

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA DESTEK TEDAVİLER

Editör

Ahmet Kürşad GÜNEŞ

© Copyright 2019

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

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-605-258-557-3	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Hematolojik Hastalıklarda Destek Tedaviler	25465
Editör	Baskı ve Cilt
Ahmet Kürşad GÜNEŞ	Göktuğ Ofset
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin Dilmen	MED038000
	DOI
	10.37609/akya.1207

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

1	Hematolojik Hastalıklarda Beslenme	1
	<i>Cengiz KARACAER</i>	
2	Hematolojik Malignitelerde Antiemetik Tedavi	15
	<i>Yusuf ÜZÜM</i> <i>Uğur Bayram KORKMAZ</i>	
3	Hematolojik Hastalıklarda Ağrı Yönetimi	23
	<i>Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ</i>	
4	Hematolojik Hastalıklarda Aşılama	33
	<i>Esra ERDEM KIVRAK</i>	
5	Hematolojik Maligniteli Hastaların Yoğun Bakım Takibi	39
	<i>Kamil GÖNDEREN</i>	
6	Hematolojik Hastalıklarda Dermatolojik Tutulum Tanı ve Yönetimi.....	53
	<i>Elvan Endoğru RİŞVANOĞLU</i>	
7	Hematolojik Hastalıklarda Oftalmolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	81
	<i>Gamze UÇAN GÜNDÜZ</i>	
8	Hematolojik Hastalıklarda Ortopedik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	97
	<i>Murat ERGÜN</i>	
9	Hematolojik Hastalıklarda Psikiyatrik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	109
	<i>Oğuzhan KILINÇEL</i> <i>Gamze ERZİN</i>	
10	Hematolojik Hastalıklarda Ürolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	117
	<i>Murat KESKE</i> <i>Gökhan SÖNMEZ</i>	
11	Hematolojik Malignensilerde Nörolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	129
	<i>İrem İLGEZDİ</i>	
12	Hematolojik Malignitelerde Pulmoner Komplikasyonlar	155
	<i>Şirin YURTLU TEMEL</i>	

13	Hematolojik Hastalıklarda Endokrinolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	171
	<i>Ömercan TOPALOĞLU</i>	
14	Hematolojik Hastalıklarda Hepatolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	189
	<i>Berrin YALINBAŞ KAYA</i>	
15	Hematolojik Hastalıklarda Kardiyolojik Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	205
	<i>Perihan VARIM</i>	
16	Hematolojik Malignetelerde Obstetrik Komplikasyonların Yönetimi	213
	<i>Elif Ganime AYDENİZ</i>	
17	Antikoagülan Ajanlara Güncel Yaklaşım.....	223
	<i>Hatice TERZİ</i>	

Bölüm 1

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA BESLENME

Cengiz KARACAER¹

GİRİŞ

Kan, çeşitli yerlerde homeostazın korunmasında, kan ve bileşenlerinin normal işleyişi sağlamak için fizyolojik değişikliklere yanıtta rol oynar. Yeterli beslenme, kanla ilgili işlemlerin sonuçlarını önemli ölçüde etkiler ve sağlığı iyi ya da kötü yönde etkileyebilir. Kan hücrelerinin normal fonksiyonunu oluşumunu sağlamak için hücresel düzeyde vitamin, kalori ve minerallere ihtiyaç duyar. Eksikliği ya da fazlalığı kan fonksiyonunda azalma akut veya kronik durumlarla sonuçlanır. Kanın birçok işlevi, taşıma, düzenleme ve korumayı içerir. Oksijen ve besin maddelerini akciğerlerden ve gastrointestinal sistemden tüm vücut hücrelerine taşır. Karbondioksit, hücrelerden vücut organlarına kadar ısı ve metabolik atıkları yok etmekten sorumludur. Ek olarak endokrin kaynaklarından hormonları hedef hücrelere taşır. Tampon mekanizmaları kullanarak vücut sıvılarının pH'ını düzenler ve ayrıca vücudun sıcaklığının normalleşmesine neden olur. Protein ve iyonların etkisiyle ozmotik basınç uygulayarak hücrelerin su içeriğini korur. Kan pıhtılaşması ve immün yanıtlarla koruyucu işlevleri yerine getirir.

Bazı vitaminler ve mineraller normal kan oluşumu ve işlevi için vazgeçilmezdir. Bunlar demir, bakır, kalsiyum, kobalt, çinko ve A (retinol), C (askorbik asit), E (tokoferol), K (filokinon) ve B vitaminleri folatı, B2 (riboflavin), B6 (piridoksin)) ve B12 (siyanokobalamin) [1], [2], [3].

İnorganik elementler olarak, eser elementler temel olarak diyetten elde edilir. Demir ve kalsiyum gibi bazıları organlarda depolanabilir. Bağırsak bakterileri tarafından sentezlenen K vitamini hariç, vitaminlerin çoğu, diyet alımı yoluyla da elde edilir. Yeterli miktarda besin maddesi kan pıhtılaşmasını, hematopoezi ve immünolojik işlevi sağlar.

¹ Uz. Dr. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, karacaerc@yahoo.com

Enteral beslenme:

Enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre avantajları nakil alıcılarında kesin olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, TPN, doğrudan uygulama yolu ile ilişkili olan intravenöz kateter enfeksiyonları gibi çok sayıda komplikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca EN'nin bağırsakta mukoza ve bütünlüğüne katkıda bulunan trofik bir rolü olduğu gösterildi. Bazı araştırmacılar eneteral beslenmeyi birinci basamak olarak önermektedirler. Nazogastrik EN, sekonder intoleransı nedeniyle HSCT sonrası hastalarda motilite bozuklukları ve mide boşalması nedeniyle uygunsuz görünmektedir. EN tatbik edildiğinde, jejunal yolla besinlerin eklenmesi durumunda; perkütan endoskopik gastrostomi veya cerrahi jejunostomi yapılabilir. Ancak EN, ishal ileus veya karın ağrısı ani gibi komplikasyonların ortaya çıkması ile ani kesintiye neden olabilir [37].

Sonuç

Beslenme desteği, hematolojik hastalarda destekleyici bakımının ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Hematopoetik kök hücre nakline gönderilen hastalarda beslenme desteği çok önemlidir. Beslenme durumu hastanın klinik takibinde engraftman ve enfeksiyon gibi kritik parametreleri etkilemektedir. Transplantasyon öncesi ve sonrası hastaların nutrisyonel risk adaptif değerlendirilmesi gereklidir. Düşük mikrobiyal diyet, ayrıntılandırılarak tüm hastaların uygulanacağı şekilde sunulmalıdır. TPN halen farklı kurumlarda yapılan çeşitli girişimlere rağmen, hala kemik iliği transplantasyon uygulanan hastalarda beslenme desteği sağlamak için ana aracı yol olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji, beslenme

KAYNAKÇA

1. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of anatomy and physiology: John Wiley & Sons; 2008.
2. Butensky E, Harmatz P, Lubin B. Nutritional anemias. Nutrition in Pediatrics: Basic Science, Clinical Applications, PMPH-USA, Hamilton. 2008;701-11.
3. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. World journal of gastroenterology: WJG. 2009;15(37):4617.
4. Greer EL, Brunet A. Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping genetic pathways in *C. elegans*. Aging cell. 2009;8(2):113-27.
5. Hustad S, McKinley MC, McNulty H, Schneede J, Strain J, Scott JM, et al. Riboflavin, flavin mononucleotide, and flavin adenine dinucleotide in human plasma and erythrocytes at baseline and after low-dose riboflavin supplementation. Clinical Chemistry. 2002;48(9):1571-7.
6. Petrak J, Vyoral D. Hephaestin—a ferroxidase of cellular iron export. The international journal of biochemistry & cell biology. 2005;37(6):1173-8.
7. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2012;6(3):267-75.
8. Arcasoy A, Cavdar A, Cin Ş, Erten J, Babacan E, Gözdasoglu S, et al. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (A new approach). American journal of hematology. 1987;24(2):127-36.

9. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(2):300-7.
10. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *British journal of haematology*. 2012;159(2):211-5.
11. Bodey GP, Buckley M, SATHE Y, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.
12. Thio CL, Smith D, Merz WG, Streifel AJ, Bova G, Gay L, et al. Refinements of environmental assessment during an outbreak investigation of invasive aspergillosis in a leukemia and bone marrow transplant unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2000;21(1):18-23.
13. DeMille D, Deming P, Lupinacci P, Jacobs LA, editors. The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. *Oncology nursing forum*; 2006: Oncology Nursing Society.
14. Moody K, Charlson ME, Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(9):717-21.
15. Kern K, Norton J. Cancer cachexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1988;12(3):286-98.
16. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American journal of medicine*. 1980;69(4):491-7.
17. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *International journal of cancer*. 2001;93(3):380-3.
18. Koretz RL. Do data support nutrition support? Part I: intravenous nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007;107(6):988-96.
19. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Critical care medicine*. 2001;29(12):2264-70.
20. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009;24(3):305-15.
21. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Critical care medicine*. 2011;39(12):2619-26.
22. Reigner J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou J-B, Hssain AA, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multi-centre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *The Lancet*. 2018;391(10116):133-43.
23. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(6).
24. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(2):159-211.
25. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *American journal of critical care*. 2010;19(3):261-8.
26. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
27. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Critical care medicine*. 2001;29(10):1955-61.

28. Ceydeli A. Early postoperative enteral feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *The American journal of surgery*. 2003;185(6):605-6.
29. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2005;20(6):625-33.
30. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, Hranjec T, Rosenberger LH, Riccio LM, et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(5):1337-43.
31. Heart TN. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2012;307(8):795.
32. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(6):795-805.
33. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Paola Iori A, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(2):183-90.
34. Ordóñez FG, Jiménez FJ, Delgado JP. Parenteral nutrition in hematologic patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Nutricion hospitalaria*. 2000;15:114-20.
35. Cardona D. Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia. *Nutricion hospitalaria*. 2006;21:17-26.
36. Hwang T-L, Chiang C-L, Wang P-N. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition*. 2001;17(9):773-5.
37. Mesejo AA, Ordóñez JG, Ortiz CL. Artificial nutrition in hematopoietic stem cells transplantation. *Nutricion hospitalaria*. 2005;20:54-6.

Bölüm 2

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE ANTIEMETİK TEDAVİ

Yusuf ÜZÜM¹
Uğur Bayram KORKMAZ²

GİRİŞ

Bulantı genellikle kusmanın eşlik ettiği, insana rahatsızlık hissi veren, hoş olmayan bir duygu durumudur. Kusma genellikle mide ve duodenal içeriğin kuvvetli bir refleks ile özofagus ve ağız yoluyla dışarıya atılmasıdır. Kişide mide bulantısı sonrası durdurulamayan bir kusma duygusu oluşmaktadır⁽¹⁻²⁾. Bulantı hissine terleme, kalbin yavaş atması (bradikardi), solukluk, aşırı tükürük salgılama (hipersalivasyon), tansiyonun düşmesi (hipotansiyon) ve iştahsızlık gibi semptomlar eklenebilir⁽³⁾. Bulantı ve kusma, birbirlerine eşlik etmelerine rağmen ayrı değerlendirilmesi gereken durumlardır. Profilaktik antiemetik tedavilerle kusma kontrol altına alınabilse de, bulantının kontrolünün çok zor olduğu bilinmektedir. Kanser hastalarının çoğu küratif tedavi sırasında veya palyatif destek sırasında bulantı ile kusma yaşayabilir. Bulantı-kusmanın çok farklı nedenleri olabileceği de, kemoterapötik ajanlara bağlı bulantı ile kusma çok daha ciddi ve daha rahatsız edicidir.

BULANTI KUSMANIN PATOFİZYOLOJİSİ

Kusma metabolik, kimyasal, psikolojik etkilerin tek tek veya birlikte rol aldığı multifaktöryel bir durumdur. Bulantı mekanizması subjektif özelliği nedeniyle tam olarak açıklanamamaktadır fakat kemoterapiye bağlı kusmanın mekanizması günümüzde daha iyi bilinmektedir. Kusma, farklı yollarla ve nörotransmitter reseptörlerin aktivasyonunu içeren karmaşık bir sürecin sonucunda meydana gelir. Kusma durumunun oluşmasındaki en önemli nöroreseptörler dopamin, asetilkolin, serotonin (5-hidroksitriptamin-HT), substans-P (nörokinin-1), kortikosteroid, kannabinoid, opiat ve histamin

¹ Uzman Doktor, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğt. Ve Arş. Hastanesi, dryusufuzum@hotmail.com

² Uzman Doktor, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğt. Ve Arş. Hastanesi, ugurbk07@hotmail.com

etkinliğini ve hasta uyumunu artırmaktadır. Bu konuda güncellenen tedavi kılavuzları yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: hematolojik hastalıklar, antiemetik tedavi, hematolojik malignite

KAYNAKÇA

1. Malagelade JR, Malagelade C. Nausea and vomiting. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2006;143-58.
2. İltar T, Saruç M. Bulantı, kusma ile başvuran hastaya yaklaşım. Gastroenteroloji TGV Yayını Gastroenteroloji 2003;69-76.
3. Quigley LM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology 2001;120:263-86.
4. Dylan G. Harris. Nausea and vomiting in advanced cancer. *British Medical Bulletin* 2010; 96: 175-85
5. Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. England J Med.* (2008), 358, 2482-94.
6. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology.* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
7. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 Jan;5(1):32-43.
8. Özsan GH. Antiemetik kullanımı. Hematolojide destek tedavileri ve infeksiyonlar kursu. 16-18 Kasım 2007, Erzurum, 56-58.
9. Eisenberg P, Vadillo JF, Zamaro R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Maccocchi A, Grunberg S. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Cancer* 2003; 98: 2473-82.
10. Billio AI, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; 1.
11. Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:162-75.
12. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: Dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233-240.
13. Jordan K et al. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:197-202.

Bölüm 3

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA AĞRI YÖNETİMİ

Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ¹

GİRİŞ

Ağrı, güçlü duygusal ve bilişsel deneyimler içeren çok yönlü tatsız bir duygusal tecrübedir. Nörobiyolojik özelliklere göre ağrıyı nosiseptif, inflamatuvar, nöropatik ve fonksiyonel olarak sınıflandırabiliriz.

Nosiseptif ağrı; noksiyöz uyarıya cevaben oluşan, A-Delta ve C lifleriyle periferden spinal korda taşınan geçici ağrıdır. Nosiseptif ağrı vücudun erken uyarı sistemidir ve sadece cerrahi travma ve medikal prosedürler gibi durumlarda kontrol altına alınmalıdır. Çünkü bu uyarı sistemi devamlı olarak devre dışı kalırsa, konjenital ağrı duyarsızlığı sendromunda olduğu gibi (Sinir büyüme faktörü ti-rozin kinaz reseptörü mutasyonu) ağrı algılanamaz ve basınç ülserleri, dil-dudak kesileri, ısıya-soğuğa bağlı parmak yaralanmaları gibi durumlar gözlenebilir.

İnflamatuvar ağrı; doku hasarı ve inflamasyona cevaben oluşan spontan, aşırı duyarlılık ağrısıdır. İnflamatuvar ağrı hasarlı dokunun iyileşebilmesi için o bölgeye daha fazla teması engellemek amacıyla, normalde ağrı yaratmayacak durumda ağrı hissedilmesidir. Hassasiyet artmıştır ve bu aşırı hassasiyet durumu da kontrol altına alınmazsa otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabilir.

Nöropatik ağrı; sinir sisteminin doğrudan yaralanması veya lezyonu ile ortaya çıkan spontan, aşırı duyarlılık ağrısıdır. Diyabetik polinöropati, postherpetik nevralji, multipl skleroz örnek olarak verilebilir.

Fonksiyonel ağrı; ortamda herhangi bir noksiyöz uyarı, periferik sinir hasarı ya da inflamasyon olmazken, sinir sisteminin anormal cevabından kaynaklanan ağrı hassasiyetidir. İrritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, fibromyalji bu ağrı tipine örnek olarak verilebilir (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, duygudemiriz@hotmail.com

Naloksan tam bir antagonisttir. Mü, kappa ve delta reseptörlerinin hepsini bloke eder. Morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkileri antagone eder.

Hematolojik hastalıkların primer tedavisinde yer alan opioidlerin kabızlık, duygudurum değişikliği, bulantı, kusma, konvülsiyon, kaşıntı, üriner retansiyon, solunum depresyonu, miyozis ve hiperaljezi gibi yan etkileri iyi bilinmeli ve bu yan etkilerin yönetimi tedavinin bir parçası olmalıdır.

Hematolojik hastalıklarda meydana gelebilecek olan organ disfonksiyonları düşünüldüğünde böbrek yetmezliği olanlarda en güvenli ajanlar parasetamol, buprenorfin, fentanil ve metadondur. Morfin için ise doz ayarlaması gerekir. Karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğerde metabolize olduklarından opioidler düşük dozlarda titre edilerek ve yakın monitörizasyon ile kullanılabilir. Bu şartlarda düşük doz parasetamol daha güvenli bir tercih olabilir. Sirotik hastalarda böbrek yetmezliğini önlemek için NSAİ ilaçlardan kaçınılmalı ve ensefalopati riskini artırmamak adına opioidler tercih edilmemelidir. Solunum yetmezliği olan hastalarda solunum depresyonu etkilerinden dolayı opioidler dikkatle kullanılmalıdır. Ancak klinik pratikte, tekrarlayan dozlarda solunum depresyonu etkisine gelişen toleransdan dolayı, hastaların %5'inden azı solunum depresyonu ilgili sıkıntılar yaşamaktadır (24).

Demans, serebrovasküler veya psikiyatrik hastalığı olanlar opioidlerin öfori, bilişsel bozukluk ve sedasyon gibi etkilerine daha hassasdırlar. Bu yan etkilerden korunmak için uygun ajan seçimi ve titrasyonu, hastaların yakın takibi kaçınılmazdır.

Sonuç

Hematolojik hastalıklarda ağrının giderilmesi gözden kaçabilen ama hastanın yaşam kalitesini etkilemesi sebebiyle fazlasıyla önemsenmesi gereken bir konudur. Bu bağlamda hastaların ağrısı çok yönlü olarak değerlendirilmeli, ek hastalıklar ve komplikasyonlar sıkı takip edilmelidir. Opioidler kanamaya eğilim ve ağrının şiddeti sebebiyle tedavinin temel bileşeni olmakla birlikte birçok farmakolojik ve nonfarmakolojik ajan ortak kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji, ağrı, opioid

KAYNAKÇA

1. WOOLF, Clifford J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*. 2004;140.6:441-451.
2. Niscola P, Cartoni C, Romani C et al. Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in a home care program: an Italian survey. *Ann. Hematol*. 2007;86(9):671-676.
3. Niscola P, Arcuri E, Giovannini M et al. Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *Hematol. J*. 2004;5(4):293-303.

4. Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J. Support Oncol.* 2005;3(1):15-24.
5. Niscola P, Scaramucci L, Romani C et al. Pain management in multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010;10(3):415-425.
6. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009;23(3):435-441.
7. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol. Oncol.* 2008;26(2):5-65.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuro-pathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.
9. Davda R, Davies S, Kumaran T. Splenic irradiation in the management of Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50(6):1047-1049.
10. Mishchenko E, Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur. J. Haematol.* 2010;85(3):192-199.
11. Vahsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(32):5356-5362.
12. Niscola P. Mucositis in malignant hematology. *Expert Rev. Hematol.* 2010;3(1):57-65.
13. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;31(10):790-793.
14. Richardson, Paul G, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3113-3120.
15. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(17):2464-2472.
16. Chakraborty, A, Wells, R, Doherty, M, et al. Joint pain in AML: successful pain control with radiotherapy. *Journal of pain and symptom management.* 2008;35(6):670-672.
17. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12(5):514-517.
18. Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment—a review. *Support Care Cancer.* 2005;13(1):5-17.
19. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
20. Boureau F, Legallacier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pain.* 2003;104(1-2):323-331.
21. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287-313.
22. O'Connor AB, Lang VJ, Quill TE. Eliminating analgesic meperidine use with a supported formulary restriction. *Am J Med.* 2005;118:885-889.
23. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2898-2904.
24. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology.* 2010;112(1): 226-238.

Bölüm 4

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA AŞILAMA

Esra ERDEM KIVRAK

GİRİŞ

Hematolojik maligniteli hastalar, pnömokokal enfeksiyonlar ve influenza gibi aşı ile önlenbilir çeşitli enfeksiyonlara karşı risk altındadır. Özellikle anti-B hücre antikorları ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile yapılan tedavi, aşılama-ya verilen yanıtı olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle, mümkünse immünsupresif tedaviye başlamadan önce hastaların aşılınması önerilir. İnaktif aşıların yan etki riski düşüktür, ancak *varicella zoster* virüs aşısı gibi canlı aşılarla ciddi ve ölümcül komplikasyonlar bildirildiği için canlı aşılar dikkat edilmelidir. HKHN hastaları, uzun süreli bağışıklık elde etmek için çoğu aşıdan tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyarlar (Tsigrelis, 2016).

Geçtiğimiz on yıl boyunca bağışıklık sistemi baskılanan hasta sayısı hızla artmıştır. HKHN tedavisi gören hastaların nakil sonrası farklı mekanizmalar aracılığıyla immün sistemi baskılanır. Allojenik HKHN'den sonra greft tarafından; enfeksiyöz ajanlara karşı erken dönemde bağışıklık transfer edilir fakat bu süre kısıtlıdır. Donörün bağışıklık durumu önemlidir, nakil öncesi donörün bağışıklanması ve transplantasyon sonrası erken dönemde alıcının aşılınması ile bağışıklık düzeyi artırılabilir. Donöre; verici olmadan önceki 4 hafta içinde canlı aşı önerilmez fakat süre kısıtlaması olmadan inaktif aşılar yapılabilir. Yapılan araştırmalar otolog nakil alıcılarının da uzun süreli izlem sırasında koruyucu bağışıklığını kaybettiğini göstermektedir (Ljungman, 2012).

Kök hücre naklinden sonra sitotoksik ve fagositik fonksiyonlar 100. günde yeniden kazanılırken, T ve B lenfositlerin fonksiyonları için bu süre 1 yılı alabilmektedir. Yetişkinlerde özellikle kronik GVHD'de, CD4 sayısının >200 hücre/µl çıkması için >2 yıl gerekmektedir (Mackall, 2009). Lenfoma nedeniyle otolog HKHN uygulanan birçok hasta rituximab ya da alemtuzumab tedavisi alacaktır

ve splenektomi gibi riskli gruplarda aşılama önem verilmeyen ya da unutulmuş bir konudur. Hematolojik hastalıklarda ve riskli gruplarda enfeksiyon hastalıklarına karşı artmış bir duyarlılık olmasına rağmen aşılama oranları halen yeterli seviyede değildir.

Uluğ ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada; splenektomili hastalarda değişen sıklıkta pnömokok aşısı dışında diğer aşılarla ilgili sağlık çalışanlarının ve hastaların bilgi düzeylerinin yeterli düzeyde olmadığını saptamışlardır (Uluğ, 2014). Bu nedenle erişkin ve riskli gruplarda aşılama multidisipliner yaklaşımlara ve çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Akın, S. et al. (2016). Vaccination attitudes among patients with cancer receiving chemotherapy. *UHOD*, 26(3), 167-172.
- Danzinger-Isakov, L. & Kumar, D. (2009). Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*, 9(4), 258-262.
- Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu (2016). EKMUD Erişkin bağışıklama rehberi (2. güncelleme). İstanbul: Arvin Yayınevi
- Ljungman, P. (2009). Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 44, 521-26.
- Ljungman, P. (2012). Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*, 18 (5), 93-99.
- Mackall, C. (2009). Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*, 44, 457-62.
- Rubin, L.G. et al (2014). 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*, 58(3), 44-100.
- Ruutu, T. et al., (2012). Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 47, 1459-64.
- Tsigrelis, C. & Ljungman, P. (2016). Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Reviews*, 30(2), 139-147.
- Türköz Sucak, G. (2011). Hematolojide aktif ve pasif bağışıklama. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2011, Ankara, (s. 71-75).
- Uluğ ve ark., (2014). Splenektomi yapılan hastaların aşılama oranları ve bu konudaki bilgilerinin değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal*, 27, 195-8. DOI:10.5472/MMJ.2014.03434.1

Bölüm 5

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN YOĞUN BAKIM TAKİBİ

Kamil GÖNDEREN¹

GİRİŞ

Son yıllarda hematolojik maligniteli (HM) hastaların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış oranında artış olduğu gözlenmektedir. Bu artış, büyük ölçüde son on yıldaki küratif kemoterapi protokollerinin gelişmesi, moleküler düzeydeki biyolojik bilginin artması ve hematopoetik kök hücre nakli (HHN) yapılması gibi yenilikçi tedaviler nedeniyle hastaların yaşam süresinin uzaması ve tıp bilimindeki ilerlemeler ve farkındalığın artması sonucu tanının erken dönemde konulmasına bağlanabilir(1). Yatışı yapılan HM'li hasta sayısında artış olması bu hasta grubunun yoğun bakım takibine olan ilginin artmasına neden olmuştur. YBÜ'ne başvuran HM'li hastaların sağ kalımı son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir. 1990'ların başlarında %70-100 arasında olan mortalite oranının, son on yılda %40-55'e ve son birkaç yılda %30'a kadar azalma olduğu belirtilmiştir. 1990'lı yıllarda mortalite oranlarının yüksek olması, istenmeyen yoğun bakım tedavisi konusunda tartışmalara yol açmışken günümüzde kanser tedavisi ve destekleyici bakımdaki geniş kapsamlı ilerlemeler sağ kalımın artışından sorumlu tutulmaktadır(2,3). Yoğun bakıma yatış nedeni sıklıkla hiperlökositoz gibi altta yatan hastalık veya tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır(4).

Yoğun bakım ünitesi, kritik hastalığı olan ve yüksek risk altında bulunan hastaların invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerle izlendiği, yaşam fonksiyonlarının desteklendiği ve en son teknoloji kullanılarak agresif bir şekilde tedavi edildiği ünitelerdir. Ölüm oranının yüksek olması nedeni ile önceleri HM'li hastaların YBÜ'de takip edilmesi istenmezken, günümüzde HHN yapılmış hastalar da dahil olmak üzere altta yatan maligniteye bağlı gelişen akut hastalıklar ve kemoterapi ile ilişkili komplikasyonların tedavisinde hastaların YBÜ'ne daha erken alınması önerilmek-

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, kamil.gonderen@ksbu.edu.tr

Sonuç

Son on yılda yoğun bakımda yatan kritik hastalığı olan HM'li hastaların prognozu düzelme eğilimindedir. Çok sayıda çalışma pragmatik tedavi politikasının daha kanıta dayalı bir yaklaşıma kaydırıldığını göstermektedir. Optimal yoğun bakım hizmeti hastanın yoğun bakımcı, hematolog, ilaç etkileşimlerinin sık olması nedeni ile eczacı, beslenmenin düzenlenmesi için diyetisyen ve fiziksel rehabilitasyon için fizyoterapistin olduğu günlük multidisipliner vizitleri içermelidir. Mortal seyretmesi tahmin edilen bir hastanın yoğun bakımda uzun süreli yatması ve palyatif olmayan yaşam desteği alması hasta açısından daha kötü olabilmektedir. Palyatif bakımın yoğun bakımda yatan kanserli hastanın ölüm oranını etkilememesine rağmen, yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir(48). Bu yüzden taburculuktan sonra sağ kalımın az olduğu tahmin edilen hastalar için erken dönemde palyatif tedavinin verilmesi ve yaşam sonu tartışmaları, hastanın kötüleşmesi veya hayatı tehdit eden başka bir durumda yoğun bakıma tekrar kabulünden kaçınma gibi konular hasta ve hasta yakınları ile tartışılmalıdır.

HM'li bir hastanın, hematoloji servisinden veya YBÜ'den servise tam tersi şekilde transferi, hematologların ve yoğun bakım hekimlerinin yakın işbirliği ve doğrudan iletişim içinde oldukları iyi tanımlanmış bir klinik bakım yoluna dayanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies:prospective multicenter data from France and Belgium a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. J Clin Oncol. 2013;31(22):2810-8.
2. Zuber B, Tran T-C, Aegerter P, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in Patients with malignancies. Crit Care Med.2012;40:55-62.
3. Peigne V, Rusinová K, Karlin L, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. Intensive Care Med.2009;35:512-518.
4. Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. Eur J Intern Med. 2011;22(1):57-61.
5. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. Ann Intensive Care 2011;1: 5.
6. Lengline E, Raffoux E, Lemiale V, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. Leuk Lymphoma. 2012;53:1352-9.
7. Song JU, Suh GY, Park HY, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. Intensive Care Med. 2012;38:1505-13.
8. Lee D-S, Suh GY, Ryu J-A, et al. Effect of Early Intervention on Long-Term Outcomes of Critically Ill Cancer Patients Admitted to ICUs. Crit Care Med. 2015;43:1439-48.
9. Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ. Resmi Gazete; 18.01.2011; 28000 sayı.
10. Schuitemaker LM, Muller MCA, Kusadasi N, et al. Guideline summary: Intensive care admission, treatment and discharge of critically ill haemato-oncological patients. Neth J Crit Care. 2017;25:80-3.

11. Dutch Cancer Society. Quality of cancer care in the Netherlands: progress and look to the future (dutch: Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toe komst)2014.
12. Pastores SM, Voigt LP. Acute Respiratory Failure in the Patient with Cancer: Diagnostic and Management Strategies. *Crit Care Clin* 2010; 26: 21-40.
13. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, et al. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:62.
14. Ferra C, Marcos P, Misis M, et al. Outcome and prognostic factors in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: a single-center experience. *Int J Hematol.* 2007;85:195-202.
15. Unseld S, Schuepbach RA, Maggiorini M. ICU, hospital and one year mortality of patients suffering from solid or haematological malignancies. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:13741.
16. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012; 108:452.
17. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014;146:257
18. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care.* 2012;16:133.
19. Amado-Rodriguez L, Bernal T, Lopez-Alonso I, Blazquez-Prieto J, Garcia-Prieto E, Albaiceta GM. Impact of Initial Ventilatory Strategy in Hematological Patients With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2016;44:1406-13.
20. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, Roden L, Nigam R, Nates JL. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79:147-55.
21. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125:625
22. Pène F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006;24:643.
23. Allareddy V, Roy A, Rampa S, et al. Outcomes of stem cell transplant patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in the United States. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:1278
24. Pillon M, Sperotto F, Zattarin E, Cattelan M, Carraro E, Contin AE, et al. Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncohematologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience, *Pediatr Blood Cancer.* 2019;e27892
25. Townsend WM, Holroyd A, Pearce R, et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br. J Haematol* 2013; 161:578
26. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, et al. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2009; 13:R137.
27. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Reanimation Onco-Hematologique Study. *Crit Care Med.* 2017;45:e274-e80
28. Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J, et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *Eur Respir J* 2012; 40:169.
29. Piñana JL, Martino R, Barba P, et al. Pulmonary function testing prior to reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in an unselected patient cohort predicts postt-

- ransplantation pulmonary complications and outcome. *Am J Hematol* 2012; 87:9.
30. Huarina AJ, Leyva FJ, Giralt SA, et al. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000; 28:1014.
 31. Crawford SW, Petersen FB. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:510.
 32. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250-9.
 33. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med*. 2011;39:2232-9.
 34. Türkoğlu M, Erdem GU, Suyani E, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. *Hematology* 2013; 18: 123-30.
 35. Wermke M, Schiemann S, Hoffken G, Ehninger G, Bornhauser M, Illmer T. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:574-80.
 36. Platon L, Amigues L, Ceballos P, et al. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:256.
 37. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003; 31:104.
 38. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:709-18
 39. de Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, et al. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock* 2013; 39:250.
 40. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia*. 2008;22:1361-7
 41. Martos-Benítez FD, Soto-García A, Gutiérrez-Noyola A. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144:717.
 42. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring system in the critically ill. *Critical Care* 2010;14(207):1-9.
 43. Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med*. 2008;34:847-55.
 44. Pohlen M, Thoennissen NH, Braess J, et al. Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction. *PLoS One*. 2016;11:e0160871.
 45. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, et al. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 2003; 31:1715.
 46. Endacott R, Chaboyer W, Edington J, Thalib L. Impact of an ICU Liaison Nurse Service on major adverse events in patients recently discharged from ICU. *Resuscitation*. 2010;81:198-201.
 47. Van Vliet M, van den Boogaard M, Donnelly JP, Evers AW, Blijlevens NM, Pickkers P. Long-term health related quality of life following intensive care during treatment for haematological malignancies. *PLoS One*. 2014;9
 48. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733.

Bölüm 6

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA DERMATOLOJİK TUTULUM TANI VE YÖNETİMİ

Elvan Endoğru Riřvanođlu¹

Deri, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %16 sını oluşturan, vücudun en büyük organ sistemidir. Oldukça karışık histoloji, sitoloji ve biyokimyasal özellikleri sayesinde bariyer görevinin yanısıra homeostazisin sağlanabilmesi için de hayati öneme sahiptir. Hematopoietik sistem ile çok yakın ilişkili olan deri, birçok hematolojik hastalık için adeta bir pencere görevi görmektedir. Ciltte solukluk, sarılık, flushing, eritem, siyanoz gibi birçok mukokütanöz değişiklik altta yatan bir hematolojik patolojiyi işaret eder. Bu bölümde maligniteler dışındaki hematolojik hastalıklarla ilgili dermatolojik sorunlar, hematolojik malignitelerdeki deri tutulumu ve kütanöz paraneoplastik fenomenlerin tanı ve tedavileri ele alınacaktır. Primer deri lenfomalarından ise kısaca bahsedilecektir. Son olarak ise mastositozlar ve histiyositozlar gözden geçirilecektir.

MALİGNİTE DIŞI HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN DERİ BELİRTİLERİ:

Demir eksikliği anemisi, deride solukluğun yanısıra tırnaklar, saçlar ve oral mukozada dermatolojik sorunlara yol açabilir. Koiloniři (Kaşık tırnak), demir eksikliğinin en bilinen klinik özelliklerinden biridir. Ayrıca tırnaklarda longitudinal sırtlanmalar ve kırılgnalık da gelişebilir. Diffüz saç incilmesi ve dökülmesi gelişebilir. Saçların segmente heterokromisi (Saç teli boyunca koyu ve açık renkli bölümlerin dönüşümlü olarak art arda gelmesi) demir eksikliğine eşlik ettiği bilinen bir pigmentasyon bozukluğudur. Oral mukozada kandida eğilimi, angüler keilit, atrofik glossit, glossodini ve rekürren aftöz stomatit görülebilir. Demir eksikliği ayrıca jeneralize pruritus nedenleri arasında da sayılabilir. **Pernisiyöz anemide**, demir eksikliğinde görülen belirtiler dışında yüz ve eller, fleksural ve intertrijinöz

¹ Uz. Dr. Elvan Endoğru Rişvanoğlu. Bařkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi. Dermatoloji Kliniği.

yaşam kalitesi ve sağkalımı da etkileyeceği açıktır. Bu nedenle hematoloji hastalarında ortaya çıkan deri belirtilerine yaklaşımda hematolog ve dermatologların işbirliği çok önemlidir.

KAYNAKÇA

- Aksungur VL (2008) Hematopoietik sistem hastalıkları ve deri. Y. Tüzün, M.A. Gürer, S. Serdaroğlu, O.Öğuz & V.L. Aksungur (Ed) *Dermatoloji* içinde (3. Baskı. s.1101-1112) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Aktaş A (2008) Mastositozlar. Y. Tüzün, M.A. Gürer, S. Serdaroğlu, O. Öğuz & V.L. Aksungur (Ed) *Dermatoloji* içinde (3. Baskı. s.2001-2014) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Anhalt GJ & Mimouni D (2012) Paraneoplastic pemphigus. İn L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller, D.J. Leffell & K. Wolff (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed., pp. 600-608). USA: The McGraw-Hill Companies.
- Bekkenk MW & ark, (2000). Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 95(12):3653-61
- Beyer M & Sterry W (2012) Cutaneous lymphoma. İn L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller, D.J. Leffell & K. Wolff (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed., pp. 1745-1766). USA: The McGraw-Hill Companies.
- Büyükbabani N. (2010) Deri lenfomaları. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Kitapçığı. 22-27.
- Cho-Vega JH & ark, (2008). Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 129(1):130-42.
- Curtis C & Ogbogu P. (2016). Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 50(2):240-51.
- DeWitt CA, Buescher LS & Stone SP (2012) Cutaneous manifestations of internal malignant diseases: Cutaneous paraneoplastic syndromes. İn L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller, D.J. Leffell & K. Wolff (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed., pp. 1880-1900). USA: The McGraw-Hill Companies.
- Erdal E (2008) Piyoderma gangrenozum. Y. Tüzün, M.A. Gürer, S. Serdaroğlu, O.Öğuz & V.L. Aksungur (Ed) *Dermatoloji* içinde (3. Baskı. s.1017-1020) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Grunwald MR & ark, (2016). Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol*. 43(3):359-365.
- Jawed SI & ark, (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 70(2):223.e1-17; quiz 240-2
- Jurczyszyn A & ark, (2016). Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients. *Leuk Lymphoma*. 57(9):2071-2076.
- Kaddis N, Fisher D & Jacobsen ED. (2019). Cutaneous Involvement of Hematologic Malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 33(1):163-172.
- Le M & ark, (2017). Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 129(8):896-901.
- Lee WJ & ark, (2015). Secondary cutaneous lymphoma: comparative clinical features and survival outcome analysis of 106 cases according to lymphoma cell lineage. *Br J Dermatol*. 173(1):134-45
- Li AW & ark, (2017). The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev*. 31(6):370-388.
- Luder CM & ark, (2018). Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(6):926-934.
- Oğuz O & Engin B (2008) Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. Y. Tüzün, M.A. Gürer, S. Serdaroğlu, O.Öğuz & V.L. Aksungur (Ed) *Dermatoloji* içinde (3. Baskı. s.1963-1994) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Piette WW (2012) Hematologic diseases. İn L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller,

- D.J. Leffell & K. Wolff (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed., pp. 1726-1745). USA: The McGraw-Hill Companies.
- Sander CA, Flaig MJ & Jaffe ES. (2001). Cutaneous manifestations of lymphoma: a clinical guide based on the WHO classification. World Health Organization. *Clin Lymphoma*. 2(2):86-100; discussion 101-2.
- Scherber RM & Borate U. (2018). How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 180(1):11-23.
- Şentürk N (2008) Histiyositozlar. Y. Tüzün, M.A. Gürer, S. Serdaroğlu, O. Oğuz & V.L. Aksungur (Ed) *Dermatoloji* içinde (3. Baskı. s.1101-1112) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Trautinger F & ark, (2017). European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 77:57-74.

Bölüm 7

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA OFTALMOLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Gamze UÇAN GÜNDÜZ

GİRİŞ

Hematolojik hastalıklarda oküler tutulum sıklıkla görülebilmektedir. Göz tutulumu hematolojik hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Genellikle asemptomatik seyrederek sıklıkla konjonktiva ve retina tutulumu görülse de tüm oküler ve ekstraoküler (ekstraoküler kaslar, yumuşak doku, lakrimal bez, optik sinir ve orbita kemikleri) yapılar etkilenebilir.

Bu bölümde sık görülen hematolojik hastalıklardaki göz bulguları irdelenecektir.

ANEMİLER

Anemi, dolaşımdaki eritrosit sayısında ve/veya eritrositlerdeki hemoglobin miktarında azalma sonucunda meydana gelen bir grup hastalıktır. Anemi toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen anemiye bağlı oküler tutulum genellikle fark edilmeyebilir ya da tanınmayabilir (Kanski & Bowling, 2011).

Genellikle hemoglobin düzeyi normalin yarısına düştüğünde göz bulguları meydana gelmektedir (Şimşek, Akkoyun & Yılmaz, 2014). Anemiye bağlı olarak kapak konjonktivasında solukluk ve retinal değişiklikler görülebilir. Retinal değişiklikler arasında mum-alevi kanamalar, sert eksudalar, atılmış pamuk tarzı eksudalar ve Roth spotları vardır ancak bu bulguların aneminin süresi ve tipi ile ilgisi bulunmamaktadır (Kanski & Bowling, 2011, Suresh & Sampath, 2011). Retinal bulgular anemiye bağlı hipoksi ve kapiller duvar yapısında bozulma nedeniyle olabilir. Roth spotlarının ise damar duvarındaki harabiyet nedeniyle oluşan hemoraji ve bunu tıkayan beyaz fibrin plak nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 1) (Şimşek, Akkoyun & Yılmaz, 2014).

KT (rituksimab, metotreksat) uygulanabilir. Direkt koroidal infiltrasyondan daha sık olarak sistemik hastalığa bağlı trombositopeni ve anemi ya da KT nedeniyle retinal değişiklikler görülür (Lin & Mruthyunjaya, 2012).

Sonuç olarak genellikle asemptomatik olsa da hematolojik hastalıklarda oküler tutulum oranı yüksektir. Bazen hematolojik hastalığın ilk bulgusu görme ile ilişkili olabileceği gibi bazen de ekstramedüller relapslar oküler tutulum ile ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle göz hekimlerinin hematolojik hastalıkların oküler tutulumları hakkında bilgi sahibi olmaları ve ayırıcı tanıda bu hastalıkları düşünceleri hayati öneme sahiptir. Ayrıca orak hücreli anemi ve talasemi gibi kronik hastalıklarda hastalık süresi arttıkça oküler tutulum oranı artmakta ve görme azlığına sebep olabilmektedir. Malign hematolojik hastalıklarda ise göz ve/veya SSS infiltrasyonu ile oküler fırsatçı enfeksiyonları saptamak için ayrıntılı oftalmolojik muayene gereklidir. Prognoz ve tedavi açısından yol gösterici olabileceğinden dahiliye, hematoloji ya da onkoloji hekiminin hastayı göz hekimine yönlendirmesi ve iş birliği içinde çalışmalarını önemlidir.

Teşekkür

Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Özgür Yalçınbayır'a değerli katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Kaynaklar

- Abdalla Elsayed, M. E. A., Mura, M., Al Dhibi, H. & et al. (2019). Sick cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 257 (7), 1353-1364.
- Abu El-Asrar, A. M., Al-Momen, A. K., Kangave, D., Harakati, M. S. (1995). Prognostic importance of retinopathy in acute leukemia. *Documenta Ophthalmologica* 91, 273-281.
- Aisen, M. L., Bacon, B. R., Goodman, A. M. & Chester, E. M. (1983). Retinal abnormalities associated with anemia. *Archives of Ophthalmology*, 101 (7), 1049-1052.
- Aroch, I., Kass, P. H., Bruchim, Y. & Ofri, R. (2009). A prospective study of the association of anemia and thrombocytopenia with ocular lesions in dogs. *Vet J*, 182 (2), 187-192.
- Barteselli, G., Dell'arti, L., Finger, R. P. & et al. (2014). The spectrum of ocular alterations in patients with β -thalassemia syndromes suggests a pathology similar to pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*, 121 (3), 709-718.
- Biousse, V., Rucker, J. C., Vignal, C., Crassard, I., Katz, B. J. & Newman, N. J. (2003). Anemia and papilledema. *American Journal of Ophthalmology*, 135 (4), 437-446.
- Bitirgen, G., Belviranlı, S., Caliskan, U., Tokgoz, H., Ozkagnici, A. & Zengin, N. (2016). Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. *Eur J Ophthalmol*, 26 (1): 88-91.
- Carraro, M. C., Rossetti, L., & Gerli, G. C. (2001). Prevalence of retinopathy in patients with anemia and thrombocytopenia. *Eur J Haematol*, 67 (4), 238-244.
- Coupland, S. E. & Damato, B. (2008). Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*, 36, 564-578.
- Di Nicola, M., Barteselli, G., Dell'Arti, L., Ratiglia, R. & Viola, F. (2015). Functional and structural abnormalities in deferoxamine retinopathy: A review of the literature. *Biomed Res Int*, 2015, 249617. doi: 10.1155/2015/249617.
- Do, B. K., Rodger, D. C. (2017). Sick cell disease and eye. *Curr Opin Ophthalmol*, 28, 623-628.

- Edmunds, M. R. & Butler, L. (2017). Orbital infarction with haematoma in sickle cell disease. *BMJ*, *16*, 356: i6651. doi: 10.1136/bmj.i6651.
- Ganesh, A., Al-Zuhaibi, S., Pathare, A. & et al. (2008). Orbital infarction in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol*, *146* (4), 595-601. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.041.
- Ganesh, A., William, R. R., Mitra, S. & et al. (2001). Orbital involvement in sickle cell disease: a report of five cases and review literature. *Eye (Lond)*, *15* (6):774-80.
- Gharaibeh, A., Savage, H. I., Scherer, R. W., Goldberg, M. F. & Lindsley, K. (2011). Medical interventions for traumatic hyphema. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*, CD005431. doi: 10.1002/14651858.CD005431
- Goldberg, M. F. (1971). Natural history of un treated proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*, *85*, 428-437.
- Guyer, D. R., Schachat, A. P., Vitale, S. & et al. (1989). Leukemic retinopathy: relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology*, *96*, 860-864.
- Ho, W. L., Wong, H. & Yau, T. (2012). The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? *Acta Ophthalmologica*, *91*, 604-609.
- Ilginis, T., Keane, P. A. & Tufail, A. (2015). Paracentral acute middle maculopathy in sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol*, *133* (5), 614-616.
- Kanski, J. J. & Bowling, B. (2011). *Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach* (7th edition). China: Elsevier
- Kincaid, M. C. & Green, W. R. (1983). Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*, *27*, 211-232.
- Leitão Guerra, R. L., Leitão Guerra, C. L., Bastos, M. G., de Oliveira, A. H. P. & Salles, C. (2019). Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review. *Blood Rev*, *35*, 32-42.
- Liaska, A., Petrou, P., Constantinos, D. & et al. (2016). β -Thalassemia and ocular implications: a systematic review. *BMC Ophthalmol*, *16*, 102. doi: 10.1186/s12886-016-0285-2.
- Lim, J. (2012). Ophthalmic manifestations of sickle cell disease: update of the latest findings. *Curr Opin Ophthalmol*, *23*, 533-536.
- Lin, P. & Mruthyunjaya, P. (2012). Retinal manifestations of oncologic and hematologic conditions. *International Ophthalmology Clinics*, *52* (1), 67-91.
- Mansour, A. M., Lee, J. W., Yahng, S. A., & et al. (2014). Ocular manifestations of idiopathic aplastic anemia: retrospective study and literature review. *Clin Ophthalmol*, *8*, 777-787.
- Merchant, A. & Foster, C. S. (1997). Primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol Clin*, *37*, 101-115.
- Merin, S. & Freund, M. (1968). Retinopathy in severe anemia. *Am J Ophthalmol*, *66* (6), 1102-1106.
- Minvielle, W., Caillaux, V., Cohen, S. Y. & et al. (2016). Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, *164*, 137.e1-144.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.023
- Murthy, R. K., Grover, S. & Chalam, K.V. (2011). Temporal macular thinning on spectral-domain optical coherence tomography in proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*, *129* (2), 247-249.
- Paton, D. (1962). The conjunctival sign of sickle cell disease. Further observations. *Arch Ophthalmol*, *68*, 627-632.
- Rosenberg, J. B. & Hutcheson, K. A. (2011). Pediatric sickle cell retinopathy: correlation with clinical factors. *J AAPOS*, *15* (1), 49-53.
- Rubenstein, R. A., Yanoff, M. & Albert, D. M. (1968). Thrombocytopenia, anemia, and retinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol*, *65* (3), 435-439.
- Schachat, A. P., Markowitz, J. A., Guyer, D. R., Burke, P. J., Karp, J. E. & Graham, M. L. (1989). Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol*, *107* (5), 697-700.
- Sharma, T., Grewal, J., Gupta, S. & Murray, P. I. (2004). Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*, *18*, 663-672.

- Suresh, K. & Sampath, R. (2011). Ocular manifestations in hematological disorders. *Sri Ramachandra Journal of Medicine*, 4 (1), 1-4.
- Şimşek, H. C., Akkoyun, İ. & Yılmaz, G. (2014). Hematolojik hastalıklarda göz bulguları. *Journal of Retina-Vitreous*, 22 (2).
- Talcott, K. E., Garg, R. J. & Garg, S. J. (2016). Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol*, 27, 545-551.
- Yalcinbayir, O., Baytan, B., Gelisken, O. & et al. (2017). Spectral domain optical coherence tomography findings of patients under treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J AAPOS*, 21 (2), 131-135.
- Zhou, M. & Xu, G. (2016). Recent progress in the diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 6 (4), 170-176.

Bölüm 8

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA ORTOPEDİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Murat ERGÜN¹

GİRİŞ

Hematolojik hastalıklarda, ortopedik komplikasyonlar azınsanmayacak derecede görülebilmektedir. Bunlardan en sık görülenleri; lösemi ve lenfomaların tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen femur başının avasküler nekrozu, multiple myelomda en çok omurga daha sonra pelvis ve kaburgalarda görülen patolojik kırıklar, lenfomada kemiğin primer veya sekonder tutulumudur. Femur başının avasküler nekrozu aynı zamanda orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatilerde ve koagülopatilerde de görülebilmektedir.

FEMUR BAŞININ AVASKÜLER NEKROZU

Femur başının avasküler nekrozu (FBAN), travmatik veya travmatik olmayan bir hastalık olarak ortaya çıkmakla birlikte etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılammış, sakatlıkla seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Eskiden avasküler nekroz denilmesine karşın sonraları osteonekroz teriminin daha uygun olduğu düşünülmüştür. Kelime anlamı olarak baktığımızda osteonekroz “kemik ölümü” manasına gelir. Nekrotik kemiğin “avasküler” durumu, bazı dolaşım bozukluklarının sonucu olarak gerçekleşir. Çoğu FBAN vakası travmatik değildir ve aşırı kortikosteroid kullanımı ve kötüye alkol kullanımına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır.

⁽¹⁾ Diğer nedenler arasında koagülopatiler (protein C ve S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, trombositoz), hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi, talasemi, polistemi), kronik karaciğer hastalığı, Gaucher hastalığı, gut, idiyopatik hiperlipidemi, metabolik kemik hastalıkları, gebelik, radyasyon, kemoterapi, sigara, sistemik lupus eritematozus ve vaskülit sendromları vardır. İntravasküler pıhtılaşma, travmatik olmayan FBAN’da asıl neden olarak görülmektedir.⁽²⁾

¹ Op. Dr. Gölbaşı Şehit Ahmet Özsoy Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

Kaynakça:

1. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(3):459-474.
2. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;386:173-178.
3. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999;7(4):250-261.
4. Arlet J, Ficat P. [Non-traumatic avascular femur head necrosis. New methods of examination and new concepts] [Polish]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 1977; 42(3):269-276.
5. Dabov G, Perez EA. Miscellaneous nontraumatic disorders. In: Canale ST, ed. *Campbell's operative orthopaedics.* 10th Ed. United States Of America: Mosby; 2003.p. 946-55.
6. Karatoprak Ö, Korkmaz MF, Kara AN, Göğüş 15. A, Işıklar ZU. Early results of autologous mono nuclear bone marrow cell implantation in non- traumatic avascular necrosis of the femoral head. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2008; 42:178-83.
7. Chughtai M, Piuzzi NS, Khlopas A, Jones LC, Goodman SB, Mont MA. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J.* 2017;99:1267-79.
8. Houdek MT, Wyles CC, Martin JR, Sierra RJ. 18. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. *Stem Cells Cloning.* 2014;7:65-70.
9. Kubo T, Ueshima K, Saito M. Clinical and 19. basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. *J Orthop Sci* 2016;21:407-13.
10. Potter DE, Genant HK, Salvatierra O. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *Am J Dis Child* 1978;132: 1125-9.
11. Atkinson K, Cohen M, Biggs J. Avascular necrosis of the femoral head secondary to corticosteroid therapy for graft versus host disease after marrow transplantation: effective therapy with hip arthroplasty. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:421- 6.
12. Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):609-15. [PubMed] [Google Scholar]
13. Saisu T, Sakamoto K, Yamada K, Kashiwabara H, Yokoyama T, Iida S, et al. High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2 g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1996;28(3):1559-60. [PubMed] [Google Scholar]
14. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br Vol.* 1995;77:34-41. [PubMed] [Google Scholar]
15. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;362:201-7. [PubMed] [Google Scholar]
16. Jones Jr JP. Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg.* 1999;65 Suppl 1:5-8.
17. Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, et al. Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(3):215-21.
18. Canale, S. T.(2007).Campbell's (Işık AKGÜN) , Cerrahi Travma – Dışı hastalıklar konusu içinde (s. 947). İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık Yayınları
19. Markisz JA, Knowles RJ, Altchek DW, Schneider R, Whalen JP, Cahill PT. Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early detection with MR imaging. *Radiology.* 1987;162(3): 717-20.
20. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME, et al. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology.* 1987;162(3):709-15.
21. Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 3:35-40.

22. Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, et al. 24. Cholesterol- and lanolin-rich diets may protect against steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop*. 2013;84:593-7
23. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;435:164-70.
24. Lai K- A, Shen W-J, Yang C-Y, et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2005;87-A:2155-9.
25. Agarwala S, Shah SB. Ten year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. *J Arthroplasty*. 2011;26:1128-34.
26. Camp JF, Colwell CW Jr. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg [Am]*. 1986;68A:1313-9.
27. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1985;67:3-9.
28. Mont MA, Cheriau JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today? A Ten-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:1604-27.
29. Jäger M, Tillmann FP, Thornhill TS, et al. Rationale for prostaglandin I2 in bone marrow oedema: from theory to application. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R120.
30. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty*. 2010;25(6):118-23.
31. Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132:499-508.
32. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2006; 88-A(Suppl 3):56-60.
33. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996;324:169-78.
34. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:14-23.
35. Liu ZH, Guo WS, Li ZR, et al. Porous tantalum rods for treating osteonecrosis of the femoral head. *Genet Mol Res*. 2014;13:8342-52.
36. Kang P, Pei F, Shen B, Zhou Z, Yang J. Are the results of multiple drilling and alendronate for osteonecrosis of the femoral head better than those of multiple drilling? A pilot study. *Joint Bone Spine*. 2012;79:67-72.
37. Biswal S, Hazra S, Yun HH, Hur CY, Shon WY. Transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in young adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:1529-37.
38. Berend KR, Gunneson EE, Urbaniak JR. Free vascularized fibular grafting for the treatment of postcollapse osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(4):675-81.
39. Kim YH, Oh SH, Kim JS, Koo KH. Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(4):675-81.
40. Glyn-Jones S, Isaac S, Hauptfleisch J, et al. Does highly cross-linked polyethylene wear less than conventional polyethylene in total hip arthroplasty? A double-blind, randomized, and controlled trial using roentgen stereophotogrammetric analysis. *J Arthroplasty*. 2008; 23:337-43.
41. Johansson HR, Zywił MG, Marker DR, et al. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *Int Orthop*. 2011; 35:465-73.
42. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.

43. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/ Salmon plus staging system. *Eur J Cancer*. 2006;42(11):1539-43.
44. Panaronii Cristina, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and bone disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:483-98.
45. Mangiacavalli S, Pezzatti S, Rossini F, Doni E, Cocito F, Bolis S et al. Implemented myeloma management with whole-body low- dose CT scan: a real life Experience. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1539-45.
46. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015;33(6): 657-64.
47. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S et al. Role of 18F- FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e17.
48. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18): 2347-57.
49. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. [erratum appears in *Cancer* 2001 May 15;91(10):1956] *Cancer*. 2001;91:1191–1200. [PubMed] [Google Scholar]
50. Canale, S. T. (2007).*Campbell's (Işık AKGÜN) , Habis Kemik Tümörleri konusu içinde (s. 846-847)*. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık Yayınları
51. Fournay DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Journal of Neurosurgery*. 2003;98:21–30. [PubMed] [Google Scholar]
52. Power DG, McVey GP, Korpanty G, Treacy A, Dervan P, O'Keane C, et al. Primary bone lymphoma: single institution case series. *Ir J Med Sci* 2008;177:247-51.
53. Ramadan KM, Shenker T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population- based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol* 2007;18:129-35
54. Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1868-71.
55. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, Cheung MC, Koniaris LG, Scully SP. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer* 2010;116:871-9.
56. Suryanarayan K, Shuster JJ, Donaldson SS, Hutchison RE, Murphy SB, Link MP. Treatment of localized primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in children: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(2):456-9.

Bölüm 9

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA PSİKİYATRİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Oğuzhan KILINÇEL
Gamze ERZİN

Kronik tıbbi hastalığı olan kişilerde özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar daha sık görülmektedir (Nuran ve ark. ; Katon ve ark. 2007). Kronik bir hastalığa sahip olmak, hastanede yatmak, uzun tedavi süreci, kullanılan ilaçlar, genel tıbbi duruma bağlı hastalıklar veya bu hastalıkların tedavi sürecinde kullanılan ilaçlar psikiyatrik hastalıklarla ortak bazı belirtilere neden olabilmektedir. Bu ortak belirtiler tanısız sorunlara yol açıp hastalıklardan birinin gözden kaçmasına neden olabileceği gibi diğer tıbbi hastalık ile psikiyatrik bozukluk etkileşimi zaman zaman her iki hastalığın şiddetinde artış meydana getirmektedir.

Psikiyatrik hastalıkların tanısında DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) tanı kılavuzu kullanılmaktadır. DSM'ye göre bir psikiyatrik hastalık tanısının konulabilmesi için her hastalığa özgü bazı kriterlerin karşılanması gerekir. Mevcut psikiyatrik belirti ve bulguların altta yatan bir tıbbi hastalık, ilaç ya da maddeye bağlı olup olmadığını değerlendirmek de DSM kriterleri doğrultusunda klinik karar veren hekime aittir. Bu ayrımı iyi yapabilmek için hem psikiyatrik hem de diğer tıbbi hastalıkların belirti, bulgu ve klinik görünümüne, aynı zamanda diğer hastalıklar için kullanılan ilaçların da olası etki ve yan etkilerine hakim olunması gerekmektedir.

Genel tıbbi durumlara bağlı olup psikiyatrik semptomların da eşlik ettiği veya psikiyatrik komorbid tanılarla çokça birliktelik gösteren hastalıklardan bir kısmı da hematolojik hastalıklardır. Bu bölüm ile hematolojik hastalıklarda psikiyatrik komplikasyonları ve bu komplikasyonların yönetiminden bahsedeceğiz.

sayesinde azalabilmektedir (Rodin ve ark. 2013). Bu hastalarda ve ebeveynlerinde tedavi sonrasında beklenti anksiyetesi, uyku problemleri, iştah azalması gibi semptomlar tespit edilebilmektedir (Stuber ve ark. 1996) ALL'li çocuklarla yapılan bir çalışmada bu hastalarda yaşam kalitesinin bozulduğu yaşam kalitesindeki bozulmanın en önemli belirleyicisinin ise uykudaki bozulma olduğu ifade edilmiştir (van Litsenburg ve ark. 2011). ALL'li çocukların tanıdan sonraki bir yıl boyunca depresyon, anksiyete bozukluğu ve diğer davranışsal değişiklikler açısından incelendiği bir başka çalışmada anksiyete bozukluğunun tanı konduktan hemen sonra önemli bir sorun olduğu, depresyonun ise bir yıl boyunca önemli bir problem olmaya devam ettiği gösterilmiştir (Myers ve ark. 2014).

Kaynaklar

- Akyol, A., N. Kiyiöglu, G. Kadikoylu, A. Z. Bolaman ve N. Ozgel.** Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg.* (2003), 106(1): 23-27.
- Alao, A. O. ve E. Cooley.** Depression and sickle cell disease. *Harv Rev Psychiatry.* (2001), 9(4): 169-177.
- Andrykowski, M. A., C. B. Greiner, E. M. Altmaier, T. G. Burish, J. H. Antin, ve ark.** Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br J Cancer.* (1995), 71(6): 1322-1329.
- Argyriadou, S., I. Vlachonikolis, H. Melisopoulou, K. Katachanakis ve C. Lionis.** In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a cross-sectional study in Greece. *BMC Fam Pract.* (2001), 2: 5.
- Bram, D., M. Bubrovsky, J. P. Durand, G. Lefevre, S. Morell-Dubois, ve ark.** Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin B12 levels and catatonic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry.* (2015), 37(3): 273 e275-277.
- Chen-Edinboro, L. P., L. E. Murray-Kolb, E. M. Simonsick, L. Ferrucci, R. Allen, ve ark.** Association Between Non-Iron-Deficient Anemia and Insomnia Symptoms in Community-Dwelling Older Adults: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2018), 73(3): 380-385.
- Chen, M. H., T. P. Su, Y. S. Chen, J. W. Hsu, K. L. Huang, ve ark.** Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry.* (2013), 13: 161.
- Corwin, E. J., L. E. Murray-Kolb ve J. L. Beard.** Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr.* (2003), 133(12): 4139-4142.
- Demirci, K., F. Yildirim Bas, B. Arslan, Z. Salman, A. Akpınar, ve ark.** The Investigation of Symptoms and Diagnoses of Adult-Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder in Women with Iron Deficiency Anemia. *Noro Psikiyatrs Ars.* (2017), 54(1): 72-77.
- Hasan, S. P., S. Hashmi, M. Alhassen, W. Lawson ve O. Castro.** Depression in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* (2003), 95(7): 533-537.
- Hector, M. ve J. R. Burton.** What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency? *J Am Geriatr Soc.* (1988), 36(12): 1105-1112.
- Islam, K., S. Seth, S. Saha, A. Roy, R. Das, ve ark.** A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. *Indian J Psychiatry.* (2018), 60(1): 131-134.
- Katon, W., E. H. Lin ve K. Kroenke.** The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* (2007), 29(2): 147-155.

- Kılınçel O., Kılınçel Ş., Gündüz C., Cangür Ş., Akkaya C.** Klozapinin Hızlı Döngülü Bipolar Bozuklukta Duygudurum Düzenleyicisi Olarak Rölü <https://doi.org/10.5080/u23063>
- Lukoo, R. N., R. M. Ngiyulu, G. L. Mananga, J. L. Gini-Ehungu, P. M. Ekulu, ve ark.** Depression in children suffering from sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2015), 37(1): 20-24.
- Mahdi, N., K. Al-Ola, N. A. Khalek ve W. Y. Almawi.** Depression, anxiety, and stress comorbidities in sickle cell anemia patients with vaso-occlusive crisis. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2010), 32(5): 345-349.
- McFarland, D. C.** New lung cancer treatments (immunotherapy and targeted therapies) and their associations with depression and other psychological side effects as compared to chemotherapy. *Gen Hosp Psychiatry.* (2019).
- Molock, S. D. ve F. Z. Belgrave.** Depression and anxiety in patients with sickle cell disease: conceptual and methodological considerations. *J Health Soc Policy.* (1994), 5(3-4): 39-53.
- Morgan, S. A. ve J. Jackson.** Psychological and social concomitants of sickle cell anemia in adolescents. *J Pediatr Psychol.* (1986), 11(3): 429-440.
- Myers, R. M., L. Balsamo, X. Lu, M. Devidas, S. P. Hunger, ve ark.** A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* (2014), 120(9): 1417-1425.
- Nuran, Ş., Ş. G. GENÇ, N. K. AYDIN, O. KILINÇEL, İ. ALTINIŞIK, ve ark.** Multiple Sklerozda Depresyon ve Anksiyete. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 41(2): 73-77.
- Onder, G., B. W. Penninx, M. Cesari, S. Bandinelli, F. Lauretani, ve ark.** Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2005), 60(9): 1168-1172.
- Onitilo, A. A., P. J. Nietert ve L. E. Egede.** Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry.* (2006), 28(5): 396-402.
- Paterson, J. A., J. Davis, M. Gregory, S. J. Holt, A. Pachulski, ve ark.** A study on the effects of low haemoglobin on postnatal women. *Midwifery.* (1994), 10(2): 77-86.
- Peirano, P. D., C. R. Algarin, R. A. Chamorro, S. C. Reyes, S. A. Duran, ve ark.** Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy. *Sleep Med.* (2010), 11(7): 637-642.
- Raghunathan, V. M., P. L. Whitesell ve S. H. Lim.** Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* (2018), 97(5): 755-762.
- Rangarajan, S. ve G. A. D'Souza.** Restless legs syndrome in Indian patients having iron deficiency anemia in a tertiary care hospital. *Sleep Med.* (2007), 8(3): 247-251.
- Rodin, G., D. Yuen, A. Mischitelle, M. D. Minden, J. Brandwein, ve ark.** Traumatic stress in acute leukemia. *Psychooncology.* (2013), 22(2): 299-307.
- Schneider, A. L., C. Jonassaint, A. R. Sharrett, T. H. Mosley, B. C. Astor, ve ark.** Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2016), 71(6): 772-779.
- Stuber, M. L., D. A. Christakis, B. Houskamp ve A. E. Kazak.** Posttrauma symptoms in childhood leukemia survivors and their parents. *Psychosomatics.* (1996), 37(3): 254-261.
- Tavoli, A., M. A. Mohagheghi, A. Montazeri, R. Roshan, Z. Tavoli, ve ark.** Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? *BMC Gastroenterol.* (2007), 7: 28.
- Tripathi, A. K., S. P. Verma ve D. Himanshu.** Acute psychosis: a presentation of cyanocobalamin deficiency megaloblastic anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* (2010), 26(3): 99-100.
- van Litsenburg, R. R., J. Huisman, P. M. Hoogerbrugge, R. M. Egeler, G. J. Kaspers, ve ark.** Impaired sleep affects quality of life in children during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia: an exploratory study. *Health Qual Life Outcomes.* (2011), 9: 25.
- Vulser, H., E. Wiernik, N. Hoertel, F. Thomas, B. Pannier, ve ark.** Association between depression and anemia in otherwise healthy adults. *Acta Psychiatr Scand.* (2016), 134(2): 150-160.
- Yilmaz, E., Z. Yilmaz, B. Cakmak, I. B. Gultekin, Y. Cekmez, ve ark.** Relationship between anemia and depressive mood in the last trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2017), 30(8): 977-982.

Bölüm 10

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Murat KESKE¹
Gökhan SÖNMEZ²

GİRİŞ

Hematolojik hastalıklara bağlı gelişen durumlar birçok sistem ile olduğu gibi üro-genital sistemle de yakın ilişkilidir. Kemik iliği süpresyonuna bağlı olarak düşüş gösteren trombosit ve nötrofil sayıları ile ilişkili komplikasyonlar, hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı gelişen komplikasyonlar, hematolojik hastalığın kendi oluşturduğu fizyolojik bası etkisi veya metastaz ile gelişen üriner komplikasyonlar, hastalığın ve tedavilerin neden olduğu infertilite ve cinsel işlev bozuklukları gibi durumlar sık görülen ve klinik pratikte hastaları ve hekimleri en çok ilgilendiren ürolojik problemlerden bazıları olarak sıralanabilir. Bu bölümde hematolojik hastalıklar veya bunların tedavisi sırasında gelişebilecek bazı ürolojik tabloların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. KANAMA-PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Hastalarda kanama bozukluklarına en sık yol açan hematolojik nedenler genel olarak trombosit eksikliği, trombosit fonksiyon bozuklukları ve bazı pıhtılaşma bozuklukları olarak değerlendirilebilir. Her üç duruma da neden olan birçok alt faktör vardır. Örneğin trombosit eksikliği (trombositopeni) konjenital olabileceği gibi (amegakaryositik trombositopeni, Bernard Soulier sendromu vb.) kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi gibi bazı edinsel hematolojik nedenlere de bağlı olabilir. Trombosit yıkımında artışa neden olarak trombositopeni yapan otoimmün durumların yanında trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan lösemiler, lenfoproliferatif hastalıklar ve pıhtılaşma

¹ Kayseri Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

² Kayseri Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

2- Kaverno zal irrigasyon: 0.9 saline solusyonu ile kaverno z doku irrigasyonu ile yapilir.

3- İnrakaverno zal terapi:

- İnrakaverno zal adreno reseptor agonisti enjeksiyonu
- Fenilefrin halen ilk tedavi olarak her 3-5 dakikada bir 200µg intrakaverno zal olarak uygulanmaktadır (Fenilefrinin maksimum dozu saatte 1 miligramdır).

4- Cerrahi tedavi:

- Cerrahi shunt
- Priapizm 36 saatten uzun sürmüş ise penil protez implantasyonu dşnlmelidir.

Orak Hücre Hastalarında görülen priapizm yönetimi genel olarak iskemik priapizmde tariflenen tedaviler ile benzerdir ayrıca mutlaka hematolog ile birlikte koordine edilmelidir. Orak hücre hastalarında aspiasyon öncesi intravenöz hidrasyon ve paranteral narkotik analjezik uygulanması spesifik yaklaşımlardır. Ayrıca nazal oksijen ve bikarbonat ile alkalizasyon önerilmektedir.

SONUÇ

Hematolojik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisi oldukça sık görülen ve son derece dikkat gerektiren ürolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Günlük pratikte hasta ve hekimlerin sık sık karşı karşıya kaldığı bu komplikasyonların yönetimi hematoloji- roloji ve gerekli ise diğer branşlarında katılımı ile multidisipliner bir şekilde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Dikmen ZG, Akbiyık F. Trombosit fonksiyon bozuklukları. Turk J Biochem. 2014;39: 567-70.
2. Küçükkaya RD. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. İç hastalıkları Dergisi. 2010; 17: 33-43
3. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician 2013;88: 747-54.
4. Howes DS, Bogner MP. Urinary tract infections. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, NY:McGraw-Hill; 2004.p.606-12
5. Patel JV, Chambers CV, Gomella LG. Hematuria: etiology and evaluation for the primary care. Can J Urol 2008;15: 54-62.
6. Marshall JR, Haber J, Josephson EB. An evidence-based approach to emergency department management of acute urinary retention. Emergency Medicine Practice. 2014;16: 1-20
7. Selius BA, Subedi R. Urinary Retention in adults: diagnosis and initial management. Am Fam Physician 2008;77: 643-50.
8. Pakdemir M. riner Acillere Yaklaşım (Acil Tıp zel Sayısı). Klinik Gelişim 2008;21: 63-9.
9. Avcı D, Sahin MI, San F. Spontaneous septal hematoma developing on underlying idiopathic thrombocytopenia: a rare case. KBB Uygulamaları 2016;4: 142-4.
10. Li Z, Smagugus A. Hypotension with scrotal and penile ecchymoses. Eur J Intern Med. 2017;39: e3-e4.
11. Lerman SE, Liao JC. Neonatal circumcision. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 1539-57.

12. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16: 272-6.
13. Karaman MI, Zülfikar B, Çaşkurlu T, Ergenekon E. Circumcision in hemophilia: a cost-effective method using a novel device. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1562-4.
14. Kavaklı K, Nişli G, Polat A, et al. Hemofilik çocukların sünneti için bir protokol önerisi: "İzmir Protokolü". *Ege Tıp Derg* 1997; 38: 1-4.
15. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res*. 2009;124: 13-18.
16. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi BA. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia*. 2000; 6:1-10.
17. Reding MT, Key NS. Hematologic problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2613-28.
18. Celebi H, Turgut M, Yucel I. Akut Lösemili Hastalarda Febril Nötropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri. *OMU Tıp Dergisi*. 2003;20: 167-71.
19. Osakwe ZT, Larson E, Shang J. Urinary tract infection-related hospitalization among older adults receiving home health care. *Am J Infect Control*. 2019;47: 786-92.e1.
20. Quach HT, Robbins CJ, Balko JM, et al. Severe Epididymo-Orchitis and Encephalitis Complicating Anti-PD-1 Therapy. *Oncologist*. 2019 Apr 1. pii: theoncologist.2018-0722.
21. Celik U, Alabaz D, Kocabas E, Leblebisatan G. Recurrent epididymo-orchitis in an 8-year-old child with Kostmann syndrome (severe congenital neutropenia). *Ann Trop Paediatr*. 2006;26: 153-4.
22. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS*. 2017;28: 744-9.
23. Akçetin Z, Balcı MBC. Fournier Gangreni: Klasik Ama Ölümcül Olabilecek Bir Hastalık. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;20: 90-93.
24. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972; 29: 252-60.
25. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, et al. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24: 358-65.
26. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. Male Infertility. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
27. Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF, Aber GM. Nonoperative management of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg*. 1988;75: 573-7.
28. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin N Am*. 1996;34: 1259-75.
29. Lepor H, Walsh PC, Lepor H, Walsh PC. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1979;122: 1-6.
30. Van Bommel EF. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med*. 2002;60: 231-42.
31. Chen T, Tian L, Fan D, Wu F, Lu J, Ding S. Retroperitoneal fibrosis secondary to non-urology carcinomas: a clinical and outcome analysis of 97 cases. *Clin Transl Oncol*. 2019;21: 373-9.
32. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6: 491-500.
33. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62: 247-50.
34. Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 590-4.
35. Allen CM, Lopes F, Mitchell R, Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? *Reproduction*. 2018 Oct 1. pii: REP-18-0221.R2.
36. Ware RE de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet*. 2017;390: 311-23.

37. Anele UA, Le BV, Resar LM, Burnett AL. How I treat priapism. *Blood*. 2015;125: 3551–8.
38. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. Guideline Associates: A. Parnham, E.C. Serefoglu. Male sexual dysfunction. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

Bölüm 11

HEMATOLOJİK MALİGNENSİLERDE NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

İrem İLGEZDİ

GİRİŞ

Hematolojik hastalıklarda hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı çeşitli nörolojik komplikasyonlar gözlenebilir. Bu bölümde lösemi, lenfoma ve plazma hücre diskrazileri gibi malign hematolojik hastalıklarda ve tedavi ilişkili görülebilecek santral ve periferik sinir sistemini etkileyen komplikasyonlar tartışılacaktır.

LÖSEMİLER

Santral sinir sistemi (SSS) tutuluşu genellikle lösemik hücrelerin infiltrasyonu ile gözlenirken, hemoraji, enfeksiyon, ilaç veya radyasyon ilişkili nörotoksisite, elektrolit imbalansı ve lökostaza bağlı serebral dolaşım bozuklukları kaynaklı da ortaya çıkabilir (Sussman & Davies, 2014). Periferik sinir tutuluşu çok daha nadir gözlenir.

LEPTOMENİNGEAL METASTAZ

Lösemik leptomeningeal tutulum serebral hemisfer, kraniyal sinirler, spinal kord ve sinir köklerinde ortaya çıkabilir (McCoyd, Gruener & Foy, 2014). Akut lösemilerde leptomeningeal metastaz sıklıkla tam remisyon sonrası relaps döneminde veya hastalığın progresif sürecinde gözlenir (Recht & Mrugala, 2003). Leptomeningeal metastaz tanı anında hastaların %10'undan azında saptanabilirken, %30-50 relaps sırasında ortaya çıkar (Mauermann, 2017). SSS profilaksisi yaklaşımlarından önce otopsi yapılan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının %70'inde lösemik meninks tutulumu gösterilirken, indüksiyon protokolleri sonrası akut lösemili erişkin hastaların yalnızca %5-10'unda SSS tutulumu gözlenmiştir (Kolitz, 2008). Leptomeningeal tutulum akut myeloid lösemilerde (AML) daha az sıklıkta

Ig M veya Ig G sınıfında ve WM, MM veya MGUS ilişkilidir (Sobol & Stiff, 2014). Tip 1 kriyoglobulinemide nöropati nadir, tip 2 ve 3'te daha sıktır (Sobol & Stiff, 2014). Tip 2 ve 3 hastalarının %80'inde hafif derecede nöropati mevcuttur (Bayat & Kelly, 2012). PNP ağırlı, simetrik veya asimetrik, sensorimotor ve aksonal tipindedir. Klinikte sensoriyel semptomlar genellikle motor disfonksiyondan önce gözlenir. Ön planda aksonal dejerasyon saptanırken, primer demyelinizasyon veya aksonal hasara ikincil demyelinizasyon saptanabilir. Sinir biopsisinde epinöral vaskülit ve kriyoglobulin birimi gözlenir (Sobol & Stiff, 2014). Analjezik, düşük doz kortikosteroidler ve soğuktan kaçınma semptomatik tedavide önerilir. Tedavi cevabı cilt ve karaciğer tutulumunda hızlı iken, nöropati ve nefropatide yavaştır. Motor nöropati varlığında yüksek doz steroid, plazmaferez, sitotoksik tedaviler önerilmektedir (Bayat & Kelly, 2012). Altta yatan hastalığın tedavisine rağmen nöropati semptomlarının gerilemesi yavaş ve sınırlıdır (Sobol & Stiff, 2014).

Kaynakça

- Al-Lozi MT, Pestronk A, , Yee WC, , & ark. (1995). Myopathy and paraproteinemia with serum IgM binding to a high- molecular-weight muscle fiber surface protein. *Ann Neurol*, 37, 41.
- Bayat, E, & Kelly, J. J. . (2012). Neurological complications in plasma cell dyscrasias. *Handbook of Clinical Neurology, Neuro-Oncology Part II*, 731–746.(Vol. 105 (3rd series)), 731–746.
- Bhattacharyya S, , & Berkowitz AL. . (2016). Primary angitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. . *Pract Neurol* , 16(3), 195-200.
- Bida JP, Kyle RA, Therneau TM,, & ark. (2009). Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc.* (s. 685-693). içinde 84: 8.
- Birnbaum J, & Hellmann DB. . (2009). Primary angitis of the central nervous system. . *Arch Neurol* , 66(6), 704-709.
- Chamberlain MC, & Marc C. (2008). Neurologic complications of leukemia. In: D Schiff, S Kesari, PY Wen (Eds.). *Cancer Neurology in Clinical Practice: Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. 2nd edn. Humana Press, Totowa NJ*, 555–565.
- Chaudhry, H. M., Mauermann, M. L, & Rajkumar, S. V. . (2017). Monoclonal Gammopathy–Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, , 92(5), 838-850.
- Cruz, M. L., Farooq, S, & Testai, F. D. (2017). Neurological and Neurosurgical Emergencies in Patients with Hematological Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, , 17(3).
- Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, & ark. (2010). Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*, 11, 1086-1095.
- Deutsch MB, & Mendez MF. (2015). Neurocognitive features distinguishing primary central nervous system lymphoma from other possible causes of rapidly progressive dementia. *Cogn Behav Neurol* , 28(1), 1-10.
- Dispenzieri, A. (2017). POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 92(8), 814-829. doi:doi:10.1002/ajh.24802
- Drappatz J, & Batchelor T . (2004). Neurologic complications of plasma cell disorders. . *Clin Lymphoma* , 5, 163-171.
- Ferreri AJ. (2014). Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol*, 15(4), e159-e169. doi:doi:10.1016/ S1470Y2045(13)70568Y0
- Flanagan EP, , O'Neill BP, Habermann TM,, & ark. (2012). Secondary intramedullary spinal cord non-Hodgkin's lymphoma. . *J Neurooncol* , 1017(3), 575-580.

- Garces-Sanchez M, Dyck PJ, Kyle RA, & ark. (2008). Antibodies to myelin-associated glycoprotein (anti-Mag) in IgM amyloidosis may influence expression of neuropathy in rare patients. *Muscle Nerve*, 37(4), 490-495.
- Gertz MA. (2015). Waldenstrom macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 90(4), 346-354.
- Graff-Radford J, Fugate JE, Wijdicks EF, & ark. (2012). Extramedullary tumors and leukemia: a diagnostic pitfall for the neurologist. *Neurology*, 79(1), 85-91. doi:doi:10.1212/WNL.0b013e-31825dce3b
- Graus F, Arino H, & Dalmau J. (2014). Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*, 123(1), 3230-3238.
- Grier J, & Batchelor T. (2005). Metastatic neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*, 7(1), 55-60. doi:doi:10.1007/s11912Y005Y0026Y9.
- Grimm S, & Chamberlain M. (2011). Hodgkin's lymphoma: a review of neurologic complications. *Adv Hematol*, 2011, 624-578. doi:doi:10.1155/2011/624578.
- Hatanpaa KJ, Fuda F, Koduru P, & ark. (2015). Lymphomatosis cerebri: a diagnostic challenge. *JAMA Neurol*, 72(9), 1066-1067.
- Herrlinger U, Klingel K, Meyermann R, & ark. (2000). Central nervous system Hodgkin's lymphoma without systemic manifestation: case report and review of the literature. *Acta Neuropathol*, 99(6), 709-714. doi:doi:10.1007/s004010051185.
- Hoffman-Snyder C, & Smith BE. (2008). Neuromuscular disorders associated with paraproteine-mia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 19, 61-79.
- Izquierdo C, Velasco R, Vidal N, & ark. (2016 May). Lymphomatosis cerebri: a rare form of primary central nervous system lymphoma. Analysis of 7 cases and systematic review of the literature. *Neuro Oncol*, 18(5), 707-15. doi:doi: 10.1093/neuonc/nov197. Epub 2015 Sep 27
- Jenkins RW, McDonald K, & Greenberg CS. (2012). Umb chin syndrome in acute myeloid leukemia. *Am J Med Sci*, 344, 237-240.
- Josephson S.A., & Aminoff M.J. (2016). Neurological Complications of Systemic Disease: Adults. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 58, 814-834.
- Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, & ark. (2015). Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*, 84(19), 1981-1987.
- Katirji B, & Koontz D. (2012). Disorders of peripheral nerves. In: RB Daroff, GM Fenichel, J Jan- kovic ark. (Eds.). *Bradley's Neurology in Clinical Practice. Vol. II.* (s. 1971-1976). içinde Philadel- phia, : Elsevier.
- Katoh N, Matsuda M, Yoshida T, & ark. (2010). Primary AL amyloid polyneuropathy treated with high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation. *Muscle Nerve*, 41, 138-143.
- Kolitz JE. (2008). Acute leukemias in adults. *Dis Mon*, 54, 226-241.
- Kridel R, & Dietrich PY. (2011). Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*, 12(13), 1258-1266.
- Kumar N, Keegan BM, Rodriguez FJ, & ark. (2011). Intravascular lymphoma presenting as a lon- gitudinally-extensive myelitis: diagnostic challenges and etiologic clues. *J Neurol Sci*, 303(1-2), 146-149.
- Kyle R, & Rajkumar V. (2006). Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haem- atol*, 134, 573-589.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, & ark. (1698-1701). Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*, 77(18), 2011.
- Lee JM, & Picken MM. (2012). Cerebrovascular amyloidosis. In: MM Picken, A Dogan, GA Her- rera (Eds.). *Amyloid and Related Disorders*. *Surgical Pathology and Clinical Correlations* (s. 106-109). içinde New York, : Springer Science&Business Media, .
- Li J, Zhang W, Jiao L, & ark. (2011). Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*, 117, 6445-6449.

- Lunn MP, & Nobile-Orazio E. (2012). Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD002827.
- Malkani RG, Tallman M, Gottardi-Littell N, & ark. (2010). Bing-Neel syndrome: an illustrative case and a comprehensive review of the published literature. *J Neurooncol*, 96(3), 301-312.
- Mauermann, M. L. (2017). Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(3), 669-690.
- Mccooyd, M., Gruener, G, & Foy, P. (2014). Neurologic aspects of lymphoma and leukemias *Handbook of Clinical Neurology. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 120 (3rd series)(Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II Jose Biller and Jose M. Ferro, Editors)*, 1027-1043.
- Mehta J., & Singhal S . (2003). Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 29, 467-471.
- Mendez CE, Hwang BJ, Destian S, & ark. (2010). Intracranial multifocal dural involvement in multiple myeloma: case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 10, 220-223.
- Moore KR, , Blumenthal DT,, Smith AG,, & ark. (2001). Neurolymphomatosis of the lumbar plexus: high-resolution MR neurography findings. *Neurology*, 57(4), 740-742.
- Muchtar E, , Derudas D, , Mauermann M,, & ark. (2016). Systemic immunoglobulin lightchain amyloidosis-associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome. *Mayo Clin Proc*, 91(10), 1354-1361.
- Nayak, L., Pentsova, E., & Batchelor, T. T. (2015). Primary CNS Lymphoma and Neurologic Complications of Hematologic Malignancies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 355-372.
- Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, & ark. (2009). Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune- mediated neuropathies. *Neurology*, 72(11), 1024-1026.
- Paludo, J., Painuly U,, Kumar S, & ark. (2016). Myelomatous involvement of the central nervous system. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 16(11), 644-654.
- Patsalides AD, , Atac G,, Hedge U,, & ark. (2005). Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology*, 237(1), 265-273.
- Poulain S,, Boyle EM, , Roumier C,, & ark. (2014). MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol*, 167(4), 506-513.
- Rajkumar SV,, Dispenzieri A, , & Kyle RA. (2006). Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 81, 693-703.
- Ramchandren S,, & Lewis RA. (2012). An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12, 102-110.
- Recht, L, & Mrugala, M. (2003). Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurologic Clinics*, 21(1), 87-105.
- Silberman J,, & Lonial S. (2008). Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol*, 26, 55-65.
- Simon L,, Fitsiori A,, Lemal R,, & ark. (2015). Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica*, 100(12), 1587-1594.
- Sobol, U., & Stiff, P. (2014). Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 1083-1099.
- Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, & ark. (2015). Lymphomatoid granulomatosis: a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol*, 39(2), 141-156.
- Stork AC, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, & ark. (2014). Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *J Neuroimmunol.*, 268(1-2), 89-94.
- Strati P,, Uhm JH,, Kaufmann TJ, & ark. (2016). Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 101(4), 458-465. doi:-doi:10.3324/haematol.2015.136556

- Sussman JD, & Davies GAB. (2014). ones Aminoff's Neurology and General Medicine (Fifth Edition)2014. *Neurologic Manifestations of Hematologic Disorders, Chapter 25* , 505-537.
- Tomita M,, Koike H,, Kawagashira Y,, & ark. (2013). Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. . *Brain*, 136(8), 2563-2578.
- Villa D, Connors JM, Shenkier TN, & ark. (2010). Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* , 21(5), 1046-1052.
- Willison HJ, O'Leary CP, & Veitch J. (2001). The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*, 124, 1968.
- Zhang J, Chen B, & Xu X. (2014). Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* , 55(3), 509-514.

Bölüm 12

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Şirin YURTLU TEMEL¹

Hematolojik malignite hastaları; hastalıkları, aldıkları tedaviler ve tedavilerin oluşturduğu bağışıklık baskılanması nedeniyle bir çok pulmoner komplikasyon yaşar. Bu tedaviler kemoterapi, radyoterapi ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) dur. Komplikasyonları başlıca pulmoner hemoraji, pulmoner ödem, pulmoner lökostat, pnömoni (bakteriyel, viral, fungal), ilaç toksisiteleri, retinoik asit sendromu, tirozin kinaz inhibitörlerine bağlı pulmoner hasar, engrafman sendromu, radyasyona bağlı akciğer hasarı, derin olarak sayabiliriz.

PULMONER HEMORAJİ

Koagülasyon problemi olan, kanamaya meyilli veya enfeksiyonu olan hastada pulmoner hemoraji ; ani başlayan dispne, kuru öksürük, ateş, hipoksi gibi semptomlar ve radyolojik görüntüleme hızlı progresyon ile kendini gösterir. Akut lösemilerde en sık görülen pulmoner komplikasyondur. (Tenholder, M.F.&Hooper, R.G., 1980). Diffüz alveolar hemaraji KİT yapılan hastalarda yaklaşık %20 oranında görülür. Sıklıkla transplantasyondan sonraki birkaç haftada ortaya çıkar. (Worthy, S.A.& ark., 1997) Hastada hemoptizi sık görülmez. Radyolojik görünüm başlangıçta nonspesifiktir. Bu nedenle ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Progresyonla birlikte yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon alanları , kaldırım taşı manzarası ortaya çıkar (Primack, S.L.& ark., 1995)

Ayırıcı tanı için gereği halinde bronkoalveolar lavajda makrofajlarda hemosiderin yükünün >%20 olmasından faydalanılabilir. (Soubani, A.O.& ark., 1996). Bronkoskopik inceleme ayrıca enfeksiyon varlığının gösterilmesi ve ayırıcı tanıda kullanılabilir. Fakat kanama diatezi açısından dikkatli olunmalı ve öncelikle tercih edilmemelidir.

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, İstinye Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, dryurtlu@gmail.com

Nadiren acil müdahale gerektiren SVCS da acil serviste başın yükseltilmesi, oksijen ve steroid uygulaması yapılmalıdır. (Rachapalli, V.&Boucher, L.M., 2014)

Kaynaklar

- Arvanitis, M., Anagnostou, T., Fuchs, B.B., Caliendo, A.M.&Mylonakis, E. (2014) Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.*27 (3): 490-526, 10.1128/cmr.00091-13
- Barber, N.A.&Ganti, A.K. (2011) Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol.*6 (4): 235-243, 10.1007/s11523-011-0199-0
- Bledsoe, T.J., Nath, S.K.&Decker, R.H. (2017) Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med.*38 (2): 201-208, 10.1016/j.ccm.2016.12.004
- Boeckh, M. (2008) The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.*143 (4): 455-467, 10.1111/j.1365-2141.2008.07295.x
- Capizzi, S.A., Kumar, S., Huneke, N.E., Gertz, M.A., Inwards, D.J., Litzow, M.R.& ark. (2001) Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*27 (12): 1299-1303, 10.1038/sj.bmt.1703075
- Cardinale, L., Asteggiano, F., Moretti, F., Torre, F., Ulisciani, S., Fava, C.& ark. (2014) Pathophysiology, clinical features and radiological findings of differentiation syndrome/all-trans-retinoic acid syndrome. *World J Radiol.*6 (8): 583-588, 10.4329/wjr.v6.i8.583
- Cheng, S. (2009) Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev.*17 (1): 16-23, 10.1097/CRD.0b013e318188033c
- Choi, M.H., Jung, J.L., Chung, W.D., Kim, Y., Lee, S., Han, D.H.& ark. (2014) Acute Pulmonary Complications in Patients with Hematologic Malignancies. *Radio Graphics.*34: 1755-1768,
- Ebert, N., Baumann, M.&Troost, E.G.C. (2015) Radiation-induced lung damage—clinical risk profiles and predictive imaging on their way to risk-adapted individualized treatment planning? . *Radiother Oncol.*117 (1): 1-3,
- Eisenstaedt, R.S.&Berkman, E.M. (1978) Rapid cyto-reduction in acute leukemia. Management of cerebral leukostasis by cell pheresis. *Transfusion.*18 (1): 113-115, 10.1046/j.1537-2995.1978.18178118553.x
- Eren, S., Karaman, A.&Okur, A. (2006) The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol.*59 (1): 93-103, 10.1016/j.ejrad.2006.01.003
- Gasparetto, E.L., Escuissato, D.L., Marchiori, E., Ono, S., Frare e Silva, R.L.&Muller, N.L. (2004a) High-resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation. *AJR Am J Roentgenol.*182 (5): 1133-1137, 10.2214/ajr.182.5.1821133
- Gasparetto, E.L., Ono, S.E., Escuissato, D., Marchiori, E., Roldan, L., Marques, H.L.& ark. (2004b) Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings. *Br J Radiol.*77 (921): 724-727, 10.1259/bjr/70800575
- Hanania, A.N., Mainwaring, W., Ghebre, Y.T., Hanania, N.A.&Ludwig, M. (2019) Radiation-Induced Lung Injury Assessment and Management. *Mph Chest.*156 (1): 150-162,
- Hunault-Berger, M., Chevallerier, P., Delain, M., Bulabois, C.E., Bologna, S., Bernard, M.& ark. (2008) Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica.*93 (10): 1488-1494, 10.3324/haematol.12948
- Hunter, W. (1757) *The history of an aneurysm of the aorta, with some remarks on aneurysms in general.* Med Obs Inq.
- Jin, H., Tucker, S.L., Liu, H.H., Wei, X., Yom, S.S., Wang, S.& ark. (2009) Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol.*91 (3): 427-432, 10.1016/j.radonc.2008.09.009
- Kekre, N.&Connors, J.M. (2019) Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev.*33: 24-32, 10.1016/j.blre.2018.06.002

- Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H.&Francis, C.W. (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*.111 (10): 4902-4907, 10.1182/blood-2007-10-116327
- Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Asberg, A., Chou, S., Danziger-Isakov, L.& ark. (2013) Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*.96 (4): 333-360, 10.1097/TP.0b013e31829df29d
- Ljungman, P., Griffiths, P.&Paya, C. (2002) Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*.34 (8): 1094-1097, 10.1086/339329
- Marks, L.B., Yu, X., Vujaskovic, Z., Small, W., Jr., Folz, R.&Anscher, M.S. (2003) Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol*.13 (3): 333-345, 10.1016/s1053-4296(03)00034-1
- Massaro, F., Molica, M.&Breccia, M. (2016) Current first- and second-line treatment options in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol Oncol*.5 (3): 105-118, 10.2217/ijh-2016-0010
- McCarty, M.J., Lillis, P.&Vukelja, S.J. (1996) Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest*.109 (5): 1397-1400, 10.1378/chest.109.5.1397
- McKee, L.C., Jr.&Collins, R.D. (1974) Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine (Baltimore)*.53 (6): 463-478, 10.1097/00005792-197411000-00006
- Mitchell, L.G., Sutor, A.H.&Andrew, M. (1995) Hemostasis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Coagulopathy Induced by Disease and Treatment . *Semin Thromb Hemost*.21 (4): 390-401,
- Monson, J.M., Stark, P., Reilly, J.J., Sugarbaker, D.J., Strauss, G.M., Swanson, S.J.& ark. (1998) Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer*.82 (5): 842-850,
- Movsas, B., Raffin, T.A., Epstein, A.H.&Link, C.J., Jr. (1997) Pulmonary radiation injury. *Chest*.111 (4): 1061-1076, 10.1378/chest.111.4.1061
- Muraoka, T., Bandoh, S., Fujita, J., Horiike, A., Ishii, T., Tojo, Y.& ark. (2002) Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med*.41 (9): 730-733, 10.2169/internalmedicine.41.730
- Ohnishi, K., Sakai, F., Kudoh, S.&Ohno, R. (2006) Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia*.20 (6): 1162-1164, 10.1038/sj.leu.2404207
- Oikonomou, A., Muller, N.L.&Nantel, S. (2003) Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *AJR Am J Roentgenol*.181 (2): 507-511, 10.2214/ajr.181.2.1810507
- Pinnix, C.C., Smith, G.L., Milgrom, S., Osborne, E.M., Reddy, J.P., Akhtari, M.& ark. (2015) Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.92 (1): 175-182, 10.1016/j.ijrobp.2015.02.010
- Primack, S.L., Miller, R.R.&Muller, N.L. (1995) Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*.164 (2): 295-300, 10.2214/ajr.164.2.7839958
- Rachapalli, V.&Boucher, L.M. (2014) Superior vena cava syndrome: role of the interventionalist. *Can Assoc Radiol J*.65 (2): 168-176, 10.1016/j.carj.2012.09.003
- Ravenel, J.G., Scalzetti, E.M.&Zamkoff, K.W. (2000) Chest radiographic features of engraftment syndrome. *J Thorac Imaging*.15 (1): 56-60,
- Ronden, M.I., van Sornsens de Koste, J.R., Johnson, C., Slotman, B.J., Spoelstra, F.O.B., Haasbeek, C.J.A.& ark. (2018) Incidence of High-Risk Radiologic Features in Patients Without Local Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.100 (1): 115-121, 10.1016/j.ijrobp.2017.09.035
- Rosado, M.F., Donna, E.&Ahn, Y.S. (2003) Challenging problems in advanced malignancy: Case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol*.21 (16): 3171-3173, 10.1200/jco.2003.03.037

- Rowell, N.P.&Gleeson, F.V. (2001) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev.* (4): Cd001316, 10.1002/14651858.Cd001316
- Shorr, A.F., Susla, G.M.&O'Grady, N.P. (2004) Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest.*125 (1): 260-271, 10.1378/chest.125.1.260
- Soubani, A.O., Miller, K.B.&Hassoun, P.M. (1996) Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest.*109 (4): 1066-1077, 10.1378/chest.109.4.1066
- Spitzer, T.R. (2001) Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*27 (9): 893-898, 10.1038/sj.bmt.1703015
- Tanaka, N., Matsumoto, T., Miura, G., Emoto, T., Matsunaga, N., Satoh, Y.& ark. (2002) CT findings of leukemic pulmonary infiltration with pathologic correlation. *Eur Radiol.*12 (1): 166-174, 10.1007/s003300101013
- Tenholder, M.F.&Hooper, R.G. (1980) Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest.*78 (3): 468-473, 10.1378/chest.78.3.468
- Thony, F., Moro, D., Witmeyer, P., Angiolini, S., Brambilla, C., Coulomb, M.& ark. (1999) Endovascular treatment of superior vena cava obstruction in patients with malignancies. *Eur Radiol.*9 (5): 965-971, 10.1007/s003300050777
- Vakil, E.&Evans, S.E. (2017) Viral Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.*38 (1): 97-111, 10.1016/j.ccm.2016.11.002
- van Buchem, M.A., Wondergem, J.H., Kool, L.J., te Velde, J., Kluin, P.M., Bode, P.J.& ark. (1987) Pulmonary leukostasis: radiologic-pathologic study. *Radiology.*165 (3): 739-741, 10.1148/radiology.165.3.3479813
- Worthy, S.A., Flint, J.D.&Muller, N.L. (1997) Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and pathologic findings. *Radiographics.*17 (6): 1359-1371, 10.1148/radiographics.17.6.9397451
- Yarnold, J.&Brotons, M.C. (2010) Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.*97 (1): 149-161, 10.1016/j.radonc.2010.09.002
- Yıldırım, N.&Topal, U. (2004) Pulmoner aspergilloz: değişken radyolojik bulgular. *Tansal ve Girişimsel Radyoloji.*10: 121-126,
- Yokoyama, T., Miyazawa, K., Kurakawa, E., Nagate, A., Shimamoto, T., Iwaya, K.& ark. (2004) Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia.*18 (3): 645-646, 10.1038/sj.leu.2403251

Bölüm 13

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Ömercan TOPALOĞLU¹

Birçok farklı hematolojik hastalıkta ya da sendromda çeşitli endokrinopatilerin semptom ve bulgularına rastlanabilmektedir. Endokrinopatiler, bâzen hastalığın/sendromun doğal seyrinin bir parçasıyken, bâzen komplikasyon bâzen de verilen tedavinin (medikal tedavi, cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi) kısa veya uzun dönem etkisi olarak karşımıza çıkar. Endokrinopati hastalık seyrinde veya tedavi öncesinde öngörülebiliyorsa, düzenli aralıklarla klinik ve biyokimyasal taramalar yapılmalı ve önleyici tedbirler alınmalıdır. Esas hastalığın tedavisi ile endokrinopati düzelebilir ya da spesifik tedavi gerektirebilir. Endokrin organ disfonksiyonu veya hormon hiposekresyonu durumlarında, hormon replasmanı çoğu kez kurtarıcı olmaktadır. Bu konu başlığı altında endokrinolojik komplikasyonlara yol açabilen hematolojik hastalıklar tek tek ele alınacaktır.

NON-HODGKİN LENFOMA (NHL)

NHL hastaları gonadal disfonksiyon ve diğer endokrinopatiler açısından risk taşımaktadır. Genel yaklaşım olarak; boyun veya mediastene radyasyon alan hastalarda tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra serum TSH düzeyi ölçülmelidir. Kranial radyasyon veya tüm vücut radyasyonu (TVR) alan hastalarda ek olarak serbest T4 (sT4) düzeyleri de ölçülmelidir. Bu düzeyler normale yılda bir kez ölçüm tekrarlanmalıdır. TSH yükselme eğilimindeyse, daha sık aralıklarla tarama önerilmektedir. Hipotiroidizm saptandığında levotiroksin ile uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Radyoterapiden sonraki erken dönemde, geçici edinilmiş santral hipotiroidizm (hasta ötiroid sendromu) gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitotoksik ajanlar ve radyoterapi (RT), hem kadın hem de erkek cinsiyette gonadal disfonksiyon ile sonuçlanabilir. NHL genelde orta/ileri yaş hastalığıdır ve

¹ Endokrinoloji Uzmanı, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, drhomercan@hotmail.com

bet ve hipotiroidi sıklığının yüksek olması sebebiyle bu hastalardaki bozukluklar POEMS sendromunun minör kriterlerini tamamlamaya yetmemektedir.

SCHWACHMAN-DİAMOND SENDROMU (SDS)

SDS tanımlı hastalarda boy kısalığı, osteopeni, metafizyel displazi, toraks/pelvis distrofisi, kol ve bacak kısalığı gibi iskelet anormallikleri saptanabilmektedir (125-127). Kemik döngüsündeki artış kemik kitle kaybına neden olur. Endokrinopatiler, SDS'de majör bir bulgu değildir. Tip 1 diyabet sıklığı bir klinik çalışmada %3 olarak bulunmuştur ve normal popülasyondan yüksektir (128). 25 hastanın analiz edildiği bir çalışmada TSH yüksekliği %8, glukoz tolerans bozukluğu %20 olarak bulunmuştur (129).

MASTOSİTOZ

Mastositoz, sekonder osteoporoz sebeplerinden biridir (130-132). Çok genç erkek erişkin hastalarda da osteoporoz saptanabilmektedir (133,134). Mast hücre mediyatörleri olan histamin, triptaz, heparin ve TNF, IL-6 ve TGF-beta gibi sitokinlerin kemik döngüsü üzerindeki etkisi sebebiyle osteoporoz gelişir (135,136). Mastositoz, nadir de olsa, genç erişkin bir erkekte osteoporoz ve patolojik fraktürle prezente olabilir. Mastositozlu tüm hastalarda KMD ölçülmelidir. Asemptomatik hastalarda KMD taramasında %30-60 osteopeni, %10-40 difüz osteoporoz veya %5-10 osteoskleroz bulunabilir (137). Uzun kemiklerde veya vertebralarda iyi lokalize edilemeyen kemik ağrısı veya fraktür görülebilir (138). Malignite metastazı ile karışabilir; iskelet sintigrafisi ve kemik taraması hastalık yayılımını saptamada önemlidir (139).

Referanslar

1. Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, et al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:623.
2. Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I, et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod* 2005; 20:2247.
3. Chin HB, Jacobson MH, Interrante JD, et al. Hypothyroidism after cancer and the ability to meet reproductive goals among a cohort of young adult female cancer survivors. *Fertil Steril* 2016; 105:202.
4. Kiserud CE, Fosså A, Bjørø T, et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer* 2009; 100:455.
5. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:819.
6. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3227.
7. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:3257.

8. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:291.
9. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, et al. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010; 20:280.
10. Brämswig JH, Riepenhausen M, Schellong G. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol* 2015; 16:667.
11. Kiserud CE, Fosså A, Holte H, Fosså SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer* 2007; 96:1442.
12. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, et al. Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators. *J Clin Oncol* 2018; 36:2718.
13. Langagergaard V, Horvath-Puho E, Nørgaard M, et al. Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2008; 98:183.
14. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2012; 18:12.
15. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109:1765.
16. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, et al. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1100.
17. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:49.
18. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:173.
19. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2004; 104:1898.
20. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:138.
21. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:348.
22. McClune BL, Majhail NS. Osteoporosis after stem cell transplantation. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11:305.
23. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, et al. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2015; 33:1364.
24. Campbell S, Sun CL, Kurian S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2009; 115:4127.
25. Yao S, Smiley SL, West K, et al. Accelerated bone mineral density loss occurs with similar incidence and severity, but with different risk factors, after autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:1130.
26. Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* 2011; 118:1481.

27. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:165.
28. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:1.
29. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:1079.
30. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 120:3407.
31. Välimäki MJ, Kinnunen K, Volin L, et al. A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:355.
32. Kananen K, Volin L, Laitinen K, et al. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3877.
33. Hari P, DeFor TE, Vesole DH, et al. Intermittent zoledronic Acid prevents bone loss in adults after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:1361.
34. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-year hematopoietic cell transplant survivors and case-matched controls. *J Clin Oncol* 2007; 25:3511.
35. Rovó A, Aljurf M, Chiodi S, et al. Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2013; 98:339.
36. Thygesen KH, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:716.
37. Wong FL, Francisco L, Togawa K, et al. Longitudinal trajectory of sexual functioning after hematopoietic cell transplantation: impact of chronic graft-versus-host disease and total body irradiation. *Blood* 2013; 122:3973.
38. Greaves P, Sarker SJ, Chowdhury K, et al. Fertility and sexual function in long-term survivors of haematological malignancy: using patient-reported outcome measures to assess a neglected area of need in the late effects clinic. *Br J Haematol* 2014; 164:526.
39. Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:803.
40. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:690.
41. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; 107:744.
42. Elder DA, D'Alessio DA, Eyal O, et al. Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:256.
43. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2624.
44. Eapen M, Ramsay NK, Mertens AC, et al. Late outcomes after bone marrow transplant for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2000; 111:754.
45. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:581.
46. Casale M, Citarella S, Filosa A, et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassemia major. *Am J Hematol* 2014; 89:1102.
47. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol* 2012; 87:155.

48. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134:438.
49. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol* 2013; 163:520.
50. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2012; 87:167.
51. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187.
52. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010; 148:466.
53. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta Haematol* 2009; 122:155.
54. Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, et al. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27:109.
55. Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S, et al. Zinc and copper status in hemoglobin H disease and beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Acta Haematol* 1982; 68:317.
56. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in β -thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* 2012; 159:462.
57. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:730.
58. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, et al. Intravenous zoledronic acid treatment in thalassaemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 2006; 85:605.
59. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassaemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010; 21:183.
60. Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, Osunkwo I. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD010429.
61. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Pubertal development in thalassaemic patients after allogenic bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr* 1993; 152:993.
62. Di Bartolomeo P, Santarone S, Di Bartolomeo E, et al. Long-term results of survival in patients with thalassemia major treated with bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 2008; 83:528.
63. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood* 2013; 122:2262.
64. Santarone S, Natale A, Oliosio P, et al. Pregnancy outcome following hematopoietic cell transplantation for thalassemia major. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:388.
65. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:26.
66. Nelson RL, Baldus WP, Rubenstein AH, et al. Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:412.
67. Sampson MJ, Williams T, Heyburn PJ, et al. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med* 2000; 135:170.
68. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101:629.
69. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:585.
70. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R. Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:617.
71. Hudec M, Grigerova M, Walsh CH. Secondary hypothyroidism in hereditary hemochromatosis: recovery after iron depletion. *Thyroid* 2008; 18:255.

72. Walton C, Kelly WF, Laing I, Bu'lock DE. Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1983; 52:99.
73. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, et al. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:11.
74. Fujisawa I, Morikawa M, Nakano Y, Konishi J. Hemochromatosis of the pituitary gland: MR imaging. *Radiology* 1988; 168:213.
75. Sondag MJ, Wattamwar AS, Aleppo G, Nemeth AJ. Case 179: Hereditary hemochromatosis. *Radiology* 2012; 262:1037.
76. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med* 1989; 110:430.
77. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med* 1983; 143:1890.
78. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:901.
79. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984; 311:7.
80. Stevens MC, Maude GH, Cupidore L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 1986; 78:124.
81. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle-cell disease. *West Indian Med J* 1995; 44:20.
82. Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:106.
83. Ramon I, Mathian A, Bachelot A, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in the antiphospholipid syndrome: long-term outcome of 16 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3179.
84. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009; 32:240.
85. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48:732.
86. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3240.
87. Essig S, Li Q, Chen Y, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15:841.
88. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007; 150:370.
89. Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. 18-Gy versus 24-Gy cranial irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:167.
90. Vandecruys E, Dhooge C, Craen M, et al. Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation. *J Pediatr* 2013; 163:268.
91. Alos N, Grant RM, Ramsay T, et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30:2760.
92. Wilson CL, Chemaitilly W, Jones KE, et al. Modifiable Factors Associated With Aging Phenotypes Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34:2509.
93. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:424.

94. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Gregory JW. Body composition of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:165.
95. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1359.
96. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3558.
97. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007; 110:2313.
98. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3816.
99. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133:e704.
100. Ness KK, DeLany JP, Kaste SC, et al. Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125:3411.
101. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:1183.
102. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:2063.
103. Pastore G, Saracco P, Brach del Prever A, et al. Glucose metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to two different L-asparaginase schedules. *Acta Haematol* 1984; 72:384.
104. Dacou-Voutetakis C, Palis J, Haidas S, et al. Abnormal glucose tolerance in children with acute leukemia. Effect of induction chemotherapy including L-asparaginase. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5:139.
105. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 2009; 155:73.
106. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011; 117:4442.
107. Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, et al. Persistence of impaired pancreatic beta-cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2004; 363:127.
108. Beauloye V, Steffens M, Zech F, et al. Characterization of insulin resistance in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:790.
109. Ise T, Kishi K, Imashuku S, et al. Testicular histology and function following long-term chemotherapy of acute leukemia in children and outcome of the patients who received testicular biopsy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:288.
110. Kadan-Lottick N, Neglia JP. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: redefining outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:88.
111. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:589.
112. Mulrooney DA, Dover DC, Li S, et al. Twenty years of follow-up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2008; 112:2071.
113. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27:2356.
114. Park J, Choi EK, Kim JH, et al. Effects of total body irradiation-based conditioning on allogeneic stem cell transplantation for pediatric acute leukemia: a single-institution study. *Radiat Oncol J* 2014; 32:198.
115. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R141.

116. Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:594.
117. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998.
118. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004; 144:344.
119. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013; 121:5006.
120. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, et al. Langerhans' cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop Relat Res* 2000; :231.
121. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
122. Annelsley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artfactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:572.
123. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:836.
124. Shichiri M, Iwashina M, Imai T, et al. Abnormal FSH hypersecretion as an endocrinological manifestation of POEMS syndrome. *Endocr J* 1998; 45:131.
125. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999; 135:81.
126. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr* 2014; 164:866.
127. Mäkitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004; 65:101.
128. Gana S, Sainati L, Frau MR, et al. Shwachman-Diamond syndrome and type 1 diabetes mellitus: more than a chance association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119:610.
129. Myers KC, Rose SR, Rutter MM, et al. Endocrine evaluation of children with and without Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations and Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr* 2013; 162:1235.
130. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC, et al. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139:265.
131. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67:431.
132. Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1838.
133. Lidor C, Frisch B, Gazit D, et al. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 1990; 5:871.
134. Abramowitz JD, Weinerman SA. Osteoporosis as the sole manifestation of systemic mastocytosis in a young man. *Endocr Pract* 2012; 18:e158.
135. Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EG, et al. A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 2002; 31:556.
136. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med* 2013; 126:75.e1.
137. Greene LW, Asadipooa K, Corradi PF, Akin C. Endocrine manifestations of systemic mastocytosis in bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17:419.
138. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34:383.
139. Huang TY, Yam LT, Li CY. Radiological features of systemic mast-cell disease. *Br J Radiol* 1987; 60:765.

Bölüm 14

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA HEPATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Berrin YALINBAŞ KAYA¹

GİRİŞ

Hematolojik hastalıklarda karaciğer komplikasyonları sıklıkla görülür. Klinik semptomlar hafif-orta karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, hepatomegali, ikter, portal-hepatik ven trombozudur. Karaciğere hematolojik maling infiltrasyon sonucunda gelişen fulminan karaciğer yetmezliği vb fatal komplikasyonlarından dolayı önemlidir. Bu yazıda hematolojik hastalıkların karaciğer komplikasyonları tanı, tedavi ve yönetimi irdelenmiştir.

1. ERİTROSİT BOZUKLUKLAR

1.1 Hemoglinopatiler (Orak Hücreli Anemi)

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. β globin zincirinin 6. aminoasidi olan glutamin aminoasidinin yerini valin aminoasidinin almasına neden olan nokta mutasyonu, normal HbA'nın yapısının bozularak mutant HgS sentezlenmesine neden olmaktadır (1,2). Bu değişiklik, oksijen saturasyonunun düşmesiyle hemoglobinin polimerleşmesine yol açar, bu da kırmızı kan hücrelerinin deformasyonu ve vazookluzif hastalık ile sonuçlanır. Orak hücreli anemiden birçok organ ve sistemde olduğu gibi hepatobilier sistemde, iskemik doku harabiyetine yol açan vazookluzif krizlerden veya dolaylı olarak kronik hemoliz ve çoklu kan transfüzyonu sonucu etkilenmektedir. Hepatobiliyer komplikasyonlar; akut hepatik iskemi, kolestaz, hepatik sekestrasyon krizi, transfüzyon ilişkili demir birikimi, akut ve kronik kolelitiazis, koledokolitiazis ve hepatik virüsler karaciğer fonksiyon bozukluğu nedenleri arasında yer almaktadır.

¹ Dr. Berrin YALINBAŞ KAYA İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı Eskişehir Şehir Hastanesi
berrinyalinbaskaya@hotmail.com

3.2 Trombotik mikroanjiopatiler (TTP, HÜS, HELLP)

3.2.1 Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HUS)

Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden multipl organ sistemini etkileyen akut bir sendromdur. HÜS akut böbrek yetmezliği ve TTP nörolojik bulguları ile seyreder. TTP ve HÜS'da AST, indirekt bilirubin ve LDH yüksektir.

3.2.2 HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet)

Hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni ile seyreden ve tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde, ağır preeklampsi ve eklampsi gebeliklerin %10-20'sinde görülebilen bir sendromdur. Klinik ve laboratuvar bulguları; bilirubin ≥ 1.2 mg/dl, AST veya ALT ≥ 70 , LDH $\times 600$ iu/ml, trombositopeni ($\leq 150.000/\text{mm}^3$), progresif anemi, proteinüri ve hipertansiyondur. HELLP sendromunda hepatik tutulum, perihepatik serbest sıvı, hepatik steatoz, hepatomegali, supkapsüler hematoma, hepatik rüptür, karaciğer infarktüsü nadir komplikasyonlardır. Karaciğer enfarktüsünün klinik belirtileri spesifik olmayan, aniden başlayan karın ağrısı, ateş, sarılık ve artmış karaciğer fonksiyon testleridir. Karaciğer biyopsisi, karaciğer enfarktüsünü karaciğer apsesi veya kolanjiokarsinom gibi diğer hastalıklardan ayırt etmede yardımcı olurken, görüntüleme önemli bir rol oynar (72-74).

Sonuç

Hematolojik hastalıkların karaciğer komplikasyonlarına multidisipliner yaklaşılmalıdır. Erken tanı, konservatif tedavi veya uygun kemoterapi protokolleriyle hastalık mortalitesi ve morbiditesi azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik hastalıklar, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer yetmezliği

Kaynakça

1. Hockham C, Piel FB, Gupta S, et al. Understanding the contrasting spatial haplotype patterns of malarial protective β -globin polymorphisms. *Infect Genet Evol* 2015; 36:174-83.
2. Birgens H, Ljung R. The Thalassemia Syndromes. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67:11-26.
3. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:483-489; quiz 70.
4. Krauss JS, Freant LJ, Lee JR. Gastrointestinal pathology in sickle cell disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1998;28(1):19-23.
5. Gauthier N, Cornud F, Vissuzaine C. Liver infarction in sickle cell disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(5):1089-1090.
6. Koullapis N, Kouroupi IG, Dourakis SP. Hepatobiliary manifestations of sickle cell disease. *Hema*. 2005;8(3):393-404
6. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology*. 2001;33(5):1021-1028. doi: 10.1053/jhep.2001.24114.

7. Khan MA, Kerner JA. Reversal of hepatic and renal failure from sickle cell intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1634-1636.
8. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 Aug 15;8(3):108-116. doi: 10.4291/wjgp.v8.i3.108. Review
9. Issa H, Al-Salem AH. Hepatobiliary Manifestations of Sickle Cell Anemia. *Gastroenterology Res*. 2010 Feb;3(1):1-8. Epub 2010 Jan 20. Review.
10. Green TW, Conley CL, Berthrong M. [The liver in sickle cell anemia]. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1953;92:99-127.
11. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, et al. Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(5):349-356.
12. Richard S, Billett HH. Liver function tests in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol*. 2002;24(1):21-27. doi: 10.1046/j.1365-2257.2002.0378
13. Swaim MW, Agarwal S, Rosse WF. Successful treatment of hepatitis C in sickle-cell disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):750-751
14. Ancel D, Amiot X, Chaslin-Ferbus D, et al. Treatment of chronic hepatitis C in sickle cell disease and thalassaemic patients with interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;2
15. Issa H, Al-Haddad A, Al-Salem A. Sickle cell cholangiopathy: an endoscopic retrograde cholangiopancreatography evaluation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5316-5320. doi: 10.3748/wjg.15.5316
16. Ahmed M, Dick M, Mieli-Vergani G, et al. Ischaemic cholangiopathy and sickle cell disease. *J Pediatr*. 2006 Feb;165(2):112-3. Epub 2005 Oct 8.
17. Hurtova M, Bachir D, Lee K, et al. Transplantation for liver failure in patients with sickle cell disease: challenging but feasible. *Liver Transpl*. 2011;17:381-392.
18. Tuğçe Kazgan, Begül Yağcı-Küpeli. Respiratory System Disorders in Thalasemia. *Archives Medical Review Journal* 2017;26(3):352-377
19. Emanuele Angelucci, Giovanni Barosi, Clara Camaschella, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* May 2008 93: 741-752; Doi:10.3324/haematol.12413
20. Bruguera M, Miquel R. The effect of hematological and lymphatic diseases on the liver. In: Rodés J, Benhaumou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M, et al., editors. *Textbook of Hepatology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. pp. 1662-1670.
21. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):690-697.
22. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670. doi: 10.1155/2015/635670. Epub 2015 Dec 27
23. Wouters D, Zeerleder S. Complement inhibitors to treat IgM-mediated autoimmune hemolysis. *Haematologica*. 2015 Nov;100(11):1388-95. doi: 10.3324/haematol.2015.128538.
24. Parker C, Omine M, Richards S, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709
25. Mandala E, Lafaras C, Goulis I, et al. Treatment of a patient with classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome, with complement inhibitor eculizumab: Case Report. *Send to Hippokratia*. 2013 Jan;17(1):81-4
26. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology*. 2003;38:793-803
27. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *The New England journal of medicine*. 1999;3427.
28. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):521-538.1(10):718-724.
29. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *The New England journal of medicine*. 1985;313(20):1256-1262

30. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):328-43
31. Myszor MF, Record CO. Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:441-6.
32. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998;42:576-80
33. J. B. Litten, M. M. Rodríguez, and V. Maniaci, "Acute lymphoblastic leukemia presenting in fulminant hepatic failure," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 47, no. 6, pp. 842-845, 2006.
34. Eisen A1, Dovrish Z, Hadari R, et al. Jaundice and acute liver failure as the first manifestation of acute myeloid leukemia. *Isr Med Assoc J*. 2008 Oct;10(10):733-5.
35. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):547-56
36. JunMurakami and Yukihiro Shimizu. Hepatic Manifestations in Hematological Disorders. *International Journal of Hepatology* Volume 2013, Article ID 484903, 13 pages
37. Barraco D, Mudireddy M, Shah S, et al. Liver function test abnormalities and their clinical relevance in primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2017 Apr 21;7(4)
38. Tefferi . Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ,
39. Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA, Arora M. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(3):358-67.
41. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Diagnostic impact of the 2016 revised WHO criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2017 May;92(5):417-419
42. Yoshiyasu Kono , Akinobu Takaki , Hideo Gohara et al. Polycythemia Vera Diagnosed after Esophageal Variceal Rupture. (*Intern Med* 54: 2395-2399, 2015)
43. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
44. Silver RT, Chow W, Orazi A, et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*. 2013 Sep 12;122(11):1881-6. doi: 10.1182/blood-2013-06-508416. Epub 2013 Jul 30.
45. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
46. Hampel PJ et al. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and pathological findings. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1362-1369. doi: 10.1002/ajh.24915. Epub 2017 Oct 19.
47. Kreiniz N, Beyar Katz O, Polliack A, et al. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Dec;17(12):863-869. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.008. Epub 2017 Jul 23.
48. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
49. Takamatsu T. Preferential infiltration of liver sinusoids in acutelymphoblastic leukaemia. *Rinsho Ketsueki* 2001; 42:1181-6.
50. Chen YL, Luo JM. Clinical features of sinusoidal obstruction syndrome: report of 12 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Sep;17(9):971-4
51. Ruo-Lan Gu, Ming Xiang, Jing Suo et al. Acute lymphoblastic leukemia in an adolescent presenting with acute hepatic failure: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2019 Aug; 11(2): 135-138.

52. Siddique MN, Popalzai M, Aoun N, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as obstructive jaundice: a case report. *Med Case Rep.* 2011 Jul 1;5:269. doi: 10.1186/1752-1947-5-269.
53. Yam LT, Janckila AJ, Chan CH, et al. Hepatic involvement in hairy cell leukemia. *Cancer.* 1983 Apr 15;51(8):1497-504.
54. Diefenbach C1, Steidl C. New strategies in Hodgkin lymphoma: better risk profiling and novel treatments. *Clin Cancer Res.* 2013 Jun 1;19(11):2797-803. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3064. Epub 2013 Feb 27.
55. Straathof KC, Bollard CM, Rooney CM, et al. Immunotherapy for Epstein-Barr virus-associated cancers in children. *Oncologist* 2003;8(1):83-98.
56. Carbone AI, Gloghini A2. Current and potential use of pathological targets in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2018 May;93(5):E117-E120. doi: 10.1002/ajh.25054. Epub 2018 Feb 14.
57. Karmacharya P, Bhandari N, Aryal MR, et al. Before it crumbles: Fulminant Hepatic Failure secondary to Hodgkin's Lymphoma. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014 Nov 25;4(5):25821.
58. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: A single center experience of 18 cases. *Gut.* 1998;42:576-80.
59. Ahmadi , Shafieipour S, Akhavan Rezayat K. Fulminate hepatic failure as an initial presentation of non-hodgkin lymphoma: a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2014 Apr;6(2):104-8.
60. Haider FS, Smith R, Khan S. Primary hepatic lymphoma presenting as fulminant hepatic failure with hyperferritinemia: a case report *J Med Case Rep.* 2008 Aug 19;2:279.
61. J.J. Lokich, R.A. Kane, D.A. Harrison, W.V. McDermott Biliary tract obstruction secondary to cancer: management guidelines and selected literature review *J Clin Oncol*, 5 (1987), pp. 969-981
62. Zakaria A, Al-Obeidi S, Daradkeh S . Primary non-Hodgkin's lymphoma of the common bile duct: A case report and literature review . *Asian J Surg.* 2017 Jan;40(1):81-87.
63. Hu HJ, Qu YJ, Tian ZX, et al. Clinical and radiographic observations from four patients with primary hepatic lymphoma. *Exp Ther Med.* 2016 Feb;11(2):381-386. Epub 2015 Dec 16
64. Ma YJ, Chen EQ, Chen XB, et al. Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma: A case report. *Hepat Mon.* 2011;11:203-5.
65. Sibel Ertek, Mutlu Arat, İrfan Soykan, et al. Fatal fulminant hepatic failure during treatment of multiple myeloma. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:146-148
66. Marcon M, Cereser L, Girometti R, et al . Liver involvement by multiple myeloma presenting as hypervascular focal lesions in a patient with chronic hepatitis B infection. *BJR Case Rep.* 2016 May 8;2(3):20150013.
67. Stansfield LC, Gonsalves WI, Buadi FK. The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment. *Future Oncol.* 2015;11(3):501-10.
68. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):291-8.
69. Aramaki T, Terada H, Okumura H, et al. Portal hypertension secondary to intrahepatic arterio-portal shunt in primary amyloidosis: a case report. *Gastroenterol Jpn.* 1989;24(4):410-3.
70. Wang YD, Zhao CY, Yin HZ.. Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report. *Ann Hepatol.* 2012;11(5):721-7.
71. Takayasu V, Laborda LS, Bernardelli R, et al. Amyloidosis: an unusual cause of portal hypertension. *Autops Case Rep.* 2016 Jun 30;6(2):9-18.
72. Guo Q, Yang Z, Guo J, et al. Hepatic infarction induced by HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 May 30;18(1):191.
73. Henríquez-Villaseca MP, Catalán-Barahona A, et al. Ruptured subscapular liver hematoma in context of HELLP syndrome. *Rev Med Chil.* 2018 Jun;146(6):753-761
74. Karateke A, Silfeler D, Karateke F, et al. HELLP Syndrome Complicated by Subcapsular Hematoma of Liver: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:585672.

Bölüm 15

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA KARDİYOLOJİK KOMPLİKASYONLAR ve YÖNETİMİ

Perihan VARIM¹

GİRİŞ

İnsan vücut ağırlığının yaklaşık 1/13'ünü kardiyovasküler sistemde dolaşan kan ve plazma oluşturmaktadır. Kanın en önemli görevi dokulara oksijen taşımaktadır. Dokulara bu oksijeni kardiyovasküler sistem aracılığı ile taşımaktadır. Hematolojik sistem ile kardiyovasküler sistem birlikte çalışmaktadır. Hematolojik sistemde meydana gelen bir hastalık kardiyovasküler sistemi direkt etkilemekte ve vücudun işleyişini bozabilecek kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Bu bölümde belli başlı hematolojik hastalıklarda görülen kardiyovasküler komplikasyonlar ve yönetimi anlatılacaktır.

ANEMİ & KARDİYOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Anemi Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre hemoglobinin değerinin erkekte 13 gr/dl, kadında 12 gr/dl'nin altında olmasıdır. Tüm dünyada aneminin en sık nedeni demir eksikliği anemisidir. Hastanede yatan hastalarda ise en sık görülen anemi kronik hastalık anemisidir. B12 vitamini ve folat eksikliği diğer beslenme yetersizliğine bağlı anemilerdir.

Anemiye bağlı olarak vücutta dolaşan kan miktarı azalır. Oksijen hemoglobine bağlanarak dokulara taşınır. Hemoglobin eksikliğinde dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik gözükür. Vücut buna mevcut kan miktarının dolaşımını hızlandırarak yanıt verir. Bu da kalp atım sayısının artışı ile olur. Kısa süreli anemilerde bu kompozisyon sıkıntı yaratmaz. Anemi süresi uzadıkça sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde düşüş, kan basıncında azalma, plazma volümü ve total vücut sıvısında azalma, periferik oksijenizasyonda azalmaya yol açar.

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

davi planı yapılırken hastanın bu komplikasyonlar açısından risk grubu belirlenir. Önceden var olan arteriyel/venöz tromboz hikayesi, 60 yaşın üstünde olmak en önemli risk faktörleri olarak kabul edilir ve bu grup hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır. Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi kardiyovasküler risk faktörleri mevcut ise diğer yüksek risk faktörleri olmadan da hasta orta dereceli risk grubunda yer almaktadır. Tromboz gelişiminde diğer önemli risk faktörleri lökositoz ve JAK2V617F mutasyon allel yükünün olmasıdır. Bu iki risk faktörünün tedaviyi belirlemede bir etkisi yoktur. Kanama komplikasyonu özellikle trombosit sayısı $1.500 \times 10^9/L$ nin üzerinde olan hastalarda kazanılmış von Willebrand Hastalığına bağlı olarak gelişmektedir.

Proflaktik düşük doz aspirin (100mg/gün) tüm PV hastalarında tromboembolik komplikasyonları önlemede etkinliği ispatlanmış ve önerilen medikal tedavidir. Hastalarda akut tromboembolik olay meydana geldiğinde sistemik antikoagülan verilmelidir. Tromboembolik olayların ilerleme ve tekrarlama riskini azaltmada hematokrit ve trombosit sayımlarının normal düzeylere düşürülmesi önemli bir tedavi hedefidir. Hematokrit değerini düşürmek için flebotomi, trombosit sayısını düşürmek için ise tromboferez tedavisi tercih edilir. Tromboferezin yararı ve işlem sonrası hedeflenen trombosit sayısı tam net değildir. Akut arteriyel trombozlarda tedaviye heparin ile başlanıp sonrasında varfarin tedavisine geçilmesi önerilir. Hastanın kanama risk durumuna göre tedaviye düşük doz aspirin eklenebilir.

KAYNAKLAR

- Barbui T, Finazzi G.(1997) Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*;23:455-461.
- Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, et al. (2009) Perspective on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: Is leukocytosis is a causative factor? *Blood*;114:759-763.
- Berdoukas V, Carson S, Nord A, et al. (2010). Combining two orally active iron chelators for thalassemia. *Ann Hematol*;89:1177-1178
- Borgna-Pignatti C, Gamberini MR(2011). Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*;4:353-366.
- Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, et al. (2001) Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who recieved antracyclines *Med Pediatr Oncol*;36:593-600.
- Capellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. (2011) Talaseminin Klinik Yönetim Rehberi. Uluslararası Talasemi Federasyonu Yayını. Revize edilmiş 2. Baskı. İstanbul: Promat Basın Yayın San. ve Tic. AŞ; 2011.
- Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. (2013) Hodgkin lymfoma: Clinical manifestations, staging and treatment In *Hematology Basic Principles and Practice*. sixth ed. Elsevier Inc. Canada pp:1139-1156.
- Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. (2000) Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*;96:4261-4266.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. (2013) Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*;15:1267-1276.

- Hinkle AS, Proukou CB, Deshpande SS, et al. (2004) Cardiovascular complications: cardiotoxicity caused by chemotherapy In: Wallace H, Green DM, eds. Late effects of childhood cancer. New York: Oxford University Press
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. (2012) How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120:3657-3669.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al (2016). Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials.. *Eur J Heart Fail.* <https://doi.org/10.1002/ejhf.473>
- Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (2010) Williams Hematology eighth edition. Polycythemia vera. McGraw-Hill Companies, ;1223-1236.
- Kremer LCM, van Dale EC, Offringa M, et al. (2001) Antracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study, *J Clin Oncol*;19:191196.
- Martin D. Abeloff, James O. (2000) *Clinical Oncology* second edition , 2620-2657.
- Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, et al (2013); American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*;128: 281-308.
- Philip A Pizzo, David G. (2005) *Poplock Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition Lippincott Raven. p. 695-721
- Philip Lanzkowsky *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (2002), 4 th ed.
- Piotr Ponikowski Adriaan A Voors. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, 37:27, 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Ponikowski P , van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al (2015) Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* ;36:657–668.
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ (2011). How I treat thalassemia. *Blood*;118:3479-488.
- Salisbury, A. C., Kosiborod, M., Amin, A. P., et al (2011). Recovery from hospital-acquired anemia after acute myocardial infarction and effect on outcomes. *The American journal of cardiology*, 108(7), 949-954.
- Taksande A, Prabhu S, Venkatesh S. (2012) Cardiovascular aspect of Beta-thalassaemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*;10:25-30.
- Townsend W, Linch D. (2012) Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*; 380: 836844.
- Valente, S., Lazzeri, C., Chiostri, M., et al. (2011). Prior and new onset anemia in ST-elevation myocardial infarction: a different prognostic role?. *Internal and emergency medicine*, 6(4), 329-336.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. (2008) Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: A clinical reappraisal. *Leukemia*;22:1299-1307.
- Vianello F, Battisti A, Cella G, et al. (2011) Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *Sci World J*;11:1131-1137
- Weiss G (2002) Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*;16:87–96.

Bölüm 16

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE OBSTETRİK KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Elif Ganime AYDENİZ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERE OBSTETRİDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Gebelikte hematolojik malignite insidensi %0.02 'dir ve hematolojik maligniteler gebelikte meme kanserinden sonra en yaygın tiptir. Özellikle Hodgkin ve Non-hodgkin lenfomanın gebelikte rastlanma sıklığı sırasıyla %6 ile %7 arasındadır (Amant & ark., 2015). Hematolojik malignitelerin tespiti gebelikte hassasiyet gerektirir. Geç yaşta gebe kalma oranının artması ile maligniteler daha da artmaktadır. Çok sık görülmesi söz konusu olmasa da gebelikte hematolojik malignensiler etik, sosyal, terapötik ve ailevi açıdan travmatik bir süreçtir. Elbette bu olayın nadir olması da kontrollü çalışmaları engeller. En uygun bilgilere ancak geriye dönük kohort çalışmaları, gözlemler ve vaka serileri ile ulaşabiliriz. Hastaları yönetirken ortaya çıkan tedaviler ve ilaçları doğru şekilde bir araya getirmek esas olmalıdır. Gebe kadınları bu süreçte doğru yönetebilmek adına konsensüs oluşturulmuştur. Kanser tedavisini neonatal, teratojen ve obstetrik açıdan değerlendiren ekipler ile bir konsensüs oluşturulması planlanmıştır. Tüm çalışmacılar 23 Mayıs 2014 tarihinde Belçika'daki Leuven toplantısından önce tüm katılımcılara dağıtılan taslak etrafında birleşip katkıda bulunmuşlardır. (Lishner & ark., 2016). Embryo, ilaçlar nedenli hasarlara organogenesis döneminde özellikle çok hassastır (2-8.gebelik haftaları arası). Kemoterapinin ilk trimesterde verilmesi spontan düşük riskini, fetal ölümü ve majör malformasyon riskini %10-20 oranında arttırabilir. Aslında kemoterapiden çok erken doğum sebepli yaşanabilecek sorunlar daha ön planda problem yaratmaktadır (Doll & ark., 1988) (Amant & ark., 2015). Bununla beraber bazı organ ve sistemler ki bunun içinde özellikle ürogenital sistem, santral sinir sistemi ve görme organı yer alır; gebelik boyunca savunmasız kalmaktadır (Cardonick & ark., 2004). Fetal faz, organ gelişim ve büyümesi ile ön

Tablo 2. Yüksek riskli gebelik ve myeloproliferatif hastalık sınıflaması)

Trombositte sürekli bir yükselme olması $1500 \times 10^9/L$
Önceden arterial ve venöz tromboz olması
Myeloproliferatif hastalıklara bağlı bir veya daha fazla kanamanın önceden görülmesi
Önceki gebelik komplikasyonları
a) Morfolojik olarak normal olan fetüsün 10 hafta veya sonrasında ölmesi
b) Morfolojik olarak normal fetüste en az bir gebelikte aşağıdaki sebeple erken doğum
i) Standart kriterlere göre belirlenmiş ağır preeklampsi ya da eklampsi
ii) Plasental yetmezliğin bilinen özellikleri
c) Anatomik, hormonal, kromozomal anormallik olmadan 10 haftadan küçük düşük olması
d) Diğer açıklanamayan intrauterin gelişme gerilikleri
e) Transfüzyon gerektiren antepartum postpartum kanama
20.haftada anormal uterin arter doppleri (ortalama pulsatilite indexi>1.4)

Düşük riskli gebelerde MPN'de düşük doz aspirin kullanımı önerilir. Açık bir kontraindikasyon olmadıkça gebelik boyunca 75 mg aspirin günlük önerilmektedir. Aspirin kullanımında gebelik haftası da takibe alınmalıdır. PV'li hastalarda hematokrit değerini gebelik haftasına göre korumak adına venaşüzyon uygulanabilir. 20,26 ve 34.gebelik haftalarında sonografik taramalar yapılmalı ve mutlaka 20.haftada uterin arter doppleri bakılmalıdır. Yüksek riskli olan gebelerde düşük molekül ağırlıklı heparin verilir sitoredüktif cerrahi gerekirse interferon-alfa trombosit sayısının $400 \times 10^9/L$ değerinde tutmak için kullanılmalıdır. Doğum durumuna göre düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım dozu ayarlanır. İlaveten hastalara bol hidrasyon önerilmektedir. Doğumdan sonra da sitoredüktif tedavi dozu arttırılabilir (Grishammer & ark., 2003).

KAYNAKÇA

1. Abadi, U., Koren, G., Lishner, M. (2011). Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 25(2), 277-291
2. Apperley, JF. (2015). Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 385 (9976), 1447-1459
3. Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheecke, M., et al. (2015). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*, 373(19),1824-1834.
4. Avilés, A., Neri, N. (2001). Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*, 2(3),173-180.
5. Azim, H.A. Jr., Pavlidis, N., Peccatori, F.A. (2010). Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev*, 36(2), 110-121. Doi: 10.1016/j.ctrv.2009.11.004.
6. Barbui, T.& Finazzi, G. (2006). Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 246-252.

7. Barnes, M.N., Barrett, J.C., Kimberlin DF, et al. (1998). Burkitt lymphoma in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 92 (4pt2), 675-683.
8. Brenner, B., Avivi, I., Lishner M. (2012). Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*, 379 (9815),580-587.
9. Cardonick, E. & Iacobucci, A. (2004). Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 5(5),283-291
10. Cohen, J.B. & Blum, K.A. (2011). Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 54(4), 556-566.
11. Decker, M. & Went, P. (2009). Placental barrier in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*,145(5),553.
12. Doll, D.C., Ringenberg, Q.S., Yarbrow, J.W. (1988). Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med*, 148(9), 2058-2064.
13. El-Hemaidi, I. & Robinson, S.E. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26(1),149-160.
14. El-Messidi, A., Patenaude, V., Hakeem, G., et al. (2015). Incidence and outcomes of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Perinat Med*, 43(6),683-688.
15. Eyre, T.A., Lau, I.J., Mackillop, L., et al. (2015). Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*, 169(5), 613-630.
16. Frisch, M., Pedersen, B.V., Wohlfahrt, J., et al. (2006). Reproductive patterns and non-Hodgkin lymphoma risk in Danish women and men. *Eur J Epidemiol*, 21(9), 673-679
17. Gad, A., Parkinson, E., Khawar, A., et al. (2016). Perspectives and attitudes of pediatricians concerning post-discharge care practice of premature infants. *J Neonatal Perinatal Med*, 10(1), 99-107
18. Griesshammer, M., Grünewald, M., Michiels, J.J. (2003). Acquired thrombophilia in pregnancy: Essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 29(2), 205-212.
19. Griesshammer, M., Struve, S., Barbui, T. (2008). Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev*, 22(5), 235-245.
20. Haas, J.F. (1984). Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer*, 34(1), 229-235.
21. Horowitz, N.A., Lavi, N., Nadir, Y., et al. (2016). Haematological malignancies in pregnancy: an overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost*, 116(4), 613-617.
22. Hyoun, S.C., Obic'an, S.G., Scialli, A.R. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 94(4),187-207.
23. Koren, G., Pastuszak, A., Ito, S. (1998). Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*, 338(16), 1128-1137.
24. Lammer, E.J., Chen, D.T., Hoar, R.M., et al. (1985). Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*, 313(14), 837-841.
25. Lishner, M., Avivi, I., Apperley, J.F., et al. (2016). Hematologic malignencies in pregnancy: Management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*, 34(5), 501-508.
26. Longo, D.L. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Malignancies of lymphoid. (19th ed). New York: McGraw-Hill Education.
27. Milojkovic, D. & Apperley, J.F. (2014). How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 123(7),974-984.
28. Nurmio, M., Kallio, J., Toppari, J., et al. (2008). Adult reproductive functions after early post-natal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. *Reprod Toxicol*, 25(4), 442-446.
29. Osada, S., Horibe, K., Oiwa, K., et al. (1990). A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer*, 65(5),1146-1149.
30. Pereg, D. & Lishner, M. (2008). Maternal and fetal effects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer. *Recent Results Cancer Res*,178,21-38.
31. Pinnix, C.C., Andraos, T.Y., Milgrom, S., et al. (2017). The management of lymphoma in the setting of pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*, 12(3), 251-256.

32. Pye, S.M., Cortes, J., Ault, P., et al. (2008). The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*, 111(12),5505-5508.
33. Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., et al. (2009). Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113(15), 1875-1891.
34. Sherer, D.M., Dalloul, M., Santoso, P., et al. (2004). Complete abortion of a nonviable cervical pregnancy following methotrexate treatment. *Am J Perinatol*, 21(4), 223-226.
35. Smith, D., Stevens, J., Quinn, J., et al. Myeloma presenting during pregnancy. *Hematol Oncol*, 32(1), 52-55.
36. Smith, L.H., Danielsen, B., Allen, M.E., et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*, 189 (4). 1128-1135.
37. Thauvin-Robinet, C., Maingueneau, C., Robert, E., et al. (2001). Exposure to hydroxyurea during pregnancy: A case series. *Leukemia*, 15(8), 1309-1311.
38. Weibull, C.E., Eloranta, S., Smedby, K.E., et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 34(4), 337-344.
39. Williams, S.F. & Schilsky, R.L. In Barron, W.M., Lindheimer, M.D. (2001). *Medical Disorders During Pregnancy Neoplastic disorders*. (3rd ed). St. Louis: Mosby.
40. Yahia, C., Hyman, G.A., Phillips, L.L. (1958). Acute leukemia and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 13(1),1-21.

Bölüm 17

ANTİKOAGÜLAN AJANLARA GÜNCEL YAKLAŞIM

Hatice TERZİ

GİRİŞ

Arteriyel ve venöz tromboz, morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleridir. Antitrombotik ilaçlar, trombozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır. Trombüs bileşenlerini hedef alan bu ajanlar arasında (I) trombositleri inhibe eden antiplatelet ilaçlar; (II) pıhtılaşmayı azaltan antikoagülanlar; ve (III) fibrin degradasyonunu indükleyen fibrinolitik ajanlar vardır.

Arteriyel trombüste, trombositlerin baskınlığı nedeniyle, arteriyel trombozu engelleme ve tedavi etme stratejilerinde esas olarak antiplatelet ajanlara odaklanılır, ancak akut durumlarda sıklıkla antikoagülanlar ve fibrinolitik ajanlar kullanılır. Venöz trombüsün baskın bileşeni fibrin olduğu için, venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi ve tedavisinin temel taşı antikoagülanlardır. Antiplatelet ilaçlar, venöz trombüsün sınırlı trombosit içeriği nedeniyle antikoagülanlardan daha az etkilidir (1)

I. ANTİKOAGÜLANLAR

Antikoagülanlar, paranteral ve oral olmak üzere iki başlık altında toplanır.

Ia. Paranteral antikoagülanlar: Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux, parenteral direkt trombin inhibitörleri

Ib. Oral antikoagülanlar: K vitamini antagonistleri (warfarin), yeni oral antikoagülanlar (direkt trombin inhibitörleri ve direkt faktör Xa inhibitörleri)

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan, Faktör Xa, Trombin

KAYNAKLAR

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451:914–918.
2. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006; 296(8):935–942.
3. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119:2209–2218.
4. R. Hoffman, EJ. Benz, LE Silberstein, et al. *Hematology Basic principles and practices 7*. Education: chapter 149 part XII Hemostasis and Thrombosis , sayfa no: 2168-2188.
5. Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004; 17(1):89-104.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8thed). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160-198.
7. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):204-233.
8. Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest*. 1993;92(5):2131-2140.
9. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10): 1095-1106.
10. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):44-88.
11. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):581-592.
12. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review. *Thromb Res*. 2015;136(1):7-12.
13. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016-3023.
14. Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism with novel oral anticoagulants:warnings and limitations. *Blood Transfus* 2015;13(2):178-180.
15. Beyer-Westendorf J, Siegert G. Of men and meals. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):943-945.
16. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*. 2012;72(13): 1739-1753.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708.
18. Riva N, Ageno W. Which patients with venous thromboembolism should receive non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? the majority. *Blood Transfus*. 2015;13(2):181-183.