

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Tedavi Sırasında Gelişen Akut Endokrin ve Metabolik Komplikasyonların Retrospektif Değerlendirilmesi

Acute Endocrine and Metabolic Complications During Treatment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Retrospective Study

Melike Sezgin Evim* (0000-0002-4792-269X), Zeynep Tobcu** (0000-0003-1714-6017), Salih Güler* (0000-0002-2398-0959), Yasemin Denkboy Öngen*** (0000-0002-5657-4260), Adalet Meral Güneş* (0000-0002-0686-7129)

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Akut lösemiler, çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olup, akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık alt tipidir. Bu çalışmada yeni tanı almış ALL hastalarının tedavileri sırasında gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonların sıklığı ve risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007-Aralık 2017 tarihleri arasında, yaşı 1 ile 18 yıl arası olan, yeni ALL tanısı almış 293 hastada gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonlar incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, risk grupları, lösemi alt tipleri ve endokrin komplikasyonların geliştiği dönemdeki kemoterapi fazları not edildi.

Bulgular: Toplamda 250 hasta B-ALL, 43 hasta T-ALL tanısı ile izlendi ve çalışmaya alınan hastaların %64'ü (n=188) erkek ve %36'sı kadındır. Hastaların %36,4'ü yüksek riskli olup 10 hasta risk grubu belirlenmeden kaybedildi. İki yıl süren tedavi boyunca en az bir endokrin komplikasyon gelişen hastaların oranını %83 olarak saptadık. Tanı anında 10 yaşından büyük olan hastalarda hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz daha fazla gözlemlendi. Cinsiyetler arasında fark sadece D vitamininde saptandı ve kızlarda daha düşüktü. Regresyon analizinde sadece hastaların yüksek riskli olması endokrin komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı bulundu.

Sonuç: Günümüzde kullanılan kemoterapötikler, sağkalımı süresini uzatmış olsa da komplikasyon görülme sıklığında artışa sebep olmuştur. Risk faktörlerini önceden belirleyerek bu komplikasyonların azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Abstract

Introduction: Acute leukemias are the most common malignancy of childhood, and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common subtype. In this study; we aimed to assess acute endocrine and metabolic complications which occurs during treatment. Newly diagnosed ALL patients were included in the study.

Materials and Methods: The endocrine and metabolic complication of 293 patients aged 1-18 years old who were newly diagnosed ALL between January 2007 and December 2017 in Uludağ University Faculty, Department of Pediatric Hematology were analyzed. Patients' age, gender, risk groups, leukemia subtypes, and chemotherapy phases at the time of endocrine complications were noted.

Anahtar kelimeler

Pediatric ALL, endokrin komplikasyon, kemoterapi

Keywords

Pediatric ALL, endocrine complication, chemotherapy

Geliş Tarihi/Received : 13.06.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 19.07.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.76258

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Melike Sezgin Evim, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 06 04

E-posta: melikevim@yahoo.com

Results: In total, 250 patients were follow-up with B-ALL and 43 patients with T-ALL. 64% (n=188) of patients were male and 36% (n=105) were female. In our study, 36.4% of patients were in the high risk group but ten of the patients died before the risk group could be determined. During the two-year treatment, We found that 83% of the patients developed at least one endocrine complication. Hyperglycemia, osteoporosis and avascular necrosis were observed more frequently in patients older than 10 years at the time of diagnosis. The difference between the sexes was found only in vitamin D and was lower in girls. In regression analysis, only to be high risk group were found to be effective for the development of endocrine complications.

Conclusion: Although the chemotherapeutics used today have prolonged the survival time, they have caused an increase in the incidence of complications. We think that these complications can be reduced by determining the risk factors in advance.

Giriş

Akut lösemiler, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malignitedir (1). Akut lösemiler arasında da akut lenfoblastik lösemi (ALL), yaklaşık %70-80 oranla çocuklarda en sık görülen lösemi alt tipidir (2,3). Çocuk çağı lösemilerinin etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (4-6). ALL tanısı; fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelenmesi, kemik iliği ve beyin omurilik sıvısının sitolojik olarak incelenmesi ile konulmaktadır (7).

Bugün çoklu kemoterapi protokolleriyle hastaların %80'inden fazlasında kür sağlanabilmektedir (8,9). ALL'li hastalarda günümüzde izlenen sağkalım oranlarındaki bu artış, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbidite risklerini de beraberinde getirmiştir (10). Hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı, erken veya geç dönem komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Enfeksiyonlar, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, pıhtılaşma bozuklukları, kanama, hiperkalsemi, tümör lizis sendromu, tiflit, hipertansiyon, pankreatit, endokrinolojik ve metabolik sorunlar, nöropati, avasküler nekroz, alerjik reaksiyonlar, mukozit önde gelen erken dönem yan etkiler arasındadır (11). Kardiyomiyopati, lökoensefalopati, infertilite, böbrek fonksiyon bozuklukları, iştme kaybı, obezite ise diğer bazı geç dönem komplikasyonlardandır (12).

Literatürde çok sayıda çocukluk çağı lösemisinin geç dönem tedavi komplikasyonlarını inceleyen çalışma vardır (13,14). Akut dönem tedavi komplikasyonlarını inceleyen çalışmalar belli komplikasyonlar için tek tek çalışılmış olup bütüncül bakışla yapılan çalışmalar oldukça azdır. Çalışmamızda tedavi sırasında gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonları bütünüyle değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007- Aralık 2017 tarihleri arasında yeni ALL tanısı alan 293 hastanın tıbbi verileri geriye dönük incelendi. Down sendromu olan, infant lösemi tanısı olan hastalar, tedavisi devam ederken refrakter ALL tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi sırasında nüks gelişen hastaların nüksün geliştiği tarihten itibaren, kemik iliği nakli (KİT) olan hastaların ise KİT'in yapıldığı tarihten itibaren gelişen komplikasyonları, tedavi protokollerinin değişmiş olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Tanı anında tümör lizis nedeni gelişen metabolik komplikasyonlar çalışma dışı bırakıldı. ALL tanısı almadan önce endokrinolojik bir hastalık tanısı alan olgular, ilgili parametre için çalışma dışı bırakıldı. ALL tedavisi iki yılı bulan, indüksiyon (Protokol I-A), erken intensifikasyon (Protokol I-B), konsolidasyon (Protokol-M ya da yüksek risk blokları), reindüksiyon (Protokol II) ve idame fazı olmak üzere beş fazdan oluşur. Üniversitemizde BFM bazlı kemoterapi protokolleri (ALL-BFM 2002, ALLIC-BFM 2009) kullanılmakta olup, risk gruplaması ve kemoterapi standarttır (8,9). Standart risk ve orta risk protokolleri arasındaki fark; indüksiyonda standart riske 2 doz daunorubicine verilirken, orta riske 4 doz daunorubicine verilmesi ve Protokol M'de B-ALL'de metotreksatın 5 gr ya da 2 gr randomize edilmesi olup, biz standart risk grubundaki hastalarımızda bu randomizasyonlar yapılmadı, her iki gruba da aynı tedavi protokolü uygulandı.

Gelişen endokrin yan etkilerden hiperglisemi ve hipoglisemi, Common Term Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 4'e göre; hipokalsemi, hiperkalsemi ve total kolesterol, CTCAE versiyon 5'e göre sınıflandırılmış ve sadece evre 3 ve evre 4 komplikasyonlar çalışmaya alındı (15) (Tablo 1). D vitamini için belirlediği değerler referans alınmış,

Tablo 1. Kan şekeri, kan kalsiyumu ve total kolesterol değerlerinin CTCAE'ye göre evrelemesi (15)

	Evre 3	Evre 4
Hipoglisemi	40-30 mg/dL	<30 mg/dL
Hiperглиsemi	250-500 mg/dL	>500 mg/dL
Hipokalsemi	7,0-6,0 mg/dL	<6,0 mg/dL
Hiperkalsemi	12,5-13,5 mg/dL	>12,5 mg/dL
Total kolesterol	400-500 mg/dL	>500 mg/dL

25-OH-D vitamini düzeyi <20 ng/mL olanlara düşük, >20 ng/mL olan değerler normal olarak kabul edildi (16). Hiperparatiroidi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalının sınırı olan 65 pg/mL'nin üstündeki değerler yüksek olarak kabul edildi. Kemik mineral dansitesi ölçümünde dual energy X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile bakılan Z skoru ≤ -2 ise osteoporoz var olarak değerlendirildi. Avasküler nekroz tanısı klinik bulgular ve radyolojik değerlendirmelerde uyumlu bulgu saptanması ile kondu. Tiroid fonksiyon testlerinden yaşa göre sT4 normal, TSH yüksek olan hastalar subklinik hipotiroidi; sT4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği olan hastalar primer hipotiroidi; sT4 düşüklüğü ile beraber TSH düşüklüğü de olan hastalar sekonder ya da tersiyer hipotiroidi kabul edildi. Trigliserid için 2021 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin Kılavuzundaki referans değerler kullanıldı. Buna göre <150 mg/dL normal, 150-499 mg/dL hafif yüksek, 500-1000 mg/dL arası orta yüksek, >1000 mg/dL şiddetli yüksek olarak sınıflandırıldı (17). Olcay Neyzi persentil cetvellerine göre en az bir kez >97 p üzerinde kilosunun olması obezite varlığı olarak kabul edildi (18).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.02.2019 tarih ve 2019-4/24 nolu kararı ile onay alınarak çalışmaya alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

SPSS versiyon 23.0 kullanılarak yapıldı. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi iki alt grup arasından kaynaklandığını tespit etmek için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ikili

karşılaştırmalar yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak erken komplikasyon gelişimini öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Kriterlere uyan 293 hastanın tıbbi verileri geriye dönük incelendi. Hastaların 105'i (%36) kız, 188'i (%64) erkekti. Tanı aldığındaki ortalama yaşları $83 \pm 57,4$ ay idi. Hastaların %16,7'sinde (n=49/293) hiçbir komplikasyon görülmezken, 85 hastada hiperглиsemi, 86 hastada parathormon yüksekliği, 31 hastada kalsiyum düşüklüğü, 20 hastada D vitamini düşüklüğü, 11 hastada hipoglisemi saptandı. Hastalarda gelişen endokrin komplikasyonlar arasında cinsiyet bakımından sadece D vitamini düşüklüğü açısından fark saptandı. Kız cinsiyetteki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,001$) (Tablo 2). B-ALL tanısı alan hastaların %61'i, T-ALL tanısı alan hastaların ise %81,4'ü erkekti ve B-ALL tanısı alan hastaların %82,7'si ile T-ALL tanısı alan hastaların %60,5'inin tanı yaşları 10'dan küçüktü. Cinsiyet ve tanı alma yaşları açısından olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$, $p=0,001$). B-ALL ve T-ALL olarak iki grupta hastalar incelendiğinde, sadece hiperглиsemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi T-ALL hastalarında sık görülürken, diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların tanı anındaki yaşları ≥ 10 yaş ve <10 yaş olmak üzere iki grupta incelendi. Hastalarda gelişen endokrin komplikasyonlar değerlendirildiğinde hiperглиsemi, osteoporoz ve avasküler nekroz gelişen grubun ≥ 10 yaş olan yaş grubunda fazla olduğu saptandı. Diğer parametrelerde yaş grupları arasında fark görülmedi (Tablo 3).

Risk grubu açısından analizler; standart ve orta risk grubu bir grup, yüksek risk grubu ise diğer bir grup kabul edilerek yapıldı. Hiperглиsemi ve hipokalsemi varlığı açısından risk grupları arasında fark bulunurken, diğer parametrelerde fark saptanmadı. T-ALL olan hastalarda yüksek risk görülme oranı daha yüksek bulundu ($p=0,005$) (Tablo 3).

Hiperглиsemi gelişen hastaların sadece üçünde, kısa süreli olarak insülin tedavisi gerekmiş olup, diğer hastalarda dekstroz içermeyen mainerin kullanılması,

diyet uygulaması yapıldı. Hipertrigliseridemi için sadece iki hastada insülin tamponize mai, diyet ve orta zincirli yağ asitleri ile tedavi gerekirken, diğer hastalar ise sadece yağdan fakir diyet ile tedavi edildi. Avasküler nekroz için iki hastaya tek taraflı kalça replasmanı yapıldı.

Logistik regresyon analiz sonucuna göre tanı yaşı, cinsiyet ve lösemnin tipi ile endokrin komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yüksek riskli olmak, endokrin komplikasyon gelişim riski açısından anlamlı bulundu (Tablo 4). Tablo 5’de gelişen komplikasyonların hangi kemoterapi fazında geliştiği sayıları ile birlikte gösterildi. Komplikasyonların en sık görüldüğü dönemler indüksiyon ve yüksek risk blokları idi.

Tartışma

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda günümüzde izlenen sağkalım oranlarında belirgin artış görülmektedir (19). Hunger ve ark.’nın (20) yaptığı bir çalışmada sağkalım %90,4 olarak bildirilirken, Güneş ve ark.’nın (21) Türkiye’den iki merkezden 343 hasta ile yaptığı, çalışmada ise sağkalım oranı %85 olarak bildirilmiştir. Sağkalım oranlarında izlenen artış, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbidite risklerini de beraberinde getirmiştir.

ALL tedavisinde görülen endokrin ve metabolik komplikasyonlar tedavi sırasında, tedavinin hemen sonrasında ve uzun dönemde izlemlerde görülebilmektedir (22). Biz çalışmada tedavi sırasında görülen akut komplikasyonları değerlendirdik ve 293 hastanın 244’ünde en az bir endokrin ve/veya

Tablo 2. Cinsiyetin ve lösemi tipinin endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	Kız n (%)	Erkek n (%)	p	B-ALL n (%)	T-ALL n (%)	p
Hiperglisemi						
Var	35 (33,7)	50 (26,6)	0,204	65 (26,2)	20 (46,5)	0,007
Yok	69 (66,3)	138 (73,4)	-	184 (73,8)	23 (53,5)	-
Hipokalsemi						
Var	8 (7,6)	23 (12,2)	0,218	18 (7,2)	13 (30,2)	≤0,001
Yok	97 (92,4)	165 (87,8)	-	232(92,8)	30 (69,8)	-
D vitamini düşüklüğü						
Var	14 (16,1)	6 (3,6)	≤0,001	18 (8,0)	2 (6,7)	1,0
Yok	73 (83,9)	162 (96,4)	-	207 (92,0)	28 (93,3)	-
Hiperparatiroidi						
Var	35 (42,7)	51 (32,9)	0,307	75 (35,5)	11 (44,0)	0,021
Yok	47 (57,3)	104 (67,1)	-	137 (64,5)	14 (56,0)	-
Tiroid patolojisi						
Var	13 (14,3)	23 (14,1)	0,969	34 (15,5)	2 (6,1)	0,188
Yok	78 (85,7)	140 (85,9)	-	187 (84,5)	31 (93,9)	-
Osteoporoz						
Var	21 (30,9)	27 (25,0)	0,394	43 (27,6)	5 (26,3)	0,908
Yok	47 (69,1)	81 (75,0)	-	114 (72,4)	14 (73,7)	-
Avasküler nekroz						
Var	4 (3,8)	3 (1,6)	0,294	5 (2,2)	2 (4,7)	0,295
Yok	101 (96,2)	185 (98,4)	-	245 (97,8)	41 (95,3)	-
Obezite						
Var	10 (9,5)	24 (12,8)	0,406	29 (11,6)	5 (11,6)	0,997
Yok	95 (90,5)	164 (87,2)	-	221 (88,4)	38 (88,4)	-
ALL: Akut lenfoblastik lösemi						

metabolik komplikasyon geliştiğini saptadık. Gelişen komplikasyonların başında hiperglisemi (n=85) ve hiperparatiroidi (n=86) yer almaktadır. Literatürde

endokrin komplikasyon sıklığı ile ilgili yeterli veri olmayıp, Öztürk'ün (23), 110 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; ALL tedavisi sırasında 23 endokrin

Tablo 3. Hastaların tanı anındaki yaşlarının 10 yaş altı ve üstü olmasının ve risk grubunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	≥10 yaş n (%)	<10 yaş n (%)	P	Yüksek risk n (%)	Standart/orta risk n (%)	P
Cinsiyet						
Kız	16 (26,7)	89 (38,2)	0,097	39 (36,8)	62 (35,2)	0,931
Erkek	44 (73,3)	144 (61,8)	-	68 (63,2)	114 (34,8)	-
Risk grubu						
Yüksek risk	24 (39)	83 (35,6)	0,220	-	-	-
Standart/orta risk	32 (54,2)	144 (61,8)	-	-	-	-
Belirlenmemiş	4 (6,8)	6 (2,6)	-	-	-	-
Flow						
B-ALL	43 (71,7)	207 (88,8)	0,001	84 (78,1)	160 (90,9)	0,005
T-ALL	17 (28,3)	26 (11,2)	-	23 (21,9)	16 (9,1)	-
Hiperglisemi						
Var	30 (50,0)	55 (23,7)	≤0,001	49 (45,7)	33 (18,8)	≤0,001
Yok	30 (50,0)	177 (76,3)	-	58 (54,3)	143 (81,3)	-
Hipokalsemi						
Var	8 (13,3)	23 (9,9)	0,480	19 (17,9)	11 (6,3)	0,002
Yok	52 (86,7)	210 (90,1)	-	88 (82,1)	165 (93,8)	-
D vitamini düşüklüğü						
Var	4 (8,3)	16 (7,7)	1,0	10 (12,5)	10 (5,7)	0,061
Yok	44 (91,7)	191 (92,3)	-	71 (87,5)	165 (94,3)	-
Hiperparatiroidi						
Var	15 (36,6)	71 (36,2)	0,836	26 (35,2)	61 (36,7)	0,882
Yok	26 (63,4)	125 (63,8)	-	46 (64,8)	105 (94,3)	-
Tiroid patolojisi						
Var	4 (8,3)	32 (15,5)	0,198	12 (14,3)	24 (14,2)	0,986
Yok	44 (91,7)	174 (84,5)	-	73 (84,7)	146 (85,8)	-
Osteoporoz						
Var	14 (48,3)	34 (23,1)	0,005	8 (17,8)	40 (30,5)	0,097
Yok	15 (51,7)	113 (76,9)	-	38 (82,2)	91 (69,5)	-
Avasküler nekroz						
Var	6 (10,0)	1 (0,4)	≤0,001	2 (1,9)	5 (2,8)	0,715
Yok	54 (90,0)	232 (99,6)	-	105 (98,1)	171 (97,2)	-
Obezite						
Var	6 (10,0)	28 (12,0)	0,664	15 (14,2)	19 (10,8)	0,402
Yok	54 (90,0)	205 (88,0)	-	92 (85,8)	157 (89,2)	-
ALL: Akut lenfoblastik lösemi						

komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Zawitkowska ve ark.'nın (24) ALL'li 1872 hasta ile yaptığı bir başka çalışmada ise en sık görülen komplikasyonun enfeksiyonlar olduğu, son sırada ise %1,5'ten az bir oran ile avasküler nekroz görüldüğü belirtilmiştir. Karbuş ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada endokrin komplikasyonlardan da en sık %23 oran ile hiperglisemi saptanmıştır. Aynı çalışmada dislipidemi ve osteoporoz saptanan diğer endokrin komplikasyonlardandır ancak yüzde konusunda bilgi verilmemiştir. Öztürk'ün (26) çalışmasında ise metabolik ve endokrin komplikasyon oranı %15,2 olarak bildirilmiştir. Literatürde daha çok akut lösemi tedavisinin geç komplikasyonları değerlendirilmiş olup, tedavi sırasında gelişen akut endokrin komplikasyonlarla ilgili veri oldukça azdır. Belli endokrin komplikasyonlar tek tek çalışılmış olması nedeniyle literatürdeki endokrin komplikasyon oranı bizim çalışmamıza göre daha düşüktür.

Tablo 4. Endokrin komplikasyon gelişmesi ile tanı yaşı, cinsiyet, flow ve risk grubunun logistik regresyon analizi		
	OR (%95 GA)	P
Tanı yaşı		
≥10 yaş	1	0,364
<10 yaş	0,658 (0,267-1,624)	-
Cinsiyet		
Kız	1	-
Erkek	0,637 (0,310-1,309)	0,220
Flow		
B-ALL	1	-
T-ALL	1,207 (0,408-3,573)	0,734
Risk grubu		
Yüksek risk	1	0,021
Orta/standart risk	2,385 (1,140-4,988)	-
GA: Güven aralığı		

Literatürde çocukluk çağı ALL hastalarında erkek cinsiyet hakimiyeti olup (27), bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen hastaların %64'ü erkek idi. Çalışmamızda cinsiyet bakımından karşılaştırma yapıldığında; sadece D vitamini kızlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($p \leq 0,001$). Bayram'ın (28) yaptığı çalışmada D vitamini yetersizliği/eksikliği dahil olmak üzere endokrin komplikasyon gelişmesi ve cinsiyet arasında fark saptanmamıştır. Bhattacharya ve ark.'nın (29) çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde kızlarda D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur.

En sık görülen komplikasyon hiperglisemi olmakla birlikte çalışmamızda 11 hastada hipoglisemi saptanmış olup bu hastaların 8'i erken intensifikasyon ve idame fazında idi. Hipoglisemi gelişen hastalarda bu etkinin 6-merkaptopurin kullanımına bağlı olduğu ve bu ilacın glukoneogenezi bozabildiği bildirilmiştir (30,31). Özellikle küçük çocuklarda bu etki daha sık görüldüğü için hipoglisemi bulguları için uyanık olunması ve ailenin eğitilmesi gereklidir.

Çalışmamızda toplam 250 (%85,3) hasta B-ALL, 43 (%14,7) hasta T-ALL tanısı ile izlendi. Literatürde de B-ALL, T-ALL'ye göre daha fazla gözlenmektedir (6,32). Hasta grubumuzda T-ALL tanılı hastalarda, B-ALL tanılı hastalara göre hiperglisemi, hipokalsemi ve hiperparatiroidiyi daha fazla saptadık ($p=0,007$, $p \leq 0,001$, $p=0,021$). Diğer parametreler için anlamlı fark saptanmadı. Literatürde T ve B-ALL hastalarının akut endokrin komplikasyonlarının arasındaki farkı araştıran bir yayına rastlanılmadı. Çalışmamızda T-ALL grubundaki hastaların B-ALL olan hastalara göre, daha sık yüksek risk grubunda olması ve 10 yaşın üzerinde olması endokrin komplikasyonların daha sık görülmesini açıklayabilir.

Tablo 5. Kemoterapi protokolleri sırasında gelişen komplikasyon sayıları						
Komplikasyon	Protokol 1a n=293	Protokol 1b n=283	Protokol-M n=176	HR blokları n=107	Protokol-2 n=250	İdame n=237
Hiperglisemi	36	7	7	38	14	10
Hipoglisemi	3	3	0	0	0	5
Hipokalsemi	9	6	3	13	1	2
D vitamini düşüklüğü	3	1	0	3	4	9
Hiperparatiroidi	1	0	0	0	36	49
Hipertrigliseridemi	19	5	4	8	30	14
Tiroid patolojisi	5	2	0	0	22	7

Bayram'ın (28) yaptığı çalışmada endokrin komplikasyon gelişmesi ve yaş arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde tanı yaşı 10 yaşından büyük olan hastalarda hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz daha fazla gözlenmiş olup ($p \leq 0,001$, $p = 0,005$, $p \leq 0,001$), çoklu regresyon analizi ile değerlendirme yapıldığında yaş, endokrin komplikasyon gelişmesi için risk faktörü olarak bulunmadı. Diğer çalışmalarda da bizim bulgularımıza benzer olarak 10 yaş üstündeki çocuklarda hiperglisemi gelişiminin daha sık olduğu bulunmuştur (33,34). Mattano ve ark.'nın (35) yaptığı çalışmada avasküler nekroz bizim çalışmamızda olduğu gibi 10 yaş üzerinde sık görülürken bizim çalışmamızdan farklı olarak kız cinsiyet hakimiyeti bildirilmiştir.

Risk sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastalarda, hiperglisemi ve hipokalsemi daha fazla saptandı ($p \leq 0,001$, $p = 0,002$). Çalışmamızda regresyon analizinde sadece yüksek riskli olmanın endokrin komplikasyon gelişiminde etkili olduğu bulundu. Yüksek risk bloklarındaki hastaların yaşlarının daha büyük olması, yüksek risk bloklarında yüksek doz deksametazon kullanılması ve ek doz L-asparaginaz almaları etkilidir (36).

Sonuç

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı birçok komplikasyona rastlanmaktadır. Endokrin komplikasyonlar da ALL tedavisinin sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır. Düzenli ve yakından izlenen hastalarda bu komplikasyonlar erken tanındığında etkin olarak tedavi edilerek azaltılabilmektedir. Tedavinin farklı dönemlerinde gelişebilecek olası komplikasyonlara karşı hazırlıklı olmak, ilgili semptomları erken tanımak ve erken müdahale etmek tedavi sürekliliği açısından önem arz etmektedir. Bu çalışma ALL tedavisi almakta olan hastalarda gelişebilecek endokrin komplikasyonlara ışık tutmayı amaçlamaktadır. Benzeri çalışmaların yapılması, ALL tedavisinde karşılaşılabilecek sorunların erken tanınması, tedavilerin sorunsuz devam edebilmesi ve hastaların tedavi sonrası dönemde ek problemler ile karşılaşmalarını için literatüre katkı sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.02.2019 tarih

ve 2019-4/24 nolu kararı ile onay alınarak çalışmaya alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığı bildirmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıkları bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Yöntem A, Bayram İ. Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Archives Medical Review Journal 2018;27:485-99.
2. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2437-44.
3. Kutluk T, Yesilipek MA. Turkish National pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). Pediatric Blood Cancer 2009;53:851.
4. Serin T, Serin M, Erdem E, Yıldırım Y. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Risk Faktörleri. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2007;9:26-31.
5. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. Cancer 2015;121:1040-7.
6. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:655-74.
7. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan (eds). Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th Edition. Elsevier Inc; 2015. p.1527-54.
8. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008;22:1030-43.
9. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000;95:3310-22.
10. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Pediatrics 2008;121:e387-96.
11. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). Childhood leukemias. 3rd edition. New York: Cambridge University Press; 2013. p.660-700.
12. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:1065-82.
13. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 2006;355:1572-82.
14. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. Eur J Endocrinol 2013;168:465-72.

15. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. (cited 05.05.2021) Available from: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
16. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Kılavuzlar. Available from: URL: <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>
18. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bunak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
19. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-84.
20. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663-9.
21. Güneş AM, Oren H, Baytan B, Bengoa SY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol* 2014;93:1677-84.
22. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002;16:225-43.
23. Öztürk P. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Karşılaşılan Tıbbi Sorunlar (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2016.
24. Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha-Prazmo A, Drabko K, Płonowski M, Bulsa J, et al. Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *In Vivo* 2019;33:133-9.
25. Karbuş A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017;1:19-26.
26. Öztürk AP, Koç B, Zülfiyar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:e39-47.
27. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2011;17:518-66.
28. Bayram C. Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Tedavi Sonrası Ortaya Çıkan Kardiyak Ve Endokrin Geç Komplikasyonların Değerlendirilmesi. (Yandal Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2014.
29. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer* 2020;72:1321-5.
30. Halonen P, Salo MK, Makiperna A. Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2001;138:428-31.
31. Ziino O, Russo D, Orlando MA, Benigno V, Locatelli F, Arico M. Symptomatic hypoglycemia in children receiving oral pyrimidine analogues for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:32-4 .
32. Çalışkan S. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavinin Kemik Mineral Metabolizmasına Etkileri. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2018.
33. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving sc l-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
34. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry RJ Jr, DeAngulo G, Thomas PJ, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-3.
35. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-72.
36. 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 Pac J Cancer Prev* 2019;20:2619-24.