

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
REHBER EĞİTİM SORUMLUSU: Prof. Dr. Bahattin TUNÇ

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA KULLANILAN BUSULFANIN AĞIRLIĞA VE
YAŞA DAYALI DOZ UYGULAMALARININ KLİNİK
KARŞILAŞTIRILMASI

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

ANKARA

2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
REHBER EĞİTİM SORUMLUSU: Prof. Dr. Bahattin TUNÇ

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA KULLANILAN BUSULFANIN AĞIRLIĞA VE
YAŞA DAYALI DOZ UYGULAMALARININ KLİNİK
KARŞILAŞTIRILMASI

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih Mehmet AZIK

ANKARA

2014

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Bahattin TUNÇ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye:

Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye:

Doç. Dr. H. Neşe YARALI

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren, her konuda bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Bahattin Tunç'a,

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında, görüş ve önerileri ile bana yol gösteren Doç. Dr. Fatih Mehmet Azık'a,

Hematoloji ihtisasını seçmemde ve eğitimim boyunca her zaman örnek aldığım, benden ilgi ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Neşe Yaralı'ya,

Yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Namuk Yaşar Özbek, Uzm. Dr. Abdurrahman Kara, Doç. Dr. Betül Tavil, Doç. Dr. Suna Emir, Doç. Dr. Ahmet Demir, Uzm. Dr. Vildan Çulha, Uzm. Dr. Pamir Işık'a,

Tezimde emeği geçen tüm Kemik İliği Nakil Ünitesi ekibine,

Tezimin istatistiklerini yapmamda yardımcı olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ABD öğretim üyesi Prof. Dr. F. Nur Aksakal ve Dr. Tuğba Özdemirkan'a

Birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime,

Beni her zaman sevgiyle destekleyen canım ailem; eşim Durmuş, oğlum Atahan ve kızım Sena'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dilek Gürlek Gökçebay

ÖZET

GÜRLEK GÖKÇEBAY, Dilek. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuklarda Kullanılan Busulfanın Ağırlığa ve Yaşa Dayalı Doz Uygulamalarının Klinik Karşılaştırılması. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.

Busulfanın hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu ile dozunun ayarlanması, graft yetmezliği/relaps oranları ve toksisiteyi azaltmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde busulfan plazma düzey tayini yapılamadığından daha önce yapılan farmakokinetik analizlere dayanarak, geriye dönük olarak yaşa göre ve vücut ağırlığına göre intravenöz busulfan kullanım formlarının klinik etkinlik, engraftman, erken komplikasyonlar, sağ kalım ve relaps oranları ile toksisite profillerinin karşılaştırılması için amaçlanmıştır.

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Nisan 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında HKHN yapılan ve busulfan içeren hazırlama rejimi almış ve nakil sonrası 100 gününü tamamlamış olan 61 hasta çalışmaya alınmıştır.

Busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre karşılaştırıldığında; veno-oklüziv hastalık (VOH) gelişimi, defibrotid kullanımı, bilirubin yüksekliği, hipoksi, dispne, hastanede yatış süresinin uzunluğu, febril nötropeni, ateşli epizod sayısı ve nedeni bilinmeyen ateş sıklığının vücut ağırlığına dayalı ayarlanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına göre ayarlanmasının; HKHN erken komplikasyonları, akut ve kronik graft versus host hastalığı, engraftman ve kimerizm oranları, transplant ilişkili mortalite ile toplam ve olaysız sağ kalım süreleri üzerine etkisi saptanmamıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda busulfan plazma düzeyi izleminin yapılamadığı yerlerde vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanmasının daha yüksek busulfan maruziyetine neden olabileceği; VOH riskini ve enfeksiyöz komplikasyonları artırabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Busulfan, kök hücre nakli, pediatrik.

SUMMARY

GÜRLEK GÖKÇEBAY, Dilek. Clinical Comparison of Weight and Age Based Strategy of Dose Administration in Children Receiving Busulfan for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Ankara Children's Health Hematology Oncology Education and Research Hospital, Thesis in Pediatric Hematology and Oncology, Ankara, 2014.

Busulfan, combined with therapeutic drug monitoring-guided (TDM) dosing, is associated with fewer graft failures/relapses and lower toxicity in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Because TDM of busulfan can not performed in our country, based on previous pharmacokinetic analyses, we aimed this retrospective study for comparison of weight and age based dosing strategy in terms of clinical efficiency, engraftment, early complications, survival and relaps rates and toxicity profiles in children receiving intravenous busulfan.

Sixty-one children underwent HSCT with busulfan based conditioning regimen and who completed post-transplant 100 days at Ankara Children's Hematology and Oncology Research Hospital Marrow Transplantation Unit, from April 2010 to February 2013 were enrolled in this study.

When weight and age based busulfan dosing strategy were compared, occurrence of veno-occlusive disease (VOD), usage of defibrotide therapy, extent of staying at the hospital, frequencies of febrile episodes, febrile neutropenia and fever of unknown origin occurred more in the weight based dosing strategy group. Weight based dosing strategy group also had higher bilirubin concentration, more symptoms of hypoxia and dispnea. However, no relationships were found between two groups in terms of early complications of HSCT, acute and chronic graft versus host disease, engraftment and chimerism, transplant related mortality, overall and event free survival rates.

We concluded that, weight based strategy of busulfan dose administration may cause higher busulfan exposure, higher incidence of VOD and higher infectious complications at the places where TDM of busulfan can not be performed.

Keywords: Busulfan, stem cell transplantation, pediatric.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	x
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Busulfanın Kimyasal Yapısı	3
2.2. Busulfanın Etki Mekanizması	3
2.3. Busulfanın Dağılımı ve Farmakokinetik Özellikleri	4
2.4. Busulfanın Çocuklardaki Farmakokinetik Özellikleri	7
2.5. Busulfan İçeren Rejimler Sırasında Görülebilecek Toksisiteler	10
2.5.1. Veno-oklüziv Hastalık	10
2.5.2. Akut ve Kronik Graft-versus-Host Hastalığı	12
2.5.3. Gastrointestinal Sistem	13
2.5.4. Hemorajik Sistit	13
2.5.5. Nörotoksisite	14
2.5.6. Pulmoner Fibrozis	15
2.5.7. Gonadal Yetmezlik.....	16
2.5.8. İlaç Etkileşimleri	16
2.5.9. Kombinasyon Rejimleri	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. Çalışma Grubu	19
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	19
3.3. Çalışmanın Gerekçesi ve Amacı	19
3.4. Geriye Dönük Olarak Araştırılan Veriler.....	19
3.4.1. Hasta İzlemindeki Metodlar	22
3.4.2. HKHN Hazırlama Rejimi.....	23

3.4.3. Talasemili Hastalarda Hazırlama Rejimi	24
3.4.4. Hematopoietik Kök Hücrenin Toplanması ve Uygulanması	25
3.4.5. Tanımlar:	26
3.5. İstatistiksel Yöntemler	27
4. BULGULAR	29
4.1. Hasta Özellikleri.....	29
4.2. Transplant Özellikleri.....	30
4.3. Transplant Sonuçları	33
4.4. Venokluziv Hastalık	34
4.5. Graft-versus-Host Hastalığı	39
4.6. HKHN Erken Komplikasyonları.....	40
4.7. Toksikite	40
4.8. Enfeksiyon	42
4.9. Kimerizm.....	43
4.10. Transplant İlişkili Mortalite	46
4.10.1. HKHN sonrası ilk 100 gün içinde ölüm oranı (TRM)	46
4.10.2. Mortalite.....	46
4.10.3. Relaps.....	47
5. TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR

aGVHH	: Akut graft versus host hastalığı
ALT	: Aspartat aminotransferaz
AML	: Akut myeloid lösemi
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
ATG	: Antitimosit globülin
CMV	: Sitomegalovirus
DNA	: Deoksiribonukleik asit
EAKA	: Eğri altında kalan alan
EBV	: Ebstein-Barr virüs
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GGT	: Gama glutamil transferaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
HKHN	: Hemotopetik kök hücre nakli
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
iv	: İntravenöz
KDK	: Kararlı durum konsantrasyonu
kGVHH	: Kronik graft versus host hastalığı
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
TDM	: Terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu
TVI	: Tüm vücut ışınlaması
VOH	: Venookluziv hastalık

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Busulfan dozlarına göre VOH sıklığının dağılımı.....	37
Grafik 4.2. Busulfan dozlarına göre sağ kalım süreleri	47
Grafik 4.3. Busulfan dozlarına göre olaysız sağ kalım süreleri	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria modified version.	21
Tablo 3.2.	Pesaro sınıflandırma sistemi	24
Tablo 3.3.	Akut Graft-versus-Host Hastalığının evrelemesinde Glucksberg kriterleri.	26
Tablo 4.1.	Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların tanılarının dağılımı	29
Tablo 4.2.	Gruplar arasında talasemili hastaların Pesaro sınıflandırmasına göre dağılımı	30
Tablo 4.3.	Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların donör yakınlık derecelerinin dağılımı	30
Tablo 4.4.	Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların kök hücre kaynaklarının dağılımı	31
Tablo 4.5.	Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların hazırlama rejimlerinin dağılımı	31
Tablo 4.6.	Gruplar arasında hazırlama rejimlerinde verilen busulfan dozlarının dağılımı	32
Tablo 4.7.	Gruplar arasında hazırlama rejimlerinde verilen siklofosfamid dozlarının dağılımı	33
Tablo 4.8.	Gruplar arasında HKHN sırasında verilen ürün içeriği, myeloid ve trombosit engraftman, yatış sürelerinin dağılımı	34
Tablo 4.9.	Gruplar arasında VOH gelişim durumlarının ve derecelerinin dağılımı	34
Tablo 4.10.	VOH gelişen hastaların klinik özellikleri	36
Tablo 4.11.	Busulfan dozlarına göre VOH gelişme durumunun dağılımı	37
Tablo 4.12.	Gruplar arasında HKHN öncesi ortanca AST ve ferritin değerlerinin dağılımı	38
Tablo 4.13.	Gruplar arasında akut ve kronik GVHH gelişim durumlarının dağılımı	40
Tablo 4.14.	Gruplar arasında toksisite durumunun dağılımı.....	41
Tablo 4.15.	Gruplar arasında enfeksiyon sıklığının dağılımı.....	43

Tablo 4.16. Gruplar arasında ateşli epizod, ateşli gün, nötropenik gün ve antibiyotik kullanım sürelerinin dağılımı	43
Tablo 4.17. Hastaların ilk 3 aydaki kimerizm oranlarının dağılımı	45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Busulfan, siklofosfamid ya da melfalan ile kombine edilerek hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) hazırlama rejimi olarak, alıcının kemik iliği ve bağışıklık sisteminin etkin bir şekilde yok edilmesi amacıyla, çocuk ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Oral busulfanın absorpsiyonu, özellikle çocuklarda; bireyler arasında ve aynı bireyde ilacın farklı zamanlarda alınmasına göre, büyük bir değişkenlik gösterir. Bu şekilde ilaç absorpsiyon ve eliminasyon oranının geniş dağılımı, total ilaç maruziyetinde büyük değişkenliğe neden olur. Busulfanın plazma konsantrasyon-zaman grafiğinin eğri altında kalan alanının (EAKA) 900-1500 $\mu\text{M}\cdot\text{dk}$ olması etkin plazma düzeyine ulaşıldığını gösterir (1). Busulfan plazma düzeyindeki değişimlerin kliniğe yansması; fazla maruziyette toksite gelişmesi (özellikle hepatik veno-oklüziv hastalık, akut graft-versus-host hastalığı, nörolojik komplikasyonlar, interstisyel pnömoni ve mukozit) az maruziyette ise hastalık rekürrensi ve engraftmanda güçlük yaşanması şeklindedir. Terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu (TDM) ile busulfan plazma düzeyinin izlemi sonucunda; ilacın geriye kalan dozlarının artırılması veya azaltılması ile hem toksite azaltılmış, hem de engraftman güçlüğünün önüne geçilmiş olur (1,2).

Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde busulfan düzeyi bakılmadığı için terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu yapılamamaktadır. Ayrıca oral busulfanın ilk dozunun düzensiz absorpsiyonu, öngörülemez biyoyararlanımı ve hastalar arası değişkenliği; terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonunun etkinliğini azaltır (1). Hematopoietik kök hücre naklinde olan gelişmeler intravenöz busulfan formunun geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır. İntravenöz (iv) form, oral farmakokinetik profildeki maksimum konsantrasyonu karşılayabilmesi için 2 saatte infüze edilir. Erişkinlerde 0,8 mg/kg iv busulfan, 1 mg/kg oral busulfan dozuna eşit eğri altında kalan alan sağlar (3). Daha önce çocuklarda yapılan çalışmalarda busulfan klirensinin modifikasyonunun devamlı bir fizyolojik ve biyolojik maturasyon gösterdiği öngörülmüştür. Çocukluk çağında sistemik emilimin değişkenliği; bireysel hepatik metabolizma, genetik glutatyon-S-transferaz polimorfizmi, hastanın yaşı, altta yatan primer hastalık, daha önce aldığı ve almakta olduğu tedaviler (örn. fenitoin, flukanazol) ile ilişkilidir (4). Yapılan farmakokinetik analizlerde, busulfan klirensinin yaş ve ağırlığı düşük olan çocuklarda daha hızlı olduğu gösterilmiş;

busulfanın <4 yaşı 1 mg/kg, ≥4 yaşı 0,8 mg/kg 6 saatte bir 4 doz olarak uygulandığı çocukların ancak %35’inde hedef plazma düzeyine ulaşılabilirdiği bildirilmiştir (5). Sonradan yapılan başka bir farmakokinetik bir analize göre ise optimal ağırlığa dayalı doz rejimi ile daha iyi busulfan plazma düzeyi hedefine ulaşıldığı gösterilmiştir. Buna göre busulfan <9 kg: 1 mg/kg, 9-16 kg: 1,2 mg/kg, 16-23 kg: 1,1 mg/kg, 23-34 kg: 0,95 mg/kg , >34 kg 0,8 mg/kg, 6 saatte bir, 4 doz olarak uygulanmış ve hastaların %81’inde hedef busulfan plazma düzeyine ulaşılmıştır (1).

Hastanemiz “Kemik İliği Nakil Ünitesi”nde izlenen hastaların hazırlama rejiminde almış oldukları busulfan dozları öncelikle yaşa göre ayarlanmış; ancak bazı hastalarda engraftman güçlüğü yaşanması, kimerizm kaybının görülmesi ve relaps oranlarında artış gözlenmesi nedeniyle busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasına karar verilmiştir. Bu çalışma, daha önce yurtdışında yapılmış olan çeşitli farmakokinetik analizlere dayanarak; Kemik İliği Nakil Ünite’mizde yaşa göre ve vücut ağırlığına göre intravenöz busulfan doz uygulamalarının klinik etkinlik, engraftman, erken komplikasyonlar, sağ kalım ve relaps oranları ile toksisite profillerinin geriye dönük olarak karşılaştırılması için planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BUSULFANIN KİMYASAL YAPISI

Busulfan(1,4-bis[metansulfonilil] butan) erişkin ve çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)myeloablatif hazırlama rejimlerinde kullanılan bir alkilleyici ajandır. Molekül ağırlığı 246,3 dalton olup dört karbonlu alkil zincirinin zıt kutuplarına iki metansülfonat grubunun eklenmesiyle oluşur. Beyaz kristal toz şeklinde olup hava geçirmeyen konteynerlerde saklanmalıdır. İlaç hazırlanması sırasında vertikallaminar hava akımı sağlanmalı maske ve eldiven kullanılarak direk temastan kaçınılmalıdır. Busulfan tabletleri 15-25°C de muhafaza edilmeli, iv formu ise buzdolabında 2-8°C de saklanmalıdır. Busulfanın %0,9 sodyum klorür veya %5 dextroz içinde hazırlanan solüsyonları oda ısısında 8 saat, buzdolabında 12 saate kadar saklanabilir (6).

2.2. BUSULFANIN ETKİ MEKANİZMASI

Busulfan, ilk defa 1954 yılında kronik myeloid lösemisinin idame tedavisinde kullanılmış; ardından HKHN myeloablatif hazırlama rejimlerinde uygulanmaya başlanmıştır (6). Hücre siklusunun her evresindeki hücreye etki edebilir; hücre replikasyonu, DNA tamiri ve gen transkripsiyonunu bozar (7). Ancak özellikle yavaş çoğalan G0 fazındaki hematopoetik hücrelere etkisi daha fazladır (8). Temel biyolojik aktivitesini hücre içi nükleofillerin alkilasyonu yolu ile oluşturur (6). Diğer alkilleyici ajanlar reaktif ara metabolit oluşturarak etki ederken busulfan, bimoleküler yer değiştirme reaksiyonu oluşturur (7). Sarmal içi veya sarmal arası guanin ile busulfanın reaksiyonu sonucu DNA-DNA çapraz bağları gerçekleşir (8). Bu sayede diğer alkilleyici ajanlardan farklı olarak myeloid prekürsörler üzerine olan derin etkisi açıklanabilir. Busulfanın oluşturduğu DNA-protein çapraz bağları ise sitotoksitede rol oynar. Ayrıca güçlü mutajenik etkisi ile kromozomal aberasyonlara yol açabilir (7).

2.3. BUSULFANIN DAĞILIMI VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kemik iliği nakli öncesinde kemik iliği hücrelerinin ablasyonunun sağlanarak otolog hücrelerin yok edilmesi amacıyla yüksek doz kemoterapi uygulanmalıdır. Bu doz genellikle konvansiyonel kemoterapi dozlarının 3 katına karşılık gelir. Bir ilacın sistemik alımından sonraki farmakokinetik olaylar; absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve ekskresyondur. Kemoterapötik ilaçlarda hastadan hastaya farmakokinetik değişkenlik olduğu gibi, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda hastanın farklı zamanlarda aldığı ilaç dozları arasında da farmakokinetik değişkenlik gözlenir. Bu kişilerde ilaç eliminasyon mekanizmasının çalışma kapasitesi total ilaç maruziyetindeki büyük değişkenliğin nedenidir. Terapötik penceresi dar ve doz-yanıt eğrisi dik olan busulfan gibi ilaçlar için bu farmakokinetik değişkenlik, öngörülemeyen klinik yanıt veya toksisiteye neden olabilir. Yüksek doz kemoterapi sırasında görülen bu farmakokinetik değişkenliğin derecesi toplumdaki farmakogenetik varyasyonlara, ilacın metabolik paternine, yüksek doz kemoterapi-ilac kombinasyonundaki diğer ajanlarla ilişkisine, kullanılan diğer tedavi veya antibakteriyel ilaçlarla olan etkileşimine ve fizyolojik faktörlere bağlıdır. Yüksek doz kemoterapide kullanılan farmakokinetik değişkenliği yüksek olan busulfan gibi ilaçlar için terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu (TDM) hedeflenmiş sistemik maruziyete ulaşılmasını sağlar (7). Yüksek doz kemoterapi alan bireylerde ilaçların farmakokinetik davranışına göre ilaç dozu modifikasyonunun toksisiteyi engelleyebileceği ilk defa Grochow ve ark .tarafından ortaya konmuş; ve allojenik HKHN’de busulfan etkin plazma aralığının tayin edilmesi ile hedef ilaç düzeyine ulaşılmasının,veno-oklüziv hastalık (VOH) insidansını azalttığı gösterilmiştir (9).

Busulfan küçük ve ileri derecede lipofilik bir molekül olup proteinlere minimal bağlanır. Kan-beyin bariyerini geçerek beyin omurilik sıvısında da plazmaya benzer oranda bulunur. Esas olarak karaciğerden elimine edilir, %5’den azı idrarla değişmeden atılır. Major idrar metaboliti metan sülfonik asittir (6,7). Busulfan doku dağılımında en yoğun olarak karaciğerde bulunur, glutatyon-S-tranferaz (GST) enzim ailesi tarafından inaktifmetabolitlerine çevrilir (7).

Glutatyon-S-tranferaz enzimleri farklı kromozomlarda yer alan bir süpergen ailesidir. Bu enzimler, busulfan ve siklofosfamid gibi kimyasalların metabolitleri ve

reaktif oksijen radikalleri gibi güçlü elektrofilleri glutatyon ile konjuge ederek detoksifikasyon yaparlar. Busulfan karaciğerde GST tarafından sulfonyum iyonuna metabolize edilir, bu da lipofilik olan tetrahidrotiofene parçalanır. Tetrahidrotiofen hepatositlere ve sinusoidal endotel hücrelere toksiktir (10). Glutatyon-S-tranferaz aşırı ekspresyonu kemoterapötiklerin sitotoksik etkisine dirence neden olurken; aksine daha az işlevsel olduğu bireyler kemoterapötik ajanların toksisitesine duyarlı olurlar. Dört adet GST alt grububulunur; bunlar GSTA1, GSTM1, GSTT1 ve GSTP1'dir. GSTM1 ve GSTT1 yüksek derecede polimorfizm göstererek farklı etnik gruplarda değişken sıklıkta izlenirler. Busulfan biotransformasyonunda ise daha çok GSTA1, daha az sıklıkta da GSTM1 ve GSTP1 izoenzimleri rol oynar (7). Çocuklarda busulfanın erişkinlerden daha etkin bir şekilde konjuge edildiği düşünülmektedir (11). Busulfan klirensinin GST polimorfizmi ile olan ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada GSTA1*A haplotip taşıyıcılarında GSTA enzim aktivitesi ve busulfan klirensinin daha yüksek, GSTA1*B haplotipine sahip kişilerde ise busulfan klirensinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (12). Ayrıca GSTM1 nullgenotipinin yüksek busulfan düzeyi ve düşük klirensle, aynı zamanda hepatik VOH ile ilişkisi gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlerde busulfanın farmakokinetik değişkenliğinde genetik faktörlerin %14-17, diğer faktörlerin ise yaklaşık %30 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (13). Zwavelingve ark. ise GST polimorfizminin busulfan klirensini etkilemediğini bildirmişlerdir (14).

Busulfan erişkinlerde oral 16 mg/kg 4 gün süre ile günde 4 dozda uygulama sonrası pik plazma seviyesine 1-3 saatte ulaşır, eliminasyon yarı ömrü 1-7 (ortalama 3) saattir. Çocuklarda ise ortalama eliminasyon yarı ömrü 2 saat veya daha kısa, dağılım hacmi ise 0,99-1,42 L/kg olup; metabolik hastalığı olan çocuklarda malign hastalığı olanlara göre dağılım hacmi daha yüksektir. Klirens oranları hastalık durumuna ve yaşa göre değişmekle birlikte 3,4-8,4 ml/kg/dk olup bazı çalışmalarda ilk dozdan son doza klirenste değişiklik bildirilmemiştir (6). Gibbs ve ark. lizozomal depo hastalığı nedeniyle HKHN yapılan hastalarda malign hastalıklara göre oral busulfan klirensinin daha yüksek olduğunu tespit etmiş (15), Paci ve ark. ise intravenöz (iv) busulfan kullanılan malign ve nonmalign hastalar arasında farklılık saptamamışlardır (16). Bertholle-Bonnetve ark. immün yetmezliklilere göre

hemoglobinopatili hastalarda busulfan klirensinin daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir (17).

Oral busulfan sonrası ilaç dağılımında; çocuk ve erişkinlerde ortak olarak yaşa, hepatik fonksiyona, kullanılan ilaçlara, sirkadien ritme ve biyoyararlanıma (uygulanan ilacın sistemik dolaşıma geçen kısmına) bağlı olarak hastalar arası ve hasta içi (uygulanan dozlar arasında) büyük değişkenlik gözlenir. Erişkinlerde busulfanın oral biyoyararlanımı iki kat, çocuklarda ise altı kata kadar değişim gösterir. Yüksek doz kemoterapi uygulanan çocuklarda, erişkinlere göre busulfanın pik ilaç düzeyinin düşük, eliminasyon ve klirensinin hızlı, dağılım hacminin de daha büyük olduğu saptanmıştır (7). Busulfan klirensinde erişkin ve çocuklar arasındaki bu farkın çocuklarda busulfanın kapsül yerine ezilerek verilmesi, gastrik pH'nın yüksek olması nedeniyle transit zamanındaki farklılık, vücut yağ ve su içeriğindeki farklılıklara bağlı olarak dağılım hacminin değişmesi ve hepatik ilk geçiş eliminasyonundaki farklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Ayrıca busulfanın akut emetik etkileri oral uygulamayı daha komplike hale getirebilir (7).

Oral busulfan uygulamasındaki bu problemler nedeniyle iv form Bhagwatwar ve ark. tarafından geliştirilerek 1999'da klinik kullanıma önce erişkinlerde başlanmış, bu sayede hepatik ilk geçiş etkisi ortadan kaldırılarak biyoyararlanım %100'e çıkarılmıştır (3). Erişkinlerde yapılan faz I ve II çalışmalarında iv formun oral forma göre daha iyi tolere edildiği, sabit bir farmakokinetik profil göstererek daha iyi doz güvenliği sağladığı gösterilmiştir (4,5). Ayrıca iv formda toksisite insidansının ve +100. gün tedavi ilişkili mortalite oranlarının oral forma göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (5). Erişkinlerde 1 mg/kg oral busulfan dozu, 0,8 mg/kg iv busulfana eşdeğer olup yapılan farmakokinetik çalışmalarda 0,8 mg/kg dozunda verilen hastaların %80'inde hedef plazma busulfan düzeyine ulaşılmıştır (19). Ancak çocuklarda devam eden organ gelişimi ve ilaç metabolize eden GST enzimlerinin matürasyonu nedeniyle hastalararası farmakokinetik profildeki değişkenlik önemini korumaya devam etmektedir (4).

2.4. BUSULFANIN ÇOCUKLARDAKİ FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

İntravenöz busulfan formunun geliştirilmesinde çocuklarda doz rejiminin optimizasyonu hedeflenmiştir; çünkü çocuklarda etkin busulfan dozu hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çocuklarda vücut ağırlığına göre doz ayarlanması erişkinlerle benzer hedef ilaç düzeyine ulaşılmasını sağlamıştır (16). Yapılan farmakokinetik analizlerde, busulfan klirensinin yaş ve ağırlığı düşük olan çocuklarda daha hızlı olduğu, <4 yaş 1 mg/kg, ≥4 yaş 0,8 mg/kg, 6 saatte bir, 4 doz olarak ilaç uygulanan çocukların ancak %35'inde hedef plazma düzeyine ulaşılabilirdiği bildirilmiştir (5). Diğer çalışmalarda ise küçük çocuklarda erişkinlere benzer sistemik ilaç maruziyetinin sağlanması ve yaşla ilgili varyasyonun üstesinden gelmek için vücut yüzey alanına göre busulfan doz ayarlanması yapılmıştır (20). Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle çocukların büyüme ve gelişimi sırasında iv busulfan klirensinin sürekli biyolojik ve fiziksel değişim gösterdiği varsayılarak, toplumsal farmakokinetik örnekleme teknikleri ile infantlardan adölesana kadar olan farmakokinetik değişimler izah edilerek doz rejimi dizayn edilmeye çalışılmıştır (16). Buna göre allometrik ölçüm metodu ile optimal ağırlığa dayalı doz rejimi <9 kg: 1 mg/kg, 9-16 kg: 1,2 mg/kg, 16-23 kg: 1,1 mg/kg, 23-34 kg: 0,95 mg/kg, >34 kg 0,8 mg/kg 6 saatte bir 4 doz olarak önce 24 hastalık (1), sonra da 67 hastalık bir kohortta uygulanmış ve hastaların %81'inde hedef plazma düzeyine ulaşılmıştır (21). Sonrasında bu doz stratejisi Avrupa tarafından onaylanmış ve tavsiye edilmiştir. Pacı ve ark. ise immünyetmezlik ve metabolik hastalık tanısı ağırlıkta olan, yani karaciğer fonksiyonları bozuk yada demir yüklenmesi olan, vücut ağırlığı 3,5-62,5 kg arasında değişen 115 çocukta bu doz stratejisinin şimdiye kadar uygulanan en iyi rejim olduğunu doğrulamışlardır. Yaş grupları, vücut ağırlıkları ve tanıları heterojen olan bu çalışma grubunda vücut ağırlığı ≥9 kg olanların %90'ında, <9 kg olanların ise %60'ında hedef busulfan plazma düzeyine ulaşıldığını bildirmişlerdir. Vücut ağırlığının, busulfanın klirens ve dağılım hacmindeki farmakokinetik değişkenliğin %40'ından sorumlu olan major parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Busulfan plazma seviyesinin ölçülerek doz ayarlanmasının, özellikle vücut ağırlığı <9 kg olan infantlarda olgu bazında değerlendirilmesini önermişlerdir (8,16).

Busulfan farmakokinetik açıdan öngörülebilir bir ilaç olup eliminasyon hızı sabit zamana göre lineer bir değişim gösterir, yani ilaç konsantrasyonu verilen dozla ilişkili olarak artar. Tekrarlayan uygulamalarda kararlı durum konsantrasyonuna hızla ulaşır ve bu ilk doz kinetiği ile tahmin edilebilir. Böylece busulfan dozları istenen plazma düzeyine göre artırılıp azaltılarak ilacın etkinliği sağlanıp toksisite azaltılabilir. İntravenöz busulfan formu ise oral forma göre daha az bireysel değişkenlik gösterdiğinden ilk doz kinetiği daha uygun kullanılabilir (7). İntravenöz busulfanın konsantrasyon-zaman profili, tek kompartmanlı modelde santral kompartmandan birinci sıra eliminasyonu ile tanımlanabilir (16). Busulfanın plazma konsantrasyonu $\mu\text{M}\cdot\text{dk}$ ile ifade edilen konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAKA) veya ng/ml ile ifade edilen ortalama kararlı durum konsantrasyonu (KDK) ile belirtilir (22). Terapötik ilaç düzeyi monitorizasyonu, verilen ilacın optimal terapötik indeksinin sağlanması için dolaşımdaki ilaç konsantrasyonun gerçek zamanlı ölçümü ile doz ayarlaması yapılarak hedef ilaç maruziyetine ulaşılmasını sağlar. Özellikle busulfan gibi yüksek doz kemoterapi alan hastalarda TDM büyük önem taşır. Busulfan konsantrasyon-zaman grafiğinin EAKA'nın 900-1500 $\mu\text{M}\cdot\text{dk}$ aralığında tutulabilmesi için doz azaltma ve artırmaları yapılır. Yapılan çalışmalarda busulfanın EAKA $<900 \mu\text{M}\cdot\text{dk}$ olması engraftman yetmezliği ve hastalık rekürrensi ile, $>1500 \mu\text{M}\cdot\text{dk}$ olması ise başlıca hepatik (özellikle VOH) ve nörolojik toksisite ile ilişkili bulunmuştur (7,23).

Farmakokinetik parametrelerin daha doğru hesaplanabilmesi için TDM yönteminde çok sayıda kan örneği alınması gerekir. Oral busulfan plazma seviyesi ölçümü için busulfan uygulaması sonrası 15, 30, 60. dakikalarda ve iki saatlik infüzyon bitiminden 1, 2 ve 4. saatlerde kan örneği alınarak EAKA hesaplanır. Sonradan yapılan çalışmalarda ise sınırlı sayıda örnekleme yöntemi ile EAKA hesaplanabilmesi için alınan kan örneği sayısının azaltılması hedeflenmiştir (6). HKHN hazırlama rejimlerinde kullanılan busulfan aktüel vücut ağırlığına göre <4 yaş 1 mg/kg, ≥ 4 yaş 0,8 mg/kg 6 saatte bir 4 doz olacak şekilde 4 gün süreyle toplam 16 doz olarak 0,5 mg/ml konsantrasyonunda, santral venöz kateter yoluyla 2 saatte infüze edilecek şekilde ayarlanır. Eğer hastanın aktüel vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığının %30'undan fazla ise düzeltilmiş vücut ağırlığına (ideal vücut ağırlığına aktüel ve ideal vücut ağırlığı farkının %25'inin eklenmesi) göre busulfan dozu

hesaplanır. Busulfanın ilk dozu plazma konsantrasyonu sirkadienritmden etkilendiği için sabah verilmelidir. 1. doz infüzyon bitiminden hemen sonra, 4. ve 6. saatlerde heparinli tüplere alınan kan örneklerinin santrifüj ile plazması ayrılarak kuru buz ile laboratuara ulaştırılır. Böylece ilk dozdan hemen sonra ve 2. dozdan hemen önce alınan örneklerle göre etkin bir konsantrasyon-zaman grafiği elde olunabilir(24). Busulfan konsantrasyonunun ölçümü kütle spektroskopisi ile gaz kromatografik veya yüksek performanslı likidkromatografik yöntemle yapılabilir (25,26). Laboratuar sonuçlarında EAKA veya KDK belirtilerek, doz ayarlaması aktüel doz ile hedef EAKA çarpımının aktüel EAKA'na bölünmesi ile elde edilir ve 5 ve 7. dozlar arasında uygulanır. Doz ayarlaması yapıldıktan sonra farmakokinetik örnekleme tekrarlanmalıdır (22). Wall ve ark. ilk doz farmakokinetiğine göre 24 hastadan %71'inin, doz ayarlaması sonrası ise 9. dozdan sonra ise %91'inin hedef EAKA'na ulaştığını göstermişler ve buna göre verilen ortalama dozu <4 yaş 1,1 mg/kg, ≥ 4 yaş 0,9 mg/kg olarak hesaplamışlardır (24). Vassal ve ark. ise optimal ağırlığa dayalı doz rejimi uygulanan 55 çocukta 1. doz sonrası olguların %91'inde, doz ayarlaması yapılmaksızın 9. doz sonrası %75'inde hedef EAKA'na ulaşıldığını belirtmişlerdir (27).

Busulfan farmakokinetiğinde bireyiçi varyasyonla ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Talasemili hastalarda yapılan çalışmalarda 16 mg/kg dozunda busulfan verilen olgularda beklenen ve gözlenen EAKA ve KDK arasında korelasyon olması lineer bir farmakokinetiğe sahip olduğunu göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği şekilde ilk dozdan son doza busulfanın plazma seviyesinde değişiklik olmaması, ilk doz için hesaplanan EAKA'nın kararlı durum konsantrasyonunun iyi bir belirleyicisi olduğunu gösterir. Daha önce 600 mg/m² dozunda busulfan verilen çocuklarda bireyiçi varyasyon saptanmamış, Poonkuzhali ve ark.'nın çalışmasında ise ilk doza göre 13. dozda EAKA ve KDK azalırken klirensin arttığı bildirilmiştir; yani ilk doz EAKA kararlı durum EAKA'nını yansıtmayabilir. Bu çalışmada bireylerarası busulfanın farmakokinetik varyasyonu 2-12 kat saptanmıştır (28). Ancak Gaziev ve ark. talasemili hastalarda yaptıkları çalışmada ilk dozda busulfan klirensinin ardısıra gelen diğer dozlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (29). Busulfan metabolizmasındaki ve biyoyararlanımındaki bireysel değişkenler, busulfanın plazma düzeyini etkiler. Hassan ve ark. bireylerarası busulfan

farmakokinetik varyasyonuna GST enzim seviyelerindeki farklılığın yol açtığını savunmuşlar, erişkin hastaların %40'ında busulfanın kendi metabolizmasını indükleyerek plazma seviyesini düşürdüğünü göstermişlerdir. Talasemili hastalarda demir yüklenmesinin GST aktivasyonuna yol açabileceği ve bu hastalarda karaciğer fonksiyonlarının bozuk olmasının (alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği gibi) busulfan klirensini azaltabileceği bildirilmiştir (30).

2.5. BUSULFAN İÇEREN REJİMLER SIRASINDA GÖRÜLEBİLECEK TOKSİSİTELER

2.5.1. Veno-okluziv Hastalık

Busulfan, özellikle siklofosfamid veya melfalan ile kombine edildiğinde hepatik toksisiteye neden olur. Genellikle HKHN sonrası ilk 3 hafta içinde %5-31 oranında çocuk ve erişkinlerde VOH görülebilir, mortalite oranı %50'ye kadar çıkabilir (8,31). Hassas hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve serum bilirubin yüksekliği ile karakterizedir. Karaciğerde sentrilobüler bölgedeki hepatositlerin nekrozu sonucu intrahepatik venüllerin non-trombotik obstrüksiyonu VOH'a neden olur. Klinikte karaciğer boyutlarında büyüme, sağ üst kadranda hassasiyet, sodyum retansiyonu ve kilo artışı hazırlama rejiminden sonra ilk 30 gün içinde ortaya çıkar; ancak daha geç dönemlerde de başlayabileceği bildirilmiştir. Hiperbilirubinemi ve portal hipertansiyon VOH'ı düşündürür. Transaminaz yüksekliği geç dönemde ortaya çıkan ve hepatosit nekrozunu gösteren bir bulgudur (7). Yapılan çok sayıda çalışmada serumda hyaluronik asit, vonWillebrand faktör, plazminojen aktivator inhibitör-1, doku tipi plazminojen aktivatör, trombopoietin, vasküle endotelial büyüme faktörü yüksekliği yanısıra antikoagülan proteinler, protein C, antitrombin III ve trombosit sayısı düşük bulunabilir (32). Ultrasonografide hepatomegali, asit, periportal ödem, safra kesesi duvarında ödem, hepatik venöz akımda azalma, portal ven çapında genişleme ve akımın tersine dönmesi görülebilir (7). VOH multisistem organ yetmezliğine ilerleyerek (renal, pulmoner, hepatik) ölüme yol açabilir. Tanıda iki farklı merkezin kriterleri kullanılabilir. Seattle (McDonald) kriterlerine göre HKHN sonrası ilk 30 gün içinde şu kriterlerden ez az ikisinin olması: Sarılık (total bilirubin>2 mg/dL), ağrılı hepatomegali ve/veya sağ hipokondriyak ağrı, asit ve/veya

bazal değere göre $>2,5$ ağırlık artışı (33); Baltimore (Jones) kriterlerine göre ise HKHN sonrası ilk 21 gün içinde hiperbilirubinemiye şu kriterlerden ez az ikisinin eşlik etmesi: Hepatomegali, asit, bazale göre >5 ağırlık artışı ile tanı konur (34). Klinik tablonun şiddetine göre hafif VOH tedavisiz düzelir, orta VOH tedavi ile düzelir, ağır VOH 100 gün içinde düzelmez veya hasta kaybedilir (33).

Patogeneizde hazırlama rejiminin (kemoterapi ve/veya radyoterapi) hepatik sinusoidal endotel hasarına yol açması önemli rol oynar (7). Nakilden önce geçirilmiş karaciğer hasarı (hepatit, siroz, fibrozis), HKHN öncesi transaminaz ve ferritin yüksekliği, myeloablatif rejimin türü, ikinci HKHN, allojenik HKHN, akraba dışı verici, HLA tam uyumu olmaması, malign hastalık nedeniyle HKHN yapılması ve GST M1 null genotipi VOH gelişimi için risk faktörleridir (35). Ayrıca hazırlama rejimi sırasında amfoterisin B ve vankomisin kullanımı, ateşli geçirilen gün sayısı ve sitoredüksiyon sonrası erken dönemde ateşin başlaması da VOH riskini artıran diğer etmenlerdir (36). Yapılan çalışmalarda total vücut ışınlamasını esas alan hazırlama rejimlerinin busulfan içeren rejimlere göre daha az VOH'a yol açtığı tespit edilmiştir (37). Oral busulfan uygulanması veya yüksek dozda iv busulfana maruziyet (TDM ile ölçülen $AUC > 1500 \mu M/dk$ olması) VOH riskini artırırken, tedavi aralığı korunarak uygulanan iv busulfan VOH riskini azaltır (38,39). Ancak hem TDM ile hedeflenmiş dozda busulfan kullanılan, hem de vücut ağırlığına göre doz ayarlanan HKHN hastalarında hepatotoksisite halen önemini korumaya devam etmektedir.

Venookluziv hastalık gelişen olguların %75-80'i sodyum ve su dengesinin sağlanması, plazma genişleticiler ile onkotik basıncın idamesi ve renal kan akımının korunması gibi destekleyici tedavilerle düzelir. İlerleyici hastalıkta karaciğer yetmezliğine ek olarak böbrek yetmezliği gelişimi nedeniyle diyaliz veya ventilatör desteği gerektiren multiorgan yetmezliği görülebilir. Üçüncü boşluklarda (plevra, perikard, periton) sıvı retansiyonu olabilir (7). Tedavide prostaglandin E1 ve doku tipi plazminojen aktivatörü denenmiş ancak etkinlikleri gösterilememiştir (40). Son yıllarda VOH tedavisinde etkinliği net olarak gösterilen tek ilaç defibrotid, bir oligodeoksiribonükleotid olup antitrombotik ve profibrinolitik etki gösterir ve doku tipi plazminojen aktivatör antijenlerini artırır (7). Ursodeoksikolik asit, heparin, defibrotid ve glutaminin VOH'da yararlarını gösteren çalışmalar olmakla birlikte; profilaksiste de en etkin olan ilaç defibrotiddir (8,41,42). Venookluziv hastalığın

ayırıcı tanısında kalp yetmezliği, perikardit, hepatik ven trombozu, viral, fungal veya ilaca bağlı hepatit, pankreatit, karaciğer apsesi, sepsis, akut graft versus host hastalığı, ağır hemoliz düşünülmelidir (43).

2.5.2. Akut ve Kronik Graft-versus-Host Hastalığı

Akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH) HKHN'nin diğer önemli bir komplikasyonu olup donör T lenfositlerinin alıcı dokuları ile interaksyonu sonucu oluşur. Ağır aGVHH görülme sıklığı HLA uyumlu akraba vericiden nakil yapılması durumunda %20 olarak bildirilmiştir (44). Patogeneizde ilk sırada alıcıda nakil öncesi yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi ile doku hasarı gelişmesi yer alır. Ardından donör T lenfositleri aktive olarak klonal olarak çoğalır ve hücrel immün yanıt ortaya çıkar. Yüksek doz kemo/radyoterapi daha önceden altta yatan hastalığa veya enfeksiyonlara bağlı olarak hasar görmüş alıcı dokularındaki antijen sunucu hücreleri aktive ederek HKHN sırasında infüze edilen donör T lenfositlerinin stimülasyonuna yol açar. Ayrıca hasarlı bu dokulardan salınan tümör nekrozis faktör- α (TNF α) ve interlökin-1 (IL1) gibi inflamatuvar sitokinler de epitel hasarına neden olur. Yapılan çalışmalarda hazırlama rejiminin yoğunluğu arttıkça inflamatuvar sitokinler ve GVHH'nin şiddetinin arttığı gösterilmiştir (7). Özellikle total vücut ışınlamasını esas alan hazırlama rejimlerinde busulfan içerenlere göre inflamatuvar sitokin salınımının ve aGVHH'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (45). Akut GVHH, HKHN'nden sonraki ilk 100 gün içinde gelişir. Klasik olarak deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemi etkileyebilir. Genellikle ilk olarak avuç içi ve ayak tabanlarında başlayan ve sırasıyla ense, kulak arkası, ekstremiteler ve gövdeye yayılım gösteren makülopapüler döküntü ile başlar, ilerleyen evrelerde bül oluşumu ve deri nekrozu da gelişebilir. Hepatik aGVHH ise, kolestatik hepatit tablosu ile ortaya çıkar ve enfeksiyonlardan, toksik hepatitten ve VOH'dan ayırt edilmesi gerekir. Akut GVHH'nin gastrointestinal tutulumu bulantı, kusma, sekretuar ishal, karın ağrısı ve ileusa kadar uzanan bir tabloya yol açabilir. Viral ve fungal enfeksiyonlar, ağır mukozitler, dispepsi ve gastrit ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Alıcı ve donör arasındaki genetik farklılık arttıkça aGVHH sıklığı ve ağırlığı artar. Alıcının yaşının büyük olması, donörün multipar bir kadın olması, alıcının daha önce geçirilen herpes öyküsünün olması, yüksek T hücre sayısı aGVHH riskini arttıran diğer durumlardır. Akut GVHH'nin

oluşmasını engellemek amacıyla kullanılan kalsinörin inhibitörleri T hücrelerinin sitokin transkripsiyonu için gerekli olan serin-treonin fosfatazı inhibe ederek T hücre fonksiyonlarını bozarlar. Yine aGVHH profilaksisinde kullanılan metotreksat T hücre proliferasyonunu önler; steroidler ise lenfolitik etki gösterir (7).

Kronik GVHH ise genellikle 100. günden sonra gelişir, görülme sıklığı risk faktörlerine göre değişmekle birlikte %10-80 olarak bildirilmiştir (46). Risk faktörleri arasında önceden aGVHH geçirilmesi, ileri hasta yaşı, periferik kök hücre nakli, donör lenfosit infüzyonu uygulanması ve HLA uyumsuz donör kullanılması yer alır. Klinik bulgular arasında poikilodermi, eklem kontraktürleri, liken planus, alopesi, bronşiolitis obliterans, kolestatik hepatit, gözyaşı ve tükürük salgısında azalma ile immün sitopeniler yer alır. HKHN sonrasında geç dönem morbidite ve non-relaps mortalitenin en önemli nedenidir (7).

2.5.3. Gastrointestinal Sistem

Bulantı, kusma ve iştahsızlık diğer kemoterapötik ilaçlarda olduğu gibi busulfanın en sık görülen yan etkilerindendir. Ayrıca evre II ve III mukozit görülme sıklığı sırasıyla %44 ve %26 olarak bildirilmiştir (47). Diğer bir çalışmada ise mukozitin ağırlığının busulfanın ilk doz kararlı durum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (48). Nevill ve ark. busulfan ve siklofosfamidli hazırlama rejimi alan hastalarda %87 oranında stomatit izlemiş, bunların %63'ünde evre II ve üzerinde stomatit tespit etmişlerdir. Ayrıca GVHH profilaksisinde metotreksat kullanılan hastalarda daha ileri evre stomatit olduğunu ortaya koymuşlardır (49). Michel ve ark. ise busulfan ve melfalan ile hazırlama rejimi uygulanan hastalarda busulfan plazma düzeyi ile stomatitin ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Patogeneizde yüksek doz busulfan tedavisi sırasında karaciğerdeki glutatyon içeriğinin azalarak melfalan toksisitesinin artışına neden olduğu düşünülmektedir (1).

2.5.4. Hemorajik Sistit

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında %8-27 sıklıkta görülen, olguların %7-70'inde ağır hematüriye yol açan bir komplikasyondur. HKHN sonrası erken

dönemde genellikle hazırlama rejiminin toksik etkileri, geç dönemde ise viral enfeksiyonlar (polyomavirus, adenovirus ve sitomegalovirus (CMV)) ile ilişkilidir. Busulfan ve siklofosfamidin metaboliti olan akrolein üroepitele direk toksik etki gösterir (50). Yapılan çalışmalarda busulfan ve siklofosfamidin birlikte kullanımının hemorajik sistit sıklığını artırmadaki etkisiyle ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur (51,52). Siklofosfamide bağlı hemorajik sistitin önlenmesinde hiperhidrasyon ve mesna önerilir; yapılan bir çalışmada profilaktik mesane irrigasyonu hemorajik sistit riskini artırdığı için önerilmemektedir (53). Tedavide ise hidrasyonun ve diürezin sağlanması gereklidir; dirençli olgularda intravezikal hyaluronik asit ve prostaglandin E1 uygulamasının yararlı olduğu vakalar bildirilmiştir (7).

2.5.5. Nörotoksisite

Hematopoetik kök hücre nakli hazırlama rejiminde kullanılan busulfan ensefalopatinin sık nedenlerinden biridir. Rutin antikonvülzan profilaksisi öncesinde yüksek doz busulfan alan erişkin hastaların yaklaşık %10'unda, çocukların %7,5'unda nöbet görülmekteydi. Bu nöbetler genellikle jeneralize; nadiren çok sayıda ve komplike karakterliydi (54). Vassal ve ark. HKHN yapılan 93 çocukta nörotoksisite insidansını %7,5 olarak saptamışlar ve busulfan dozunun vücut yüzey alanına göre ayarlanmasının ağırlığa göre ayarlanması ile karşılaştırıldığında nörotoksisitenin ilk grupta daha fazla olduğunu (%15,4'ye karşın %1,7); bu durumun da çocuklarda busulfan klirensinin daha hızlı olması ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Konvülziyon genellikle busulfan dozundan 2-4 saat sonra, busulfanın 2. veya 3. gününde orta çıkar; bu durum uzun bir sürede beyin, busulfana veya metabolitlerine maruziyeti sonrasında nörotoksisitenin ortaya çıktığını göstermektedir. Sonuç olarak busulfan nörotoksisitesinin doz bağımlı olduğunu bildirmişlerdir (55).

Busulfan kan-beyin bariyerini geçtiği için nöbetlerin direk nörotoksik etkiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle busulfanlı hazırlama rejimlerinde antikonvülzan profilaksi olarak tercih edilen fenitoin ya da benzodiazepinler busulfanın ilk dozundan 12 saat önce başlanarak son dozun bitiminden 24 saat sonrasına kadar kullanılmaktadır (7). Fenitoin karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilerek çeşitli ilaçların metabolizmasını indükler. Busulfanın inaktif

metabolitlerine çevrilmesi esnasında rol alan bu enzim sisteminin, fenitoinin etkisiyle busulfan klirensini artırdığı gösterilmiştir (56). Ayrıca fenitoinin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle kısa dönem profilaktik kullanım için yükleme dozu verilmesi gerekir. Benzodiazepinler ise busulfan metabolizması ile etkileşimi olmaksızın antikonvülzan tedavide kullanılabilirler (57). Hassan ve ark. profilaktik fenitoin ve diazepam alan iki hasta grubunda oral busulfan metabolizmasını karşılaştırdıklarında, fenitoin alanlarda klirensin daha hızlı ve eliminasyon yarı ömrünün daha kısa olduğunu saptamışlardır (58). Grigg ve ark. busulfan kullanan hastalarda fenitoin plazma düzeyinin düşük olmasına bağlı konvülsiyon gözlendiğini bildirilmişlerdir (59). Carreras ve ark. ise iv busulfan uygulanan hastalarda, fenitoin ve klonazepam alan her iki grup arasında busulfan plazma konsantrasyonları arasında fark saptamamışlar; fenitoinin busulfan farmakokinetiğini etkilemediği sonucuna varmışlardır (57). Soni ve ark. ise HKHN hastalarında nöbet profilaksisinde levatirasetam kullanmışlar, busulfan toksisitesi açısından fenitoin ile levatirasetam arasında fark saptamamışlardır (60). Özellikle busulfan plazma düzeyi tayininin yapılamadığı yerlerde, hem etkin antikonvülzan profilaksinin hem de hedef busulfan maruziyetinin sağlanabilmesi için nöbet profilaksisinde levatirasetam tercih edilebilir (7).

2.5.6. Pulmoner Fibrozis

Uzun süreli yüksek doz busulfan kullanımı, “busulfan akciğeri” olarak tanımlanan bronkopulmoner displazi, diffüz interstisyel fibrozis veya pnömonitis ile karakterize bir sendroma neden olur (6). Busulfanın pulmoner fibrozisin patogeneziindeki rolü; hücrelerin yaşlanmasına neden olarak, proinflamatuvar sitokinlerin salımı ve doku hasarına yol açması şeklindedir (61). “İdyopatik Pnömoni Sendromu” HKHN’ni takiben hızlı başlayan solunum yetmezliği ve akut, non-enfeksiyöz, diffüz akciğer hasarı ile karakterli ciddi bir durumdur. Radyolojik olarak multilober infiltratlar izlenirken klinikte pnömoni bulguları mevcuttur ve restriktif akciğer bulguları eşlik eder. Görülme sıklığı %3-15, mortalite oranı ise %80’dir. Risk faktörleri arasında aGVHH, busulfan içeren hazırlama rejimi ve akraba dışı donör kullanımı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda busulfanın “İdyopatik Pnömoni Sendromu” için bağımsız risk faktörü olduğu ve yüksek doz busulfana maruziyetin

de “İdyopatik Pnömoni Sendromu” ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavide oksijen desteği, steroid, mekanik ventilasyon ve TNF alfa reseptör blokerleri kullanılabilir (62).

2.5.7. Gonadal Yetmezlik

Hematopoetik kök hücre naklinde kullanılan alkilleyici ajanlar özellikle hızlı bölünen hücreleri etkilediklerinden amenore, serum gonadotropin seviyelerinde yükselme, ovum ve primordial folikül sayısında azalmaya yol açarlar. Özellikle busulfanın hastanın puberteye girip girmemesinden bağımsız olarak persistan ovaryan hasara yol açtığı bildirilmiştir (63). Sanctis ve ark. talasemi nedeniyle HKHN yapılan 15 hastadan 12’sinde ovaryan yetmezlik olduğunu bildirmişlerdir (64). Hastaların bu açıdan da uzun dönem takibi önem taşımaktadır.

2.5.8. İlaç Etkileşimleri

Fenitoin karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilerek çeşitli ilaçların metabolizmasını indükler. Busulfanın kararlı durum konsantrasyonunu azaltıp, busulfan klirensini artırarak etkilediği düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili tartışmalı çalışma sonuçları mevcuttur (6).

Antifungal ilaçlardan itrakonazol hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yoluyla busulfan plazma düzeyini artırabilir. Buggia ve ark itrakonazolün busulfan klirensini flukonazol alanlara göre %20 oranında azaltarak busulfan plazma düzeyini artırabileceğini bildirmişlerdir (65). Metronidazol de HKHN’de anaerobik enfeksiyonların profilaksisinde kullanılan bir ilaç olup sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilir; ancak reaktif metabolitlerinin detoksifikasyonunda glutatyon da rol oynar. Metronidazol metabolitlerinin etkisiyle artan busulfan düzeylerinin VOH gelişimine etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Martelli ve ark. hepatik glutatyonun azalmasına bağlı hepatosit hasarı geliştiğini göstermişlerdir (66). Vorikonazolün de sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilmesi sonucunda glutatyonla konjugasyonunu azaltarak busulfan klirensini azalttığı bildirilmiştir (6).

Asetaminofen de karaciğerde glutatyonu azaltarak busulfan klirensini azaltabileceği için busulfan alan hastalarda eşzamanlı olarak kullanılmaması

önerilmektedir (67). Ancak son çalışmalarda busulfan dağılımını değiştirmedeği gösterilmiştir (68).

2.5.9. Kombinasyon Rejimleri

Busulfan-siklofosfamid (Bu-Cyc) kombinasyonu birçok HKHN hazırlama rejiminde kullanılmıştır. Orijinal olarak busulfan 4 mg/kg/gün, 4 gün takiben siklofosfamid 50 mg/kg/gün, 4 gün süreyle uygulanır. Yapılan çalışmalarda siklofosfamid total dozunun 120 mg/kg'a azaltılarak modifiye edilmesi sonrasında toksisitenin azalıp relapsların arttığı tespit edilmiştir (69). Kronik myeloid lösemi hastalarında TDM ile hedeflenmiş busulfan ile 120 mg/kg siklofosfamidin iyi tolere edildiğisaptanmıştır (70). Talasemi hastalarında 14 mg/kg busulfan ile 120-200 mg/kg siklofosfamid etkin bulunmuştur (71). Siklofosfamid alkilleyici bir ilaç olup karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir. Aktif metabolitleri olan 4-hidroksisiklofosfamid ve fosforamid mustard sitotoksik etki gösterir. Siklofosfamid tekrarlayan uygulamalarında kendi metabolizmasını indükler. Busulfana benzer şekilde siklofosfamidin de farmakokinetiği bireyler arası büyük değişkenlik gösterir. Siklofosfamid metabolitlerinin detoksifikasyonunda da glutasyon rol oynar. Hücresel glutasyon içeriğinin azalması 4-hidroksisiklofosfamid aracılığıyla kardiyotoksisiteyi, akrolein aracılığıyla da pulmoner endotel hücrelerine olan toksik etkiyi artırır. Aynı zamanda busulfan da glutasyon ile konjuge edildiğinden, busulfan ile siklofosfamid arasındaki sürenin 24 saatten kısa olması, siklofosfamid klirensini azaltarak VOH ve mukozite neden olmaktadır. Özellikle sitokrom P450 sistemini indükleyen ilaçlar (fenitoin, fenobarbital, tiotepa ve simetidin) ile siklofosfamidin bir arada kullanımı da 4-hidroksisiklofosfamid düzeylerinde artışa neden olmaktadır (72). Son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada, Bu-Cyc hayvan modelinde uygulandığında endotel hasarına neden olduğu, küçük rezistans arterlerinde endotelial nitrik oksit sentazı artırarak vazodilatasyona yol açtığı ve muhtemelen damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olduğu gösterilmiştir. Büyük arterlerde Bu-Cyc'in etkisinin adrenerjik agonistlere duyarlılığı artırarak uzun dönemde kardiyak yükü artırmak şeklinde olduğu tespit edilmiştir (73).

Bir nükleozid analogu olan fludarabin ve busulfan kombinasyonu düşük toksisite profili ve busulfan ile sinerjik etki göstermesi nedeniyle tercih edilir.

Busulfan-etoposid kombinasyonu akut myeloid lösemide otolog HKHN’de kullanılmıştır. Toksisite profili Bu-Cyc ile benzerdir. Busulfan, melfalan ve fludarabin akraba dışı HKHN hazırlama rejimlerinde kullanılır (7).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Nisan 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında HKHN yapılan ve busulfan içeren hazırlama rejimi almış ve nakil sonrası 100 gününü tamamlamış olan 61 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışma Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.12.2012/2012-041).

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

HKHN öncesi busulfan içeren hazırlama rejimi verilmiş olan ve allojeneik HKHN yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Busulfan içermeyen HKHN hazırlama rejimi alan ve otolog HKHN yapılan hastalar hariç tutulmuştur.

3.3. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI

Çocuklarda HKHN hazırlama rejiminde kullanılan busulfan dozu genellikle iki farklı yaklaşım ile belirlenmektedir. Bunlardan ilki hasta yaşını temel alırken, ikincisi hasta ağırlığını dikkate almaktadır. Çalışmamızda busulfan dozunun yaşa göre veya ağırlığa göre ayarlanmasının; erken komplikasyonlar, toksisite, engraftman, sağ kalım ve relaps oranları ile ilişkisini belirlemek amacıyla hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.4. GERİYE DÖNÜK OLARAK ARAŞTIRILAN VERİLER

Tüm hastaların dosyaları aşağıda belirtilen bilgilerin sağlanması için araştırıldı.

A.Hasta Özellikleri

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti
2. Altta yatan hastalık

B. Transplant Özellikleri

1. Transplantasyon tarihi
2. Transplantasyon tipi (allojeneik/otolog)
3. Doku uygunluğu
4. Kök hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı)
5. Hazırlama rejimi ve kullanılan ilaç dozları
6. Enfeksiyon profilaksisinde kullanılan ilaçlar (trimetoprim-sülfametaksazol, flukonazol, asiklovir, metronidazol...)
7. Graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan ilaçlar (siklosporin, metotreksat, metil prednizolon)

C. Transplant Sonuçları

1. İzlem süresi
2. Myeloid engraftman durumu
3. Trombosit engraftman durumu
4. VOH görülme sıklığı, evresi ve verilen tedavi
5. Akut ve kronik GVHH görülme sıklığı, yeri ve evresi
6. HKHN erken komplikasyonları (hemorajik sistit, engraftman sendromu)
7. Toksikite durumu “National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” modified version 2’ye göre (kardiyovasküler, dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, metabolik, nörolojik, pulmoner, enfeksiyöz) değerlendirilmiştir (74).
8. Kimerizm sonuçları
9. Transplant ilişkili mortalite
10. Relaps, otolog geri dönüş
11. Toplam mortalite
12. Hastalıksız yaşam durumu
13. Olaysız sağ kalım

Tablo 3.1.National Cancer Institute Common Toxicity Criteria modified version 2.

Toksosite Kategorisi	Toksosite Tanımı	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Kardiyovasküler	Kardiyovasküler	Asemtomatik, tedavi gerektirmeyen	Semptomatik, tedavi gerektirmeyen	Semptomatik, tedavi gerektiren	Yaşamı tehdit eden semptom
	Hipertansiyon	Asemtomatik, geçici yaş ve cinse göre >95 p tedavi gerektirmez	Tekrarlayan/persistan semptomatik,>95 p artış, tedavi gerektirmez	Tedavi gerektiren	Hipertansif kriz
Dermatolojik	Raş/deskuamasyon	Asemtomatik eritem veya makül veya papül	Vücudun <%50 kaplayan döküntü ve kaşıntı	Vücudun >%50 kaplayan eritem veya deskuamasyon	Jeneralize eksfoliyatif dermatit
Kanama	Epistaksis	Hafif, transfüzyon gerektirmeyen	-	Transfüzyon gerektiren	Katastrofik kanama
	Hematemez	Hafif, transfüzyon gerektirmeyen	-	Transfüzyon gerektiren	Katastrofik kanama
Gastrointestinal	Anoreksi	İştah kaybı	Oral alımda belirgin azalma	iv sıvı gereksinimi	Enteral veya TPN gereksinimi
	Diare	5-10 ml/kg/gün	10-15 ml/kg/gün	>15 ml/kg/gün	-
	Stomatit	Ağrısız ülser, eritem	Ağrılı eritem, ülser, yutabilir	Ağrılı eritem, ülser, yutamaz, iv hidrasyon gereksinimi	Ağır ülser, aspirasyonu önlemek için profilaktik entübasyon
	Özofajit	Hafif, normal diyet alabilir	Disfaji, yarı katı diyet alabilir	Disfaji, iv hidrasyon	Ülserasyon, kanama
	Kusma	Günde 1 defa	Günde 2-5 defa	Günde > 6 veya iv hidrasyon	Parenteral beslenme desteği
Hepatik	Bilirubin	Üst sınırın 1,5 katına kadar	Üst sınırın 1,5-3 katına kadar	Üst sınırın 3-10 katına kadar	Üst sınırın >10 katı
	AST	Üst sınırın 2,5 katına kadar	Üst sınırın 2,5-5 katına kadar	Üst sınırın 5-20 katına kadar	Üst sınırın >20 katı
	ALT	Üst sınırın 2,5 katına kadar	Üst sınırın 2,5-5 katına kadar	Üst sınırın 5-20 katına kadar	Üst sınırın >20 katı
	GGT	Üst sınırın 2,5 katına kadar	Üst sınırın 2,5-5 katına kadar	Üst sınırın 5-20 katına kadar	Üst sınırın >20 katı
	Hepatomegali	Yok	Yok	Var	-
Enfeksiyon	Febril nötropeni ^a	Yok	Yok	Var	Sepsis
	Non-nötropenik enfeksiyon	Hafif, tedavi gerektirmez	Orta, lokalize, oral tedavi	Ağır, sistemik, iv tedavi	Sepsis
	Evre 3/4 nötropeni ile enfeksiyon ^b	Yok	Yok	Var	Sepsis
Metabolik	Metabolik	Hafif	Orta	Ağır	Yaşamı tehdit eden
Nörolojik	Anksiyete	Hafif duygudurum değişimi	Orta duygudurum değişimi, günlük aktiviteyi etkilemez	Ağır duygudurum değişimi, günlük aktiviteyi etkiler	Kendine zarar verme
	Konvülsiyon	Yok	Kendini sınırlar, bilinç korunur	Bilinç değişimi	Uzun süren, tekrarlayan
Pulmoner	ARDS	Yok	Yok	Yok	Var
	Hipoksi	Yok	Egzersizle O ₂ saturasyonunda azalma	İstirahatte O ₂ saturasyonunda azalma	Basınç ya da ventilatör desteği
	Dispne	Yok	Egzersizle var	Normal aktivite ile var	İstirahatte var veya ventilatör desteği
	Plevral effüzyon	Asemtomatik, tedavi gerektirmeyen	Semptomatik, diüretik gereksinimi	Semptomatik, O ₂ desteği	Yaşamı tehdit eden

^aFebril nötropeni; klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon olmaksızın $ANS < 1 \times 10^9/L$ ve ateş $> 38,5^\circ C$

^bEvre III/IV nötropeni ($ANS < 1 \times 10^9/L$) ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon

3.4.1. Hasta İzlemindeki Metodlar

Hastalar “Kemik iliği Nakil Ünitesi”nde hazırlık rejiminin başlangıcından, taburcu oluncaya kadar laminar hava akımlı HEPA-filtreli tek kişilik odalarda, takip edilmektedirler. Tüm hastalara hazırlama rejimi öncesi tünelli Hickman çift lumen kateter takılmaktadır. Hastaların kan basıncı, ateş, nabız ve solunum sayısı, aldığı-çıkardığı sıvı miktarı, vücut ağırlığı ve karın çevresindeki değişiklikler kayıt edilmektedir. Akut GVHH açısından tüm hastalar ishal ve döküntü açısından yakından izlenmektedir. Hazırlama rejimi başlatılmasından itibaren hastalara tamkan sayımı, biyokimya ve gerektiğinde diğer laboratuvar incelemeleri yapılmaktadır. HKHN öncesi bakılan karaciğer fonksiyon testlerinden aspartat aminotransferaz (AST) $> 40 U/L$, ferritin $> 1000 ng/mL$ olması yüksek olarak belirlenmiştir. HKHN öncesi ve sonrasında hastalara ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografi yapılmaktadır.

Hastalara hazırlama rejimi ile birlikte ağız bakımı ve omeprazol (1 mg/kg/gün) başlanmaktadır. Antikonvülzif profilaksi amacıyla difenilhidantoin busulfandan 12 saat önce başlanarak, busulfan son dozundan 24 saat sonrasına kadar devam edilmektedir.

Tüm hastalara HKHN öncesi -6.gün mantar profilaksisi için flukonazol (5 mg/kg/gün, tek doz, iv) başlanıp nakil sonrası 30. günde kesilmektedir. Nakil sonrası 1. günden itibaren antiviral profilaksi olarak asiklovir ($750 mg/m^2/gün$, 3 dozda, iv) 21-28 gün süreyle verilip; ardından oral forma geçilerek 3 ay süreyle devam edilmektedir. Antibakteriyel profilaksi amacıyla tüm hastalara -6.günde siprofloksasin (20-30 mg/kg/gün, 2 dozda, iv) ve bağırsak sterilizasyonu amacı ile metranidazol (20-30 mg/kg/gün, 3 dozda, iv) myeloid engraftman sağlanana kadar verilmektedir. Pneumocystis jiroveci profilaksisi amacı ile trimetoprim-sulfametaksazol ($150 mg/m^2/gün$, 2 dozda, po) hazırlama rejimi ile başlanıp -1.gün kesilip, engraftman sonrasında tekrar başlanarak haftada 3 gün olmak üzere 6 ay

devam edilmektedir.

Hastalardan haftada 2 gün CMV PCR ve galaktomannan düzeyleri gönderilmektedir. CMV PCR düzeyinin 2 kez >400 kopya/ μ L veya 1 kez >1000 kopya/ μ L olması pozitif kabul edilerek, gansiklovir tedavisi başlanmaktadır.

Hastalara immunolojik destek açısından hazırlama rejiminden önce ve sonrasında +28. güne kadar haftalık olmak üzere, 0,4 g/kg dozunda intravenöz gama globulin (IVIG) veya pentaglobulin tedavisi verilmektedir. Tüm hastalara haftalık 1-3 mg intravenöz K vitamini ve haftada 3 gün oral 2,5-5 mg folik asit verilmektedir.

İzlemde aksiler ateş; 2 kez $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ya da 1 kez $>38^{\circ}\text{C}$ olduğunda kan ve kateter kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Hastalara GVHH profilaksisi amacı ile -1.günden itibaren 3 mg/kg/gün dozunda intravenöz (iv), oral alım başladıktan sonra almakta olduğu iv dozun 2-2,5 katı olacak şekilde oral yoldan siklosporin tedavisi başlanmaktadır. Haftada en az iki kez siklosporin plazma seviyesi bakılarak, ilaç düzeyinin 150- 250 ng/ml arasında olması hedeflenmektedir. Ek olarak +1, +3, +6.günlerde iv kısa metotreksat profilaksisi ve 24 saat sonrasında da kalsiyum folinat intravenöz verilmektedir. Çalışmamızda GVHH profilaksisi olarak 55 hastaya (%90) siklosporin ve metotreksat, 6 hastaya (%10) sadece siklosporin verilmiştir.

Hastalara VOH profilaksisi amacıyla hazırlama rejimi ile birlikte ursodeoksikolik asit oral 15-20 mg/kg/gün 2-3 dozda; düşük molekül ağırlıklı heparin 0,8 mg/kg/gün subkutan, glutamin oral 2,5-5 gr/gün 3 dozda; ve total parenteral nutrisyon (TPN) verilen hastalarda dipeptiven 0,4 g/kg/gün TPN içine konularak verilmektedir. Venookluziv hastalık tedavisinde sıvı ve sodyum kısıtlaması, ve/veya diüretik tedavinin yanısıra defibrotid (Procyclide®, Gentium, Coma, İtalya); 25 mg/kg/gün olarak 6 saatte bir 2 saatlik infuzyon şeklinde verilmektedir.

3.4.2. HKHN Hazırlama Rejimi

“Kemik İliği Nakil Ünitesi”nde izlenen hastaların hazırlama rejiminde almış oldukları busulfan (Busilvex®; Pierre Fabre Medicament, Idron, Fransa) öncelikle yaşa göre ayarlanmış; ancak engraftman güçlüğü yaşanması ve relaps oranlarında

artış gözlenmesi nedeniyle busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasına karar verilmiştir.

Grup 1 (Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grup): 4 yaşın altında 1 mg/kg, 4 yaş ve üzerinde ise 0,8 mg/kg busulfan 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak iv yoldan 2 saatte, 6 saatte bir, günde 4 doz, 4 gün süreyle uygulanan 37 hasta alındı.

Grup 2 (Vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanan grup): <9 kg: 1 mg/kg, 9-16 kg: 1,2 mg/kg, 16-23 kg: 1,1 mg/kg, 23-34 kg: 0,95 mg/kg , >34 kg 0.8 mg/kg busulfan 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak iv yoldan 2 saatte, 6 saatte bir, günde 4 doz, 4 gün süreyle uygulanan 24 hasta alındı.

Çalışmamızda bu iki grup gastrointestinal, kardiyak, pulmoner, hepatik, enfeksiyöz ve nörolojik toksisite, erken ve geç HKHN komplikasyonları, VOH, GVHH, engraftman sendromu, nötrofil ve plateletengraftman günleri, graft reddi, hastalık relapsı, otolog geri dönüş, toplam ve olaysız sağ kalım süreleri ile kimerizm oranları açısından karşılaştırılmıştır. Bu nedenle, çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biri, geriye dönük olarak yapılmasından kaynaklanan, HKHN sonrası ortanca izlem süresinin busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta daha uzun olmasıdır.

3.4.3. Talasemili Hastalarda Hazırlama Rejimi

Talasemi major hastaları Pesaro sınıflandırma sistemine göre 3 gruba ayrılarak hazırlama rejimleri planlandı (75). Buna göre risk faktörlerinden hepatomegali (kosta sınırını >2 cm geçen), şelasyon tedavisine olan uyum ve karaciğer biyopsisinde fibrozis değerlendirildi.

Tablo 3.2. Pesaro sınıflandırma sistemi

Risk faktörü	Klas I	Klas II*	Klas III
Hepatomegali	Yok	Yok/Var	Var
Düzensiz şelasyon	Yok	Yok/Var	Var
Portal fibrosis	Yok	Yok/Var	Var

*Üç risk faktöründen bir ya da ikisinin olması durumu

Hazırlama rejimlerinde kullanılan diğer ilaçlar ve dozları :

Busulfan-Siklofosfamid:

Siklofosfamid: 60 mg/kg/gün 2 gün süreyle

Busulfan-Siklofosfamid-Melfalan:

Siklofosfamid: 60 mg/kg/gün 2 gün süreyle,

Melfalan: 140 mg/m² 1 gün süreyle

Busulfan-Siklofosfamid-Etoposid:

Siklofosfamid: 60 mg/kg/gün 2 gün süreyle,

Etoposid: 30 mg/kg 1 gün süreyle

Busulfan-Siklofosfamid-ATG:

Siklofosfamid: 50 mg/kg/gün 4 gün süreyle,

Antitimosit globulin (ATGFresenius® Tavşan, Biotech, Münih, Almanya) 40 mg/kg 4 gün süreyle

Busulfan-Fludarabin-ATG:

ATG: 30 mg/kg 4 gün süreyle,

Fludarabin: 160 mg/m² 4 gün süreyle

Pesaro protokol 26:

Hidroksiüre 30 mg/kg/gün 35 gün,

Azatiopürin 3 mg/kg /gün 35 gün,

Fludarabin: 20 mg/m²/gün 5 gün,

Siklofosfamid: 40 mg/kg/gün 4 gün,

ATG: 40 mg/kg 4 gün süreyle.

3.4.4. Hematopoietik Kök Hücrenin Toplanması ve Uygulanması

Hastalara hematopoietik kök hücre kaynağı olarak; kemik iliği, periferik kök hücre ve kordon kanı kullanılmıştır.

Kemik iliği kaynaklı HKHN

Verilecek hücre dozu yetersizse donöre; granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) 3 gün, 10 µ/kg/gün dozunda subkutan olarak yapılmaktadır. Ameliyathanede genel anestezi altında spina iliaka posterior superiordan heparinli enjektörler kullanılarak toplanan ürün ACD içeren torbalarda biriktirilmektedir. Alıcının

tartısına göre; yaklaşık $3 \times 10^8/\text{kg}$ dozunda çekirdekli hücre toplanması hedeflenmektedir.

Periferik Kök Hücre Kaynaklı HKHN

Yetişkinlerde uygun periferik damar yolundan ya da santral venöz kateter aracılığı ile 5 gün G-CSF sonrası aferez cihazı ile yaklaşık 2-3 saatte mononükleer hücreden zengin bir ürün elde edilmektedir. Hasta ve donör arasındaki kan grubu uyumsuzluğuna göre eritrosit ve plazma ayırma işlemleri yapılmaktadır.

3.4.5. Tanımlar:

Sağ kalım süresi: Hastanın nakil yapıldığı tarihten itibaren yaşadığı ve son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Olaysız sağ kalım süresi: Nakil tarihinden itibaren graft reddi, hastalığın ilerlemesi, tekrarı veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Transplant ilişkili mortalite (TRM): Nakilden sonra ilk 100 gün içinde hastalık tekrarı dışında nakil ile ilişkili ölüm olarak tanımlanmıştır.

Nötrofil engraftman günü; mutlak nötrofil sayısı (MNS) 3 gün üst üste $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ olduğunda ilk günü olarak kabul edilmiştir.

Trombosit engraftman günü: trombosit sayısının en az 1 hafta trombosit suspansiyonu verilmeksizin $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ olduğu ilk gün olarak kabul edilmiştir.

Akut Graft-versus-Host Hastalığının tanı ve evrelemesi Glucksberg kriterlerine göre yapılmıştır (76).

Tablo 3.3. Akut Graft-versus-Host Hastalığının evrelemesinde Glucksberg kriterleri.

Evre	Organ Tutulumunun Derecesi
I	Cilt +/++
II	Cilt +/+++ Bağırsak ve/veya karaciğer: + Klinik performansta hafif düşme
III	Cilt ++/+++ Bağırsak ve/veya karaciğer: ++/+++ Klinik performansta belirgin düşme
IV	Cilt ++/++++ Bağırsak ve/veya karaciğer: ++/++++ Klinik performansta çok belirgin düşme

Hepatik VOH tanısı modifiye Seattle kriterleri esas alınarak tanımlanmıştır (33). Buna göre HKHN sonrası ilk 30 gün içinde şu kriterlerden ez az ikisinin olması: sarılık (total bilirubin >2 mg/dL), ağırlı hepatomegali ve/veya sağ hipokondriyak ağrı, asit ve/veya bazal değere göre >%2 ağırlık artışı ile tanı konulmuştur.

VOH bulguları spontan olarak düzeldi ise hafif, tedavi ile 100 gün içinde düzeldi ise orta ve tedaviye karşın 100 gün içinde düzelmedi, ölüme neden oldu ise ağır olarak tanımlanmıştır (33). Serum total bilirubin seviyesinin ve vücut ağırlığının normale dönmesi, asitin ve hepatomegalinin kaybolması VOH'ın düzelmesi olarak kabul edilmiştir.

Kimerizm, HKHN sonrası alıcıda allojenik hematopoetik hücrelerin bulunması olarak tanımlanmaktadır. Tam kimerizm alıcıdaki tüm hematopoetik hücrelerin donör kaynaklı oluşunu, mikst kimerizm ise donör hücreleri ile birlikte alıcı hücrelerin birarada bulunmasını ifade eder. Kimerizm analizleri, alıcı ve verici cinsiyetlerine göre, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya short tandem repeats (STR) yöntemi ile 1, 2, 3, 6, 9, 12. aylarda, talasemili hastalarda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12. aylarda yapılmaktadır. Kimerizm analizinde alıcı hücre oranının <%10 olması evre 1, %10-25 olması evre 2, >%25 olması ise evre 3 mikst kimerizm olarak değerlendirilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tanımlayıcı analizler ortanca, aralık, ortalama ve standart sapma kullanılarak belirtilmiştir. Busulfan dozuna göre iki grup arasında kategorik değişkenler χ^2 testi, sayısal değişkenler ise Mann-Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İncelenenlerin VOH geçirme durumuna etkili faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan lojistik regresyon analizinde Backward: LR metodu uygulanmıştır. Regresyon modeli oluşturulmadan önce univariate analizler yapılmış, modele univariate analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler alınmıştır. Modele vücut ağırlığına göre verilen busulfan ve siklofosfamid dozları, yaşa veya ağırlığa göre busulfan doz ayarlanması, hazırlama rejiminde hidroksiüre, azatiopürin veya fludarabin kullanılması dahil edilmiştir. Analizde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ ve removal $p < 0,10$ alınmıştır. Logistik regresyon analizinde son step

sunulmuştur. Toplam sağkalım ve olaysız sağkalım süreleri Kaplan-Meier analiz yöntemi ile hesaplanmıştır. İki grup arasındaki sağkalım farkı ise log rank testi ile kıyaslanmıştır. $p \leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Nisan 2010-Nisan 2013 tarihleri arasında hematolojik hastalıkları nedeniyle HKHN yapılan ve busulfan içeren hazırlama rejimi almış olan 61 hasta çalışmaya alınmıştır.

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 61 hastanın ortalama yaşı 8,2 yıl (0,54-16,8) olup; 28'i (%46) kız, 33'ü (%54) erkek idi. Hastaların tanı aldıkları ortalama yaş 1 yaş (0,3-16,4) idi. Hastalar "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtildiği gibi, HKHN hazırlama rejimlerinde kullanılan busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına göre ayarlanmasına dayanarak iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 (yaşa göre busulfan dozu ayarlanan 32 hasta) ve grup 2 (vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanan 24 hastadan oluşmaktadır). İki grup arasında yaş, cinsiyet, tanı, vücut ağırlığı, boy ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 4.1'de incelenen hastaların HKHN öncesi tanıların dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.1. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların tanıların dağılımı

Hastaların HKHN Öncesi Tanıları	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Talasemi Major	11 (29,8)	13 (54,5)	24 (39,3)	>0,05
Akut Myeloid Lösemi	11 (29,8)	5 (20,9)	16 (26,2)	>0,05
Aplastik Anemi	3 (8,2)	0	3 (5,0)	-
Hiperimmünglobulin E Sendromu	3 (8,2)	0	3 (5,0)	-
Familyal Hemofagositik Lenfositosis	0	2 (8,2)	2 (3,3)	-
Chediak-Higashi Sendromu	2 (5,5)	0	2 (3,3)	-
Adrenolökodistrofi	2 (5,5)	0	2 (3,3)	-
Akut Lenfoblastik Lösemi	1 (2,7)	1 (4,1)	2 (3,3)	>0,05
Myelodisplastik Sendrom	1 (2,7)	1 (4,1)	2 (3,3)	>0,05
Konjenital Eritropoetik Porfiri	1 (2,7)	0	1 (1,6)	-
Juvenil Malign Osteopetrosis	0	1 (4,1)	1 (1,6)	-
Kronik Myelositer Lösemi	1 (2,7)	0	1 (1,6)	-
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik	0	1 (4,1)	1 (1,6)	-
Wiskott-Aldrich Sendromu	1 (2,7)	0	1 (1,6)	-

Talasemi tanılı hastalar Pesaro sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta klas III talasemi hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (**p=0.04**). Klas I ve II talasemili hastalar için her iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Gruplar arasında talasemili hastaların Pesaro sınıflandırmasına göre dağılımı

Talasemi Risk Sınıflandırması	Grup 1 (n=11) Sayı (%)	Grup 2 (n=13) Sayı (%)	Toplam (n=24) Sayı (%)	p
Klas I	6 (25)	2 (8,4)	8 (33,4)	$>0,05$
Klas II	4 (16,6)	0	4 (16,6)	-
Klas III	1 (4)	11 (46)	12 (50)	0,04

4.2. TRANSPLANT ÖZELLİKLERİ

Tüm hastalara HLA uygun akraba içi donörlerden HKHN yapılmıştır; 55 (%90,2) hastanın donörü 10/10, 5 (%8,2) hastanın 9/10, ve ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan 1 (%1,6) hastanın da donörü 5/10 uyumlu idi. HKHN yapılan hastaların donör yakınlık dereceleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların donör yakınlık derecelerinin dağılımı

Donör Yakınlığı	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Kardeş	34 (91,8)	18 (75)	52 (85,2)	$>0,05$
Anne/Baba	2 (5,5)	6 (25)	8 (13,2)	$>0,05$
2. Derece Akraba	1 (2,7)	0	1 (1,6)	-

Kök hücre kaynağı olarak 53 hastada kemik iliği, 6 hastada ise periferik kan

kullanılmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların kök hücre kaynaklarının dağılımı

Kök Hücre Kaynağı	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Kemik iliği	33 (89,1)	20 (83,4)	53 (86,9)	>0,05
Periferik kan	3 (8,2)	3 (12,5)	6 (9,8)	>0,05
Kemik iliği+periferik kan	1 (2,7)	0	1 (1,6)	-
Kemik iliği+kordon kanı	0	1 (4,1)	1 (1,6)	-

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde verilen hazırlama rejimleri Tablo 4.5’de verilmiştir. İki grup arasında hazırlama rejimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,001**). Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grupta daha çok hastada busulfan-siklofosfamid (**p=0,03**), vücut ağırlığına göre doz ayarlanan grupta ise daha çok hastada Pesaro protokol 26 kullanılmıştır (**p=0,004**). Diğer hazırlama rejimleri açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların hazırlama rejimlerinin dağılımı

Hazırlama Rejimi	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Busulfan-siklofosfamid	25 (67,5)	8 (33,3)	33 (54,5)	0,03
Busulfan-siklofosfamid-melfalan	2 (5,4)	1 (4,1)	3 (5,0)	0,5
Busulfan-siklofosfamid-etoposid	2 (5,4)	2 (8,4)	4 (6,5)	1
Busulfan-siklofosfamid-ATG	5 (13,5)	0 (0,0)	5 (8,0)	-
Busulfan-fludarabin-ATG	2 (5,4)	2 (8,4)	4 (6,5)	1
Pesaro protokol 26	1 (2,7)	11 (45,8)	12 (19,5)	0,004

Her iki grup arasında vücut ağırlığına göre verilen busulfan dozlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görülmüş olup Tablo 4.6’da verilmiştir (**p<0.001**). Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grupta daha çok 0,8 mg/kg

dozunun uygulandığı (**p<0.001**), 1 mg/kg dozunun ise her iki grup arasında fark yaratmadığı görülmüştür ($p>0,05$). 0,95, 1,1 ve 1,2 mg/kg dozları ise sadece vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanan grupta uygulanmıştır.

Tablo 4.6. Gruplar arasında hazırlama rejimlerinde verilen busulfan dozlarının dağılımı

Toplam Busulfan Dozu (mg/kg)	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
12,8	28 (75)	5 (20,8)	33 (54)	<0,001
15,2	0 (0)	8 (33,3)	8 (13)	-
16	9 (25)	4 (16,7)	13 (21,2)	0,1
17,6	0 (0)	4 (16,7)	4 (6,5)	-
19,2	0 (0)	3 (12,5)	3 (4,8)	-

Çalışmamızda vücut ağırlığına göre hesaplanan busulfan dozlarının, vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozlarla korelasyon göstermediği saptanmıştır. Busulfan dozu vücut yüzey alanına göre hesaplandığında; 1. gruba ortalama 370 mg/m² (278,4-506), 2. gruba ortalama 426 mg/m² (266,4-456,4) busulfan verilmiş olduğu görüldü. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta, vücut yüzey alanına göre verilmiş olan busulfan dozunun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (**p=0,029**).

Siklofosfamid verilen hastalarda her iki grupta verilen siklofosfamid dozlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (**p<0,001**). Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grupta daha çok hastaya 120 mg/kg ve 200 mg/kg siklofosfamid verilirken (sırasıyla, **p=0,004** ve **p=0,03**), vücut ağırlığına göre doz ayarlanan grupta daha çok hastaya 160 mg/kg siklofosfamid verildiği (**p=0,006**) görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gruplar arasında hazırlama rejimlerinde verilen siklofosfamid dozlarının dağılımı

Toplam Siklofosfamid Dozu (mg/kg)	Grup 1 (n=35) Sayı (%)	Grup 2 (n=22) Sayı (%)	Toplam (n=57) Sayı (%)	p
120	14 (40)	5 (23)	19 (33)	0,004
160	1 (2,8)	11 (49)	12 (21)	0,006
200	20 (57,3)	6 (28)	26 (46)	0,03

4.3. TRANSPLANT SONUÇLARI

Busulfan dozunun yaşa göre veya vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruplar arasında HKHN sırasında verilen üründeki CD34 ve çekirdekli hücre sayısı ile myeloid ve trombosit engraftman süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). HKHN sonrası myeloid ve trombosit engraftman oranı %98,4 olarak saptanmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında hastanede yatış süresi grup 1’de ortalama 41 (24-127) gün iken grup 2’de ortalama 58 (23-200) gün olup, yatış süresinin busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). HKHN sonrası izlem süresi grup 1’de ortalama 23 (10-33) ay, grup 2’de ortalama 9 (3,3-13) ay olarak belirlenmiştir. HKHN sonrası izlem süresi yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grupta daha uzun saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Gruplar arasında HKHN sırasında verilen ürün içeriği, myeloid ve trombosit engraftman, yatış sürelerinin dağılımı

	Grup 1 (n=37)	Grup 2 (n=24)	Toplam (n=61)	P
CD34 Hücre Sayısı (ortanca, x10⁶/kg)	3,9 (0,6-12,7)	3,5 (1,3-10)	3,8(0,6-35)	0,7
Çekirdekli Hücre Sayısı (ortanca, x10⁸/kg)	4,5 (1,5-12)	5,9 (1,4-9,5)	5,1 (1,4-12)	0,3
Myeloid Engraftman Süresi (ortanca, gün)	15 (11-22)	16 (10-23)	15 (10-23)	0,8
Trombosit Engraftman Süresi (ortanca, gün)	22 (12-60)	26,5 (12-65)	23 (12-65)	0,2
Hastanede Yatış Süresi (ortanca, gün)	41 (24-127)	58 (23-200)	51 (23-200)	0,002

4.4. VENO-OKLUZİV HASTALIK

VOH gelişimi 12/61 (%19,6) hastada tespit edildi. VOH geçirme sıklığı, busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (**p=0,001**). VOH ağırlığının derecelendirilmesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında VOH gelişim durumlarının ve derecelerinin dağılımı tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Gruplar arasında VOH gelişim durumlarının ve derecelerinin dağılımı

VOH	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Yok	35 (94,6)	14 (58,3)	49 (80,4)	
Var	2 (5,4)	10 (41,7)	12 (19,6)	0,001
<i>Hafif</i>	1 (50)	2 (20)	3 (25)	
<i>Orta</i>	1 (50)	8 (80)	9 (75)	

Ortanca VOH gelişim günü 16 (6-25) gün olup, 3 hastada hafif, 9’unda orta dereceli VOH görüldü. Grup 1 deki hastalardan birine, grup 2’deki hastalardan 7’sine tedavi amaçlı defibrotid verildi. Vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanan grupta VOH gelişme riski yüksek olan 4’ü klas III talasemi, biri AML tanısıyla izlenen toplam 5 hastaya profilaktik defibrotid tedavisi verildi ve talasemili olan ikisinde VOH gelişimi gözlenmedi. Ancak profilaktik defibrotid tedavisi verilen AML tanısıyla izlenen bir hasta ve talasemili iki hastada VOH geliştiği görüldü. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta tedavi amaçlı defibrotid kullanım sıklığının, yaşa göre ayarlandığı grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (**p<0.001**). VOH nedeniyle izlenen olguların tamamı iyileşti. Hastaların hiçbirinde ağır VOH gelişimi izlenmedi. VOH gelişen hastaların klinik özellikleri Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. VOH gelişen hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Grup	Yaş/Cins	Hastalık	VOH profilaksisi	AST* yüksekliği	Ferritin* yüksekliği	Hepatit B öyküsü	VOH ağırlığı	VOH gelişim günü	Tedavi/Süre	Komplikasyon	İyileşme
1	1	15/K	AML	Standart	Yok	Var	Yok	Hafif	16	Destek	Yok	Tam
2	1	11/E	Talasemi/III	Standart	Yok	Var	Yok	Orta	9	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam
3	2	14/K	Talasemi/III	Defibrotid	Yok	Var	Yok	Hafif	23	Defibrotid/20 gün	Kolesistit	Tam
4	2	15/E	AML	Defibrotid	Yok	Var	Yok	Hafif	13	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam
5	2	2,9/K	Talasemi/I	Standart	Yok	Var	Yok	Orta	11	Defibrotid/21 gün	Plevral effüzyon, renal yetmezlik	Tam
6	2	14/E	Talasemi/III	Defibrotid	Var	Var	Yok	Orta	16	Defibrotid/54 gün	Plevral/perikardiyal effüzyon, renal	Tam
7	2	13/K	Talasemi/III	Standart	Yok	Var	Yok	Orta	17	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam
8	2	0,6/E	Osteopetrosis	Standart	Var	Yok	Yok	Orta	25	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam
9	2	6/E	HLH	Standart	Yok	Var	Var	Orta	22	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam
10	2	8/E	Talasemi/III	Standart	Yok	Var	Yok	Orta	6	Defibrotid/40 gün	Plevral effüzyon, renal yetmezlik	Tam
11	2	0,5/E	HLH	Standart	Yok	Var	Yok	Orta	18	Defibrotid/18 gün	Yok	Tam
12	2	6/E	Talasemi/III	Standart	Var	Var	Yok	Orta	10	Defibrotid/14 gün	Yok	Tam

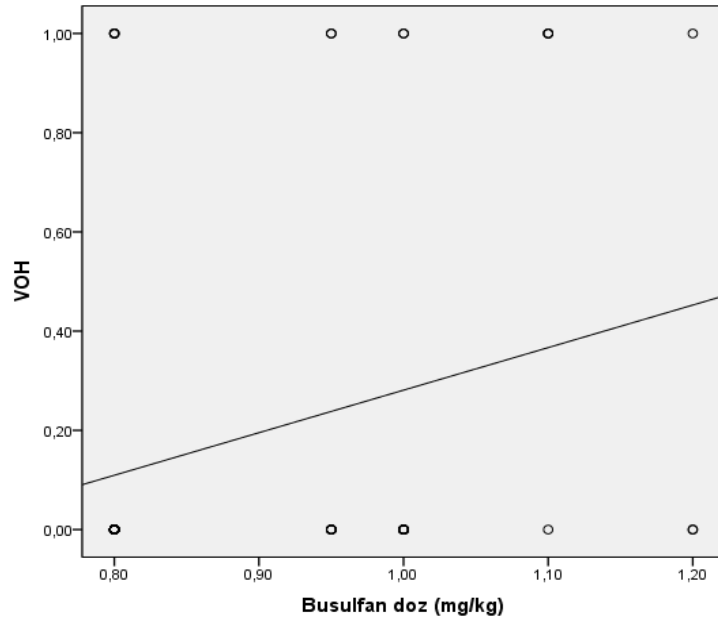
*AST yüksekliği >40 U/L, *ferritin yüksekliği >1000 ng/mL olarak tanımlanmıştır.

Busulfan dozlarına göre VOH gelişim durumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmış ($p=0.04$) ve Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Busulfan dozlarına göre VOH gelişme durumunun dağılımı

Busulfan Dozu (mg/kg)	VOH Geçiren (n=12) Sayı (%)	VOH Geçirmeyen (n=49) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	P
0,8	4 (6,5)	29 (47,5)	33 (54)	0,001
0,95	2 (3,2)	6 (9,8)	8 (13)	0,1
1	2 (3,2)	11 (18)	13 (21,2)	0,01
1,1	3 (4,9)	1 (1,6)	4 (6,5)	0,3
1,2	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (4,8)	0,5

Busulfan dozlarına göre VOH gelişimi arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($r:0,26$, $p=0,04$) (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Busulfan dozlarına göre VOH sıklığının dağılımı

Hastalar busulfanın $<400 \text{ mg/m}^2$ ve $>400 \text{ mg/m}^2$ verilmesine göre iki gruba ayrıldıklarında, VOH riskinin yine $>400 \text{ mg/m}^2$ verilen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (**p=0,049**). Ancak engraftman oranları, akut ve kronik GVHH, hemorajik sistit, engraftman sendromu, kimerizm oranları, stomatit ve transaminaz yüksekliği üzerine etkisi saptanmamıştır. Sadece evre III/IV nötropenik enfeksiyon sıklığının busulfanın $>400 \text{ mg/m}^2$ verilen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (**p=0,037**).

Hazırlama rejimi öncesinde aspartat aminotransferaz (AST) ve ferritin değerlerinin busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış (sırasıyla **p=0,036** ve **p=0,035**) ve tablo 4.12’de verilmiştir. Yaşa göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olan 1/37, vücut ağırlığına göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta 2/24; toplamda 3/61 (%4,9) hasta saptanmıştır. CMV enfeksiyonu geçirmiş olan yaşa göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta 35/37, vücut ağırlığına göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta 23/24; toplamda 58/61 (%95,6) hasta tespit edilmiştir. Ancak Hepatit B ve CMV geçirme öyküsünün pozitif olmasının busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Gruplar arasında HKHN öncesi ortalama AST ve ferritin değerlerinin dağılımı

	Grup 1 (ortanca) n=37	Grup 2 (ortanca) n=24	p
AST (U/L)	27 (11-62)	37,5 (15-83)	0,036
Ferritin (ng/ml)	1148 (15-3387)	1433 (60-4212)	0,035

VOH geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında; hazırlama rejimine (**p=0,01**), busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayalı ayarlanmasına (**p=0,01**), verilen toplam busulfan (**p=0,04**) ve siklofosfamid (**p=0,009**) dozlarına, hazırlama rejiminde hidroksiüre (**p=0,008**), azatiopürin (**p=0,008**) veya fludarabin (**p=0,009**) kullanıma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise sadece busulfanın vücut ağırlığına göre doz

ayarlanması VOH gelişme durumunu 9,5 kat artırdığı tespit edilmiştir (**p=0,009**, CI: 1,74-51,3). Ancak HKHN öncesi ferritin ve AST düzeyleri ile, CMV ve hepatit B seropozitivitesinin VOH geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

4.5. GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI

Her iki grup arasında verilen GVHH profilaksileri arasında fark saptanmamıştır. Akut GVHH 61 HKHN yapılan hastadan 10'unda (%16,3) görülmüş olup; bunların 4'ünde (%6,5) gastrointestinal sistem tutulumu, 3'ünde (%4,9) cilt tutulumu, 2'sinde (%3,2) cilt ve gastrointestinal sistem tutulumu ve birinde (%1,6) de karaciğer tutulumu izlenmiştir. Hastaların birinde evre 1 (%1,6), 3'ünde (%4,9) evre 2, 6'sında (%9,8) evre 3 aGVHH gözlenmiştir. aGVHH gelişen hastaların hepsine steroid tedavisi verilmiş, yanıt alınamayan 3 hastaya ise mezenkimal kök hücre uygulanmıştır. Grup 1 ve 2 arasında a GVHH sıklığı, tutulum yeri ve evresi açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kronik GVHH, HKHN yapılan 61 hastadan 14'ünde (%22,9) gözlenmiş olup, bunların 7'sinde (%11,4) evre 1, 5'inde (%8,1) evre 2 ve 2'sinde (%3,2) evre 3 kGVHH tespit edilmiştir. Grup 1 ve 2 arasında kGVHH sıklığı ve evresi açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İki hasta kGVHH gelişimi sonrasında kaybedildi; bunlardan biri yaygın cilt tutulumu nedeniyle ekstrakorporeal fotoferez tedavisi aldıktan sonra relaps AML gelişiminin ardından sepsis nedeniyle eksitus oldu. Diğeri ise adrenolökodistrofi nedeniyle HKHN yapılması sonrası 1. yılında kGVHH, karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Diğer 12 hastanın 5'inde karaciğer, 4'ünde cilt ve karaciğer, 2'sinde cilt ve akciğer, birinde de cilt tutulumu mevcut olup, kGVHH kontrol altında immunsupresif tedavi ile izlemlerine devam edilmektedir. Hastaların akut ve kronik GVHH gelişme durumları Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Gruplar arasında akut ve kronik GVHH gelişim durumlarının dağılımı

		Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
aGVHH	Var	6 (16,2)	4 (16,6)	10 (16,3)	>0,05
	Yok	31 (83,8)	20 (83,4)	51 (83,7)	
kGVHH	Var	7 (18,9)	7 (29,1)	14 (22,9)	>0,05
	Yok	30 (81,1)	17 (70,9)	47 (77,1)	

4.6. HKHN ERKEN KOMPLİKASYONLARI

Hemorajik sistit 1. grupta 1/37, 2. grupta 2/24; toplamda 3/61 (%4,9) hastada gelişmiştir. Hemorajik sistit geçiren hastaların hepsinde +30. günden sonra bu durum gözlenmiş, ancak hiçbirinde kanıtlanmış viral etken saptanamamıştır.

Engraftman sendromu 1. grupta 1/37, 2. grupta 2/24; toplamda 3/61 (%4,9) hastada izlenmiştir. Hemorajik sistit ve engraftman sendromu gelişmesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

4.7. TOKSİSİTE

Hazırlama rejimine bağlı her organ sistemi için toksisite değerlendirildiğinde; busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta bilirubin yüksekliği ($p=0,006$), febril nötropeni ($p=0,018$), evre III/IV nötropenik (mutlak nötrofil sayısı $<1 \times 10^9/L$) enfeksiyon sıklığı ($p=0,03$), dispne ($p=0,04$) ve hipoksi ($p=0,006$) semptomlarının daha sık görüldüğü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplar arasında toksisite durumunun dağılımı

		Grup 1 (n=37)		Grup 2 (n=24)		
Toksisite Kategorisi	NCI toksisite tanımı	Evre 3 (n)	Evre 4 (n)	Evre 3 (n)	Evre 4 (n)	p
Kardiyovasküler	Kardiyovasküler	2	0	2	0	>0,05
	Hipertansiyon	20	0	13	0	>0,05
Dermatolojik	Raş-deskuamasyon	2	0	0	0	>0,05
Kanama	Epistaksis	1	0	1	0	>0,05
	Hematemez	0	0	0	0	>0,05
Gastrointestinal	Anoreksi	3	0	2	1	>0,05
	Diare	4	0	6	0	>0,05
	Stomatit	6	2	7	0	>0,05
	Özofajit	1	1	3	0	>0,05
	Kusma	3	0	1	0	>0,05
Hepatik	GGT	1	1	4	0	>0,05
	Bilirubin*	0	0	6	0	0,006
	AST	5	0	7	1	>0,05
	ALT	8	1	6	1	>0,05
	Hepatomegali	5	0	8	0	>0,05
Enfeksiyon	Febril nötropeni*	26	0	17	4	0,018
	Non-nötropenik enfeksiyon	4	0	2	0	>0,05
	Evre 3/4 nötropeni ile enfeksiyon*	9	1	8	5	0,03
Metabolik	Metabolik	0	0	0	0	>0,05
Nörolojik	Konvülziyon	1	0	0	0	>0,05
	Anksiyete	0	0	2	0	>0,05
Pulmoner	ARDS	0	0	3	0	>0,05
	Dispne*	0	0	4	0	0,04
	Hipoksi*	0	0	6	0	0,006
	Plevral effüzyon	0	0	2	0	>0,05

AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, GGT; gama glutamil transferaz, ARDS; akut respiratuvar distres sendromu.

*p<0,05

Busulfan dozunun yaşa dayalı ayarlandığı grupta 19/37 (%51) hasta, vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı grupta ise 12/24 (%50) hastaya TPN uygulanmış ve her iki grup arasında TPN kullanım sıklığı ve süresi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ağır stomatit gelişen 15/61 (%24,5) hastadan ikisinin hazırlama rejimlerinde busulfan ve melfalan kombinasyonu kullanılmış olup, melfalan alan hastalarda stomatitin daha sık görüldüğü saptanmıştır (**$p=0,02$**).

Antikonvülzif profilaksi amacıyla difenilhidantoin; 46 hastaya busulfandan 12 saat önce 5mg/kg/doz, 2 saat ara ile 3 doz oral yoldan yükleme yapıldıktan sonra, 8 saatte bir 2,5–3,5 mg/kg/doz; 15 hastaya da busulfandan 12 saat önce 5mg/kg/doz, 2 saat ara ile 2 doz oral yoldan yükleme yapıldıktan sonra, 12 saatte bir 2,5 mg/kg/doz olmak üzere verilmiştir. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruptaki 24 hastadan 15'ine verilen profilaktik difenilhidantoin dozunun azaltılması ile konvülsiyon sıklığı artmamış, engraftman, sağ kalım ve relaps oranları değişmemiş, VOH ve GVHH gibi diğer erken HKHN komplikasyonlarıyla ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.8. ENFEKSİYON

Geçirilen lokal, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar ile sepsis açısından grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$) nedeni bilinmeyen ateş ve ateşli epizod sayısı busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla **$p=0,007$** ve **$p=0,011$**). Her iki grup arasında ateşli gün sayısı, nötropenik gün sayısı ve antibiyotik kullanım süresi açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda tüm hastalara antibakteriyel profilaksi olarak siprofloksasin; antifungal profilaksi olarak daha önce invaziv mantar enfeksiyonu geçirmeyen 55/61 (%90,2) hastaya flukonazol, mantar enfeksiyonu geçirmiş olan 3/61 (%4,9) hastaya kaspofungin, 3/61 (%4,9) hastaya da lipozomal amfoterisin B uygulanmıştır. Dört (%6,5) hastaya da hepatit B profilaksisi amacıyla lamivudin verilmiştir. Sepsis gelişen toplam 6/61 (%9,8) hastadan 2'sinin hazırlama rejiminde busulfan dozu yaşa göre, 4'ünde de vücut ağırlığına göre ayarlanmıştı. Sepsis etkeni olarak 3 hastada Klebsiella pneumoniae, birinde koagülaz negatif stafilokok, birinde Stafilokokus hemolitikus ve birinde de Candida albicans tespit edildi. Candida sepsisi olan bir hasta kaybedildi, diğerleri tedavi edildi.

Gruplar arasında enfeksiyon sıklığının dağılımı Tablo 4.15’de; ateşli epizod, ateşli gün, nötropenik gün ve antibiyotik kullanım sürelerinin dağılımı ise Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.15. Gruplar arasında enfeksiyon sıklığının dağılımı

Enfeksiyon	Grup 1 (n=37) Sayı (%)	Grup 2 (n=24) Sayı (%)	Toplam (n=61) Sayı (%)	p
Sepsis	2 (3,2)	4 (6,4)	6 (9,8)	>0,05
Bakteriyemi	15 (24,5)	7 (11,5)	22 (36)	>0,05
Viral	4 (6,4)	1 (1,6)	5 (8)	>0,05
Fungal	5 (8)	4 (6,4)	9 (14,4)	>0,05
Lokal	4 (6,4)	7 (11,4)	11 (18)	>0,05
İnterstisyel pnömoni	2 (3,2)	3 (4,9)	5 (8,1)	>0,05
Nedeni bilinmeyen ateş	17 (27,8)	20 (32,7)	37 (60,5)	0,007

Tablo 4.16. Gruplar arasında ateşli epizod, ateşli gün, nötropenik gün ve antibiyotik kullanım sürelerinin dağılımı

	Grup 1 (ortanca) (n=37)	Grup 2 (ortanca) (n=24)	p
Ateşli epizod sayısı	1 (0-5)	2 (0-4)	0,011
Ateşli gün sayısı	2 (0-14)	3 (0-31)	>0,05
Nötropenik gün sayısı	16 (8-30)	15,5 (11-35)	>0,05
Toplam anbiyotik kullanım günü	16 (0-68)	20,5 (0-52)	>0,05

4.9. KİMERİZM

+100. günde tam donör kimerizmi sağlanan 53/61 hasta (%86,8) mevcuttu. +100. günde mikst donör kimerizmi olan 8 hastadan ikisi akut myeloid lösemi (AML) nedeniyle relaps olarak kaybedildi; talasemili iki hastadan birinde primer, diğerinde de sekonder graft yetmezliği gelişti. Diğer dört hastadan üçü talasemi tanılı, biri de konjenital eritropoetik porfiri tanılı olup mikst donör kimerizmi ile

stabil hematolojik bulgularla transfüzyon ihtiyacı olmaksızın izlendi. Engraftman sağlanan hastalardan kimerizm oranları açısından grup 1 ve 2 arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların ilk 3 aydaki kimerizm oranları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Hastaların ilk 3 aydaki kimerizm oranlarının dağılımı

Hasta No	Grup	Tam	Miks kimerizm	Kimerizm (%)	1. ay	Kimerizm (%)	3. ay
1	1	AML	yok	100		100	
2	1	İY	yok	98		99	
3	1	AML	yok	97		98	
4	1	ALL	yok	100		95	
5	1	Talasemi	yok	98		99	
6	1	KML	yok	99		99	
7	1	AML	yok	94		94	
8	1	AML	yok	98		99	
9	1	Talasemi	yok	89		98	
10	1	Aplastik anemi	yok	100		100	
11	1	Talasemi	yok	98		98	
12	1	CEP	var	85		85	
13	1	ALD	yok	100		100	
14	1	Talasemi	yok	99		99	
15	1	Talasemi	var	100		81	
16	1	Talasemi	yok	100		100	
17	1	AML	yok	100		100	
18	1	Aplastik anemi	yok	100		100	
19	1	ALD	yok	100		100	
20	1	AML	yok	100		100	
21	1	İY	yok	100		100	
22	1	Talasemi	yok	98		98	
23	1	AML	var	99		0	
24	1	Talasemi	yok	100		93	
25	1	AML	yok	94		95	
26	1	AML	yok	100		100	
27	1	AML	yok	98		98	
28	1	AML	yok	98		94	
29	1	Talasemi	var	99		25	
30	1	Aplastik anemi	yok	100		100	
31	1	İY	yok	97		100	
32	1	Talasemi	var	0			
33	1	İY	yok	80		96	
34	1	Talasemi	var	82		66	
35	1	İY	yok	99		98	
36	1	İY	yok	100		100	
37	1	MDS	yok	100		98	
38	2	AML	yok	100		100	
39	2	MDS	yok	100		100	
40	2	Talasemi	yok	100		100	
41	2	HLH	yok	100		100	
42	2	İY	yok	ex			
43	2	ALL	yok	100		100	
44	2	Talasemi	yok	100		100	
45	2	Talasemi	yok	100		100	
46	2	Talasemi	yok	ex			
47	2	AML	var	97		88	
48	2	Talasemi	yok	98		99	
49	2	Talasemi	var	100		56	
50	2	AML	yok	100		100	
51	2	AML	yok	100		100	
52	2	Talasemi	yok	100		100	
53	2	Talasemi	yok	100		100	
54	2	Talasemi	yok	93		90	
55	2	Talasemi	yok	98		99	
56	2	HLH	yok	89		98	
57	2	AML	yok	100		100	
58	2	Talasemi	yok	100		100	
59	2	Talasemi	yok	98		100	
60	2	Talasemi	yok	99		100	
61	2	Talasemi	yok	99		100	

ALD; adrenolökodistrofi, ALL; akut lenfoblastik lösemi, AML; akut myeloblastik lösemi, CEP; konjenital eritropoetik porfiri, KML; kronik myeloid lösemi, İY; immün yetmezlik, HLH; hemofagositik lenfohistiyositoz, MDS; myelodisplastik sendrom.

4.10. TRANSPLANT İLİŞKİLİ MORTALİTE

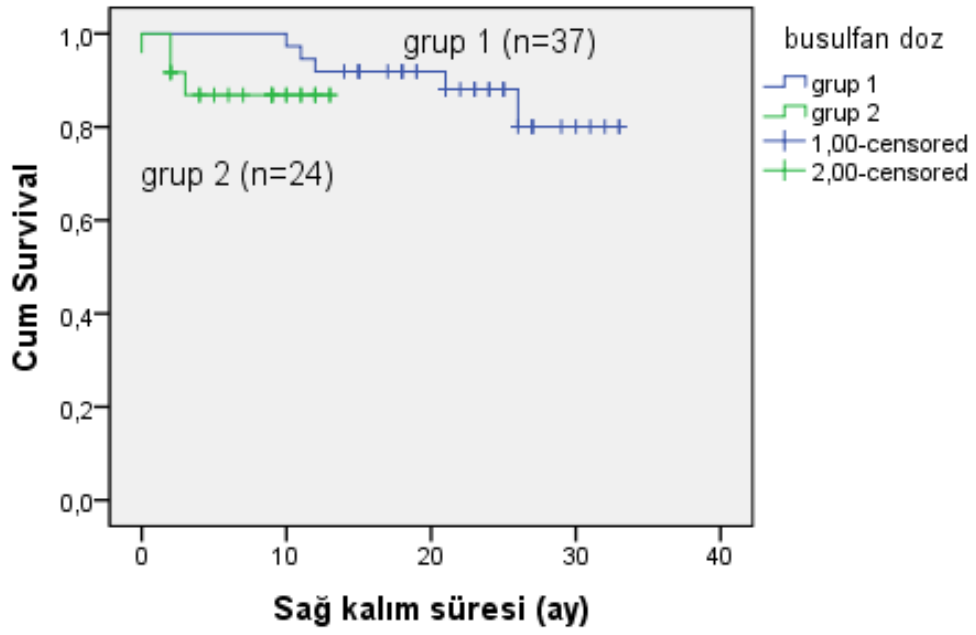
4.10.1. HKHN sonrası ilk 100 gün içinde ölüm oranı (TRM)

Talasemi majör nedeniyle HKHN yapılan 1/61 (%1,6) hasta sepsis nedeniyle kaybedildi.

4.10.2. Mortalite

Busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı gruptan 5/37, vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruptan 3/24; toplam 8/61 (%13,1) hasta kaybedildi. Hastalardan 4'ü sepsis, 3'ü akut myeloid lösemi (AML) relapsı, adrenolökodistrofi nedeniyle HKHN yapılan bir hasta da karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

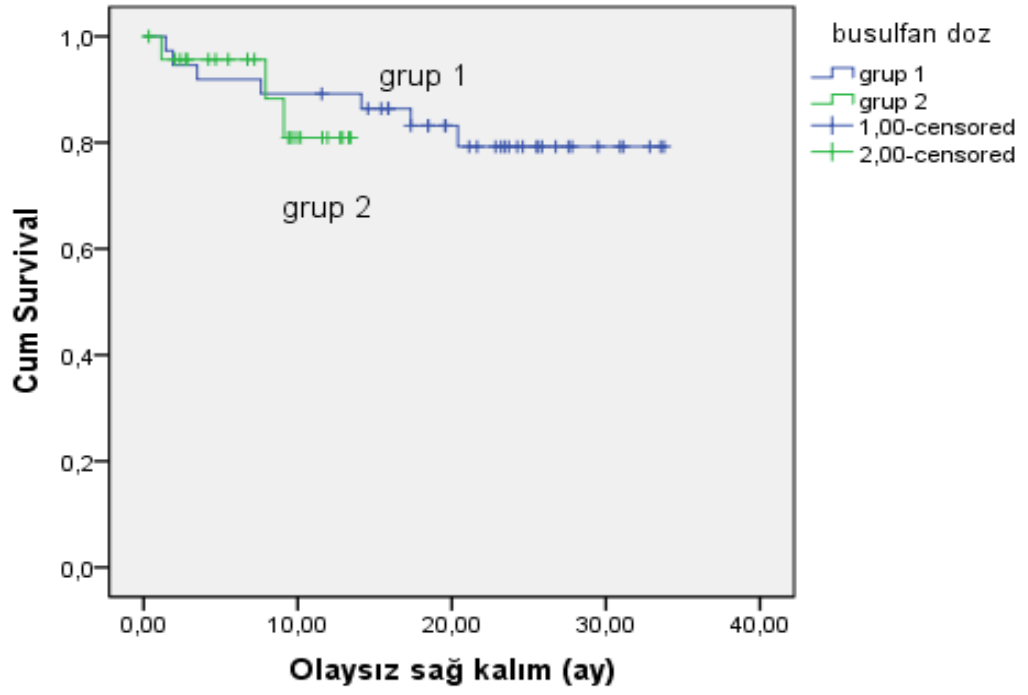
Hastaların ortanca 18,6 (2,5-33,9) ay izlemleri süresinde ortalama yaşam süreleri 29 ay (%95 CI=26,4-31,5) olarak hesaplandı. Busulfan dozlarına göre tahmini 1 yıllık sağ kalım süresi grup 1'de %92, grup 2'de %86, tahmini 2 yıllık sağ kalım süresi ise grup 1'de ve 2'de %86 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında sağ kalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların HKHN sonrası sağ kalım süreleri Grafik 4.2.'de verilmiştir.



Grafik 4.2. Busulfan dozlarına göre sağ kalım süreleri

4.10.3. Relaps

Busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı gruptan 7/37, vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruptan 3/24; toplam 10/61 (%16,3) hastada primer hastalığın tekrarladığı görüldü. Talasemi nedeniyle HKHN yapılan 3/24 hastada (%12,5) otolog geri dönüş (recovery) gelişti. Hastaların ortalama 18,6 (2,5-33,9) ay izlemleri süresinde ortalama olaysız yaşam süreleri 28,5 ay (%95 CI=25,6-31,4) olarak hesaplandı. Busulfan dozlarına göre tahmini 1 yıllık olaysız sağ kalım süresi grup 1’de %83, grup 2’de %88, tahmini 2 yıllık olaysız sağ kalım süresi ise grup 1 de %79 ve grup 2 de %81 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında olaysız sağ kalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların HKHN sonrası olaysız sağ kalım süreleri Grafik 4.3.’de verilmiştir.



Grafik 4.3. Busulfan dozlarına göre olaysız sağ kalım süreleri

5. TARTIŞMA

Busulfanın kemik iliği kök hücreleri ve erken progenitörlerine olan toksik etkisinin total vücut ışınlaması (TVI) kadar etkin olduğu gösterildikten sonra siklofosfamid ile kombine edilerek HKHN hazırlama rejimlerinde kullanımına başlanmıştır. Yüksek doz busulfan hem hematolojik maligniteler hem de immün yetmezlik, talasemi ve osteopetrosis gibi malign olmayan hastalıkların HKHN hazırlama rejimlerinde kullanılabilir. Busulfan-siklofosfamid hazırlama rejiminin etkinliği TVI-siklofosfamide benzerdir ancak tedavi ilişkili toksisitesi halen doz kısıtlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Hepatik VOH en önemli majör komplikasyonlarından biri olup busulfan plazma düzeyinin EAKA ile korele olduğu gösterilmiştir. Diğer komplikasyonlar arasında ise interstisyel pnömoni, hemorajik sistit, katarakt, konvülziyonlar ve mukozit yer alır. Yapılan çalışmalarda busulfan verildikten sonra ilaç dağılımının birey içi ve bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiği tespit edilmiş; düşük plazma ilaç konsantrasyonlarında toksisitenin az olduğu, ancak engraftman yetmezliği ve relapsların daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bunun için yapılan TDM ile busulfan dozlarının bireyselleştirilmesi hedeflenmiştir (77).

Yapılan farmakokinetik analizlerde busulfan klirensini belirleyen en önemli iki faktörün yaş ve vücut ağırlığı olduğu belirlenmiştir (16). Ülkemizde busulfan plazma düzeyi ölçümü yapılamadığından; çalışmamızda HKHN öncesi yaşa veya vücut ağırlığına göre iv busulfan uygulanan, ortalama yaşı 8,2 yıl (0,54-16,8) olan 28'i (%46) kız, 33'ü (%54) erkek toplam 61 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalara hemoglobinopati, malignite, immün yetmezlik ve aplastik anemi gibi çeşitli nedenlerle HKHN yapılmış olduğu görülmüş; yaşa veya vücut ağırlığına göre busulfan uygulanan gruplar arasında verilen hazırlama rejimleri farklı bulunmuştur.

Hastanemiz Kemik İliği Nakil Ünitesi Nisan 2010 tarihinde faaliyete başlamış olup izlenen hastaların hazırlama rejiminde almış oldukları busulfan öncelikle yaşa göre ayarlanmış; ancak engraftman güçlüğü yaşanması ve relaps oranlarında artış gözlenmesi nedeniyle busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasına karar verilmiştir. Çalışmamızın sınırlayıcı yanlarından biri, geriye dönük olmasından kaynaklanan yaşa göre ve ağırlığa göre busulfan dozunun ayarlandığı gruplar arasında talasemili hastaların risk sınıflandırmaları ve hazırlama

rejimlerinin farklılık arzemesidir. Yaşa göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta busulfan-siklofosfamid rejimi daha çok kullanılırken, ağırlığa göre doz ayarlanan grupta daha çok klas III talasemili hasta olması nedeniyle Pesaro protokol 26 daha çok kullanılmıştır. Yine bununla ilişkili olarak her iki grup arasında verilen siklofosfamid dozları da farklı bulunmuştur. Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan grupta daha çok hastaya 120 mg/kg ve 200 mg/kg siklofosfamid verilirken, vücut ağırlığına göre doz ayarlanan grupta daha çok hastaya 160 mg/kg siklofosfamid verildiği görülmüştür.

Bu çalışmada yaşa veya vücut ağırlığına göre busulfan uygulanan gruplar arasında yaş, cinsiyet, tanı, vücut ağırlığı, boy ve vücut yüzey alanı açısından fark saptanmadığı için daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. Her iki grup arasında vücut ağırlığına göre verilen busulfan dozlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiştir. Yaşa göre busulfan dozu ayarlanan gruptaki hastaların çoğuna 0,8 mg/kg dozunda busulfan verildiği saptanmış, ancak 1 mg/kg dozunda busulfan için her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Verilen busulfan miktarının vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen vücut yüzey alanına göre hesaplanan busulfan dozunun; 1. grupta ortalama 370 (278,4-506) mg/m², 2. grupta ortalama 426 (266,4-456,4) mg/m² olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığına göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta, vücut yüzey alanına göre hesaplanan busulfan dozunun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 61 hastadan 12'sinde (%19,6) VOH geliştiği tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda HKHN yapılan hastalarda VOH görülme sıklığı %1-54 arasında bildirilmiştir. Venookluziv hastalık sıklığını etkileyen faktörler arasında HKHN tipi ve öncesinde verilen yüksek doz sitotoksik ilaçların kümülatif etkisi yer almaktadır (33). Allojenik HKHN'de otolog olanlara göre VOH sıklığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (34). Otolog HKHN yapılan hastalarımızın hiçbirinin hazırlama rejimlerinde busulfan bulunmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Çalışmamıza busulfan almış olan hastaların dahil edilmesinden dolayı, VOH sıklığı beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HKHN'de verilen hazırlama rejimi yoğunluklarının farklı olmasının VOH görülme sıklığını etkilemesinden dolayı, çalışmamızda altta yatan hastalıkların farklılığı

nedeniyle verilen farklı hazırlama rejimlerinin de VOH sıklığını etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda busulfanın iv uygulanarak TDM ile plazma düzeyi takibi yapılarak doz ayarlanmasının VOH riskini azalttığı bildirilmiştir (39). Grochow ve ark. yüksek busulfan maruziyeti ile VOH gelişmesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (78). Dix ve ark. ilk doz busulfan EAKA>1500 µM/dk olması durumunda VOH riskinin 10 kat arttığını bildirmişlerdir (37). Meresse ve ark. 136 HKHN yapılan çocuğu inceledikleri çalışmada VOH gelişim oranını %22 olarak saptamış, çok değişkenli analizde total busulfan dozunun 16 mg/kg'ı geçmesi durumunun VOH için en güçlü risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (79). Diğer yandan Zwaveling ve ark. (5) busulfan dozunu yaşa göre ayarladıkları çalışmalarında ve Michel ve ark. (1) busulfan dozunu vücut ağırlığına göre ayarladıkları çalışmalarında busulfan EAKA ile VOH gelişimi arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda ise ülkemizde busulfan plazma düzeyi tayini yapılamadığından, busulfan dozunun yaşa ve vücut ağırlığına dayalı ayarlanmasına göre iki grup karşılaştırıldığında, busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta VOH sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca busulfan dozları(mg/kg) ile VOH gelişimi arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu durumun busulfan dozunun vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı grupta verilmiş olan busulfan dozunun, yaşa dayalı doz ayarlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bazı çalışmalarda ise VOH gelişim riskinin busulfan plazma düzeyinden bağımsız olduğu savunulmaktadır (2,38,80). Srivastava ve ark. VOH gelişen GST M1 null genotipine sahip talasemik hastalarda busulfan klirensinin daha hızlı ve ilk doz KDK'nun daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (10). Schechter ve ark. ise HKHN sonrası VOH gelişen hastalarda busulfan maksimum konsantrasyonunun daha düşük olduğunu saptamışlardır (38).

Çalışmamızda vücut ağırlığına göre hesaplanan busulfan dozlarının, vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozlarla korelasyon göstermediği saptanmıştır; bu da boy değişkeninin vücut yüzey alanı hesaplanmasında etkin bir parametre olduğunu göstermektedir. Bartelink ve ark. vücut ağırlığı ve busulfan klirensi arasında lineer

olmayan bir ilişki olduğunu, vücut ağırlığındaki artışın küçük çocuklarda erişkinlere göre klirenste daha fazla artışa yol açtığını göstermişlerdir. Aynı zamanda vücut ağırlığının, vücut yüzey alanına göre busulfan maruziyetini belirlemede daha üstün olduğunu vurgulamışlardır (81).

Yapılan çalışmalarda busulfan klirensinin yaş ve ağırlığı düşük olan çocuklarda daha hızlı olması nedeniyle (5), busulfan dozunun vücut ağırlığı yerine vücut yüzey alanına göre ayarlanması durumunda çocuk ve erişkinlerde busulfan klirensi arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (27). Bu nedenle; erişkinlerde vücut ağırlığına göre 16 mg/kg dozuna karşılık gelen vücut yüzey alanına göre hesaplanmış 600 mg/m² dozunda busulfanın günde 4 defa oral olarak uygulandığı 27 çocuk hastayı içeren bir kohortta, verilmiş olan ortalama busulfan dozu 24,8 mg/kg (17,8-29,2) bulunmuş, sistemik busulfan maruziyetinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak VOH riskinin %7'den %22'ye kadar çıktığı, ancak ilaçla ilişkili mortalitenin değişmediği bildirilmiştir (20). Poonkuzhali ve ark. 23 talasemili çocukta yaptıkları çalışmada, bir gruba günlük 4 dozda total 16 mg/kg, diğer gruba ise 600 mg/m² dozunda 4 gün süreyle iv busulfan verdiklerinde; 600 mg/m² dozunda alanlarda diğerine göre %64 oranında daha yüksek doz ilaç verildiğini ve bu grupta ilk doz sonrası KDK ve AUC'nin daha yüksek olduğunu, ancak bunun sistemik toksisiteye yol açmadığını göstermişlerdir (28). Shaw ve ark. ise günde tek doz olarak 16 mg/kg ve 600 mg/m² dozunda busulfan verdikleri hastaları karşılaştırdıklarında busulfan klirensleri arasında fark bulamamışlar; bunu tek dozda ilacın kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşması ve KDK'nun daha düşük olması nedeniyle EAKA ve maksimum ilaç konsantrasyonu yüksek olmasına rağmen ilaç yarı ömrü ve klirensinin daha düşük olması ile açıklamışlardır (82). Çalışmamızda busulfanın en fazla 506 mg/m² dozunda verildiği görülmüş; hastalar busulfanın <400 mg/m² ve >400 mg/m² verilmesine göre iki gruba ayrıldıklarında, VOH riskinin yine >400 mg/m² verilen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak engraftman oranları, akut ve kronik GVHH, hemorajik sistit, engraftman sendromu, kimerizm oranları, stomatit ve transaminaz yüksekliği üzerine etkisi saptanmamıştır. Sadece evre 3/4 nötropenik enfeksiyon sıklığının busulfanın >400 mg/m² verilen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Ayrıca busulfan-siklofosfamid kombinasyon rejimlerinde busulfan uygulanması sonrasında salınan proinflatuar sitokinlerin ve karaciğerde glutatyon seviyesinin azalmasının sinusoidal hücreler için siklofosfamid metabolitlerine duyarlı hale getirmesi nedeniyle, busulfan ve siklofosfamid arasındaki sürenin 24 saat kadar uzatılmasının da VOH riskini azalttığı tespit edilmiştir (7,8,72). Çalışmamızda busulfandan en az 24 saat sonrasında siklofosfamid infüzyonuna başlanmıştır.

Daha önce saptanmış olan VOH gelişimi ile ilişkili diğer faktörler, hazırlama rejimi öncesi karaciğer hasarı, geçirilmiş hepatit, transaminaz yüksekliği, ferritin yüksekliği (83), hazırlama rejimi ile birlikte kullanılan bazı antibakteriyel ve antifungal ilaçlar, talasemi hastalarında karaciğer fibrozis durumudur (33). Çalışmamızda Hepatit B enfeksiyonu geçirmiş olan %4,9 hasta, CMV enfeksiyonu geçirmiş olan %95,6 hasta tespit edilmiş, HKHN öncesi hepatit B ve CMV seropozitivitesi ile AST ve ferritin yüksekliğinin VOH gelişiminden bağımsız faktörler olduğu tespit edilmiştir. Ancak VOH geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında; hazırlama rejiminin, verilen toplam busulfan ve siklofosfamid dozlarının, hazırlama rejiminde hidroksiüre, azatiopürin veya fludarabin kullanılmış olmasının iki grup arasında anlamlı fark yarattığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasının VOH riskini 9,5 kat artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta klas III talasemi hasta sayısının, ortanca ferritin ve AST değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Talasemi hastalarında demir şelasyonunun yeterli yapılmaması sonucunda karaciğerde fibrozis gelişmesi, Pesaro sınıflandırmasına göre klas III grubunda Protokol 26 hazırlama rejimi verilmesini gerektirir. Böylece artmış demir yükü ve karaciğer hasarı olan bu hastalara daha yoğun bir hazırlama rejiminin verilmesinin VOH gelişimine katkıda bulunmuş olabileceği düşüncesindeyiz. Ancak Paci ve ark. (16) transaminaz yüksekliği veya demir yüklenmesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada busulfan klirensinin etkilenmediğini saptamışlar; Gaziev ve ark. (29) da talasemili hastalarda karaciğerde fibrozis derecesi, hepatomegali, ferritin yüksekliği veya Pesaro sınıflandırmasının busulfan klirensini etkilemediğini bildirmişleridir. Çalışmamızda busulfan ile olası etkileşimleri ve VOH riskini artırabileceği nedeniyle hazırlama rejimi sırasında vorikonazol, amfoterisin B ve vankomisin kullanımından kaçınılmıştır.

VOH tedavisinde kullanılan defibrotidin endotelial hücreleri kemo/radyoterapinin indüklediği hasardan koruduğu ve heparanaz gibi hücre hasarını arttıran enzimleri azalttığı bilinmektedir. Artan heparanaz düzeyinin de aGVHH ile ilişkili olduğu da daha önce gösterilmiştir (84,85). Defibrotidin hepatik VOH tedavisinde kullanıldığı klinik çalışmalarda orta VOH'lu hastalarda % 24-50 oranında tamamen düzelme ve % 35-42 oranında ise sağkalım bildirilmiştir (86). Bu sonuçlardan yola çıkarak defibrotidin profilaktik kullanımı gündeme gelmiştir. Çorbacioğlu ve ark.'nın yapmış olduğu 360 pediatrik hasta içeren bir randomize, kontrollü, faz 3 çalışmada; profilaktik defibrotid alan grupta VOH sıklığı % 12 iken, almayan grupta bu oran % 20 saptanmıştır (p=0,05). Bunun yanı sıra; ağır VOH'da mortalite oranı % 32 saptanırken, hafif-orta VOH'da bu oran % 17 bulunmuştur ki bu oran literatürdeki oranının oldukça altındadır. Yine defibrotid alan grupta aGVHH'nin ve steroid kullanımının istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni olarak; deri, karaciğer ve gastrointestinal sistem endotelial hücrelerindeki hasarın defibrotid sayesinde azalmış olması gösterilmiştir (87). Çalışmamızda tüm hastalara standart olarak VOH profilaksisi amacıyla hazırlama rejimi ile birlikte ursodeoksikolik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glutamin başlandı. Defibrotid kullanılan hastalarda ise düşük molekül ağırlıklı heparin kesildi. Vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarlanan grupta VOH gelişme riski yüksek olan 4'ü talasemi biri AML tanılı toplam 5 hastaya profilaktik defibrotid tedavisi verildi; 2 talasemi hastasında VOH gelişimi gözlenmemesine rağmen diğer 3 hastada orta derecede VOH gelişimi izlendi, ancak tedavi ile düzeldi. Busulfan dozu yaşa göre ayarlanan hastalardan birine, busulfan dozu vücut ağırlığına göre ayarlanan hastalardan 7'sine tedavi amaçlı defibrotid verildi. VOH tedavisinde defibrotid kullanım oranı busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta daha yüksek saptandı. Hastalarımızın 3'ünde hafif, 9'unda orta dereceli VOH görüldü, 3 hastada plevral-perikardiyal effüzyon ve renal yetmezlik gelişti; ancak tamamı iyileşti.

Çalışmamızda engraftman oranları ile busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanması arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. HKHN sırasında verilen CD34 hücre sayısı ortanca $3,8 \times 10^6/\text{kg}$ (0,6-35); çekirdekli hücre sayısı: ortanca $5,1 \times 10^8/\text{kg}$ (1,4-12) idi. Olgularımızın %98,4'ünde ortanca 15

günde (10-23) myeloid engraftman, ortanca 23 günde (12-65) trombosit engraftmanı gerçekleşmiştir. Schechter ve ark. da busulfan dozunu vücut ağırlığına dayanarak ayarladıkları çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde ortanca myeloid engraftman gününü 17 gün (8-36) olarak belirlemişlerdir. Yapılan bir çalışmada busulfan maruziyetinin düşük olmasının engraftman yetmezliği ve hastalık rekürrensi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23). Michel ve ark. ise vücut ağırlığına göre doz ayarlanan hastalarda yaptıkları farmakokinetik analize göre vücut ağırlığı <9 kg olan çocukların %46'sında, ≥ 9 kg olanların ise %75'inden fazlasında hedef plazma busulfan düzeyine ulaşıldığını, ancak hepsinde engraftman sağlandığını bildirmişlerdir (1).

Engraftman sendromu; nötrofil sayısının yükselme döneminde gözlenen noninfeksiyöz ateş, cilt döküntüsü, pulmoner infiltratlar ve kilo alımı ile karakterli bir durum olup yapılan çalışmalarda kök hücre kaynağı, infüze edilen kök hücre sayısı ve G-CSF kullanımı ile ilişkisi saptanmıştır (88). Bu hastalarda nötrofil rejenerasyonunun çeşitli sitokinlerin etkisiyle erken post-transplant dönemde artması sonucunda engraftmanın daha hızlı olduğu sonucuna varılmıştır (89). Çalışmamızda %4,9 hastada engraftman sendromu gelişmiş, busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlandığı gruplar arasında engraftman sendromu görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada GVHH profilaksisi olarak hataların %90'ına siklosporin ve metotreksat, %10'una sadece siklosporin verilmiş; her iki grup arasında verilen GVHH profilaksileri arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca aGVHH ve kGVHH gelişim oranları ile busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların %16,3'ünde aGVHH görülmüş; bunların 9'unda orta/ağır aGVHH gözlenmiştir. Hastaların %6,5'unda gastrointestinal sistem tutulumu, %4,9'unda cilt tutulumu, %3,2'sinde cilt ve gastrointestinal sistem tutulumu ve %1,6'sında de karaciğer tutulumu izlenmiştir. aGVHH gelişen hastaların hepsine steroid tedavisi verilmiş, yanıt alınamayan 3 hastaya ise mezenkimal kök hücre uygulanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek düzeyde busulfan maruziyetinin toksisiteyi (VOH, mukozit, interstisyel pnömoni) ve aGVHH'nı artırdığı tespit edilmiştir (80,90). Bartelink ve ark. busulfan dozunu yaşa göre ayarladıkları çalışmalarında; orta/ağır aGVHH

sıklığını %16, VOH sıklığını %22, evre III/IV mukozit sıklığını ise %12 olarak saptamışlardır. Özellikle busulfanın melfalan ile kombinasyonunun aGVHH, VOH ve mukozit için bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır (80). Zwaveling ve ark.'nın çalışmasında busulfan dozu yaşa göre ayarlanmış, a GVHH oranı %22,5 olarak belirlenmiş ancak busulfan plazma düzeyi ile aGVHH arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (5). Yine Malar ve ark. vücut ağırlığına göre busulfan dozu ayarladıkları çalışmalarında, busulfan plazma düzeyi ile aGVHH arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (2).

Çalışmamızda kGVHH hastalarımızın %22,9'unda gözlenmiş olup, bunların %11,4'ünde evre 1, %8,1'inde evre 2 ve %3,2'sinde evre 3 kGVHH tespit edilmiştir. İki hasta kGVHH gelişimi sonrasında kaybedildi; bunlardan biri yaygın cilt tutulumu nedeniyle ekstrakorporeal fotoferez tedavisi aldıktan sonra relaps AML gelişiminin ardından sepsis nedeniyle eksitus oldu. Diğeri ise adrenolökodistrofi nedeniyle HKHN yapılması sonrası 1. yılında kGVHH, karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Diğer 12 hastanın 5'inde karaciğer, 4'ünde cilt ve karaciğer, 2'sinde cilt ve akciğer, birinde de cilt tutulumu mevcut olup, kGVHH kontrol altında immüsupresif tedavi ile izlemelerine devam edilmektedir. Ringden ve ark., HKHN hazırlama rejiminde busulfan uygulanan hastalarda TVI'a göre hemorajik sistit ve kGVHH'nın daha sık olduğunu ve aGVHH'nın daha ağır seyrettiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada busulfan alan hastalarda GVHH'nın daha sık görülmesinin uzamış immüsupresyona neden olduğu öne sürülmüştür (90).

Bu çalışmada kimerizm oranları açısından da busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. +100. günde tam donör kimerizmi olan %86,8 hasta mevcut olup, +100. günde mikst donör kimerizmi olan 8 hastadan ikisi AML nedeniyle relaps olarak kaybedildi; talasemili bir hastada primer, bir hastada da sekonder graft yetmezliği gelişti. Diğer dört hastadan üçü talasemi tanılı, biri de konjenital eritropoetik porfiri tanılı olup stabil hematolojik bulgularla transfüzyon ihtiyacı olmaksızın izlenmektedir. Michel ve ark. çalışmasında ağırlığa göre busulfan uygulanan hastaların tamamında engraftman sağlandığını, 3. ay tam kimerizm oranının %92 olup, bu durumun 3. aydan sonra da stabil olarak devam ettiğini bildirmişlerdir. McPherson ve ark. orak hücreli anemi hastalarında yaptıkları

çalışmada düşük busulfan plazma seviyeleri ile parsiyel kimerizm, daha yüksek seviyelerinde ise uzun süreli tam kimerizmin sağlandığını bildirmişlerdir (91).

Busulfanın neden olduğu artmış toksisite karaciğer, üriner sistem ve akciğer gibi birçok organı etkilemekte ve TRM'nin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda HKHN sonrası ilk 100 günde TRM 1/61 (%1,6) olup bu hasta kateter ilişkili kandida sepsisi nedeniyle kaybedilmiştir. Hiçbir hasta VOH, idyopatik pnömoni sendromu veya hemorajik sistit gibi nedenlerden dolayı kaybedilmemiştir. Schechter ve ark. busulfan dozunu vücut ağırlığına göre ayarlayarak yaptıkları 45 çocuk hastayı içeren bir çalışmada, ilk 100 gündeki sağ kalım oranını %91 olarak bildirmiş; 2 hastanın VOH, diğer ikisinin de çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildiğini açıklamışlardır (38). Bu çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızda ilk 100 gündeki TRM oldukça düşük bulunmuştur. Ringden ve ark.'nın çalışmasında 7 yıllık TRM busulfan alan hastalarda %34, TVI alanlarda %14 olarak saptanmış; TRM ve relaps oranı TVI veya busulfan alan hastalarda farklı bulunmamıştır. Ancak yüksek riskli malignite hastalarında busulfanın TRM'yi %64'e kadar artırdığı belirlenmiştir. HKHN öncesi çok sayıda kemoterapi almış olan bu hastalarda busulfan kullanımının uygun olmayacağı savunulmuştur (90). Santos ve ark.da yüksek riskli malignite hastalarında busulfan kullanımının prognozu olumsuz yönde etkilediğini tespit etmişlerdir (69). Ljungman ve ark. busulfan plazma düzeyi ile TRM arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu yüzden busulfan plazma düzeyinin izlenerek doz ayarlanmasının toksisiteyi azaltabileceği öngörülmüştür (92). Yapılan diğer randomize kontrollü çalışmalarda ise busulfan veya TVI alan yüksek riskli hastalar arasında TRM açısından fark saptanmamıştır (93).

Treosulfan, son yıllarda genellikle fludarabin ile kombine edilerek HKHN azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinde busulfanın alternatifi olarak kullanılan bir alkilleyici ajandır. Hematopoetik kök hücreleri doz bağımlı olarak inhibe ettiği gibi, splenik B ve T hücre depleasyonu yaparak proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır; böylece istenen düzeyde engraftman sağlanarak; daha az GVHH, VOH ve mukozite neden olur. Yurtdışında daha çok azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri klasik rejimlerin yerini alamaya başlamış olsa da, treosulfanın maliyetinin de busulfana göre yüksek olması nedeniyle ülkemizde henüz kullanılmamaktadır (8).

Çalışmamızda hastaların ortalama 18,6 ay (3,3-33,9) izlemleri süresinde

mortalite oranı 8/61 (%13,1) olup, 4 hasta sepsis, 3'ü relaps, biri de karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Bunlardan 5'inde busulfan dozu yaşa göre ayarlanmış, 3'ünde de vücut ağırlığına göre ayarlanmıştı. HKHN sonrası ortalama yaşam süresi 29 ay (%95 CI=26,4-31,5) olarak hesaplanmıştır. Tahmini 2 yıllık sağ kalım süresi busulfan dozunun yaşa göre ve vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruplarda %86 olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında sağ kalım sürelerine açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Michel ve ark.'nın çalışmasında busulfan dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmış ve 2 yıllık tahmini sağ kalım süresi çalışmamıza benzer şekilde %86 olarak bildirilmiştir (1). Çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biri, geriye dönük olarak yapılmasından kaynaklanan, HKHN sonrası ortanca izlem süresinin busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta daha uzun olmasıdır. Ringden ve ark. busulfanın 16 mg/kg dozunda uygulandığı 88 hastayı içeren bir çalışmada 7 yıllık tahmini sağ kalım süresini %54 olarak bildirmiş; TVI ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamışlardır (90).

Çalışmamızda talasemi majör nedeniyle HKHN yapılan hastaların %12,5'inde otolog geri dönüş gelişti, bunlardan ikisinde busulfan dozu yaşa göre, birinde ise vücut ağırlığına göre ayarlanmıştı. Akut myeloid lösemi nedeniyle HKHN yapılan hastaların %43,7'sinde relaps gelişti; bunlardan 5'inde busulfan dozu yaşa göre, 2'sinde ise vücut ağırlığına göre ayarlanmıştı. Hastaların izlemleri süresinde ortalama olaysız yaşam süreleri 28,5 ay (%95 CI=25,6-31,4) olarak hesaplandı. Busulfan dozlarına göre tahmini 2 yıllık olaysız sağ kalım süresi busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta %79, vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta %81 olup, iki grup arasında olaysız sağ kalım sürelerine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Michel ve ark.'nın çalışmasında busulfan dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmış ve 2 yıllık tahmini olaysız sağ kalım süresi çalışmamıza benzer şekilde %80,6 olarak bildirilmiştir. Ortanca 48,5 aylık izlemleri süresinde 5'i malign, biri immünyetmezlik nedeniyle HKHN yapılan toplam 6/36 hastada relaps olduğunu görmüşler ve bu sonuçların önceki çalışmalara göre ümit verici olduğunu belirtmişlerdir (1). Ringden ve ark. ise busulfanın 16 mg/kg dozunda uygulandığı 88 hastayı içeren bir çalışmada 7 yıllık relaps oranını %29, lösemisiz yaşam oranını ise %51 olarak bildirmişlerdir (90).

Busulfana bağılı diğer yan etkiler arasında mukozit, konvülziyon ve idyopatik pnömoni sendromu yer alır. Michel ve ark. hazırlama rejiminde vücut ağırlığına dayalı busulfan verilen hastaların ciddi yan etkilerini her organ sistemi için ayrı ayrı değerlendirmişler; hazırlama rejiminde melfalan verilen hastalarda stomatitin daha sık görüldüğünü ve stomatitin posttransplant dönemdeki morbiditenin en önemli nedeni olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada bütün ciddi yan etkilerin uygun tedavi ile düzeldiği görülmüştür. Nötropenik dönemde ağır organ enfeksiyonları nadiren izlenmiş ve HKHN sonrası ilk 1 ay içinde enfeksiyon nedeni ölüm gözlenmemiştir. Nörotoksisite açısından değerlendirildiğinde nöbet profilaksisi amacıyla benzodiazepinler kullanılmış ve hiçbir hastada konvülziyon izlenmemiştir (1). Çalışmamızda busulfan dozunun yaşa dayalı ve vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı gruplar arasında gastrointestinal sistem yan etkilerinden iştahsızlık, stomatit, özofajit, diare ve kusma sıklığı arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda evre III/IV stomatit gelişen 15/61 (%24,5) hastadan ikisinin hazırlama rejimlerinde busulfan ve melfalan kombinasyonu kullanılmış olup, melfalan alan hastalarda, Michel ve ark. çalışmasına benzer şekilde, stomatitin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda busulfan dozunun yaşa dayalı ayarlandığı grupta 19/61 (%31) hasta, vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı grupta ise 12/61 (%19,6) hastaya TPN uygulanmış ve her iki grup arasında TPN kullanım sıklığı ve süresi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, Michel ve ark. çalışmasına benzer şekilde, hipertansiyon, kardiyovasküler ve dermatolojik yan etkiler ile evre 3-4 kanama açısından da her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastalarımız hepatotoksisite açısından değerlendirildiğinde, transaminazlar, GGT yüksekliği ve hepatomegali açısından her iki grup arasında fark saptanmazken; Michel ve ark. çalışmasından farklı olarak, çalışmamızda bilirubin yüksekliğinin busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin bu grupta VOH sıklığının daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Fenitoin karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilerek çeşitli ilaçların metabolizmasını indükler. Bu nedenle busulfanın farmakokinetiğini, busulfan klirensini artırarak etkilediği düşünülmektedir. Ancak Paci ve ark. antikonvülzif profilaksi olarak kullanılan difenilhidantoin ve benzodiazepinler

arasında busulfan klirensi açısından fark bulunmadığını göstermişlerdir (16). Bu çalışmadaki nörolojik komplikasyonlar değerlendirildiğinde, busulfan dozunun yaşa göre ve vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruplar arasında konvülziyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Toplam bir hastada konvülziyon görülmüş olup, bu hasta daha önceden epilepsi nedeniyle takipli iken busulfanın 2. gününde jeneralize konvülziyon geçirmesi sonrasında kullanmakta olduğu antiepileptik dozu artırılmıştır. Ayrıca busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı hastalarımızda difenilhidantoin dozunun azaltılmasının konvülziyon sıklığı, engraftman, sağ kalım ve relaps oranları ile VOH ve GVHH gibi diğer erken HKHN komplikasyonlarıyla ilişkisi saptanmamıştır.

Pulmoner komplikasyonlar değerlendirildiğinde; çalışmamızda busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta hipoksi ve dispne semptomlarının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bunun bu grupta VOH sıklığının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Ancak ARDS ve plevral effüzyon sıklığı açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ringden ve ark. HKHN hazırlama rejiminde busulfan ve TVI alan iki grup arasında interstisyel pnömoni sıklığı açısından fark bulmamış, ancak bronşiolitis obliteransın busulfan alan hastalarda daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Ayrıca busulfan alan hastalarda alopesi sıklığının arttığını ve bunun da busulfan plazma düzeyi ile korele olduğunu göstermişlerdir(90).

Yapılan çalışmalarda, busulfanın hemorajik sistitle ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sencer ve ark. allojenik HKHN alıcılarında otologlara göre hemorajik sistit sıklığının yüksek olduğunu ve hazırlama rejiminde busulfan kullanımı, yüksek dereceli akut GVHH ve ileri yaşın da ağır hemorajik sistit için risk faktörü olduğunu saptamışlardır(51). Hale ve ark. ise HKHN yapılan 245 hastalık bir seride hazırlama rejiminde busulfan ve siklofosfamid kullanılmasının hemorajik sistitle ilişkisini gösterememişlerdir (52). Çalışmamızda busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre hemorajik sistit görülme sıklığı arasında fark saptanmamıştır. Hazırlama rejiminde siklofosfamid bulunan hastalara verilen hiperhidrasyon ve siklofosfamid ile birlikte ve 24 saat sonrasına kadar bolus infüzyonlarla intermitan verilen mesnanın, hemorajik sistit profilaksisinde etkin olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda hemorajik sistit geçiren

hastalarımızın hepsinin de +30. günden sonra bu durumun gözlenmesi, enfeksiyöz nedeni hemorajik sistit olabileceğini düşündürse de; hastaların hiçbirinde kanıtlanmış viral etken saptanamamıştır.

HKHN sırasında kullanılan myeloablatif hazırlama rejimleri, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilecek nötropeni ve immünsupresyona yol açmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin nötropeni süresini kısaltarak, mukozit ve aGVHH ağırlığını azaltarak daha az bakteriyel enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (94).

Hastalar HKHN sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayalı ayarlanmasına göre sepsis, viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve interstisyel pnömoni sıklığı açısından fark saptanamamıştır. Sepsis gelişen %9,8 hastadan 2'sinin hazırlama rejiminde busulfan dozu yaşa göre, 4'ünde de vücut ağırlığına göre ayarlanmıştı. Çalışmamızda busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta, febril nötropeni, evre 3/4 nötropeni ile enfeksiyon, ateşli epizod sayısının, nedeni bilinmeyen ateşin daha sık görüldüğü ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Febril nötropeni busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta 26/37 (%70), vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta 21/24 (%87,5) hastada görülmüştür. Michel ve ark. busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı çalışmasında ise %16,7 sıklıkta febril nötropeni görüldüğünü bildirmişlerdir (1). Evre 3/4 nötropeni ile enfeksiyon çalışmamızda busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta 10/37 (%27), vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta 13/24 (%54) hastada tespit edilmiştir. Çalışmamızda her iki grup arasında nötropenik gün sayıları ve toplam antibiyotik kullanım süreleri açısından fark saptanamamıştır. Hazırlama rejimlerinde kullanılan busulfan myeloablatif amaçlı, siklofosfamid ise majör immünsupresif komponent olarak tercih edilmektedir (95). Çalışmamızda vücut ağırlığına göre busulfan dozunun ayarlandığı grupta verilmiş olan busulfan ve siklofosfamid dozlarının daha yüksek olmasının ve aynı zamanda bu gruptaki hastalara azatiopurin, hidroksiüre, fludarabin gibi diğer immünsupresif ilaçları da içeren Pesaro protokol 26 hazırlama rejiminin daha çok uygulanmış olmasının immünsupresyonu ağırlaştırarak febril nötropeni, ateşli epizod sayısı ve nedeni bilinmeyen ateş sıklığını artırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmada HKHN hazırlama rejiminde verilen busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre; verilen busulfan dozunun, VOH gelişiminin, defibrotid kullanımının, febril nötropeni ve nedeni bilinmeyen ateş sıklığının vücut ağırlığına dayalı ayarlanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak HKHN erken komplikasyonları, akut ve kronik GVHH, engraftman ve kimerizm oranları ile toplam ve olaysız sağ kalım süreleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Busulfanın plazma düzeyi izleminin yapılarak doz ayarlanmasının VOH, engraftman yetmezliği ve hastalık relapsı gibi önemli HKHN komplikasyonlarının önlenmesinde büyük rolü vardır. Türkiye’de busulfan plazma düzeyi ölçülememesi, çocuklarda busulfan uygulaması ve ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu veriler doğrultusunda çocuklarda HKHN sırasında verilen busulfanın yaşa göre doz ayarlanmasının daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yaşa veya vücut ağırlığına göre busulfan uygulanan gruplar arasında yaş, cinsiyet, tanı, vücut ağırlığı, boy ve vücut yüzey alanı açısından fark saptanmamıştır. Her iki grup arasında vücut ağırlığına ve vücut yüzey alanına göre verilen busulfan dozlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiştir. Vücut ağırlığına göre busulfan uygulanan grupta verilmiş olan busulfan dozu daha yüksek bulunmuştur.
2. Hastalar busulfanın $<400 \text{ mg/m}^2$ ve $>400 \text{ mg/m}^2$ verilmesine göre iki gruba ayrıldıklarında, VOH riskinin $>400 \text{ mg/m}^2$ verilen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak engraftman oranları, akut ve kronik GVHH, hemorajik sistit, engraftman sendromu, kimerizm oranları, stomatit ve transaminaz yüksekliği üzerine etkisi saptanmamıştır. Sadece evre 3/4 nötropenik enfeksiyon sıklığının busulfanın $>400 \text{ mg/m}^2$ verilen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.
3. VOH sıklığı busulfan dozunun yaşa göre ayarlandığı grupta %5,4, vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta %41,7 olarak tespit edilmiştir. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta VOH sıklığı, defibrotid kullanım oranı, HKHN öncesi ferritin ve AST değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu grupta klas III talasemi hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması dolayısıyla daha yoğun bir hazırlama rejimi verilmesinin bu grupta VOH sıklığını artırmada etkisi olabilir.
4. VOH risk faktörlerinden HKHN öncesi hepatit ve CMV serolojileri ile AST ve ferritin yüksekliğinin VOH gelişiminden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. VOH geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldığında; hazırlama rejimine, busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayalı ayarlanmasına, verilen toplam busulfan ve siklofosfamid dozlarına, hazırlama rejiminde hidroksiüre, azatiopürin veya fludarabin kullanıma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise sadece busulfanın vücut ağırlığına göre doz ayarlanmasının VOH gelişme durumunu 9,5 kat artırdığı tespit edilmiştir.

Busulfan dozlarına göre VOH gelişmesi arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

5. Hastaların %98,4'ünde ortalama 15 günde (10-23) myeloid engraftman, ortalama 23 günde (12-65) trombosit engraftmanı gerçekleşmiş, busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre engraftman oranları ve süreleri açısından fark saptanmamıştır.
6. Çalışmamızda ilk 100 günde TRM %1,6, mortalite oranı %13,1, talasemi majör nedeniyle HKHN yapılan hastalarda otolog geri dönüş oranı %12,5, AML nedeniyle HKHN yapılan hastalarda relaps oranı %43,7 olarak saptanmıştır. Busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre TRM, olaysız ve toplam sağ kalım süreleri açısından fark saptanmamıştır. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta izlem süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir.
7. Busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre engraftman sendromu gelişme sıklığı açısından fark saptanmamıştır.
8. aGVHH hastaların %16,3'ünde, kGVHH ise %22,9'unda görülmüş olup busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre akut ve kGVHH görülme sıklığı, evresi ve yeri açısından fark saptanmamıştır.
9. +100. günde tam donör kimerizmi olan %86,8 hasta tespit edilmiş, busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre kimerizm oranları açısından fark saptanmamıştır.
10. Busulfan dozunun yaşa veya vücut ağırlığına dayanarak ayarlanmasına göre hemorajik sistit gelişme sıklığı açısından fark saptanmamıştır.
11. Toksisite açısından değerlendirildiğinde, busulfan dozunun yaşa dayalı ve vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı gruplar arasında gastrointestinal sistem yan etkilerinden iştahsızlık, stomatit, özofajit, diare, kusma sıklığı ve TPN kullanımı açısından fark saptanmamıştır. Ancak melfalan içeren hazırlama rejimi alan hastalarda stomatitin daha sık görüldüğü saptanmıştır.
12. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta bilirubin yüksekliğinin daha sık görüldüğü ancak; transaminazlar, GGT yüksekliği

ve hepatomegali açısından her iki grup arasında fark saptanmadığı tespit edilmiştir.

13. Hipertansiyon, kardiyovasküler ve dermatolojik yan etkiler ve evre 3-4 kanama açısından busulfan dozunun yaşa dayalı ve vücut ağırlığına dayalı ayarlandığı gruplar arasında fark görülmemiştir.
14. Busulfan dozunun yaşa göre ve vücut ağırlığına göre ayarlandığı gruplar arasında konvülziyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı hastalarımızda difenilhidantoin dozunun azaltılmasının konvülziyon sıklığı, engraftman, sağ kalım ve relaps oranları ile VOH ve GVHH gibi diğer erken HKHN komplikasyonlarıyla ilişkisi saptanmamıştır.
15. Pulmoner komplikasyonlar değerlendirildiğinde, busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta hipoksi ve dispne semptomlarının daha sık görüldüğü, ancak ARDS ve plevral effüzyon sıklığı açısından her iki grup arasında fark saptanmadığı görülmüştür.
16. Enfeksiyöz komplikasyonlar değerlendirildiğinde busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta febril nötropeni, evre III/IV nötropeni ile enfeksiyon, ateşli epizod sayısı ve nedeni bilinmeyen ateşin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Her iki grup arasında nötropenik gün sayıları ve toplam antibiyotik kullanım süreleri açısından fark saptanmamıştır. Busulfan dozunun vücut ağırlığına göre ayarlandığı grupta hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1) Michel G, Valteau-Couanet D, Gentet J, et al. Weight Based Strategy of dose administration in children using intravenous busulfan: clinical and pharmacokinetic results. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:90-97
- 2) Malär R, Sjöö F, Rentsch K, Hassan M, Güngör T. Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant*. 2011 Sep;15(6):580-8.
- 3) Bhagwatwar HP, Phadungpojna S, Chow DS, Andersson BS. Formulation and stability of busulfan for intravenous administration in high-dose chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;37(5):401-8.
- 4) Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, Madden T, Andersson B, Choroszy M, Nguyen J, Webb SK, Chan KW. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004 Nov;10(11):805-12
- 5) Zwaveling J, Bredius RGM, Cremers SCLM, et al. Intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics in association with early clinical outcome and toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:17-23
- 6) Krivoy N, Hoffer E, Lurie Y, Bentur Y, Rowe JM Busulfan use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacology, dose adjustment, safety and efficacy in adults and children. *Curr Drug Saf*. 2008 Jan;3(1):60-6.
- 7) Bensinger WL. High-dose Preparatory Regimens In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin SR, Blume KG(eds): *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 4th ed, Blackwell Publishing, NJ, USA, 2004, 316-333.
- 8) Galaup A, PaciA. Pharmacology of dimethanesulfonate alkylating agents: busulfan and treosulfan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Mar;9(3):333-47.
- 9) Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplan- tation induction regimens. *Semin Oncol* 1993; 20: 18–25.
- 10) Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, George B, Mathews V, Chandy M, Krishnamoorthy R. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor

for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1574-7.

- 11) Gibbs JP, Murray G, Risler L, Chien JY, Dev R, Slattery JT. Age-dependent tetrahydrothiophenium ion formation in young children and adults receiving high-dose busulfan. *Cancer Res*. 1997 Dec 15;57(24):5509-16.
- 12) Elhasid R, Krivoy N, Rowe JM, Sprecher E, Adler L, Elkin H, Efrati E. Influence of glutathione S-transferase A1, P1, M1, T1 polymorphisms on oral busulfan pharmacokinetics in children with congenital hemoglobinopathies undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;55(6):1172-9.
- 13) Ansari M, Rezgui MA, Théoret Y, Uppugunduri CR, Mezziani S, Vachon MF, Desjean C, Rousseau J, Labuda M, Przybyla C, Duval M, Champagne M, Peters C, Bittencourt H, Krajcinovic M. Glutathione S-transferase gene variations influence BU pharmacokinetics and outcome of hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jan 7.
- 14) Zwaveling J, Press RR, Bredius RG, vanDerstraaten TR, den Hartigh J, Bartelink IH, Boelens JJ, Guchelaar HJ. Glutathione S-transferase polymorphisms are not associated with population pharmacokinetic parameters of busulfan in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Aug;30(4):504-10.
- 15) Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos*. 1999 Dec;27(12):1466-9.
- 16) Paci A, Vassal G, Moshous D, et al. Pharmacokinetic behaviour and appraisal of intravenous busulfan dosing in infants and older children: the results of a population pharmacokinetic study from a large pediatric cohort undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit* 2012;34(2):198-208
- 17) Bertholle-Bonnet V, Bleyzac N, Galambrun C, Mialou V, Bertrand Y, Souillet G, Aulagner G. Influence of underlying disease on busulfan disposition in pediatric bone marrow transplant recipients: a nonparametric population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit*. 2007 Apr;29(2):177-84.
- 18) Grochow LB, Krivit W, Whitley CB, Blazar B. Busulfan disposition in children. *Blood*. 1990 Apr 15;75(8):1723-7.

- 19) Nguyen L, Leger F, Lennon S, Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 Jan;57(2):191-8.
- 20) Vassal G, Deroussent A, Challine D et al. Is 600 mg/m² the appropriate dosage of busulphan in children undergoing bone marrow transplantation? *Blood* 1993; 79: 2475–2479.
- 21) Nguyen L. Integration of modelling and simulation into the development of intravenous busulfan in pediatrics: an industrial experience. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:599-604.
- 22) Fisher VL, Barnes YJ, NussSL. Pretransplant conditioning in adults and children: dose assurance with intravenous busulfan. *Oncol Nurs Forum.* 2006Nov 3;33(2):36-43.
- 23) Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, Anderlini P, de Lima M, Gajewski J, Champlin RE. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):477-85
- 24) Wall DA, Chan KW, Nieder ML, Hayashi RJ, Yeager AM, Kadota R, Przepiorka D, Mezzi K, Kletzel M; Pediatric Blood, Marrow Transplant Consortium. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of intravenous busulfan in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Feb;54(2):291-8.
- 25) Hassan M, Ehrsson H. Gas chromatographic determination of busulfan in plasma with electron-capture detection. *J Chromatogr.* 1983 Oct 14;277:374-80
- 26) Henner WD, Furlong EA, Flaherty MD, Shea TC, Peters WP. Measurement of busulfan in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1987 May 15;416(2):426-32.
- 27) Vassal G, Michel G, Espérou H, Gentet JC, Valteau-Couanet D, Doz F, Mechinaud F, Galambrun C, Neven B, Zouabi H, Nguyen L, Puozzo C. Prospective validation of a novel IV busulfan fixed dosing for paediatric patients to improve therapeutic AUC targeting without drug monitoring. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Jan;61(1):113-23.

- 28) Poonkuzhali B, Srivastava A, Quernin MH, Dennison D, Aigrain EJ, Kanagasabapathy AS, Krishnamoorthy R, Chandy M. Pharmacokinetics of oral busulphan in children with beta thalassaemia major undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Jul;24(1):5-11.
- 29) Gaziev J, Nguyen L, Puozzo C, Mozzi AF, Casella M, PerroneDonnorso M, Gravina P, Sodani P, Marziali M, Isgrò A, Simone MD, Andreani M, Formosa A, Testi M, Federici G, Bernardini S, Lucarelli G. Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood.* 2010 Jun 3;115(22):4597-604.
- 30) Sandström M, Karlsson MO, Ljungman P, Hassan Z, Jonsson EN, Nilsson C, Ringden O, Oberg G, Bekassy A, Hassan M. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Oct;28(7):657-64.
- 31) Brugieres L, Hartmann O, Benhamou E, Zafrani ES, Caillaud JM, Patte C, Kalifa C, Flamant F, Lemerle J. Veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in children with solid tumors: incidence, clinical course and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 1988 Jan;3(1):53-8.
- 32) Deleve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (venocclusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27–41.
- 33) McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15;118(4):255-67.
- 34) Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987 Dec;44(6):778-83.

- 35) Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwon YJ, Kwon MM, Park HJ, Park BK, Kim YY, Park JA, Im HJ, Seo JJ, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Aug;45(8):1287-93.
- 36) Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, DiGirolamo G, Demuynck H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriondo A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl A, Apperley JF. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood.* 1998 Nov 15;92(10):3599-604.
- 37) Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, York RC, Lin LS, Devine SM, Geller RB, Heffner LT, Hillyer CD, Holland HK, Winton EF, Saral R. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Feb;17(2):225-30.
- 38) Schechter T, Finkelstein Y, Doyle J, et al. Pharmacokinetic disposition and clinical outcomes in infants and children receiving intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Bone Marrow Transplant* 2003;58:1036-41
- 39) Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, Blume K, Niland J, Palmer JM, Vaughan W, Fernandez H, Champlin R, Forman S, Andersson BS. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):493-500.
- 40) Inukai T, Sugita K, Goi K, Akahane K, Hirose K, Nemoto A, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease by a combination of heparin and

- prostaglandin E1 in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 2004;45:297-303.
- 41) Ohashi K, Tanabe J, Watanebe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2000;64:32-8.
 - 42) Ringden O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattson J, Klaesson S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;17:198-202.
 - 43) Baron F, Deprez M, Beguin Y. The veno-occlusive disease of the liver. *Haematologica*. 1997 Nov-Dec;82(6):718-25.
 - 44) Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM *et al*. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702–9.
 - 45) Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood*. 1994 Apr 15;83(8):2360-7
 - 46) Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Apr;9(4):215-33
 - 47) Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni PJ, Jones RB, Tarantolo S, Hu WW, Blume KG, Forman SJ, Champlin RE. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):145-54.
 - 48) Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, Saad ST, Costa FF. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet*. 1998 Sep;54(3):210-

- 49) Nevill TJ, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Shepherd JD, Phillips GL. Regimen-related toxicity of a busulfan-cyclophosphamide conditioning regimen in 70 patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1224-32.
- 50) Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009 Sep;41(7):2900-2.
- 51) Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56: 875–879
- 52) Hale GA, Rochester RJ, Heslop HE, Krance RA, Gingrich JR, Benaim E, Horwitz EM, Cunningham JM, Tong X, Srivastava DK, Leung WH, Woodard P, Bowman LC, Handgretinger R. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003 Nov;9(11):698-705.
- 53) Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H, Matsumoto M, Hattori K, Yoshida F, Watanabe S, Ogawa Y, Kawada H, Yabe H, Yabe M, Kato S, Hotta T. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Nov;32(9):903-7.
- 54) Santos, G. W. Busulfan and cyclophosphamide for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*(Suppl.1): 236-239, 1989.
- 55) Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Chailion D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Kalifa C, Gouyette A, Lemerle J. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 1990 Oct 1;50(19):6203-7.
- 56) Fitzsimmons W, Ghalib R, Kaizer H. Anticonvulsants and busulfan. *Ann Intern Med* 1990; 112: 552–553
- 57) Carreras E, Cahn JY, Puozzo C, Kröger N, Sanz G, Buzyn A, Bacigalupo A, Vernant JP. Influence on Busilvex pharmacokinetics of clonazepam compared to previous phenytoin historical data. *Anticancer Res.* 2010 Jul;30(7):2977-84.

- 58) Hassan M, Ehrsson H, Smedmyr B, Tötterman T, Wallin I, Oberg G, Simonsson B. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of busulfan during high-dose therapy. *Bone Marrow Transplant*. 1989 Jan;4(1):113-4.
- 59) Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan and phenytoin. *Ann Intern Med*. 1989 Dec 15;111(12):1049-50
- 60) Soni S, Skeens M, Termuhlen AM, Bajwa RP, Gross TG, Pai V. Levetiracetam for busulfan-induced seizure prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):762-4.
- 61) Probin V, Wang Y, Zhou D. Busulfan-induced senescence is dependent on ROS production upstream of the MAPK pathway. *Free Radic Biol Med*. 2007 Jun 15;42(12):1858-65.
- 62) Sakaguchi H, Takahashi Y, Watanabe N, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kudo K, Kojima S. Incidence, clinical features, and risk factors of idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):780-4.
- 63) Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Nov;22(10):989-94.
- 64) De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Ruggiero L, Vullo C. Gonadal function after allogeneic bone marrow transplantation for thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1991 Apr;66(4):517-20.
- 65) Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, Locatelli F, Rosti G, Bosi A, Pession A, Rotoli B, Majolino I, Dallorso A, Regazzi MB. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). *Anticancer Res*. 1996 Jul-Aug;16(4A):2083-8.
- 66) Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Mar;31(6):429-35.

- 67) Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992 Sep;10(3):197-214
- 68) Tran HT, Madden T, Petropoulos D, Worth LL, Felix EA, Sprigg-Saenz HA, Choroszy M, Danielson M, Przepiorka D, Chan KW. Individualizing high-dose oral busulfan: prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Sep;26(5):463-70.
- 69) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, Braine HG, Burns WH, Elfenbein GJ, Kaizer H, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983 Dec 1;309(22):1347-53
- 70) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70: 1382–8.
- 71) Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA *et al.* Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*1992; 10: 1492–7.
- 72) Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, Hassan Z, Oberg G, Nilsson C, Békassy A, Bielenstein M, Abdel-Rehim M, Georén S, Astner L. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant.*2000 May;25(9):915-24.
- 73) Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, Sadeghi B, Sällström J, Hulténby K, Hassan Z, Arner A, Hassan M. Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One.* 2012;7(1):e30897
- 74) Méresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Lemerle J. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant.* 1992 Aug;10(2):135-41.

- 75) Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Andreani M, Manna M, Nesci S, Lucarelli B, Clift RA, Lucarelli G. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004 Aug 15;104(4):1201-3.
- 76) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295-304.
- 77) Hassan M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med Oncol*. 1999 Sep;16(3):166-76.
- 78) Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, Santos GW, Colvin OM. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25(1):55-61.
- 79) Méresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Lemerle J. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant*. 1992 Aug;10(2):135-41.
- 80) Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV, Suttorp MM, Bierings M, Knibbe CA, Egeler M, Lankester AC, Egberts AC, Zwaveling J, Boelens JJ. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):231-41.
- 81) Bartelink IH, Boelens JJ, Bredius RG, Egberts AC, Wang C, Bierings MB, Shaw PJ, Nath CE, Hempel G, Zwaveling J, Danhof M, Knibbe CA. Body weight-dependent pharmacokinetics of busulfan in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients: towards individualized dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2012 May 1;51(5):331-45.
- 82) Shaw PJ, Scharping CE, Brian RJ, Earl JW. Busulphan pharmacokinetics using a single daily high dose regimen in children with acute leukaemia. *Blood* 1994; 84: 2357–2362.

- 83) Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4586-8.
- 84) Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood*. 2002;100:334-40.
- 85) Ostrovsky O, Shimoni A, Rand A, Vlodavsky I, Nagler A. Genetic variations in the heparanase gene (HPSE) associate with increased risk of GVHD following allogeneic stem cell transplantation: effect of discrepancy between recipients and donors. *Blood*. 2010;115:2319-28.
- 86) Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol*. 2000;111:1122-9.
- 87) Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1301-9.
- 88) Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 393-7.
- 89) Ravoet C, Feremans W, Husson B, Majois F, Kentos A, Lambermont M, Wallef G, Capel P, Beauduin M, Delannoy A. Clinical evidence for an engraftment syndrome associated with early and steep neutrophil recovery after autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 943-7.
- 90) Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, Parkkali T, Lenhoff S, Sallerfors B, Mellander L, Ljungman P, Jacobsen N. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a

- randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*. 1999 Apr 1;93(7):2196-201.
- 91) McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang KY. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jan;46(1):27-33.
- 92) Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Dec;20(11):909-13.
- 93) Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP, Forman SJ, Stiff PJ, LeMaistre CF, Appelbaum FR. A prospective randomized comparison of total body irradiation-etoposide versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1993 Apr 15;81(8):2187-93.
- 94) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70: 1382–8.
- 95) Skinner R, Lennard A and Veys P. The Transplant In: Cant JA, Galloway A, Jackson G(eds): *Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, 1st ed, Blackwell Publishing, Massachusetts, USA, 2007,23-40.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA/ 30.09.1980

Eğitimi: 1997-2004 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktoru

2005-2010 S.B. Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıpta uzmanlık

2010-2014 S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Hematoloji- Onkoloji Kliniği – Yan Dal Eğitimi

Yabancı Dil: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Hematoloji Derneği

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

- 1- Gokcebay DG, Azık FM, Isik P, Bozkaya IO, Kara A, Tavil EB, Yarali N, Tunc B. Complete blood count using VCS (volume, conductivity, light scatter) technology is affected by hyperlipidemia in a child with acute leukemia. Int J Lab Hematol. 2011 Dec;33(6):651-5
- 2- Gokcebay DG, Tavil B, Fettah A, Yarali N, Azık F, Tunc B. Evaluation of Children With Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura and Evans Syndrome Treated With Rituximab.Clin Appl Thromb Hemost. 2012 Jul 19.
- 3- Çulha V, Gökçebay D, Bilir ÖA, Azık MF, Tavil B, Işık P, Yaralı N, Kara A, Tunç B. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2012; 6(4);245-8
- 4- Gürlek D, Yüksel D, Işık E, Tanır G, Gürer Y. Increased Intracranial Pressure Syndrome Due to Neurobrucellosis: Case Report. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18:135-8.
- 5- Kunak B, Polat E, Gürlek D, Şahin G. Horner Sendromu ile Basvuran Torakal Nöroblastom Olgusu. Yeni Tıp Dergisi 2008;25: 102-106