

# Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Tedavi Sırasında Gelişen Ağır Hipertrigliserideminin Geriye Dönük Değerlendirilmesi: İki Merkez Deneyimi

## The Retrospective Evaluation of Severe Hypertriglyceridemia Occurred During Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of Two Centers

Melek ERDEM<sup>1</sup>, Özlem TÜFEKÇİ<sup>1</sup>, Tuba Hilkey KARAPINAR<sup>2</sup>, Yeşim OYMAK<sup>2</sup>, Birsen BAYSAL<sup>1</sup>, Şebnem YILMAZ<sup>1</sup>, Canan VERGİN<sup>2</sup>, Hale ÖREN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li çocuklarda tedavi sırasında gelişebilen ve sıklıkla kortikosteroid ve asparajinaz (ASP) tedavisi ile ilişkili olan ağır hipertrigliseridemi (HTG) akut pankreatit, hiperviskozite sendromu ve tromboembolik olaylara neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Bu çalışmada iki pediatrik hematoloji kliniğinde ALL tedavisi sırasında ağır HTG gelişen olgularda risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonlar ve uygulanan tedavileri geriye dönük değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 2008-Aralık 2017 tarihleri arasında ALL tanısı ile tedavi edilen 400 pediatrik hastanın dosyaları incelendi. Trigliserid düzeyi > 1000 mg/dL olan 14 (%3.5) hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, klinik semptomları, laboratuvar bulguları, risk faktörleri, komplikasyonlar, ağır HTG nedeniyle aldıkları tedaviler ve tedavi sırasında yapılmış olan değişiklikler değerlendirildi.

**Bulgular:** Ağır HTG sırasında hastaların ortalama yaşı 129 aydı. Karın ağrısı (%85) ve halsizlik (%57) en sık karşılaşılan yakınmalardı. Koagülasyon bozukluğu 8 (%57), hipoalbuminemi 12 (%85), akut pankreatit 6 (%42), hiponatremi 10 (%71), hiperglisemi 2 (%14) hastada vardı. ASP ile birlikte deksametazon alan hastalarda ortalama HTG düzeyi prednizolon alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların tümüne intravenöz hidrasyon, yağdan fakir diyet, fibratlar ve omega-3 tedavileri verilirken, birine lipid aferezi uygulanmış; pankreatit gelişen hastalara ek olarak octreotid infüzyonu başlanmıştı. Ağır HTG nedeni ile ortalama hastanedeki kalış süresi 17 gün (7-270 gün), tedaviye ara verilme süresi 24 gündü (14-250 gün). Altı (%42) hastanın ALL tedavi protokolünde değişiklik yapılmıştı. Bir hasta pankreatit tablosu sırasında gelişen septik şok nedeni ile kaybedilmişti.

**Sonuç:** Ağır HTG riskinin ASP tedavisiyle birlikte deksametazon verilmesiyle arttığı, bu durumun tedavi süresini olumsuz etkilediği ve morbiditeye yol açabildiği saptanmıştır. Transaminaz artışı, hiponatremi, lipemik görünümde serum gibi durumlar HTG açısından uyarıcı olmalı ve erken tanı ve etkin tedavi sağlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lenfoblastik lösemi; Çocukluk çağı; Hipertrigliseridemi

### Yazışma Adresi

Prof. Dr. Hale ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,  
İzmir-Türkiye

Geliş: 19.10.2018 - Kabul: 30.10.2018

E-posta: hale.oren@deu.edu.tr

## ABSTRACT

**Objective:** Severe hypertriglyceridemia (HTG), which develops during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and is often associated with corticosteroid and asparaginase (ASP) therapy, may increase morbidity and mortality by causing acute pancreatitis, hyperviscosity syndrome, and thromboembolic events. In this retrospective study that conducted in two pediatric hematology clinics, we aimed to evaluate risk factors, clinical and laboratory findings, complications, and treatment modalities in ALL patients who developed severe HTG.

**Patients and Methods:** The medical records of 400 pediatric patients treated with ALL diagnosis between January 2008 and December 2017 were reviewed. 14 (3.5%) patients with triglyceride levels >1000 mg/dL were enrolled in the study. Demographic data, clinical symptoms, laboratory findings, risk factors, complications, treatment for severe HTG, and changes in treatment were evaluated.

**Results:** The median age of the patients at severe HTG period was 129 months. Abdominal pain (85%) and fatigue (57%) were the most common complaints. Coagulation disorder was present in eight (57%), hypoalbuminemia in 12 (85%), acute pancreatitis in 6 (42%), hyponatremia in 10 (71%) and hyperglycemia in two (14%) patients. The mean HTG levels in patients receiving dexamethasone with ASP were significantly higher than those receiving prednisolone. All patients were given intravenous hydration, fat-free diet, fibrates and omega-3 treatments, while one patient underwent lipid apheresis. Octreotide infusion was started in all patients who developed pancreatitis in addition to other treatments. Median hospital stay due to severe HTG was 17 days (7-270 days) and the duration of treatment interruption was 24 days (14-250 days). Six patients (42%) had a change in the treatment protocol of ALL. One patient died due to septic shock during pancreatitis.

**Conclusion:** The risk of severe HTG was found to be increased with dexamethasone and ASP concomitant usage. Severe HTG affected the duration of ALL treatment negatively and caused morbidity. Transaminase increases, hyponatremia, and lipemic appearance of serum should be stimulating about HTG and early diagnosis and effective treatment should be provided.

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia; Childhood; Hypertriglyceridemia

## GİRİŞ

Çocukluk çağında gelişen akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de son yıllarda %90'lara ulaşan olaysız sağkalım risk gurubuna yönelik tedavilerin geliştirilmesi, tedavi yoğunluğunun artırılması, minimal kalıntı hastalığın izlenmesi ve iyi destek bakım ile ilişkilendirilmektedir (1-3). Bu yoğun tedavi protokolleri ile bazı hastalar ciddi, ölümcül, tedavinin devamına izin vermeyen veya etkisi hayat boyu devam edebilecek toksik etkilerle karşılaşabilmektedirler (4).

Akut lenfoblastik lösemi tedavi protokollerinin en önemli ilaçlarından biri olan asparajinaz (ASP), asparajinin aspartik asit ve amonyağa dönüşmesini katalizler. Yeterli enzim aktivitesi, serum asparajinin tamamen tükenmesiyle sonuçlanır. Normal hücrelerde, aspartik asit ve glutaminden L-Asparajin sentezleyen asparajin sentetaz bulunurken, lösemik hücrelerde bu enzim eksik olduğundan, hücre için gerekli bu esansiyel aminoasit üretilemez. Aminoasidin lösemik blastlar tarafından kullanılmaması protein sentezinde azalma ve lösemik hücre ölümü ile sonuçlanır. ALL hastalarının tedavisinde üç farklı ASP preparatı kullanılmaktadır. İki *Escherichia coli* kökenli native L-asparajinaz (L-ASP) ve polietilen glukolize formu olan (PEG) ASP'dir. Üçüncüsü ise *Erwinia chrysanthemi*'den türetilen Erwinia ASP'dir. ASP hipersensitivite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, akut pankreatit, hepatotoksitesite, tromboembolik olaylar gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek yan etkilere sahiptir (5).

ALL'li çocuklarda hipertrigliseridemi (HTG) ve hiperkolesterolemi tüm tedavi boyunca görülebilir, çoğunlukla steroid ve ASP tedavisi ile ilişkilidir. HTG, plazmadan trigliserid

bakımından zengin lipoproteinlerin taşınmasında rol oynayan bir enzim olan lipoprotein lipazda azalmış aktivite ile birlikte çok düşük yoğunluklu lipoproteininin endojen hepatic sentezindeki artışla ortaya çıkar (6). ALL nedeniyle tedavi edilen çocuklarda HTG genellikle geçici ve iyi seyirli olduğu için gözden kaçabilir. Ancak genel popülasyonda, trigliserid düzeyi > 1000 mg/dL olan ağır HTG durumunda akut pankreatit riski, hiperviskozite sendromu ve tromboembolik olayların arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7-10). Yapılan çalışmalarda sağlıklı çocukların yaklaşık %0.2'si ağır HTG'ye sahipken, ALL'li çocuklarda prevalansın %8-16'ya kadar çıkabildiği rapor edilmektedir (11).

Bu çalışmada iki pediatrik hematoloji kliniğinde ALL tedavisi sırasında ağır HTG gelişen olgularda risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonlar ve uygulanan tedavileri geriye dönük değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada iki ayrı çocuk hematoloji kliniğinde Ocak 2008-Aralık 2017 tarihleri arasında tanı alan ve sırasıyla ALL BFM 2000, ALL-IC BFM 2009 ve ALL REZ BFM 2012 protokollerine göre tedavi edilen, 0-18 yaş arasındaki 400 ALL hastasının dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Endokrin Derneği klinik uygulama rehberine göre ağır HTG 1000-1999 mg/dL ve çok ağır HTG > 2000 mg/dL olarak kabul edilmiş olup (7) trigliserid düzeyi > 1000 mg/dL olan hastalar çalışmaya alındı. Total parenteral lipid desteği alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, risk grupları, relaps durumu, ağır HTG geliştiği sırada tedavinin hangi aşamasında olduğu, o sırada aldığı ASP türevi, kümü-

latif ASP dozu, beraberinde kullanılan steroid türü ve kemik iliği nakil durumu değerlendirildi. Ağır HTG sırasında gelişen karın ağrısı, ishal, halsizlik, kusma semptomları, laboratuvar bulguları ve komplikasyonlar kaydedildi.

Hastaların laboratuvar bulgularında kan lipidlerini değerlendirmek üzere en az 12 saatlik açlıkta alınmış olan trigliserid (TG), total kolesterol düzeyi, hepatotoksisite açısından karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri ve pankreatit açısından amilaz, lipaz seviyeleri not edildi. Ağır HTG saptandığı andaki batın ultrasonografi (USG) ve batın bilgisayarlı tomografi (BT) raporları incelendi. Akut pankreatit tanımı için belirtilen üç kriterden ikisini sağlanması esas alındı: 1. karın ağrısı, 2. serum lipaz/amilaz düzeylerinin normalin üst sınırının 2-3 (U/L) katından fazla olması, 3. USG, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de spesifik görüntüleme bulgularının olması (4).

Tüm veriler IBM SPSS 22.0 bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde, sürekli ölçümler ortalama  $\pm$  standart deviasyon veya ortanca ve minimum-maksimum olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Son 10 yılda her iki merkezde tanı alıp tedavi edilen toplam 400 hasta içinde tedavi sürecinde ağır HTG geliştiren toplam 14 (%3.5) hasta değerlendirmeye alındı. Ağır HTG geliştiği sırada hastaların ortanca yaşı 129 aydı (mini 21 ay-maks 178 ay).

Bir hasta T- ALL, 7 hasta B öncül ALL olmak üzere toplam 8 (%57) hasta ALL BFM 2000/ALL-IC BFM 2009, 6 (%43) hasta ise relaps B öncül ALL tanısı ile ALL REZ BFM 2012 protokolüne göre tedavi alan hastalardı (Tablo 1).

Hastalarda ağır HTG saptandığı dönemde karın ağrısı (%85) ve halsizlik (%57) en sık karşılaşılan yakınmalardı. İndüksiyon tedavisi (Protokol I) alan 3 (%21) hasta L-ASP; idame öncesi reindüksiyon (Protokol II) tedavisinde olan 5 hastadan 2'si L-ASP, 3'ü PEG-ASP; diğer 6 (%43) relaps hastası ise relaps protokolünde (Protokol II IDA) PEG-ASP tedavisi alırken HTG geliştirmişti. Ortanca TG düzeyi 1.801 mg/dL (minimum 1.113 mg/dL-maksimum 10.383 mg/dL), ortalama TG düzeyi ise  $3.272 \pm 3.244$  mg/dL olarak saptandı. PEG-ASP alan hastalarda ortalama TG düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Protokolle eş zamanlı olarak 3 (%22) hasta prednizolon, 11 (%78) hasta deksametazon kullanmıştı. Dekametazon alan hastalarda ortalama TG düzeyi prednizolon alan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu tüm hastalarda vardı. Direkt hiperbilirubinemi ve koagülasyon bozukluğu 8 (%57) hastada ve hipoalbuminemi 12 (%85) hastada saptandı. Ağır

**Tablo 1. Ağır hipertrigliseridemi geliştiren hastaların genel özellikleri**

	n (%)
Cinsiyet	
Kız	6 (43)
Erkek	8 (57)
Tanı	
T-ALL	1 (7)
B öncül- ALL	13 (93)
Relaps	
Var (B öncül)	6 (43)
Yok	8 (57)
Protokol zamanı	
Protokol I	3 (21)
Protokol II	5 (37)
Protokol II IDA	6 (42)
Kullandığı steroid	
Deksametazon	11 (79)
Prednizolon	3 (21)
Kullandığı ASP türü	
L-ASP	5 (36)
PEG-ASP	9 (64)
Ortanca tanı yaşı (ay)	129
Kullanılan ASP doz sayısı (ortalama)	13
Kullanılan ASP kümülatif dozu (ortalama-Ü/m <sup>2</sup> )	77.000

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, ASP: Asparajinaz.

**Tablo 2. Ortalama trigliserid düzeylerinin kullanılan steroid ve asparajinaz türlerine göre karşılaştırılması**

	Ortalama $\pm$ SD	p
Trigliserid (mg/dL)	$3.372 \pm 3.244$	
Asparajinaz türüne göre trigliserid düzeyi (mg/dL)		
L-ASP (%35)	$2.891 \pm 2.684$	0.410
PEG-ASP (%65)	$3.639 \pm 3.643$	
Steroid türüne göre trigliserid düzeyi (mg/dL)		
Prednizolon (%14)	$1.643 \pm 210$	<b>0.025</b>
Deksametazon (%86)	$3.844 \pm 3.540$	

ASP: Asparajinaz.

HTG'ye 6 (%42) hastada akut pankreatit, 10 (%71) hastada hiponatremi ve 2 (%14) hastada ise hiperglisemi eşlik etmişti (Tablo 3). Hiponatremisi olan hastaların düzeltilmiş sodyum değerleri normaldi (pseudohiponatremi); hiponatremi ilişkili semptom izlenmemiş ve sodyum düzeyleri TG düzeylerindeki düşme ile birlikte laboratuvar olarak da normal düzeylerine geri dönmüştü.

Hastaların tümüne intravenöz hidrasyon, yağdan fakir diyet, fibratlar (gemfibrozil/fenofibrat) ve omega-3 tedavi-

**Tablo 3. Hastalarda ağır hipertrigliseridemiye eşlik eden bulgular**

	n (%)
Transaminaz artışı	14 (100)
Direkt hiperbilirubinemi	8 (57)
Koagülasyon bozukluğu	8 (57)
Hipoalbuminemi	12 (85)
Hiponatremi	10 (71)
Hiperglisemi	2 (14)
Akut pankreatit	6 (42)

leri verilirken, birine TG düzeyinin çok yüksek olması (9.306 mg/dL) nedeni ile lipid aferezi uygulanmıştı. Pankreatit gelişen hastalara ek olarak octreotid infüzyonu yapılmıştı.

HTG nedeni ile ortanca hastanede kalış süresi 17 gün (min 7 gün- maks 270 gün), tedaviye ara verilme süresi ise 24 gündü (min 14 gün- maks 250 gün).

Protokol II sonunda son L-ASP dozundan sonra akut nekrotizan pankreatit ve diyabetik ketoasidoz tablosunda gelen ve ardından pankreatik psödokist gelişmesi nedeniyle iki kez opere olması gereken; tekrarlayan sepsis ve karaciğer yetmezliği nedeni ile uzun süre yoğun bakım yatışı yapılan bir hastanın tedavisine 9 ay ara verilmişti. Komplikasyonlar kontrol altına alındıktan sonra son L-ASP dozu verilmemiş, tedavisine idame tedavisiyle devam edilmişti. Bir relaps hastasında ise kemik iliği nakli kesin endikasyonu olmadığı halde başvuruda çok yüksek TG düzeyi olması, karaciğer yetmezliği tablosunda gelmesi nedeniyle indüksiyon tedavisinden sonra diğer bloklardaki ASP tedavilerinin verilmesi planlanmış ve kemik iliği tam remisyonunda olan hastaya doku grubu tam uyumlu kardeşinden allojeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Diğer dört hastada kalan son ASP dozu verilmemiş, üç hastada ise değişiklik yapılmadan ASP tedavisine devam edilmiş ve yeniden ağır HTG gelişmemişti. Bu hastalardan ikisinde TG düzeyleri > 400 mg/dL bulunduğu tedaviye omega 3 ve gemfibrozil eklenerek tedaviye sorunsuz devam edilmişti. Beş hastada ise zaten tüm ASP dozları verilmiş olduğundan idame tedavisine geçilmişti.

Çalışmaya alınan 14 hastadan 1 (%7)'i akut pankreatit tablosu sırasında gelişen septik şok nedeniyle kaybedilmişti. Diğer hastaların tedavileri tamamlanmış ve halen tam remisyonunda izlemelerine devam edilmekteydi.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

ALL tedavisinde HTG ve hiperkolesterolemi sıklıkla görülebilmekte ve ASP ve steroid kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (6). Potansiyel ek risk faktörleri ve komplikasyonların sistemlere göre değerlendirilmesi halen net değildir. Literatürde ALL hastalarında tedavi sırasında HTG taraması

yapılması veya ağır HTG sırasında ASP, steroidler veya bunların kombinasyonunun nasıl sürdürüleceği konusunda net öneriler bulunmamaktadır (12,13). Bizim çalışmamızda 10 yıllık pediatrik ALL grubunda ağır HTG geliştiren olgular değerlendirilmiş, deksametazon alan hastalarda ortalama TG düzeyi prednizolon alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ağır HTG riski L-ASP ve deksametazonun eş zamanlı kullanımında belirgin artmaktadır. ASP ilişkili azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) endojen hepatik sentezindeki artışla birlikte steroidlerin TG sentezini artırması ve klerensi düşük TG'den zengin VLDL artışı ile birlikte HTG'ye neden olduğu bilinmektedir (14).

Karın ağrısı (%85) ve halsizlik (%57) hastalarda en sık karşılaşılan yakınmalardı. Ağır HTG klinik olarak asemptomatik ya da karın ağrısı, halsizlik, ishal gibi kemoterapötiklerin yan etkileri ile de karışabilecek nonspesifik semptomlarla seyredebilir. Hastalarımızın %71'inde pseudohiponatremi vardı; hiponatremi ilişkili semptom izlenmemiş ve sodyum düzeyleri TG düzeylerindeki düşme ile birlikte laboratuvar olarak da normal düzeylerine geri dönmüştü. Transaminaz artışı ve açıklanamayan hiponatremi durumlarında HTG'den şüphe edilmeli ve erken tanı sağlanmalıdır (15,16).

Ağır HTG geliştiren hastaların 6 (%42)'sında akut pankreatit tablosu gelişmişti, bu tüm ALL tedavisi alan hastaların %1.5'ini oluşturuyordu. Pediatrik popülasyonda her yıl 100.000 çocukta 3.6-13.2 oranında akut pankreatit görülmektedir. Etyolojik nedenler çok çeşitli olsa da ilaç ilişkili pankreatit bunların %25'ini oluşturmaktadır. Kemoterapi ilaçlarından ASP, steroid ve tiyopürinler bu grup içindedir (17,18). ASP ilişkili pankreatit uygulama şekline bağımsız olarak, kümülatif ASP dozuna ve toksisite izlemine bağlı olarak %2 ila %18 arasında bir insidansa sahiptir (6). HTG, pankreatitin nadir bir nedenidir. TG'lerin pankreatik lipaz ile hidrolizini takiben serbest yağ asitlerinin birikmesi pankreas asiner hücre hasarı ve akut pankreatite yol açabilmektedir. Malign hastalığı olmayan erişkinlerde ağır HTG pankreatit için bir risk faktörüdür ancak ASP ilişkili HTG ile hastaların artmış pankreatit riski altında olduğu kanıtlanamamıştır (19).

Çalışmamızda tüm hastalar içinde ağır HTG saptanan hastaların ortanca yaşı >10 yaş idi. ASP ile ilişkili toksisite-lerin yaşla ilişkili olduğu, büyük çocuklarda daha ağır toksisite-ler geliştirdiği ve bu durumun daha büyük çocuklarda ASP'nin daha düşük klerensine bağlı olduğu bildirilmektedir (20,21).

ASP ilişkili HTG ve akut pankreatit gibi ciddi yan etkiler nedeniyle kemoterapinin kesilmesi veya ASP tedavilerinin atlanması kötü sonuçlar ve relaps ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle bir relaps hastamızda kök hücre nakli kesin

endikasyonu olmadığı halde ASP dozları verilemediği için tam uyumlu kardeşinden allojeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Toplam 6 (%42) hastanın ALL tedavi protokolünde değişiklik yapılması uygun görülmüştü. ASP tedavisi devam edilen hastalarda TG düzeyleri yakından takip edilmiş; TG düzeyi > 400 mg/dL üzerinde ise tedaviye omega 3 ve gemfibrozil eklenmiş, takiplerinde ağır HTG gelişmemiştir.

Ağır HTG tedavisi açısından sadece bir hastaya plazmaferez uygulanırken diğerlerinde medikal tedavi ve diyet değişiklikleri uygulanmıştı. Hiperglisemi eşlik eden iki hastada ise tedaviye insülin eklenmişti. HTG'de tedavi yöntemleri koruyucu önlemler diyet kısıtlamaları (çok sınırlı etki), fibratlar, insülin infüzyonları, heparin infüzyonları ve ağır durumlarda plazmaferezdir, ancak bu girişimlerin herhangi birinin HTG ilişkili toksisite riskini azalttığını destekleyen bir veri yoktur (6).

Sonuç olarak, bu çalışmada ağır HTG riskinin ASP tedavisiyle birlikte deksametazon verilmesiyle arttığı, ağır HTG'nin ALL tedavi süresini olumsuz etkilediği ve morbiditeye yol açabildiği saptanmıştır. Ağır HTG tedavi değişikliğine, akut pankreatit gibi ciddi komplikasyonlara ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Transaminaz artışı, hiponatremi, lipemik görünümde serum gibi durumlar HTG açısından uyarıcı olmalı ve erken tanı ve etkin tedavi sağlanmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ME, ÖT, HÖ. Verilerin Toplanması: ME, THK, YO, BB. Makalenin Yazımı: ME, THK, ÖT, ŞY, CV, HÖ.

## KAYNAKLAR

- Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663-9.
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-41.
- Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, et al. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet* 2012;44: 619-22.
- Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 2016;17:e231-9.
- Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:748-57.
- Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res* 2017;6:444.
- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-69.
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:195-203.
- Dietel V, Buhrdel P, Hirsch W, Korholz D, Kiess W. Cerebral sinus occlusion in a boy presenting with asparaginase-induced hypertriglyceridemia. *Klin Padiatr* 2007;219:95-6.
- Rosenson RS, Shott S, Tangney CC. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis* 2002;161:433-9.
- Cohen H, Bielora B, Harats D, Toren A, Pinhas-Hamiel O. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:703-6.
- Berruoco R, Rives S, Lopez-Garcia VS, Catala A, Toll T, Estella J. Very high hypertriglyceridemia induced: is plasmapheresis needed? *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:532.
- Tong WH, Pieters R, van der Sluis IM. Successful management of extreme hypertriglyceridemia in a child with acute lymphoblastic leukemia by temporarily omitting dexamethasone while continuing asparaginase. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:317-8.
- Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PM. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia* 1997;11:1377-9.
- Dimeski G, Mollee P, Carter A. Increased lipid concentration is associated with increased hemolysis. *Clin Chem* 2005;51:2425.
- Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315-8.
- Samarasinghe S, Dhir S, Slack J, Iyer P, Wade R, Clack R, et al. Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 2013;162:710-3.
- Oparaji JA, Rose F, Okafor D, Howard A, Turner RL, Orabi AI, et al. Risk factors for asparaginase-associated pancreatitis: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:907-13.
- Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159:18-27.
- Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, Chemaitilly W, Sandlund JT, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2014;50:2685-94.
- Kawedia JD, Rytting ME. Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(Suppl):S14-7.