



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İLAÇ**  
**İLİŞKİLİ DİYABET SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. Fatma Gül ERSAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2024**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İLAÇ  
İLİŞKİLİ DİYABET SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Fatma Gül ERSAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ

ANKARA

2024

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Fatma Gül ERSAN

## TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan, bu süreçte yaşadığım zorluklarda bana yol gösteren ve beni yüreklendiren, işini büyük bir titizlik, özveri ve sevgi ile yapan, örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ'e,

Tez çalışmamın planlanması ve yorumlanmasında çok büyük katkıları olan, çalışma sürecinde bilgi ve deneyimlerini cömertlikle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Selin AYTAÇ'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım, mesleki gelişimime katkı sağlayan bütün hocalarıma, yandal asistanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecinde bilgilerini benimle paylaşan, dört sene boyunca güzel anılar biriktirdiğimiz değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Nuran TUTAR ve Arş. Gör. Dr. Begüm POŞUL'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu dönemde de sevgileri ve güvenleri ile bana güç veren, en büyük şansım olan sevgili aileme,

Çok teşekkür ederim.

**Dr. Fatma Gül ERSAN**

## ÖZET

**ERSAN, FG. Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında İlaç İlişkili Diyabet Sıklığı ve Risk Faktörleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.** Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tedavisi sırasında hiperglisemi yaygın görülen önemli bir komplikasyondur. Literatür verilerinde sıklığın %8,4-35 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hiperglisemiden başlıca sorumlu tutulan faktör tedavi protokollerinde yer alan yüksek doz glukokortikoid ve asparaginazlardır. Glukokortikoidlerin glukoneogenezi artırıp, glukozun hücre içerisine alımını azaltarak insülin direncine yol açtığı aynı zamanda pankreas  $\beta$  hücrelerini etkileyerek insülin salgısını azalttığı bilinmektedir. Asparaginazlar da temel olarak insülin üretimini azaltarak hiperglisemiye yol açar. ALL hastalarında ilaca bağlı hiperglisemi gelişiminde ileri yaş, kız cinsiyet, obezite, ailede diyabet öyküsü, yüksek riskli hastalık gibi etkenler risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Çalışmamızda amacımız ALL tedavisi alan çocuk hastalarda uygulanan farklı tedavi protokollerini hiperglisemi riski açısından karşılaştırmak, hiperglisemi tedavisinde uygulanan protokolleri incelemek, hiperglisemi gelişimi için risk faktörlerini ve ALL tedavisinde kan şekeri izleminin daha sıkı yapılması gereken hasta grubunu belirlemektir. Hastanemizde 2008-2016 yıllarında St Jude Total XV tedavi protokolü, 2016-2023 yılları arasında da ALL IC BFM 2009 tedavi protokolü uygulanmıştır. İki protokolda verilen kümülatif glukokortikoid ve asparaginaz dozları farklıdır. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Şubat 2008- Eylül 2023 yılları arasında ALL tedavisi almış 1-18 yaş arası hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve oksolojik verileri, ailede diyabet öyküsü, hastalık risk grubu ile ilgili özellikleri, aldıkları tedavi protokolü ve kümülatif glukokortikoid ve asparaginaz dozları, hipergliseminin şiddet ve süresi, hipergliseminin tedavinin hangi döneminde geliştiği, hiperglisemi sırasındaki glukoz, insülin, C peptid, HbA1C düzeyleri incelendi. Çalışmaya dahil edilen 278 hastanın ortanca yaşları 5 yıl idi. Hastaların 115'i kız (%41,4), 163'ü (%58,6) erkekti. 173 hasta (%62,2) St Jude Total XV tedavi protokolü alırken 105 hasta (%37,8) ALL IC BFM 2009 tedavi protokolü aldı. 278 ALL hastasının 60'ında (%21,5) kısa süreli hiperglisemi, 45'inde (%16,2) diyabet gelişti. Kısa süreli hiperglisemi ve diyabetin en sık geliştiği tedavi dönemleri remisyon indüksiyon (sırası ile %15,4, %9,7) ve relaps (sırası ile %7,4, %26) dönemleriydi. İki farklı protokol arasında kısa süreli hiperglisemi ve diyabet sıklığı açısından fark yoktu. (sırası ile  $p=0,617$ ,  $p=0,180$ ) En sık diyabet gelişen dönemlerden biri olan remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için risk faktörleri incelendiğinde ileri yaş, kız cinsiyet ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi. Diyabet gelişme riskini yaştaki her bir yıl artışın 1,39 kat, kız cinsiyetin 2,87 kat, SSS tutulumunun 4,16 kat, travmatik LP yapılmış olmasının da 3,85 kat artırdığı gösterildi. Tekli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen  $50.000 \times 10^3/\mu L$ 'in üzerinde beyaz küre sayısı ve T hücre immüfenotipi çoklu analizde anlamını yitirdi. Diyabet gelişen 45 hastanın 25'ine (%55,5) insülin tedavisi verildi. Ortanca insülin kullanımı süresi 24,7 gün idi. İnsülin ihtiyacı süresine etki eden faktörleri araştırmak amacıyla dört gün ve daha kısa süre insülin kullanan hastalar ile daha uzun süre insülin kullanan hastalar karşılaştırıldığında; dört günden uzun süre insülin kullanan hastalarda HbA1C düzeyi

ve glukoz/insülin oranının daha yüksek olduğu yani glukoz yükselişine cevap olarak daha az insülin salındığı görüldü (sırası ile  $p=0,002$ ,  $p=0,009$ ). Sonuç olarak ALL hastalarında diyabet gelişimi üzerinde tedavi protokolleri arasındaki farklılıklardan daha çok hastaya ait risk faktörleri rol oynamaktadır. 10 yaşın üzeri, kız cinsiyetli, SSS tutulumu olan ve relaps hastalığı olan hastaların daha yüksek risk altında olduğu akılda tutulmalı ve bu hastalara yakın kan şekeri izlemi yapılmalıdır. Çalışmamız ALL tedavisinde remisyon indüksiyon dönemiyle sınırlı kalan diğer çalışmaların aksine tedavinin tüm dönemlerindeki hiperglisemi sıklığı açısından bilgi vermekte, diyabet için çok sayıda olası risk faktörünün incelenmesi sonucunda güçlü risk faktörlerini belirleyerek literatüre katkı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, glukokortikoid ilişkili hiperglisemi, ilaç ilişkili hiperglisemi, insülin

## ABSTRACT

**ERSAN, FG. Frequency and Risk Factors of Medication-Induced Diabetes in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Residency Thesis in Pediatric, Ankara, 2024.** Hyperglycemia is a common complication during the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Its frequency varies between 8.4% and 35% as in previous studies. The main factor responsible for hyperglycemia is high-dose glucocorticoids and asparaginases in the treatment protocols. It is known that glucocorticoids increase gluconeogenesis and reduce the uptake of glucose into the cell, thus causing insulin resistance, and also affect pancreatic  $\beta$  cells hereby reducing insulin secretion. Asparaginases also lead to hyperglycemia, mainly by reducing insulin production. Factors such as advanced age, female sex, obesity, family history of diabetes, and high-risk disease are among the risk factors for drug-induced hyperglycemia in ALL patients. The objective of our study is to compare different treatment protocols administered in pediatric ALL patients in terms of hyperglycemia risk, to examine the protocols administered in the treatment of hyperglycemia, to determine the risk factors for hyperglycemia and to identify the patient group that should be monitored for blood glucose levels more closely. At our hospital, St Jude Total XV treatment protocol was administered between 2008 and 2016, and ALL IC BFM 2009 treatment protocol was administered between 2016 and 2023. The cumulative doses of glucocorticoids and asparaginase given in these two protocols were different. In our study, patients aged 1-18 years who received ALL treatment between February 2008 and September 2023 at İhsan Doğramacı Children's Hospital of Faculty of Medicine at Hacettepe University were retrospectively analyzed. We analyzed demographic and oxological data of the patients, family history of diabetes, characteristics related to the ALL risk group, treatment protocols and cumulative glucocorticoid and asparaginase doses, severity and duration of hyperglycemia, the phase of the treatment protocol in which hyperglycemia developed, glucose, insulin, C peptide and HbA1C levels during hyperglycemia. The median age of the 278 patients included in the study was 5 years. 115 (41.4%) were female and 163 (58.6%) were male. 173 patients (62.2%) received the St Jude Total XV treatment protocol, while 105 patients (37.8%) received the ALL IC BFM 2009 treatment protocol. 60/278 (21.5%) developed short-term hyperglycemia and 45/278 (16.2%) developed diabetes. The phases of chemotherapy protocols that short-term hyperglycemia and diabetes developed most frequently were remission induction (%15.4, %9.7, respectively) and relapse (%7.4, %26 respectively) periods. There was no difference between the two protocols in terms of the frequency of short-term hyperglycemia and diabetes ( $p=0.617$  and  $p=0.180$ , respectively). When the risk factors for diabetes were examined during the remission induction period, which is one of the most common period diabetes is observed, it was seen that advanced age, female gender and central nervous system (CNS) involvement were independent risk factors. It was observed that the risk of developing diabetes increases by 1.39 times with each year of age, 2.87 times with the female sex, 4.16 times with CNS involvement, and 3.85 times with traumatic LP. In univariate analyses, white blood cells  $\geq 50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$  and T-cell ALL were identified as risk factors for diabetes, whereas they lost significance in multivariate analysis. 25 (55.5%) of the 45 patients with diabetes

received insulin therapy. The median duration of insulin use was 24.7 days. In order to investigate the factors affecting the duration of insulin requirement, patients who used insulin for  $\leq 4$  days were compared with those who used insulin longer. HbA1c levels and the glucose/insulin ratio was higher in the patients who used insulin for more than four days, which means less insulin was secreted in response to the increase in glucose ( $p=0.002$  and  $p=0.009$ , respectively). As a result, patient-specific risk factors play more important role in diabetes rather than the differences between treatment protocols in ALL patients. It should be kept in mind that, patients over 10 years of age, female gender, patients with CNS involvement and relapse disease are at higher risk, and blood glucose monitoring should be monitored closely in these patients. Unlike the other studies that are limited to the remission induction period in the treatment of ALL, our study provides information in terms of the frequency of hyperglycemia in all periods of the treatment and contributes to the literature by identifying strong risk factors as a result of investigating many possible risk factors for diabetes.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, glucocorticoid-induced hyperglycemia, insulin, medication-induced hyperglycemia, pediatric



## İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı Diyabeti.....	3
2.2. Sekonder Hiperglisemi.....	6
2.2.1. Stres Hiperglisemisi.....	6
2.2.2. İlaç İlişkili Sekonder Diyabet.....	7
2.3. Hemato-Onkolojik Maligniteli Hastalarda Sekonder Diyabet.....	14
2.3.1. ALL Hastalarında Sekonder Diyabet.....	15
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi.....	17
2.4.1. ALL Tanısı ve Epidemiyolojisi.....	17
2.4.2. Tedavi.....	18
2.4.3. ALL Hastalarında Diyabet Sıklığı ve Risk Faktörleri Hakkındaki Çalışmalar.....	23
2.4.4. ALL Hastalarında Hipergliseminin Sonuçları.....	23
2.5. Sekonder Diyabet Yönetimi.....	24
2.5.1. İlaça Bağlı Diyabet Yönetimi.....	24
2.5.2. Stres Hiperglisemisi Yönetimi.....	27
2.5.3. ALL Hastalarında Sekonder Diyabet Yönetimi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Verilerin Toplanması.....	30
3.2. Çalışma Grubu.....	30
3.3. Tanımlamalar.....	32

3.3.1. Hiperglisemi Tanımı ve Tarama Yöntemleri .....	32
3.3.2. ALL Hastalığına İlişkin Özellikler ve Tanımlamalar .....	32
3.3.3. Hiperglisemi ile İlgili İncelenen Özellikler .....	35
3.3.4. Verilerin Gruplandırılması .....	39
3.4. Hesaplamalar.....	40
3.5. Laboratuvar Yöntemleri.....	40
3.6. İstatistiksel Analizler .....	41
3.7. Etik Kurul Onayı.....	41
4. BULGULAR .....	42
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri.....	42
4.1.1. ALL Hastalarının Tanıdaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve İki Tedavi Protokolü Arasındaki Farklılıklar .....	42
4.1.2. ALL Tedavisinde Kullanılan Hiperglisemi ile İlişkili İlaçlar .....	43
4.1.3. ALL Hastalarının Prognozu .....	43
4.2. Kısa Süreli Hiperglisemi ve Diyabet Gelişen Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri: İki Tedavi Protokolü Arasındaki Farklılıklar .....	45
4.3. Hiperglisemisi Olmayan, Kısa Süreli Hiperglisemisi Olan ve Diyabet Tanısı Alan Hastaların Karşılaştırması.....	49
4.4. ALL Tedavisi Sırasında Farklı Dönemlerde Diyabet Gelişen Hastaların Karşılaştırması .....	52
4.4.1. İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişen Hastaların Karşılaştırılması .....	52
4.4.2. Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Karşılaştırılması .....	55
4.5. Remisyon İndüksiyon Döneminde İlaça Bağlı Diyabeti Olan ve Olmayanların Karşılaştırılması .....	57
4.6. Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörleri ....	59
4.7. İlaç İlişkili Diyabet Hastalarında Kullanılan İnsülin Tedavi Rejimleri .....	62
4.8. Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Karşılaştırması .....	64
5. TARTIŞMA .....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	78

7. KAYNAKLAR .....	81
8. EKLER .....	102
EK -1 St Jude Total XV ve ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolleri.....	102

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>6-MP</b>	: 6-Merkaptopürin
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Akademisi
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>Anti GAD</b>	: Anti glutamat dekarboksilaz antikoru
<b>ARA-C</b>	: Sitarabin
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BFM</b>	: ALL IC BFM 2009
<b>DKA</b>	: Diyabetik ketoasidoz
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>GLUT</b>	: Glukoz taşıyıcı
<b>HKGD</b>	: Hiperglisemi kümülatif glukokortikoid dozu
<b>HKLD</b>	: Hiperglisemi kümülatif L-asparaginaz dozu
<b>IA-2A ve 2B</b>	: Adacık antijen 2A ve 2B
<b>IAA</b>	: İnsülin oto-antikör
<b>ICA</b>	: Adacık hücresi antikoru
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IM</b>	: İntramuskuler
<b>IT</b>	: İntratekal
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KİA</b>	: Kemik iliği aspirasyonu
<b>KİT</b>	: Kemik iliği transplantasyonu
<b>L-Asp</b>	: L-Asparaginaz
<b>LP</b>	: Lomber ponksiyon
<b>m<sup>2</sup></b>	: metrekaire
<b>mg</b>	: miligram
<b>ml</b>	: mililitre
<b>mm<sup>3</sup></b>	: milimetre küp
<b>mmol</b>	: milimol

<b>MODY</b>	: ‘ <i>maturity onset diabetes of young</i> ’
<b>MRD</b>	: Minimal rezidüel hastalık
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>ng</b>	: nanogram
<b>NPH</b>	: Nötr protamin Hagedorn
<b>PEPCK</b>	: Fosfoenolpürivatkarboksikinaz
<b>PO</b>	: Peroral
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	: Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör - $\alpha$
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>St Jude</b>	: St Jude Total XV
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör - $\alpha$
<b>U</b>	: Ünite
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>ZnT8</b>	: Çinko taşıyıcı 8
<b><math>\mu</math>IU</b>	: mikro internasyonel ünite
<b><math>\mu</math>L</b>	: mikrolitre

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b>	Çocukluk Çağında Diyabet Tanı Kriterleri .....	4
<b>Tablo 2.2.</b>	Çocukluk Çağında Diyabet Etiyoloji Sınıflandırması.....	5
<b>Tablo 2.3.</b>	Günlük Prednizolon Dozuna Göre Önerilen İnsülin Dozu .....	26
<b>Tablo 3.1.</b>	Glukokortikoidlerin Antiinflamatuvar Etki Eş Değer Dozları.....	38
<b>Tablo 4.1.</b>	Çalışma Grubunun Genel Özellikleri.....	44
<b>Tablo 4.2.</b>	Kısa Süreli Hiperglisemi Hastalarının ALL Tedavi Protokollerine Göre Klinik ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 4.3.</b>	Diyabet Hastalarının ALL Tedavi Protokollerine Göre Klinik ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 4.4.</b>	Hiperglisemisi Olmayan, Kısa Süreli Hiperglisemisi Olan ve Diyabet Tanısı Alan Hastaların Karşılaştırması.....	51
<b>Tablo 4.5.</b>	İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Özelliklerinin Karşılaştırması .....	54
<b>Tablo 4.6.</b>	İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması.....	55
<b>Tablo 4.7.</b>	Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Özelliklerinin Karşılaştırması .....	56
<b>Tablo 4.8.</b>	Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişen Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması.....	57
<b>Tablo 4.9.</b>	Remisyon İndüksiyon Döneminde İlaça Bağlı Diyabeti Olan ve Olmayanların Karşılaştırılması .....	58
<b>Tablo 4.10.</b>	Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Tekli Lojistik Regresyon Analizi .....	60
<b>Tablo 4.11.</b>	Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Çoklu Lojistik Regresyon Analizi.....	61
<b>Tablo 4.12.</b>	Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Özelliklerinin Karşılaştırması .....	65
<b>Tablo 4.13.</b>	Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması.....	66

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışma Grubu.....	31
Şekil 4.1. St Jude ve BFM Protokolleri Alan Tüm Hastalar İçin Kısa Süreli Hiperglisemi ve Diyabet Gelişme Dönemlerinin Karşılaştırması .....	49
Şekil 4.2. ALL Tedavisi Alan Hastalarda İlaça Bağlı Diyabet Başlangıç Günleri .....	53
Şekil 4.3. ALL Tedavisi Alan Hastaların Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analiz Modeli: ROC Eğrisi .....	61
Şekil 4.4. St Jude İnsülin Tedavi Protokolleri .....	63
Şekil 4.5. BFM İnsülin Tedavi Protokolleri .....	64

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda strese ve ilaç kullanımına ikincil olarak hiperglisemi gelişebilir. Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Topluluğu (International Society for Pediatric And Adolescent Diabetes) (ISPAD) sınıflandırmasına göre ilaca bağlı gelişen hiperglisemiler diğer diyabet türleri arasında sınıflandırılmaktadır. Strese bağlı hiperglisemiler ise genellikle kısa süreli ve geçici oldukları için diyabet sınıflamasında yer almaz (1).

İlaçlara ikincil olarak gelişen hiperglisemide, bazı ilaçlar (örneğin L-asparaginaz) genellikle geri dönüşümlü hiperglisemi yaratırken, bazıları (takrolimus ve siklosporin) pankreas  $\beta$  hücre yıkımına bağlı olarak kalıcı diyabete neden olabilir (1).

İlaça bağlı diyabet geliştiren çocuklar çoğunlukla asemptomatiktir; ancak hiperglisemik koma ve diyabetik ketozis gibi şiddetli tablolarda başvuran nadir vakalar da bildirilmiştir (2).

İlaça bağlı diyabet, hemato-onkolojik malignite hastalarında ciddi bir sorundur. Çocukluk çağında en sık görülen malignite olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında geçici hiperglisemi prevalansı %8,4-35 olarak bildirilmektedir (3-8). Akut stres, kritik hastalıklar ve kemoterapide kullanılan yüksek doz glukokortikoidler, asparaginazlar, ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanan hastalarda kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin ilaç ilişkili diyabete yol açtığı gösterilmiştir (9). Glukokortikoidler ilaç ilişkili diyabete neden olan ana ilaçlardır. Hem insülin eksikliğine hem de insülin direncine yol açarak hiperglisemiye neden olurlar. İlaç ilişkili diyabete sık neden olan diğer bir ilaç asparaginazın ise insülin eksikliğine yol açarak hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir (10). ALL hastalarında ilaç ilişkili diyabet riskini artıran faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda 10 yaşından büyük, vücut kitle indeksi yüksek, ailede diyabet öyküsü olan ve Down sendromlu çocukların ALL tedavisi sırasında daha sık hiperglisemi geliştirdiği bildirilmiştir (7, 11, 12).

Hastanemizde 2008-2016 yılları arasında St Jude Total XV ve 2016 yılından sonra ALL IC BFM 2009 protokolleri uygulanmıştır. İki protokolde kullanılan



glukokortikoid ve asparaginaz dozları farklıdır. ALL tedavisinde kullanılan farklı kemoterapi protokollerindeki farklı glukokortikoid ve asparaginaz dozlarının, çocuk yaş grubundaki hastalarda hiperglisemi gelişimi ile ilişkisi hakkında literatürde yeterli inceleme bulunmamaktadır.

Kemoterapi sırasında hiperglisemi gelişen ALL hastalarında mortalite oranı ve enfeksiyöz komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (6, 13, 14). Bu nedenle hipergliseminin tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. İlaç ilişkili diyabet tedavisinde öncelikle farmakolojik olmayan (diyet, dekstrozu mayilerden kaçınılması) önlemler alınır ve ciddi hiperglisemi durumunda insülin kullanılır. İnsülin başlama zamanı, dozu, süresi hakkında farklı merkezlerin çeşitli önerileri mevcut olup standart protokoller mevcut değildir (7, 9, 15).

Çalışmamızın amacı, hastanemizde tedavi gören ALL hastalarında sekonder diyabet sıklığı, risk faktörleri, hastanemizde farklı dönemlerde uygulanmış olan St Jude Total XV ve ALL IC BFM 2009 protokollerinde kullanılmış olan farklı glukokortikoid ve asparaginaz dozlarının hiperglisemi ile ilişkisi, sekonder diyabetin hastalık prognozu üzerine etkisi ve diyabet tedavisinde uygulanan rejimleri incelemektir. Böylece ALL tedavisi alan çocuk hastalarda hangi klinik özelliklerin, hangi kemoterapi ilaç ve dozlarının hiperglisemi ile ilişkili olduğu ve yakın izlem gerektirdiğini, diyabet gelişiminde hasta veya hastalığa ait klinik özelliklerin mi yoksa uygulanan kemoterapi protokollerindeki farklılıkların mı daha etkili olduğunu, tedavi gerektiren sekonder diyabetlerin özellikleri ve tedavi şekillerini belirlemeyi amaçladık. Bu çalışmadan elde edilen veriler ile sekonder diyabet açısından taranacak olan ALL hastalarını saptama ve diyabet geliştirenlerin ise bakımını iyileştirmeyi planlamaktayız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çocukluk Çağı Diyabeti

Kan şekerindeki yükseklik hiperglisemi olarak tanımlanır. Ölçüm zamanı, besin ile ilişkisi kan şekerini değerlendirmede önemlidir. Normal koşullarda açlık durumunda kan şekeri 100 mg/dl'nin (5,6 mmol/L), tokluk durumunda 140 mg/dl'nin (7,8 mmol/L) üzerine çıkmamalıdır(1). Hiperglisemi insülin eksikliğinde veya insülin direnci gibi insülinin etkisinin azaldığı ve uygun şekilde kullanılmadığı durumlarda görülür. Her iki duruma yol açan primer hastalıklar yanında sekonder nedenler de olabilir. Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM), “maturity onset diabetes of young” (MODY) gibi insülin eksikliğinin primer hastalıkları, pankreasın insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerinde harabiyet veya işlev bozukluğu nedeni ile oluşur. İnsülin salgısında sorun olmayıp etkisinde azalmaya yol açan primer nedenler ise Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), insülin reseptör mutasyonu ve lipodistrofilerdir. Hipergliseminin sekonder nedenleri arasında ise ilaç kullanımları, ciddi stres gibi durumlar sayılabilir (16). Çocukluk çağında diyabet tanı kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Çocukluk çağında diyabetin sık görülen klinik bulguları poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis ve kilo kaybıdır. Ek olarak yorgunluk, bulanık görme, okul başarısında düşüş, davranış bozuklukları görülebilir. Kronik hiperglisemiye bağlı olarak büyüme geriliği ve perineal kandida enfeksiyonuna yatkınlık gelişebilir. Diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komada hastalar stupor, koma gibi şiddetli klinikte başvurabilir ve uygun şekilde tedavi edilmezse ölüme yol açabilir. Bunun yanında özellikle Tip 2 DM’li hastalarda klinik semptom görülmeyebilir (1).

Çocukluk çağında görülen diyabetlerin %90’ından fazlasından Tip 1 DM sorumludur. Ancak diyabet etiyojisinde farklı diyabet tipleri de söz konusudur. Çocukluk çağında görülen diyabet tipleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Çocukluk Çağında Diyabet Tanı Kriterleri (1)

<b><i>Diyabet</i></b>
Klasik diyabet sendromları (poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, polifaji, kilo kaybı) VE
Herhangi bir zamanda ölçülen glukoz düzeyi $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11.1$ mmol/l) VEYA
Açlık glukoz düzeyi $\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$ mmol/l) VEYA
OGTT testinde 2.saat glukoz düzeyi $\geq 200$ mg/dl VEYA
HbA1C düzeyi $\geq 6.5$
<b><i>Bozulmuş Glukoz Toleransı</i></b>
Açlık glukoz düzeyi $<100$ mg/dl iken, tokluk glukozu $140-199$ mg/dl ( $7.8-11.1$ mmol/l)
<b><i>Bozulmuş Açlık Glukozu</i></b>
Açlık glukoz düzeyi $100-125$ mg/dl ( $5.6-6.9$ mmol/l)

Tip 1 DM genellikle çocuklarda görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilen, insülin eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık söz konusudur; HLA DRB1, DQA1, DQB1 gen lokuslarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17, 18). %90 vakada  $\beta$  hücre harabiyetine yol açan otoantikorlardan biri saptanır. Bu otoantikorlar adacık hücresi antikorları (ICA'lar), glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65), tirozin fosfataz, adacık antijen 2A ve 2B (IA 2A ve IA 2B) ve Çinko taşıyıcı 8'e (ZnT8) karşı oluşan otoantikorlar ve insülin otoantikorlarıdır (IAA'lar) (19-21). Klinik bulgular genellikle akut gelişir ve hızlı ilerler. Hastalar poliüri, polidipsi şikâyetinden DKA tablosuna kadar farklı kliniklerle hastaneye başvurup tanı alabilir.

Tip 2 DM genellikle pubertal yaş grubunda ortaya çıkar. Abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi komponentlerinden oluşan metabolik sendrom ile ilişkilidir; hastalarda birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü sıklıkla mevcuttur. Ancak tip 2 diyabetin genetiği tam olarak anlaşılamamıştır (22).

En sık görülen bu iki diyabet tipi haricinde ekzokrin pankreas hastalıkları, genetik sendromlar, endokrinopatiler, ilaç kullanımı, bazı enfeksiyonlar da diyabete yol açabilir.

**Tablo 2.2.** Çocukluk Çağında Diyabet Etiyoloji Sınıflandırması (1)

DİYABET ETİYOLOJİ SINIFLANDIRMASI		
<b>Tip 1 DM</b> β hücre harabiyetine bağlı mutlak insülin yokluğu Otoimmün (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) İdiyopatik		
<b>Tip 2 DM</b>		
<b>Diğer Diyabet Tipleri</b>		
<p><b>A.Monogenik Diyabet Tipleri</b> <i><b>MODY</b></i></p> <p>HNF4-A MODY GCK-MODY HNF1A-MODY HNF1B-MODY</p> <p><i><b>Neonatal Diyabet</b></i></p> <p>KCNJ11 INS ABCC8 6q24 (PLAGL1, HYMA1) GATA6 EIF2AK3 FOXP3</p> <p><b>B. İnsülin Aktivitesini Etkileyen Genetik Defektler</b></p> <p>INSR Konjenital jenaralize lipodistrofi Familyal parsiyel lipodistrofi PIK3R1 (Short Sendromu)</p> <p><b>C.Ekzokrin Pankreas Hastalıkları</b></p> <p>Pankreatit Travma/Pankreatektomi Neoplazi Kistik Fibrozis ilişkili Diyabet Hemakromatozis Transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi</p>	<p><b>D.Endokrinopatiler</b></p> <p>Akromegali Cushing Sendromu Hipertiroidi Feokromasitoma Glukagonoma Somatostatinoma</p> <p><b>E.İlaç ya da Kimyasal İlişkili</b></p> <p><i><b>İnsülin direnci ve eksikliği</b></i></p> <p>Glukokortikoid Nikotik asit Atipik antipsikotikler Proteaz inhibitörleri Statinler</p> <p><i><b>İnsülin eksikliği</b></i></p> <p>β- Blokerler Diazoksit Fenitoin L-Asparaginaz Pentamidin Tiyazid diüretikleri Kalsinörin İnhibitörleri</p> <p><i><b>İnsülin direnci</b></i></p> <p>β- adrenerjik agonistler Büyüme hormonu</p>	<p><b>F. Enfeksiyonlar</b></p> <p>Konjenital Rubella Enterovirüs Sitomegalovirüs</p> <p><b>G.Otoimmün diyabetlerin yaygın olmayan formları</b></p> <p>Anti-insülin reseptör antikorları Otoimmün poliglandüler sendrom OPS 1 ve 2</p> <p><b>H.Diyabetle ilişkili olabilecek diğer genetik sendromlar</b></p> <p>Down Sendromu Kleinfelter Sendromu Turner Sendromu Freidreich ataksisi Miyotonik distrofi Porfiri Prader-Wili Sendromu</p>

Bazı uyarıcı bulguların varlığı diğer diyabet tiplerini akla getirir;

- 35 yaşından önce başlangıçlı, üç kuşakta otozomal dominant diyabet öyküsü, işitme kaybı, optik atrofi veya sendromik özellikleri olan,
- Tip 1 DM düşünülen ancak balayı dönemi bir yılı aşan veya tanıdan bir yıl geçtikten sonra dahi çok düşük insülin gereksinimi ( $\leq 0,5$  U/kg/gün) olan,

- $\beta$  hücreleri için toksik olduğu veya insülin direncine neden olduğu bilinen ilaçlara maruz kalma öyküsü olan,
- Genç, normal vücut ağırlığında ve asemptomatik olmasına rağmen hafif açlık hiperglisemisi (5,5-8,5 mmol [100-150 mg/dL]) olan,
- Doğumdan sonra ilk altı ay içinde başlayan diyabeti olan hastalarda diğer diyabet tipleri araştırılmalıdır (1) (Tablo 2.2).

## 2.2. Sekonder Hiperglisemi

Hastanede yatan hastalarda rastgele ölçülen glukoz düzeyinin 140 mg/dL' den (7.8 mmol/L) yüksek olması, Amerikan Diyabet Akademisi (ADA) rehberine göre hiperglisemi olarak kabul edilmiştir (23).

Hastanede yatan hastalarda sekonder hiperglisemi ciddi bir problemdir. Stres, kan şekeri yüksekliği yapan ilaç kullanımının yanı sıra intravenöz dekstroz uygulaması ve parenteral beslenme de hiperglisemiye yol açan faktörlerdendir. Hastanede yatan hastada akut hiperglisemi hastane yatış süresinde uzama, enfeksiyon oranlarında artış, yara iyileşmesinde gecikme ve mortalitede artış ile ilişkilidir (24).

İlaçlara bağlı veya stres sırasında oluşan hiperglisemilerin klinik bulguları, tedaviye yanıtları ve seyri klasik diyabetlerden farklılık gösterir; ayrıca kullanılan ilaca, dozuna ve bireysel özelliklere göre de değişir. İlaç kullanımına sekonder gelişen hiperglisemilerin bir kısmı geçicidir ancak bu ilaçların bir kısmı pankreas  $\beta$  hücrelerinde yıkıma neden olur ve ilaç kesilse dahi kalıcı ve ısrarlı hiperglisemi devam eder. Bu nedenle ilaç kullanımına sekonder hiperglisemiler ISPAD rehberine göre diğer diyabet türleri arasında sınıflandırılırken stres durumlarında oluşan geçici hiperglisemi diyabet türleri arasında yer almamaktadır (1).

### 2.2.1. Stres Hiperglisemisi

Stres hiperglisemisi septik şok, yanık, travmatik beyin hasarı, kalp cerrahisi, vücut sıcaklığında artış gibi stres durumlarından sonra görülebilir. Stres durumlarında metabolik ihtiyaç artar, hayati organlara yeterli enerjiyi sağlamak için kan şekeri yükselir. Bunu sağlayan mekanizma artan glukoneogenez ve

glikojenolizin yanı sıra, kritik hastalık koşullarında salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve karşıt düzenleyici hormonların yol açtığı insülin direnci ile açıklanır (25-27). Ciddi yanık durumlarında gelişen insülin direncinin üç yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (28).

Acil servise başvuran çocukların %5'inde stres hiperglisemisi bildirilmiştir. Ancak hiperglisemi genellikle çok şiddetli değildir ve geçicidir. Aynı çalışmada ciddi hiperglisemi ( $\geq 16,7$  mmol/L veya 300 mg/dL) insidansının  $< \%1$  olduğu ve hastaların %65'inin kan şekeri ölçümünden önce inhale  $\beta$ -mimetik, glukokortikoid gibi hiperglisemiye yatkınlık yaratacak tedaviler aldığı bildirilmiştir (29).

Stres hiperglisemisi ile ilgili Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan çalışmalarda hiperglisemik hastalarda mortalite oranı hiperglisemik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, mekanik ventilatörde izlenen hastalarda hipergliseminin Çoklu Organ Disfonksiyonu Skoru (PELOD) skorunda yükseklik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

### **2.2.2. İlaç İlişkili Sekonder Diyabet**

İlaça sekonder diyabet tanısı önceden diyabeti olmayan hastalarda ilaç kullanımından sonra diyabet tanı kriterlerinin sağlanması ile konur. Hastalar çoğunlukla asemptomatik olduğundan tanıyı kesinleştirmek için ADA önerisine göre aynı kan örneğinden iki farklı ölçümde ya da iki farklı kan örneğinden yapılan ölçümlerde normal dışı sonuç gösterilmiş olmalıdır (31).

İlaç ilişkili hiperglisemi ve diyabet tanısı için kesin kriterler belirlenmemiştir. Bu nedenle konu üzerine yapılmış çalışmalarda birbirinden farklı kriterler kullanılmıştır. En yaygın kullanılan tanımlama glukoz düzeyinin rastgele en az iki ölçümde 200 mg/dL ve üzerinde ölçülmesi durumunun "hiperglisemi" olarak kabul edilmesidir (5, 12, 32-34). Bu tanıma ek olarak açlık kan şekeri düzeyinin  $\geq 126$  olmasını da hiperglisemi kriteri olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur (3, 35). Bazı çalışmalarda glukoz düzeyi 140-200 mg/dL olan hastalar "hafif hiperglisemi",  $\geq 200$  mg/dL ölçülen hastalar 'aşikar hiperglisemi' olarak tanımlanmıştır (6, 14).

İlaça bağılı diyabet; insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisine bağılı olarak gelişebilir. Beta blokerler, diazoksit, difenilhidantoin, asparaginaz, pentamidin, tiyazid diüretikleri insülin eksikliğine yol açarak; beta adrenerjik agonistler, megestrol ve büyüme hormonu insülin direncini artırarak ve glukokortikoidler, statinler, kalsinörin inhibitörleri, atipik antipsikotikler, nikotinic asit, proteaz inhibitörleri hem insülin eksikliği hem de insülin direncine yol açarak hiperglisemi gelişimine neden olabilir (10, 36).

### **Sekonder Diyabet ilişkili İlaçlar**

#### ***Glukokortikoidler:***

Çocuklarda astım, romatolojik hastalıklar, hematolojik maligniteler ve transplantasyon için kullanılan immünsupresif rejimler gibi çok sayıda durumu tedavi etmek üzere yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler, ilaca bağılı hipergliseminin en sık görülen nedenidir. Liu ve ark. (37)'in yaptığı bir meta analizde glukokortikoide bağılı hiperglisemi (açlık glukozu 100-125 mg/dL, tokluk glukozu 140-199 mg/dL) %32 oranında, diyabet (açlık glukozu  $\geq$  126, rastgele ölçülen 2 ölçümde glukoz düzeyi  $\geq$  200 mg/dL) ise %18 oranında görülmüştür.

Glukokortikoidlerin hiperglisemi etkisinde insülin direnci ve insülin yetmezliği rol oynar. Glukokortikoidler glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) ve peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) başta olmak üzere, sinyal kaskadlarına doğrudan müdahale ederek insülin direnci oluşturur. Fosfoenolpürivatkarboksikinaz (PEPCK) ve glukoz-6-fosfataz gibi glukoneogenez enzimlerinin üretimi ve aktivitesini arttırarak glukoneogenezi artırır ve insülinin metabolik etkilerini antagonize eder. Endojen glukoz sentezini arttıran glukagon ve epinefrin gibi insülin karşıtı hormonların etkisini artırır. Ayrıca pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin üretimi ve salgılanmasını engeller ve neden olduğu lipotoksisite ile dolaylı olarak  $\beta$  hücre yetmezliğine neden olur (24, 38, 39).

Yüksek dozda ve uzun süre glukokortikoid tedavisi alan hastalar hiperglisemi açısından daha yüksek risk altındadır (40). Ayrıca Fayoumi ve ark. (41)'in

çalışmasında glukokortikoid reseptör geni olan NR3C1 deki N363S polimorfizminin de glukokortikoid ilişkili hiperglisemiye yatkınlık yaratabileceği gösterilmiştir .

Orta etkili glukokortikoidler olan metilprednizolon (MPZ) ve prednizolonun 4 ila 8 saatte hiperglisemi etkisi en üst seviyeye çıkar ve etki süresi yaklaşık 12 ila 16 saattir. Deksametazonun glukoz üzerindeki etkisine ilişkin farmakodinamik veriler daha seyrek olmakla birlikte hiperglisemi etkisinin 20 saat sonra zirveye çıktığı ve etkisinin 24 saatten uzun sürdüğü bilinmektedir (42, 43).

Glukokortikoid kullanan hastalarda insülin direncinin gelişimi ile genellikle ilk olarak tokluk kan şekeri yükselir. Bu nedenle hiperglisemi taramasında tokluk kan şekeri ölçümü önemlidir. Orta etkili glukokortikoidler olan MPZ ve prednizolon sabah tek doz olarak uygulandığında, öğle yemeğinden sonraki tokluk hiperglisemisi yüksek tanısal duyarlılıktadır. Bölünmüş dozlarda uygulandığında ise hiperglisemi gün boyunca sürer. Uzun etkili glukokortikoid olan deksametazon da gün boyunca süren hiperglisemiye neden olur (24, 43).

Glukokortikoide bağlı diyabette hastalar uzun süre asemptomatik olabilir, semptomatik olduğunda şikayetler T2DM'ye benzer, çok nadiren DKA görülür. Bununla birlikte, hiperglisemik koma, DKA veya nonketotik hiperosmolar koma yaşayan glukokortikoid kaynaklı diyabet vakaları da tanımlanmıştır (44).

### ***Asparaginaz:***

Asparaginaz ALL tedavisindeki temel ilaçlardan biridir. En yaygın iki asparaginaz preparatı L-asparaginaz (L-asp) ve PEG-asparaginazdır. Kemoterapi protokollerinde sıklıkla glukokortikoidlerle kombine olarak kullanılırlar. L-asparaginaz ve glukokortikoidlerin eşzamanlı kullanımı kan şekeri artışı üzerine sinerjistik etki gösterir (45).

Asparagin insülin yapısında bulunan bir aminoasittir (46). Asparaginaz, asparajinin tükenmesine yol açarak pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltır, insülin reseptör fonksiyonunu bozar ve hiperglukagonemiye neden olur. Ayrıca pankreatite yol açarak da sekonder  $\beta$  hücre disfonksiyonuna neden olabilir



(47). İnsülin salgılanmasında azalmaya neden olduğundan, DKA veya akut hiperglisemiye neden olabilir (48, 49).

L-asp'a bağlı hiperglisemi çoğunlukla tedavinin başlamasından sonraki ilk hafta içinde ortaya çıkar (50). Hastaların  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu kemoterapinin sonlandırılmasından sonra bile devam edebilir (51). Asparaginaz tiplerinin hiperglisemi risklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada L-asp'ın PEG-asparaginaza göre daha yüksek oranda hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

### ***Kalsinörin İnhibitörleri:***

KİT veya organ nakli yapılan hastalarda immün yanıtı baskılamak için kullanılan kalsinörin inhibitörleri (Takrolimus, Siklosporin) özellikle erken dönemdeki organ reddini önleyerek organ naklinin başarısını arttırması nedeniyle tedavide çok sık kullanılan ilaçlardır (52). Kalsinörin inhibitörleri immünsupresif etkilerini kalsiyum ve kalmodulin bağımlı fosfatazın inhibisyonuyla interlökin-2 (IL-2) transkripsiyonunu ve T hücre aktivitesini baskılayarak sağlamaktadır (53).

Kalsinörin inhibitörleri yüksek risk grubunda veya tedaviye dirençli olması nedeniyle KİT yapılan ALL hastalarında da yaygın olarak kullanılır. Bu ilaçların hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Kalsinörin pankreasın  $\beta$  hücrelerinde eksprese edilir. Kalsinörin inhibitörleri, kalsinörin ile bağlantılı moleküler hedef yollarının inhibe olmasına yol açarak pankreas  $\beta$  hücre büyümesi, adipokin gen transkripsiyonu, pankreasta glukagon benzeri peptid-1 salgılanması ve glukoz sinyal yollarının proliferasyonu üzerinde baskılayıcı etkilere yol açar. Bu mekanizmalar ile hem insülin sekresyonu hem de insülin duyarlılığı olumsuz yönde etkilenir (36).

### ***Beta Bloker:***

Hipertansiyon ve aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (54). Glukoz metabolizması üzerine etkileri sıklıkla hipoglisemi yönünde olsa da hiperglisemiye de neden olabilirler (55). İlacın etki ettiği yol olan beta adrenerjik uyarı insülin salgılanmasını artırırken alfa adrenerjik uyarı insülin salgılanmasını azaltır. Seçici olmayan Beta blokerler (propranalol) Beta 1 ve 2 reseptörlerini bloke eder, bunun sonucunda artan alfa 1 adrenerjik reseptör aktivitesi pankreas  $\beta$

hücrelerinden insülin salınımını azaltır ve hiperglisemi meydana gelir (56, 57). Ayrıca alfa 1 aktivitesinde artış nedeniyle gelişen vazokonstriksiyon sonucu kaslara giden kan akımının azalmasıyla kas hücrelerine glukoz alımı azalır, bu durum insülin direncine yol açar (58).

Ek olarak beta blokerlerin uzun dönem kullanımında ortaya çıkan kilo artışı yan etkisi de insülin direncini artırabilir (59).

### ***Epinefrin:***

Kritik hastalarda sık kullanılan inotropilerden olan epinefrin insülin salgılanmasını baskılayarak ve insülin direncini artırarak hiperglisemiye yol açar.

Epinefrin alfa reseptörleri aracılığıyla karaciğerde glikojenolizi, beta reseptörler aracılığıyla yağ dokuda lipolizi artırır (60). Periferik glukoz kullanımının beta reseptör aracılı inhibisyonu, epinefrin kaynaklı hipergliseminin en önemli sebebidir (61).

Adrenalin ve noradrenalin infüzyonlarında, alfa reseptör etkisi ile insülin salgılanmasında baskılanma, beta reseptör etkisi ile uyarılmasından daha baskındır. Bu nedenle katekolaminlerin net etkisi insülin sekresyonunun azalmasıdır (62).

### ***Diazoksit:***

Diazoksit, diüretik olmayan bir benzotiadiazin türevidir; pankreas beta hücrelerinin membranlarındaki K<sup>+</sup>ATP kanallarının açılması yoluyla insülin sekresyonunu azaltır, glukozun hepatik çıkışını artırarak ve hücrelere glukoz alımını azaltarak plazma glukoz konsantrasyonunu artırır (63, 64). Bu etkisi nedeniyle hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde kullanılmaktadır.

### ***Difenilhidantoin***

Bir antiepileptik olan difenilhidantoin temel olarak insülin salınımını engelleyerek hiperglisemiye yol açar (65, 66). Özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında geri dönüşümlü hiperglisemi riskinin arttığı gösterilmiştir (67).

***Pentamidin:***

Pentamidin, hipoglisemi veya hiperglisemiye yol açabilen, glukoz homeostazında ciddi bozukluklara neden olduğu bilinen bir antiprotozoal ajandır (68). Hipergliseminin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, pankreas  $\beta$  hücrelerinde doğrudan ilaca bağlı gelişen fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (69). Pentamidin tedavisini takiben gelişen insüline bağımlı diyabet vakaları rapor edilmiştir (69-71).

***Tiyazid:***

Tiyazid diüretiklerinin neden olduğu hiperglisemi mekanizmasının, diüretiğin neden olduğu hipokalemiye ikincil olarak, insülin sekresyonu ve duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (72-75). Potasyum tuzları ile tedavi, glukoz toleransındaki bozulmayı önleyebilir ve ilacın kesilmesine benzer şekilde insülin duyarlılığını artırabilir (76). Hiperglisemiye neden olan olası mekanizmalar arasında hepatik yağ birikimi sonucu insülin direnci artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesindeki artış ile tetiklenen inflamasyon da yer alır (77).

***Beta adrenerjik agonist:***

Beta adreno reseptörlerin uyarılmasıyla karaciğerde glukoneogenez ve glukojenoliz artışı ile hiperglisemi meydana gelir (78). Astım hastalarında sık kullanılan inhale beta adrenerjik olan salbutamole bağlı gelişmiş bir DKA vakası bildirilmiştir (79, 80).

***Büyüme Hormonu:***

Büyüme hormonu kas ve yağ dokusunun glukoz alımını azaltır, karaciğerde glukojenolizi artırır. Artan lipoliz sonucu ortaya çıkan serbest yağ asidi artışı da insülin direncine katkıda bulunur (81). Genellikle kısa süreli ve geçici hiperglisemi yaptığı bilinmektedir, ancak şiddetli hiperglisemiye de yol açtığı bildirilmiştir (82, 83).

### ***Megestrol:***

Sentetik bir progesteron olan megestrol asetat malignite, edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda iştah artırıcı olarak kullanılan bir ilaçtır (84). İnsülin direncini artırarak hiperglisemiye yol açtığı düşünülmektedir. İnsülin gerektiren hiperglisemiye yol açabildiği bildirilmiştir (85).

### ***Statin:***

Statinler veya 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri kan kolesterol düzeylerinin yüksekliği nedeniyle gelişen kardiyovasküler riski azaltmada en etkili tedaviler arasındadır. Bununla birlikte ilaca bağlı diyabet gelişimi iyi bilinen bir yan etkisidir (86-88). Hiperglisemiye yol açabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunların ilki GLUT-2 ekspresyonunu ve L tipi Ca kanallarını etkileyerek insülin sentez ve sekresyonunun inhibe etmesidir. Bir diğer mekanizma nitrik oksit yapımında aşırı artış ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu nedeniyle pankreas  $\beta$  hücre apoptozunda artışa neden olmasıdır. Ayrıca fosfatidilinozitol trifosfat kinazın inhibisyonuyla insülinin uyardığı glukoz alımında azalma ve dolaşımdaki adiponektin seviyelerinde azalma ile insülin direncinde artışa yol açabilir (89-93).

### ***Antipsikotikler:***

Psikoz tedavisinde kullanılan ikinci kuşak (atipik) antipsikotiklerden özellikle olanzapin ve klozapinin ilaca bağlı diyabete yol açtığı bilinmektedir (94-96).

Atipik antipsikotikler histamin H1 reseptörü, Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörü, muskarinik M3 asetilkolin reseptörü ve glukoz taşıyıcıları aracılığıyla otonom sinir sisteminde değişikliğe yol açarlar. Bu sistemdeki değişiklikler, pankreatik insülin salınımı (azalmış  $\beta$  hücre fonksiyonu nedeniyle), periferik glukoz kullanımı, glikojen sentezi ve/veya hepatik glukoz çıkışı yoluyla glukoz homeostazını etkileyebilir (97). Ayrıca hem kilo artışına hem de kilo artışından bağımsız olarak periferik ve/veya hepatik dokulardaki insülin duyarlılığında değişikliklere neden olarak insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (98). Antipsikotik kullanımı çocuk ve

ergenlerde Tip 2 DM riskinde üç kattan fazla artışla ilişkilendirilmiş ve kümülatif doz arttıkça riskin önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (99).

### ***Nikotinic Asit:***

Niasin olarak da adlandırılan nikotinic asit B3 vitamindir, dislipideminin tedavisinde kullanılmaktadır (100). Karaciğerde yağ asitlerinin azalması sonucu hepatik glukoneogenezdeki artış ile ortaya çıkan insülin direnci ve  $\beta$  hücre kompansementunun bozulması, nikotinic asitin neden olduğu hiperglisemi için en sık öne sürülen mekanizmalardır (101).

### ***Proteaz İnhibitörleri:***

HIV tedavisinde kullanılan Proteaz inhibitörlerinin hiperglisemi ve dislipidemiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (102).

Proteaz inhibitörlerinin ön planda lipid profilini bozarak pankreas  $\beta$  hücrelerinden kompansementuar insülin artışı olmaksızın insülin direncine yol açtığı, böylece hiperglisemiyi tetiklediği düşünülmektedir (103, 104). Bir proteaz inhibitörü olan ritonavirin hiperglisemi ve insülin direncine katkıda bulunan güçlü, seçici bir GLUT-4 inhibitörü olduğu in vitro olarak gösterilmiştir (105).

## **2.3. Hemato-Onkolojik Maligniteli Hastalarda Sekonder Diyabet**

Hemato-onkolojik malignite hastaları glukokortikoid, L-aspartat gibi kemoterapi ilaçları, immünespresif ilaçlar, total parenteral beslenme ve stres faktörleri nedeniyle hiperglisemi açısından yüksek risk altındadır. Filho ve ark. (106)'ın beyin tümörü olan 1-12 yaş arası hastalarla yaptığı çalışmada %43 oranında hiperglisemi (rastgele ölçülen glukoz düzeyi  $> 150$  mg/dL) tespit edilmiştir. Hematolojik malignitesi olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada en sık ALL hastalarında (%18), ikinci sıklıkta Non Hodgkin Lenfoma hastalarında (%17) diyabet (24 saat arayla ölçülen iki glukoz düzeyi  $> 200$  mg/dL) gelişirken Hodgkin Lenfoma hastalarında diyabet gelişmediği gösterilmiştir (107).

### **2.3.1. ALL Hastalarında Sekonder Diyabet**

ALL tedavisi alan çocuk hastalar, çeşitli faktörlere bağlı olarak hiperglisemi açısından yüksek risk altındadır. Hiperglisemiye neden olduğu düşünülen başlıca etkenler;

1. Kemoterapi ilaçları
2. Enfeksiyonlar ve stres
3. Lösemik sürecin diyabetojenik etkisi
4. Kranial radyoterapi

olarak tanımlanabilir.

#### **Kemoterapi İlaçları**

İlaç ilişkili diyabetten sorumlu tutulan ilaçlar protokollerde sıklıkla kullanılan glukokortikoidler ve asparaginazlardır. Hiperglisemiye yol açan mekanizmalar yukarıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Hiperglisemi sıklıkla tedavinin remisyon indüksiyon döneminde görülmektedir. Ancak yüksek doz deksametazon ve asparaginaz kullanılan reindüksiyon döneminde de glukoz düzeylerinin diğer dönemlere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İndüksiyon sırasında hiperglisemi gelişen hastalar ileriki dönemlerde de hiperglisemi açısından risk altındadır (11, 12).

#### **Enfeksiyonlar ve Stres**

ALL hastaları aldıkları yoğun kemoterapilerin immün sistemi baskılayıcı etkisi nedeniyle ağır enfeksiyon ve sepsis açısından yüksek risk altındadır. Sepsisin insülin salınım mekanizması üzerindeki etkisinin bifazik olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Deneysel çalışmalara göre sepsis erken dönemde periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırarak endojen glukoz üretimi ve glukoz salınımını azaltır ve hipoglisemiye neden olabilir (108). İlerleyen dönemde ise endojen glukokortikoidlerin uyarısıyla yağ asitlerinden serin fosforilasyonunun inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle fosfotidilinozitol-3 kinaz yollarının inhibisyonu ve adenosin monofosfat aktive edici protein kinazın uyarısıyla kalp ve

iskelet kası plazma membranında insülin aracılı GLUT-4 translokasyonunun azalması mekanizmalarıyla insülin direnci artışına dolayısıyla hiperglisemiye neden olur (109-111).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) düzeyi ve insülin karşıtı olan kortizol, büyüme hormonu, katekolamin düzeylerindeki artış ve akut inflamatuvar dönemde proteolitik aktivitenin artmasıyla plazma zarındaki insülin reseptörlerinin sayısının azalması sepsiste insülin direnci oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülen diğer mekanizmalardır (111-113).

### **Lösemik Sürecin Diyabetojenik Etkisi**

Lösemik sürecin insülin direncine yol açarak hiperglisemiye yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Tümör hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin yağ dokusunda lipolizi artırarak serum serbest yağ asitlerinin yükselmesine yol açması, tümör hücrelerinin hipoksiyi indükleyerek doku metabolizmasını değiştirmesi ve yağ dokusundan yüksek düzeyde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) üretimini tetiklemesi, serotonin üretiminin azalması, inkretin hormonların inaktivasyonu ve bağırsak disbiyozisi insülin direncinden sorumlu tutulan mekanizmalardır (114-116).

### **Kraniyal Radyoterapi**

Kraniyal radyoterapi beyindeki yeme davranışlarını kontrol eden veya vücut kompozisyonunu düzenleyen merkezlere zarar verebilir. Kranial radyoterapi alan hastalarda hipotalamusun radyoterapiye bağlı olarak gelişen hasarı sonucunda büyüme hormonu eksikliği geliştiği, ayrıca hipotalamusta leptin direnci oluşmasıyla obeziteye neden olduğu bilinmektedir (117).

Bu nedenle çocukluk döneminde kraniyal radyoterapi almış olan hastalar yaşamın ilerleyen yıllarında obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom riskiyle karşı karşıya kalmaktadır (118).

## 2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi

### 2.4.1. ALL Tanısı ve Epidemiyolojisi

ALL kemik iliğinin normal hücrelerinin yerini blast veya anormal promyelositlerin alması sonucunda gelişir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturan en yaygın çocukluk çağı malignitesidir (119). Bazı genetik sendromların (örneğin, Down sendromu, nörofibromatozis tip 1, Bloom sendromu, ataksi-telanjiektazi) ALL için risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8, 120).

ALL nin belirti ve bulguları kemik iliği veya diğer organların blastik hücreler tarafından tutulumu sonucunda hematopoezin ve etkilenen organların işlevinin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaların başvuru anındaki en yaygın klinik belirti ve bulguları ateş, halsizlik, kolay morarma, hepatosplenomegali, lenfadenopati, yaygın kas ve kemik ağrısıdır. Daha nadir olarak baş ağrısı, ağrısız tek taraflı testis büyümesi, mediastinel kitleye bağlı nefes darlığı, boyun, yüz ve üst ekstremitelerde şişlik (süperior vena kava sendromu) ile başvuran hastalar da vardır (121).

Laboratuvar incelemelerinde kemik iliğinin lenfoblastlarla infiltrasyonu nedeniyle anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Hastalar anemiye bağlı solukluk, çabuk yorulma, taşikardi; trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz ve nadiren iç organ kanamaları; nötropeniye bağlı ateş, enfeksiyon, aftöz stomatit ile başvurabilir (122).

Tanı kemik iliği aspirasyonu (KİA) yaymasında  $\geq$  %20 lenfoblast görülmesi ve immünfenotiplendirme ile konur (123).

#### ***İmmünfenotiplendirme:***

ALL immünfenotipik özelliklerine göre B hücreli ALL ve T hücreli ALL olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. B hücreli ALL, tüm ALL vakalarının %80-85'ini oluşturmaktadır (124). Tanısı için B hücre serisine özgü olan CD19, CD22 ve CD79a antijenlerinden en az ikisi gösterilmelidir. B hücreli ALL, lenfoblastların farklılaşma derecesine göre prekürsör B hücreli ALL ve matür B hücreli ALL olarak ikiye ayrılmaktadır (125). T hücreli ALL, tüm ALL vakalarının %10-15 ini



oluşturmaktadır. Daha büyük yaştaki hastalarda görülür. Daha sık ekstramedüller tutulum yapar ve lökosit sayıları daha yüksektir (126). Morfolojik, sitokimyasal ve immüfenotipik olarak farklılaşma gösteremeyen ve lenfoid veya myeloid olarak ayırımı yapılamayan lösemiler de mevcuttur. Bu lösemiler bifenotipik, bilineal ve diferansiyasyon göstermeyen akut lösemiler olarak gruplandırılmaktadır (125, 127).

#### **2.4.2. Tedavi**

##### ***Remisyon İndüksiyon:***

ALL tanısı konulmasının ardından hızlıca remisyon indüksiyon tedavisine başlanmalıdır. İndüksiyon tedavisinde lösemi hücrelerinin %99'dan fazlasının temizlenmesi, normal hematopoezin yeniden başlaması ve klinik bulguların tamamen gerilemesi hedeflenmektedir. Hemen tüm protokollerde glukokortikoid, vinkristin, sitarabin (ARA-C), L-aspirin ve/veya antrasiklinden oluşan kombinasyonlar kullanılmaktadır (128).

Tedavide önemli bir ilaç olan glukokortikoidler kendi aralarında karşılaştırıldığında, deksametazonun diğerlerine kıyasla yarı ömrü uzun, lenfoblastlara karşı sitotoksik etkisi daha fazla ve SSS'ye penetrasyonu daha iyidir; bu nedenle SSS relaps oranı daha düşük ve olaysız sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte glukokortikoidlerin yan etkilerinden hiperglisemi, ciddi enfeksiyon riski, kemiklerde osteonekroz ve kırıklar, miyopati, anormal davranışlar ve duygusal değişikliklerin (steroid psikozu) doz ve kullanım süresine bağlı olmakla birlikte deksametazon kullanımında prednizolon kullanımına göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (129). Son çalışmalarda prednizolon/deksametazon oranının kabaca yedinin üzerinde olması halinde olaysız sağkalım oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir ve yüksek yan etki oranı göz önüne alındığında deksametazonun yalnızca SSS relapsı yüksek olan hastalarda kullanılması önerilmiştir (130).

Bu bilgilere ek olarak glukokortikoidlerin yüksek dozda kullanımının (20-30 mg/kg/gün, günde tek doz) standart dozda kullanımına (2 mg/kg/gün, bölünmüş 3

doz ) kıyasla blast apoptozunu daha fazla artırdığı, tam remisyona oranlarında artış ve remisyona süresinde uzama sağladığı gösterilmiştir (131-133).

Hematolojik remisyona, kemik iliğinin normoselüler (> %25 selülarite) olması ve %5'ten daha az blast içermesine ek olarak periferik kanda lenfoblast bulunmaması, eritrosit, lökosit ve trombosit değerlerinin normal aralıkta olması durumudur. Tam remisyona ise hematolojik remisyona ile birlikte lösemi belirtisi ve bulgularının tamamen gerilemesi ile elde edilir (128).

### ***Konsolidasyon:***

İndüksiyon tedavisinin sonunda remisyona sağlanan hastalar konsolidasyon tedavisine geçerler. Dört ila sekiz ay süren konsolidasyon fazında farklı ilaçlardan oluşan çeşitli şemalar kullanılmaktadır. Çocukluk çağı ALL'sinde yaygın olarak kullanılan rejimler arasında yüksek dozda metotreksat (MTX), 6-merkatopürin (6-MP), uzun süreli yüksek doz asparaginaz ve reindüksiyon tedavisi yer almaktadır (128).

Asparaginazların glukokortikoid ile birlikte kullanımının hiperglisemi riski ve trombotik komplikasyonları artırması nedeniyle indüksiyonda kullanımı sınırlı olmakla birlikte indüksiyondan sonra yoğun kullanımının sağkalımı artırdığı bilinmektedir. Escherichia coli'den elde edilen doğal formu E.coli asparaginaz, polietilen glikol bağlı formu olan PEG-asparaginaz ve Erwinia chrysanthemi'den elde edilen Erwinia asparaginaz olmak üzere farmakokinetik özellikleri ve dozları farklı olan üç formu kullanılmaktadır. Hastaların yaklaşık % 40'ında E.coli asparaginaza karşı klinik hipersensitivite reaksiyonu gelişmekte; bu durumda diğer preparatlara geçiş yapılmaktadır (134). Asparaginaz formları arasında etkinlik açısından bir fark gözlenmemiştir (135). Diğer Asparaginaz preparatlarına erişimin zor olduğu ülkelerde premedikasyon ve desensitizasyon protokolü uygulamaları ile alerjik reaksiyon yüksek oranda engellenebilir (136).

### ***İdame:***

İdame tedavisi temel olarak günlük 6-MP ve haftalık düşük doz MTX'den oluşmakta, 2-2,5 yıl sürmektedir. Protokollerin bir kısmında aralıklı vinkristin ve

deksametazon bolus olarak verilmektedir. Metabolizma ve biyoyararlanımı hastalar arasında farklılık gösteren 6-MP ve MTX ilaçlarının dozları lökosit ve nötrofil sayısına göre düzenlenir. Hedeflenen 6-MP dozunun %95'inden azının alınması durumunda relaps riski artmaktadır. Bu nedenle hastaların düzenli ve uygun dozda 6-MP tedavisi alması önemlidir (137).

### ***Relaps:***

Tam remisyon elde edildikten sonra ALL'nin tekrarlamasıdır. En sık tutulum kemik iliği, SSS ve testiste olur. Tek sistemde ya da çoklu tutulum olabilir (138). Tedavide genellikle glukokortikoid, vinkristin, antrasiklin ve asparaginaz içeren kemoterapi rejimleri kullanılır. Yüksek riskli vakalarda KİT yapılır (139).

### **St Jude Total XV Tedavi Protokolü**

St Jude Total XV (St Jude) protokolünün hedefi B hücreli ALL dışındaki hastalarda kür oranını arttırmak, geç sekelleri önlemek, morbiditeyi azaltmak, tedavi ilişkili kanserleri engellemek ve hayat kalitesini yükseltmektir. Total XV tedavi protokolü toksisiteyi azaltmaya yönelik; reindüksiyonda uzun süreli deksametazon kullanımını azaltmış, antrasiklin ve siklofosfamidin kümülatif dozunu sınırlandırmış, etoposid tedavisini sadece yüksek riskli ve transplantasyona gidecek hasta grubu ile kısıtlamıştır. Sekonder malignensi, endokrin bozukluklar, nörokognitif disfonksiyon gibi etkileri nedeniyle kraniyal radyoterapiyi tüm hastalar için tedavi şemasından çıkarmıştır (140). Merkezimizde 8 yıllık sürede Hacettepe Modifiye St Jude Total XV tedavisi almış 182 çocuk ALL hastasının incelendiği çalışmada remisyon indüksiyonu sonrası tam remisyon oranı %97,2, beş yıllık olaysız sağkalım oranı %85,6±2,6, genel sağkalım oranı %89,2±2,3 olarak bulunmuştur (141). Pui ve arkadaşlarının çalışmasında da St Jude protokolü alan çocuk hastaların beş yıllık kümülatif izole SSS relaps riski %2,7, izole ve kombine SSS relaps riski ise %3,9 olarak bildirilmiştir (142). Tedavi protokolü detaylı olarak Ek-1 de anlatılmıştır.

### **ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolü**

ALL IC BFM 2009 (BFM) protokolünün diğer tedavi protokollerinden farkı risk grubu belirlenmesinde erken tedavi yanıtı olarak adlandırılan yedi günlük

prednizolon ve bir doz intratekal (IT) MTX tedavisi sonrası sekizinci gün periferik kan yaymasında mutlak blast sayısının ve 15. günde yapılan kemik iliği blast sayısı ile minimal rezidüel hastalık (MRD) analizinin kullanılmasıdır. MRD analizinde her merkezde uygulanamayan polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı tetkiklerdense daha kolay ulaşılabilen akım sitometri tercih edilmektedir (138). BFM protokolü ile tedavi sonrası 3 yıllık olaysız sağ kalım oranı %84, genel sağkalım oranı %87 olarak bildirilmiştir (143).

### **St Jude ve BFM Protokollerinin Sekonder Diyabete Neden Olan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması**

#### ***Remisyon İndüksiyon Tedavi Protokolü***

Hacettepe Modifiye St Jude protokolünde remisyon indüksiyonu başlangıcında MPZ ilk yedi gün 10-20 mg/kg/gün, ikinci yedi gün 5-10 mg/kg/gün ve sonraki 14 gün 1-2 mg/kg/gün dozunda (kümülatif doz: 17630 -35700mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eşdeğeri) oral yolla verilir; tümör lizis sendromu riski yüksek hastalarda ise ilk birkaç gün 2-3 mg/kg/gün dozunda MPZ verilerek birkaç gün içinde 10 mg/kg/gün doza çıkılır ardından diğer hastalara benzer şekilde kademeli olarak kesilir. (kümülatif doz: 14700 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eşdeğeri) verilir.

L-Asp tedavisi haftada üç gün sıklıkta, 10000 U/m<sup>2</sup>/doz olmak üzere, toplamda 6-9 doz (kümülatif doz: 60000-90000 U/m<sup>2</sup>) verilir.

BFM protokolünde remisyon indüksiyon protokolünün ilk yedi gününde prednizolon 60 mg/m<sup>2</sup>/gün oral yolla verilir, tümör lizis sendromu riski olan çocuklarda hedef dozun %25'i ile başlanarak dört gün içinde hedef doza ulaşılır. Sekiz ile 28. günler arasında 60 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon vermeye devam edilir, ardından üç günlük azaltmalarla her seferinde bir önceki dozun yarısına inilerek dokuz günde kesilir. (Ortalama kümülatif doz 7170 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri)

L- Asp haftada üç gün sıklıkta, 5000 U/m<sup>2</sup>/doz olmak üzere, toplamda sekiz doz verilir. (Kümülatif doz:40000 U/m<sup>2</sup>).

### ***Konsolidasyon Tedavi Protokolü***

St Jude protokolünün konsolidasyon döneminde glukokortikoidler ve asparaginazlar kullanılmaz.

BFM protokolünde sadece yüksek risk hastalara iki döngü olarak verilen HR1, HR2 ve HR3 blokları deksametazon (kümülatif doz: 47880 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) ve L-Asp (kümülatif doz: 75000 U/m<sup>2</sup>) içermektedir.

### ***İdame Tedavi Protokolü***

St Jude protokolünde idame döneminin ilk 20 haftasında (Reindüksiyon verilen 7-9. ve 17-19. haftalar hariç) haftanın ilk beş günü düşük risk hastalara 8 mg/m<sup>2</sup>/gün (kümülatif doz: 14896 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri), standart-yüksek risk hastalara 12 mg/m<sup>2</sup>/gün deksametazon (kümülatif doz: 22344 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) verilir. Ek olarak standart-yüksek risk grubundaki hastalara L-Asp (kümülatif doz 350.000 U/m<sup>2</sup>) verilir. İdame tedavisinin yedi ila dokuzuncu ve 17 ila 19. haftalarındaki reindüksiyon 1 ve 2 bloklarında düşük risk grubundaki hastalar toplamda 30 gün deksametazon (kümülatif doz: 6384 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) ve 18 gün L-Asp (kümülatif doz: 180.000 U/m<sup>2</sup>) alırken standart-yüksek risk grubu hastalar 30 gün deksametazon (kümülatif doz: 6384 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) ve altı gün L-Asp alır (kümülatif doz: 150.000 U/m<sup>2</sup>). 21-100. haftalar arası tüm hastalar dört haftada bir, beş gün boyunca deksametazon (kümülatif doz: 21280 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) alır. Devamında tedavinin sonuna kadar glukokortikoid veya L-Asp almaz.

BFM protokolü reindüksiyon tedavisi protokol 2 Faz 1 bloğunda 33 gün deksametazon (kümülatif doz: 8778 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon eş değeri) ve dört gün asparaginaz (kümülatif doz: 40.000 U/m<sup>2</sup>) verilir. İdame protokolünün devamında glukokortikoid veya L-Asp verilmez.

St Jude ve BFM protokollerinin risk grubu sınıflandırması ve protokollerdeki ilaçlar ve dozları ayrıntılı olarak Ek-1'de verilmiştir.

### 2.4.3. ALL Hastalarında Diyabet Sıklığı ve Risk Faktörleri Hakkındaki Çalışmalar

Çocuk ALL hastalarında tedavi sırasında %8,4-35 oranında diyabet gelişmektedir (3, 12, 14, 34, 35, 106). İspanya’da çocuk ALL hastalarında yapılan bir çalışmada ileri yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliğinin hiperglisemi riskini arttırdığı rapor edildi. Çalışmada insüline ihtiyaç duyan hastaların hepsi 13 yaş ve üstüydü ve sıklıkla ailelerinde diyabet öyküsü vardı. Aynı çalışmada obez (VKİ:  $\geq 95$  persentil) hiperglisemik hastaların insülin tedavisine ihtiyaç duyma olasılığının fazla kilolu hastalara (VKİ: 85-95 persentil) kıyasla iki kat ve normal kiloda olanlara kıyasla üç kat daha fazla olduğu gösterildi (144).

Tayvan’da çocuk ALL hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde 10 yaş üzerindeki hastalarda diyabet gelişme riski daha fazlaydı. Ancak bu çalışmada farklı olarak yüksek VKİ ile diyabet ilişkisinin zayıf olduğu gösterildi (145). Hastalığın risk grupları arasındaki farklılıkların değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada ise düşük riskli hastalarda orta ve yüksek riskli hastalara göre daha az oranda hiperglisemi görüldüğü bildirildi (35).

### 2.4.4. ALL Hastalarında Hipergliseminin Sonuçları

Tümör hücrelerindeki glukoz metabolizması ‘Warburg’ etkisi ile açıklanır. Tümör hücreleri, enerji elde etmek amacıyla glukozun laktik asite dönüştüğü anaerobik glikolizi kullanır. Bir molekül glukozdan elde edilebilecek adozin trifosfat (ATP) miktarı aerobik solunumda 30-32 ATP iken anaerobik solunumda iki ATP’dir. Bu nedenle tümör hücreleri artan ATP gereksinimini karşılamak üzere glukoz alımını artırır (138). Bu mekanizmaya dayanarak hipergliseminin düzeylerinin tümör hücresi proliferasyonu için uygun ortam yarattığı düşünülmektedir. Ayrıca hipergliseminin IL-6, TNF- $\alpha$ , siklooksijenaz-2 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler salgılanmasına yol açarak tümör hücresi proliferasyonunu artırıp apoptozu inhibe edebileceği, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1/vasküler endotelial büyüme faktörü yolu aracılığıyla anjiyogenez ve tümör büyümesini uyarabileceği, kemoterapi direncini artırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (41, 146-149).

Hipergliseminin bir diğerk etkisi granülositlerin ve immünglobulinlerin fonksiyonunun bozulması ve T-lenfosit apopitozunda artıştır. Bunların yanında altta yatan malignite ve tedavi kaynaklı immünsupresyon nedeniyle, hiperglisemisi olan ALL hastalarında ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski arttığı düşünölmektedir (150).

### **ALL Hastalarında Diyabetin Prognostik Etkisi Hakkındaki Çalışmalar**

Hipergliseminin ALL hastalarındaki prognostik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. St. Jude Çocuk Hastanesinde uygulanmış olan dört çocuk ALL protokolünün (XIIIA, XIIIB, XIV, XV) analizinde hiperglisemi yaşayan ve yaşamayan hastalar arasında klinik iyileşme oranları, olaysız/genel sağkalım, kümülatif nüksetme insidansı ve enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (151). Kuzey Amerika'da çocuk ALL hastalarında yapılan bir çalışmada ise remisyon indüksiyon kemoterapisi sırasında diyabet gelişen hastaların ciddi enfeksiyonlara yakalanma, yoğun bakım yatışı, relaps ve mortalite riskinde artış olduğu gösterilmiştir (152). Benzer şekilde Weiser ve ark. (33)'ın yaptığı bir yetişkin ALL çalışmasında da hiperglisemisi olan hastaların tam remisyon süresinin daha kısa olduğu, mortalite oranının arttığı ve daha yüksek oranda ağır enfeksiyon geçirdiğı gösterilmiştir.

## **2.5. Sekonder Diyabet Yönetimi**

### **2.5.1. İlaça Bağlı Diyabet Yönetimi**

İlaça bağlı diyabet tedavisinin amacı varsa semptomları ortadan kaldırmak, dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri veya DKA gibi hipergliseminin akut komplikasyonları ve diyabetin uzun vadeli sekellerini önlemektir.

### **Farmakolojik Olmayan Tedavi**

Tedavinin ilk adımı mümkünse sorumlu ilacın kesilmesidir. Diyet yönetimi, dekstroz içermeyen sıvıların kullanımı, total parenteral nütrisyon alan hastalarda solüsyon içerisindeki glukoz miktarının azaltılması gibi farmakolojik olmayan müdahaleler hiperglisemi yönetiminde önemlidir. Diyet düzenlenirken özellikle

karbonhidrat alımı gözden geçirilmeli, basit şekerlerden kaçınıp kompleks karbonhidratların oranını artırmaya odaklanılmalı ve tedavi sırasında yeterli kiloyu korumak için ihtiyaca uygun kalori alımı sağlanmalıdır.

### **Farmakolojik Tedavi**

Hastanede yatan daha önceden diyabet tanısı olmayan hastalarda gelişen ilaca bağlı diyabet tedavisinde güçlü kan şekeri düşürücü etkisi, hızlı etki başlangıcı ve kolay titre edilebilmesi nedeniyle insülin tercih edilir.

Çocuklar için standart tedavi protokolleri mevcut değildir, çoğunlukla yetişkinler için hazırlanmış protokollere göre tedavi planlanmaktadır. Avrupa Endokrin Derneğinin tedavi rehberinde önceden diyabet öyküsü olmayan ve hastaneye yatış sırasında hiperglisemi gelişen (glukoz > 140 mg/dL (7,8 mmol/L) kritik durumda olmayan yetişkin hastalarda glukoz seviyesini 100 ila 180 mg/dL (5,6 ila 10,0 mmol/L) aralığında tutmak için düzeltici insülin tedavisi önerilirken kalıcı hiperglisemisi olan hastalar için (yalnızca düzeltici insülin ile 24 saatlik periyotta en az iki kan şekeri ölçümü  $\geq$  180 mg/dL) bazal-bolus şeklinde düzenli insülin tedavisi önerilir (153).

### ***Glukokortikoid Kaynaklı Sekonder Diyabet Yönetimi:***

En sık ilaca sekonder diyabet nedeni olan glukokortikoid ilişkili diyabetin tedavisine hastanın klinik durumu, hipergliseminin derecesi, kullanılan glukokortikoid tipi, dozu, uygulama sıklığı, glukokortikoidlerin kısa süreli mi yoksa uzun süreli mi kullanılacağı göz önüne alınarak karar verilir (43).

Hastaların çoğunda hiperglisemi hafif ve asemptomatiktir. Nadiren görülebilecek DKA vakaları standart protokole göre sıvı ve insülin infüzyonu ile tedavi edilmelidir (7, 154). Hastalar bu durum dışında bazal ve bolus insülin rejimleri ile tedavi edilirler.

Orta etkili glukokortikoidler (MPZ, prednizolon) sabah tek doz olarak verildiğinde ortaya çıkan hipergliseminin öğle yemeğinden sonra zirveye ulaştığı ve gece yavaş yavaş azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, orta etkili glukokortikoidlerle



benzer farmakokinetik (tepe etkisi dört ila sekiz saat, etki süresi 12 ila 16 saat) profile sahip olan Nötr Protamin Hagedorn'un (NPH) sabah tek dozu bu hastalar için önerilebilir (155, 156). Günlük prednizolon dozuna göre önerilen günlük insülin dozları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Günlük Prednizolon Dozuna Göre Önerilen İnsülin Dozu (7)

≥ 40 mg/gün	0,4 U/kg
30 mg/gün	0,3 U/kg
20 mg/gün	0,2 U/kg
10 mg/gün	0,1 U/kg

Uzun etkili glukokortikoid veya bölünmüş dozlarda orta etkili glukokortikoid kullanan hastaların yönetiminde bazal ve bolus insülin tedavisi kullanılması uygundur. İnsülin günlük dozunun 0,3-0,5 U/kg gibi düşük dozlarda başlanıp titre edilmesi önerilir (157). Günlük insülin dozunun %25-50'si bazal, %50-75'i bolus insülinlerle verilir. Bazal insülin tedavisi olarak uzun etkili glarjin/detemir veya 2 doz NPH kullanılır. Deksametazon kullanan hastalarda öncelikli olarak glarjin/detemirin tercih edilmesi önerilir (158). Sabah insülin dozu titrasyonu için akşam yemeğinden önceki açlık glukoz düzeyi dikkate alınırken, gece insülin dozu titrasyonu için kahvaltıdan önceki açlık glukozu düzeyi dikkate alınmalıdır. Sabah uygulanan glukokortikoid dozundaki değişiklikler kahvaltıdan önceki insülin dozunu, gece uygulanan glukokortikoid dozundaki değişiklikler ise akşam yemeğinden önceki insülin dozunu etkileyecektir (43).

Yetişkinlerde glukokortikoide bağlı hafif hiperglisemide (glukoz 140-250 mg/dL) oral antidiyabetik ajanlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu ilaçların çocuklarda etkinliği ve güvenilirliğini ölçen az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle tercih edilmemektedir (7, 159).

#### ***İmmünsupresif İlaçlara Sekonder Diyabet Yönetimi:***

Glukoz ≥ 200 mg/dL olması durumunda insülin tedavisine hızlıca başlanması önerilmektedir (160). Erken insülin tedavisinin sonraki dönemde diyabet riskini azaltabileceği bildirilmiştir (161). Hastanın genel durumu iyiye ve oral alabiliyorsa

tokluk hiperglisemisine yönelik sabah tek doz NPH insülin ile tedaviye başlanabilir, ihtiyaç durumunda prandiyal hızlı etkili insülin eklenebilir (160).

İmmüsupresyon rejimindeki değişiklik hipergliseminin tedavisine yardımcı olabilir. Hipergliseminin kontrol altına alınmasının zor olduğu hastalarda takrolimusun siklosporin veya mikofenelat mofetil ve azatiyoprin tedavisi ile değiştirilmesi önerilmektedir (160, 162).

İmmüsupresif dozları azaldıkça hiperglisemi sıklıkla düzelir. Bu nedenle, hipoglisemiye önlemek için insülin dozları uygun şekilde azaltılmalıdır.

### **2.5.2. Stres Hiperglisemisi Yönetimi**

Stres hiperglisemisi geçici olduğundan tedavi gerekip gerekmeyeceği tartışmalıdır. Genel öneri hastanın klinik durumu ve kan şekeri düzeyine göre tedavi planlaması yapmak yönündedir.

Yoğun bakımda yatan kritik çocuk hastalarda insülin tedavisi kullanılarak sıkı glisemik kontrolün (hedef glukoz 80-110 mg/dL) konvansiyonel yaklaşıma (hedef glukoz 140-180 mg/dL) kıyasla daha az enfeksiyon ve mortaliteyle ilişkili olduğunu destekleyen kanıtlar olmakla birlikte bunun aksi yönünde kanıtlar da mevcuttur. Ek olarak sıkı glisemik kontrol nedeniyle artan hipoglisemi morbidite ve mortaliteye yol açabilir (163-166). Bu nedenle bu hastalarda hedef glukoz değerleri daha yüksek tutulmaktadır.

ADA ve Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (American Association of Clinical Endocrinology, AACE) tarafından yayımlanan uzlaşıya göre kritik hastalarda 110-180 mg/dL glukoz düzeyleri hedeflenmelidir ve 180 mg/dl'den yüksek glukoz düzeylerinde IV insülin infüzyonu başlanmalıdır. IV insülin tedavisine başlandıktan sonra glukoz düzeyi 140 ile 180 mg/dl arasında tutulmalıdır (167). Benzer şekilde Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (Society of Critical Care Medicine) glukoz düzeyi 150 mg/dL olan hastalara IV insülin tedavisi verilmesi ve glukoz düzeylerinin 180 mg/dL'nin altında tutulmasını önermiştir (168).

Yoğun bakım ünitesi dışında stres hiperglisemisi olan hastalarda subkutan insülin tedavisi tercih edilir. Tedavide açlık glukoz düzeyinin 140 mg/dL'nin altında, rastgele ölçülen glukoz düzeyinin de 180 mg/dL olması hedeflenmelidir. Glukoz düzeyi < 70 mg/dl olduğunda, olay başka faktörlerle açıklanamıyorsa insülin rejiminin değiştirilmesi gerekir (167).

### **2.5.3. ALL Hastalarında Sekonder Diyabet Yönetimi**

ALL hastalarında kemoterapi sırasında gelişen diyabet çoğunlukla geçicidir ve aralıklı olarak uygulanan glukokortikoid tedavisi kesildiğinde sona erer (144).

Hiperglisemi taraması kemoterapiye başlamadan önce temel kan şekeri düzeyinin ölçümü ile başlamalıdır. ALL kemoterapisinin indüksiyon ve reindüksiyon aşamaları gibi hiperglisemi açısından yüksek riskli dönemlerinde özellikle riskli grupta (10 yaşından büyük, obez, Down sendromu) yakın glukoz takibi yapılmalıdır.

Sabah tek doz orta etkili glukokortikoidler kullanıldığında öğle yemeği sonrası ve/veya yemek öncesi glukoz düzeyi, bölünmüş dozlarda orta etkili glukokortikoidler veya uzun etkili glukokortikoidler kullanıldığında ilave olarak açlık glukoz düzeyi de takip edilmelidir (7).

Hiperglisemik dönemlerde glukokortikoid tedavisi durdurulmamalı veya azaltılmamalıdır; hipergliseminin devam etmesi durumunda diyabet tedavisi önerilir (4).

ALL hastalarında glukokortikoid ve L-Asp'a sekonder diyabet tedavisinde insülin kullanılır. Standart tedavi protokolü olmamakla birlikte kan şekeri iki farklı ölçümde  $\geq 200$  mg/dL olduğunda insülin tedavisine başlanması önerilmektedir. Açlık glukoz düzeyinin 126 mg/dL'den yüksek olduğu durumlarda tokluk kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde değilse farmakolojik tedavi ilk aşamada önerilmez, yakın izlem yapılır (169). Glukoz düzeyinin 200-250 mg/dl arasında olduğu hafif hipergliseminin de başlangıçta farmakolojik olmayan tedaviyle izlenebileceğini savunan görüşler mevcuttur (4). Uygulanacak insülin rejimi, hipergliseminin zamanı, şiddeti, glukokortikoid tedavisine (glukokortikoid tipi, dozu), çocuğun yaşı ve metabolik bozukluğun ciddiyetine göre karar verilir. Önerilen insülin rejimleri

“*Glukokortikoid Kaynaklı Sekonder Diyabet Yönetimi*” bölümünde detaylı olarak açıklanmıştır.

Glukokortikoid dozunun azaltılması ve kesilmesi durumunda insülin dozları da azaltılmalıdır. Kabaca glukokortikoid dozunda %50 azalma durumunda insülin dozunun %25 azaltılması önerilmektedir (24). Hastaneden yüksek doz glukokortikoid ile taburcu edilen hastalar evlerinde de insülin kullanımına devam eder. Hastalara iyi bir diyabet eğitimi vermek ve doz değişimlerine göre insülin ayarlaması yapmak üzere yakın takip etmek önemlidir (170).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Şubat 2008 ile Eylül 2023 tarihleri arasında yatarak ALL tedavisi alan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada ilaca bağlı diyabet geliştiren hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük incelendi.

#### 3.1. Verilerin Toplanması

Şubat 2008 – Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemizde yatarak ALL tedavisi alan hastaların klinik ve laboratuvar verileri hastanemiz dijital arşivi ve dosyaları taranarak elde edildi.

#### 3.2. Çalışma Grubu

*Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtildi:*

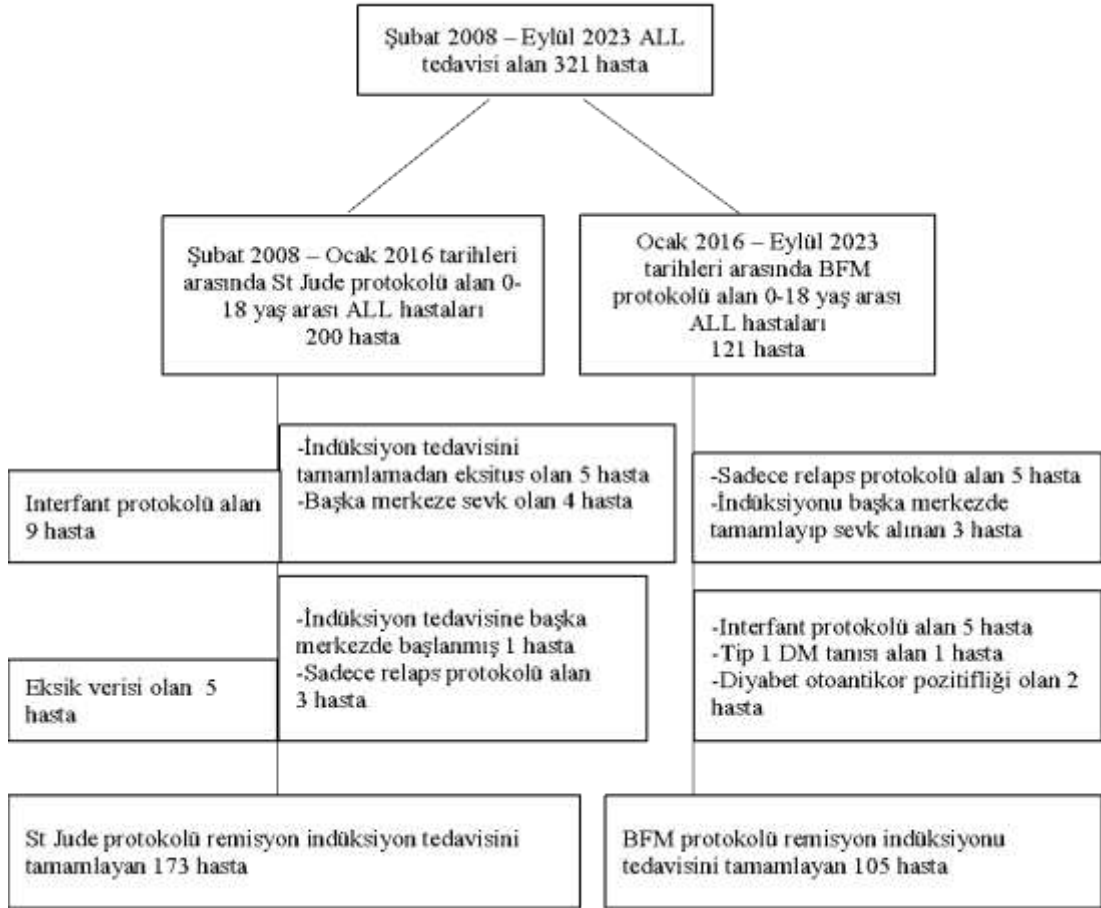
- 1-18 yaş arası ALL tanısı alan
- Remisyon indüksiyon tedavisini hastanemizde tamamlayan
- St Jude veya BFM protokollerinden herhangi birini almış olan hastalar

*Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtildi:*

- Remisyon indüksiyon tedavisini tamamlayamadan eksitus olan veya başka merkeze sevk edilen
- İlk remisyon sağlanana kadarki tedavisini başka merkezde alıp hastanemizde sadece relaps protokolü alan
- Arşiv verilerinden çalışma için yeterli bilgi toplanamayan
- Bir yaşın altında olup süt çocukluğu yaş grubuna özel bir tedavi protokolü olan 'İnterfant' protokolü alan
- Daha önce veya tedavi sırasında Tip 1, Tip 2 veya MODY tanısı konan
- Diyabet otoantikoru pozitif olan hastalar

Hastanemizde ALL tedavi protokolü olarak Şubat 2008 – Ocak 2016 tarihleri arasında St Jude, Ocak 2016 – Eylül 2023 tarihleri arasında ise BFM uygulandı.

Hastanemizde St Jude protokolü alan 200 ALL hastasından 27'si yukarıda sıralanan kriterler dikkate alınarak çalışma dışı bırakıldı ve 173 hasta çalışmaya alındı. BFM protokolü alan 121 ALL hastasından 16'sı yukarıda sıralanan kriterler dikkate alınarak çalışma dışı bırakıldı ve 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta seçimi ile ilgili ayrıntılı bilgi Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma Grubu

### 3.3. Tanımlamalar

#### 3.3.1. Hiperglisemi Tanımı ve Tarama Yöntemleri

Çalışmada kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlandı. Kan glukoz düzeyleri geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edildiğinden kan alınma zamanlarının beslenme ile ilişkisi kesin olarak bilinmiyordu. Bu nedenle kan glukoz düzeyi sınır değeri 200 mg/dl olarak kabul edildi.

*Kısa süreli hiperglisemi*; tek ölçümde glukoz düzeyinin 200 mg/dL ve üzerinde olması veya hipergliseminin 24 saatten kısa sürmesi olarak kabul edildi.

*Diyabet*; en az 24 saat arayla yapılmış iki ölçümde glukoz düzeyinin 200 mg/dL ve üzerinde olması olarak kabul edildi.

Kan glukoz değerleri ve hastaların hiperglisemi ile ilgili özellikleri aşağıdaki veri kaynakları kullanılarak incelendi.

- Dijital arşiv verileri
- Hasta dosyaları
- Epikrizler
- Klinik izlem notları
- Çocuk Endokrinoloji yan dal hizmet notları

#### 3.3.2. ALL Hastalığına İlişkin Özellik ve Tanımlamalar

ALL tanısı ile izlenen hastaların aşağıda belirtilen hastalığa özgü klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

##### ALL Tanısındaki Özellikler

- Beyaz küre Sayısı
- SSS tutulumu
- Hastalık risk grubu

### **ALL Tedavisi ile İlgili Özellikler**

- Tedavi protokolü
- Tedavide kullanılan glukokortikoid ve asparaginazın çeşidi ve dozu
- Steroid yanıtı

### **Prognoz ile İlgili Özellikler**

- Relaps
- Mortalite

### **Santral Sinir Sistemi Tutulumu**

Tanı sürecinde santral sinir sistemi (SSS tutulumunu belirlemek için tanısal lomber ponksiyon (LP) yapıldıktan sonra elde edilen beyin omurilik sıvısında (BOS) protein, glukoz, lökosit sayısı, sitosantrifüj preparatlarının kayıtları incelendi. SSS tutulumu 3 kategoride değerlendirildi:

- SSS tutulumu yok: BOS değerlendirmesinde blast yok.
- SSS tutulumu var: BOS değerlendirmesinde blast var.
- Travmatik LP: BOS değerlendirmesinde  $> 5$  lökosit/mm<sup>3</sup> ve  $> 10$  eritrosit/mm<sup>3</sup>, sitosantrifüj incelemesinde blast var. (BOS lökosit/BOS eritrosit  $> 2$  x kan lökosit/kan eritrosit)

### **Hastalık Risk Grubu**

ALL hastaları St Jude protokolünde düşük risk, standart risk ve yüksek risk; BFM protokolünde standart risk, orta risk ve yüksek risk olmak üzere üç risk grubuna ayrılmıştı. Risk gruplarını belirlemede hastaların yaşı, hastalık immüfenotipi, sitogenetik, tanı sırasındaki beyaz küre sayısı, SSS, erken tedavi yanıtı gibi ölçütler kullanılmıştı. Tedavi protokollerinde risk grubuna göre kullanılan ilaç ve dozlarında farklılıklar bulunmaktaydı. Her iki protokole göre risk grubu belirleme kriterleri ve risk gruplarına göre protokollerdeki değişiklikler ayrıntılı olarak Ek-1'de anlatılmıştır.



İki farklı tedavi protokolü alan hastaların risk gruplarını ortak ifade edebilmek için hastalık risk grupları ‘yüksek riskli’ ve ‘yüksek riskli olmayan’ olarak ayrıldı. St Jude protokolü alan hastalardan düşük risk ve standart risk grubunda olanlar; BFM protokolü alan hastalardan da standart risk ve orta risk olanlar ‘yüksek riskli olmayan’ grubuna dahil edilerek yüksek riskli grupla karşılaştırıldı.

### **Steroid Yanıtı**

St Jude protokolüne göre ilk yedi gün oral MPZ ve tek doz IT prednizolon tedavisinden sonra yedinci gün periferik kan yaymasında absöü blast sayısının  $\geq 1000/\mu\text{l}$  olması steroid tedavisine kötü yanıt olarak kabul edilmişti.

BFM protokolüne göre ilk yedi gün oral prednizolon ve tek doz IT MTX tedavisinden sonra sekizinci gün periferik kan yaymasında absöü blast sayısının  $\geq 1000/\mu\text{l}$  olması steroid tedavisine kötü yanıt olarak kabul edilmişti.

### **ALL Tedavi Dönemleri**

#### ***1-Remisyon İndüksiyon Dönemi***

St Jude protokolünde remisyon indüksiyon döneminin 39-42 gün sürdüğü belirlendi. Bu dönemde hastalara MPZ, asparaginaz, vinkristin, daunorubisin, siklofosfamid, ARA-C, 6- MP ve IT prednizolon tedavileri verilmişti (Ek-1).

BFM protokolünde remisyon indüksiyon dönemi 1A ve 1B bloklarından oluştuğu ve 89 gün sürdüğü belirlendi. Hastalara 35 gün süren 1A bloğunda prednizolon, asparaginaz, vinkristin, daunorubisin, IT MTX, 54 gün süren 1B bloğunda ise siklofosfamid, ARA-C, 6-MP, IT MTX tedavileri verilmişti (Ek-1).

#### ***2-Remisyon İndüksiyonundan Sonraki Dönem***

St Jude ve BFM protokollerinde remisyon indüksiyon tedavisinden sonra konsolidasyon ve idame tedavileri verilmişti.

### *Konsolidasyon Dönemi:*

İndüksiyon tedavisinin sonunda remisyon sağlanan hastalarda konsolidasyon tedavisine geçildi. Dört ila sekiz ay süren konsolidasyon fazında farklı ilaçlardan oluşan çeşitli şemalar kullanıldı. Temel olarak MTX, 6-MP, vinkristin ve L-asparagin tedavileri yer almakla birlikte BFM protokolü alan yüksek risk grubundaki hastalara yüksek doz deksametazon tedavisi verildi (Ek 1).

### *İdame Dönemi:*

İdame tedavisinde temel olarak günlük 6-MP, haftalık düşük doz MTX verildi ve 2-2,5 yıl sürdü. Protokol özelliğine göre aralıklı vinkristin ve deksametazon bolus olarak verildi (Ek-1).

Bu dönemde hastalar, St Jude protokolünde *Reindüksiyon 1 ve 2*, BFM protokolünde ise *Protokol 2* olarak adlandırılan yüksek doz deksametazon, L-Asp, vinkristin, ARA-C, doksorubisin, MTX ilaçlarını içeren protokoller aldı (Ek-1).

### *Relaps:*

Tam remisyon elde edildikten sonra ALL'nin tekrarladığı durumlarda tedavide genellikle glukokortikoid, vinkristin, antrasiklin, asparaginaz içeren kemoterapi rejimleri kullanıldı.

### **Prognoz İle İlgili Özellikler:**

ALL tedavisi alan hastalarda relaps ve mortalite oranları kaydedildi. Diyabetin relaps üzerine etkisini değerlendirirken relaps sırasında diyabeti gelişenler istatistiksel verilere alınmadı.

### **3.3.3. Hiperglisemi ile İlgili İncelenen Özellikler**

#### **Klinik Özellikler**

- Cinsiyet
- ALL tanısındaki

- Yaş
- Boy, vücut ağırlığı, VKİ, VKİ standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS

#### Hiperglisemi sırasındaki

- Yaş
- Boy, vücut ağırlığı, VKİ SDS
- Ailede diyabet öyküsü
- Hipergliseminin saptandığı tarih
- Hipergliseminin ortaya çıktığı ALL tedavi dönemi
- İndüksiyon döneminde verilen kümülatif glukokortikoid ve L-Asp dozu
- Hiperglisemi ortaya çıkana kadar verilen kümülatif glukokortikoid ve L-Asp dozu
- Hipergliseminin tekrarlama durumu ve zamanı
- İnsülin tedavisinde kullanılan insülin tipleri ve tedavi protokolü,
- İnsülin tedavi süresi

#### Laboratuvar Değerleri

- Glukoz düzeyi
- İnsülin düzeyi
- C -peptid düzeyi
- HbA1C düzeyi
- Diyabet otoantikörleri
- Glukoz/İnsülin oranı

Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle hiperglisemisi olmayan ya da kısa süreli hiperglisemisi olan hastaların büyük kısmından tedavi sürecinde insülin, C-peptid, HbA1C tetkikleri çalışılmadığı için bu hastalara ait veri değerlendirilmesi yapılamadı.

İlaça bağılı diyabet nedeniyle insülin başlanmış 16 hastada Anti-GAD ve ICA çalışıldı ve iki hastada Anti GAD pozitifliği saptandı, bu nedenle bu iki hasta çalışmaya dahil edilmedi.

### **Ailede Diyabet Öyküsü**

Birinci ve ikinci derece akrabalarında Tip 2 DM tanısı olan hastaların diyabet açısından pozitif aile öyküsü olduğu kabul edildi.

Birinci derece akrabalar, DNA'ların %50'sini paylaşan anne, baba, ve kardeşler; ikinci derece akrabalar ise DNA'ların %25'ini paylaşan büyükanne, büyükbaba, üvey kardeşler, teyze, hala, amca, dayı, yeğen ve torunlar olarak değerlendirildi (171).

Hastanemizde Ocak 2014 tarihinden sonra dijital arşiv sistemine geçilmiştir. Çalışmanın retrospektif yapısından dolayı dijital arşiv sistemine geçilmeden önceki dönemde kullanılan St Jude protokolü alan hastaların hastane dosyalarının bir kısmı arşivde bulunamadı, bir kısmının da dosyalarında yetersiz bilgi olduğu saptandı. Bu nedenle aile öyküleri ve ailedeki diyabetli bireyler ile ilgili verilere erişilemedi. Ailede diyabetli birey sayısı ve akrabalık derecesi ile ilgili bilgiler sadece dijital dosyaları bulunan BFM protokolü alan hastalarda değerlendirilebildi.

### **Kümülatif İlaç Dozları**

Bütün hastaların remisyon indüksiyon dönemi boyunca aldıkları kümülatif glukokortikoid ve L-asp dozları hesaplandı. Bu değerler *remisyon indüksiyon kümülatif glukokortikoid dozu (RİKGD)* ve *remisyon indüksiyon kümülatif L-asp dozu (RİKLD)* olarak adlandırıldı. RİKGD'yi hesaplarken farklı glukokortikoid tipleri, ortak birimle ifade etmek amacıyla hidrokortizon eşdeğerine çevrildi ve hastanın vücut yüzey alanına göre, mg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildi.

Remisyon indüksiyon döneminde kısa süreli hiperglisemi ve diyabeti olan hastaların hiperglisemi başlayana kadar aldıkları kümülatif glukokortikoid ve L-asp dozları hesaplandı. Bu değerler *hiperglisemi kümülatif glukokortikoid dozu (HKGD)* ve *hiperglisemi kümülatif L-asp dozu (HKLD)* olarak adlandırıldı. HKGD'yi

hesaplarırken farklı glukokortikoid tipleri, ortak birimle ifade etmek amacıyla hidrokortizon eşdeğerine çevrildi ve hastanın vücut yüzey alanına göre, mg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildi. Remisyon indüksiyonundan sonraki dönemde hiperglisemi gelişen hastalar protokol gereği sürekli glukokortikoid ve L-asp almadıkları için hiperglisemi ile ilaç ilişkisi net kurulamayacağından kümülatif doz hesaplaması yapılmadı.

Farklı tipteki glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etki gücüne karşılık gelen hidrokortizon dozunu hesaplamak için Tablo 3.1'deki eş değer dozları kullanıldı (172).

**Tablo 3.1.** Glukokortikoidlerin Antiinflamatuvar Etki Eş Değer Dozları

Glukokortikoid Çeşidi	Eş değer doz (mg)
Hidrokortizon	20 mg
Prednizolon	5 mg
Metilprednizolon	4 mg
Deksametazon	0,75 mg

### İnsülin Tedavi Protokolleri

Diyabeti gelişen hastalarda kullanılan insülin tipleri ve uygulama koşulları aşağıda belirtildi:

- *Regüler İnsülin:* Kısa etkili regüler insülin intravenöz (IV) yol ile uygulandı.
- *Bazal insülin:* Uzun etkili glarjin veya detemir insülin günde tek doz subkutan olarak uygulandı.
- *Bolus İnsülin:* Hızlı etkili lispro veya aspart insülin öğün öncesinde subkutan olarak uygulandı.

İnsülin tedavisi için standart bir protokol yoktu ve tedavi rejimi klinisyenin kararına göre belirlenmişti. Tedavi seçiminin genel prensipleri; hastanın klinik tablosu, aldığı glukokortikoid tipi ve dozu, hipergliseminin zamanı dikkate alınarak; kan şekeri > 300 mg/dl veya idrarda ketonu pozitif olan, oral alamayan ve sadece parenteral sıvı veya besin alan hastaların tedavisinde IV regüler insülin, yalnız açlık

kan şekeri yüksekliği olan hastaların tedavisinde günde bir veya iki doz subkutan uzun etkili insülin (bazal insülin), yalnız beslenme sonrası hiperglisemisi olan hastaların tedavisinde öğün öncesi hızlı etkili insülin (bolus insülin), hem açlık hem de toklukta hiperglisemisi olan hastalara bazal+bolus insülin rejimi uygulanması olmuştur.

### **3.3.4. Verilerin Gruplandırılması**

#### **Vücut Ağırlığı Durumu**

Hastaların vücut ağırlığı durumları vücut kile indeksi eğrilerindeki persentil değerine göre değerlendirildi. 5 persentil altındaki hastalar düşük kilolu, 5-85 persentil arasındaki hastalar normal kilolu, 85-95 persentil arasındaki hastalar fazla kilolu, 95 persentil ve üzerindeki hastalar obez olarak değerlendirildi. Hastalar obez/fazla kilolu olanlar ve normal/düşük kilolu olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

#### **Diyabet Durumu**

Hiperglisemisi olmayan ve kısa süreli hiperglisemisi olan hastalar ‘diyabeti olmayanlar’ grubuna dahil edilerek diyabeti olan grup ile karşılaştırıldı.

#### **Diyabet Gelişme Zamanı**

Hastaların diyabet ortaya çıkış zamanları incelenerek başlangıçta ‘ilk bir haftada diyabeti olanlar’ ile ‘sonraki dönemde diyabeti olanlar’ ve sonrasında ‘remisyon indüksiyon döneminde diyabeti olanlar’ ile ‘sonraki dönemde diyabeti olanlar’ karşılaştırıldı. Remisyon indüksiyon döneminde diyabeti olup sonraki dönemlerde hiperglisemisi tekrarlayan hastalar sadece remisyon indüksiyon dönemi hesaplamalarına dahil edildi.

#### **İnsülin Kullanım Süresi**

Hastaların insülin kullanım süreleri kaydedildi. Hastalar dört gün ve daha kısa süre insülin kullananlar ve dört günden uzun süre kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### 3.4. Hesaplamalar

#### Vücut Kitle İndeksi SDS ve Boy SDS

Vücut kitle indeksi; vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. 2 yaşından küçük hastaların VKİ ve boy uzunluğu SDS değerleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşa ve cinsiyete özgü standart değerlerine göre, 2 yaşından büyük hastaların VKİ ve boy uzunluğu SDS değerleri Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) (CDC) yaş ve cinsiyete özgü standart değerlerine göre değerlendirildi (173).

#### Glukoz/İnsülin Oranı

İnsülin direncini değerlendirmek için açlık insülin düzeyi ve açlık glukoz düzeyi kullanılarak  $[\text{İnsülin}(\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukoz}(\text{mg/dL})] / 405$  formülü ile hesaplanan HOMA-IR değeri, açlık glukoz/insülin oranı hesabı gibi yöntemler kullanılmaktadır (174, 175). Çalışmamızda hastaların kan alındığı zamandaki açlık durumu hakkında bilgi sahibi olmadığımız için hiperglisemi zamanında alınmış olan glukoz (mg/dL) ve insülin ( $\mu\text{IU/ml}$ ) düzeylerinin oranı kullanıldı.

### 3.5. Laboratuvar Yöntemleri

Serum glukoz, insülin, C- Peptid, HbA1C düzeyleri için Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya laboratuvarında ölçülen değerler kaydedildi. Glukoz düzeyi kinetik fotometrik dönüşüm tekniği ile ölçüldü. C-peptid ve insülin düzeyi kimyasal İmmuno Assay yöntemi ile ölçüldü. (Siemens, Immulite 2000 kiti) HbA1C düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. (Tosoh HLC-723G8 glikohemoglobin analizörü)

Anti glutamat dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD) ve Adacık hücre antikoru (ICA) düzeyi Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Araştırma Laboratuvarında radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü. (DIAsource Immunassays S.A.)

### 3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov*, *Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca ve çeyrekler aralığı şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi.

İki grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için '*Bağımsız gruplarda t testi*', normal dağılmayan sayısal değişkenler için '*Mann Whitney U testi*' kullanılarak analiz edildi. Üç grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılan sayısal değişkenler için '*ANOVA testi*', normal dağılmayan sayısal değişkenler için '*Kruskal-Wallis testi*' yapılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında '*Ki-kare analizi*' ve '*Fisher Exact testi*' kullanıldı ve üç grup karşılaştırmasında '*Bonferroni Düzeltmesi*' uygulandı. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için '*Lojistik Regresyon analizi*' kullanıldı. Aday değişkenleri belirlemek için öncelikle '*Tekli regresyon analizi*' yapıldı. Analiz sonucunda  $p$  değeri  $< 0,25$  olan değişkenler ile '*Çoklu regresyon analizi*' yapıldı. Çoklu regresyon analizi ile oluşturulan modelin öngörü gücü '*ROC eğrisi altında kalan alan*' ile, model uyumu '*Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği testi*' kullanılarak değerlendirildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde  $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.07.2022 tarihinde 2022/12-84 karar numarası ile onaylandı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

#### 4.1.1. ALL Hastalarının Tanıdaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve İki Tedavi Protokolü Arasındaki Farklılıklar

Çalışmaya dahil edilen 278 ALL hastasının ortanca yaşları 5 (1-17) yılı. Hastaların 115'i kız (%41,4), 163'ü (%58,6) erkekti. Tanıda 236 hastanın antropometrik ölçüm verilerine ulaşıldı. Ortalama VKİ SDS değeri  $-0,05 \pm 1,36$ , boy SDS değeri  $0,18 \pm 1,34$  idi. Hastaların 48'i (%20) obez/fazla kilolu, 191'i (%80) normal/düşük kiloluydu. Hastaların 173'ünün (%62,2) St Jude ve 105'inin (%37,7) BFM protokolü aldığı belirlendi. İki protokolü alan hastaların yaşları, kız/erkek oranları ve antropometrik değerleri benzerdi (sırası ile  $p=0,78$ ,  $p=0,91$ ,  $p=0,074$ ) (Tablo 4.1). Hastaların üçü (% 0,1) Down Sendromu tanılıydı. Down sendromlu hastaların hepsi St Jude protokolü almıştı.

Tüm ALL hastalarının 252'si (%90,6) B hücreli ALL, 26'sı (%9,4) T hücreli ALL tanılıydı. Hastaların tanı beyaz küre sayılarının ortanca değeri  $10650 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. 228 hastanın (%82) tanı beyaz küre sayısı  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında, 50 hastanın (%18) tanı beyaz küresi  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerindeydi. 275 hastanın tanı sırasındaki LP sonucuna ulaşıldı. 183 (%66,5) hasta SSS tutulumu yok, 30 (%10,9) hasta SSS tutulumu var, 62 (%22,6) hasta travmatik LP yapılmış olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri iki grup için benzerdi (sırası ile  $p=0,35$ ,  $p=0,40$ ,  $p=0,72$ ,  $p=0,23$ ) (Tablo 4.1).

255 hastanın steroid yanıtı değerlendirme bilgisine erişildi. 226 (%88,6) hastanın steroid yanıtı iyi, 29 (%11,4) hastanın steroid yanıtı kötü olarak değerlendirildi. Hastaların 55'i (%19,8) yüksek riskli grupta, 223'ü (%80,2) yüksek riskli olmayan gruptaydı; risk grubu oranları iki protokol için benzerdi (sırası ile  $p=0,70$ ,  $p=0,70$ ).

#### 4.1.2. ALL Tedavisinde Kullanılan Hiperglisemi ile İlişkili İlaçlar

ALL tedavisinde St Jude protokolü uygulanan hastalarda remisyon indüksiyon dönemi boyunca kullanılan kümülatif glukokortikoid dozu 65 hastada (%37,6) 35700 mg/m<sup>2</sup>, 86 hastada (%49,7) 17850 mg/m<sup>2</sup>, tümör lizis riski yüksek olan 22 hastada da (%12,7) 14700 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon (HC) eş değeri metil prednizolundu. BFM protokolünde remisyon indüksiyon dönemi boyunca kullanılan kümülatif glukokortikoid dozu 105 hastada (%100) 7170 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon (HC) eş değeri prednizolundu (Tablo 4.1).

St Jude protokolü alan 173 hastanın 134'ü (%77,5) L-Asp aldı, 39'u allerjisi olduğu için L-Asp alamadı. 39 hastanın 20'si (%51,3) Peg-asparaginaz, 19'u (%48,7) Erwinia asparaginaz aldı. L-Asp alan hastaların remisyon indüksiyon dönemi boyunca aldıkları kümülatif dozlar 39 hastada (%29) 60000 IU, 95 hastada (%71) 90000 IU idi. BFM protokolü alan 105 hastanın 7'si (%6,6) L-asp allerjisi olduğu için Peg-asparaginaz aldı. L-asp alan hastaların remisyon indüksiyon dönemi boyunca aldıkları kümülatif doz 40.000 IU idi (Tablo 4.1).

#### 4.1.3. ALL Hastalarının Prognozu

Relaps durumu bilgisine erişilebilen 252 hastanın 27'sinde (%10,7) relaps gelişti. Sağkalım bilgisine erişilebilen 251 hastanın 18'i (%7,2) tedavi sürecinde eksitus oldu. St Jude ve BFM protokolleri alan hastaların arasında relaps ve mortalite açısından fark yoktu (sırası ile  $p=0,19$ ,  $p=0,43$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

	St Jude Protokolü (n:173)	BFM Protokolü (n:105)	p değeri <sup>a</sup>
Yaş *	5,2 (5,3)	4,7 (5,1)	0,780
Yaş Sınıflandırması**			
<10 yaş (n:222)	136(78,6)	86 (82)	0,480
>10 yaş (n:56)	37 (21,4)	19 (18)	
Cinsiyet**			
Kız(n:115)	72 (41,6)	43 (41)	0,910
Erkek(n:163)	101 (58,4)	62 (59)	
VKİ SDS***	-0,18± 1,34	0,14± 1,39	0,074
Vücut Ağırlığı Durumu			
Obez/Fazla Kilolu**(n:48)	24 (16,8)	24 (25)	0,120
Normal/Düşük Kilolu**(n:191)	119 (83,2)	72 (75)	
Boy SDS***	0,17±1,36	0,23± 1,26	0,714
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL (n:252)	159 (92)	93 (88,6)	0,35
T hücreli ALL (n:26)	14 (8)	12 (11,4)	
Tanı Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /µL)*	9800 (26850)	12600 (34350)	0,40
Tanı Beyaz Küre Yüksekliği			
< 50.000 (n:228)	143 (82,7)	85 (81)	0,72
> 50.000 (n:50)	30 (17,3)	20 (19)	
SSS tutulumu**			
Yok (n:183)	108 (62,8)	75 (72,8)	0,23
Var (n:30)	21 (12,2)	9 (8,7)	
Travmatik (n:62)	43 (25)	19 (18,5)	
Steroid yanıtı**			
İyi (n:226)	132 (88)	94 (89,5)	0,7
Kötü (n:29)	18 (12)	11(10,5)	
Risk Grubu**			
Yüksek Riskli Olmayan (n:223)	140 (81)	83(79)	0,703
Yüksek Riskli (n:55)	33 (19)	22 (21)	
RİKGD**			
7170 mg/m <sup>2</sup> (n:105)		105 (100)	<0,001
14700 mg/m <sup>2</sup> (n:22)	22 (12,7)		
17850 mg/m <sup>2</sup> (n:86)	86 (49,7)		
35700 mg/m <sup>2</sup> (n:65)	65 (37,6)		
RİKLD ** <sup>b</sup>			
40.000 U (n:98)		98(100)	<0,001
60.000 U (n:39)	39 (29)		
90.000 U (n:95)	95 (71)		
Relaps** <sup>c</sup>			
Var (n:27)	15(9)	12(14,5)	0,19
Yok (n:225)	154(91)	71(85,5)	
Mortalite** <sup>c</sup>			
Var (n:18)	14 (8,3)	4 (4,8)	0,43
Yok (n:233)	154 (91,7)	79 (95,2)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı) \*\* Sayı (%) \*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup> St Jude ve BFM protokolü alan hastaların karşılaştırmasıdır.

<sup>b</sup> L-Asp allerjisi olan hastalar dahil edilmedi.

<sup>c</sup> Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmedi.

RİKGD: Remisyon induksiyon kümülatif glukokortikoid dozu (mg/m<sup>2</sup> HC eş değeri)

RİKLD: Remisyon induksiyon kümülatif L-asp dozu (IU/L)

#### 4.2. Kısa Süreli Hiperglisemi ve Diyabet Gelişen Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri: İki Tedavi Protokolü Arasındaki Farklılıklar

Toplam 278 ALL hastasının 60'ında (%21,6) kısa süreli hiperglisemi, 45'inde (%16,2) diyabet gelişti. Kısa süreli hiperglisemi gelişen 60 hastanın 43'ünde (%71,7) remisyona induksiyon, 13'ünde (%21,7) konsolidasyon, 2'sinde (%3,3) idame, 2'sinde (%3,3) relaps döneminde hiperglisemi başladı. Diyabet gelişen 45 hastanın 27'sinde (%60) remisyona induksiyon, 4'ünde (%8,8) konsolidasyon, 7'sinde (%15,6) idame, 7'sinde (%15,6) relaps döneminde hiperglisemi başladı. Çalışmaya katılan 278 hastanın tamamı remisyona induksiyon tedavisini, 272'si konsolidasyon tedavisini ve 254'ü idame tedavisini hastanemizde tamamladı. Kısa süreli hiperglisemi ve diyabetin en sık ortaya çıktığı dönemler remisyona induksiyon ve relaps dönemleriydi. Remisyona induksiyon döneminde 278 hastanın 43'ünde (%15,4) kısa süreli hiperglisemi, 27'sinde (%9,7) diyabet gelişti. Konsolidasyon döneminde 272 hastanın 13'ünde (%4,8) kısa süreli hiperglisemi, dördünde (%1,5) diyabet gelişirken; idame döneminde 254 hastanın ikisinde (%1,3) kısa süreli hiperglisemi, yedisinde (%2,8) diyabet gelişti. Konsolidasyon döneminde kısa süreli hiperglisemi gelişen 13 hastanın üçü (%23), diyabet gelişen dört hastanın ikisi (%50) yüksek doz deksametazon ve asparaginaz içeren HR blok almaktaydı. İdame döneminde kısa süreli hiperglisemi gelişen iki hastanın biri (%50) ve diyabet gelişen yedi hastanın dördü (%57) yüksek doz deksametazon ve asparaginaz içeren reindüksiyon tedavisi almaktaydı. Relaps tedavisi alan 27 hastanın ikisinde (%7,4) kısa süreli hiperglisemi gelişirken, yedisinde (%26) diyabet gelişti (Tablo 4.2, Tablo 4.3, Şekil 4.1, Şekil 4.2). Remisyona induksiyon döneminde diyabet gelişmiş olan 27 hastanın altısında (%22,2) tedavinin ilerleyen dönemlerinde hiperglisemi tekrarladı. Hiperglisemisi tekrarlayan hastaların üçü sepsis nedeniyle antibiyotik tedavisi almakta, ikisi relaps tedavisi almakta biri de yüksek doz glukokortikoid ve asparaginaz tedavilerinin verildiği HR blok tedavisi almaktaydı.

St Jude protokolü alan 173 hastanın 39'unda (%21,5) kısa süreli hiperglisemi, 32'sinde (%18,5) diyabet gelişti. Remisyona induksiyon döneminde 173 hastanın 27'sinde (%15,6) kısa süreli hiperglisemi, 20'sinde (%11,5) diyabet, konsolidasyon döneminde 172 hastanın 10'unda (%5,8) kısa süreli hiperglisemi, ikisinde (%1,2)

diyabet, idame döneminde 167 hastanın birinde (%0,6) kısa süreli hiperglisemi, beşinde (%3) diyabet gelişti. Öncesinde St Jude protokolü alıp relaps olan 15 hastanın birinde (%6,6) kısa süreli hiperglisemi, beşinde (%33,3) diyabet gelişti. Remisyon indüksiyonu döneminde diyabet gelişen hastaların dördünde (%20) tedavinin ilerleyen dönemlerinde hiperglisemi tekrarladı. Hiperglisemisi tekrarlayan hastalar sadece remisyon indüksiyon dönemi hesaplamalarına dahil edildi (Tablo 4.2, Tablo 4.3, Şekil 4.1).

BFM protokolü alan 105 hastanın 21'inde (%20) kısa süreli hiperglisemi, 13'ünde (%12,4) diyabet gelişti. Remisyon indüksiyon döneminde 105 hastanın 16'sında (%15,2) kısa süreli hiperglisemi, yedisinde (%6,6) diyabet; konsolidasyon döneminde 100 hastanın üçünde (%3) kısa süreli hiperglisemi, ikisinde (%2) diyabet gelişirken; idame döneminde 87 hastanın birinde (%1,5) kısa süreli hiperglisemi ikisinde (%2,3) diyabet gelişti. Öncesinde BFM protokolü alıp relaps olan 12 hastanın birinde (%8,3) kısa süreli hiperglisemi, ikisinde (%28,5) diyabet gelişti. Remisyon indüksiyonu döneminde diyabet gelişen hastaların ikisinde (% 14,2) tedavinin ilerleyen dönemlerinde hiperglisemi tekrarladı. Hiperglisemisi tekrarlayan hastalar sadece remisyon indüksiyon dönemi hesaplamalarına dahil edildi (Tablo 4.2, Tablo 4.3, Şekil 4.1).

İki protokol arasında kısa süreli hiperglisemi ve diyabet sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (sırası ile  $p=0,617$ ,  $p=0,180$ ). Tedavi dönemlerine göre kısa süreli hiperglisemi sıklığında protokoller arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,934$ ,  $p=0,382$ ,  $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ). Benzer şekilde tedavi dönemlerine göre diyabet sıklığında da protokoller arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,182$ ,  $p=0,634$ ,  $p=0,714$ ,  $p=0,408$ ) (Tablo 4.2, Tablo 4.3, Şekil 4.1).

ALL tedavisi sırasında kısa süreli hiperglisemi gelişen 60 hastanın ortalama yaş değeri 4,9 yıl, diyabet gelişen 45 hastanın ortalama yaş değeri 11,3 yıldır. St Jude protokolü alan 173 hastanın kısa süreli hiperglisemi tanısındaki ortalama yaşı 4,9, BFM protokolü alan 105 hastanın kısa süreli hiperglisemi tanısındaki ortalama yaşı 4,3'tür. St Jude protokolü alan hastaların diyabet tanısındaki ortalama yaşı 10,7, BFM protokolü alan hastaların diyabet tanısındaki ortalama yaşı 12,7 idi. Kısa süreli hiperglisemi ve diyabet açısından tanı yaşları arasında protokoller arası farklılık

yoktu (sırası ile  $p=0,834$ ,  $p=0,299$ ). Hastaların cinsiyetleri, VKİ SDS değerleri, hastalık immüfenotipi ve risk grupları da iki protokol arasında farklılık göstermedi. (sırası ile  $p=0,129$ ,  $p=0,127$ ,  $p=0,226$ ,  $p=0,315$ ) (Tablo 4.2, Tablo 4.3).

Remisyon indüksiyon döneminde kısa süreli hiperglisemi gelişinceye kadar verilen ortalama kümülatif glukokortikoid dozu St Jude protokolünde ( $8400 \text{ mg/m}^2$  hidrokortizon eş değeri) BFM protokolüne ( $2280 \text{ mg/m}^2$  hidrokortizon eş değeri) göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişinceye kadar verilen ortalama kümülatif glukokortikoid dozu St Jude protokolünde ( $12375 \text{ mg/m}^2$  hidrokortizon eş değeri), BFM protokolüne ( $1680 \text{ mg/m}^2$  hidrokortizon eş değeri) göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,049$ ). Ancak iki grup arasında ortalama kümülatif L-Asp dozları açısından fark yoktu (sırası ile  $p=0,287$ ,  $p=0,617$ ) (Tablo 4.2, Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Kısa Süreli Hiperglisemi Hastalarının ALL Tedavi Protokollerine Göre Klinik ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

	St Jude (n=39)	BFM (n=21)	p değeri
ALL tanı yaşı*	4,9 (4)	4,3 (6,9)	0,865
Kısa süreli hiperglisemi tanı yaşı*	4,9 (4)	4,3 (8,6)	0,834
Cinsiyet **			
Kız	17 (43,6)	5 (23,8)	0,129
Erkek	22 (56,4)	16 (76,2)	
ALL tanısındaki VKİ SDS***	0,07 ± 1,21	0,42 ± 1,52	0,364
Kısa süreli hiperglisemi VKİ SDS***	0,08 ± 1,22	0,6 ± 1,43	0,127
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL	36 (92,3)	17 (81)	0,226
T hücreli ALL	3 (7,7)	4 (19)	
Risk Grubu**			
Yüksek Riskli Olmayan	29 (74,4)	13 (62)	0,315
Yüksek Riskli	10 (25,6)	8 (38)	
HGKD*	8400 (12350)	2280 (5865)	<0,001
HGLD**a	0 (90000)	0(75000)	0,287
Kısa Süreli Hiperglisemi Başlangıç Dönemi**			
Remisyon İndüksiyon	27 (69,2)	16 (76,2)	0,568
Konsolidasyon	10 (25,6)	3 (14,2)	0,512
İdame	1 (2,6)	1 (4,8)	>0,999
Relaps	1 (2,6)	1 (4,8)	>0,999

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

\*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup> L-Asp allerjisi olan hastalar dahil edilmedi

HGKD: Hiperglisemi kümülatif glukokortikoid dozu ( $\text{mg/m}^2 \text{ HC}$  eş değeri)

HGLD: Hiperglisemi kümülatif L-Asp dozu (U/L)

**Tablo 4.3.** Diyabet Hastalarının ALL Tedavi Protokollerine Göre Klinik ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

	St Jude (n=32)	BFM (n=13)	<i>p</i> değeri
Tanı yaşı*	10,5 (8,8)	12,5 (8,7)	0,254
Diyabet tanı yaşı*	10,7 (7,7)	12,7 (9,7)	0,299
Cinsiyet **			
Kız	14(43,8)	5 (38,5)	0,745
Erkek	18(56,3)	8(61,5)	
ALL tanısındaki VKİ SDS***	0,02 ± 1,34	0,3 ± 1,16	0,518
Diyabet tanısındaki VKİ SDS***	0,15 ± 1,47	0,26 ± 1,12	0,818
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL	36 (92,3)	17 (81)	0,226
T hücreli ALL	3 (7,7)	4 (19)	
Risk Grubu**			
Yüksek Riskli Olmayan	29 (74,4)	13 (62)	0,315
Yüksek Riskli	10 (25,6)	8 (38)	
Hiperглиsemi Başlangıç Dönemi**			
Remisyon İndüksiyon	20 (62,5)	7 (53,8)	0,591
Konsolidasyon	2 (6,3)	2 (15,4)	0,567
İdame	5 (15,6)	2 (15,4)	>0,999
Relaps	5 (15,6)	2 (15,4)	>0,999
HKGD*	12375 (14212)	1680 (4320)	0,049
HKLD* <sup>a</sup>	0 (10000)	0 (20000)	0,617
İnsülin tedavisi**			
Alan	12 (37,5)	13(100)	< 0,001
Almayan	20 (62,5)	0(0)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

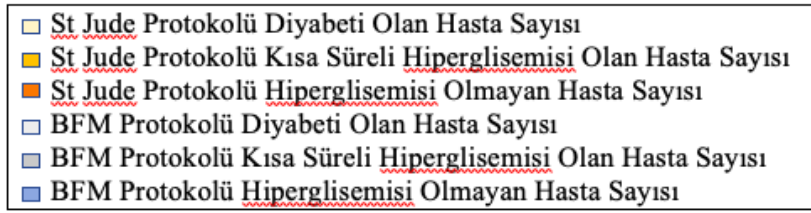
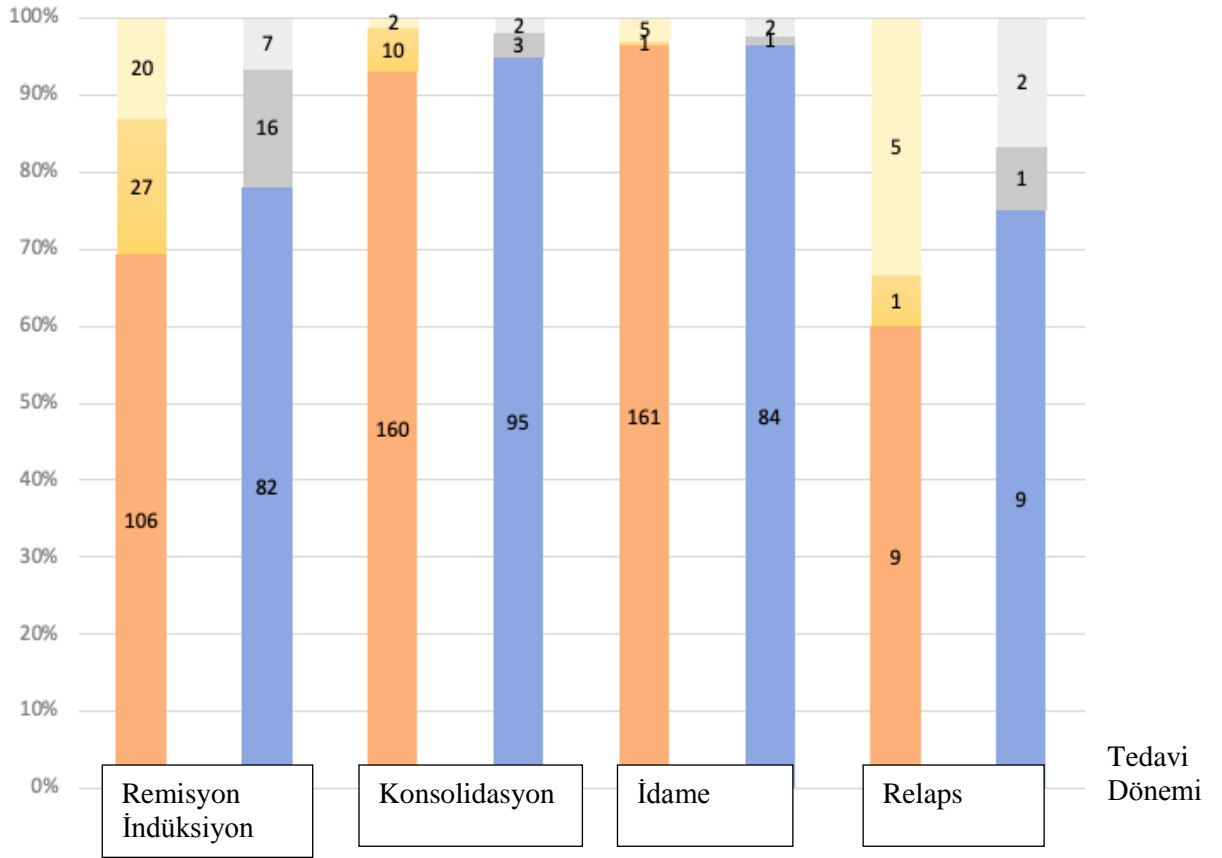
\*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup> L-Asp. allerjisi olan hastalar dahil edilmedi.

HKGD: Hiperглиsemi kümülatif glukokortikoid dozu (mg/m<sup>2</sup> HC eş değeri)

HGLD: Hiperглиsemi kümülatif L-Asp dozu (U/L)

Yüzde



**Şekil 4.1.** St Jude ve BFM Protokolleri Alan Tüm Hastalar İçin Kısa Süreli Hiperglisemi ve Diyabet Gelişme Dönemlerinin Karşılaştırması



### 4.3. Hiperglisemisi Olmayan, Kısa Süreli Hiperglisemisi Olan ve Diyabet Tanısı Alan Hastaların Karşılaştırması

Kısa süreli hiperglisemi ve diyabet gelişimi açısından incelendiğinde St Jude ve BFM protokolü alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin benzer olması nedeniyle iki protokol verileri birlikte değerlendirildi.

Diyabeti olan hastaların ortanca yaşları (11,3 yıl) kısa süreli hiperglisemisi olan (4,9 yıl) ve hiperglisemisi olmayan (4,6 yıl) hastalardan daha büyüktü. ( $p < 0,01$ ) Hastaların cinsiyetleri, ortalama VKİ SDS değerleri, vücut ağırlığı durumları ve ailede diyabet öyküsü açısından üç grup arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,70$ ,  $p=0,146$ ,  $p=0,45$ ,  $p = 0,34$ ) (Tablo 4.4).

T hücreli ALL hastalarında diyabet gelişme oranı (%34,6), B hücreli ALL hastalarına göre (%14,3) daha yüksekti ( $p=0,007$ ). T hücreli ALL hastalarında kısa süreli hiperglisemi gelişme oranı (%27) hiperglisemisi olmayan hastalara göre (%21) daha yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,487$ ).

Yüksek risk grubunda olan hastalarda kısa süreli hiperglisemi gelişme oranı (%30), yüksek risk grubunda olmayan hastalara göre (%18,8) daha yüksekti. ( $p=0,025$ ) Yüksek risk grubunda olan hastalarda diyabet gelişme oranı (%26,7), yüksek risk grubunda olmayan hastalara göre (%14,8) daha yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,206$ ) (Tablo 4.4).

SSS tutulumu olan hastalarda diyabet gelişme oranı (%30), SSS tutulumu olmayan hastalara göre (%11,5) anlamlılığa yakın olarak daha yüksekti ( $p=0,055$ ). Tanı beyaz küresi  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üstünde olan hastalarda diyabet gelişme oranı (%32),  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında olan hastalara göre (%12,7) daha yüksekken ( $p=0,001$ ), kısa süreli hiperglisemi gelişme oranı arasında fark yoktu ( $p=0,289$ ) (Tablo 4.4).

Steroid yanıtı üç grup arasında farklılık göstermedi ( $p=0,22$ ). Kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabeti olan grupların hiperglisemi kümülatif glukokortikoid

dozları (HKGD) ve hiperglisemi kümülatif L-asp dozları (HKLD) arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,216$ ,  $p=0,608$ ) (Tablo 4.4).

Relaps oranları gruplar arasında farklı değildi ( $p=0,088$ ). Eksitus olan hastalarda diyabet öyküsü oranı (%50) yaşayan hastalara göre (%10,8) daha yüksekti ( $p< 0,001$ ). Kısa süreli hiperglisemi öyküsü açısından fark yoktu ( $p=0,36$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hiperglisemisi Olmayan, Kısa Süreli Hiperglisemisi Olan ve Diyabet Tanısı Alan Hastaların Karşılaştırması

	Hiperglisemi olmayan (n:173)	Kısa süreli Hiperglisemi (n:60)	Diyabet (n:45)	<i>p</i> değeri
Hiperglisemi yaşı (yıl) <sup>*ab</sup>	4,6 (4) <sup>f</sup>	4,9 (4,9) <sup>g</sup>	11,3 (8,2) <sup>f,g</sup>	<0,001
Yaş sınıflandırması				
<10 yaş (n:213)	147 (69) <sup>h</sup>	47 (22)	19 (8,9) <sup>h</sup>	<0,001
>10 yaş (n:58)	21 (36,2) <sup>h</sup>	11 (19)	26 (44,8) <sup>h</sup>	
Cinsiyet <sup>**</sup>				
Kız (n:115)	74 (64,3)	22(19,1)	19 (16,6)	0,70
Erkek (n:163)	99 (60,7)	38(23,3)	26 (16)	
Hiperglisemi VKİ SDS <sup>***ab</sup>	-0,18 ± 1,40	0,28 ± 1,32	0,19 ± 1,36	0,06
Vücut Ağırlığı Durumu <sup>**</sup>				
Obez/Fazla Kilolu (n:53)	28 (52,8)	12 (22,6)	13(24,6)	0,24
Normal/ Düşük Kilolu (n:186)	117 (63)	41(22)	28(15)	
Ailede diyabet öyküsü <sup>**</sup>				
Var (n:24)	15 (62,4)	4 (16,6)	5 (21)	0,34
Yok (n:22)	9 (41)	6 (27,2)	7 (31,8)	
ALL Fenotipi <sup>**</sup>				
B hücreli ALL (n:252)	163 (64,7) <sup>h</sup>	53 (21)	36 (14,3) <sup>h</sup>	0,011
T hücreli ALL (n:26)	10 (38,4) <sup>h</sup>	7 (27)	9 (34,6) <sup>h</sup>	
SSS tutulumu <sup>**</sup>				
Yok(n:183)	119 (65)	43 (23,5)	21(11,5)	0,055
Var(n:30)	15 (50)	6 (20)	9 (30)	
Travmatik(n:62)	39 (63)	10 (16,1)	13 (20,9)	
Tanı Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL) <sup>*</sup>	8600 (21750)	20800 (34125)	14300 (97750)	0,053
Tanı Beyaz Küre Yüksekliği (x10 <sup>3</sup> /μL) <sup>**</sup>				
<50.000 (n:228)	147 (64,5)	52 (22,8)	29 (12,7) <sup>h</sup>	0,003
>50.000 (n:50)	26 (52)	8 (16)	16 (32) <sup>h</sup>	
Steroid yanıtı <sup>**</sup>				
İyi (n:226)	146 (64,6)	45 (20)	35 (15,4)	0,22
Kötü (n:29)	14 (48,3)	9 (31)	6 (20,7)	
Risk Grubu				
Yüksek riskli olmayan (n:223)	148 (66,4) <sup>h</sup>	42 (18,8) <sup>h</sup>	33 (14,8)	0,016
Yüksek riskli (n:55)	25 (14,5) <sup>h</sup>	18 (30) <sup>h</sup>	12 (26,7)	

**Tablo 4.4. (Devamı) Hiperglisemisi Olmayan, Kısa Süreli Hiperglisemisi Olan ve Diyabet Tanısı Alan Hastaların Karşılaştırması**

	Hiperglisemisi olmayan (n:173)	Kısa süreli Hiperglisemisi (n:60)	Diyabet (n:45)	<i>p</i> değeri
HKGD **		6000(2880-13500)	7500 (1680-18000)	0,216
HKLD *** <sup>c</sup>		0 (0-90000)	0 (0 – 47500)	0,608
Relaps*** <sup>de</sup>				
Var (n:20)	10 (50)	4 (20)	6 (30)	0,1
Yok (n:225)	150 (66,7)	47 (20,9)	28 (12,4)	
Mortalite *** <sup>de</sup>				
Var (n:18)	6 (33,3) <sup>h</sup>	1 (5,5)	9 (50) <sup>h</sup>	<0,001
Yok (n:233)	154 (66,1) <sup>h</sup>	49 (21,1)	25 (10,8) <sup>h</sup>	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

\*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup>: Relaps döneminde kısa süreli hiperglisemisi veya diyabet gelişen hastaların relaps tanısı aldıklarındaki yaşı ve VKİ SDS değeri kullanıldı.

<sup>b</sup>: Hiperglisemisi olmayan hastalarda ALL tanısındaki yaş ve VKİ SDS değerlendirmeye alındı.

<sup>c</sup>: L-Asp. allerjisi olan hastalar dahil edilmedi.

<sup>d</sup>: Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmedi.

<sup>e</sup>: Relaps döneminde diyabet ve hiperglisemisi gelişen hastalar hesaplama dahil edilmedi

<sup>f</sup>: Hiperglisemisi olmayan ve diyabeti olan hastalar arasında istatistiki açıdan fark vardır. ( $p < 0,05$ )

<sup>g</sup>: Kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabeti olan hastalar arasında istatistiki açıdan fark vardır.

( $p < 0,05$ )

<sup>h</sup>: İki grup arasında istatistiki açıdan fark vardır. ( $p < 0,05$ )

HKGD: Hiperglisemisi kümülatif glukokortikoid dozu ( $\text{mg}/\text{m}^2 \text{HC}$  eş değeri)

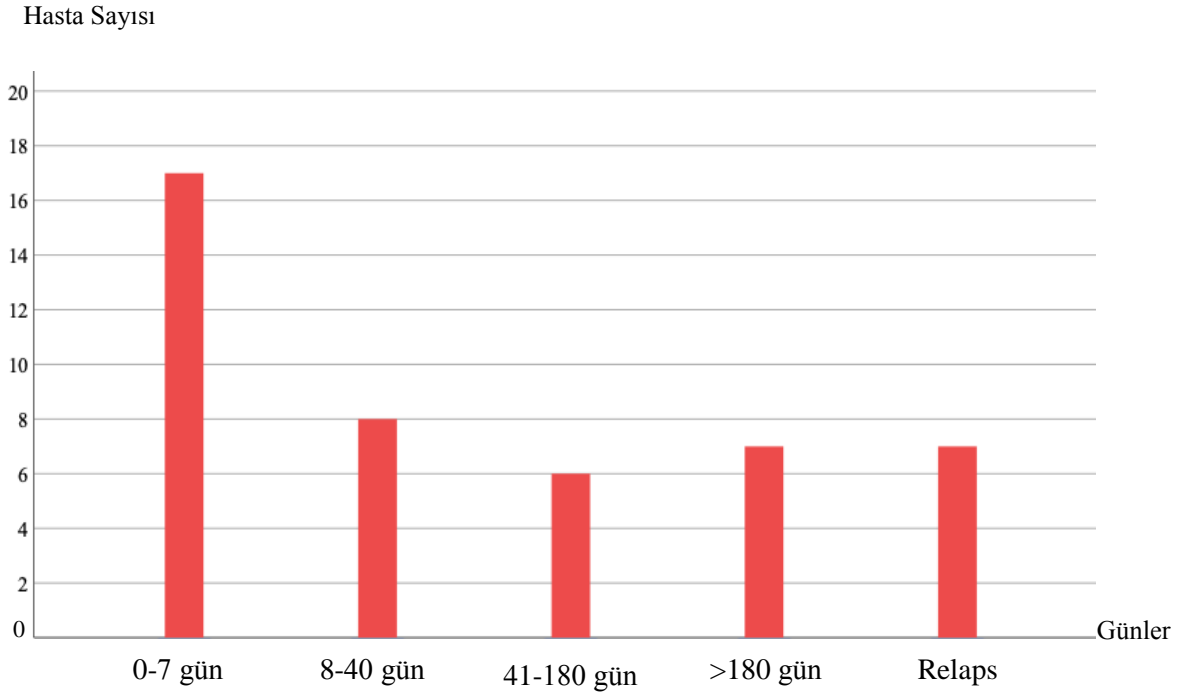
HKLD: Hiperglisemisi kümülatif L-Asp dozu (IU/L)

#### 4.4. ALL Tedavisi Sırasında Farklı Dönemlerde Diyabet Gelişen Hastaların Karşılaştırması

##### 4.4.1. İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişen Hastaların Karşılaştırılması

Hastalarda ortanca 22. günde (1 gün- 5 yıl) diyabet gelişti. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişen hastalarda ortanca beşinci günde, konsolidasyon döneminde diyabet gelişen hastalarda ortanca 121. günde, idame döneminde diyabet gelişen hastalarda ortanca 306. günde, relaps döneminde diyabet gelişen hastalarda ortalama üçüncü yılda hiperglisemisi tespit edildi.

Diyabet gelişen hastaların %37,7'sinde ilk bir haftada diyabet gelişti. (Şekil 4.2). Bu nedenle ilk bir haftada diyabet gelişenler ile bir haftadan sonra diyabet gelişen hastaların özellikleri karşılaştırıldı.



**Şekil 4.2.** ALL Tedavisi Alan Hastalarda İlaça Bağlı Diyabet Başlangıç Günleri

İlk haftada diyabet gelişen hastaların ortalama ALL tanı yaşının (13,9), sonraki dönemde diyabet gelişen hastalardan (8,9) anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü. ( $p=0,032$ ) İlk haftada diyabet gelişen hastaların ortalama diyabet tanı yaşı da (13,9) sonraki dönemde diyabet gelişen hastalara göre (9,6) daha yüksekti ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,114$ ). İki grup arasında aldıkları tedavi protokolleri, cinsiyet, VKİ SDS, hastalık immünofenotipi, SSS tutulumu, tanı beyaz küre sayısı açısından fark yoktu (sırası ile  $p=0,723$ ,  $p=0,257$ ,  $p=0,683$ ,  $p=0,265$ ,  $p=0,076$ ,  $p=0,898$ ). Prognoz açısından incelediğimizde relaps ve mortalite oranları farklı değildi (sırası ile  $p=0,415$ ,  $p>0,999$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Özelliklerinin Karşılaştırması

	İlk hafta diyabet (n:17)	Bir haftadan sonra diyabet (n:28)	p değeri
Tedavi Protokolü**			
St Jude (n:32)	13 (40,6)	19 (59,4)	0,723
BFM (n:13)	4 (30,8)	9 (69,2)	
ALL tanı Yaşı*(Yıl)	13,9 (7,5)	8,9 (9,9)	0,032
Diyabet tanı yaşı*(Yıl)	13,9 (7,5)	9,6 (7,7)	0,114
Cinsiyet**			
Kız (n:19)	9 (47,4)	10 (52,6)	0,257
Erkek (n:26)	8 (30,8)	18 (69,2)	
Tanı VKİ SDS***	0,22 ± 1,18	0,04 ± 1,35	0,683
Tanı Vücut Ağırlığı Durumu**			
Obez/Fazla Kilolu (n:13)	4 (36,4)	7 (63,6)	>0,999
Normal/Düşük Kilolu (n:28)	11 (36,7)	19 (63,3)	
Diyabet VKİ SDS***	0,22 ± 1,18	0,27 ± 1,40	0,928
Diyabet Vücut Ağırlığı Durumu**			
Obez/Fazla Kilolu (n:13)	5 (38,5)	8 (61,5)	>0,999
Normal/Düşük Kilolu (n:28)	10 (35,7)	18 (64,3)	
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL (n:36)	12 (33,3)	24 (66,7)	0,265
T hücreli ALL (n:9)	5 (55,6)	4 (44,4)	
SSS tutulumu**			
Yok (n:21)	5 (23,8)	16 (77,3)	0,076
Var (n:9)	3 (33,3)	6 (66,7)	
Travmatik (n:13)	8 (61,5)	5 (38,5)	
Tanı Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /µL)*	20160 (72300)	9050 (133125)	0,898
Relaps**ab			
Yok (n:28)	14 (50)	14 (50)	0,415
Var (n:7)	2 (28,6)	5 (71,4)	
Mortalite**ab			
Yok (n:26)	12 (46,2)	14 (53,8)	>0,999
Var (n:9)	4 (44,4)	5 (55,6)	
İnsülin ihtiyacı**			
Var (n:21)	8 (38)	13 (62)	0,883
Yok (n:25)	9 (36)	16 (64)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

\*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup>Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmemiştir.<sup>b</sup> Relaps döneminde diyabet gelişen hastalar dahil edilmedi.

Diyabet gelişen 20 hastanın laboratuvar verilerine erişildi. İlk haftada diyabet gelişen hastaların C-Peptid düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,003$ ). Glukoz, insülin, HbA1c ve glukoz/insülin oranları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p=0,33$ ,  $p>0,999$ ,  $p=0,93$ ,  $p=0,76$ ). İstatistiksel fark olmasa da ilk haftada diyabet geliştirenlerin ortanca HbA1c değerinin daha yüksek, glukoz/insülin oranının da daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** İlk Haftada ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması

	İlk hafta diyabet (n: 7)	Bir haftadan sonra diyabet (n:13) (n:13)	<i>p</i> değeri
Glukoz (mg/dL)*	316 (77)	339 (152)	0,33
İnsülin ( $\mu$ IU/ml)*	40,5 (29,3)	47,5 (69,4)	>0,999
C Peptid (ng/ml)*	16 (11,2)	10 (10,1)	0,03
HbA1C*	6,1 (0,8)	5,9 (2,9)	0,93
Glukoz / İnsülin*	4,8 (5,2)	7,3 (44,7)	0,76

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

#### 4.4.2. Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Karşılaştırılması

İlaça bağlı diyabet, hastaların 27'sinde (%60) remisyon indüksiyon döneminde, 18'inde (%40) konsolidasyon, idame veya relaps döneminde ortaya çıktı. En sık diyabet başlangıç zamanı olan remisyon indüksiyon dönemi ile sonraki dönemleri karşılaştırdığımızda remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişen hastaların ortanca ALL tanı yaşının (13,2) sonraki dönemde diyabet gelişen (6,9) hastalardan daha büyük olduğu görüldü ( $p=0,007$ ). Ancak hastaların diyabet tanısı aldıklarındaki yaşlarını karşılaştırdığımızda remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişen hastaların ortanca yaşı (13,2), sonraki dönemde gelişen hastalara göre (8,2) daha büyük olmasına karşın iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,234$ ) (Tablo 4.7).

Aynı zamanda remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişen hastaların diyabet tanısı aldıklarındaki VKİ SDS değerleri ( $0,40 \pm 1,15$ ) sonraki dönemde gelişenlerden ( $-0,11 \pm 1,25$ ) daha yüksekti. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,234$ ). İki grup arasında aldıkları tedavi protokolleri,

cinsiyetleri, hastalık immünofenotipi, SSS tutulum durumu, tanı beyaz küre sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,591$ ,  $p=0,109$ ,  $p=0,721$ ,  $p=0,231$ ,  $p=0,808$ ) (Tablo 4.7). Relaps ve mortalite oranları açısından da gruplar arası fark saptanmadı (sırası ile  $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişenlerin Özelliklerinin Karşılaştırması

	Remisyon indüksiyon döneminde diyabet (n:27)	Sonraki dönemde diyabet (n:18)	p değeri
Tedavi Protokolü**			
St Jude (n:32)	20 (62,5)	12 (37,5)	0,591
BFM (n:13)	7 (53,8)	6 (46,2)	
Tanı yaşı(Yıl)*	13,2 (7,2)	6,9 (10,7)	0,007
Diyabet yaşı (Yıl)*	13,2 (7,2)	8,2 (8,1)	0,093
Cinsiyet**			
Kız (n:19)	14 (73,7)	5 (26,3)	0,109
Erkek (n:26)	13 (50)	13 (50)	
Tanı VKİ SDS***	0,40 ± 1,15	-0,30 ± 1,37	0,085
Tanı Vücut Ağırlığı Durumu**			
Obez/Fazla Kilolu (n:13)	8 (61,5)	5 (38,5)	0,736
Normal/Düşük Kilolu (n:28)	16 (57)	12 (43)	
Diyabet VKİ SDS***	0,40 ± 1,15	-0,11 ± 1,59	0,234
Diyabet Vücut Ağırlığı Durumu**			
Obez/Fazla Kilolu (n:11)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,736
Normal/Düşük Kilolu (n:30)	17 (56,7)	13 (43,3)	
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL (n:36)	21 (58,3)	15 (41,7)	0,721
T hücreli ALL (n:9)	6 (66,7)	3 (33,3)	
SSS tutulumu**			
Yok (n:21)	10 (47,6)	11 (52,4)	0,231
Var (n:9)	6 (66,7)	3 (33,3)	
Travmatik (n:13)	10 (77)	3 (23)	
Tanı Beyaz Küre Sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	16400 (3300)	9050 (147400)	0,808
Relaps**ab			
Var (n:6)	5 (83,3)	1 (16,7)	>0,999
Yok (n:28)	20 (71,4)	8 (28,6)	
Mortalite**ab			
Var (n:9)	7 (77,8)	2 (22,2)	>0,999
Yok (n:25)	18 (72)	7 (28)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

\*\*\* Ortalama  $\pm$ SD

<sup>a</sup> Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmedi.

<sup>b</sup> Relaps döneminde diyabet gelişen hastalar dahil edilmedi.

Diyabet gelişen 20 hastanın laboratuvar değerlerine erişildi. İki grup laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında glukoz, insülin, C-Peptid, HbA1C düzeyleri, Glukoz/İnsülin oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,386$ ,  $p=0,663$ ,  $p=0,265$ ,  $p=0,840$ ,  $p=0,817$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Remisyon İndüksiyon Döneminde ve Daha Sonraki Dönemde Diyabet Gelişen Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması

	Remisyon indüksiyon döneminde diyabet (n:13)	Sonraki dönemde diyabet (n:7)	<i>p</i> değeri
Glukoz (mg/dL)	325 (60)	325 (245)	0,386
İnsülin (µIU/ml)	37 (51,7)	72 (66,8)	0,663
C Peptid (ng/ml)	12,2 (11,6)	10,46 (8,9)	0,265
HbA1C	6,00 (0,7)	5,75 (3,1)	0,840
Glukoz: İnsülin	4,90 (16,8)	5,34 (13,0)	0,817

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

#### 4.5. Remisyon İndüksiyon Döneminde İlaça Bağlı Diyabeti Olan ve Olmayanların Karşılaştırılması

Her iki protokolda de en yüksek oranda diyabetin geliştiği ve protokoller arasındaki farklılığın en az olduğu dönemin remisyon indüksiyon dönemi olması nedeniyle, bu dönemde diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldı. Kısa süreli hiperglisemisi olan hastalar da diyabeti olmayan hasta grubuna dahil edildi.

Remisyon indüksiyon döneminde diyabeti olan hastaların ortanca yaşı (10,7), diyabeti olmayan hastaların ortanca yaşından (4,7) daha büyüktü. ( $p<0,01$ ) Cinsiyetler arasında istatistiksel fark yoktu. ( $p=0,24$ ) Grupların VKİ SDS değerleri ve vücut ağırlığı durumları benzerdi. (sırası ile  $p=0,09$ ,  $p=0,24$ ) (Tablo 4.9).

T hücreli ALL hastalarında diyabet sıklığı (%22,2), B hücreli ALL hastalarına göre (%8,3) daha yüksekti. ( $p=0,016$ ) (Tablo 4.9).

Diyabet görülme oranı, SSS tutulumu olanlarda (%20) ve travmatik LP yapılanlarda (%16,5), SSS tutulumu olmayanlara göre (%5,5) daha yüksekti. ( $p=0,005$ ) Tanı anında beyaz küre sayısı  $50.000 \times 10^3 \mu/L$  üzerinde olan hastalarda



diyabet görülme oranı (%18), olmayan hastalara göre (%8) daha yüksekti ( $p=0,037$ ) (Tablo 4.9). Steroid yanıtları gruplar arasında farklılık göstermedi ( $p>0,999$ ). Yüksek risk grubunda olan ve olmayan hastaların diyabet sıklıkları, istatistiksel açıdan farklı değildi ( $p=0,177$ ). Remisyon indüksiyon kümülatif glukokortikoid dozları (RİKGD) ve remisyon indüksiyon kümülatif L-aspi (RİKLD) dozları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,14$ ,  $p=0,56$ ) (Tablo 4.9).

Relaps oranları gruplar arasında farklı değilken ( $p=0,1$ ); diyabet görülme oranı eksitus olan hastalarda (%39) yaşayan hastalara göre (%7,7) daha yüksekti ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Remisyon İndüksiyon Döneminde İlaça Bağlı Diyabeti Olan ve Olmayanların Karşılaştırılması

	Diyabet Olmayan Hastalar (n:251)	Diyabet Olan Hastalar (n:27)	<i>p</i> değeri
Yaş*	4,6 (4,5)	13,2 (7,2)	<0,01
Yaş Sınıflandırması			
<10 yaş	206 (95,8)	9 (4,2)	<0,01
>10 yaş	38 (67,9)	18 (32,1)	
Cinsiyet**			
Kız	101 (87,8)	14 (12,2)	0,24
Erkek	150 (92)	13 (8)	
Boy SDS***	0,19 ± 1,31	0,19 ± 1,34	0,98
VKİ SDS***	-0,09 ± 1,37	0,4 ± 1,2	0,09
Vücut Ağırlığı Durumu**			
Obez/Fazla Kilolu (n:48)	41 (85,4)	7 (14,6)	0,24
Normal/ Düşük Kilolu (n:191)	174(91)	17(9)	
Ailede diyabet öyküsü**			
Yok (n:22)	18 (81,8)	4 (18,1)	0,69
Var (n:24)	21 (87,5)	3 (12,5)	
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL (n:252)	231 (91,7)	21 (8,3)	0,016
T hücreli ALL (n:26)	20 (77)	6 (23)	
Risk Grubu**			
Yüksek riskli olmayan (n:223)	204 (91,5)	19 (8,5)	0,177
Yüksek riskli (n:55)	47 (85,5)	8 (14,5)	
SSS tutulumu**			
Yok (n:183)	173 (94,5)	10 (5,5)	0,005
Var (n:30)	24 (80)	6 (20)	
Travmatik (n:62)	52 (84)	10 (16)	
Tanda Beyaz Küre Sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )*	10200 ± (27510)	16400 ± (60900)	0,6
Tanda Beyaz Küre Yüksekliği ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )**			
<50.000	210 (92)	18 (8)	0,037
>50.000	41(82)	9 (18)	

**Tablo 4.9. (Devamı) Remisyon İndüksiyon Döneminde İlaça Bağlı Diyabeti Olan ve Olmayanların Karşılaştırılması**

	Diyabet Olmayan Hastalar (n:251)	Diyabet Olan Hastalar (n:27)	<i>p</i> değeri
İKGD**			
7170 mg/m <sup>2</sup> (n:105)	98 (93,3)	7 (6,7)	0,14
14700 mg/m <sup>2</sup> (n:22)	17 (77,3)	5 (22,7)	
17850 mg/m <sup>2</sup> (n:86)	77(89,5)	9 (10,5)	
35700 mg/m <sup>2</sup> (n:65)	59(90,8)	6 (9,2)	
İKLD**a			
40.000 IU (n:98)	91 (93)	7 (7)	0,57
60.000 IU (n:39)	35 (89,7)	4 (10,3)	
90.000 IU (n:95)	84 (88,4)	11(11,6)	
Steroid yanıtı**			
İyi (n:132)	204 (90,3)	22 (9,7)	>0,999
Kötü (n:18)	26 (89,7)	3 (10,3)	
Relaps **b			
Yok (n:227)	205 (91)	20 (9)	0,11
Var (n:27)	22 (81,5)	5 (18,5)	
Mortalite **b			
Yok (n:233)	215 (92,3)	18 (7,7)	< 0,001
Var (n:18)	11 (61)	7 (39)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı), \*\* Sayı (%), \*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup> L-Asp allerjisi olan hastalar dahil edilmedi.

<sup>b</sup>Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmedi.

İKGD: İndüksiyon kümülatif glukokortikoid dozu (mg/m<sup>2</sup> HC eş değeri)

İKLD: İndüksiyon kümülatif L-aspi dozu (IU/L)

#### 4.6. Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörleri

Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için risk faktörlerini belirlemek üzere hastaların yaş, cinsiyet, VKİ SDS ve vücut ağırlığı durumu, ALL tanı anındaki beyaz küre sayısı ve beyaz küre yüksekliği, hastalık immünfenotipi, SSS tutulumu, İKGD ve İKLD, steroid yanıtı verileri tekli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. *P* değeri<0,25 olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre yaş, cinsiyet, VKİ SDS, tanı beyaz küre sayısının 50.000 x10<sup>3</sup>/μL'in üzerinde olması, hastalık immünfenotipi, SSS tutulumu ve İKGD aday değişkenler olarak belirlendi. Hastalık risk grubu değişkeni aday değişkenlerin çoğu ile ilişkili olduğundan çoklu lojistik regresyon

analizine dahil edilmedi. VKİ SDS ve obez/fazla kilolu olma ile tanı beyaz küre sayısı ve tanı beyaz küre sayısının  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'in üzerinde olması birbirleriyle ilişkili değişkenler olduğu için bu değişkenler arasında  $p$  değeri küçük olan seçilerek çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Tekli Lojistik Regresyon Analizi

Risk Faktörü	OR (95% CI)	$p$ değeri
Yaş	1,360 (1,228-1,507)	<0,001
Kız Cinsiyet	1,599 (0,772-3,545)	0,248
Boy SDS	0,999 (0,725-1,377)	0,995
VKİ SDS	1,315 (0,958-1,807)	0,090
Obez/Fazla Kilolu	1,918 (0,744-4,946)	0,178
T hücreli ALL	3,300 (1,195-9,113)	0,021
Risk Grubu	1,828 (0,754-4,427)	0,182
SSS tutulumu		0,009
Var	4,325 (1,442-12,973)	0,009
Travmatik	3,327 (1,313 - 8,430)	0,011
Tanıda Beyaz Küre Sayısı( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1,000 (1,000-1,000)	0,044
Tanıda Beyaz Küre Yüksekliği( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		
> 50.000	2,561(1,076-6,096)	0,034
RİKGD		
7170 mg/m <sup>2</sup>		0,174
14700 mg/m <sup>2</sup>	4,118 (1,170-14,486)	0,027
17850 mg/m <sup>2</sup>	1,636 (0,583-4,592)	0,350
35700 mg/m <sup>2</sup>	1,424 (0,457-4,439)	0,543
RİKLD		
40.000 IU		0,571
60.000 IU	1,486 (0,409-5,391)	0,547
90.000 IU	1,702 (0,631-4,595)	0,294
Steroid yanıtı		
Kötü	0,935 (0,262-3,340)	0,917

RİKGD: Remisyon indüksiyon kümülatif glukokortikoid dozu (mg/m<sup>2</sup> HC eş değeri)

RİKLD: Remisyon indüksiyon kümülatif L-asp dozu (IU/L)

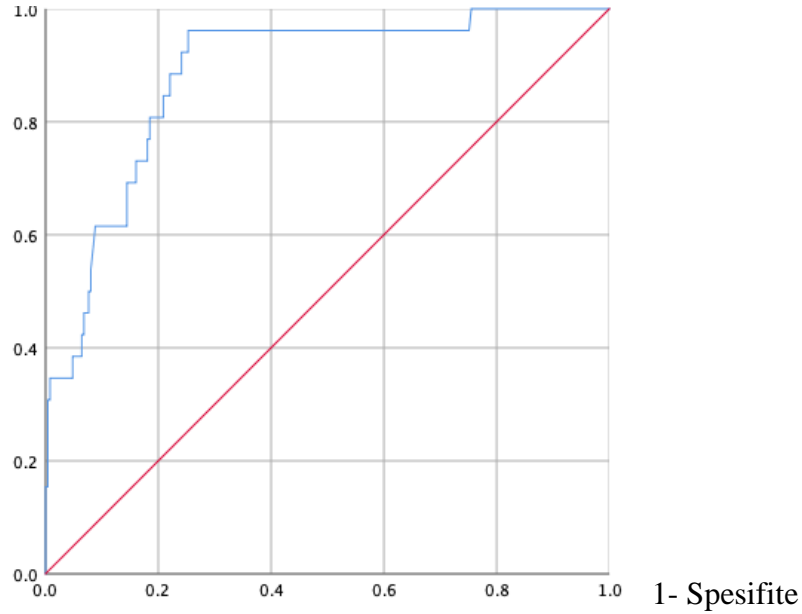
Çoklu lojistik regresyon analizi sonucuna göre yaş, kız cinsiyet ve SSS tutulumu bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Diyabet gelişme riskinin her 1 yaş artışta 1,39 kat arttığı, kızlarda erkeklere göre 2,88 kat daha fazla diyabet geliştiği, SSS tutulumu olan hastalarda 4,16 kat ve travmatik LP yapılan hastalarda da 3,85 kat daha fazla diyabet geliştiği görüldü (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Çoklu Lojistik Regresyon Analizi

Risk Faktörü	Tekli Lojistik Regresyon		Çoklu Lojistik Regresyon	
	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri
Yaş	1,360 (1,228-1,507)	<0,001	1,389 (1,113-1,337)	<0,001
Kız Cinsiyet	1,599 (0,772-3,545)	0,248	2,879 (1,074-7,716)	0,036
VKİ SDS	1,315 (0,958-1,807)	0,090	-	-
Tanıda Beyaz Küre Yüksekliği(x10 <sup>3</sup> /μL) > 50.000	2,561(1,076-6,096)	0,034	-	-
T hücreli ALL	3,300 (1,195–9,113)	0,021	-	-
SSS tutulumu		0,009		0,020
Var	4,325 (1,442–12,973)	0,009	4,156 (1,154-14,968)	0,029
Travmatik	3,327 (1,313 – 8,430)	0,011	3,846 (1,304-11,340)	0,015
İGKD				
7170 mg/m <sup>2</sup>		0,174		
14700 mg/m <sup>2</sup>	4,118 (1,170-14,486)	0,027		
17850 mg/m <sup>2</sup>	1,636 (0,583-4,592)	0,350		
35700 mg/m <sup>2</sup>	1,424 (0,457-4,439)	0,543	-	-

İGKD: İndüksiyon kümülatif glukokortikoid dozu (mg/m<sup>2</sup> HC eş değeri)

Sensitivite



**Şekil 4.3.** ALL Tedavisi Alan Hastaların Remisyon İndüksiyon Döneminde Diyabet Gelişimi için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analiz Modeli: ROC Eğrisi

Kız cinsiyet, yaş ve SSS tutulumu ile oluşturulmuş model için %95 güven aralığına sahip ROC eğrisinin altında kalan alan 0,884 (0,821-0,947) olarak hesaplanmıştır, modelin ayırt ediciliği çok iyi düzeydedir (176).

Hosmer- Lemeshow testine göre model verilerle uyumludur ( $\chi^2=9,42$ ,  $p=0,308$ ).

#### 4.7. İlaç İlişkili Diyabet Hastalarında Kullanılan İnsülin Tedavi Rejimleri

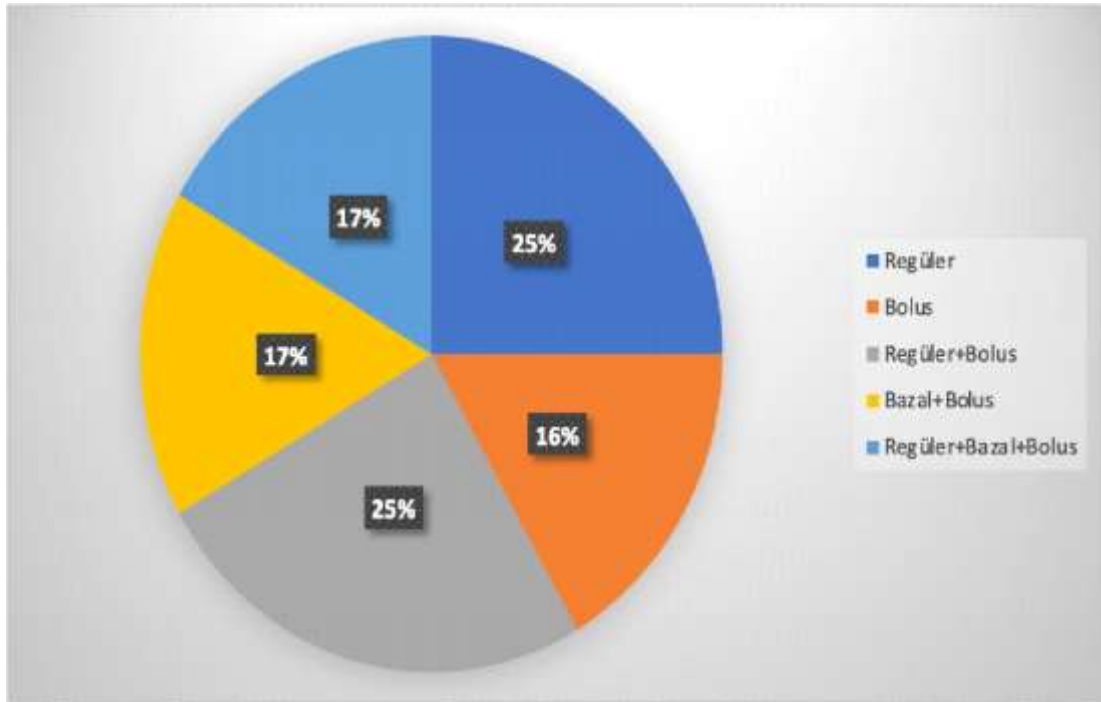
Diyabet tanısı alan 45 hastanın 20'sinde (%44,5) dekstrozu mayilerin kesilmesi, diyabetik diyet başlanması gibi önlemlerle hiperglisemi kontrolü sağlandı. 25 hastaya ise insülin tedavisi verildi (Tüm ALL hastalarının %9'u, diyabeti olan hastaların %55,5'i). İnsülin kullanım bilgisine erişilebilen 22 hastanın ortanca insülin tedavi süresi 24,7 gündü (1-330 gün). Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişen hastalara ortanca 11,2 gün (1-78 gün), konsolidasyon döneminde diyabet gelişen hastalara ortanca 2,5 gün (2-3 gün), idame döneminde diyabet gelişen hastalara ortanca 15 gün (1-44 gün), relaps döneminde diyabet gelişen hastalara ise ortanca 111 gün (1-330 gün) insülin verildi. Relaps döneminde diyabet gelişen Down sendromlu bir hasta eve insülinle taburcu edildi.

St Jude protokolü alan 12 hastaya (St Jude protokolü alan hastaların %6,7'si, St Jude protokolü alırken diyabet gelişen hastaların %37,5'i) insülin tedavisi uygulandı. 12 hastadan dokuzunun insülin tedavi süresi bilgisine erişildi. Ortanca insülin tedavi süresi dört (1-330) gündü. Hastalardan biri eve insülinle taburcu edildi. Hastaların üçü (%25) sadece regüler insülin, ikisi (%16,7) sadece hızlı etkili insülin, ikisi (%16,7) bazal+ bolus rejimi (uzun etkili + hızlı etkili insülin), üçü (%25) IV regüler insülini infüzyonunu takiben hızlı etkili insülin ve ikisi de (%16,7) IV regüler insülini takiben bazal ve bolus insülin tedavisi aldı (Şekil 4.4).

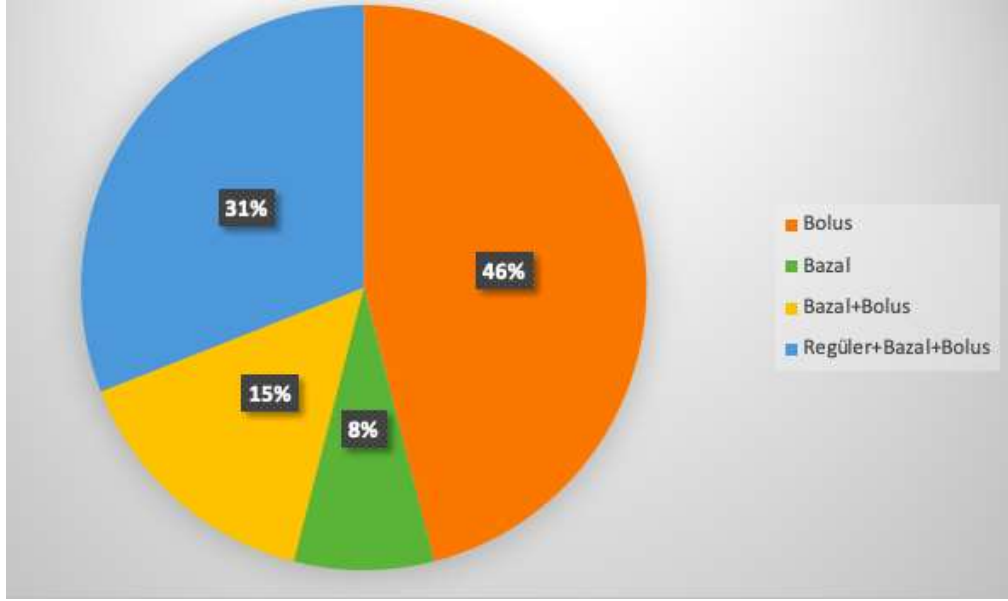
BFM protokolü alıp diyabet gelişen 13 hastanın (BFM protokolü alan hastaların %12,3'ü, BFM protokolü alırken diyabet gelişen hastaların %100'ü) tamamına insülin tedavisi verildi. Ayrıca kısa süreli hiperglisemi grubundan bir hastaya da 24 saatten kısa süre IV regüler insülin tedavisi uygulandı. İnsülin ihtiyacı olmasına rağmen hiperglisemisi 24 saatten kısa sürüp tekrar etmediğinden kısa süreli

hiperglisemi olarak değerlendirildi. Ortanca insülin tedavi süresi altı gündü (2-44 gün). Hastalardan biri (%7,7) bazal insülin tedavisi, altısı (%46,1) bolus insülin tedavisi, ikisi (%15,4) bazal ve bolus, dördü (%30,8) IV regüler insülini takiben bazal ve bolus rejimi aldı (Şekil 4.5).

Diyabet gelişen hastaların insülin tedavisi alma sıklığı BFM protokolünde (%100), St Jude protokolüne göre (%37,5) anlamlı olarak yüksekti. ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.3).



**Şekil 4.4.** St Jude İnsülin Tedavi Protokolleri



Şekil 4.5. BFM İnsülin Tedavi Protokolleri

#### 4.8. Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Karşılaştırması

İlaça ilişkili diyabet gelişen hastaların insülin tedavi süresine etki eden faktörleri araştırmak amacıyla insülin tedavisi uygulanan hastalar dört gün ve altında insülin tedavisi alanlar ve dört günden uzun süre insülin tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İnsülin kullanan 25 hastadan 22'sinin insülin kullanım süresi bilgisine erişildi. Hastaların 11'i (%50) dört gün ve daha kısa süre, 11'i (%50) dört günden uzun süre insülin tedavisi aldı.

İnsülin ihtiyacı dört günden fazla olan hastaların yaşlarının ortanca değeri (15 yıl), dört gün ve daha az olanlara göre (11,3 yıl) daha büyüktü ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,532$ ) İki grubun cinsiyet, VKİ SDS, hastalık immünfenotipi, SSS tutulumu, tanı beyaz küre sayısı, relaps ve mortalite oranları arasında fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,670$ ,  $p=0,406$ ,  $p>0,999$ ,  $p>0,999$ ,  $p=0,569$ ,  $p=0,569$ ,  $p=0,569$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Özelliklerinin Karşılaştırması

	4 günden kısa süre insülin ihtiyacı (n:11)	4 günden uzun süre insülin ihtiyacı (n:11)	p değeri
Diyabet yaşı*(Yıl)	10,3 (4,7)	15 ( )	0,200
Cinsiyet**			
Kız (n:10)	6 (60)	4 (40)	0,670
Erkek (n:12)	5 (41,7)	7 (58,3)	
Diyabet VKİ SDS***	-0,09 ± 1,4	0,39 ± 1,23	0,406
Vücut Ağırlığı Durumu **			
Obez/ Fazla Kilolu (n:8)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,659
Normal/ Düşük Kilolu (n:14)	6 (43)	8 (57)	
ALL Fenotipi**			
B hücreli ALL (n:19)	9 (47,4)	10 (52,6)	>0,999
T hücreli ALL (n:3)	2 (66,7)	1 (33,3)	
SSS Tutulumu**			
Yok (n:9)	4 (44,4)	5 (55,6)	>0,999
Var (n:5)	3(60)	2 (40)	
Travmatik (n:6)	3 (50)	3 (50)	
Tanı Beyaz Küre Sayısı(x10 <sup>3</sup> /µL)*	9400 (402300)	4700(50700)	0,491
Relaps**ab			
Var (n:3)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,569
Yok (n:12)	5 (41,7)	7 (58,3)	
Mortalite**ab			
Var (n:3)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,569
Yok (n:12)	5 (41,7)	7 (58,3)	
Diyabetin ortaya çıktığı dönem			
Remisyon İndüksiyon(n:13)	6 (46,2)	7 (53,8)	0,467
Konsolidasyon(n:2)	2 (100)	0 (0)	
İdame(n:4)	1 (25,0)	3 (75,0)	
Relaps(n:3)	2 (66,7)	1 (33,3)	

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

\*\* Sayı (%)

\*\*\* Ortalama ±SD

<sup>a</sup> Başka merkezde tedavisine devam eden ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastaların relaps ve mortalite durumu dahil edilmedi.<sup>b</sup> Relaps döneminde diyabet gelişen hastalar dahil edilmedi.

Laboratuvar değerlerine erişilen hasta sayısı 20 idi. İki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında dört gün ve daha kısa süre insülin ihtiyacı olan



hastaların Glukoz/İnsülin oranı (3,35), dört günden uzun süre ihtiyacı olanlara göre (20) daha düşüktü ( $p=0,009$ ).

İnsülin ihtiyacı 4 gün ve daha kısa süre olan hastaların HbA1C düzeyleri (4,60), dört günden uzun süre olan hastalara oranla (6,75) daha düşüktü ( $p=0,002$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Dört Gün ve Daha Kısa Süre ve Dört Günden Uzun Süre İnsülin İhtiyacı Olanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırması

	4 Günden Kısa Süre İnsülin (n:6)	4 Günden Uzun Süre İnsülin (n:9)	<i>p</i> değeri
Glukoz (mg/dl)	333 (112)	350 (194)	0,278
İnsülin ( $\mu$ IU/ml)	72 (34,8)	19,5 (48,0)	0,031
C Peptid (ng/ml)	14,70 (8,9)	8,45 (9,7)	0,070
HbA1C	4,60 (1,3)	6,75 (1,4)	0,002
Glukoz: İnsülin	3,35 (3,5)	20,00 (72,7)	0,009

\* Ortanca (Çeyrekler açıklığı)

## 5. TARTIŞMA

Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi önemli bir sorundur. Sıklıkla ilaç kullanımına bağlı olarak veya stres nedeniyle gelişir (177). İlaç ilişkili diyabetten en sık sorumlu tutulan ilaç glukokortikoidlerdir. Çocukluk yaş grubuna özgü yeterli veri olmamakla birlikte 12-80 yaş arasındaki hastaların dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında glukokortikoid kullanan hastaların %18,6'sında diyabet bildirilmiştir (37). Çocuk hastalarda hipergliseminin bir başka önemli nedeni olan stres hiperglisemisi acil servise başvuran hastaların %5'inde, yoğun bakımda yatanların %18'inde bildirilmiştir (178, 179).

İlaç ilişkili diyabete yol açan glukokortikoid ve asparaginaz gibi ilaçların yoğun olarak kullanıldığı tedavi protokolleri alan ve kritik hastalık, enfeksiyon nedeniyle stres altında olan ALL hastalarında tedavi sırasında hiperglisemi gelişimi sık görülen, önemli bir sorundur (12, 107, 180). Merkezimizde 15 yıllık süre içinde iki farklı ALL tedavi protokolü uygulanmış olup; çalışmamızda ilk aşamada, her iki tedavi protokolü alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavi sırasında gelişen kısa süreli hiperglisemi ve diyabet sıklığı incelendi. İki tedavi protokolü arasında verilen kümülatif glukokortikoid ve L-asp dozları dışında istatistiksel anlamlı fark saptanmaması nedeniyle ikinci aşamada tüm ALL hastaları birlikte değerlendirildi. Böylece, iki farklı tedavi protokolü almış olan 278 hastanın verileri incelenerek tedavi sırasında gelişen kısa süreli hiperglisemi ve diyabet için klinik, laboratuvar ve tedavi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, elde edilen verilerin hasta bakımını iyileştirmek amacıyla kullanılması planlandı.

Çalışmamıza dahil olan toplam 278 çocukluk çağı ALL hastasının 60'ında (%21,5) kısa süreli hiperglisemi, 45'inde (%16,2) diyabet gelişti. ALL hastalarında hiperglisemi sıklığını tüm tedavi boyunca inceleyen az sayıda çalışma vardır. Tsai ve ark. (145)'in 2-18 yaş arasındaki toplam 133 çocukluk çağı ALL hastasını inceledikleri çalışmada hiperglisemi sıklığı çalışmamızdaki diyabet sıklığına benzer şekilde, %16,5 olarak bildirilmiştir. (Çalışmanın hiperglisemi tanımı: glukoz  $\geq 2$  kez,  $\geq 200$  mg/dL)

ALL tedavi protokollerimiz ayrı ayrı incelendiğinde 2008-2016 yılları arasında uygulanan St Jude protokolünde kısa süreli hiperglisemi %21,5, diyabet %18,5, 2016-2023 yılları arasında uygulanan BFM protokolünde ise kısa süreli hiperglisemi %20, diyabet %12,4 oranında görüldü. Her iki tedavi protokolünde kısa süreli hiperglisemi ve diyabet görülme oranları arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi. Çalışmamıza dahil olan iki ALL tedavi protokolünde hasta gruplarının yaş, cinsiyet, tanıdaki laboratuvar değerleri, hastalık risk grupları ve tedavi dönemlerindeki (remisyon indüksiyon, konsolidasyon, idame ve relaps) kısa süreli hiperglisemi ve diyabet gelişme oranları arasında fark yoktu.

ALL hastalarında hipergliseminin en sık görüldüğü dönem remisyon indüksiyon dönemidir. Bu nedenle ALL tedavisinde hiperglisemi ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmında sadece remisyon indüksiyon dönemi incelenmiştir. Remisyon indüksiyonu dönemi çalışmamızda da en sık hiperglisemi görülen dönemlerden biriydi, 278 hastanın 43'ünde (%15,4) kısa süreli hiperglisemi, 27'sinde (%9,7) diyabet gelişti. Literatürde remisyon indüksiyon döneminde bildirilen hiperglisemi oranlarının %8,4 ile %35 arasında değiştiği görüldü (3, 12, 14, 32, 50, 145). Bildirilen oranlar arasındaki ciddi farklılık, hiperglisemi için farklı tanımlar yapılmış olması, ırksal farklılıklar gibi nedenlere bağlı olabilir. Ross ve ark. (3)'ün 262 çocukluk çağı ALL hastasını değerlendirdiği çalışmada hiperglisemi sıklığı %8,4 ve Pui ve ark. (50)'ün 3 ay – 20 yaş arası 421 ALL hastasını değerlendirdiği çalışmada hiperglisemi sıklığı %9,7 olarak bildirilmiştir. Bu iki çalışmada glukoz düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde 200 mg/dL' nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmış ve çalışmamıza benzer şekilde daha düşük oranlar bildirilmiştir. Sonabend ve ark. (14)'ün 135 çocuk ALL hastasını incelediği çalışmada ise %35 gibi yüksek bir oranda hiperglisemi tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada hiperglisemi tanı kriteri glukoz düzeyinin yalnızca bir kez 200 mg/dL' nin üzerinde ölçülmesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çalışma grubunun yarıya yakın kısmı tip 2 diyabete yatkınlığı olduğu bilinen Latin kökenli hastalardan oluşmaktadır (181). Bu etkenler hiperglisemi görülme sıklığında daha yüksek oranların tespit edilmesine yol açmış olabilir. Remisyon indüksiyon döneminde diyabeti inceleyen ve uygulanan tedavi protokolü bakımından çalışmamıza çok benzeyen Roberson ve ark.(5)'ün çalışmasında ise St Jude Total XIII A, XIII B, XIV ve XV protokolleri alan

872 hastanın remisyon indüksiyonu sırasında hiperglisemi (glukoz  $\geq 2$  kez,  $\geq 200$  mg/dL) sıklığı %16 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada farklı St Jude protokolleri arasındaki hiperglisemi sıklığının benzer olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda glukozun ikiden fazla ölçümde 200 mg/dL'nin üzerinde olmasının yanı sıra glukoz yüksekliğinin en az 24 saat devam etmiş olması diyabet tanı kriteri olarak belirlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre daha dirençli hiperglisemileri tespit etmemiz, görece düşük diyabet oranları bildirmemizin nedeni olabilir. Kısa süreli hiperglisemi ve diyabeti olan tüm hastaları düşündüğümüzde toplam hiperglisemi oranımız %25,1'di. Bu oran da literatürdeki çalışmaların ortalamasına yakındır.

Remisyon indüksiyon döneminin ardından glukokortikoid ve asparaginaz tedavilerine ara verilen konsolidasyon ve idame döneminde hiperglisemi görülme sıklığının azaldığı görüldü. Konsolidasyon döneminde tüm ALL hastalarında %4,6 oranında kısa süreli hiperglisemi, %1,4 oranında diyabet gelişirken; idame döneminde %0,7 oranında kısa süreli hiperglisemi %2,5 oranında diyabet gelişti. Demedis ve ark.(11)'in ALL tedavisi alan 220 çocuk hastanın farklı tedavi dönemlerindeki ortalama glukoz değerlerini karşılaştırdığı çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde remisyon indüksiyon döneminde tüm hastaların %11,4'ünde hiperglisemi tespit edilirken konsolidasyon ve idame dönemlerinde düşük oranlarda (%1-2) hiperglisemi tespit edilmiştir.

Dikkat çekici bir bulgu da yüksek doz glukokortikoid ve asparaginaz tedavilerini içeren relaps protokolü alan hastalarda diyabet oranındaki belirgin artış oldu; 27 hastanın ikisinde (%7,4) kısa süreli hiperglisemi gelişirken, yedisinde (%26) diyabet gelişti. Literatürde relaps döneminde gelişen hiperglisemi sıklığı ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Yüksek doz glukokortikoid kullanımı hiperglisemi gelişimine yol açtığı iyi bilinen bir risk faktörüdür (37, 182).Glukokortikoid kaynaklı hiperglisemi oluşumunda ana mekanizma insülin direncidir. Glukokortikoid kullanımının PEPCK ve glukoz-6-fosfataz gibi glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin üretimi ve aktivitesini artırarak glukoneogenezi artırdığı bilinmektedir (38). Hayvan çalışmalarında glukokortikoid uygulamasından sonra iskelet kasına glukoz alımı ve

glukojen sentezinin de bozulduğu gösterilmiştir (183). Glukokortikoidin hiperglisemi etkisinin özellikle yüksek dozlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda antiinflamatuvar dozda glukokortikoid (70 mg/m<sup>2</sup>/gün hidrokortizon eş değeri prednizolon) kullanımının insülin direncini tetiklediği gösterilmiştir (184). Bunun yanında glukokortikoidlerin pankreas β hücrelerini etkileyerek insülin salgılanmasını da azalttığı ve bu etkisinin doz ve maruziyet süresiyle ilişkili olduğu da bilinmektedir .

Çocukluk ağı Diyabet Klinisyenleri Derneği' nin (Association of Children's Diabetes Clinician) hastanede yatan ocuk hastalarda glukokortikoide bağlı hiperglisemi yönetimine yönelik yayımladıkları kılavuzda 60 mg/m<sup>2</sup>/gün hidrokortizon eş değeri dozundan daha yüksek dozda glukokortikoid alımının hiperglisemi açısından riskli olduğu belirtilmiştir (185). Çalışmamızda remisyon indüksiyon döneminde bu dozun çok üzerinde glukokortikoidler kullanılmış olup, BFM protokolü alan hastalar 240 mg/m<sup>2</sup>/gün hidrokortizon eş değeri prednizolon, St Jude protokolü alan hastalar ise 1500-3000 mg/m<sup>2</sup>/gün hidrokortizon eş değeri MPZ aldılar. St Jude protokolünde BFM protokolüne göre daha yüksek dozlarda glukokortikoid verilmesine rağmen her iki tedavi protokolü alan hastalar arasında hiperglisemi oranlarında farklılık olmadığı belirlendi. Çalışmamıza benzer şekilde Tsai ve ark. (145)'ın 133 ocuk ALL hastası ile yaptığı çalışmada iki farklı tedavi protokolünde (TPOG-97 ve TPOG-2002) farklı dozlarda glukokortikoid almış hastaların hiperglisemi oranlarının farklı olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Yetgin ve ark. (186)'ın ocuk ALL hastalarıyla yaptığı çalışmada standart doz (240 mg/m<sup>2</sup>/gün HC eş değeri) prednizolon alan hastalar ile yüksek doz (4500 mg/m<sup>2</sup>/gün HC eş değeri) MPZ alan hastaların hiperglisemi oranları arasına fark saptanmamıştır. Lowas ve ark. (187)'ın ALL tedavisi alan çocuklarda yaptıkları başka bir çalışmada da farklı kümülatif steroid ve L-asp dozları alan hastaların tedavi sonrası dönemde insülin dirençleri arasında fark görülmemiştir. Bu bulguların aksine Gurwitz ve ark. (188), 35 yaş üzeri glukokortikoid tedavisi alan 11855 hastada glukokortikoid dozu arttıa hiperglisemi riskinin arttığını göstermiştir. Ancak çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun aldığı günlük glukokortikoid dozu 1 mg (0,6 mg/m<sup>2</sup>/gün) ile 120 mg (70 mg/m<sup>2</sup>/gün) hidrokortizon dozu arasında değişmiş olup büyük çoğunluğunun yüksek doz glukokortikoid almamıştır. Bizim alışmamızda ise

hastaların tamamı yüksek dozda glukokortikoid aldı. Bu bilgilerden yola çıkarak yüksek doz glukokortikoid kullanımının hiperglisemi için önemli bir risk faktörü olduğu ancak yüksek doz eşiğini aşan dozlar verildiğinde hiperglisemi sıklığını daha fazla arttırmadığı sonucuna varılabilir.

Asparaginazlar da glukokortikoidler gibi hiperglisemi riskini arttırdığı iyi bilinen ilaçlardır (189, 190). Asparaginazların insülinin yapısına katılan asparajin aminoasitini tüketerek insülin yetersizliğine yol açtığı bilinmektedir (47). Asparaginazlar ve glukokortikoidler birlikte kullanıldığında sinerjistik etkiyle diyabet riskini daha fazla artırır. Khan ve ark. (191)'ın yaptığı hayvan çalışmasında tek başına glukokortikoid kullanan ya da tek başına L-Asp kullanan hayvanlarda diyabet gelişmezken aynı dozlarda glukokortikoid ve L-Asp'ı birlikte kullananlarda diyabet geliştiği gösterilmiştir . ALL tedavisinin ilk haftasında sadece glukokortikoid verilirken ikinci haftadan itibaren glukokortikoid tedavisine L-asp da eklenmektedir. Yukarıda açıklanan bilgiler ışığında sadece glukokortikoid verilen ilk haftaya kıyasla glukokortikoid ile birlikte L-Asp'ın da verildiği dönemde daha sık diyabet gelişmesi beklenirken; çalışmamızda en sık tedavinin ilk haftasında diyabet geliştiği görüldü. Benzer şekilde Tsai ve ark. (145) da ALL tedavisi alan çocuk hastaları inceledikleri çalışmalarında hipergliseminin %86,7 oranında ilk 8 günde geliştiğini bildirmiştir. L-Asp'ın hiperglisemi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 421 çocuk ALL hastası incelenmiş, diyabet gelişen 41 hastanın 39'unda diyabetin L-Asp başlandıktan sonraki bir hafta içinde geliştiği bildirilmiştir (50). Ancak bu çalışmada kullanılan tedavi protokolünde, çalışmamızdan farklı olarak, ilk hafta içinde glukokortikoid ile birlikte L-Asp tedavisinin de başlandığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle diyabet gelişiminde hangi ilacın daha etkili olduğu ayırt edilememektedir.

Çalışmamızda tedavinin ilk haftasında diyabet gelişen hastalar ile sonraki dönemde diyabet gelişen hastaların özelliklerini karşılaştırdığımızda ilk hafta içinde diyabet geliştiren hastaların daha büyük yaşta olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HbA1c düzeylerinin daha yüksek ve glukoz/insülin oranının daha düşük, yani glukoz artışına yanıt olarak salgılanan insülin miktarının daha yüksek dolayısıyla insülin direncinin daha fazla olduğu görüldü. Bu bilgilerimizden yola

çıkarak ilk hafta hiperglisemiye yol açan mekanizmanın ön planda glukokortikoid etkisiyle gelişen insülin direnci olduğu, ilerleyen dönemlerde ise uzun süreli glukokortikoid maruziyeti ve L-Asp etkisiyle gelişen insülin yetmezliğinin ön plana çıktığı düşünülebilir.

ALL hastalarında diyabet gelişimi için yüksek dozda glukokortikoid ve asparaginaz kullanımının yanında hastaya ve hastalığa ait özellikler de önemli rol oynamaktadır. Literatürde farklı çalışmalarda çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Koltin ve ark. (180) çocukluk çağı ALL hastalarında, çalışmamıza benzer şekilde hiperglisemi için ileri yaş ve SSS tutulumunu risk faktörleri arasında bulurken, Pollock ve ark. (32) ileri yaş, kız cinsiyet, yüksek VKİ, ailede diyabet öyküsü ve beyaz küre sayısı yüksekliğini risk faktörü olarak göstermiştir. McCormick ve ark. (13) ise insülin kullanılan çocukluk çağı ALL hastalarında yaş, kız cinsiyet, Down sendromu ve pankreatiti en önemli risk faktörleri olarak belirlemiştir. Weiser ve ark. (33) yetişkin yaş grubundaki ALL hastalarıyla yaptıkları çalışmada ise ileri yaş ve trombositopeniyi risk faktörleri arasında göstermiştir.

Çalışmamızda ALL tanılı çocuklarda ileri yaş, T hücreli ALL, tanıda beyaz küre sayısının  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olması, SSS tutulumu ya da travmatik LP yapılmış olması ve yüksek risk grubunda olmanın diyabet gelişimi açısından riskli olduğu belirlendi. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla çoklu regresyon analizi yapıldığında ise ileri yaş, kız cinsiyet ve SSS tutulumu bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Diyabet gelişme riskini yaştaki her bir yıl artışın 1,39 kat, kız cinsiyetin 2,87 kat, SSS tutulumunun 4,16 kat, travmatik LP yapılmış olmasının da 3,85 kat artırdığı belirlendi. Tekli analizlerde risk faktörü olan  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde beyaz küre sayısı ve T hücre immünofenotipi çoklu analizde anlamını yitirdi.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en anlamlı risk faktörü yaştı. Hiperglisemisi olmayan hastaların ortanca yaşları 4,6, kısa süreli hiperglisemisi olan hastaların ortanca yaşları 4,9 iken diyabeti olan hastaların ortanca yaşları 11,3'tü. ALL hastalarında hiperglisemi ile ilgili incelediğimiz bütün çalışmalarda yaşın önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiş, özellikle de 10 yaşın üzerindeki hastalarda riskin belirgin arttığı üzerinde durulmuştur. Lowas ve ark. (12)'nin 162 çocuk ALL

hastasında yaptığı çalışmada 10 yaşından büyük hastalarda diyabet riskinin 5,38 kat arttığı gösterilmiştir. İleri yaşta diyabet riskinin artışı puberte ile ilişkilendirilmiştir. Puberte ile birlikte artan cinsiyet steroidleri ve büyüme hormonunun insülin direncinde artışa yol açarak hiperglisemiye yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (192, 193).

Çalışmamızda belirlediğimiz diğer bağımsız risk faktörleri kız cinsiyet ve SSS tutulumudur. Kız cinsiyetin ALL hastalarındaki diyabet sıklığına etkisi hakkında farklı kanıtlar mevcuttur. McCormick ve ark. (13)'nın 6213 çocuk hastanın verilerini incelediği meta analizde insülin gerektiren ciddi hiperglisemi için risk faktörleri araştırılmış ve çalışmamıza benzer şekilde kız cinsiyetin diyabet riskini 1,94 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bunun yanında cinsiyetin diyabet gelişimi üzerinde etkili bir faktör olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (5, 12, 14, 145, 151). Çalışmamızın bulgularına benzer şekilde adölesan yaş grubundaki Tip 2 diyabet sıklığının da kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (194). Candler ve ark (195)'in çalışmasında 17 yaşından küçük toplam 106 tip 2 diyabet hastasının üçte ikisinin kız cinsiyette olduğu bildirilmiştir. SEARCH çalışmasında ise 530 çocuk Tip 2 diyabet hastasının verileri incelendiğinde kızlarda tip 2 diyabet riski erkeklere göre 1,63 kat daha yüksek bulunmuştur (196). Kız cinsiyetteki çocukların bazı cinsiyete bağlı gen ekspresyonlarındaki değişiklikler nedeniyle insülin direncine yatkın olması, erkeklerden daha önce puberteye girmeleri nedeniyle aynı yaştaki erkek çocuklara kıyasla insülin direncinin daha yüksek olması, tanı konulmamış polikistik over sendromu olasılığı, fiziksel aktivitelerinin erkeklere göre az olması gibi nedenler diyabet açısından daha riskli olmalarını açıklayabilir (197-199).

Santral sinir sistemi tutulumu hakkında da cinsiyete benzer şekilde çeşitli çalışmalarda farklı kanıtlar vardır. Koltin ve ark. (180)'ın 363 çocuk hastanın, Ross ve ark. (3)'ün 262 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde SSS tutulumu olan hastalarda diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir. Bulgularımızdan farklı olarak Sonabend ve ark. (14)'nın 135 çocuk ALL hastasını incelediği çalışmasında 11 hastada SSS tutulumu olduğu ve SSS tutulumunun diyabet riskini artırmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hasta sayısının bizim çalışmamıza göre az olmasından dolayı anlamlı fark bulunmamış olması ihtimal



dahilindedir. Pollock ve ark. (32)'ın 213 çocuk ALL hastası ile yaptıkları çalışmada ise ilk analizlerde SSS tutulumunun diyabet riskini artırdığı tespit edilmiş ancak çoklu regresyon analizinde bu risk anlamını yitirmiştir.

Çalışmamızdaki St Jude protokolü alan hastalara remisyona indüksiyon döneminde SSS tutulumu durumuna göre farklı tedavi uygulanmazken BFM protokolünde ek iki doz IT MTX uygulanmıştır. MTX'in diyabet yapıcı etkisi bilinmemektedir hatta oral formunun insülin direncini azaltıcı etkisi olabileceği gösterilmiştir (200). Bu nedenle hiperglisemi sıklığındaki artışın tedavi ile ilişkisi kesin değildir.

SSS tutulumu olan hastaların yüksek risk grubunda olması nedeniyle hastalığın kötü seyrinin diyabet riskini artırma olasılığı akla gelmektedir. Ancak yüksek riskli hastalığa neden olan T hücre immünofenotipi ve beyaz küre sayısı gibi diğer etkenlerin değil de sadece SSS tutulumunun risk faktörü olmasını açıklayacak patogenezi ile ilgili mekanizmalara literatürde rastlanamamıştır.

Çalışmamızda vücut ağırlığı durumunun ve ailede diyabet öyküsünün beklenen aksine diyabet gelişimi üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Literatürde de bu konuda farklı görüşler olduğu görüldü. Literatürde çocukluk çağı ALL hastalarında VKİ SDS yüksekliği ve obez/yüksek kilolu olma durumunun diyabet için risk faktörü olduğu çok sayıda çalışmada bulunmuştur (3, 12, 14, 32, 50, 144). Bununla birlikte azımsanmayacak çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde vücut ağırlığı durumunun diyabet gelişimi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (6, 34, 180). Amed ve ark. (201) Tip 2 DM ve ilaca bağlı diyabet tanısı alan çocukların özelliklerini karşılaştırarak bulgularımızı destekleyecek şekilde ilaç ilişkili diyabet hastalarının ortalama VKİ SDS değerinin (0,81), Tip 2 DM hastalarının VKİ SDS değerine göre (2,08) anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. St Jude protokolü alan hastalarda obez/fazla kilolu olma oranı %16,8 iken BFM protokolü alan hastalarda bu oran %25'tir. BFM protokolündeki hastalarda istatistiksel fark olmamakla birlikte, obez/yüksek kilolu olma oranı daha fazla olmasına rağmen daha düşük oranda diyabet gelişmesi de vücut ağırlığının diyabet üzerinde önemli ölçüde etkili bir faktör olmadığı yönündeki verilerimizi destekleyebilir. Çalışmamızın

retrospektif yapısından dolayı az sayıda hastanın ailede diyabet öyküsüne erişebildik. Anlamli fark bulunamaması hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda St Jude protokolü tedavisi sırasında diyabet gelişen hastaların %37,5'ine insülin tedavisi verilirken BFM protokolünde hastaların tamamına insülin başlandığı görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde benzer şekilde 2000'li yılların başlarında çocuk ALL hastalarında yapılan çalışmalarda tedavide insülin verilme oranı %35-47 iken son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %75-83'e çıktığı bildirilmiştir (3, 11, 14, 144). İlaç ilişkili diyabet tanısı alan hastalara yıllar içinde daha fazla insülin tedavisi başlanması, dünya genelinde bu konuda farkındalığın artması, tedavi prensiplerinin değişmesi ve daha korumacı bir yaklaşım izlenmesi ile ilişkilendirilebilir.

Dirençli hiperglisemiye yol açan mekanizmaları anlayabilmek amacıyla dört gün ve daha kısa süre insülin gereksinimi olan hastalar daha uzun süre kullananlar ile karşılaştırıldı. Hastaların tanıdaki klinik ve hastalığa özgü özelliklerinde fark bulunmazken; dört günden uzun süre insülin kullanan hastalarda glukoz/insülin oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu yani glukoz yükselişine yanıt olarak daha az insülin salındığı görüldü. Merkezimizde yapılan sekonder diyabet gelişen 62 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada da benzer şekilde insülin tedavisi başlanan hastaların glukoz/insülin oranının insülin gereksinimi olmayan hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi (202). Bu bilgiler ışığında uzun süreli insülin kullanımı gereken durumlarda insülin yetersizliğinin insülin direncinden daha ön planda olduğu çıkarımı yapılabilir.

Çalışmamızda ALL tedavisi alırken diyabet gelişiminin mortalite oranında artış ile ilişkili olduğu ancak relaps ile ilişkisinin olmadığı görüldü. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde diyabeti mortalite artışı ile ilişkilendiren başka çalışmalar da vardır (6, 33, 152, 180). Sonabend ve ark.'ın (203) çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde diyabet mortalite ile ilişkili bulunup relapsla ilişkili bulunmamıştır. Bunun yanında hiperglisemiye mortalite ile ilişkilendiremeyen çalışmalar da vardır (5). Diyabetle mortalite arasındaki ilişki; bir yandan mortalite oranının fazla olduğu yüksek riskli hastalarda kötü hastalık seyri, enfeksiyonlar gibi nedenlerle diyabet görülme oranının fazla olmasıyla diğer yandan da hipergliseminin inflamasyonu

artırıcı, immüniteyi baskılayıcı etkileri nedeniyle hastalık yönetimini zorlaştırması ile açıklanabilir (111, 146, 150).

Çalışmamızın kısıtlılıkları ağırlıklı olarak retrospektif kurgusu nedeniyle idi. Tüm dosyalara ulaşılamadı; 2014 yılında başlamış olan hasta klinik bilgilerinin hastane otomasyon sistemine girişlerin ilk yıllarda yetersiz olduğu görüldü. Bu nedenle hastaların bir kısmının boy, vücut ağırlığı, ailede diyabet öyküsü verilerine erişilemedi. Endokrin konsültasyonu olmayan hastaların puberte değerlendirmesinin de dosyalarda olmadığı görüldü.

Çalışmamızda tedavi ilişkili diyabeti olan 16 hastanın diyabet otoantikoru çalışıldı ve iki hastada pozitiflik saptanarak çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle diyabet otoantikoru çalışılmayan hiperglisemili hastalarda erken evre Tip 1 DM olasılığı dışlanamadı.

Çalışmamızın güçlü yönleri tedavinin başından beri sadece hastanemizde takip edilmiş hastaların tedavilerinin sonuna kadar incelenmesidir. Bu konu üzerinde yapılmış çalışmaların çoğu sadece remisyon indüksiyon dönemine sınırlıdır. Çalışmamız tedavinin ilerleyen dönemleriyle ilgili de bilgi vermesi açısından değerlidir. Ayrıca tüm tedavi dönemlerini değerlendiren az sayıda çalışmadan farklı olarak relaps dönemindeki hiperglisemi sıklığı hakkında da bilgi vermektedir.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü de insülin ihtiyacı olan hasta grubunun laboratuvar değerlerini inceleyerek insülin direnci ve insülin yetersizliği açısından fikir vermesidir. Çalışmanın retrospektif yapısından ötürü sadece ciddi hiperglisemi nedeniyle Çocuk Endokrinoloji bölümüne danışılan hastaların verileri değerlendirilebildi. Hiperglisemisi olmayan, kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabeti olan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırılmadı. Bu nedenle elde ettiğimiz bilgiler kısıtlıdır ancak edindiğimiz bilgiler ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Sonuç olarak ALL hastalarında diyabet yaygın ve önemli bir sorundur. Diyabet gelişiminde tedavi protokollerindeki farklılıklardan çok hasta ile ilgili faktörler rol oynamaktadır. İleri yaş, kız cinsiyet, SSS tutulumu ve relaps hastalığı

olanlarda risk yüksektir. Tüm ALL tedavisi alan hastalar hiperglisemi açısından izlenmelidir; ancak 10 yaşından büyük, kız hastaların, tanı sırasında SSS tutulumu olanların ve özellikle relaps tedavisi alanların diyabet açısından daha riskli olduğu unutulmamalı ve yakın kan şekeri izlemi yapılmalıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çocuk yaş grubundaki 278 ALL hastasını incelediğimiz çalışmada hastaların 60'ında (%21,5) kısa süreli hiperglisemi, 45'inde (%16,2) diyabet gelişti.
2. Hastaların 173'ü (%62) St Jude, 105'i (%38) BFM protokolü aldı. İki grubun tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, antropometrik ölçüm ve ALL hastalığına ait özellikleri benzerdi. İki ayrı protokolda verilen glukokortikoid ve asparaginaz dozları farklıydı.
3. St Jude protokolünde kısa süreli hiperglisemi %21,5, diyabet %18,5; BFM protokolünde kısa süreli hiperglisemi %20, diyabet %12,4 oranında görüldü.
4. En sık kısa süreli hiperglisemi ve diyabet gelişen dönemlerden biri olan remisyon induksiyon döneminde hastaların %15,4'ünde kısa süreli hiperglisemi, %9,7'sinde diyabet; konsolidasyon döneminde %4,8'inde kısa süreli hiperglisemi, %1,5'inde diyabet gelişirken; idame döneminde %1,3'ünde hiperglisemi, %2,8'inde diyabet gelişti. Relaps tedavisi alan hastaların ise %7,4'ünde kısa süreli hiperglisemi gelişirken, %26'sında diyabet gelişti.
5. Farklı dozlarda glukokortikoid ve L-asparagin verilen protokoller olan St Jude ve BFM protokolü alan hastaların kısa süreli hiperglisemi ve diyabet sıklıkları arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,617$ ,  $p=0,180$ ). Benzer şekilde tedavi dönemlerine göre kısa süreli hiperglisemi ve diyabet sıklıkları da iki protokol arasında farklı değildi.
6. Hastalarda ortanca 22. günde diyabet gelişirken, %37,7'sinde ilk haftada diyabet gelişti.
7. İlk haftada diyabet gelişen hastaların ortanca tanı yaşı sonraki dönemde diyabet gelişen hastalardan daha büyüktü ( $p=0,032$ ).

8. İlk haftada diyabet gelişen hastalarla sonraki dönemde diyabet gelişen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel fark olmamakla birlikte ilk haftada diyabet geliştirenlerin ortalama HbA1C değeri daha yüksek, glukoz/insülin oranı daha düşüktü ( $p=0,93$ ,  $p=0,76$ ).
9. Hiperglisemisi olmayan, kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabet tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında; diyabeti olan hastaların ortalama yaşları kısa süreli hiperglisemisi olan ve hiperglisemisi olmayan hastalardan daha büyüktü ( $p<0,01$ ).
10. Hastaların cinsiyetleri, ortalama VKİ SDS değerleri, vücut ağırlığı durumları ve ailede diyabet öyküsü açısından üç grup arasında fark yoktu (sırası ile  $p=0,70$ ,  $p=0,146$ ,  $p=0,45$ ,  $p=0,34$ ).
11. T hücreli ALL hastalarında diyabet görülme oranı B hücreli ALL hastalarına göre daha yüksekti ( $p=0,007$ ).
12. Tanı beyaz küresi  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'in üstünde olan hastalarda diyabet gelişme riski,  $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında olan hastalara göre daha yüksekti ( $p=0,001$ ).
13. Santral sinir sistemi tutulumu olmayan hastalarda diyabet görülme oranı SSS tutulumu olan ve travmatik LP yapılmış olan hastalara göre anlamlılığa yakın olarak daha düşüktü ( $p=0,055$ ).
14. Hiperglisemisi olmayan, kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabet tanısı alan hastaların steroid yanıtları farklı değildi ( $p=0,22$ ).
15. Eksitus olan hastalarda diyabet olma oranı, yaşayan hastalara göre daha yüksekken ( $p<0,001$ ), relaps oranları hiperglisemisi olmayan, kısa süreli hiperglisemisi olan ve diyabeti olan hastalar arasında farklılık göstermedi ( $p=0,36$ ).
16. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için bağımsız risk faktörleri belirlendiğinde; diyabet gelişme riskini yaştaki her bir yıl

artışın 1,39 kat, kız cinsiyetin 2,87 kat, SSS tutulumunun 4,16 kat, travmatik LP yapılmış olmasının da 3,85 kat artırdığı belirlendi.

17. Remisyon indüksiyon döneminde farklı kümülatif steroid dozları ve L-asp dozları alan hastaların diyabet gelişme riskleri arasında fark bulunmadı (sırası ile  $p=0,174$ ,  $p=0,571$ ).
18. Diyabet gelişen hastaların %55,5'ine insülin tedavisi verildi. Diyabet gelişen hastaların insülin tedavisi alma sıklığı BFM protokolünde (%100), St Jude protokolüne göre (%37,5) yüksekti. ( $p<0,001$ )
19. İnsülin kullanım bilgisine erişilebilen 22 hastanın ortanca insülin tedavi süresi 24,7 gündü (1-330 gün). Bir hasta eve insülin ile taburcu edildi.
20. İnsülin tedavi süresine etki eden faktörlerin araştırılması amacıyla dört günden uzun süre insülin kullanan ve daha kısa süre insülin kullanan hastalar karşılaştırıldığında, dört günden uzun süre insülin ihtiyacı olan hastaların glukoz/insülin oranının daha yüksek yani glukoz artışına insülin yanıtının daha düşük ve HbA1C değerinin daha yüksek olduğu görüldü. ( $p=0,009$ ,  $p=0,002$ )
21. Yaşı 10'dan büyük olan hastalar, kız hastalar, tanı sırasında SSS tutulumu olan hastalar ve relaps tedavisi alan hastalar diyabet açısından daha riskli bulunduğu için bu gruba yakın kan şekeri izlemi yapılmalıdır.
22. Yeni tanı alan hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin farklı dönemlerinde glukoz, insülin, C-Peptid, HbA1 düzeyleri ölçülerek yapılacak uzunlamasına çalışmalar hiperglisemi mekanizmasını daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.
23. İlaça bağlı diyabet gelişmiş hastaların tedaviden sonra uzun dönem izlemlerinde insülin direnci ve pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonlarını değerlendirmek diyabetin, yaşamın ilerleyen dönemlerindeki seyrini ve kalıcı diyabet ile ilişkisini anlamaya yardımcı olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JYI, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2022;23(8):1160-74.
2. Roberson JR, Raju S, Shelso J, Pui CH, Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(6):1207-12.
3. Ross K, Kulkarni K, MacDonald T, Pinto T. Assessing Risk Classification in Medication-Induced Diabetes during Induction Therapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Diabetes*. 2023;2023.
4. Gregoriou K, Craigie I, Gibson B, Mason A, Shaikh MG. Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric blood & cancer*. 2020;67(2):e28085.
5. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009;23(2):245-50.
6. Dare JM, Moppett JP, Shield JP, Hunt LP, Stevens MC. The impact of hyperglycemia on risk of infection and early death during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(12):E157-E9.
7. Handattu K, Sharma LK, Vijayasekharan K, Aroor S, Sudhanshu S. Drug Induced Diabetes Mellitus in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Approach to Diagnosis and Management. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2022;44(6):273-9.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-52.
9. Fattorusso V, Nugnes R, Casertano A, Valerio G, Mozzillo E, Franzese A. Non-diabetic hyperglycemia in the pediatric age: why, how, and when to treat? *Current Diabetes Reports*. 2018;18:1-6.



10. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2016;17(6):392-7.
11. Demedis J, Scarbro S, Suresh K, Maloney K, Forlenza GP. Hyperglycemia and Other Glycemic Measures Throughout Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2023;45(2):e154-e60.
12. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(7):814-8.
13. McCormick MC, Sharp E, Kalpatthi R, Zullo J, Gurtunca N, Zhang J, et al. Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(9).
14. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(3):387-92.
15. Burt M, Drake S, Aguilar-Loza N, Esterman A, Stranks S, Roberts G. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Internal Medicine Journal*. 2015;45(3):261-6.
16. Care D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in. *Diabetes Care*. 2023;46:S19.
17. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell*. 1996;85(3):291-7.
18. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunology today*. 1990;11:122-9.
19. Bottazzo G, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *The Lancet*. 1974;304(7892):1279-83.

20. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2008;41(1):11-8.
21. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(43):17040-5.
22. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M-F, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2020;43(7):1617-35.
23. Association AD. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement\_1):S193-S202.
24. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World journal of diabetes*. 2015;6(8):1073.
25. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. *Critical care clinics*. 2001;17(1):107-24.
26. JEEVANANDAM M, YOUNG DH, SCHILLER WR. Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1990;30(5):582-9.
27. Bessey PQ, Brooks DC, Black PR, Aoki TT, Wilmore DW. Epinephrine acutely mediates skeletal muscle insulin resistance. *Surgery*. 1983;94(2):172-9.
28. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer III WJ, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1656-64.
29. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatric emergency care*. 2010;26(9):626.

30. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008;9(2):147-52.
31. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes care*. 2023;46(Supplement\_1):S19-S40.
32. Pollock NI, Flamand Y, Zhu J, Millington K, Stevenson K, Silverman LB, et al. Hyperglycemia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia is temporally linked to pegaspargase administration. *Pediatric blood & cancer*. 2022;69(7):e29505.
33. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate/cytarabine regimen. *Cancer*. 2004;100(6):1179-85.
34. Gatzoura I, Papakonstantinou E, Dimitriadou M, Kourti M, Sidi V, Triantafyllou P, et al. Glucose levels before the onset of asparaginase predicts transient hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(7):1181-4.
35. Zhang BH, Wang J, Xue HM, Chen C. Impact of Chemotherapy-Related Hyperglycemia on Prognosis of Child Acute Lymphocytic Leukemia. *Asian Pac J Cancer P*. 2014;15(20):8855-9.
36. Chakkera H, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;101(1):114-20.
37. Liu X-x, Zhu X-m, Miao Q, Ye H-y, Zhang Z-y, Li Y-m. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *S. Karger AG Basel, Switzerland*; 2014. p. 324-32.

38. Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, et al. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Molecular endocrinology*. 2005;19(12):3001-22.
39. Jeong I-K, Oh S-H, Kim B-J, Chung J-H, Min Y-K, Lee M-S, et al. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes research and clinical practice*. 2001;51(3):163-71.
40. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrine Practice*. 2006;12(4):358-62.
41. El-Fayoumi R, Hagra M, Abozenadaha A, Bawazir W, Shinawi T. Association between NR3C1 gene polymorphisms and toxicity induced by glucocorticoids therapy in Saudi children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018;19(5):1415.
42. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(4):274-7.
43. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia (糖皮质激素诱导的高血糖). *Journal of diabetes*. 2014;6(1):9-20.
44. Çağdaş DN, Paç FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2008;13(4):298-300.
45. Aisyi M, Andriastuti M, Kurniati N. The effect of combination of steroid and L-asparaginase on hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20(9):2619.
46. Mayer JP, Zhang F, DiMarchi RD. Insulin structure and function. *Peptide Science: Original Research on Biomolecules*. 2007;88(5):687-713.

47. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000801.
48. Jameel PZ, Lohiya S, Dongre A, Damke S, Lakhkar BB. Concurrent diabetic ketoacidosis and pancreatitis in Paediatric acute lymphoblastic leukemia receiving L-asparaginase. *BMC pediatrics*. 2020;20(1):1-4.
49. Cetin M, Yetgin S, Kara A, Tuncer AM, Günay M, Gümrük F, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of medicine*. 1994;25(3-4):219-29.
50. Pui C-H, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *The Journal of pediatrics*. 1981;99(1):46-50.
51. Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, Fioritoni G, Chiarelli F. Persistence of impaired pancreatic  $\beta$ -cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2004;363(9403):127-8.
52. Bestard O, Cruzado J, Grinyo J, editors. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
53. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992;357(6380):695-7.
54. Frishman WH, Saunders E.  $\beta$ -adrenergic blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(9):649.
55. Carnovale C, Gringeri M, Battini V, Mosini G, Invernizzi E, Mazhar F, et al. Beta-blocker-associated hypoglycaemia: New insights from a real-world pharmacovigilance study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(8):3320-31.
56. Sirek O, Sirek A, Policova Z. Inhibition of sulphonylurea-stimulated insulin secretion by beta adrenergic blockade. *Diabetologia*. 1975;11:269-72.
57. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate

- and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *British Medical Journal*. 1989;298(6681):1152-7.
58. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World journal of cardiology*. 2014;6(7):517.
  59. Rössner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *British Medical Journal*. 1990;300(6729):902-3.
  60. Sherwin RS, Shamoon H, Hendler R, Saccà L, Eigler N, Walesky M. Epinephrine and the regulation of glucose metabolism: effect of diabetes and hormonal interactions. *Metabolism*. 1980;29(11):1146-54.
  61. Skikama H, Ui M. Adrenergic receptor and epinephrine-induced hyperglycemia and glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1975;229(4):962-6.
  62. Lerner RL, Porte D. Epinephrine: selective inhibition of the acute insulin response to glucose. *The Journal of Clinical Investigation*. 1971;50(11):2453-7.
  63. Mariot P, Gilon P, Nenquin M, Henquin J-C. Tolbutamide and diazoxide influence insulin secretion by changing the concentration but not the action of cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> in beta-cells. *Diabetes*. 1998;47(3):365-73.
  64. Altszuler N, Hampshire J, Moraru E. On the mechanism of diazoxide-induced hyperglycemia. *Diabetes*. 1977;26(10):931-5.
  65. Witthayapraphakorn L, Srilanchakon K, Sahakitrungruang T, Wacharasindhu S, Supornsilchai V. Phenytoin-induced dysglycemia in a child. *Pediatrics International*. 2017;59(9):1022-3.
  66. Al-Rubeaan K, Ryan E. Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabetic medicine*. 1991;8(10):968-70.
  67. Fariss BL, Lutchter CL. Diphenylhydantoin-induced hyperglycemia and impaired insulin release: Effect of dosage. *Diabetes*. 1971;20(3):177-81.
  68. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Safety*. 2011;34:21-45.

69. Coyle P, Carr AD, Depczynski BB, Chisholm DJ. Diabetes mellitus associated with pentamidine use in HIV-infected patients. *The Medical journal of Australia*. 1996;165(10):587-8.
70. Liegl U, Bogner JR, Goebel F-D. Insulin-dependent diabetes mellitus following pentamidine therapy in a patient with AIDS. *The clinical investigator*. 1994;72:1027-9.
71. Shen M, Orwoll ES, Conte Jr JE, Prince MJ. Pentamidine-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *The American journal of medicine*. 1989;86(6):726-8.
72. Allhat O. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998-3007.
73. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
74. Alderman MH. New onset diabetes during antihypertensive therapy. *American journal of hypertension*. 2008;21(5):493-9.
75. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and  $\beta$ -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(5):733-43.
76. Tourniaire J, Bajard L, Harfouch M, Rebattu B, Garrel D. Restoration of insulin sensitivity after correction of hypokalemia due to chronic tubulopathy in a diabetic patient. *Diabete & Metabolisme*. 1988;14(6):717-20.
77. Eriksson JW, Jansson P-A, Carlberg B, Hägg A, Kurland L, Svensson MK, et al. Hydrochlorothiazide, but not Candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: the mechanisms for the diabetes preventing effect of Candesartan (MEDICA) Study. *Hypertension*. 2008;52(6):1030-7.
78. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia*. 2000;43:533-49.

79. Thomas D, Gill B, Brown P, Stubbs W. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *British Medical Journal*. 1977;2(6084):438.
80. Dawson K, Penna A, Manglick P. Acute asthma, salbutamol and hyperglycaemia. *Acta Paediatrica*. 1995;84(3):305-7.
81. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone & IGF Research*. 2010;20(1):1-7.
82. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(9):379.
83. Garg AK. Hyperglycemia during replacement growth hormone therapy. *The Journal of Pediatrics*. 1994;125(2):329.
84. Wazny LD, Nadurak S, Orsulak C, Giles-Smith L, Tangri N. The efficacy and safety of megestrol acetate in protein-energy wasting due to chronic kidney disease: a systematic review. *Journal of Renal Nutrition*. 2016;26(3):168-76.
85. Valle LGD, Ambrosio AH, Hernandez PM, Diaz BG, Caballero EJ. Hyperglycemia induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996;30(10):1113-4.
86. Bang CN, Okin PM. Statin treatment, new-onset diabetes, and other adverse effects: a systematic review. *Current cardiology reports*. 2014;16:1-5.
87. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2009;32(10):1924-9.
88. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(1):1-6.
89. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet  $\beta$ -cells. *British journal of pharmacology*. 1999;126(5):1205-13.



90. Mcguire TF, Xu X-Q, Corey SJ, Romero GG, Sebti SM. Lovastatin disrupts early events in insulin signaling: A potential mechanism of lovastatin's anti-mitogenic activity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1994;204(1):399-406.
91. Nakata M, Uto N, Maruyama I, Yada T. Nitric oxide induces apoptosis via  $Ca^{2+}$ -dependent processes in the pancreatic  $\beta$ -cell line MIN6. *Cell structure and function*. 1999;24(6):451-5.
92. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-35.
93. Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, Hillaire-Buys D, De Mauverger ER, Lacampagne A, et al. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012;259(2):263-8.
94. Lean ME, Pajonk F-G. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(5):1597-605.
95. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(6):975-81.
96. Nakamura M, Nagamine T. Severe hyperglycemia induced by olanzapine was improved with a recovery of insulin secretion after switching to risperidone and introducing insulin therapy. *Internal Medicine*. 2010;49(23):2635-7.
97. Savoy YE, Ashton MA, Miller MW, Nedza FM, Spracklin DK, Hawthorn MH, et al. Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on plasma glucose and insulin levels in the mouse: evidence for the involvement of sympathetic regulation. *Schizophrenia Bulletin*. 2010;36(2):410-8.
98. Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson DE, Rollema H. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(2):289-97.

99. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA psychiatry*. 2013;70(10):1067-75.
100. Schulz I. Treatment of dyslipidemia: how and when to combine lipid lowering drugs. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:344-59.
101. Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW, Ward WK, Ding HL, Bergman RN, et al. Increased  $\beta$ -cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Diabetes*. 1989;38(5):562-8.
102. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(13):2050-6.
103. Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, Aqeel R, Johnson D, Buchanan TA. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001;27(2):130-4.
104. Kajogoo VD, Gorret Atim M, Amare D, Geleta M, Muchie Y, Tesfahunei HA, et al. HIV protease inhibitors and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:635089.
105. Vyas AK, Koster JC, Tzekov A, Hruz PW. Effects of the HIV protease inhibitor ritonavir on GLUT4 knock-out mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(47):36395-400.
106. Oliveira Filho N, Alves RL, Fernandes AT, Castro FS, Melo JRT, Módolo NS. Association of increased morbidity with the occurrence of hyperglycemia in the immediate postoperative period after elective pediatric neurosurgery. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2016;17(5):625-9.
107. Welsch S, Sawadogo K, Brichard B, De ville de Goyet M, Van Damme A, Boulanger C, et al. Characterization and risk factors of hyperglycaemia during treatment of childhood hematologic malignancies. *Diabetic Medicine*. 2022;39(2):e14720.

108. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3770-8.
109. Virkamäki A, Yki-Järvinen H. Mechanisms of insulin resistance during acute endotoxemia. *Endocrinology*. 1994;134(5):2072-8.
110. Delile E, Nevière R, Thiébaud P-A, Maupoint J, Mulder P, Coquerel D, et al. Reduced insulin resistance contributes to the beneficial effect of protein tyrosine phosphatase-1B deletion in a mouse model of sepsis. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. 2017;48(3):355-63.
111. Rivas AM, Nugent K. Hyperglycemia, insulin, and insulin resistance in sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021;361(3):297-302.
112. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*. 2018;119(1):105-10.
113. Sharma VK, Singh TG. Chronic stress and diabetes mellitus: interwoven pathologies. *Current diabetes reviews*. 2020;16(6):546-56.
114. Ye H, Adane B, Khan N, Sullivan T, Minhajuddin M, Gasparetto M, et al. Leukemic stem cells evade chemotherapy by metabolic adaptation to an adipose tissue niche. *Cell stem cell*. 2016;19(1):23-37.
115. Benito J, Shi Y, Szymanska B, Carol H, Boehm I, Lu H, et al. Pronounced hypoxia in models of murine and human leukemia: high efficacy of hypoxia-activated prodrug PR-104. *PloS one*. 2011;6(8):e23108.
116. Ye H, Adane B, Khan N, Alexeev E, Nusbacher N, Minhajuddin M, et al. Subversion of systemic glucose metabolism as a mechanism to support the growth of leukemia cells. *Cancer cell*. 2018;34(4):659-73. e6.
117. Rahim, Blum, Eden, Shalet. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clinical endocrinology*. 1999;50(2):163-9.

118. Birkebaek N, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen J. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 1998;30(6):351-6.
119. Chang JHC, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68:e28371.
120. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer investigation*. 2005;23(1):60-75.
121. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(10):894-901.
122. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(4):655-74.
123. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1).
124. Luca DC. Update on lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2021;41(3):405-16.
125. Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig W-D, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
126. Hann I, Richards S, Eden O, Hill F. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia trial XI (MRC UKALLXI). *Leukemia*. 1998;12(8):1249-55.
127. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive

acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(1):28-35.

128. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
129. Inaba H, Pui C-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1096-106.
130. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard-and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6489-98.
131. Hiçsönmez G, Gümrük F, Zamani P, Tuncer M, Yetgin S, Gürgey A, et al. High-dose methylprednisolone for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *European journal of haematology*. 1997;58(1):26-31.
132. Yetgin S, Çetin M, Gurgey A. The dose related effect of steroids on blast reduction rate and event free survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(3):489-95.
133. Uckan D, Yetgin S, Cetin M, Özyürek E, Okur H, Aslan D, et al. The effects of high dose methylprednisolone on apoptosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2003;25(1):35-40.
134. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(4):217-26.
135. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*. 2011;117(2):238-49.

136. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(4):895-9.
137. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
138. Castillo L, Janic D, Jazbec APDJ, Kaiserova E, Konja J, Kovacs G, et al. ALL IC-BFM 2009.
139. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The lancet oncology*. 2013;14(6):e205-e17.
140. Pui C, Relling M, Sandlund J, Downing J, Campana D, Evans W. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of hematology*. 2004;83:S124-6.
141. Yılmaz H, Aytaç S, Kuşkonmaz B, Çetinkaya D, Ünal Ş, Gümrük F. The Outcome of Modified St. Jude Total XV Protocol in Turkish Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Retrospective Analysis. *Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology*.
142. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(26):2730-41.
143. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20168.
144. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry Jr RJ, DeAngulo G, Thomas PJ, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(7):960-3.
145. Tsai M-C, Huang H-H, Chou Y-Y, Cheng C-N, Chen J-S, Lin S-J. Risk factors for hyperglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia among Taiwanese children. *Pediatrics & Neonatology*. 2015;56(5):339-45.

146. Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1):1-7.
147. Wang Y, Zhu Y, Gui Q, Wang X, Zhu Y. Glucagon-induced angiogenesis and tumor growth through the HIF-1-VEGF-dependent pathway in hyperglycemic nude mice. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7173-83.
148. Ma Y-S, Yang I-P, Tsai H-L, Huang C-W, Juo S-HH, Wang J-Y. High glucose modulates antiproliferative effect and cytotoxicity of 5-fluorouracil in human colon cancer cells. *DNA and cell biology*. 2014;33(2):64-72.
149. Buentke E, Nordström A, Lin H, Björklund A, Laane E, Harada M, et al. Glucocorticoid-induced cell death is mediated through reduced glucose metabolism in lymphoid leukemia cells. *Blood Cancer Journal*. 2011;1(7):e31-e.
150. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351(2):201-11.
151. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009;23(2):245-50.
152. McCormick MC, Sharp E, Kalpatthi R, Zullo J, Gurtunca N, Zhang J, et al. Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. *Pediatric blood & cancer*. 2020;67(9):e28475.
153. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(8):2101-28.
154. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. 2022;23(7):835-56.

155. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1277-96.
156. Saigi I, Perez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. *Revista Clinica Espanola*. 2010;210(8):397-403.
157. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(3):174-88.
158. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocrine Practice*. 2011;17(2):249-60.
159. Bostrom B, Uppal P, Chu J, Messinger Y, Gandrud L, McEvoy R. Safety and efficacy of metformin for therapy-induced hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013;35(7):504-8.
160. Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2019;19(5):392.
161. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2012;23(4):739.
162. Oberholzer J, Thielke J, Hatipoglu B, Testa G, Sankary H, Benedetti E, editors. Immediate conversion from tacrolimus to cyclosporine in the treatment of posttransplantation diabetes mellitus. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
163. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *The Lancet*. 2009;373(9663):547-56.
164. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(3):351-9.



165. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1208-19.
166. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(2):107-18.
167. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*. 2009;32(6):1119.
168. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2012;40(12):3251-76.
169. Irga N, Mysliwiec M, Osak M, Szmigiero-Kawko M, Adamkiewicz-Drozynska E, Jaworski R. Transient hyperglycaemia—an underestimated problem of paediatric oncohaematology. *Archives of Medical Science*. 2012;8(4):672-7.
170. Roberts A, James J, Dhatariya K, Care JBDSfI, Agarwal N, Brake J, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Medicine*. 2018;35(8):1011-7.
171. King RC, Stansfield WD, Mulligan PK. *A dictionary of genetics*: Oxford University Press; 2006.
172. Mager DE, Lin SX, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(11):1216-27.
173. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640.

174. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*. 1985;28:412-9.
175. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(8):2694-8.
176. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*: John Wiley & Sons; 2013.
177. Pratiwi C, Zulkifly S, Dahlan TF, Hafidzati A, Oktavia N, Mokoagow MI, et al. Hospital related hyperglycemia as a predictor of mortality in non-diabetes patients: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102309.
178. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146(1):30-4.
179. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *The Journal of pediatrics*. 1994;124(4):547-51.
180. Koltin D, Sung L, Naqvi A, Urbach SL. Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prevalence, risk factors and characteristics. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20:2009-15.
181. Caballero AE. Diabetes in the Hispanic or Latino population: genes, environment, culture, and more. *Current diabetes reports*. 2005;5(3):217-25.
182. Van Raalte D, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment. *Neth J Med*. 2014;72(2):62-72.
183. Ruzzin J, Wagman A, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005;48:2119-30.

184. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M, Bruno A, Ozzello A, Masciola P, et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(5):1814-20.
185. M Kershaw N Wright SN, CJ Agwu, J Drew, C, Moudiotis FR, A Timmis, A Soni, E Williams, C Steele, V Smith, G Gupte, S. Bailey, F Hussain,, J Calvert SH, D.Swain, C Buckley. *A Practical Approach to the Management of Steroid, Chemotherapy or Transplant Induced Hyperglycaemia or Diabetes in Children and Young People Under 18 years in the Acute or Inpatient Setting* 2019.
186. YETGIN S, YALCIN SS, OZBEK NI. Clinical value of glycosylated hemoglobin and fructosamine in the long-term glycemic control of children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*. 1998;40(1):52-6.
187. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body mass index predicts insulin resistance in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(1):58-63.
188. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives of internal medicine*. 1994;154(1):97-101.
189. Whitecar Jr JP, Bodey GP, Hill Jr CS, Samaan NA. Effect of L-asparaginase on carbohydrate metabolism. *Metabolism*. 1970;19(8):581-6.
190. Carpentieri U, Balch MT. Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-asparaginase: possible role of insulin receptors. *The Journal of pediatrics*. 1978;93(5):775-8.
191. Khan A, Adachi M, Hill J. Potentiation of diabetogenic effect of L-asparaginase by prednisolone. *Hormone and Metabolic Research*. 1970;2(05):275-6.
192. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(4):215-9.
193. BURGHEEN GA, GIVENS JR, KITABCHI AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;50(1):113-6.

194. Wei J-N, Chuang L-M, Lin C-C, Chiang C-C, Lin R-S, Sung F-C. Childhood diabetes identified in mass urine screening program in Taiwan, 1993–1999. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;59(3):201-6.
195. Candler T, Mahmoud O, Lynn R, Majbar A, Barrett T, Shield J. Continuing rise of type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabetic Medicine*. 2018;35(6):737-44.
196. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino Jr RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama*. 2007;297(24):2716-24.
197. Murphy MJ, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Kirkby J, Mallam KM, et al. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The Programming Hypotheses Revisited—The EarlyBird Study (EarlyBird 6). *Pediatrics*. 2004;113(1):82-6.
198. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2022;23(7):872-902.
199. Carreau A-M, Baillargeon J-P. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15:1-9.
200. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637.
201. Amed S, Dean H, Sellers EA, Panagiotopoulos C, Shah BR, Booth GL, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):291-6.
202. Ersan F, Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN. Hastaneye yatan çocuk hastalarda insülin tedavisi gerektiren sekonder diyabet için risk faktörlerinin belirlenmesi [Bildiri]. 3Ulusal Çocuk ve Ergen Diyabet Sempozyumu, Ankara2023.
203. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(1):73-8.

## 8. EKLER

### EK -1: St Jude Total XV ve ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolleri

#### I.St Jude Total XV Tedavi Protokolü

**Tablo 1.1.** St Jude Total XV Protokolü Risk Sınıflandırması

Düşük risk	Standart risk	Yüksek risk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• B hücreli prekürsör ALL</li> <li>• 1 ile 9.9 yaş</li> <li>• DNA indeksi <math>\geq 1.16</math> ya da ETV6-RUNX1 füzyonu</li> <li>• Tanı lökosit sayısı <math>&lt;50 \times 10^9/L</math></li> <li>• SSS-3 olmaması</li> <li>• Kranial sinir tutulumu olmaması</li> <li>• Testiküler lösemi olmaması</li> <li>• Kötü prognostik genetik belirteç olmaması</li> <li>○ (t(9;22)(BCR-ABL füzyon)</li> <li>○ t(1;19)(E2A-PBX1 füzyon)</li> <li>○ 'Mixed Lineage Leukemia'(MLL) gen düzenlenmeleri</li> <li>○ Hipodiploidi (<math>&lt; 45</math> kromozom)</li> <li>• Erken tedavi yanıtının olması(<math>&lt; \%1</math> blast remisyon indüksiyon tedavisinin 19 ya da 26. gününde) (<math>\leq \%0.01</math> blastın immünolojik ya da moleküler metodlarla aynı günlerde tespiti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T hücreli ALL</li> <li>• Düşük ya da yüksek risk sınıfına girmeyen B hücreli prekürsör ALL</li> <li>• İndüksiyon tedavisi sonunda MRD:1-99 ise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(9;22)(BCR-ABL füzyon)</li> <li>• İndüksiyon tedavisi sonunda MRD <math>\geq 100</math> ya da kemik iliğinde <math>\geq \%1</math> blast olması</li> <li>• <math>\geq \%0.1</math> blastın idame tedavisinin 7. haftasında (reindüksiyon-I'den önce) kemik iliğinde görülmesi</li> <li>• MRD (-) olan vakaların herhangi bir değerlendirmede MRD (+) hale gelmesi</li> <li>• MRD'nin düşük düzeyde persistant devam etmesi</li> </ul>

**Tablo 1.2.** Remisyon-İndüksiyon Tedavisinde Uygulanan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
<sup>a</sup> Metilprednizolon (PO)	10-20 mg/kg/gün	1-28 gün	28
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /hafta	1,8,15,22.gün	4
Daunorubisin (IV)	25 mg/m <sup>2</sup> /hafta	1,8.gün	2
<sup>b</sup> L-Asp (IM)	10000 unite/m <sup>2</sup> /doz (haftada 3 gün)	2,4,6,8,10,12.gün (15,17,19. gün)	6 ile 9 doz
<sup>c</sup> Siklofosfamid (IV)	1000 mg/m <sup>2</sup> /doz	22.gün	1
<sup>d</sup> ARA-C (IV)	75 mg/m <sup>2</sup> /doz	23-26,30-33.günler	8 doz
<sup>e</sup> 6-MP (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /doz	22-35.günler	14

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler

<sup>a</sup> İlk yedi gün 10-20 mg/kg/gün, ikinci yedi gün 5-10 mg/kg/gün ve sonraki 14 gün 1-2 mg/kg/gün dozunda

<sup>b</sup> 15. gün KİA  $\geq$ %1 blast (MRD yada morfolojik olarak) olanlar ek üç doz L-Asp almaktadır.

<sup>c</sup> 22. gün MRD  $\geq$ %0.01 ise siklofosfamid ve 6-MP uygulanmaktadır.

<sup>d</sup> 22. günde febril nötropenisi olan, evre 3-4 mukoziti olan hastalarda ARA-C ve 6-MP tedavisine ara verilir, 34. günden sonra nötropenik ateş ve mukozit olursa geri kalan dozlar verilmeyebilir.

Remisyon indüksiyon tedavisi dört ila altı hafta sürmektedir ve MTX ön tedavisinin başlangıcından dört gün sonra başlanmaktadır. Tüm hastalar tedavinin birinci gününde IT Ara-C, 15. gününde ve indüksiyon tedavisinin sonunda (39-42.gün) yaşa göre değişen dozlarda üçlü IT tedavi (MTX, hidrokortizon, Ara-C) almaktadır.

Hacettepe Üniversitesi St Jude Modifikasyonuna göre remisyon indüksiyon başlangıcından önce opsiyonel olan yüksek doz MTX ve IT Ara-C ön tedavisi verilmez. Remisyon indüksiyonu öncesi yedi gün boyunca yüksek doz MPZ (20 veya 10 mg/kg/gün olarak) verilir.

**Tablo 1.3.** İntratekal Tedavi Dozları

Yaş (ay)	Metotreksat(mg)	Hidrokortizon (mg)	Ara-C(mg)	Volüm(ml)
12-23 ay	8	16	24	8
24-35 ay	10	20	30	10
$\geq$ 36 ay	12	24	36	12

**Tablo 1.4.** Konsolidasyon Tedavisinde Uygulanan İlaçlar ve Dozları

Düşük risk ALL			Standart-Yüksek risk ALL		
İlaç	Veriliş yolu	Veriliş şekli	İlaç	Veriliş yolu	Veriliş şekli
Yüksek doz MTX (2,5g/m <sup>2</sup> ) (Lökoverin ile)	24 saat IV	Her 2 haftada bir 4 doz	Yüksek doz MTX (5g/m <sup>2</sup> ) (Lökoverin ile)	24 saat iv infüzyon	Her 2 haftada bir 4 doz
6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /doz) (1-56.gün)	PO	Her gün	6-MP (50 mg/m <sup>2</sup> /doz) (1-56.gün)	PO	Her gün
IT üçlü	IT	Her 2 haftada bir 4 doz	IT üçlü	IT	Her 2 haftada bir 4 doz

PO: peroral, IV: intravenöz, IT: intratekal

Konsolidasyon tedavisinin başında (indüksiyon tedavisinin 39-42. günlerinde) KİA değerlendirmesi yapılır. Düşük risk olan hastalar MRD %0.01 - %1 ise standart risk; MRD  $\geq$ %1 ise yüksek risk olarak yeniden sınıflandırılır ve kalan 3 doz yüksek doz MTX'i 5 g/m<sup>2</sup> olarak alırlar.

**Tablo 1.5.** İdame Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları (İlk 20 hafta)

İlaç	Düşük risk	Standart/yüksek risk
6-MP (PO)	75 mg/m <sup>2</sup> /gün (1x)	50 mg/m <sup>2</sup> /gün (1x)
MTX (IV/IM)	40 mg/m <sup>2</sup> /hafta (haftanın ilk günü)	-
Deksametazon (PO)	8 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda, haftanın ilk 5 günü)	12 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda, haftanın ilk 5 günü)
<sup>a</sup> Vinkristin (IV)	2 mg/m <sup>2</sup> /hafta (haftanın ilk günü)	2 mg/m <sup>2</sup> /hafta (haftanın ilk günü)
L-Asp (IM)	-	25.000 U/m <sup>2</sup> /hafta (haftanın ilk günü)
<sup>b</sup> Doksorubisin (IV)	-	30 mg/m <sup>2</sup> /hafta (3 haftada bir)

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler

İdame tedavisine son yüksek doz MTX tedavisinden bir hafta sonra başlanır.

Kızlarda 120 hafta, erkeklerde 146 hafta verilmektedir.

**Tablo 1.6.** Düşük Risk Reindüksiyon I ve II Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Dexametazon (PO)	8 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda)	1-8.günler,15-21.günler	45
Vinkristine (IV)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /hafta (max 2 mg)	1,8,15.günler	3
Doksorubisin (IV)	30mg/m <sup>2</sup> /hafta	1 gün	1
L-asp (IM)	10.000 Unite/m <sup>2</sup> /hafta	2,4,6,8,10,12,15,17,19 . günler	9
Üçlü IT	Yaşa göre doz	1.gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, İT: intratekal



**Tablo 1.7.** Standart/Yüksek Risk Reindüksiyon I Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Dexametazon (PO)	8 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda)	1-8.günler,15-21.günler	45
Vinkristine (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /hafta (max 2 mg)	1,8,15.günler	3
Doksorubisin (IV)	30mg/m <sup>2</sup> /hafta	1, 8. günler	2
L-asp (IM)	25.000 Unite/m <sup>2</sup> /hafta	1,8,15.günler	3
Üçlü IT	Yaşa göre doz	1.gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, İT: intratekal

**Tablo 1.8.** Standart/yüksek risk Reindüksiyon II tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Dexametazon (PO)	8 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda)	1-8.günler,15-21.günler	45
Vinkristine (IV)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /hafta (max 2 mg)	1,8,15.günler	3
L-asp (IM)	25.000 Unite/m <sup>2</sup> /hafta	1,8,17.günler	3
Yüksek doz ara-C (IV)	2 g/m <sup>2</sup> /doz (12 saatte bir)	15. ve 16.gün	4
Üçlü IT	Yaşa göre doz	1.gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler , İT: intratekal

Reindüksiyon I (yedinci ila dokuzuncu haftalar) ve II (17-19. haftalar) tedavileri bütün hastalara verilir. Tedaviye başlamadan önce yedinci ve 17. haftalarda KİA ve LP yapılarak üçlü IT tedavi uygulanır. Tam remisyonda olan hastalara reindüksiyon tedavisi verilir. Ancak standart/yüksek riskli hastaların yedinci hafta KİA değerlendirmesinde MRD > %0.1 ise reindüksiyon I'den sonra reintensifikasyon tedavisi uygulanır ve tedavinin sonunda tekrar MRD bakılır.

**Tablo 1.9.** 21-28. Haftalarda Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Verildiği haftalar
<sup>a</sup> 6-MP (PO)	75 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-7. günler	Tüm haftalar
<sup>b</sup> Dexametazon (PO)	8 mg/m <sup>2</sup> /gün (3 dozda)	1-5. günler	24, 28. haftalar
<sup>c</sup> MTX (IV/IM)	40 mg/m <sup>2</sup> /hafta	1.gün	21-23, 25-27. haftalar
Vinkristine (IV)	2 mg/m <sup>2</sup> /hafta (max 2 mg)	1. gün	24, 28. haftalar
<sup>d</sup> Siklofosfamid (IV)	300 mg/m <sup>2</sup> /hafta	1.gün	23, 27. haftalar
<sup>d</sup> Ara-C (IV)	300 mg/m <sup>2</sup> /hafta	1.gün	23,27. haftalar
Üçlü IT	Yaşa göre doz	1.gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, İT: intratekal

<sup>a</sup>Standart/yüksek riskli hastalara sadece 21,22,25,26. haftalarda uygulanır.

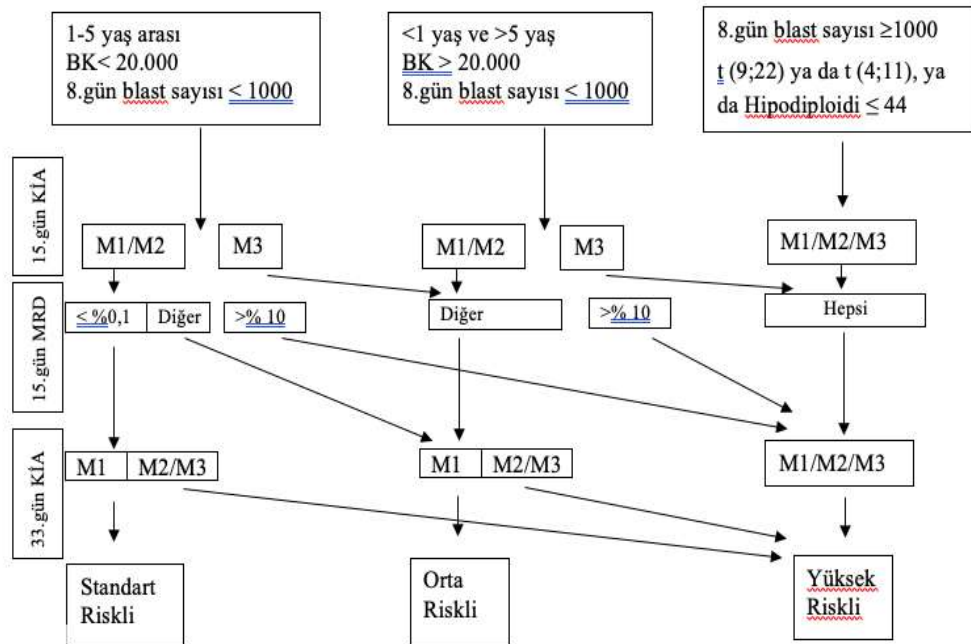
<sup>b</sup>Standart/yüksek riskli hastalara 12 mg/m<sup>2</sup>/gün (3 dozda) uygulanır.

<sup>c</sup>Standart/yüksek riskli hastalara sadece 21,22,25,26. haftalarda uygulanır.

<sup>d</sup>Sadece standart/yüksek riskli hastalara uygulanır.

21-28. haftalarda uygulanan tedavi 20-68 haftalar boyunca toplam 6 defa tekrar edilir. 68. haftadan sonra bütün hastalar günlük 6-MP, haftalık MTX ve 4 haftada bir vinkristin ile deksametazon bolusları şeklinde 100. haftaya kadar devam eder. 100. haftadan sonra tedavi bitimine kadar sadece günlük 6-MP ve haftalık MTX tedavisi uygulanır.

## 2.ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolü



**Şekil 1.** ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolü Risk Sınıflandırması

## 2.1. Remisyon İndüksiyon

**Tablo 2.1.** Protokol 1A Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Prednizolon <sup>1</sup> (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-35 gün	105
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /hafta	8,15,22,29.gün	4
Daunorubisin (IV)	30 mg/m <sup>2</sup> /hafta	8,15,22,29. gün	4
L-Asp (IM)	5000 U/m <sup>2</sup> /doz (haftada 3 gün)	12,15,18,21,24,27,30,33	8
MTX (IT) <sup>2</sup>	Yaşa göre doz	1,12,15,33	4

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, IT: intratekal

**1** Prednizolon tedavisi tümör lizis riski yüksek olanlarda %25'i ile başlanmalı, klinik yanıtı göre günlük %25 artışlarla en geç beşinci günde %100 e çıkılmalıdır.

8-28. günler 60 mg/m<sup>2</sup> verilmeli, sonra üç günlük azaltmalarla her seferinde bir önceki dozun yarısına inilerek 9 günde kesilmelidir.

**2** SSS tutulumu varsa veya travmatik L/P de 18. ve 27. günlerde de verilir. IT uygulamadan sonra 2 saat yatar pozisyonda kalmalıdır.

**Tablo 2.2.** IT MTX Dozları

Yaş	Doz (Mtx)
< 1 yaş	6 mg
≥ 1 ve < 2 yaş	8 mg
≥ 2 ve < 3 yaş	10 mg
≥ 3 yaş	12 mg

**Tablo 2.3.** Protokol 1'A (Standart Riskli B Hücreli ALL Hastaları İçin) Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Prednizolon <sup>1</sup> (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-35 gün	105
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /hafta	8,15,22,29.gün	4
Daunorubisin (IV)	30 mg/m <sup>2</sup> /hafta	8,15. Gün	2
L-Asp (IM)	5000 unite/m <sup>2</sup> /doz (haftada 3 gün)	12,15,18,21,24,27,30,33	8
MTX (IT) <sup>2</sup>	Yaşa göre doz	1,12,15,33	4

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, IT: intratekal

**1** Prednizolon tedavisi tümör lizis riski yüksek olanlarda %25'i ile başlanmalı, klinik yanıtı göre günlük %25 artışlarla en geç beşinci günde %100 e çıkılmalıdır. 8-28. günler 60 mg/m<sup>2</sup>, sonra üç günlük azaltmalarla her seferinde bir önceki dozun yarısına inilerek 9 günde kesilmelidir.

**2** SSS tutulumu varsa veya travmatik L/P de 18. ve 27. günlerde de verilir.

**Tablo 2.4.** Protokol IB (Standart Riskli B hücreli ALL Hastaları İçin) Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Siklofosfamid (MESNA ile) (IV)	1000 mg/m <sup>2</sup> /doz	36-64. gün	29
ARA-C (IV)	75 mg/m <sup>2</sup> /gün	38-41, 45-48, 52-55, 59-62.gün	16
6-MP (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /gün	36-63. gün	28
MTX (IT)	Yaşa göre doz	45, 52, 59	3

PO: peroral, IV: intravenöz, IT: intratekal

**Tablo 2.5.** Protokol IB Augmented (T hücreli ALL) Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Siklofosfamid (MESNA ile) (IV)	1000 mg/m <sup>2</sup> /doz	36-64. gün	29
ARA-C (IV)	75 mg/m <sup>2</sup> /gün	37-40, 43-46, 65-68, 72-75.gün	16
6-MP (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /gün	36-49, 64-77.gün	28
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /doz	50,57,78,85.gün	4
L-aspi (IM)	5000 U/m <sup>2</sup> /gün	50,52,54,57,59,61,78,80,82,85,87,89.gün	12
MTX (IT)	Yaşa göre doz	37,44,51,58. Gün	4

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, IT: intratekal

Ara-C bloklarına başlandıktan sonra ara verilmez, lökosit değerlerine bakılmaz. Blok geciktirilirse 6-MP de kesilmelidir.6-MP kumulatif dozu 28 gün x 60 mg/m<sup>2</sup>'ye tamamlanmalıdır.

## 2.2. Konsolidasyon Tedavi Protokolü

**Tablo 2.6.** Protokol mM (Standart Riskli B ALL Hastaları İçin) Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
6-MP (PO)	25 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-56. gün	56
Yüksek doz MTX (IV)	2 g/m <sup>2</sup>	8, 22, 36, 50.gün	4
MTX (IT)	Yaşa göre doz	8,22,36. gün	3

PO: peroral, IV: intravenöz, IT: intratekal

**Tablo 2.7.** Protokol M (Standart Risk Grubu T ALL ve Orta Risk Grubu B ve T ALL Hastaları İçin) Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
6-MP (PO)	25 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-56. gün	56
Yüksek doz MTX (Lökoverin ile) (IV)	5 g/m <sup>2</sup>	8, 22, 36, 50.gün	4
MTX (IT)	Yaşa göre doz	8,22,36. gün	3

PO: peroral, IV: intravenöz, IT: intratekal

Protokol M Protokol IB bitiminden iki hafta sonra başlar.

**Tablo 2.8.** HR 1 Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Deksametazon (PO)	20 mg/m <sup>2</sup> /doz po, 3x	1-5.gün	15
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> (max:2 mg)	1, 6.gün	2
Yüksek doz ARA-C (IV)	2 gr/m <sup>2</sup>	5.gün	2
Yüksek doz MTX (IV) (Lökoverin ile)	5 gr/m <sup>2</sup>	1.gün	1
Siklofosamid (IV) (MESNA ile)	200 mg/ m <sup>2</sup> iv	2,3,4.gün	5
L-aspirin (IM)	25000 U/m <sup>2</sup> /gün	6.gün	1
İT (MTX,Ara-C, Prednizolon)	Yaşa göre doz <sup>a</sup>	1. gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, İT: intratekal

Yüksek riskli hastalarda Protokol IB den iki hafta sonra HR blokları başlar. Üç adet yüksek risk (HR1, HR2, HR3) bloğu vardır. Her HR bloğunun altıncı gününden iki hafta sonra yeni HR bloğuna başlanır. Her blok iki kez verilir.

**Tablo 2.9.** IT tedavi dozları

Yaş	Mtx (mg)	Ara-C (mg)	Prednizolon (mg)
< 1	6	16	4
> 1 ve < 2	8	20	6
> 2 ve < 3	10	26	8
> 3	12	30	10

**Tablo 2.10.** HR 2 Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Deksametazon (PO)	20 mg/m <sup>2</sup> /doz po, 3x	1-5.gün	15
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> (max:2 mg)	1, 6.gün	2
Daunorubicin (IV)	30 mg/m <sup>2</sup>	5.gün	1
Yüksek doz MTX (IV) (Lököverin ile)	5 gr/m <sup>2</sup>	1.gün	1
İfosfamid (IV) (MESNA ile)	800 mg/ m <sup>2</sup>	2,3,4.gün	5
L-aspirin (IM)	25000 U/m <sup>2</sup> /gün	6.gün	1
İT(Mtx,Ara-C, Prednizolon)	Yaşa göre doz	1,5. gün	2

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, İT: intratekal

1. Birinci döngü HR1 bloğundan sonra kemik iliği remisyonunda değilse KİA yapılmalıdır, hala MRD pozitifliği devam ediyor ise flow MRD gönderilir (B hücreli ALL için geçerli), pozitif olan moleküler marker gönderilir.

2. Başlangıçta SSS tutulumu varsa beşinci gün IT tedavi uygulanmalıdır.

**Tablo 2.11.** HR 3 Bloğu Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Deksametazon (PO)	20 mg/m <sup>2</sup> /doz, 3x	1-5.gün	15
Yüksek doz ARA-C (IV)	2 mg/m <sup>2</sup>	1-2.gün	4
Etoposid (IV)	100 mg/m <sup>2</sup> /gün	3-5.gün	5
L-asp (IM)	25000 U/m <sup>2</sup> /gün	6.gün	1
IT (Mtx, Ara-C, Prednizolon)	Yaşa göre doz	1. gün	1

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, IT: intratekal

### 2.3. İdame Tedavisi

**Tablo 2.12.** Protokol II Faz 1 Bloğu (Reindüksiyon) Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Deksametazon <sup>a</sup> (PO)	10 mg/m <sup>2</sup> /gün	1-33.gün	33
Vinkristin (IV)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /doz	8,15,22,29.gün	4
Doksorubisin (IV)	30 mg/ m <sup>2</sup> /gün	8,15,22,29.gün	4
L-asp (IM)	10000 U/m <sup>2</sup> /gün	8,11,15,18. gün	4
MTX (IT)	Yaşa göre doz	1,18. gün	2

PO: peroral, IV: intravenöz, IM: intramuskuler, IT: intratekal

a Deksametazon: 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, üç doza bölünerek, 1-21. günler arasında tam doz, 22. günden itibaren azaltılarak kesilir.

Protokol M'den iki hafta sonra veya 2.HR3 bloğu bitiminden üç hafta sonra başlanmalıdır.

**Tablo 2.13.** Protokol II Faz 2 Bloğu (Reindüksiyon) Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj	Verildiği günler	Doz sayısı
Siklofosfamid (MESNA ile) (IV)	1000 mg/m <sup>2</sup> /doz	36. gün	1
ARA-C (IV)	75 mg/m <sup>2</sup> /gün	38-41.gün, 45-48.gün	8
6-Tiyoguanin (PO)	60 mg/m <sup>2</sup> /gün	36-49.gün	14
MTX (IT)	Yaşa göre doz	38,45. Gün	2

PO: peroral, IV: intravenöz, IT: intratekal

**Tablo 2.14.** İdame Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Dozaj
6- MP (PO)	50 mg/m <sup>2</sup> PO / Her gün
MTX (PO)	20 mg/m <sup>2</sup> / Haftada 1
IT MTX <sup>a</sup>	Yaşa göre doz / 4 haftada 1

PO: peroral, İT: intratekal

a B hücreli ALL standart risk veya orta riskli hastalar dört kez, Steroide kötü yanıtı yüksek riskli B hücreli ALL hastaları ve beyaz küresi  $100.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında olan T hücreli ALL hastaları altı kez alır. Diğer hastalar IT MTX almaz.

Protokol 2'nin tamamlanmasından iki hafta sonra başlanır. İndüksiyonun başlangıcından idame tedavisinin sonuna kadar olan toplam tedavi süresi 104 haftadır.

### **Kraniyal Radyoterapi (KRT)**

Beyaz küre sayısı 100.000'in üzerinde olan T hücreli ALL hastaları, yüksek risk grubundaki (Steroide kötü yanıtı B hücreli ALL hastaları hariç) hastalar ve SSS tutulumu SSS 1 veya SSS 2 olan orta riskli hastalar reindüksiyon tedavisini takiben profilaktik KRT alır. Tüm SSS tutulumu olan (SSS 3) hastalar reindüksiyon tedavisini takiben terapötik KRT alır.