik lezyon yok, düşük M protein
Evre II	Evre I ve III kriterlerine uymayan
Evre III	Yüksek tümör yükü, yaygın kemik tutulumu, anemi, yüksek M protein

Tablo 12. ISS ve Revize ISS (R-ISS) Evreleme Sistemleri (Rajkumar & Kumar, 2020)

ISS Evreleme Sistemi	R-ISS Evreleme Sistemi
Evre I: $\beta 2$ -mikroglobulin <3.5 mg/L, albümin ≥ 3.5 g/dL	Evre I: ISS Evre I ve yüksek riskli sitogenetik anomali yok
Evre II: Evre I ve III dışındakiler	Evre II: Evre I ve III kriterlerine uymayanlar
Evre III: $\beta 2$ -mikroglobulin ≥ 5.5 mg/L	Evre III: ISS Evre III ve yüksek riskli sitogenetik anomali (del17p, t(4;14), t(14;16)) veya yüksek LDH

MM tedavisinde günümüzde proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib), immünomodülatör ajanlar (lenalidomid, talidomid) ve monoklonal antikorlar (daratumumab) gibi yeni ajanlarla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Genç ve performansı iyi hastalarda Otolog kök hücre nakli (OKHN) tercih edilirken, OKHN için uygun olmayan hastalarda bahsi geçen tedavi rejimleri benzer şekilde uygulanır. Lenalidomid içeren idame tedavisi remisyon süresini uzatır ama ilaca bağlı ikincil malignite riskini arttırmaktadır. Hastalığı tekrarlayan veya tedaviye dirençli hastalarda proteazom inhibitörleri ve immünomodülatör ajanlar kombine şekilde tedavide verilebilir (17).

Etkili tedavi seçeneklerine rağmen Multiple miyelom, halen kür sağlanamayan, ilerleyici, nükslerle seyreden bir hastalıktır. Yine de, son yıllarda tedavide verilebilen yeni ajanlar sayesinde hastaların ortalama yaşam süresi beş yılın üzerine çıkmıştır. Tanı sırasında görülen düşük serum albümini, yüksek beta-2 mikroglobulin ve yüksek LDH seviyeleri gibi biyokimyasal parametreler ile tümör hücrelerindeki sitogenetik anomaliler olumsuz prognostik göstergeler olarak değerlendirilir. Ayrıca, ilk tanı esnasında böbrek yetmezliği mevcut olan hastalarda prognoz daha kötüdür (16).

Multiple miyelomda tedavi kararı, hastanın genel sağlık durumu, performans kapasitesi ve yaşına bağlı olarak otolog kök hücre nakline (OKHN) uygunluk temel alınarak belirlenir. Performans durumu iyi, 60-70 yaşın altında olan hastalar için ilk tercih, bortezomib, deksametazon ve siklofosfamid veya lenalidomid içeren indüksiyon tedavisinin ardından otolog kök hücre naklidir. OKHN erken dönemde ilk remisyon sonrası ya da ilk nüks durumunda gecikmiş şekilde uygulanabilir (21).

OKHN'ye uygun olmayan hastalarda ise bortezomib temelli kemoterapi uygulanır ve ardından idame tedavisi verilir. Otolog kök hücre nakli sonrası lenalidomid tedavisi alan hastalarda sağkalımın belirgin olarak uzadığı görülmüştür ama dezavantajı lenalidomid ile idame tedavisi alan hastalarda sekonder malignite riskinde artış gözlenmesidir. Bu yüzden hastalara bu açıdan bilgi verilmesi ve yakın takip edilmesi gereklidir. OKHN'ye uygun olmayan hastalarda idame tedavi konusunda ise henüz net bir görüş birliği yoktur; sıklıkla hastanın genel durumuna göre Rd (lenalidomid ve deksametazon) gibi ikili tedavi rejimleri hastalık progresyonuna kadar devam ettirilir (21).

Nüks etmiş ya da tedaviye dirençli multipl miyelom hastalarında ise sıklıkla bir proteazom inhibitörü (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) ile immünomodülatör ajanlar (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) veya diğer kemoterapötik ajanların kombinasyonları tedavide tercih edilir (16).

2.1.6. Miyelodisplastik Sendromlar (MDS)

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), hematopoetik kök hücrelerin klonal proliferasyonuna bağlı olarak kemik iliğinde displazi, periferik kan hücrelerinde azalma, inefektif hematopoez ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme riski ile karakterize heterojen bir grup hematolojik neoplazidir. MDS daha çok ileri yaş grubunda görülmekte olup tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 70'tir. Kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülür ve yıllık sıklığı yaklaşık olarak 100.000 kişide 3-5 arasında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 10.000 yeni vaka bildirilmektedir (18).

Genç yaşta ve uygun vericisi olan hastalarda yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu MDS’de tek küratif tedavi seçeneğidir. Diğer uygulanan tedaviler daha çok semptomların kontrol altına almak ve hastalığın ilerlemesinin geciktirmek için kullanılmaktadır (19).

Hastalığın tedavisi periferik kan ve kemik iliğinden alınan hücrelerin morfolojik değerlendirilmesiyle konulur. Periferik yaymada eritrositlerde makrositoz, poikilositoz, çekirdekli eritrositler, bazofilik noktalanma, Howell-Jolly cisimcikleri, granülositlerde Pelger-Huet anomalisi ve trombositlerde hipogranülasyon gibi displastik hücre değişiklikleri görülebilir. Olguların büyük kısmında yapılan kemik iliği aspirasyonunda ring sideroblastlar görülür ve hücresellik artmıştır. Sitogenetik incelemede prognostik öneme de sahip olan 5q delesyonu (5q-), monozomi 7 ve trizomi 8 gibi kromozomal anomaliler sıktır. Ayrıca reaktif durumlara ve diğer klonal miyeloid hastalıklara bağlı displastik hematopoez bulgularının dışlanması tanı için gerekmektedir (20).

MDS hastalarının yaklaşık yarısında pansitopeni görülür. Hastalar sıklıkla sebebi bulunamayan anemi, makrositoz, nötropeni ve trombositopeni gibi bulgularla başvurur. Yorgunluk, halsizlik, solukluk, enfeksiyonlara yatkınlık ve kanama eğilimi gibi bulgular sık görülür. Fizik muayenede splenomegali vakaların yaklaşık %20’sinde saptanırken, lenfadenopati ve hepatomegali daha nadir görülür. MDS’nin klinik seyri oldukça değişkendir ve hastaların bir kısmında hastalık seyri yavaşken bazı hastalarda hızla kötüleşen klinik tablo görülebilir (19).

MDS’de hastalığın prognozu değerlendirmede hastanın yaşı, kemik iliğindeki blast hücre oranı ve sitogenetik anomali durumuna bakılır. Bu prognostik faktörlere dayanarak çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiş ve tedavi kararları bu skorlara göre verilmektedir (18).

Miyelodisplastik sendromların (MDS) tedavi yaklaşımı hastanın prognostik risk grubuna göre belirlenmektedir. Düşük risk grubundaki hastalarda tedavide temel amaç; semptomların kontrol altına almak, yaşam kalitesinin artırmak, transfüzyon bağımlılığının azaltmak ve tedaviye bağlı toksisitenin minimum düzeyde tutmaktır. Eritropoetin (EPO) kullanımı özellikle hemoglobin düzeyi 9 g/dL’nin altında olan hastalarda önerilmektedir. Bazı durumlarda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile birlikte kullanılan EPO, eritroid yanıtı daha da artırabilmektedir (18).

Düşük riskli MDS hastalarında diğer tedavi seçenekleri arasında immünsüpresif ajanlar (anti-timosit globulin ve siklosporin gibi), immünomodülatör ajanlar (lenalidomid) ve hipometile edici ilaçlar (azasitidin ve desitabin) yer alır. Özellikle 5q delesyonu olan hastalarda lenalidomid,

kullanılmaktadır. Tüm alt tiplerin tedavisinde etkili olan ajanlar ise hipometile edici ajanlardır (19).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yüksek riskli ya da orta-2 risk grubundaki hastalar için en önemli tedavi seçeneğidir. Ancak hastanın yaşı, genel durumu ya da uygun vericinin olmaması gibi nedenlerle kök hücre nakli gerçekleştirilemediğinde hipometile edici ajanlar veya akut miyeloid lösemi (AML) tedavisine benzer kemoterapi rejimleri alternatif tedavi olarak tercih edilebilir (19).

2.1.7. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (KMPH)

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (MPH), hematopoetik hücrelerin klonal düzeyde aşırı proliferasyonu ile karakterize hastalık grubudur. Bu grupta hücre üretimi artmış olsa da genellikle hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşması korunmuştur. Bu hastalık grubu içinde en sık görülenler polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), kronik miyeloid lösemi (KML) ve primer miyelofibroz (PMF)'dir (25).

Tablo 13. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (MPH) “

Hastalık Alt Tipi	Temel Özellikler
Polisitemia Vera (PV)	Eritrosit sayısı artışı, JAK2 V617F mutasyonu, tromboz riski yüksek
Esansiyel Trombositemi (ET)	Trombosit sayısında artış, genellikle JAK2 veya CALR mutasyonu
Primer Myelofibroz (PMF)	Kemik iliğinde fibrozis, anemi, dalak büyümesi, ekstramedüller hematopoez
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	BCR-ABL1 füzyon geni (Philadelphia kromozomu), hedefe yönelik tedaviye yanıtı
Kronik Nötrofilik Lösemi (CNL)	Nadir, belirgin nötrofili, CSF3R mutasyonu ile ilişkili
Kronik Eozinofilik Lösemi (CEL)	Eozinofil artışı, PDGFRA/PDGFRB gibi genetik anomaliler
Mastositoz	Mast hücre birikimi, ciltte döküntüler ve sistemik bulgular
MDS/MPN Overlap Sendromları	Hem displazi hem proliferasyon; örn: CMML (kronik monositik lösemi)

2.1.7.1. Polisitemi Vera (PV)

Polisitemi vera (PV), eritroid, granülositik ve megakaryositik serilerde klonal çoğalma karakterize, herhangi neden olmaksızın hematopoetik hücrelerin aşırı üretimiyle seyreden bir hastalıktır. ABD’de insidansı yaklaşık 1,9/100.000 olarak tahmin edilir ve ilerleyen yaşla birlikte

görülme sıklığı da artar. Ortalama tanı yaşı altmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda (%90) JAK2V617F mutasyonu, %3'ünde ise JAK2 ekzon 12 mutasyonu mevcuttur (24).

Kan viskozitesinin artışına bağlı semptomlar, splenomegali, tromboz ve kanama eğilimi gibi klinik durumlar görülebilir. Laboratuvar bulgularında yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleri, normal veya düşük MCV, lökositöz, bazofili ve trombositöz görülebilir. Serum eritropoetin düzeyi genellikle düşük beklenirken ve LDH, ürik asit ve B12 vitamini seviyeleri yüksek görülebilir (24).

PV'nin tanı kriterleri 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. DSÖ 2016 Polisitemi Vera Tanı Kriterleri (Arber et al., 2016)

Majör Kriterler	Minör Kriter
1. Hb erkeklerde >16,5 g/dL, kadınlarda >16 g/dL veya Htc erkeklerde >%49, kadınlarda >%48	1. Serum eritropoetin düzeyinin düşük olması
2. Kemik iliğinde panmiyelozis (eritroid, granülositik ve megakaryositik proliferasyon)	
3. JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı	

3 majör ya da ilk 2 majör kriter ile minör kriterin varlığı tanı için gereklidir.

Düşük riskli (60 yaş altı ve tromboz öyküsü olmayan) PV hastalarında flebotomi ve düşük doz aspirin önerilir. Sitoredüktif tedavi gerektiğinde ilk tercih edilecek ajan hidroksiüredir. İnterferon alfa klonal hücreleri hedefleyerek kullanılabilir (24).

2.1.7.2. Esansiyel Trombositöz (ET)

Esansiyel trombositöz (ET), trombositlerin klonal artışı ile karakterize bir miyeloproliferatif hastalıktır. Görülme sıklığı kadınlarda ve ileri yaşta daha fazladır. Hastalarda JAK2V617F mutasyonu, CALR veya MPL gen mutasyonları mevcuttur (23).

Hastalar sıklıkla asemptomatiktir, bazı durumlarda tromboz, kanama, eritromelalji ve vasküler semptomlarla başvurabilir. Laboratuvar bulgularında izole trombositöz (genellikle >450.000/ μ L), kemik iliğinde megakaryosit artışı izlenir. Diğer miyeloproliferatif hastalıkların ve reaktif trombositozun dışlanması tanı için önemlidir. Tanı kriterleri 2016 yılında DSÖ tarafından güncellenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. DSÖ 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri (Arber et al., 2016)

Majör Kriterler	Minör Kriter
1. Trombosit $\geq 450.000/\mu\text{L}$	1. Reaktif trombositozun dışlanması ve klonal marker varlığı
2. Kemik iliğinde matür megakaryosit proliferasyonu	
3. Diğer miyeloproliferatif hastalık kriterlerini taşımaması	
4. JAK2, CALR veya MPL mutasyon varlığı	

Tanı için 4 majör veya 3 majör + 1 minör kriter gereklidir.

ET hastalarında mortalitenin en sık nedeni tromboz ve kanamalardır. Asetilsalisilik asit tüm hastalara önerilirken, yüksek riskli hastalara hidroksiüre gibi sitoredüktif ajanlar eklenir. Dirençli vakalarda anagrelid veya interferon alfa düşünülebilir. Trombositoferez acil durumlarda yapılabilir (23).

2.1.7.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu (t(9;22)) pozitifliğinin görüldüğü klonal bir miyeloproliferatif hastalıktır. Ortalama tanı yaşı 64 olup başlangıçta hastaların çoğu asemptomatik olup, halsizlik, kilo kaybı ve splenomegali gibi semptomlar ile başvurabilirler. Laboratuvarında yüksek lökosit sayısı, trombositoz ve anemi tipiktir. Kemik iliği aspirasyonu hipersellülerdir (22).

KML için kür sağlayabilecek tek tedavi yöntemi allojenik kök hücre nakli olmakla birlikte, günümüzde tedavide ilk tercih olarak tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib) kullanılır. Tirozin kinaz inhibitörleri ile kronik evrede 5 yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkmıştır. Blastik fazda olan hastalar için öncelikli kök hücre nakli önerilmektedir (22).

2.1.7.4. Primer Miyelofibroz (PMF)

Primer miyelofibroz (PMF), kemik iliğinde fibrozis ve miyeloid seride klonal proliferasyon ile karakterize hastalıktır. Hastalığın sık görüldüğü yaş aralığı 65-70'tir. Hastalarda anemi, splenomegali ve fibrozis kaynaklı periferik kan anormallikleri (anizositoz, poikilositoz, gözyaşı hücreleri) görülür. Sıklıkla görülen mutasyonlar; JAK2, MPL, CALR (25).

Miyelofibroзда prognoz çok değişken olup, medyan sağkalım yaklaşık 5 yıldır ve prognoz değerlendirmesinde IPSS ve DIPSS skorlamaları kullanılır. Küratif tedavi yalnızca genç ve uygun hastalarda allojenik kök hücre nakli ile mümkündür. Diğer hastalarda ise destek tedavisi, hidroksiüre, ruxolitinib gibi JAK inhibitörleri ve gerekirse splenik radyoterapi tercih edilir (25).

2.2. Deri

Deri, vücudun dış çevreyle doğrudan temas halinde olan, birçok fiziki, kimyasal ve biyolojik tehlide karşı koruyucu bir bariyer görevi gören, en geniş yüzey alanına sahip organıdır ve bu yapı yalnızca koruyucu değil; homeostatik denge sağlamak için metabolik, duysal ve immünolojik işlevleri de yerine getirme görevi vardır.

Epidermis, dermis ve subkutan doku (hipodermis) olmak üzere   temel tabakadan oluşur.

Epidermis, dış çevreyle doğrudan temas eden ve çok katlı keratinize yassı epitel hücrelerinden oluşan tabakadır. Beş katmandan meydana gelmiştir. Sırasıyla; stratum basale, stratum spinozum, stratum gran losum, stratum lusidum ve stratum korneum. Keratinizasyon sürecinde bu tabakalar önemli rol üstlenir. Epidermis, normal fizyolojik şartlarda yaklaşık her 15-20 günde bir kendini yeniler ve bu yenilenme stratum spinozum ile stratum bazale'deki yer alan hücrelerin proliferasyonu ile sağlanır (26).

Dermis, mezenkimal kökenlidir ve epiderminin hemen altında yerleşerek ona destek sağlar. Dermisi oluşturan iki katman mevcut olup bunlar; yüzeyde yer alan papiller dermis ve derin yerleşimli retiküler dermistir. Papiller dermis ince kollajen lifler ve kapiller ağlar barındırırken, retiküler dermis daha kalın kollajen lifler ve elastik lifler barındırır (27).

Subkutan doku, derinin alttaki yapılarla iletişimini sağlayan, gevşek bağ dokusu ve yağ hücrelerinden oluşan bir katman olup bu tabaka vücut ısısının dengesini sağlamak, travmalardan korumak ve enerji depolamak gibi görevlere sahiptir.

2.2.1 Deri Ekleri

Deriye bağlı oluşumlar arasında ter bezleri, tırnaklar, kıllar ve yağ bezleri yer alır.

Tırnaklar, parmak uçlarını mekanik darbelere karşı koruyan keratinize yapılarıdır. Özellikle yaz aylarında daha hızlı uzadıkları ve uzun parmaklarda uzamanın daha çok olduğu bilinmektedir.

Kıllar, epidermisin deri içine invaginasyonu ile oluşur ve yapısal, ısısal, duyuşal işlevlerin yanı sıra bazı hormonal etkilerle ilişkili ipuçları sunar. Dudaklar, el ayası, ayak tabanında ise bulunmazlar.

Yağ bezleri, derinin esnekliğini sebum salgılayarak sağlar ve mikrobiyal ajanlara karşı koruyucu bir bariyer oluşturur.

Ter bezleri, vücut ısısının kontrol edilip düzenlenmesi ve toksik maddelerin ter yoluyla dışarı atılmasında görev alır (26,27).

2.2.2 Deri Lezyonları ve Tanımlama

Deri hastalıklarının tanı ve takip sürecinde, lezyonların doğru şekilde tanımlanması ve belgelenmesi büyük önem arz eder. Lezyonların yapısal özelliklerinin bilinmesi hastalığın seyri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine faydasının yanı sıra, hekimler arası iletişimi güçlendirmeye de katkı sağlar (28).

Deri lezyonları başlıca üç gruba ayrılır:

Primer lezyonlar: Sağlam deri üzerinde gelişen, hastalığın ilk aşamasını oluşturan lezyonlardır (örneğin; makül, papül, vezikül).

Sekonder lezyonlar: Primer lezyonların ilerlemesi ya da dış faktörlerin etkisiyle şekil değiştirmesi sonucu ortaya çıkan bulgulardır (örneğin; kabuk, ülser, likenifikasyon).

Primo-sekonder lezyonlar: Hem primer hem sekonder lezyon özellikleri içeren ve hastalığın farklı evrelerinde oluşan lezyonlara verilen isimdir (29).

Bu sınıflandırma, tanının netleştirilmesinde ve izlem süreçlerinin belli bir standart haline getirilmesinde önemli rol oynar.

2.2.3. Deri Lezyonlarının Tanımları

Deri lezyonlarını sınıflandırmak klinik pratikte tanı ve izlem açısından önemli olup bunlar primer, sekonder ve miks (primo-sekonder) lezyonlardır. Yaygın görülen bazı lezyonların kısa tanımları aşağıda belirtilmiştir.

Makül: Deri yüzeyinde renk değişikliğine neden olan, palpasyonla hissedilmeyen, çöküntü veya kabarıklık göstermeyen lezyonlardır. Vitiligo veya çil örnek olarak verilebilir.

Papül: 1 cm'den küçük, deriden kabarık, katı, belirgin sınırlara sahip lezyonlardır. Akne papülleri örnek olarak verilebilir.

Plak: Papüllerin birleşmesi ile meydana gelen, yüzeyden kabarık, geniş alan kaplayan lezyonlardır. Psoriasis örnek olarak verilebilir.

Vezikül: İçi berrak sıvı ile dolu, 1 cm'den küçük kabarcıklara verilen isimdir. Herpes simpleks enfeksiyonu varlığında görülebilir.

Bül: Boyutları >1 cm olan , içinde seröz veya hemorajik sıvı bulunan kabarcıklar olup güneş yanıkları veya büllöz hastalıklarda gözlenebilir.

Püstül: İçeriğinde püy olan, küçük, yüzeysel kabarcıklardır. Akne vulgaris bu gruba örnek verilebilir.

Nodül: Çapı sıklıkla 1 cm'nin üzerinde olup, daha derin tabakalara yerleşen, yuvarlak, katı lezyonlardır. Örnek olarak eritema nodosum verilebilir.

Ürtika: Dermal ödem sonucu oluşan, birden ortaya çıkan, sıklıkla kaşıntılı, geçici kabarıklıklardır.

Skuam: Stratum korneum tabakasındaki hücrelerin dökülmesiyle oluşan kepeğimsi lezyonlar olup psoriasis ve tinea enfeksiyonlarında sıklıkla görülür.

Krut: Deri yüzeyindeki vücut sıvılarının (serum, kan veya püy gibi) kurumasıyla meydana gelen kabuklardır.

Ülser: Derin doku kaybı ile seyreden, yavaş iyileşen ve çoğunlukla iyileşme sonrası iz bırakan lezyonlardır.

Ekskoriyasyon: Epidermisin yüzeysel tabakasının hasarıyla ortaya çıkan çizik veya sıyrık görünümünde olan lezyonlardır.

Atrofi: Epidermis, dermis ya da subkutan dokunun incilmesi sonucu oluşan, derinin şeffaf ve kırılgan görünüm aldığı lezyonlardır.

Skatris: Deri hasarlarının iyileşmesi sonrası oluşan, bağ doku birikimi ile karakterize lezyonlardır.

Fissür: Deride travma sonucu meydana gelen , derin çatlak veya yarıklardır. Özellikle vücudun kuru ve sert bölgelerinde meydana gelir (örn. topuklar).

Erozyon: Epidermis yüzeysel tabakanın kısmi kaybı sonucu meydana gelen, genellikle iz bırakmadan iyileşebilen yüzeysel lezyonlardır.

2.2.4 Derinin Ekleri

Derinin ekleri; tırnak, kıl, ter ve yağ bezlerini içerir.

Tırnak: Parmakların dış bölgesinde yer alan, 0,5-0,75 mm kalınlığında, yassı ve boynuzumsu elastik yapılara verilen addır. Tırnaklar, günlük ortalama 0,1 mm uzar. Bu uzama yaz aylarında daha fazla olup, uzama hızı uzun parmaklarda daha fazla görülür (1).

Kıl: Kıllar, epidermal epitelin invajinasyonlarından meydana gelen uzun ve keratinize yapılardır. Kılların renk, boyut ve yerleşim yeri özellikleri ırk, yaş, cinsiyet ve bulunduğu vücut bölgesine göre farklılık gösterir. Kılların bulunmadığı bölgeler el ayağı, ayak tabanları, dudaklar, glans penis, klitoris ve labia minördür.

2.2.5 Yağ Bezleri

Yağ bezleri, kıl foliküllerine açılan, yağlı salgı (sebum) üreten bezlerdir. En yoğun bulundukları yerler; yüz, saçlı deri, sırt ve göğüs bölgesidir. Yağ bezlerinde meydana gelen fonksiyon bozukluğu veya inflamasyon çeşitli dermatolojik hastalıklara neden olur.

Seboreik dermatit: Yağ bezlerinin yoğun olduğu alanlarda (nazolabial kıvrımlar, kaş arası, saçlı deri) eritemli, sarı renkte, yağlı skuamlarla karakterize durumdur.

Akne vulgaris: Artmış sebum üretimi, *Propionibacterium acnes* çoğalması, foliküler tıkanma ve iltihabi süreç sonucu oluşur. Klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül ve kistik oluşumlar gözlemlenebilir.

Sebase adenoma/karsinom: Ender görülmekte olup, malign dönüşüm potansiyeli olan sebase tümörlerdir. Muir-Torre sendromu gibi internal malignitelerde ortaya çıkabilir.

2.2.6. Ter Bezleri

Ter bezleri, ekrin ve apokrin olmak üzere iki ana alt grupta incelenir:

Ekrin bezler: Tüm vücutta bulunur ve vücut ısısının düzenlenmesinde görev alır. Fonksiyon bozukluğu durumunda hiperhidrozis (aşırı terleme) veya anhidrozise (terleme kaybı) neden olur.

Apokrin bezler: aksilla, anogenital bölge ve meme çevresinde bulunur. Puberte döneminde hormonal etki sonucu aktive olurlar. Apokrin bezlerde meydana gelen fonksiyon bozukluğunda ;

Hidradenitis suppurativa: Aksiller ve inguinal bölgede, ağrılı, nodüler inflamasyonla seyreden kronik hastalık. Fistül, skar ve sekonder enfeksiyonlar gözlemlenebilir.

Kromhidrozis: Renkli terlemeye verilen isimdir.

Bromhidrozis: Kötü kokulu terlemeye verilen isimdir.

2.3. Hematolojik Malignitelerde Görülen Spesifik Dermatolojik Bulgular

Hematolojik malignitelerde görülen dermatolojik bulgular dört ana gruba ayrılır; hastalığın doğrudan cilt tutulumu (spesifik bulgular), paraneoplastik belirtiler, tedaviye bağlı ortaya çıkan bulgular ve immünsüpresyona bağlı enfeksiyonlar. Bu bölümde, hastalığa özgü cilt bulguları yani hastalığa bağlı deri tutulumu ile ortaya çıkan dermatolojik lezyonlar incelenecektir (30).

2.3.1. Hematolojik Malignitelerde Görülen Spesifik Dermatolojik Bulgular

Hematolojik maligniteler, sistemik etkilerine ek olarak deri üzerinde de türlü spesifik veya nonspesifik lezyonlara neden olabilir. Malign hücrelerin deri infiltrasyonu sonucu spesifik dermatolojik bulgular oluşur. Nonspesifik bulgular enfeksiyonlar, ilaçlar veya paraneoplastik süreçler sonucu oluşur. Bu başlık altında hematolojik malignitelere özgü dermatolojik bulgular incelenecektir.

2.3.1.1. Lösemik İnfiltrasyon (Lökemid)

Lösemik blastların doğrudan deri ve/veya mukozaya infiltrasyonu sonucu oluşan spesifik kutanöz tutulumu “lökemid” denir. Kutanöz tutulum en sık akut monositik lösemide (M5) ve diğer miyeloid tiplerde görülür, lenfoblastik lösemi tiplerinde ise nadir rastlanır (30).

Klinik olarak lezyonlar genellikle eritematöz, morumsu papül, nodül veya plaklar şeklinde karşımıza çıkar. Lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir olup bazen ağrıya sebep olabilir. Lezyonların yaygınlığı prognostik açıdan önemli olup yaygın ve derin tutulum varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Histopatolojik incelemede dermis ve subkutiste mononükleer hücre birikimi, immünofenotip analiz ile doğrulanır (31).

2.3.1.2. Mastoidoz (Kutanöz Mastositoz)

Mast hücrelerinin deri veya diğer organlarda klonal çoğalmasına mastositoz denir. Sistemik formları olabileceği gibi kutanöz formları da mevcuttur. Kutanöz mastositozun en sık tipi “urticaria pigmentosa”dır. Bu lezyonlar çocukluk çağında görülebilirken, erişkinlerde sistemik formlara ilerleme riski daha fazladır.

Lezyonlar genellikle kahverengi renkte makül veya papüller şeklinde ortaya çıkar. Darier bulgusu varlığı (lezyonların travma ile ürtikeryel lezyona dönüşmesi) tipiktir. Alınan deri

biyopsisinde mast hücre infiltrasyonu saptanır ayrıca tanıda triptaz düzeyi ve c-kit (CD117) mutasyonu önem arz eder (32).

2.3.1.3. Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu

Kutanöz T hücreli lenfomanın en sık yaygın tipi mikozis fungoides'tir. Hastalık yavaş ilerler ve çoğunlukla spesifik olmayan dermatit benzeri lezyonlarla başlar. Bu lezyonların hastalığın ileri evrelerinde plak, nodül ve tümöral oluşumlara dönüşebilir.

Patognomonik hücre "Sezary hücresi" olup çekirdeği kıvrımlı (beyin kıvrımı şeklinde) olan atipik T lenfositlerdir. Sezary sendromu, eritrodermi, yaygın lenfadenopati ve periferik kanlarda Sezary hücrelerinin bulunması ile karakterize sistemik formdur (33).

2.3.1.4. Plazmasitom ve Multiple Miyelomda Deri Bulguları

Plazma hücrelerinin doğrudan deri infiltrasyonu nadir görülmektedir. Plazmasitom lezyonları genellikle eritematöz veya morumsu nodüller halinde olup yumuşak kıvamdadır. Bu lezyonlar genellikle baş-boyun bölgesinde yer almaktadır. Amiloid birikimine bağlı olarak periorbital bölgede peteşi ve purpura, dilde makroglossi, deri kıvrımlarında mumsu papül ve plaklar gibi amiloidoz bulguları da izlenebilir (34).

2.3.1.5. Lösemik Kutanöz Vaskülitler

Lösemi ve lenfomalarda bazen vaskülit benzeri cilt lezyonları meydana gelebilir. Bu lezyonlar sıklıkla immün komplekslerin vasküler yatağa çökmesi sonucu gelişir. Tipik olarak görülen lezyonlar: palpabl purpura, ülserasyon, nekrotik papül ve nodüllerdir.

Tanıda biyopsi ve direkt immünfloresan ile vaskülit bulgularının gösterilmesi şarttır. Sistemik hastalığın aktivitesi deri bulguları ile paralellik gösterebilir (35).

2.3.2. Hematolojik Malignitelerde Görülen Nonspesifik Dermatolojik Bulgular

Hematolojik malignitelerde meydana gelen spesifik olmayan dermatolojik bulgular, hastalığın doğrudan cilt tutulumu olmadan, hastalığın sistemik etkileri, tedavinin yan etkisi, komplikasyonlar ya da eşlik eden durumlar sonucunda oluşabilmektedir. Bu bulgular çoğunlukla enfeksiyonlar, immünolojik reaksiyonlar, paraneoplastik sendromlar ve ilaçlara bağlı cilt reaksiyonları şeklinde görülür. Bu sebeple klinik gözlem ve dermatolojik muayene, bu hastalarda tanı, tedavi ve komplikasyonların yönetiminde oldukça kıymetlidir (36).

2.3.3. Enfeksiyöz Dermatolojik Bulgular

Hematolojik malignitelerde bağışıklık sisteminin baskılanması; kemoterapi, radyoterapi veya hastalığın kendisi nedeniyle gelişen nötropeni, hipogammaglobulinemi ve mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması enfeksiyon oluşumuna zemin oluşturur.

En sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. İmpetigo, ektima, selülit ve nekrotizan fasiit örnek olarak gösterilebilir. “Ektima gangrenozum” Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarında görülen karakteristik nekrotik ülserlerle seyreden bir hastalıktır.

Fungal enfeksiyonlar: oral kandidiyazis, intertrigo, paronişi, tinea enfeksiyonları sık görülmekte olup yaygın yayılım gösteren formlar, immünsüprese hastalarda ciddi risk oluşturur.

Viral enfeksiyonlar: Herpes simpleks ve varisella zoster virüs reaktivasyonları yaygındır. Özellikle kemik iliği transplantasyon hastalarında CMV ve HHV-6 ile ilişkili döküntüler görülebilir (37).

2.3.4. Paraneoplastik Dermatozlar

Hematolojik malignitelerde görülen paraneoplastik deri bulguları, malign hücrelerin doğrudan deriye yayılmasından bağımsız olarak immünolojik, humoral veya sitokin aracılı mekanizmalarla meydana gelir. Bu bulgular, bazen altta yatan hematolojik hastalıktan önce saptanabilir ve tanı açısından önemli bir ipucu verebilir (42).

a) Pruritus (Kaşıntı): Hodgkin lenfoma hastalarında özellikle sık görülür. Kaşıntı sistemik sitokin salınımı, histamin gibi mediatörlerin etkisiyle oluşur ve bazen hastalığın tek belirtisi olabilir. Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %30-50'sinde bu bulguya rastlanabilir ve bazı hastalarda tedaviye dirençli olabilir(42).

b) Eritrodermi: Mikozis fungoides ve Sezary sendromu gibi kutanöz T hücreli lenfomalarda sık görülür. Cilt yüzeyinin tamamının ya da büyük bir bölümünün kızarıklık, pullu ve kalınlaşmış bir görünümde olması ile karakterizedir. Şiddetli kaşıntı eşlik edebilir. Ayırıcı tanı için deri biyopsisi yapılması önemlidir (39).

c) Nekrobiyozis Lipoidika: Kronik lenfoid lösemi (KLL) gibi bazı hematolojik malignitelerle birlikte görülebilir. Alt ekstremitelerde, özellikle pretibial bölgede yerleşen, sarı renkte, atrofik, kenarları eritemli plaklarla karakterize lezyondur. Diyabetik hastalarda daha sık görülmekle birlikte paraneoplastik olgular da bildirilmiştir (43).

d) Eozinofilik Dermatozlar: Akut lösemi ve lenfomalarda görülebilir. Pruritik, ödemli papül ve plaklarla seyreder. Yapılan histopatolojik incelemede dermal eozinofil yayılımı

belirgindir. Klinik olarak bazen böcek ısırığı reaksiyonuna benzemektedir. Diğer bir tanımlaması da "Eozinofilik lösemiye eşlik eden dermatoz" dur (44).

e) Paraneoplastik Pemfigus: Nadir rastlanan ama ağır klinik ile giden bir otoimmün büllöz hastalıktır. Lenfoma, KLL, Castleman hastalığı gibi hematolojik malignitelerde görülebilir. Öncelikle ağız mukozası olmak üzere mukokutanöz yüzeylerde erozyonlar, büller ve likenoid lezyonlar görülür. Tanıda histopatoloji ve immüno Floresan yöntemler kullanılır ve prognozu genellikle kötü seyredir (45).

2.3.5. İlaçlara Bağlı Dermatolojik Reaksiyonlar

Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar, antimikrobiyaller ve destek tedavileri sıklıkla çeşitli deri reaksiyonlarına neden olabilir.

En sık görülen ilaç reaksiyonları makülopapüler döküntülerdir.

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis (TEN), kötü prognoz gösteren ağır kutanöz reaksiyonlardır. Özellikle allopurinol, antibiyotik ve antikonvülzan gibi ilaçlarla ilişkilidir.

Fotosensitivite ve hiperpigmentasyon: tedavide kullanılan kemoterapi ilaçlarının çoğunda (örneğin hidroksiüre, siklofosfamid) meydana gelebilir.

Palmoplantar eritrodizestezi (el-ayak sendromu): Sitotoksik ajanlara bağlı olarak avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve ağrı gelişmesi ile karakterizedir (39).

2.3.6. Diğer Nonspesifik Bulgular

Peteşi ve ekimozlar: Özellikle trombositopeni mevcut olan hastalarda sık görülür.

Kserozis ve keratoderma: Uzun süreli tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Alopesi: Sitotoksik ilaçlara sekonder gelişen, geçici yaygın saç dökülmesidir.

Tırnak değişikliği olarak onikolizis, çizgilenmeler, pigmentasyon değişiklikleri oluşabilir.

Tablo 16. Hematolojik Malignitelerde Sık Görülen Nonspesifik Dermatolojik Bulgular ve Örnek Klinik Senaryoları

Hematolojik Hastalık	Dermatolojik Bulgular	Olası Neden	Örnek Klinik Senaryo
Hodgkin Lenfoma	Yaygın, inatçı pruritus	Paraneoplastik etki	Gece kaşıntıdan uyanan, lenfadenopatisi olan 35 yaş erkek
Akut Miyeloid Lösemi (AML)	Peteşi, ekimoz	Trombositopeni	Diş eti kanaması ve bacaklarda açıklanamayan morluklarla başvuran 65 yaş kadın
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	Herpes zoster (zona), oral kandidiyazis	İmmünsüpresyon (hipogammaglobulinemi)	Tek taraflı gövde döküntüsü sonrası ağrı şikayetiyle gelen 70 yaş hasta
Multipl Miyelom	Hiperpigmentasyon, kuruluk, paraneoplastik kaşıntı	Sitotoksik ilaçlar ve hastalığın kendisi	Hiperpigmente el sırtı ve yaygın kaşıntı şikayetiyle gelen 68 yaş erkek
Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	Eritema nodosum, palmoplantar eritem, dermografizm	Paraneoplastik inflamasyon ve immün aktivasyon	Bacak ön yüzlerinde ağrılı nodüllerle gelen, daha sonra lenfoma tanısı alan kadın hasta
KML	Fotosensitivite, pigmentasyon artışı	İmatinib ve diğer TKI'lara bağlı	Güneşe çıkınca kabaran döküntüler şikayetiyle başvuran KML tanılı genç erişkin
ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi)	Toksik epidermal nekrolizis (TEN), makülopapüler döküntüler	Kemoterapi (özellikle allopurinol ve antibiyotikler)	Kemoterapi sonrası yaygın cilt soyulması gelişen 10 yaşındaki çocuk
MDS	Ülser, purpura, infekte nodüller	Sitopeniler, bağışıklık bozukluğu	Ayakta iyileşmeyen ülser nedeniyle yönlendirilen yaşlı hasta

2.3.7. Hematolojik Malignitelerde Tırnak ve Ağız Tutulumları

Hematolojik malignitelerde tırnak ve ağız mukozası sıkça etkilenebilir. Bu bulgular bazı hastalarda ilk belirti olabilirken, bazen hastalığın ilerlemesi veya tedaviye bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bulgular tanı koymada ve tedaviye yanıtı izlemek açısından klinik ipuçları verebilir.

2.3.7.1. Tırnak Tutulumları

Hematolojik malignitelerde tırnaklarda görülebilecek bulgular şunlardır:

Koilonişi (kaşık tırnak): Özellikle anemilerde görülür. Demir eksikliğine ikincil oluşabilir.

Lökonişi: Tırnaklarda beyazlaşma durumudur, hipoproteinemi ve kemoterapiye bağlı olabilir.

Mees çizgileri: Tırnakta yatay beyaz bantlar şeklindedir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda görülür.

Beau çizgileri: Tırnak matriksinde geçici duraklama sonucu oluşan yatay oluklardır. Ateşli hastalıklar, kemoterapi ve sistemik stres neden olabilir (48).

Onikomadezis: Tırnağın proksimalden ayrılmasına verilen isim olup ağır enfeksiyonlar, ilaçlar ve sistemik hastalıklarla ilişkilidir.

Splinter hemoraji: Tırnak altında ince, uzun kanamalar şeklindedir. Bazı vaskülitlerde ve lösemilerde görülebilir.

2.3.7.2. Ağız Mukozası Tutulumları

Ağız içi lezyonları, özellikle akut lösemi ve kemoterapi alan hastalarda sık rastlanan bulgulardandır. En sık görülen tutulumlar şunlardır:

Gingival hipertrofi: Özellikle akut monositik lösemide belirgindir. Diş etlerinde diffüz ödem, hiperplazi ve bazen kanama görülür (49).

Mukozal peteşi ve purpura: Trombositopeniye bağlı olarak ağız içinde yaygın peteşiler, submukozal kanamalar izlenebilir.

Aftöz ülserler ve nekroz: Nötropeniye bağlı olarak gelişir. Derin ağrılı ülserler şeklindedir. Sekonder enfeksiyonlar gelişebilir.

Oral kandidiyazis: Özellikle kemoterapi ve immünsüpresyon sonrası sık görülür. Dil ve yanak mukozasında beyaz plaklar şeklindedir.

Herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonları: Perioral veziküler lezyonlar veya nekrotizan ülseratif mukozal tutulum şeklinde görülebilir.

Mukoza üzerinde lösemik infiltrasyon (Lökemid): Nadiren mukoza yüzeyinde de lösemik infiltrasyon olabilir. Nodüler, eritematöz ve bazen ülseratif lezyonlar oluşturur.

Klinik Önemi: Tırnak ve ağız lezyonları, hematolojik malignitelerin sistemik etkilerinin bir yansıması olabileceği gibi, bazı durumlarda hastalığın seyrini veya tedaviye bağlı toksisiteleri gösterebilir. Özellikle kemoterapiye bağlı gelişen lezyonların izlenmesi, tedavi modifikasyonu açısından da önem taşır (50).

2.3.8. Hematolojik Bozukluklara Bağlı Cilt Bulguları

Hematolojik sistemdeki bozukluklar, doğrudan veya dolaylı yoldan ciltte birçok değişikliğe yol açabilir. Bu bulgular, sıklıkla sistemik hastalıkların ilk belirtisi olabilir ve klinik farkındalık açısından büyük önem taşır. Bu tür bulgular hematolojik parametrelerdeki anormalliklere (anemi, trombositopeni, lökopeni gibi) bağlı olarak ortaya çıkar.

2.3.8.1. Anemiye Bağlı Bulgular

Anemi, eritrosit sayısının veya hemoglobinin azalmasıdır. Deride ve mukozalarda en sık gözlenen bulgular şunlardır:

Solukluk: En belirgin bulgudur, özellikle konjonktiva, dudak içi ve avuç içlerinde fark edilir. Hipokromik anemilerde daha belirgindir.

Kaşıntı ve kuruluk: Oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı olarak deri daha kuru ve hassas hale gelir.

Saç dökülmesi ve kırılabilir tırnaklar: Özellikle demir eksikliği anemisinde görülür. Koilonişi (kaşık tırnak) karakteristiktir.

Ağız köşesi çatlakları (angular cheilitis) ve glossit: Sıklıkla B12 eksikliği veya demir eksikliği anemisinde görülür (51).

2.3.8.2. Trombositopeniye Bağlı Bulgular

Trombosit sayısının azalması, ciltte ve mukozalarda kolay kanama ve morarmalara neden olur:

Peteşi: Deri veya mukozalarda toplu iğne başı büyüklüğünde, palpe edilemeyen, basmakla solmayan kanama odaklarıdır. Özellikle bacaklar ve alt ekstremitelerde sık görülür.

Purpura ve ekimoz: Daha büyük çaplı cilt altı kanamalarıdır. Genellikle travmaya bağlı olmayan morluklar şeklinde karşımıza çıkar.

Mukoza kanamaları: Özellikle burun, diş eti ve kadınlarda menoraji şeklinde olabilir.

Hematomlar: Derin dokularda yaygın kanamalarla oluşan palpe edilebilen kitlelerdir (52).

2.3.8.2. Lökopeni ve Nötropeniye Bağlı Bulgular

Lökositlerin ve özellikle nötrofillerin azalması, enfeksiyonlara karşı vücut direncini düşürür. Bu durum ciltte çeşitli enfeksiyöz bulgulara zemin hazırlar:

Folikülit, furonkül, selülit gibi bakteriyel cilt enfeksiyonları sık görülür.

Kandidiyazis ve herpes virüs enfeksiyonları, ağız çevresi ve genital bölgede tekrarlayan lezyonlar yapabilir.

Şiddetli nötropenide ise cilt enfeksiyonları hızla yayılabilir ve nekrotizan fasiit gibi hayatı tehdit eden formlara ilerleyebilir.

Nötropenik hastalarda enfeksiyon bulguları klasik inflamatuvar belirti vermeyebilir; bu nedenle derideki minimal değişiklikler bile önemlidir (53).

Tablo 17.Hematolojik Bozuklara Bağlı Deri Bulgularının Özeti

Hematolojik Bozukluk	Deri Bulgusu	Olası Mekanizma
Anemi	Solukluk, kaşıntı, kuru deri, saç dökülmesi, kırılğan tırnak, koilonişi Glossit, ağız köşesi çatlakları	Doku hipoksisi, mikronutrient eksiklikleri Demir/B12 eksikliği
Trombositopeni	Peteşi, purpura, ekimoz, mukoza kanamaları, hematoma	Kapiler bütünlüğün bozulması, trombosit sayısında azalma
Lökopeni / Nötropeni	Folikülit, selülit, herpes, kandida, nekrotizan enfeksiyonlar	Bağışıklık yanıtında azalma, fırsatçı enfeksiyonlar

2.4. Genel Değerlendirme

Hematolojik maligniteler, sistemik etkilerinin yanı sıra sıklıkla dermatolojik bulgularla da kendini gösterebilmektedir. Deri, vücudun en görünür ve geniş organı olması nedeniyle altta yatan malign süreçlerin ilk ipuçlarını verebilir. Lösemi, lenfoma, multipl miyelom gibi hastalıklarda spesifik kutanöz infiltrasyonlar ya da paraneoplastik lezyonlar tanının erken konulmasında önem taşır. Deri bulguları; hastalığın tanısında, evrelemesinde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi takibinde değerli bilgiler sunabilir. Bu nedenle dermatolojik semptomların dikkatle değerlendirilmesi ve hematolojik muayene ile ele alınması kritik öneme sahiptir.

2.5. Hematolojik Malignitelerde Dermatolojik Bulgulara Yaklaşım Algoritması

Hematolojik malignite şüphesi olan hastalarda cilt bulgularına yönelik sistematik bir yaklaşım, tanı ve tedavi sürecini kolaylaştırır. Bu nedenle aşağıdaki algoritma yol gösterici olabilir:

Deri lezyonunun varlığı: Makül, papül, plak, nodül, püstül, ülser vb.
Lezyonun karakteri: Renk, büyüklük, sayısı, yaygınlığı, palpabilitesi.
Lezyonun başlangıcı: Akut – kronik, travma – ilaç – enfeksiyon öyküsü.
Sistemik bulgular: Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi bulguları.
Ayırıcı tanı:
Spesifik: Lökemid, kutanöz lenfomalar, plazmasitom.
Nonspesifik: İlaç erüpsiyonlarının, enfeksiyonlar, paraneoplastik dermatozlar.
Biyopsi ve histopatolojik inceleme: Gerekirse immün histokimyasal ve moleküler analiz.
Multidisipliner değerlendirme: Hematoloji – dermatoloji iş birliği.
Tedaviye yanıtın takibi: Lezyon gerilemesi hastalık aktivitesini yansıtabilir.

2.6. Hematoloji-Dermatoloji İş Birliğinin Önemi

Hematolojik malignitelerin dermatolojik yansımaları hem tanı hem de izlem açısından büyük öneme sahiptir. Bu noktada hematolog ve dermatologlar arasında kurulacak etkin bir iletişim, erken tanı ve tedavi başarısını artırabilir. Deri lezyonlarının özelliklerinin doğru değerlendirilmesi ve uygun zamanda biyopsi alınması, maligniteye bağlı kutanöz infiltrasyonların tespiti açısından hayatidir. Ayrıca, sistemik tedavilerin neden olduğu ilaç erüpsiyonlarının yönetiminde dermatoloji desteği gereklidir. Bu multidisipliner yaklaşım sayesinde hasta yönetimi daha kapsamlı ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Tablo 18. Hematolojik Malignitelerde Dermatolojik Bulgulara Yaklaşım Algoritması

Adım	Açıklama
1. Klinik Gözlem	Lezyon tipi (makül, papül, plak, ülser vb.), dağılımı, rengi ve başlangıç zamanı sorgulanır.
2. Sistemik Bulguların Değerlendirilmesi	Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, lenfadenopati, splenomegali gibi eşlik eden semptomlar araştırılır.
3. Ayırıcı Tanı	Spesifik lezyonlar (lökemid, kutanöz lenfoma) ile nonspesifik (enfeksiyon, ilaç döküntüsü) ayrımı yapılır.
4. Deri Biyopsisi	Lezyondan örnek alınarak histopatolojik inceleme yapılır. Gerekirse immünohistokimya, moleküler analiz eklenir.
5. Laboratuvar ve Görüntüleme	Hematolojik tetkikler (hemogram, periferik yayma, kemik iliği biyopsisi), BT/PET gibi görüntüleme yöntemleri ile desteklenir.
6. Multidisipliner Yaklaşım	Hematoloji ve dermatoloji iş birliğiyle tanı ve tedavi kararı verilir.
7. Tedavi ve İzlem	Deri bulgularının seyri sistemik hastalık aktivitesiyle birlikte takip edilir. Tedaviye yanıt değerlendirilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Özellikleri

Çalışmamız yapılırken 2019-2024 yıllarında hematolojik malignite tanısı olan ve merkezimizde takipli olan hastalara ait demografik veriler, hematolojik hastalık tanıları, hastalık süresi, klinik özellikler, , dermatoloji konsültasyonu ile elde edilen dermatolojik muayene verileri cilt lezyonlarından alınan biyopsilerin patoloji sonuçları ve diğer malignite varlığı hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastalar gelişen cilt lezyon türleri açısından analiz edilip; toplanan veriler SPSS 27.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenler, dağılımlarını belirlemek için görsel (histogramlar ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) kullanılarak araştırıldı. Klinik ve demografik özellikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma(SD), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile özetlendi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız örnekler arasındaki farklar Student's T testi ile değerlendirilecektir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olan Kriterler

- On sekiz yaşından büyük olan hastalar
- Hematolojik malignite tanısı olup dermatolojiye konsülte edilen hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmayan Kriterler

- On sekiz yaşından küçük olan hastalar
- Sağlıklı kişiler
- Hematolojik malignite tanısı olup dermatolojik lezyon gelişmeyen hastalar

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Olgu Rapor Formu

- Hastaya ait tanısal ve demografik bulgular: yaş, cinsiyet, hematolojik malignite tanısı (AML, MM, NHL vb.)
- Dermatolojik değerlendirme: Dermatolojik ön tanı (dermatit, ürtiker, mantar enfeksiyonu, ilaç reaksiyonu vb.), lezyonların tipi

- Dermatolojik Tedavi Bilgileri: Başlanan dermatolojik tedavi (topikal, sistemik vs.), lezyonlar için biyopsi yapıldı mı? (evet/hayır), biyopsi sonucu (varsa)
- Hematolojik Tedavi Bilgileri: Dermatolojik lezyon geliştiği sırada alınmakta olan hematolojik tedavi, tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlar (alkilleyiciler, antimetabolitler, steroidler vb.), lezyon gelişimi nedeniyle hematolojik tedavide değişiklik yapıldı mı? (evet/hayır)

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde Jamovi 2.4.14 kullanılmıştır. Normal dağılımın belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fischer'in kesinlik testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student-t testi ile Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ istatistiki anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2020-2025 yılları arasındaki dermatolojik manifestasyonları olan toplam 241 hematoloji hastası dahil edilmiştir. Ortanca yaş 64 (50-72) olup erkek/kadın oranı:1,3'tür. Hastalıklar içinde en sık AML (%24,1) bulunup bunu multipl miyelom (%18,3) ve non-Hodgkin lenfomalar (%17,4) izlemektedir. Hastalık dağılımı tablo 19'da sunulmuştur (Tablo 19).

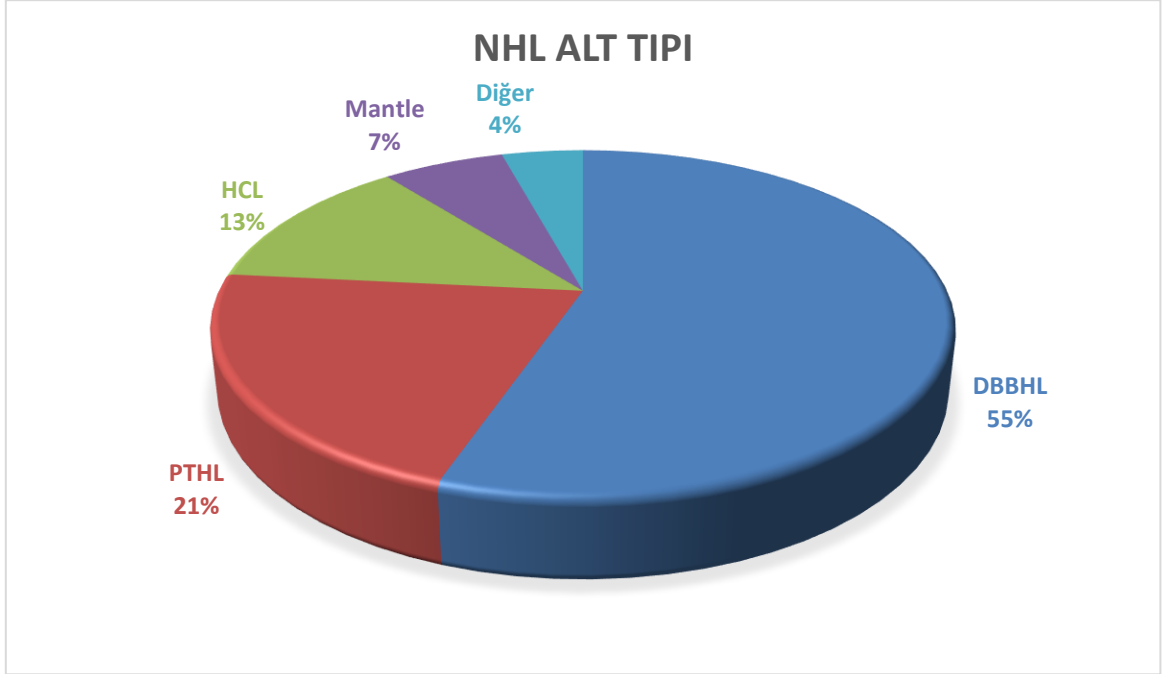
Tablo 19. Hastalıkların görülme sıklığı

Hastalık	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
AML	58	24.1 %	24.1 %
NHL	42	17.4 %	41.5 %
MM	44	18.3 %	59.8 %
MDS	17	7.1 %	66.8 %
ET	7	2.9 %	69.7 %
HL	16	6.6 %	76.3 %
ITP	4	1.7 %	78.0 %
ALL	16	6.6 %	84.6 %
KLL	10	4.1 %	88.8 %
TALASEMI	6	2.5 %	91.3 %
KML	7	2.9 %	94.2 %
HCL	6	2.5 %	96.7 %
PV	1	0.4 %	97.1 %
TTP	1	0.4 %	97.5 %
VWH	1	0.4 %	97.9 %
APLASTİK	1	0.4 %	98.3 %
MF	4	1.7 %	100.0 %

Lenfomalar içinde en sık DBBHL (%63,4) ve periferik T hücreli lenfomalar görülmüştür.

Lenfomaların alt tipleri ise şekil 1’de sunulmuştur.

Şekil 1. Lenfomaların Alt Tipleri



Hastaların %22,1’i asetil salisilik asit, varfarin ya da yeni oral antikoagülan ilaçlardan kullanıyor olup allopurinol %2,9, trimetoprim-sulfometaksazol %0,8, antibakteriyel antibiyotik %24,1, antiviral %11,2, antifungal %5 oranlarında kullanılmaktaydı.

Prezentasyonda tanımlanan cilt bulguları en fazla dermatit (%14,9) olup bunu sırasıyla ilaç reaksiyonları (%14,5) ve mantar enfeksiyonları (%13,3) izlemekteydi. Prezentasyonun detaylı tablosu Tablo 2’de verilmiştir. Bu hastaların %18,3’üne çeşitli ön tanılarla deri punch biyopsisi yapılmış olup en sık ilaç reaksiyonu (%22,4) ve mantar enfeksiyonu (%13,3) şüphesiyle yapılmıştır. Ön tanılarının dökümü tablo 20’de sunulmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. Cilt bulguları

Cilt bulgusu	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
İlaç reaksi	35	14.5 %	14.5 %
Papül	11	4.6 %	19.1 %
Ülser	14	5.8 %	24.9 %
Ürtiker	14	5.8 %	30.7 %
Rubor	9	3.7 %	34.4 %
Mantar	32	13.3 %	47.7 %
Dermatit	36	14.9 %	62.7 %
Purpura	9	3.7 %	66.4 %
Peteşi	12	5.0 %	71.4 %
Vaskülit	6	2.5 %	73.9 %
Kuruluk	7	2.9 %	76.8 %
Büllöz	6	2.5 %	79.3 %
Pruritis	12	5.0 %	84.2 %
Nodül	5	2.1 %	86.3 %
Ekzema	5	2.1 %	88.4 %
Aft	1	0.4 %	88.8 %
Vezikül	10	4.1 %	92.9 %
Akne	15	6.2 %	99.2 %
Siğil	1	0.4 %	99.6 %
Lenfoma tutulumu	1	0.4 %	100.0 %

En sık görülen hastalıkların cilt bulgularına bakıldığında AML hastalarında en çok mantar enfeksiyonu (%15,5) ve dermatit (%15,5) MM hastalarında en sık ilaç reaksiyonu (%15,9) ve mantar enfeksiyonu (%11,4), NHL'lerde ise mantar (%18,8) ve dermatit (%14,6) gözlenmiştir diğer bulguların dağılımı tablolarda gösterilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. AML Cilt bulgusu

Cilt bulgusu	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif%
İlaç reaksi	8	13.8 %	13.8 %
Papül	5	8.6 %	22.4 %
Ülser	3	5.2 %	27.6 %
Ürtiker	2	3.4 %	31.0 %
Mantar	9	15.5 %	46.6 %
Dermatit	9	15.5 %	62.1 %
Purpura	5	8.6 %	70.7 %
Peteşi	3	5.2 %	75.9 %
Vaskülit	1	1.7 %	77.6 %
Kuruluk	1	1.7 %	79.3 %
Büllöz	2	3.4 %	82.8 %
Pruritis	3	5.2 %	87.9 %
Nodül	1	1.7 %	89.7 %
Vezikül	2	3.4 %	93.1 %
Akne	4	6.9 %	100.0 %

Tablo 22. MM Cilt bulgusu

Cilt bulgusu	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
İlaç reaks	7	15.9 %	15.9 %
Ülser	4	9.1 %	25.0 %
Ürtiker	2	4.5 %	29.5 %
Rubor	2	4.5 %	34.1 %
Mantar	5	11.4 %	45.5 %
Dermatit	2	4.5 %	50.0 %
Purpura	2	4.5 %	54.5 %
Peteşi	2	4.5 %	59.1 %
Kuruluk	3	6.8 %	65.9 %
Büllöz	3	6.8 %	72.7 %
Pruritis	2	4.5 %	77.3 %
Nodül	1	2.3 %	79.5 %
Vezikül	4	9.1 %	88.6 %
Akne	4	9.1 %	97.7 %
Siğil	1	2.3 %	100.0 %

Tablo 23. NHL Cilt bulgusu

Cilt bulgusu	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
İlaç reaks	6	12.5 %	12.5 %
Papül	2	4.2 %	16.7 %
Ürtiker	6	12.5 %	29.2 %
Rubor	1	2.1 %	31.3 %
Mantar	9	18.8 %	50.0 %
Dermatit	7	14.6 %	64.6 %
Peteşi	3	6.3 %	70.8 %
Vaskülit	3	6.3 %	77.1 %
Kuruluk	1	2.1 %	79.2 %
Büllöz	1	2.1 %	81.3 %
Prurutis	3	6.3 %	87.5 %
Vezikül	3	6.3 %	93.8 %
Akne	2	4.2 %	97.9 %
Lenfoma tutulumu	1	2.1 %	100.0 %

Tablo 24. Ön tanılar

Ön Tanı	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
İlaç reaksiyonu	54	22.4 %	22.4 %
Dermatit	25	10.4 %	32.8 %
Bazal hücreli	3	1.2 %	34.0 %
Böcek ısırığı	3	1.2 %	35.3 %
Zona	14	5.8 %	41.1 %
Sigil	3	1.2 %	42.3 %
Mantar	32	13.3 %	55.6 %
Kserozis	14	5.8 %	61.4 %
Ürtiker	3	1.2 %	62.7 %

Ön Tanı	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
Skabies	14	5.8 %	68.5 %
Kanama	6	2.5 %	71.0 %
Folikülit (2)	2	0.8 %	71.8 %
Akne	10	4.1 %	75.9 %
Vaskülit (2)	12	5.0 %	80.9 %
İsililik	2	0.8 %	81.7 %
Büllöz pemfigo	2	0.8 %	82.6 %
Seboreik keratoz	4	1.7 %	84.2 %
Rozasea	1	0.4 %	84.6 %
Enfeksiyon	12	5.0 %	89.6 %
İlaç ekstreavazasyonu	2	0.8 %	90.5 %
GVVH	2	0.8 %	91.3 %
Morfea	1	0.4 %	91.7 %
Hastalık tutulumu	4	1.7 %	93.4 %
Dekübit	3	1.2 %	94.6 %
Psöriazis	2	0.8 %	95.4 %
Eritema nodosum	2	0.8 %	96.3 %
Yanık	1	0.4 %	96.7 %
Aktinik keratoz	2	0.8 %	97.5 %
Aft	1	0.4 %	97.9 %
Liken simpleks	1	0.4 %	98.3 %
Telogen	1	0.4 %	98.8 %
Epidermal kist	1	0.4 %	99.2 %
Pruritus	2	0.8 %	100.0 %

Biyopsi sonucuna göre en sık ilaç ilişkili reaksiyon ve vaskülit raporlanmış olup sıklığı %20'dir. Diğer tanılar tablo 25'te sunulmuştur.

Tablo 25. Biyopsi sonucuna göre tanılar

Bx sonucu	Sayılar	Toplamın %'si	Kümülatif %
Bazal Hücreli Karsinom	1	2.2 %	2.2 %
Dermal hemoraji ve pannikülit	1	2.2 %	4.4 %
Piyoderma gangrenozum	1	2.2 %	6.7 %
Böcek ısırması reaksiyonu	1	2.2 %	8.9 %
Graft versus host hastalığı	1	2.2 %	11.1 %
Mikroembolik ülser	1	2.2 %	13.3 %
Ortokeratoz	1	2.2 %	15.6 %
Pitriazis Rosea	1	2.2 %	17.8 %
Mukor	1	2.2 %	20.0 %
Purpurik dermatoz	1	2.2 %	22.2 %
Haşere vaksesi	1	2.2 %	24.4 %
Büllöz pemfigoid	1	2.2 %	26.7 %
Bazal hücreli karsinom	3	6.7 %	33.3 %
Aktinik keratoz	2	4.4 %	37.8 %
Vaskülit	9	20.0 %	57.8 %
Eritema nodosum	1	2.2 %	60.0 %
İlaç ilişkili	9	20.0 %	80.0 %
Ürtiker	1	2.2 %	82.2 %
Dermatit	4	8.9 %	91.1 %
Mukormikozis	1	2.2 %	93.3 %
Hastalık tutulumu	2	4.4 %	97.8 %
Morfea	1	2.2 %	100.0 %

Lezyonların çıktığı dönemde hastaların %81,7'si kemoterapi alırken %17,8'i remisyonda tedavisiz izlemdeydi. 1 hasta ise tanı anında cilt lezyonu ile prezante olmuştu. Hastaların aldığı kemoterapiler tablo 26'ta sunulmuştur.

Tablo 26. Hastaların aldığı kemoterapiler

Tedavi	N
Topoizomeraz inhibitörü	6 (%2,5)
Steroid	51 (%21,2)
Glukopeptid antibiyotik	7 (%2,9)
Alkilleyici	60 (%24,9)
Daratumumab	6 (%2,5)
Rituksimab	35 (%14,5)
Antrasiklin	41 (%17)
Alkaloid	37 (%15,4)
Hipometilleyici	25 (%10,4)
İmmunmodülatuvar	26 (%10,8)
Proteazom inhibitörü	24 (%10)
İbrutinib	2 (%8)
Tirozinkinaz inhibitörleri	13 (%5,4)
Eltrombopag	4 (%1,7)
Venetoclax	5 (%2,1)
Antimetabolit	55 (%22,8)
RARA antagonisti	3 (%1,2)
Brentuksimab	4 (%1,7)
Kalsinörin inhibitörün	2 (%0,8)
Anti PD-1	1 (%0,4)
Anti FLT-3	2 (%0,8)

Bu hastaların %98,8 ine ilacı kesmeden lokal tedaviler verilirken %1,2 hastada tedaviye ara verilmiştir.

Tablo 27. Tedaviler

Tedavi	N
Sistemik tedavi	197 (%81,7)
Lokal steroid	53 (%22)
Sistemik steroid	41 (%17)
Lokal antibakteriyel	49 (%20,3)
Sistemik antibakteriyel	71 (%29,5)
Lokal antiviral	3 (%1,2)
Sistemik antiviral	38 (%15,8)
Lokal antifungal	37 (%15,4)
Sistemik antifungal	12 (%5)
Antiparaziter	16 (%6,6)
Antihistaminik	123 (%51)

Ürtiker, cilt enfeksiyonu ve ilaç reaksiyonları içinde lenfoma tanısı olan hastalarda anlamlı olarak ürtiker ($p=0,004$) daha fazla görülmüştür (Tablo 28).

Tablo 28. Ürtiker ile ilişkili Maligniteler

	Ürtiker (p)	Cilt enfeksiyon	İlaç reaksiyonu	Vaskülit
Lösemi (Akut ve kronik lösemi) N=94	0,163	0,626	0,49	0,713
MM N=42	0,423	0,318	0,96	0,02
Lenfoma (HL, NHL) N=64	0,004	0,185	0,84	0,402

Rituximab alan hastalarda ürtiker ($p=0,01$) ve vaskülit ($p=0,02$) görülme sıklığı anlamlı düzeyde yüksektir. IMID (İmmünomodülatör ilaç) grubunda vaskülit gelişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$). PI (Proteaz inhibitörü) kullananlarda da vaskülit anlamlıdır ($p=0,006$). Diğer tedavi gruplarında anlamlılık görülmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Tedaviler de Cilt Lezyonları

	Ürtiker	Cilt enfeksiyon	İlaç reaksiyonu	Vaskülit
Rituximab N=35	0,01	0,11	0,85	0,02
IMID N=26	0,5	0,8	0,07	0,008
PI N=24	0,17	0,61	0,63	0,006
HMA N=25	0,55	0,1	0,23	0,916

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, hematolojik malignite tanısı olan hastalarda görülen dermatolojik lezyonların çeşitliliği, sıklığı ve klinik dağılımı geniş biçimde ele alınmıştır. Bulgularımıza göre, hematolojik hastalık grubu içinde en sık rastlanan akut myeloid lösemi (AML) olup, onu sırasıyla multipl miyelom (MM) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) izlemiştir. Dermatolojik lezyonlar içerisinde öne çıkanlar dermatit, ilaç reaksiyonları ve mantar enfeksiyonları olurken, bu üç bulgu özellikle AML grubunda daha baskın olduğu gözlenmiştir. MM ve NHL hastalarında da benzer bir dağılım olmakla birlikte, her bir hasta grubunun kendine özgü bazı dermatolojik paternler sergilediği dikkati çekmiştir. Özellikle NHL tanılı hastalarda ürtiker oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması bu farklılıkların başında gelmektedir. Ayrıca, deri biyopsisi yapılan hastalarda en sık tanı alan lezyonların yine ilaç reaksiyonu ve vaskülit olması, klinik ön tanımlarla histopatolojik bulgular arasında büyük ölçüde uyum olduğunu ortaya koymuştur.

Tedavi sürecine bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğunun lezyonların ortaya çıktığı dönemde aktif kemoterapi almakta olduğu ve bu lezyonların çoğunun sistemik tedaviyi kesintiye uğratmadan, lokal veya destekleyici tedavi ile yönetilebildiği görülmüştür. Tedaviye ara verilmeden yüksek oranda kontrol sağlanabilmesi, bu lezyonların genellikle hafif-orta düzeyde ve yönetilebilir nitelikte olduğunu göstermektedir. Tüm bu bulgular, hematolojik maligniteli hastalarda dermatolojik izlemin klinik yönetim açısından taşıdığı önemi ortaya koymakta; erken tanı, doğru ön tanı ve etkin müdahalenin komplikasyonları azaltabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmaya dermatolojik lezyon gelişen toplam 241 hematolojik malignite hastası dahil edilmiştir. Olguların ortanca yaşının 64 ve erkek/kadın oranının 1,3 olması, hastalığın ileri yaş ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. En sık gözlenen hematolojik malignite akut myeloid lösemi (AML) olup, bunu sırasıyla multipl miyelom (MM) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) izlemiştir. 2020 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, AML hastalarında dermatolojik bulguların özellikle tedavi sürecine bağlı mukokutanöz komplikasyonlar ve kutanöz infiltrasyonlar şeklinde sık gözlemlendiği raporlanmıştır (54). Aynı çalışmada, MM ve NHL hastalarının da immünsüpresyon düzeyine bağlı olarak dermatolojik komplikasyonlara açık hale geldiği belirtilmiştir. 2021 yılında Garcia ve Morales tarafından yürütülen çok merkezli bir gözlemsel çalışmada, AML hastalarının %22'sinde kutanöz infiltrasyon raporlanmış ve bu oranı diğer malignitelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda da AML'nin en sık gözlenen hematolojik hastalık olması, söz konusu literatürle uyum göstermektedir. Ayrıca MM ve NHL hastalarının da çalışmamızda belirgin oranlarda yer alması, bu hasta grubunda dermatolojik izlem gerekliliğini

desteklemektedir. Bu dağılım, hematolojik malignitelerde dermatolojik bulguların en sık hangi hastalık gruplarında gözlemlendiğine dair önemli bir başlangıç verisi sunmaktadır.

Lenfoma alt grupları incelendiğinde en sık diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tespit edilmiştir. DBBHL hastaları, immünsüpresyon bağlı enfeksiyöz cilt lezyonlarına ve nadiren kutanöz B hücre infiltrasyonlarına daha açık bir grup olarak tanımlanmıştır. 2019 yılında Chen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, DBBHL hastalarının %18'inde tedaviye sekonder gelişen cilt lezyonları raporlanmıştır (56). Ayrıca periferik T hücreli lenfomalarda (PTHL), paraneoplastik ya da doğrudan deri infiltrasyonları şeklinde dermatolojik bulguların oluşabileceği bildirilmiştir. Özellikle T hücreli lenfomalarda egzama benzeri lezyonlar, ciltte yaygın eritema ve plaklar tanımlanmakta olup, bu durum hastalığın klinik spektrumunu genişletmektedir. Bizim çalışmamızda NHL alt tiplerinin dağılımında DBBHL'nin öne çıkması, yukarıdaki çalışmalarla tutarlılık göstermekte ve bu alt grubun dermatolojik açıdan dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hastaların önemli bir kısmı (%22,1) antikoagülan veya tromboemboli profilaksisine yönelik ajanlar (asetilsalisilik asit, varfarin, YOAK) kullanmakta olup, bunların dermatolojik yan etkileri literatürde purpura, peteşi veya dermatit gibi bulgularla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, %24,1'lik bir oranla antibakteriyel, %11,2 antiviral ve %5 antifungal tedavi kullanımı dikkat çekicidir. 2020 yılında Huang ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir analizde, sistemik enfeksiyon profilaksisi için yaygın olarak kullanılan trimetoprim-sulfametaksazol ve allopurinol gibi ilaçların, hematoloji hastalarında ilaç reaksiyonları ve makülopapüler döküntülere sık neden olduğu bildirilmiştir (57).

Çalışmamızda en sık gözlenen dermatolojik bulgu dermatit (%14,9) olup, bunu ilaç reaksiyonları (%14,5) ve mantar enfeksiyonları (%13,3) izlemiştir. 2021'de yapılan bir gözlemsel analizde, hematolojik malignitelerle ilişkili dermatolojik prezantasyonlarda ilaç reaksiyonlarının öne çıktığı; özellikle purpurik döküntüler, eritematöz plaklar ve vezikül formasyonlarının sık raporlandığı görülmüştür (58). Benzer şekilde, çalışmamızda da dermatit ve ilaç ilişkili kutanöz bulgular ön planda yer almış ve klinik gözlemlerle örtüşmüştür. Ayrıca %18,3 hastaya tanı amaçlı yapılan deri biyopsilerinde en sık ön tanımlar yine ilaç reaksiyonları ve mantar enfeksiyonları olup, bu durum klinik değerlendirme ile histopatolojik incelemenin büyük oranda paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında cilt bulguları geniş bir yelpazede gözlenmiştir. En sık tanımlanan lezyonlar dermatit (%15,5), mantar enfeksiyonları (%15,5) ve ilaç reaksiyonları (%13,8) olup, bunları papül (%8,6), purpura (%8,6), peteşi (%5,2) ve ülseratif lezyonlar (%5,2) izlemiştir. AML hastalarında bağışıklık sistemi baskılanmasına bağlı olarak

fırsatçı mantar enfeksiyonlarının sık görülmesi literatürde de belirtilmiştir. Örneğin, 2022 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada AML hastalarının %17'sinde kutanöz kandida veya aspergillus enfeksiyonu saptanmıştır (59). İlaç reaksiyonlarının yüksek oranı, yoğun kemoterapi rejimlerine bağlı hipersensitivite tablolarını yansıtmakta olup, pruritus ve veziküler döküntüler gibi bulgularla da desteklenmiştir. Bu nedenle AML hastalarının dermatolojik takibinde hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz cilt lezyonlarının dikkatle ayırt edilmesi klinik olarak büyük önem taşımaktadır.

Multipl miyelom (MM) hastalarında gözlenen dermatolojik lezyonlar içinde en sık ilaç reaksiyonları (%15,9) ve mantar enfeksiyonları (%11,4) yer almıştır. Bunun yanı sıra ülseratif lezyonlar (%9,1), veziküller (%9,1), akneiform erüpsiyonlar (%9,1) ve büllöz yapılar (%6,8) da dikkate değer oranlarda saptanmıştır. MM hastalarının immünsüpresyona yatkın olması, fungal ve viral ajanlara karşı ciltte bariz enfeksiyöz bulguların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca lenalidomid ve bortezomib gibi yaygın kullanılan ajanların dermatolojik yan etkileri arasında büllöz reaksiyonlar, makülopapüler döküntüler ve fotosensitivite sayılmaktadır. 2023 yılında Wang ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif bir çalışmada, MM hastalarının %14'ünde tedaviye sekonder olarak gelişen kutanöz advers olaylar saptanmış ve en sık neden olarak immünomodülatör ajanlara bağlı ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (60). Çalışmamızda da ilaç kaynaklı dermatolojik bulguların öne çıkması, bu bulgularla tutarlılık göstermektedir. Ayrıca MM hastalarında kuruluk, pruritus ve vezikül gibi non-spesifik bulguların varlığı, hastalığın klinik seyrini karmaşıklaştırmakta ve dermatolojik takibin önemini artırmaktadır.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında dermatolojik bulguların başında mantar enfeksiyonları (%18,8), dermatit (%14,6) ve ilaç reaksiyonları (%12,5) gelmektedir. Ürtiker benzeri döküntüler de (%12,5) dikkate değer sıklıkta gözlenmiştir. Peteşi, vaskülit ve vezikül gibi vasküler ve vezikülobüllöz bulguların da görülmesi, bu hasta grubunun immün disregülasyona yatkın olduğunu göstermektedir. 2021 yılında yapılan bir vaka serisinde, özellikle B hücreli lenfomalarda mantar enfeksiyonlarına karşı artmış duyarlılığın olduğu ve dermatit ile ürtikerin en sık bildirilen kutanöz bulgular arasında yer aldığı belirtilmiştir (61). Ayrıca bir lenfoma hastasında saptanan kutanöz tutulum, hastalığın ileri evre bir yayılımı olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bir NHL hastasında doğrudan lenfoma tutulumu ile ilişkili lezyon gözlenmiş olup bu bulgu, nadir fakat önemli bir klinik senaryo olarak dikkate alınmalıdır. NHL hastalarının dermatolojik açıdan detaylı ve düzenli takibi hem enfeksiyöz komplikasyonların hem de malign infiltrasyonların erken tanısı açısından önem arz etmektedir.

Çalışmada dermatolojik değerlendirmeye alınan hastalarda yapılan ön tanı dağılımı, hematolojik maligniteye eşlik eden cilt bulgularının geniş bir yelpazeye yayıldığını göstermektedir. En sık ön tanı ilaç reaksiyonları olup (%22,4), bu bulgunun yaygın olarak kemoterapi ve destek tedavileri süresince gelişen kutanöz hipersensitivite tablolarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunu dermatit (%10,4) ve mantar enfeksiyonu (%13,3) gibi non-spesifik ancak sık rastlanan dermatozlar izlemektedir. 2020 yılında Patel ve Rosen tarafından yapılan retrospektif bir analizde, hematoloji hastalarında yapılan cilt biyopsilerinin %40'ından fazlasında ilaç ilişkili patolojilere rastlandığı ve bu durumun genellikle destek tedavisi veya antineoplastik ajanlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (62).

Ayrıca zona (%5,8), skabies (%5,8), vaskülit (%5,0) ve çeşitli enfeksiyon ön tanıları (%5,0) dikkate değer sıklıkta bildirilmiştir. Bu tablo, immünsüpresif hastalarda hem viral hem parazittik hem de bakteriyel ajanlara karşı artmış duyarlılığı yansıtmakta olup, hastaların dermatolojik izlemlerinde enfeksiyon dışı lezyonların ayırıcı tanısında dikkatli olunması gerektiğine işaret eder. İlginç olarak, %1,7 oranında hastalık (hematolojik malignite) cilt tutulumu ön tanısı da yer almış, bu da direkt kutanöz infiltrasyon olasılığına işaret etmektedir. 2025 yılında Jenei ve Tzankov'un gerçekleştirdiği algoritma temelli tanısal modelleme çalışmasında, hematolojik malignitelerde saptanan cilt lezyonlarının doğru ön tanı ile sistematik biçimde ayrıştırılmasının, klinik yönetimi doğrudan etkilediği bildirilmiştir (63).

Bununla birlikte, Souza ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımladıkları geniş kapsamlı bir derleme çalışmasında, sekonder özgül deri lezyonlarının, hematolojik neoplazilerde sıklıkla karşılaşılan dermatolojik sorunlardan biri olduğu ve bu durumun tanısal gecikmeye yol açmaması için ön tanı sürecinin dikkatli yapılması gerektiği vurgulanmıştır (64). Bu çeşitlilik, hematolojik malignite hastalarında dermatolojik değerlendirmelerin rutin hale getirilmesinin gerekliliğini desteklemektedir.

Biyopsi sonuçlarına göre en sık saptanan tanımlar ilaç ilişkili dermatolojik reaksiyonlar ve vaskülit olup, her biri %20 oranıyla öne çıkmaktadır. Bu bulgular, klinik ön tanımlarla büyük oranda paralellik göstermekte ve tanısal doğruluğun yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle vaskülit olgularının immün aracılı inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu ve hematolojik malignite zemininde sıklıkla görüldüğü, literatürde de sıkça vurgulanmıştır. Jenei ve Tzankov'un 2025 tarihli algoritmik analizinde, lösemi ve lenfoma hastalarında vaskülitik cilt lezyonlarının sistemik yayılım veya paraneoplastik süreçlerin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (63).

Biyopsi ile tanı konulan diğer dermatolojik tablolar arasında dermatit (%8,9), bazal hücreli karsinom (%6,7), aktinik keratoz (%4,4), graft versus host hastalığı (GVHH), piyoderma gangrenozum ve mukormikozis gibi daha nadir, ancak klinik açıdan dikkat gerektiren durumlar

da yer almaktadır. Bu çeşitlilik, Souza ve arkadaşlarının 2023'te yayımladığı geniş kapsamlı derlemede de benzer şekilde gösterilmiş; hematolojik malignitesi olan bireylerde dermatolojik lezyonların tanısal spektrumunun geniş olduğu ve bu durumun bireysel klinik karar alma süreçlerinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (64). Bu bulgular, hematolojik maligniteli hastalarda cilt biyopsilerinin yalnızca tanı koymakla kalmayıp aynı zamanda tedavi yönlendirmede de kritik bir araç olduğunu göstermektedir. Özellikle nadir enfeksiyöz etkenlerin (örneğin mukor) veya malign infiltrasyonların histopatolojik olarak ayırt edilmesi, hastalık yönetiminde büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda cilt lezyonlarının geliştiği dönemde hastaların büyük çoğunluğunun (%81,7) aktif kemoterapi tedavisi altında olduğu, %17,8'inin ise remisyonda tedavisiz izlendiği görülmüştür. Ayrıca bir hasta hematolojik malignite tanısını doğrudan cilt lezyonlarıyla prezante olarak almıştır. Bu bulgu, kutanöz bulguların bazı durumlarda hastalığın ilk belirtisi olabileceğine dikkat çekmektedir. Tedavi altında gelişen dermatolojik lezyonlar, genellikle ilaç ilişkili ya da immünsüpresyona bağlı ikincil komplikasyonlara işaret etmektedir. 2023 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, hematolojik malignite tedavisi gören hastaların %78'inde dermatolojik yan etkilerin gözlemlendiği ve bunların çoğunlukla tedavi sırasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (65).

Çalışmamızda en sık uygulanan tedavi grupları alkilleyici ajanlar (%24,9), anti metabolitler (%22,8), steroidler (%21,2) ve antrasiklinler (%17) olup, bu ajanların dermatolojik toksisitelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle alkilleyici ajanlar ve antimetabolitlerin, ciltte hipersensitivite, fotosensitivite ve mukokutanöz reaksiyonlara neden olduğu literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. 2022 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir derleme çalışmasında, bu ajanlarla ilişkili kutanöz toksisitelerin erken tanı ve tedavisinin hem yaşam kalitesini artırdığı hem de sistemik tedaviye devamlılığı kolaylaştırdığı belirtilmiştir (66).

Hastalara uygulanan tedavi seçeneklerine bakıldığında, %98,8'ine sistemik kemoterapileri kesilmeden yalnızca destekleyici lokal tedaviler uygulandığı, yalnızca %1,2 hastada sistemik tedaviye ara verildiği görülmektedir. Bu yaklaşım, klinik olarak cilt lezyonlarının yönetiminde medikal onkoloji ve dermatoloji disiplinlerinin koordinasyonunun iyi sağlandığını göstermektedir. Hastalara en sık verilen destek tedavileri arasında antihistaminik (%51), sistemik antibakteriyel (%29,5), lokal steroid (%22) ve sistemik steroid (%17) tedaviler yer almaktadır. Bu oranlar, cilt bulgularının çoğunlukla inflamatuvar ve enfeksiyöz kökenli olduğunu desteklemektedir. Ayrıca antiviral (%15,8), antifungal (%15,4) ve anti paraziter (%6,6) tedavi seçeneklerinin uygulanması, cilt lezyonlarının etyolojisinde enfeksiyöz ajanların da önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Bu bulgular, hematolojik maligniteli hastalarda gelişen dermatolojik reaksiyonların çoğunlukla sistemik tedavi gerektirmeyen, lokal müdahale ile kontrol altına alınabilen ve sistemik tedaviyi kesintiye uğratmadan yönetilebilen bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Ek olarak, hasta gruplarına göre bazı cilt bulgularının dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Özellikle lenfomalı hastalarda ürtiker sıklığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, ürtikerin bazı hematolojik malignite türlerine özgü paraneoplastik veya immün aracılı bir belirti olabileceğini düşündürmektedir. 2021 yılında Yoon ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohort analizinde, lenfoma hastalarında ürtiker benzeri döküntülerin sıklıkla sitokin aktivasyonu ve immün disregülasyona bağlı olarak geliştiği ve diğer hastalık gruplarına göre daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (67).

Bu bulgumuz, özellikle ürtiker gibi non-spesifik döküntülerin hematolojik değerlendirmeye yönlendirilmesinde önemli bir uyarı işareti olabileceğini göstermektedir. Literatürde, erken evre Hodgkin lenfoma hastalarının %12'sinde ürtikeryal lezyonların tanıdan önce geliştiği ve semptomatik yönetimin yetersiz kalabildiği belirtilmiştir (68). Bu nedenle, ürtiker ile başvuran hematoloji hastalarında dikkatli bir sistemik değerlendirme yapılması klinik açıdan değer taşımaktadır.

Çalışmamızda hematolojik malignite tanısı ile izlenen hastalarda uygulanan tedavi ajanlarının cilt lezyonları ile ilişkisi araştırılmış olup özellikle bazı ilaç gruplarının spesifik lezyon türleriyle anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Rituksimab tedavisi alan hastalarda ürtiker ($p=0.01$) ve vaskülit ($p=0.02$) anlamlı düzeyde daha sık görülmüş olup, bu bulgu rituksimabın immün aracılı dermatolojik yan etkilere yol açabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bulunan prospektif ve retrospektif çalışmalarda da rituksimaba bağlı vaskülitik döküntüler ve ürtiker benzeri erüpsiyonlar tanımlanmıştır (69-70).

Benzer şekilde, IMID grubu (örn. lenalidomid, talidomid) ile tedavi edilen hastalarda da vaskülit oranı anlamlı derecede artmıştır. Bu ajanların T-hücre aktivasyonu ve sitokin profilini düzenleyen etkileri bağışıklık sistemini uyarak vasküler inflamasyona neden olabilir (69). Proteazom inhibitörleri (örn. bortezomib) ile tedavi edilen olgularda da vaskülit görülme sıklığında anlamlı artış gözlenmiş olup, bu bulgu da önceki gözlemsel verilerle uyumludur. Özellikle proteazom inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını bozarak mikrovasküler inflamasyonu tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. HMA (hipometilleyici ajanlar; azasitidin ve decitabin) grubunda ise cilt lezyonları ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu ajanların daha sınırlı immün modülasyon potansiyeli ve hedefe yönelik etkileri, deri lezyonları gelişim riskini azaltıyor olabilir (71).

Bu sonuçlar, farklı tedavi ajanlarının dermatolojik komplikasyon riskleri açısından özgün profillere sahip olduğunu göstermekte; bu da hasta izleminde dermatolojik yan etkiler yönünden dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır.



6. KISITLIKLARIMIZ

Çalışmamızın güçlü yönleri bulunmakla beraber, bazı sınırlılıklar bulguların genellenebilirlik ve derinlik açısından kısıtlayıcı olabilecek özelliktedir. Öncelikle, retrospektif çalışma olması, verilerin geçmişe dönük hasta dosyalarından elde edilmesi sebebiyle bazı bilgilerin eksik, yorumlara açık ya da standart dışı kaydedilmiş olma olasılığını beraberinde getirmiştir. Özellikle cilt lezyonlarının klinik seyri, ortaya çıkış zamanı, iyileşme süresi gibi zamana bağlı değişkenler, mevcut kayıt sisteminin yapısı nedeniyle sınırlı şekilde analiz edilebilmiştir.

Bir diğer kısıtlılık, dermatolojik muayene ve tanı sürecindeki değerlendirilmelerin farklı hekimler tarafından yapılmış olmasıdır. Bu durum, lezyonların sınıflandırılması ve ön tanılarının konması sürecinde yorum farklılıklarına yol açmış olabilir. Cilt lezyonları değerlendirilirken standardize edilmiş bir dermatolojik puanlama sistemi kullanılmaması, lezyonların şiddetini ya da ciddiyet düzeyini matematiksel olarak ifade etmeyi zorlaştırmıştır. Ayrıca, histopatolojik doğrulamanın yalnızca seçili vakalarla sınırlı kalması, tüm lezyonlar için biyopsi yapılmaması olması klinik ve histopatolojik uyumu değerlendirme açısından bazı sınırlamalar doğurmuştur.

Çalışma, sadece bir merkeze ait hasta grubunda yapıldığından, bulguların farklı merkezlerdeki hasta popülasyonlarına veya coğrafi farklılıklara göre çeşitlilik gösterip göstermeyeceği net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca, tedavide kullanılan sistemik kemoterapi ve hedefe yönelik ajanların her biri ayrı ayrı cilt lezyonu oluşturma potansiyeline sahipken, çok ajanlı tedavi rejimleri nedeniyle bu tedavilerin dermatolojik etkileri arasında nedensel bir ilişki kurmak güçleşmiştir.

Son olarak, çalışmada lezyonların hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, kaşıntı, ağrı, kozmetik rahatsızlık ya da psikolojik sonuçlar gibi subjektif deneyimler değerlendirilmemiştir. Oysaki, bu gibi veriler hem hasta memnuniyetini hem de tedaviye uyumu doğrudan etkileyebilecek unsurlar arasında yer almaktadır.

Tüm bu sebeplerle, çalışmanın sonuçları alandaki bilgileri destekler özellikte olmakla birlikte, daha büyük örneklem gruplarıyla, prospektif olarak planlanacak, çok merkezli ve standart tanı protokolleriyle desteklenmiş yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇ

Bu çalışma, hematolojik malignite tanısı ile takipli 241 hastada oluşan dermatolojik lezyonların türlerini, görülme sıklığını ve klinik önemini kapsamlı şekilde ele almıştır. Elde edilen veriler, incelenen hasta grubunda dermatolojik lezyonların oldukça yaygın görülmelerinin yanı sıra hastalık alt tipleriyle ilişkili belirgin farklılıkların da olduğunu göstermiştir. %24,1 ile en fazla görülen malignite grubu AML olup, bunu sırasıyla MM (%18,3) ve NHL (%17,4) izlemiştir. Cilt bulguları içinde öne çıkanlar dermatit (%14,9), ilaç reaksiyonları (%14,5) ve mantar enfeksiyonları (%13,3) olurken, lezyonların büyük kısmının aktif kemoterapi tedavisi döneminde ortaya çıktığı (%81,7) görülmüştür. Bu veriler, tedavi sırasında meydana gelen kutanöz reaksiyonların ne kadar sık olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada AML grubunda dermatolojik bulguların daha sık ve çeşitlilikle olmakla beraber, MM grubunda hastalığa özgü olmayan lezyonlar (büllöz ve akneiform döküntüler gibi), NHL grubunda ise ürtiker daha sık gözlenmiştir. Bazı cilt bulgularının hematolojik hastalık alt türlerine göre farklı sıklıkta görülmüş olması tanısal ipucu açısından yol gösterici olabilmektedir. Bu çalışmada tanı amaçlı yapılan biyopsilerde öne çıkan tanılar (%40'ından fazlasında) ilaç ilişkili reaksiyon ve vaskülit olup; bu durum sistemik tedavilerin neden olduğu kutanöz komplikasyonların histopatolojik olarak da doğrulandığını göstermiştir.

Dikkat çeken bir diğer nokta ise tedavi süreci açısından, hastaların büyük kısmında (%98,8'i) sistemik kemoterapi kesilmeden lokal ve destekleyici tedavilerle müdahale edilebilmiş olmasıdır. Bu da ortaya çıkan dermatolojik komplikasyonların sıklıkla yönetilebilir düzeyde olduğunu ve sistemik tedavi sürekliliğini aksatmadığını göstermektedir. Destek tedavi için en sık tercih edilen ajanlar antihistaminikler (%51), sistemik antibakteriyel ajanlar (%29,5) ve kortikosteroidler (%22 lokal, %17 sistemik) olmuştur. Ayrıca bir olgunun tanı anında yalnızca cilt lezyonları ile başvurmuş olması, dermatolojik bulguların erken tanı sürecinde de önemli bir klinik ipucu olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, hematolojik maligniteli hastalarda görülen dermatolojik lezyonlar sadece semptomatik değil; tanısal, prognostik ve tedaviye yön verici nitelikte klinik öneme sahiptir. Bu sebeple dermatolojik takiplerin tedavi süreci ile birleştirilmesi ve multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi, hasta yönetimini kolaylaşmasına ve komplikasyonların azaltılmasına önemli derecede fayda verecektir.

8. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. (2020). *Cancer facts & figures 2020*. American Cancer Society.
2. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
3. Brown, P. A., et al. (2020). Guidelines insights: Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(5), 574–608.
4. Döhner, H., et al. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations. *Blood*, 129(4), 424–447.
5. Howard, S. C., Jones, D. P., & Pui, C.-H. (2011). The tumor lysis syndrome. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1844–1854.
6. Sanz, M. A., et al. (2019). Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from ELN. *Blood*, 133(15), 1630–1643.
7. WHO. (2016). *Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4th ed.).
8. American Cancer Society. (2020). *Cancer Facts & Figures 2020*. American Cancer Society.
9. Hallek, M. (2019). Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*, 94(11), 1266–1287.
10. Burger, J. A., & O'Brien, S. (2018). Evolution of CLL treatment—from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(8), 510–527.
11. Cheson, B. D., et al. (2016). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol*, 34(27), 3059–3068.
12. Ansell, S. M. (2018). Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 93(11), 1574–1583.
13. Siegel, R. L., et al. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70(1), 7–30.
14. Swerdlow, S. H., et al. (2016). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed.). IARC Press.
15. Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2020). Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), 1737–1752.

16. Kumar, S. K., et al. (2017). Multiple myeloma, NCCN guidelines. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 15(2), 230-269.
17. Palumbo, A., et al. (2015). Revised ISS for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869.
18. Cazzola, M. (2020). Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*, 383(14), 1358–1374
19. Zeidan, A. M., & Gore, S. D. (2020). Myelodysplastic syndromes: Management and treatment algorithms. *Blood Reviews*, 44, 100675.
20. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.
21. Moreau, P., Attal, M., Facon, T. (2019). Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, 133(7), 660-675.
22. Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2020). Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, 95(6), 691–709.
23. Rumi, E., & Cazzola, M. (2017). Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 129(6), 680–692.
24. Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(12), 1599–1613.
25. Tefferi, A., & Pardanani, A. (2019). Myelofibrosis: a contemporary review. *Journal of Clinical Oncology*, 38(8), 1019–1031.
26. Bologna, J., Schaffer, J. V., & Cerroni, L. (2021). *Dermatology* (4th ed.). Elsevier.
27. Abbas, A. K., & Kumar, V. (2020). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier.
28. Habif, T. P. (2016). *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy* (6th ed.). Elsevier.
29. James, W. D., Berger, T. G., & Elston, D. M. (2015). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* (12th ed.). Elsevier.
30. Cerroni L, et al. Cutaneous involvement in leukemia. *Am J Dermatopathol*. 2002.
31. Vassileva S, et al. Leukemia cutis. *Clin Dermatol*. 2000.
32. Valent P, et al. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006.

33. Willemze R, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005.
34. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features. *Semin Hematol*. 1995.
35. Lee LA, et al. Cutaneous vasculitis in patients with hematologic malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 1988.
36. Cho-Vega, J. H., Medeiros, L. J., Prieto, V. G., & Vega, F. (2008). Leukemia cutis. *American Journal of Clinical Pathology*, 129(1), 130–142.
37. Wagner, G., Fenchel, K., Back, W., Schulz, A., Sachse, M. M. (2012). Leukemia cutis – epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(1), 27–36.
38. Valent, P., Akin, C., Metcalfe, D. D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 129(11), 1420–1427.
39. Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., et al. (2016). The 2016 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 127(20), 2087–2099.
40. Woollons, A., & Black, M. M. (2001). Systemic amyloidosis: cutaneous presentation and diagnostic clues. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(6), 905–914.
41. Marzano, A. V., Vezzoli, P., & Berti, E. (2010). Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 145(5), 539–553.
42. Elder, D. E., Elenitsas, R., Johnson, B. L., & Murphy, G. F. (2014). *Lever's Histopathology of the Skin* (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
43. Bolognia, J. L., Schaffer, J. V., & Cerroni, L. (2017). *Dermatology* (4th ed.). Elsevier.
44. Habif, T. P. (2015). *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy* (6th ed.). Elsevier.
45. James, W. D., Berger, T. G., & Elston, D. M. (2015). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* (12th ed.). Elsevier.
46. Weedon, D. (2010). *Skin Pathology* (3rd ed.). Churchill Livingstone.
47. Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A. L., et al. (2019). *Fitzpatrick's Dermatology* (9th ed.). McGraw-Hill Education.
48. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., & Burgdorf, W. H. C. (2000). *Dermatology* (2nd ed.). Springer.
49. Sontheimer, R. D. (1994). Cutaneous features of internal malignancy. *Clinics in Dermatology*, 12(2), 129–135.

50. Cerroni, L. (2014). *Skin Lymphoma: The Illustrated Guide* (4th ed.). Wiley-Blackwell.
51. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018.
52. Velez NF, Howard MS. Cutaneous manifestations of systemic hematologic malignancies. *Dermatol Clin*. 2008;26(1):109–125.
53. Cowen EW, Nguyen JC. Cutaneous manifestations of hematologic diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):57–63.
54. Zhang, Y., Li, T., & Huang, Y. (2020). Cutaneous manifestations in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. **Journal of Dermatological Science**, 98(3), 211–217.
55. Garcia, M., & Morales, L. (2021). Incidence and characteristics of skin involvement in hematological malignancies: A multicenter observational study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 85(4), 874–882.
56. Chen, H. Y., Lin, Y. T., Wu, W. C., & Su, L. H. (2019). Dermatologic adverse events in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemotherapy: a prospective study. *International Journal of Dermatology*, 58(11), 1298–1304. <https://doi.org/10.1111/ijd.14589>
57. Huang, M., Wu, J., & Cheng, L. (2020). Drug-induced cutaneous reactions in hematologic malignancies: an observational cohort. *Supportive Care in Cancer*, 28(12), 5851–5858.
58. Lee, K. S., & Yoon, J. H. (2021). Dermatologic manifestations in hospitalized patients with hematologic cancer: clinical features and outcomes. *Annals of Dermatology*, 33(5), 421–428.
59. Lee, J. Y., Park, S. H., & Kim, H. J. (2022). Opportunistic fungal infections in patients with acute myeloid leukemia: clinical presentation and outcomes. *Mycoses*, 65(3), 299–307.
60. Wang, Y., Chen, C., & Zhao, L. (2023). Cutaneous adverse effects of novel therapies in multiple myeloma: a prospective observational study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(6), 1761–1768.
61. Patel, R. V., & Freedman, M. S. (2021). Cutaneous manifestations in non-Hodgkin lymphoma: clinical spectrum and treatment implications. *Dermatologic Therapy*, 34(3), e14989.
62. Patel, M., & Rosen, A. C. (2020). Diagnostic yield of skin biopsies in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 45(7), 842–848.

- 63.** Jenei, A., & Tzankov, A. (2025). Diagnostic approach to leukemia cutis: A differential diagnostic step-by-step algorithm. *American Journal of Clinical Pathology*, 163(3), 395–407.
- 64.** Souza, P. K., Amorim, R. O., & Sousa, L. S. (2023). Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part I: secondary specific skin lesions. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 98(4), 321–330.
- 65.** Rosenblum, H., Kaplan, M., & Shapiro, J. (2023). Cutaneous adverse effects of hematologic cancer therapy: a multicenter observational cohort. *Journal of Supportive Oncology*,
- 66.** Wang, T. Y., Lee, H. C., & Chou, W. C. (2022). Dermatologic toxicity associated with chemotherapeutic agents in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancers*, 14(9),
- 67.** Yoon, J. H., Kim, S. Y., & Cho, Y. H. (2021). Urticarial eruptions in patients with lymphoma: an observational cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(6), 1525–1533.
- 68.** Martens, A., & De Wever, O. (2020). Paraneoplastic urticaria in Hodgkin's lymphoma: a retrospective review of early cutaneous clues. *International Journal of Dermatology*, 59(12), 1457–1462.
- 69.** Nadeem, O., Tai, Y. T., & Anderson, K. C. (2020). Immunotherapeutic and targeted approaches in multiple myeloma. *ImmunoTargets and therapy*, 201-215.
- 70.** Andreescu, M. (2023). Recent advances in serum biomarkers for cardiological risk stratification and insight into the cardiac management of the patients with hematological malignancies treated with targeted therapy. *Cureus*, 15(11).
- 71.** Kalinkova, L., Sevcikova, A., Stevurkova, V., Fridrichova, I., & Ciernikova, S. (2022). Targeting DNA methylation in leukemia, myelodysplastic syndrome, and lymphoma: a potential diagnostic, prognostic, and therapeutic tool. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 633.