

Faktor Risiko dan Luaran Klinis Hiperglikemia pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut Selama Fase Induksi Kemoterapi: Tinjauan Naratif

Hisyam Hartaman Putra^{1*}, Mishbakhul Luthfi², Naravitto Ad-Dimasyqi³, Tasya Delfina Andreza⁴, Rahmadina Djumain⁵

^{1,2,3,4,5}Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia
E-mail: 24712135@students.uii.ac.id^{1*}

Article Info	Abstract
<p>Article History Received: 2025-12-14 Revised: 2026-02-17 Published: 2026-03-14</p> <p>Keywords: acute lymphoblastic leukemia; asparaginase; corticosteroids; hyperglycemia</p>	<p><i>Hyperglycemia is a common metabolic complication during the induction phase of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), primarily related to the diabetogenic effects of corticosteroids and asparaginase. Understanding its determinants is important for early detection, prevention of complications, and optimization of treatment outcomes. This narrative review summarizes evidence from clinical trials and observational studies involving pediatric patients (0–18 years) with ALL during the induction phase. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, Ovid, Wiley, and Google Scholar using keywords related to ALL, induction therapy, hyperglycemia, and risk factors. Full-text articles reporting the incidence or determinants of hyperglycemia were included. Nine studies met the inclusion criteria, with reported hyperglycemia prevalence ranging from 7% to 52%. The most prominent risk factor was age >10 years, particularly during puberty due to physiological insulin resistance. Additional contributing factors included overweight or obesity, family history of diabetes mellitus, and Down syndrome. Treatment-related factors, especially corticosteroids and native L-asparaginase, were also associated with increased risk. Hyperglycemia was linked to higher infection rates and poorer treatment outcomes. Early identification of high-risk patients and closer glucose monitoring are essential to improve clinical outcomes.</i></p>
Artikel Info	Abstrak
<p>Sejarah Artikel Diterima: 2025-12-14 Direvisi: 2026-02-17 Dipublikasi: 2026-03-14</p> <p>Kata kunci: asparaginase; hiperglikemia; kortikosteroid; leukemia limfoblastik akut</p>	<p>Hiperglikemia merupakan komplikasi metabolik yang sering terjadi selama fase induksi kemoterapi pada anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), yang terutama berkaitan dengan efek diabetogenik kortikosteroid dan asparaginase. Pemahaman mengenai faktor-faktor yang memengaruhinya penting untuk deteksi dini, pencegahan komplikasi, dan optimalisasi luaran terapi. Tinjauan ini merupakan <i>narrative review</i> yang merangkum bukti dari uji klinis dan studi observasional pada pasien anak (0–18 tahun) dengan LLA selama fase induksi. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, Scopus, Ovid, Wiley, dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait LLA, terapi induksi, hiperglikemia, dan faktor risiko. Artikel <i>full-text</i> yang melaporkan kejadian atau faktor penentu hiperglikemia diikutsertakan dalam analisis. Sebanyak sembilan studi memenuhi kriteria inklusi, dengan prevalensi hiperglikemia yang dilaporkan berkisar antara 7% hingga 52%. Faktor risiko yang paling menonjol adalah usia >10 tahun, terutama pada masa pubertas akibat resistensi insulin fisiologis. Faktor lain yang turut berkontribusi meliputi overweight atau obesitas, riwayat keluarga diabetes melitus, serta Down syndrome. Faktor terkait terapi, khususnya penggunaan kortikosteroid dan <i>native L-asparaginase</i>, juga berhubungan dengan peningkatan risiko. Hiperglikemia dikaitkan dengan peningkatan angka infeksi dan luaran terapi yang lebih buruk. Oleh karena itu, identifikasi dini pasien berisiko tinggi serta pemantauan glukosa yang lebih ketat penting dilakukan untuk meningkatkan luaran klinis.</p>

PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan keganasan hematologi paling sering pada anak, menyumbang 25-30% kasus kanker anak (Aziz Eghbali, 2023).

Peningkatan sistem pelaporan dan akses pelayanan kesehatan berkontribusi terhadap perbaikan keberhasilan terapi (Wu et al., 2022). Terapi standar kemoterapi LLA terdiri dari fase induksi,

konsolidasi, dan pemeliharaan. Fase induksi menggunakan kortikosteroid, vinkristin, dan L-asparaginase dapat meningkatkan risiko gangguan metabolik terutama hiperglikemia akibat efek diabetogenik kortikosteroid dan asparaginase (Maloney & Gore, 2018; Pollock et al., 2022). Hiperglikemia selama fase induksi dilaporkan terjadi pada 10–35% pasien anak dengan LLA dan berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi serta perpanjangan rawat inap (Awwad et al., 2024). Pada populasi dewasa, kondisi ini memiliki luaran klinis dan prognosis buruk sedangkan pada anak masih bervariasi.

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa faktor-faktor seperti usia yang lebih tua, obesitas, jenis kelamin, riwayat keluarga diabetes, serta penggunaan regimen kemoterapi intensif dapat meningkatkan risiko hiperglikemia selama tahap induksi (Tamaddoni et al., 2019). Perbedaan ukuran sampel, prosedur penelitian, definisi operasional, dan variasi protokol kemoterapi menyebabkan perbedaan hasil antarstudi.

Secara klinis hiperglikemia akibat fase induksi kemoterapi LLA merupakan gangguan metabolik yang berpotensi meningkatkan risiko morbiditas, risiko komplikasi infeksi, serta memengaruhi keberhasilan pencapaian remisi awal terapi yang berdampak pada prognosis jangka panjang pasien. Oleh karena itu, identifikasi determinan serta strategi penatalaksanaan hiperglikemia menjadi krusial dalam optimalisasi tata laksana LLA anak (Tamaddoni et al., 2019).

Dalam konteks hasil studi yang heterogen, tinjauan naratif ini dapat mengintegrasikan temuan lintas studi secara komprehensif, mengidentifikasi pola yang konsisten maupun kontradiktif, serta mengevaluasi implikasi klinisnya secara lebih luas dibandingkan laporan studi individual. Melalui sintesis ini, diharapkan diperoleh kerangka pemahaman yang lebih terstruktur mengenai determinan hiperglikemia selama fase induksi, dampaknya terhadap terapi dan prognosis, serta arah penelitian yang perlu dikembangkan selanjutnya.

METODE

Studi ini menggunakan *narrative review* dari studi yang relevan, baik itu uji klinis ataupun studi observasional berupa *cohort*, *cross-sectional*, dan *case-control* yang akan dianalisis untuk merangkum bukti terkini mengenai faktor-faktor yang relevan terhadap kejadian hiperglikemia pada anak dengan LLA. Pencarian literatur dilakukan hingga bulan Oktober 2025 melalui beberapa basis data ilmiah berupa PubMed, Scopus, Wiley, Ovid dan Google Scholar. Kata kunci yang dipakai adalah ("acute lymphoblastic leukemia" OR "LLA") AND ("child" OR "pediatric" OR "adolescent") AND ("chemotherapy" OR "induction therapy" OR "induction phase") AND ("hyperglycemia") AND ("risk factors" OR "predictor" OR "determinant" OR "associated" OR "association").

Kriteria inklusi berupa artikel terbit tahun 2015-2025 berbahasa Inggris atau Indonesia yang meneliti populasi anak-anak usia 0–18 tahun dengan diagnosis LLA yang menjalani fase induksi kemoterapi dan

melaporkan kejadian hiperglikemia atau faktor risiko terkait. Kriteria eksklusi berupa artikel yang mencampurkan populasi dewasa tanpa analisis terpisah dan tidak melaporkan data hiperglikemia maupun faktor risiko lain yang relevan. Artikel yang lolos seleksi selanjutnya akan dilakukan penilaian isi dan kesesuaian data berupa nama penulis, desain studi, jumlah sampel, jenis regimen terapi yang digunakan, prevalensi hiperglikemia, serta temuan utama. Proses ekstraksi dan sintesis data dilakukan secara naratif dengan mengelompokkan jenis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian hiperglikemia.

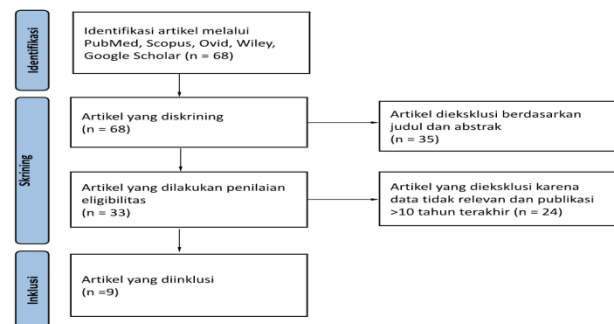
Metode *narrative review* tidak mengikuti protokol sistematis dengan penilaian risiko bias yang terstandar, sehingga berpotensi menimbulkan bias seleksi dan interpretasi. Selain itu, tidak dilakukannya analisis kuantitatif atau meta-analisis membatasi kekuatan kesimpulan dan generalisasi temuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil tinjauan ini merangkum sembilan studi terkait hiperglikemia pada anak dengan LLA di fase induksi. Prevalensi kejadian hiperglikemia pada populasi anak dengan fase induksi bervariasi antara 7 – 52%, berdasarkan ukuran sampel studi yang berkisar 43 hingga 1.252 peserta (Aisyi et al., 2019; Andria et al., 2020; McCormick et al., 2020; Silva et al., 2025; Tamaddoni et al., 2019; Yoshida et al., 2015, 2026). Mayoritas studi menggunakan regimen terapi dengan L-asparaginase (bentuk asli atau *pegylated*) yang dikombinasikan dengan kortikosteroid

seperti prednisone, dexamethasone, atau methylprednisolone disertai vincristine serta daunorubicin (Demedis et al., 2023; Taher, 2026; Yoshida et al., 2015).

Peningkatan kadar glukosa darah terjadi pada minggu pertama dan kedua pasca pemberian kemoterapi. Temuan diuraikan secara tematik meliputi karakteristik pasien, derajat keparahan penyakit, jenis terapi, komplikasi, implikasi prognosis, serta aspek manajemen termasuk penggunaan insulin. Alur pencarian dan seleksi literatur ditampilkan pada Gambar 1, sedangkan ringkasan hasil telaah studi disajikan pada Tabel 1.



Gambar 1. Proses pencarian artikel

Hasil tinjauan naratif ini mengonfirmasi bahwa hiperglikemia merupakan komplikasi umum pada anak yang didominasi oleh faktor pasien seperti usia >10 tahun, obesitas/*overweight*, riwayat keluarga diabetes, serta faktor regimen seperti penggunaan *native L-asparaginase* dan dexamethasone.

Temuan ini sejalan dengan mekanisme diabetogenik yang diketahui yaitu kortikosteroid memicu resistensi insulin melalui peningkatan glukoneogenesis dan penurunan sensitivitas insulin, sementara asparaginase menyebabkan pankreatotoksitas yang menghambat sintesis insulin.

Tabel 1. Karakteristik dan temuan hasil antar studi

Studi	Desain	Sampel	Regimen Terapi	Insiden Hiperglikemia	Temuan Utama
Silva et al., 2025	Retrospektif	1.088	L-ASP/PEG+ PRED/DEX	82	Faktor yang mempengaruhi kejadian hiperglikemia adalah usia saat terdiagnosis (OR 0.86), pubertas (OR 7.94), serta kelompok <i>high-risk</i> (OR 0.33). Pasien dengan obesitas/overweight lebih berisiko mengalami peningkatan mortalitas (HR 3.18).
Alasiri et al., 2025	Retrospektif	91	Steroid (PRED/DEX)	23	Pasien yang menerima terapi dexamethasone lebih sering mengalami hiperglikemia dibandingkan yang diberi prednisolone. Tidak ada korelasi signifikan antara usia, jenis kelamin, IMT, dan stratifikasi risiko terhadap kejadian hiperglikemia.
Hill et al., 2023	Retrospektif	154	Tidak dilaporkan	54	Faktor yang mempengaruhi kejadian hiperglikemia adalah usia >10 tahun (HR 2.50).
Pollock et al., 2022	Retrospektif	213	PEG + MP/PRED	48	Faktor yang mempengaruhi kejadian hiperglikemia adalah usia >10 tahun (OR 6.2), jenis kelamin perempuan (OR 2.7), riwayat diabetes pada keluarga (OR 3.2), serta leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (OR 3.26)
McCormick et al., 2020	Retrospektif	6.213	Tidak dilaporkan	453	Hiperglikemia yang memerlukan penggunaan insulin lebih berisiko terjadi kematian setelah induksi (OR 1,61), dirawat inap di ICU selama induksi (OR 1,40), peningkatan kemungkinan kekambuhan LLA di kemudian hari (OR 1,39)
Andria et al., 2020	Prospektif	43	L-ASP + PRED	Tidak dilaporkan	Glukosa darah yang bermasalah selama fase induksi tidak memengaruhi status remisi di akhir fase.
Aisyi et al., 2019	Prospektif	57	L-ASP+ PRED/DEX	3	Tidak ada kaitan antara usia, infiltrasi saraf pusat, leukositosis, down syndrome, serta status nutrisi pada kejadian hiperglikemia. Pemberian regimen dexamethasone lebih berisiko memicu gangguan kadar glukosa darah meskipun tidak sampai mencapai kondisi hiperglikemia.
Tamaddoni et al., 2019	Cross sectional	150	L-ASP+ PRED/DEX	21	Faktor yang mempengaruhi kejadian hiperglikemia adalah jenis kelamin laki-laki (20,5%), usia >10 tahun (57%), serta IMT >85 persentil (23%).
Yoshida et al., 2015	Prospektif	1.252	L-ASP + PRED	17	Usia yang lebih dewasa (>10 tahun) dan IMT >22 kg/m ² berkorelasi dengan hiperglikemia terkait L-asp selama fase induksi.

Keterangan: L-ASP: L-asparaginase; PEG: pegaspargase; PRED: prednisolone; DEX: dexamethasone; MP: methylprednisolone

Faktor Risiko

Berdasarkan karakteristik pasien, usia merupakan determinan yang paling berpengaruh sebagai pemicu kondisi

hiperglikemia pada anak-anak dengan LLA yang menjalani fase induksi kemoterapi menggunakan L-asparaginase serta kortikosteroid (Alasiri et al., 2025; Hill et al.,

2023; Pollock et al., 2022). Studi-studi yang ditelaah menunjukkan bahwa anak-anak dengan usia >10 tahun lebih sering mengalami kondisi hiperglikemia dibanding anak dengan usia yang lebih muda. (Andria et al., 2020; McCormick et al., 2020; Silva et al., 2025). Hal ini dapat dijelaskan oleh perubahan hormonal selama pubertas, termasuk peningkatan sekresi hormon pertumbuhan dan gonad yang memperkuat resistensi insulin fisiologis, serta diperberat oleh efek pankreatotoksik asparaginase.

Faktor jenis kelamin menunjukkan hasil yang bervariasi antarstudi. Inkonsistensi temuan terkait faktor jenis kelamin dipengaruhi oleh berbagai faktor. Beberapa studi menunjukkan risiko lebih tinggi pada perempuan akibat pubertas dini dan *clearance* glukokortikoid lambat, sementara pada laki-laki kemungkinan disebabkan oleh variasi metodologis antarstudi seperti ukuran sampel dan kontrol perancu (Silva et al., 2025; Tamaddoni et al., 2019).

Faktor lain yang turut berpengaruh terhadap kejadian hiperglikemia adalah status nutrisi anak. Peningkatan IMT berkontribusi melalui resistensi insulin basal pada pasien obesitas sehingga memperberat beban metabolik kemoterapi. Meskipun demikian, kadar glukosa darah yang bermasalah selama fase induksi ini tidak memengaruhi status remisi di akhir fase tersebut (Taher, 2026).

Riwayat diabetes pada keluarga turut berperan sebagai faktor risiko terhadap kejadian hiperglikemia. Anak yang memiliki keluarga dengan riwayat diabetes berisiko tiga kali lebih tinggi untuk mengalami

hiperglikemia. Riwayat keluarga diabetes menandakan predisposisi genetik terhadap gangguan sekresi insulin, sementara *down syndrome* (trisomi 21) melibatkan gangguan metabolik seluler dan stres oksidatif yang memperburuk toleransi glukosa (Yeshayahu et al., 2015).

Keparahan Penyakit

Berdasarkan aspek kategori leukemia, faktor yang paling sering dilaporkan berkaitan dengan kejadian hiperglikemia adalah stratifikasi risiko. Kelompok anak dengan kategori *high-risk* umumnya mendapatkan regimen terapi yang lebih intensif, termasuk kortikosteroid dosis tinggi dan PEG-asparaginase. Pada kategori *extremely high-risk*, peningkatan risiko hiperglikemia menjadi lebih nyata akibat kombinasi beban biologis penyakit yang lebih berat, respons awal terapi yang kurang optimal, serta kebutuhan intensifikasi pengobatan yang lebih agresif. Temuan ini konsisten dalam beberapa studi, termasuk laporan oleh Pollock et al., 2022; Silva et al., 2025; Yoshida et al., 2015 yang menunjukkan angka hiperglikemia lebih tinggi pada kelompok risiko tinggi dibandingkan pasien dengan risiko standar atau rendah.

Faktor Regimen Terapi

Pemilihan jenis asparaginase memiliki peran penting dalam kejadian hiperglikemia selama fase induksi. Jenis *Native L-asparaginase* dilaporkan lebih sering memicu terjadinya hiperglikemia dibandingkan bentuk *pegylated* (PEG-asparaginase) (Panigrahi et al., 2016; Popov et al., 2023). Meskipun demikian, efek toksisitas masing-masing formulasi dapat

berbeda antarstudi sehingga pemilihan regimen tetap perlu mempertimbangkan respons klinis dan profil risiko setiap pasien. Selain itu, tidak ada hasil yang melaporkan perbedaan pemilihan regimen steroid dalam memperburuk kondisi hiperglikemia selama fase induksi (Popov et al., 2023).

Variasi jenis steroid juga terbukti berkontribusi terhadap risiko hiperglikemia (Koltin et al., 2012). Dexamethasone menjadi regimen steroid yang banyak digunakan dalam terapi induksi LLA tetapi paling banyak memicu hiperglikemia (Aisyi et al., 2019). Dua studi konsisten melaporkan bahwa regimen yang mengombinasikan dexamethasone dan L-asparaginase memiliki risiko hiperglikemia yang lebih tinggi selama fase induksi bila dibandingkan dengan regimen methylprednisolone atau prednisone (Alasiri et al., 2025; Drucis et al., 2018). Temuan ini didukung oleh (Pollock et al., 2022) yang melaporkan bahwa pasien yang diobati dengan dexamethasone juga lebih sering membutuhkan terapi insulin dibandingkan mereka yang diberikan terapi methylprednisolone dan/atau prednisone.

Komplikasi dan Prognosis

Komplikasi yang timbul dari kondisi hiperglikemia selama fase induksi dapat memperburuk prognosis terapi. Hiperglikemia berat memiliki risiko infeksi terbukti empat kali lebih besar (Gregoriou et al., 2020). Komplikasi lain yang dapat terjadi akibat hiperglikemia selama fase induksi adalah ketoasidosis diabetikum (KAD) dan krisis hiperglikemik hiperosmolar (Dare et al., 2013; McCormick

et al., 2020). Prevalensi KAD pasca fase induksi pada anak dilaporkan sekitar 0,8% dengan usia >10 tahun menjadi prediktor yang berpengaruh terhadap insidensi KAD. Hingga saat ini belum ada laporan mengenai terjadinya krisis hiperglikemik hiperosmolar pada populasi anak, meskipun kondisi tersebut ditemukan pada populasi dewasa (Hill et al., 2023).

Kelompok anak yang mengalami LLA disertai hiperglikemia memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Pasien dengan obesitas/*overweight* 3.2x lebih berisiko terjadi peningkatan mortalitas. Tingkat kelangsungan hidup pada kelompok hiperglikemia lebih rendah dibandingkan kelompok euglikemia. Tingkat kekambuhan juga diamati lebih tinggi pada kelompok hiperglikemia (Ersan et al., 2024; Zhang et al., 2014). Hasil ini menunjukkan kelompok dengan hiperglikemia pada fase induksi memiliki prognosis yang lebih buruk dengan angka kekambuhan dan tingkat mortalitas tinggi.

Kadar glukosa puasa pada hari ke-8 terapi merupakan indikator prediktif awal yang signifikan. Waktu ini merefleksikan satu minggu paparan kortikosteroid dan terjadi sebelum pemberian pertama L-asparaginase. Anak dengan kadar glukosa puasa >100 mg/dL pada hari ke-8 dilaporkan memiliki risiko sekitar tiga kali lipat untuk mengalami hiperglikemia pada fase terapi selanjutnya (Gatzioura et al., 2016).

Pemberian Terapi Insulin

Hiperglikemia yang terjadi selama fase induksi pada anak umumnya bersifat sementara, tetapi pada beberapa kejadian

memerlukan pemberian insulin untuk mengendalikan kadar gula darah. Kadar glukosa darah rata-rata meningkat tiga hari pasca pemberian pegaspargase dan peningkatan kebutuhan pemberian insulin terjadi pada anak usia >10 tahun. Terapi insulin untuk hiperglikemia pada fase induksi juga tidak terlepas dari beberapa risiko yang dapat muncul. McCormick et al., 2020 melaporkan bahwa pasien yang mendapat insulin lebih berisiko mengalami pankreatitis dalam 30 hari pertama terapi induksi. Selain itu, penggunaan insulin juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko kematian pasca-induksi, peningkatan kebutuhan perawatan di PICU, serta tingginya kemungkinan terjadinya kekambuhan LLA di kemudian hari (Silva et al., 2025).

Penatalaksanaan kondisi hiperglikemia memerlukan pendekatan menyeluruh, meliputi pemantauan glukosa rutin, modifikasi gaya hidup, dan terapi farmakologis yang tepat. Pemeriksaan glukosa harian pada pasien penerima steroid dan asparaginase terbukti meningkatkan deteksi dini dan mencegah komplikasi metabolik berat. Intervensi non-farmakologis seperti diet rendah indeks glikemik dan aktivitas fisik ringan disarankan sebagai strategi awal, terutama pada anak dengan *overweight* atau obesitas. Insulin tetap menjadi terapi utama untuk menangani hiperglikemia dan efektif mencegah ketoasidosis, meski penggunaannya memerlukan kewaspadaan terhadap risiko pankreatitis (Vu et al., 2012). Selain insulin, metformin dapat dipertimbangkan untuk membantu

mengontrol glukosa dengan mekanisme penurunan produksi glukosa hepatik tanpa risiko hipoglikemia berat. Bukti menunjukkan metformin relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada anak dengan resistensi insulin, termasuk dalam terapi kanker. Namun, penggunaannya tetap harus disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien.

KESIMPULAN

Hiperglikemia merupakan komplikasi metabolik yang sering terjadi pada usia >10 tahun akibat resistensi insulin pubertas, serta dipengaruhi oleh jenis steroid, asparaginase, indeks massa tubuh, dan riwayat keluarga diabetes. Perbedaan desain studi dan protokol terapi menyebabkan variasi temuan antar penelitian. Tinjauan naratif ini menegaskan bahwa hiperglikemia memiliki implikasi klinis penting terhadap risiko komplikasi akut dan keberhasilan terapi, serta berkontribusi secara ilmiah melalui sintesis terintegrasi faktor risiko dan penekanan pada pentingnya stratifikasi risiko serta penelitian prospektif terstandar untuk optimalisasi manajemen metabolik pada anak dengan LLA.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyi, M., Andriastuti, M., & Kurniati, N. (2019). The effect of combination of steroid and L-asparaginase on hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(9), 2619–2624. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.9.2619>

- Alasiri, A., Alamoudi, A., Albalawi, A., Almatrafi, S., Ameen, M., & Alkanhal, K. (2025). The Incidence of Steroid-Induced Hyperglycemia in Pediatric Patients With Acute Lymphocytic Leukemia. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.90556>
- Andria, N., Moelyo, A. G., & Riza, M. (2020). During induction phase chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Paediatrica Indonesiana (Paediatrica Indonesiana)*, 60(4), 192–197. <https://doi.org/10.14238/pi60.4.2020.192-7>
- Awwad, S., Abu Alnasr, R., Almanjomi, F., Al Sultan, M., Howaidi, J., Almotairi, M., & Alfayyad, I. (2024). Peg-asparaginase associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia: A single-center cross-sectional study. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 9(1), 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2024.03.001>
- Aziz Eghbali, R. R. A. (2023). The effect of hyperglycemia during induction chemotherapy on the prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Canon Journal of Medicine*, 4, 50–54. <https://doi.org/10.30477/CJM.2023.3.63122.1050>
- Dare, J. M., Moppett, J. P., Shield, J. P., Hunt, L. P., & Stevens, M. C. (2013). The impact of hyperglycemia on risk of infection and early death during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric Blood and Cancer*, 60(12). <https://doi.org/10.1002/pbc.24689>
- Demedis, J., Scarbro, S., Suresh, K., Maloney, K., & Forlenza, G. P. (2023). Hyperglycemia and Other Glycemic Measures Throughout Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 45(2). https://journals.lww.com/jpho-online/fulltext/2023/03000/hyperglycemia_and_other_glycemic_measures.12.aspx
- Drucis, M., Irga-Jaworska, N., & Myśliwiec, M. (2018). Steroid-induced diabetes in the paediatric population. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 24(3), 135–139. <https://doi.org/10.5114/pedm.2018.80995>
- Ersan, F. G., Yilmaz, H., Coskun, C., Cilsaat, G., Vuralli Karaoglan, D., Kuskonmaz, B., Özön, Z. A., Unal, S., Aytac, S., & Gonc, E. N. (2024). Drug-Induced Diabetes during Treatment of ALL in Children: Who Is at Risk and When? *Blood*, 144(Supplement 1), 5853–5853. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-199258>
- Gatzioura, I., Papakonstantinou, E., Dimitriadou, M., Kourti, M., Sidi, V., Triantafyllou, P., Kolioukas, D., & Christoforidis, A. (2016). Glucose Levels Before the Onset of Asparaginase Predicts Transient Hyperglycemia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 63(7), 1181–1184. <https://doi.org/10.1002/pbc.25956>
- Gregoriou, K., Craigie, I., Gibson, B., Mason, A., & Shaikh, M. G. (2020). Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. In *Pediatric Blood and Cancer* (Vol. 67, Number 2). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/pbc.28085>
- Hill, R., Hamby, T., Levitt, M., Siebert, G., Diaz, M., & Mohamed, A. (2023). Proactive Glucose Screening Tool Effective for Time-sensitive Identification of Hyperglycemia in Childhood Cancer Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 45(6), E695–E701.

- <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002674>
Koltin, D., Sung, L., Naqvi, A., & Urbach, S. L. (2012). Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Prevalence, risk factors and characteristics. *Supportive Care in Cancer*, 20(9), 2009–2015.
<https://doi.org/10.1007/s00520-011-1307-5>
- Maloney, K. W., & Gore, L. (2018). Agents in Development for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In *Pediatric Drugs* (Vol. 20, Number 2, pp. 111–120). Springer International Publishing.
<https://doi.org/10.1007/s40272-017-0268-7>
- McCormick, M. C., Sharp, E., Kalpatthi, R., Zullo, J., Gurtunca, N., Zhang, J., Krafty, R., & Raman, S. (2020). Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(9).
<https://doi.org/10.1002/pbc.28475>
- Panigrahi, M., Swain, T., Jena, R., & Panigrahi, A. (2016). L-asparaginase-induced abnormality in plasma glucose level in patients of acute lymphoblastic leukemia admitted to a tertiary care hospital of Odisha. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(5), 595–598. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190762>
- Pollock, N. I., Flamand, Y., Zhu, J., Millington, K., Stevenson, K., Silverman, L. B., Vrooman, L. M., & Cohen, L. E. (2022). Hyperglycemia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia is temporally linked to pegaspargase administration. *Pediatric Blood and Cancer*, 69(7).
<https://doi.org/10.1002/pbc.29505>
- Popov, A., Henze, G., Roumiantseva, J., Bydanov, O., Belevtsev, M., Verzhbitskaya, T., Movchan, L., Tsaur, G., Lagoyko, S., Zharikova, L., Myakova, N., Litvinov, D., Khlebnikova, O., Streneva, O., Stolyarova, E., Ponomareva, N., Novichkova, G., Fechina, L., Aleinikova, O., & Karachunskiy, A. (2023). A Single Dose of PEG-Asparaginase at the Beginning of Induction Not Only Accelerates MRD Clearance but Also Improves Long-Term Outcome in Children with B-Lineage ALL. *Cancers*, 15(23).
<https://doi.org/10.3390/cancers15235547>
- Silva, L. C. O. E., Siviero-Miachon, A. A., Sousa, A. V. L., & Spinola-Castro, A. M. (2025). When and why do children develop hyperglycemia during acute lymphoblastic leukemia therapy? *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 71(9), e20240953.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.20240953>
- Taher, Y. Y., L. L., Z. M., M. A. H., R. H., A. A. A., S. I., & E.-H. A. (2026). Risk factors and clinical implications of hyperglycemia during induction therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*, 158, 163–171.
- Tamaddoni, A., Alijanpour, M., Mahmoodi, H., Miladi, B., Bijani, A., Assadollahi, E., & Aghajanpour, F. (2019). The incidence of hyperglycemia during the induction phase of chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 9(2), 66–72.
<https://doi.org/10.18502/IJPHO.V9I2.605>
- Vu, K., Busaidy, N., Cabanillas, M. E., Konopleva, M., Faderl, S., Thomas, D. A., O'Brien, S., Broglio, K., Ensor, J., Escalante, C., Andreeff, M., Kantarjian,

- H., Lavis, V., & Yeung, S. C. J. (2012). A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 12(5), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.05.004>
- Wu, Y., Deng, Y., Wei, B., Xiang, D., Hu, J., Zhao, P., Lin, S., Zheng, Y., Yao, J., Zhai, Z., Wang, S., Lou, W., Yang, S., Zhang, D., Lyu, J., & Dai, Z. (2022). Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990–2019: An analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Advanced Research*, 40, 233–247. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.06.001>
- Yeshayahu, Y., Koltin, D., Hamilton, J., Nathan, P. C., & Urbach, S. (2015). Medication-induced diabetes during induction treatment for ALL, an early marker for future metabolic risk? *Pediatric Diabetes*, 16(2), 104–108. <https://doi.org/10.1111/pedi.12138>
- Yoshida, H., Imamura, T., Saito, A. M., Takahashi, Y., Suenobu, S., Hasegawa, D., Deguchi, T., Hashii, Y., Kawasaki, H., Endo, M., Hori, H., Suzuki, N., Kosaka, Y., Kato, K., Yumura-Yagi, K., Hara, J., Oda, M., Sato, A., & Horibe, K. (2015). Protracted administration of L-asparaginase in maintenance phase is the risk factor for hyperglycemia in older patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PLoS ONE*, 10(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136428>
- Yoshida, H., Nishimura, Y., Suzuki, M., Hayashi, K., Yoshida, T., Takita, M., Morikawa, D., Fujii, S., Kawaguchi, T., Shimizu, N., Hokuto, I., Suzuki, N., & Fujitani, S. (2026). Case-specific optimal extracorporeal membrane oxygenation configuration for cardiogenic shock in the peripartum period: a case report. *Journal of Artificial Organs*, 29(1), 19. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10047-026-01546-x>
- Zhang, B. H., Wang, J., Xue, H. M., & Chen, C. (2014). Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(20), 8855–8859. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8855>.