



doi • 10.5578/tt.68034
Tuberk Toraks 2019;67(1):77-82
Geliş Tarihi/Received: 13.02.2019 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 18.03.2019

OLGU SUNUMU
CASE REPORT

KOAH ve Non-Hodgkin Lenfomalı bir olguda yeni başlangıçlı nefes darlığı; Non-Hodgkin Lenfoma ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar nedeniyle

Şeyda Nur ÇÖVÜT¹
Banu GÜLBAY¹
Cabir YÜKSEL²

- ¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
¹ Department of Chest Diseases, Cebeci Hospital, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
² Department of Chest Diseases, İbni Sina Hospital, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Makale Atfı: Çövüt ŞN, Gülbay B, Yüksel C. KOAH ve Non-Hodgkin Lenfomalı bir olguda yeni başlangıçlı nefes darlığı; Non-Hodgkin Lenfoma ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar nedeniyle. Tuberk Toraks 2019;67(1):77-82.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Banu GÜLBAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Cebeci Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: banu.gulbay@gmail.com

©Telif Hakkı 2019 Tüberküloz ve Toraks. Makale metnine www.tuberktoraks.org web adresinden ulaşılabilir.

ÖZET

KOAH ve Non-Hodgkin Lenfomalı bir olguda yeni başlangıçlı nefes darlığı; Non-Hodgkin Lenfoma ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar nedeniyle

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) lenf nodları ya da ektranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücre progenitörlerinin klonal proliferatif hastalığıdır. NHL ile ilişkili çeşitli pulmoner komplikasyonlar bulunmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve NHL tanılarıyla takip edilen hastamızda gelişen lenfomaya ait mortalite ve morbiditesi yüksek olan iki pulmoner komplikasyonu tartışmak ve önemini vurgulama istedik. Yetmiş bir yaşında erkek hasta acil servise ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Hastada 18 yıldır KOAH nedeniyle bronkodilatör kullanımı ve 8 yıl önce de NHL nedeniyle kemoterapi ve lokal radyoterapi alma öyküsü mevcuttu. Pulmoner tromboemboli (PTE) açısından klinik olarak düşük-orta riskli grup olarak değerlendirilmiştir. Pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekilerek PTE tanısı konmuştur. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi altında artan nefes darlığı nedeniyle başvurduğu acil serviste çekilen akciğer grafisinde tek taraflı submasif plevral sıvı saptanmıştır. Torasentezle örneklenen plevra sıvısında trigliserid düzeyi > 110 mg/dL izlenerek şilotoraks tanısı konmuştur. Pleuroken takılıp diyeti düzenlenen ve nüks NHL nedeniyle tek kür kemoterapi verilen hastanın genel durumunda kötüleşme izlenmiş ve hasta kaybedilmiştir. Hematolojik onkolojilerde tromboz insidansı %2 ila %58 arasında değişmektedir. PTE hematolojik onkolojilerde ani başlayan nefes darlığı durumunda mutlaka düşünülmesi gereken bir komplikasyondur. Etkin PTE tedavisi altında artan nefes darlığı ikincil bir olay olarak değerlendirilmiş ve özellikle lenfomada bir diğer pulmoner komplikasyon olan şilotoraks saptanmıştır. Lenfoma tanılı hastamız, lenfoma ile ilişkili pulmoner komplikasyonları nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Şilotoraks; non-Hodgkin lenfoma



SUMMARY

The pulmonary complications related lymphoma in the patient with COPD and Non-Hodgkin Lymphoma

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a clonal proliferative disease of B or T cell progenitors originating from lymph nodes or extranodal lymphatic tissue. There are several pulmonary complications associated with NHL. We aimed to discuss two pulmonary complications with high morbidity and mortality associated with lymphoma in our patient followed up with COPD and NHL. Seventy one years old male patient was admitted to the emergency department with sudden onset of dyspnea and chest pain. He had a history of bronchodilator use for COPD for 18 years and chemotherapy and local radiotherapy because of NHL 8 years ago. In terms of pulmonary thromboembolism (PTE), it was evaluated as clinically low-medium risk group. Pulmonary CT angiography was performed to diagnose PTE. Unilateral subcutaneous pleural fluid was detected in the chest radiography performed in the emergency room where he was admitted to the hospital due to increased dyspnea under low molecular weight heparin (LMWH) treatment. Triglyceride level > 110 mg/dL was observed in pleural fluid sampled by thoracentesis and diagnosed as chylothorax. He was followed by a pleuroken stool diet and received only one course of chemotherapy because of relapse NHL. Her general condition deteriorated and the patient died. The incidence of thrombosis in hematological oncology varies between 2% and 58%. PTE is a complication that must be considered in case of sudden onset of shortness of breath in hematologic oncologies. Increased shortness of breath under effective PTE treatment was considered as a secondary event and chylothorax, another pulmonary complication, was detected especially in lymphoma. Our patient with lymphoma was presented because of pulmonary complications associated with lymphoma.

Key words: Chylothorax; lymphoma; non-Hodgkin

OLGU

Yetmiş bir yaşında erkek hasta Acil Servise ani başlayan nefes darlığı şikayetiyle başvurdu. Eşlik eden göğüs ağrısı yakınması da mevcuttu. Öksürük, balgam, hemoptizi yakınmaları bulunmuyordu.

Öyküsünde 40 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttu. Hasta 18 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) nedeniyle tedavi almakta idi. Klinik takiplerinde 8 yıl önce saptanan inguinal bölgede şişlik nedeniyle non-Hodgkin lenfoma (NHL) -foliküler lenfoma (FL) tanısı konarak hematoloji bölümünde kemoterapi (KT) ve lokal radyoterapi (RT) tedavisi verilmişti. Dört ay önce rutin hematoloji takipleri sırasında nüks FL tanısı konmuş, ancak semptomsuz olması nedeniyle hasta tedavisiz izleme alınmıştı. Hastanın ayrıca 17 yıl önce 6 ay süreyle tedavi aldığı idiyopatik pulmoner tromboemboli (PTE) öyküsü mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 100/60 mmHg, oda havasında parmak ucu oksijen saturasyonu (SpO₂) %86, ateşi 36.7°C idi. Solunum sistemi muayenesinde göğüs ön-arka çapı artmış ve akciğer sesleri derinden geliyordu. Bilateral pretibial ödemi ve sağ inguinal bölgede şişlik dışında sistemik muayenesinde ek patoloji saptanmadı.

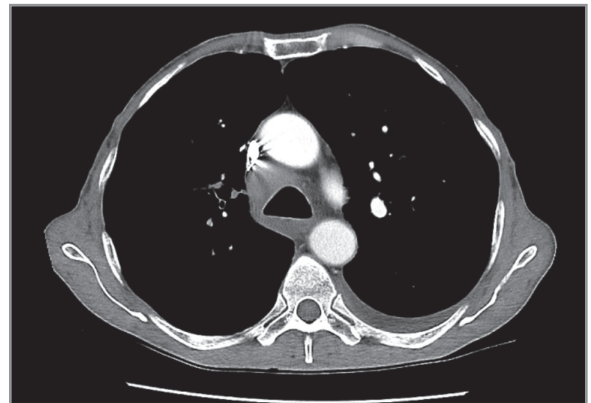
Laboratuvar tetkiklerinde hastanın oksijensiz arter kan gazı analizinde; pH: 7.48, PaCO₂: 42.2 mmHg, PaO₂: 45.8 mmHg, SaO₂: %82.4 olarak izlendi. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde bilateral diyaframlarda düzleşme akciğer parankiminde saydamlık artışı, kardiyotorasik oranda azalma, interkostal mesa-

fedede artış görüldü. Hastanın D-dimer düzeyi; 1116 ng/mL idi. Pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografide sağ pulmoner arterin üst lobe ve segmental dallarında akut tromboemboli saptanması üzerine kliniğimize yatırıldı (Resim 1). Hemodinamisi stabil seyreden hastanın BNP düzeyi 178 pg/mL olarak bulundu. Hastanın ekokardiyografisinde kardiyak yüklenme bulgusu saptanmadı.

PTE tanısıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi başlandı.

Alt ekstremitelerde venöz Dopplerde bir kısmı nekrotik bilateral inguinal lenfoadenopatiler, venöz yetmezlik bulguları, cilt altı dokuda ödem saptandı.

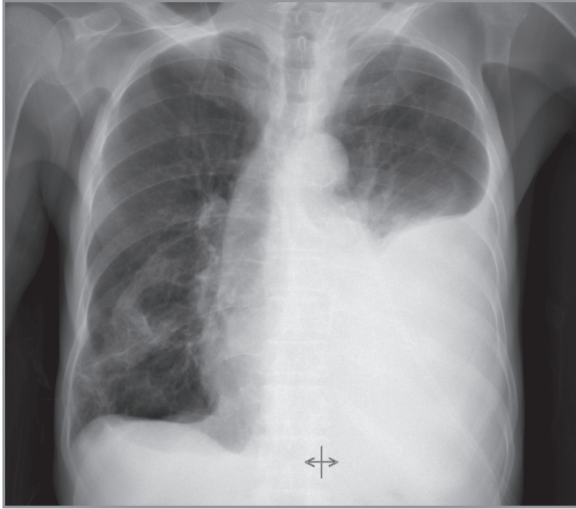
Yatışı sırasında kontrast nefropatisi de gelişen hastanın takiplerinde hidrasyonla kreatinin değerleri normale döndü. Yatışı süresince 2 L/dakika nazal oksijen



Resim 1. Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografide sağ pulmoner arterin üst lobe ve segmental dallarında akut tromboemboli.

ile takip edildi. Hasta için uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve bemiparin sodyum 7500 IU 1 x 1 raporu çıkarılarak taburcu edildi.

Hasta taburculuğundan üç gün sonra nefes darlığında artış olması üzerine acil servise başvurdu. Muayenesinde sol akciğer bazalinde perküsyon ile matite saptandı, aynı alanlarda solunum sesi alınamadı. Rutin kan tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP) 27.2 mg/L, diğer değerleri normal idi. Acil Serviste çekilen PA akciğer grafisinde sol hemitoraksta submasif plevral sıvı izlendi (Resim 2). Göğüs cerrahisi tarafından değerlendirilen hastaya sol hemitoraks posterolateralden diagnostik torasentez yapıldı ve 1200 cc süt renginde plevral sıvı drene edildi (Resim 3). Plevra sıvısı trigliserid (TG) düzeyi 1372 mg/dL



Resim 2. Pasteroanterior (PA) akciğer grafisinde sol hemitoraksta submasif plevral sıvı.



Resim 3. Torasentezle alınan süt renginde plevral sıvı.

olarak saptandı ve şilotoraks tanısı kondu. Ardından pleurokan kateter takıldı. Plevral sıvısının hem mikrobiyolojik incelemesinde üreme olmadı hem de sitolojik değerlendirmesinde malignite bulgusu saptanmadı. Şilotoraks tanısı ile hasta servise alındı. Hastanın oral alımı stoplanarak total parenteral nütrisyon (TPN) başlandı. Hasta günlük çekilen PA akciğer grafisiyle göğüs cerrahisi ile birlikte takip edildi.

Klinikte yatışı sırasında idrar yapamama şikayeti üzerine, hastaya idrar sondası takıldı ve pelvik bilgisayarlı tomografi çekildi. Tomografide paraaortik ve pelvik yaygın lenfadenopatiler ile bilateral hidronefroz saptandı.

Hematolojiye konsülte edilen hastaya nüks FL nedeniyle bendamustin 70 mg/m² (total 100 mg) verildi. Birinci kür KT sonrası ateşi olan hastaya üç hafta piperasilin-tazobaktam tedavisi 4 x 4.5 mg/gün dozunda verildi. Tedavi kesildikten 6 gün sonra tekrar ateşi olan hastanın CRP artışı da oldu. Plevra sıvısı, kan ve idrar kültürleri gönderildi. Şilotoraks nedeniyle iki aydır TPN alan hastanın gönderilen iki kan kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu. Antifungal tedavi başlandı. Hematoloji ikinci kür için performansını düşük buldu.

İki buçuk aylık yatışının sonunda, nefes darlığında artış, ateş, genel durumunda bozulma sonunda hasta eksitus oldu.

TARTIŞMA

KOAH tanısıyla takipli olgumuz, yaklaşık 8 yıl önce FL tanısı ile KT ve lokal RT almıştır. Nefes darlığı nedeniyle Acil Servise ilk başvurusunda lenfoma ile ilişkili pulmoner komplikasyonlardan olan PTE saptanmıştır. Lenfoma tanısı olduğu için DMAH ile taburcu edilen ve uzun süreli oksijen tedavisi raporu düzenlenen hastanın taburculuk sonrası 3. günde istirahatte de belirgin nefes darlığı şikayeti olmuştur. Bu kez ise lenfoma ile ilişkili gelişen bir diğer pulmoner komplikasyon olan şilotoraks saptanmıştır.

Olgumuzun ilk başvurusunda ani başlayan nefes darlığı şikayeti olmuştur. PTE'de görülen dispne, göğüs ağrısı, takipne, taşikardi gibi semptomlar yalnızca bu hastalığa özgü olmamakla birlikte, bilinen bir malignite tanısı olan ve ani nefes darlığıyla başvuran PA akciğer grafisinde de bir özellik saptanmayan hastalarda PTE mutlaka akla gelmelidir. Malignite ve daha önce geçirilmiş PTE öyküsü, olgumuzda PTE klinik olasılığında belirleyici olmuşlardır. Hasta tanı anında acil serviste normotansif seyretmiştir, ekokardiyografide

sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmamıştır. Olgumuzun basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddeti (sPESI) [Kanser öyküsü, kronik akciğer hastalığı öyküsü, SaO₂ < %90] 3 (≥1) olarak bulunmuş ve hastanın 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğu ve erken mortalite riskine göre de orta düşük riskli grupta yer aldığı görülmüştür (1). Nonmasif PTE olarak değerlendirilen ve malignite tanısı olan hastaya hızla antikoagülan tedavi başlanmıştır. Malignite tanısı nedeniyle taburculuğunda DMAH verilmiştir. DMAH (enoksaparin, dalteparin veya tinzaparin), kanser hastalarında akut venöz tromboempoli (VTE)'nin ilk tedavisi için hem unfraksiyone heparin (UFH)'e hem de fondaparinuxa tercih edilmektedir (2).

PTE, vücudun herhangi bir yerinden köken alan trombus ile pulmoner arter veya dallarının obstrükte olmasıdır. Malignite tanısı olan hastaların yaklaşık %4-20'sinde VTE görülürken aynı oran, semptomatik VTE içinse %10'lar civarındadır (3). Maligniteli olgularda VTE gelişme riski malignitesi olmayanlara kıyasla 4-8 kat daha sıktır. VTE riskini; tümörün tipi, yeri, evresi ve süresi, hastaların komorbiditeleri ve belirli kanserlerin tedavisi etkilemektedir (4). Lenfomalar, akut lösemiler ile multipl miyeloma gibi hematolojik onkolojilerde gerek hastalık fizyopatolojisi gerekse de tedavi ajanlarına bağlı olarak yüksek sıklıkta VTE saptanmaktadır (5).

NHL lenf nodları ya da ektranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücre progenitörlerinin, nadiren natural killer hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (6). FL, ikinci sıklıkta görülen bir NHL alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 7/100.000 oranında saptanmaktadır (7). Genel olarak FL çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir bu nedenle de hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı almaktadırlar.

Malignitede tromboemboli riskinin artış nedenleri dört ana başlıkta toplanabilir:

1. Tümöre bağlı faktörler: Tümör hücreleri trombin oluşumunu indükleyen prokoagülan aktiviteyi arttırabilirken ayrıca, hastanın kanserli olmayan dokuları da tümöre yanıt olarak prokoagülan aktiviteyi arttırabilmektedir.
2. Anatomik faktörler: Bazı tümörler, büyük damarları dışarıdan sıkıştırarak veya infiltrate ederek VTE riskini arttırır (8,9).

3. Hastaya spesifik faktörler: VTE riski, geçirilmiş VTE, ileri yaş, hareketsizlik, obezite ve kalıtsal trombofilili olan hastalarda artmaktadır (10).
4. Tedaviye spesifik faktörler: Hormonal tedaviler gibi bazı kemoterapi ajanları ile büyük intraabdominal veya pelvik prosedürler gibi yüksek riskli ameliyatlar VTE riskini arttırmaktadır.

Olgumuzda ikinci kez acil servise nefes darlığı nedeniyle başvurduğunda sol akciğerde görülen tek taraflı submasif pleural sıvı mevcuttu. Diagnostik torasentez yapılan hastanın pleural sıvısının süt rengi görünümde olması ve hastanın lenfoma tanısının bulunması şilotoraks açısından şüpheli oluşturmuştur ve pleural sıvıda trigliserid (TG) düzeyi de rutin torasentez tetkiklerine ek olarak gönderilmiştir.

Şilotoraks, pleural alanda lenfatik sıvının (şilöz sıvı) birikmesidir. Duktus torasikusun ve lenfatik dallarının akışının herhangi bir şekilde bozulması veya disfonksiyonu nedeniyle oluşmaktadır. En sık semptom, intrapleural boşlukta sıvı birikimi ile oluşan nefes darlığıdır, tedavisiz olgularda lenfatik sıvı kaybına bağlı nütresyonel yetmezlik, sıvı elektrolit dengesizliği, yorgunluk ve kilo kaybı gelişebilir. Olgumuzda olduğu gibi torasentez ile elde edilen pleural sıvı TG düzeyinin 110 mg/dL üzerinde olması şilotoraks tanısı için önemli bir kriterdir (11). Tedavi edilmediğinde şilotoraksın morbiditesi ve mortalitesi yüksektir.

Şilotorakslı hastaların çoğunluğu, pleural sıvının mekanik etkilerinden kaynaklanan dispne ile başvurmaktadır. Göğsünde ağırlık hissi, yorgunluk ve kilo kaybı ile de başvurabilirler. Ateş ve göğüs ağrısı nadirdir çünkü şilöz sıvı inflamasyon yanıtı oluşturmamaktadır. Üstelik şilöz sıvı, içerisindeki immünooglobulinlerin bakteriyostatik etkisine bağlı olarak nadiren infekte olmaktadır (12). Nedenleri travmatik ve nontravmatik olarak ikiye ayrılmaktadır. Toraks cerrahisi travmatik şilotoraksın başlıca nedeni iken, malignite tipik olarak nontravmatik şilotoraksın en sık nedenidir. Nontravmatik şilotoraks, malignite kaynaklı olan ve malignite kaynaklı olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır. Lenfomalar malignite kaynaklı şilotoraks nedenlerinin en başında gelmektedir ve gerçekten de şilotoraks olgularının %11 ila %37'sinde olgumuzda olduğu gibi lenfoma tanısı bulunmaktadır (13).

Şilotorakslı hastaların yaklaşık %78'inde daha çok sağ hemitoraksta (%67 oranında) olmak üzere tek taraflı pleural sıvı görülmektedir. Beşinci torasik vertebranın altında torakal kanal yaralanması veya tikanıklığı sağ

hemitoraksta plevral sıvı ile, bu seviyenin üzerindeki hasar genellikle sol hemitoraksta plevral sıvı ile sonuçlanır. Bununla birlikte bilateral plevral sıvı da oluşturabilmektedir.

Risk faktörü olan bir hastada akciğer grafisinde plevral sıvı görülmesi durumunda şilotoraks şüphesi olmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi torasentez sıvısında veya göğüs tüpü ile drene edilen sıvıda süt rengi görünüm olması, ayrıca sıvının persistan veya tekrarlayan olması durumu da şilotoraks şüphesi uyandırmalıdır. Süt rengi sıvı şilotoraksa spesifik değildir, ampiyemde de görülebilir. Ayrıca plevral sıvı, hasta yetersiz beslendiğinde, uzun süre aç kaldığında veya düşük yağlı diyet yaptığında süt rengine olmayabilir.

Şilotorakstan şüphelenilen hastalardaki başlangıç tanısı pleval sıvı analizidir. Torasentez için istenen tüm testlere ek olarak şilotoraks şüphesi olan olgularda TG ve kolesterol düzeyi de istenmelidir. Şilöz sıvıda hücre sayımında lenfosit baskınlığı mevcuttur (14). Elektrolit ve protein içeriği plazmaninkine benzer içeriktedir. Genellikle laktat denidrogenaz (LDH) düzeyi düşüktür. Malignite kaynaklı şilotorakslarda ise LDH düzeyi yüksek beklenmektedir (15).

Plevral sıvı TG düzeyinin 110 mg/dL üzerinde olması ve plevral sıvı hücre sayımında lenfositlerin %70 ve üzerinde baskın görülmesi bilinen risk faktörü olan bir hastada şilotoraks tanısı için güçlü destek sağlamaktadır. Lipoprotein elektroforezi ile tanı doğrulanabilir. TG düzeyinin 50 mg/dL altında olması şilotoraks olmadığı ve şilotoraks tanısı için başka bir teste ihtiyaç olmadığı konusunda güçlü ipuçlarıdır. TG düzeyi 50 mg/dL ile 110 mg/dL olan hastalarda şilotoraks tanısı dışlanamaz ve protein elektroforezi gerekir.

Şilotorakslı hastalar için evrensel olarak benimsenen bir yönetim algoritması yoktur. Biriken sıvının miktarı, neden olduğu semptomlar ve alta yatan nedene göre yönetimi farklılık gösterir. Drenajı günde 1000 cc altında olursa düşük hacimli, 1000 cc üzerinde olursa yüksek hacimli sızıntıya sahip şilotoraks olarak adlandırılır. Acil cerrahiye ihtiyacı olmayan hastalar, düşük hacimli sızıntıları olan veya konservatif tedaviye önemli ölçüde yanıt veren yüksek hacimli sızıntıları olan postoperatif hastalardır. Bu hastalarda şilotoraksın cerrahi olmayan olgularında yapılanlara benzer bir yönetim stratejisi uygundur. Acil müdahale gerektirmeyenler için; çoğunda alta yatan hastalığın tedavisi yapılmalı, diyet değişiklikleri ve semptom kontrolü için pleval drenaj yapılmalıdır (16). Plevral drenaj

semptom kontrolü için göğüs tüpü veya kalıcı kateter yardımıyla sağlanmalıdır. Diyetle ise az yağlı ve yüksek proteinli besinler tercih edilmelidir. Bu strateji birçok hastada şilöz sıvının birikme oranını azaltır ve bazı olgularda cerrahi gerekmeden kendiliğinden iyileşmesine olanak tanır. Bu konservatif önlemleri almayanlarda torasik kanalın cerrahi onarımı düşünülürken, torakal kanal embolizasyonu cerrahiye uygun olmayanlarda uygun olabilir.

Bizim olgumuz yüksek hacimli sızıntıya sahip acil cerrahi gerektirmeyen şilotoraks olarak değerlendirildi. Semptom kontrolü için pleuroken takılarak, diyeti düzenlenmiştir. Ancak konservatif tedavilerle sıvı drenajı azaltılamamıştır.

Sonuç olarak lenfoma tanılı hastalarda pulmoner tromboemboli ve şilotoraks iki önemli pulmoner komplikasyondur. Her iki komplikasyon tanısı için kuşkanmalı ve taniya ulaştıracak olan tetkikler istenmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar.

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar.

Veri sağlama: Tüm yazarlar.

Yazım: Tüm yazarlar.

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar.

Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği. *Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu*, 2015.
2. Van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Lensing AW, et al. *Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. Thromb Haemost 2009;101:762-9.*
3. Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin JH, Guillin MC. *Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. J Pediatr 1986;108:698-701.*
4. Carlsson H, Stockelberg D, Tengborn L, Braide I, Carneskog J, Kutti J. *Effects of Erwinia-asparaginase on the coagulation system. Eur J Haematol 1995;55:289-93.*
5. Demir AM, Öngen HG, Tural D. *Kanserle İlişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 2016.



6. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol* 2015;2:e481-91.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
8. Ramot Y, Nyska A, Spectre G. Drug-induced thrombosis: an update. *Drug Saf* 2013;36:585-603.
9. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
10. Carlsson H, Stockelberg D, Tengborn L, Braide J, Carneskog J, Kutti J. Effects of Erwinia-asparaginase on the coagulation system. *Eur J Haematol* 1995;55:289-93.
11. Gomes AO, Ribiero S, Neves J, Mendonça T. Uncommon aetiologies of chylothoraks: superior vena cava syndrome and thoracic aortic aneurysm. *Clin Respir J* 2015;9:185-8.
12. Prakash UBS. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir Mon* 2002;7:249.
13. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC 3rd, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:867-70.
14. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:743-50.
15. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 2009;84:129-33.
16. Densupsoontorn NS, Jirapinyo P, Wongarn R, Thamonsiri N, Nana A, Laohaprasitiporn D, et al. Management of chylothorax and chylopericardium in pediatric patients: experiences at Siriraj Hospital, Bangkok. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:182-7.