

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**HematoLog**

2014: 4-1

Dr. Mehmet Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Pediatrik KİT Ünitesi, Ankara, Türkiye  
e-posta: mertem2004@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Talasemi, Orak hücre anemisi, Hematopoetik kök hücre transplantasyonu,  
Aile içi donör, Aile dışı donör, Kordon kanı

## **TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU**

### **ÖZET**

Talasemi major ve orak hücre anemisi ülkemizde en sık görülen hemoglobinop atilerdir. Her iki hastalık için günümüzdeki tek küratif tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (HKHT). Ancak HKHT uygulamasının bu hastalar için gerekli olup olmadığına karar verirken öncelikle HKHT uygulamasına bağlı mortalite riskinin yanı sıra yaşam kalitesini çok etkileyebilen kronik GVHD ve sterilite gibi komplikasyonların da göz önüne alınması gereklidir. Ayrıca talasemi hastalarında demir şelasyon tedavisine uyumu arttıran günde tek doz oral demir şelatörlerinin kullanıma girmesi ve orak hücre anemisinde hidroksiüre tedavisinin daha yaygın kullanılır olması ile elde edilmesi ön görülen başarılar da karar aşamasında göz önüne alınmalıdır. Günümüzdeki bilimsel verilere dayanarak transfüzyona bağımlı tüm talasemi hastaları için şayet doku tipi tam uygun aile içi vericisi varsa demir birikimine bağlı doku hasarları gelişmeden önce çocukluk çağının erken döneminde HKHT'nin uygulanması standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir. Doku tipi uygun aile içi vericisi olmayan talasemi hastaları için ise aile dışı tam uyumlu vericiden HKHT uygulanması genellikle demir şelasyon tedavisine uyum sağlamayan ve kalp ve karaciğer gibi organlarda ciddi demir birikimi olduğu gösterilmiş hastalar için önerilmektedir. Orak hücre anemisi hastaları için ise sadece "yüksek risk" olarak tanımlanmış bazı özelliklere sahip olanlar için HKHT uygulaması önerilmektedir. Bu durumda nakile bağlı risklerin görece daha az olması nedeniyle ilk tercih edilecek verici aile içi HLA tam uyumlu birey olmaktadır. Ancak uygun aile içi vericisi

olmayan orak hücre anemisi hastaları için daha yüksek olan riskleri göz önüne alınarak diğer alternatif vericilerden HKHT uygulanması da önerilmektedir.

## **GİRİŞ**

Talasemi ve orak hücre anemisi dünyada ve ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Türkiye'deki kayıt sistemine göre ülkemizde en az 2567  $\beta$ -talasemi major, 700  $\beta$ -talasemi intermedia ve 1050 orak hücre anemi hastası olduğu belirtilmektedir (1). Ülkemizde sık olarak görülen bu hastalıklar için günümüzdeki tek küratif tedavi yöntemini hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) oluşturmaktadır. Bu yazıda talasemi major ve orak hücre hastalarında HKHT'nun yeri ve önemi ayrıntılı olarak tartışılacaktır. Bu amaçla bu hemoglobinopati hastalarında günümüzde uygulanan konvansiyonel tedavi yöntemleri ve bu tedavi yaklaşımı ile hastaların prognozu kısaca özetlendikten sonra alternatif tedavi yöntemi olarak HKHT'nun bu hastalardaki etkinliği konvansiyonel tedavi ile karşılaştırılarak tartışılacaktır.

## **TALASEMİDE KONVANSİYONEL TEDAVİ**

En sık rastlanan genetik hastalıklardan biri olan beta-talasemide hemoglobin yapısında yer alan  $\beta$ -globulin sentezindeki yetersizlik sonucunda anemi ortaya çıkmaktadır. Otosomal resesif geçiş gösteren  $\beta$ -talasemilerde heterozigot olan olgular sahip oldukları hafif anemiden daha çok taşıyıcı olmaları nedeni ile önem taşımaktadırlar. Homozigot olan  $\beta$ -talasemi major hastalarında ise yaşamın ilk 6 ayından sonra tedavi edilmediği takdirde yaşamla bağdaşmayacak ağırlıkta bir anemi gelişmektedir (2). Talasemi, göçler nedeni ile tüm dünyada görülebilen bir hastalık olmasına karşın Akdeniz çevresindeki, Ortadoğu bölgesindeki ve güneydoğu Asya'daki ülkelerde çok daha sık olarak bulunmaktadır (3). Ülkemiz de  $\beta$ -talasemi hastalığının bir halk sağlığı problemi olduğu ülkelerden biridir. Türkiye'deki  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığının sıklığı Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmüş olan en son araştırmada Antalya bölgesinde en yüksek (%13,1) olmak üzere, Türkiye genelinde %4,3 olarak bulunmuştur (1). Talasemi kayıt sistemine göre de ülkemizde 2,567  $\beta$ -talasemi major hastası ve 700  $\beta$ -Talasemi intermedia bulunmaktadır (1).

Beta-talasemi major hastalarında görülen bu ağır aneminin temel iki nedeni eritrositlerin hem kemik iliğinde (inefektif eritropoez) hem de periferde yıkımının artmış olmasıdır (4). Talasemi major hastalarında anemiye yanıt olarak kemik iliğindeki eritropoezin aşırı artışına bağlı olarak medüller alandaki genişlemenin yanı sıra özellikle karaciğer ve dalakta olmak üzere ekstramedüller alanda hematopoezin ortaya çıkması talasemiye özgü yüz görünümü ve hepatosplenomegali gibi klinik bulgulara yol açmaktadır. Talasemi major hastalarında yaşamın sürdürülebilmesi sadece düzenli kan (eritrosit süpsansiyonu) transfüzyonları ile mümkün olabilmektedir. Düzenli kan transfüzyonunun uygulanmadığı 1960 öncesi dönemlerde talasemi major hastalarının çoğunluğu çok erken dönemde anemi veya enfeksiyon nedenleri ile kaydedilmekteydi. Talasemi hastalarındaki düzenli kan transfüzyonun temel amacı hastalarda hem ağır anemiye düzeltmek hem de zaten inefektif olan kemik iliği ve ekstramedüller alandaki hastanın kendi eritropoezini



tamamen baskılamaktır. Bu amaçlara ulaşabilmek için günümüzde talasemi major hastalarında standart transfüzyon programı olarak transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) değerini 9–10 g/dL arasında tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu her 3–4 haftada bir 10–15 ml/kg miktarında lökositten arındırılarak verilmektedir (5). Kan transfüzyonlarının hepatit/HIV gibi kan yolu ile bulaşan enfeksiyon riskini arttırması ve allerjik veya hemolitik reaksiyonlara neden olması gibi çok iyi bilinen komplikasyonlarının yanı sıra talasemi hastaları için yarattıkları en büyük sorun çeşitli organlarda demir birikimine yol açmalarıdır (5). Düzenli transfüzyon uygulanan talasemi hastalarında zaman içinde ilerleyen bu demir birikimi bu hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Demir en çok kalp, karaciğer ve endokrin organlarda birikmekte ve bu organların fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu organlarda serbest demire bağlı olarak gelişen hasarlar sonucunda zaman içinde büyüme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi endokrin yetersizliklerle birlikte karaciğer ve kalp yetmezliğine bağlı morbidite ve mortalite kaçınılmaz olmaktadır (1). Talasemilerde transfüzyona bağlı demir birikimini azaltabilmek için demir şelatörlerinin de düzenli olarak kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla 1970'li yılların başından itibaren deferoxamin (DFO) önce kas içine, sonra intravenöz ve daha sonra da günümüzde olduğu gibi subkütan (SC) olarak kullanılmıştır (6–8). Talasemilerde demir birikimini etkin olarak azaltabilmek için DFO'nun düzenli kan transfüzyonunun ilk başlamasından yaklaşık 18 ay sonra, genellikle hasta 3 yaşına gelmeden önce başlanması ve 10–12 saatlik SC infüzyon şeklinde haftada en az 5 gün olmak üzere sürekli kullanılması gerekmektedir. Hasta tarafından düzenli olarak kullanılması oldukça güç olan SC yolla DFO ile demir şelasyon tedavisine alternatif olarak ağızdan alınarak kullanılabilen deferipron ile şelasyon tedavisi pek çok ülkede 1995–2000 yıllarından sonra olanaklı olmasına karşın bu ilaç ülkemizde 2005 yılından itibaren gerekli izinler alındıktan sonra kullanıma girmiştir. Yine ağızdan alınarak kullanılabilen deferasiroks adlı bir başka demir şelatörü bazı ülkelerde 2005 yılından itibaren kullanıma girmiştir. Deferasiroks ülkemizde ise 2005 yılından itibaren araştırma protokolları dahilinde sınırlı sayıda hastada uygulanmakta olmakla birlikte 2007 yılından itibaren rutin kullanıma girmiştir.

## **TALASEMİDE KONVANSİYONEL TEDAVİ İLE PROGNOZ**

Deferoksamin ile demir şelasyonu 1970'li yılların başından beri olanaklı olmakla birlikte günümüzde kullanıldığı şekilde talasemi hastalarında yaygın olarak kullanılması İtalya, İngiltere ve Kanada gibi ülkelerde 1980'li yılların başından beri ve ülkemizde ise 1990'lı yılların başından itibaren olanaklı olmuştur. Talasemi hastalarının tedavisinde çok önemli başarılar sağlayacağına inanılan DFO şelasyon tedavisinin talasemi hastalarının yaşam süreleri üzerine olumlu etkisi hastaların izlem süreleri çok yeterli olmamakla birlikte 1990'lı yıllarda yayınlanan araştırmalar ile gösterilmeye başlanmıştır (11,12). Bu araştırmaların ilkinde Oliveri ve arkadaşları Kanada ve ABD'de DFO ile şelasyon tedavisi alan 97 talasemik hastada tedavi başlandıktan 5,

10 ve 15 yıl sonra kalp hastalığı olmadan yaşam oranlarının sırası ile %80, %65 ve %55 olduğunu göstermişlerdir (11). Bu çalışmanın asıl önemli bulgusu ise bu hastalar izlemedeki tüm ferritin değerlerinin %33'ünden azının veya %33 ila 67'sinin veya %67'den fazlasının 2500  $\mu$ /L'den fazla olmasına göre gruplandırıldıklarında tedavi başlangıcından sonra 15. yılda kalp hastalığı olmadan yaşam oranlarının sırası ile %91, %48 ve %18 olarak bulunmasıdır. Bu çalışmadan sonra İtalya'dan Gabutti ve Piga, DFO şelasyon tedavisinin talasemik hastaların yaşamları üzerine olumlu etkisini, bu tedaviyi 1978 yılından itibaren alan toplam 257 talasemik hasta üzerinden göstermişlerdir (12). Ancak bu çalışmada hastalar DFO'yu düzenli olarak kullananlar (yılda 250 günden fazla ve ferritin değeri her zaman 3,000  $\mu$ /L'nin altında) ve düzensiz olarak kullananlar (yılda 250 günden daha az) olarak iki farklı gruba ayrılarak tekrar değerlendirildiklerinde bu talasemik hastaların 32 yaştaki genel yaşam oranları DFO tedavisini düzenli kullananlarda %85 olmasına karşın düzenli kullanmayanların hepsinin kaybedildiğini göstermiştir (12). Özet olarak bu çalışmalar düzenli kan transfüzyonu ile birlikte düzenli DFO şelasyon tedavisi kullanılmasının talasemik hastalardaki prognozu oldukça iyileştirdiğini ancak olumlu etkinin sağlanabilmesi için DFO'nun kesinlikle düzenli olarak kullanılması gerektiğini göstermiştir. Ancak, talasemi hastalarının tüm yaşamları boyu uygulamaları gereken bu konvansiyonel tedavi yaklaşımına uyumları maddi ve manevi çeşitli nedenlerle genelde iyi olmamakta, en büyük sorunu da hastaların DFO şelasyon tedavisini düzenli kullanmamaları oluşturmaktadır. Bu çıkarımı destekleyecek şekilde, İngiltere gibi tıbbi tedavinin sağlanmasında sorun olmayan gelişmiş bir ülkede bile talasemi hastaların yarısının 35 yaştan önce kaybedildiğini yakın zamanda yapılan bir araştırmada gösterilmiştir (13). Talasemide, DFO kullanılarak konvansiyonel tedavinin çok yeterli bir başarı sağlayamaması nedeni ile yeni oral demir şelatörlerinin araştırılmasının yanı sıra "HKHT" gibi alternatif tedavi yaklaşımları da gündeme gelmiştir.

## **TALASEMİDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU**

Talasemi hastalığında günümüzdeki tek küratif tedavi yöntemi HKHT'dir. Bu tedavi yöntemi ile talasemi hastalığına neden olan genetik olarak anormal hematopoietik kök hücrelerinin tamamen yok edilmesi ve sonrasında sağlıklı veya taşıyıcı kişilerden alınarak verilen hematopoietik kök hücreler ile yeniden ve sağlıklı olarak kan yapımının (hematopoez) sağlanması amaçlanmaktadır. Hastaya başka kişilerden verilecek olan kök hücrelerinin hasta tarafından reddedilmeyerek yeniden hematopoezi sağlayabilmesi (engraftman) ve hastada immünolojik sorun (Graft Versus Host hastalığı-GVHH) yaratmaması için verici ile alıcının doku antijenlerinin uyumlu olması önemlidir. Bu nedenle transplantasyon için en uygun verici, doku tipi uygunluğu şansı daha yüksek olabilen hastanın kardeşi olmaktadır. Bir talasemi hastası için doku tipi uygun verici bulunduktan sonra bu kişiden transplantasyon için gerekli olan hematopoietik kök hücreler "kemik iliği", "periferik kan" ve "kordon kanı" olmak üzere üç farklı kaynaktan elde edilebilir.



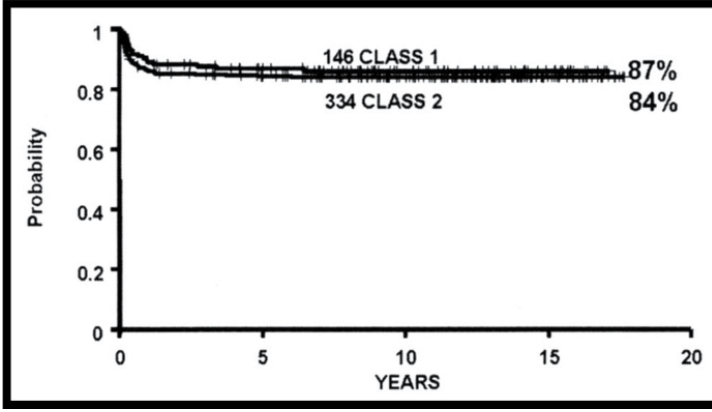
Talasemi hastalığı için HKHT uygulanması gibi alternatif bir tedavi yaklaşımı tüm talasemi hastalarının 20'li yaşlardan önce kaybedildiği 1980'li yılların başında gündeme gelmiştir. Talasemide ilk başarılı HKHT'de doku tipi uygun kardeşden 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Donnell Thomas tarafından ve ikincisi ise aynı yıl içinde İtalya'da Lucarelli başkanlığında Pesaro grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (14,15). Talasemi hastalığı için ilk başarılı transplantasyon gerçekleştirildiği 1981 yılından sonra günümüze kadar 1003'ü İtalya'da Pesaro grubu tarafından olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 2300'den fazla  $\beta$ -talasemi major hastasına HKHT uygulanmıştır (16,17). Bu nedenle öncelikle talasemide transplantasyon konusunda en çok deneyime sahip Pesaro grubunun deneyimleri özetlenecek ve daha sonra ülkemizdeki ve kendi merkezimizdeki bu konudaki deneyimler aktarılacaktır. Pesaro grubu 1981 ile 2003 yılları arasında HKHT uyguladıkları toplam 1003 hastayı değerlendirdiklerinde, HKHT sonrası 20. yılda talasemisiz yaşam oranının %71 olduğunu ve bu oranın ilk 2 yıldan sonra plato çizdiğini göstermişlerdir (17). Çok yeterli bir hasta sayısı içeren bu deneyimin en önemli sonucu HKHT'nin talasemi hastalığını tamamen kür edebilen bir tedavi yaklaşımı olduğunun kanıtlanmış olmasıdır. Ancak bu geniş hasta grubu çok farklı özellikte (özellikle yaş ve düzenli DFO kullanımı açısından) hastalardan oluştuğu için bu genel sonucun çok anlamlı olmadığı gündeme gelmiştir. Zaman içinde de talasemi hastalarında HKHT öncesi olan bazı faktörlerinin bu hastalarda HKHT'nin başarısı ile çok yakından bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu risk faktörlerine göre de talasemi hastaları HKHT öncesi Pesaro risk sınıflandırmasına göre farklı gruplara ayrılmışlar ve farklı olarak değerlendirilmiştir.

## **Pesaro Risk Sınıflandırılması**

Talasemi hastalarında en fazla deneyime sahip olan Pesaro grubu doku tipi tam uygun kardeşten yapılan ilk transplantasyonların hepsinde hazırlama rejimi olarak busulfanı (BU) 14 mg/kg dozunda ve siklofosfamidi (CY) 200 mg/kg dozunda olacak şekilde (BU14CY200) kullanmıştır. Bu grup ilk 222 hastanın değerlendirmesini yaptığı zaman multivaryasyon analizinde HKHT'nin başarısı açısından 2 cm'den daha büyük karaciğer varlığının, karaciğer biyopsisinde fibrozis görülmesinin ve düzensiz DFO kullanımının kötü risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (15). Düzenli DFO kullanımı ise bu grup tarafından DFO kullanımına kan transfüzyonların ilk başladığından en geç 18 ay sonra başlanması ve haftada en az 5 gün olacak şekilde 10-12 saatlik SC infüzyon olarak verilmesi olarak tanımlanmıştır. Bunun dışındaki olgular düzensiz DFO kullanmış olarak kabul edilmiştir. Bu risk faktörlerinin varlığına göre talasemi hastaları HKHT öncesi 3 ayrı risk grubuna ayrılmaktadır; hiç bir risk faktörü taşımayan hastalar sınıf I, 3 risk faktöründen 1 veya 2 tanesini bulunduran hastalar, sınıf II ve tüm risk faktörlerini taşıyan hastalar ise sınıf III olarak transplant öncesi risk açısından sınıflandırılmaktadır (15).

## **Sınıf I ve II Risk Grubu Hastalarda HKHT Sonuçları**

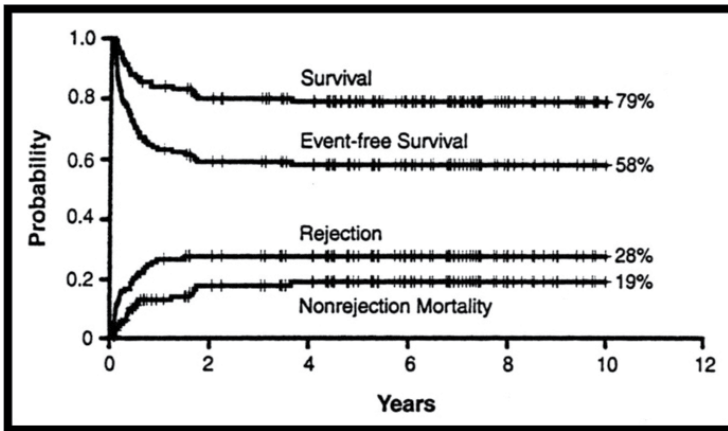
Pesaro grubu tarafından 1985 ile 2003 yılları arasında BU14CY200 hazırlama rejimi kullanılarak doku tipi tam uygun aile içi vericiden 17 yaş altındaki sınıf I ve II talasemi hastalarına yapılan HKHT sonuçları değerlendirildiğinde, sırasıyla talasemisiz yaşam oranı %87 ve %84 bulunurken graft rejeksiyon oranı %2 ve %3 olarak bulunmuştur (Şekil 1) (18).



**Şekil 1.** Pesaro grubu tarafından BU14CY200 hazırlama rejimi kullanılarak aile içi donörlerden HKHT uygulanmış olan toplam 480 sınıf 1 ve 2 risk grubu talasemi hastasında HKHT sonrası talasemisiz-yaşam oranları (17)

### Sınıf III Risk Grubu Hastalarda HKHT Sonuçları

Daha yüksek risk grubu olarak kabul edilen sınıf III talasemi hastalarında BU14CY200 hazırlama rejimi kullanıldığında, sınıf 1 ve 2 hastalardan çok farklı olarak daha fazla oranda transplanta bağlı komplikasyonların geliştiği ve sonuç olarak da bu grup hastalarda talasemisiz yaşam oranının da çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (19). Bu ilk değerlendirmeden sonra bu grup hastalara hazırlama rejimi olarak daha düşük dozda siklofosfamid verilmeye başlanmış ve bu yaklaşım ile sınıf III talasemi hastalarında HKHT sonrası genel yaşama oranı %79'a kadar yükselmiş ancak graft rejeksiyonu %30 gibi çok yüksek oranda gerçekleşmiştir (Şekil 2) (19). Aynı hazırlama



**Şekil 2.** Pesaro grubu tarafından BU14CY160 hazırlama rejimi kullanılarak aile içi donörlerden HKHT uygulanmış olan toplam 122 sınıf 3 risk grubu talasemi hastasında HKHT sonrası genel yaşam, talasemisiz-yaşam ve graft rejeksiyonu oranları (19)



rejimi ile 109 erişkin sınıf III talasemi hastalarındaki deneyimde ise genel yaşam süresi %66 olmakla birlikte daha genç hastalardan belirgin faklılık olarak graft rejeksiyonu %4 gibi oldukça düşük olmasına karşın non-rejeksiyon mortalite %36 gibi çok yüksek olarak bulunmuştur (20). Elde edilen bu sonuçların üzerine sınıf III risk grubu hastalar için Pesaro grubu daha farklı bir hazırlama rejimi geliştirmiş ve 1997 yılından itibaren bunu kullanmaya başlamıştır. Bu hazırlama rejimi ile zaten demir birikimine bağlı doku hasarı olan bu hastalarda ilaca bağlı komplikasyonları arttırmadan hematopoietik sistemin ablasyonunun ve immünoşüpresyonun daha fazla arttırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla bu hazırlama rejiminde (protokol 26) hydroxyurea (30 mg/kg/gün) ve azathioprine (3 mg/kg/gün) transplant öncesi -45. günden itibaren ve fludarabine (20 mg/kg/gün) -17 ile -11. günler arasında hipertransfüzyon programı ve hergün DFO ile yoğun şelasyon tedavisi eşliğinde kullanılmaktadır. Bu hastalar myeloablasyonu sağlayacak asıl hazırlama tedavisi olarak da bu tedavilerden sonra busulfan (14 mg/kg/toplam; gün -9 ile -6 arasında) ve siklofosfamid (17 yaşından küçüklerde 160 mg/kg/toplam, daha büyüklerde ise 90 mg/kg/toplam; gün -5 ile -2 arasında) almaktadırlar. Bu hazırlama rejimi kullanılarak 17 yaştan küçük sınıf III risk grubu talasemi hastalarına doku tipi uygun aile içi donörlerden yapılan transplantasyonların ilk değerlendirilmesinde toplam 33 hastada genel yaşam oranının %93'e yükseldiği ve rejeksiyonun da %8'e kadar azaltıldığı görülmüştür (Şekil 3) (21). Aynı hazırlama rejimi 15 erişkin hastaya (median yaş: 21 yıl) uygulandığında ise HKHT sonrası genel yaşam oranının %67, transplanta bağlı mortalitenin %27 ve graft rejeksiyonun %8 olduğu görülmüştür (22). Bu ilk değerlendirmelerdeki görece az hasta sayısı net bir değerlendirme yapabilmek için yeterli olmamakla birlikte yeni hazırlama rejiminin (protokol 26) sınıf III risk grubu talasemi hastaları için eski hazırlama rejiminden çok daha iyi tolere edildiği ve daha etkin olduğu söylenebilir.

## Türkiye Deneyimi

Ülkemizde talasemi hastalarına 2009 yılına kadar uygulanmış olan kök hücre transplantasyonları 2012 yılında yayınlanarak rapor edilmiştir (23). Ülkemizde 2009 yılına kadar toplam 245  $\beta$ -talasemi major hastasına HKHT uygulandığı ve bu hastaların 41'inin sınıf I, 130'unun sınıf II ve 63'ünün sınıf III risk grubundan olduğu görülmüştür (23). Tüm hastalarda kök hücre doku tipi tam uygun aile içi bireylerden alınarak verilmiş ve tüm hastalar için talasemisiz yaşam oranı %68 olarak bulunmuştur. Toplam 245 hastaya uygulanan HKHT sonrasında hastaların %7,8'inde transplantasyona bağlı mortalite ve %17'sinde graft rejeksiyonu gelişmiştir (23). Çok merkezli bir çalışmada olduğu için risk gruplarına göre değerlendirme net olarak yapılamamıştır.

## Kendi Merkezimizin Deneyimi

Kendi merkezimizde Eylül 2013 tarihine kadar toplam 74 talasemi major hastasına 78 HKHT uygulanmıştır. Bu hastaların çoğu Türkiye verilerinin içinde de yer almaktadır. Toplam 74 talasemi major hastasının hepsine HKHT öncesi risk grubunu belirlemek için karaciğer biopsisi uygulanmış ve Pesaro risk sınıflandırmasına göre hastaların 28'i düşük (sınıf I: 6 ve sınıf II: 22) ve 46'sı yüksek risk (sınıf III) grubunda olarak kabul edilmiştir (24). Tüm vericiler tam uygun aile içi bireyler (75 kardeş ve 3 anne veya baba)

olup kök hücre kaynağı olarak 55'inde kemik iliği, 18'inde periferik kan ve 5'inde kordon kanı tek başına (n=2) veya diğer kök hücre kaynakları ile birlikte (n=3) kullanılmıştır. Tüm hastalar için talasemisiz yaşam oranı %91 ve transplanta bağlı mortalite oranımız %6,4 olarak bulunmuştur. Mortalite oranlarını risk gruplarına göre değerlendirdiğimizde ise, düşük risk olarak kabul ettiğimiz toplam 28 hastada hiç mortalite görülmezken toplam 50 yüksek risk (Pesaro risk sınıfı III ve ikinci HKHT) nakillerden sonra hastaların 5'i (%10) kaybedilmiştir. Merkezimizde elde edilen bu başarı, sonuçların tüm sınıf 3 risk grubu hastalarda ve ikinci nakillerde hazırlama rejimi olarak Pesaro Protokol 26 kullanılması ve düşük risk talasemi hastaları için de çocuklardaki farmakokinetiğinin farklı olduğu bilindiği için busulfan dozunun Pesaro grubundan ve Türkiye'deki diğer merkezlerden farklı olarak vücut yüzey alanına göre hesaplanarak 480 mg/m<sup>2</sup> toplam dozunda kullanılmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Buraya kadar talasemide HKHT konusunda en çok deneyime sahip İtalya'daki Pesaro grubunun yanı sıra Türkiye'deki tüm merkezlerin ortak ve ayrıca kendi merkezimizin sonuçları özetlenmeye çalışılmıştır. Tablo 1 ve 2'de bu sonuçların yanı sıra İtalya (25), İngiltere (26), Fransa (27) ve Amerika Birleşik Devletleri (28) gibi gelişmiş ülkeler ile İran (29), Hindistan (30) ve Hong Kong (31) gibi gelişmekte olan ülkelere talasemi hastalarına uygulanan HKHT sonuçları toplu olarak özetlenmiştir.

### **Erişkin Hastalarla Deneyimler**

Erişkin talasemi hastalarının demir yüküne daha fazla maruz kalması nedeniyle organ hasarlarının daha fazla olabileceği ve bu nedenle de HKHT açısından daha riskli oldukları genel olarak kabul edilmektedir. Pesaro grubu 1999 yılında toplam 107 erişkin hastalar ile olan deneyimlerini yayınladıklarında bu hastaların ortanca yaşının 20 yıl (17-35 yaş) olduğu ve bu hastaların sadece %62'sinin talasemisiz olarak yaşadıkları belirtilmişti (32). Ancak bu hastalarda mortalitenin talasemi hastaları için kabul edilemeyecek düzeyde yüksek olduğu ve rejeksiyona bağlı mortalite %4 iken rejeksiyona bağlı olmayan mortalitenin ise %28 gibi çok yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (32). Bu nedenle aynı grup daha sonraları erişkin talasemi hastaları için Pesaro risk sınıfı III hastaları için kullanılan yeni "Pesaro 26" protokolunu siklofosfamid dozu daha düşük (90 mg/kg) olarak 15 hastada kullanmışlar ve talasemisiz yaşam oranını bu hasta grubu için çok istenen düzeyde olmasa da daha iyi olduğunu raporlamışlardır (22). Bu yeni hazırlama rejimi ile bile erişkin talasemi hastalarında transplanta bağlı mortalitenin %27 gibi yüksek olması dikkat çekicidir (22).

### **Talasemide Kordon Kanı Transplantasyonu**

Talasemi hastasında kordon kanı transplantasyonu ilk olarak Issaragrisil ve arkadaşları tarafından Haziran 1993'de uygulanmıştır (33). Daha sonra pek çok değişik merkezde talasemi hastalarında sınırlı sayıda KKT uygulanmıştır. Avrupa Kordon Kanı Transplantasyon Kayıt Merkezi'nde (Eurocord) toplanan bu talasemide kordon kanı transplantasyon verileri 2003 yılında toplu olarak değerlendirilmiştir (34). Bizim merkezimizden de 3 hastanın dahil edildiği bu en geniş kapsamlı değerlendirmede toplam 33 talasemi major hastasına doku tipi uygun kardeşlerden kordon kanı transplantasyonu uygulanmıştır. Bu



**Tablo 1. Talasemi hastalarına farklı ülkelerde ve farklı merkezlerde uygulanmış olan HKHT'lerin sonuçlarının karşılaştırılması**

Merkez	İtalya Pesaro 2003	İtalya 1997	UK 2003	Fransa 2013	USA 1997	İran 2005	Hindistan 2001	Hong Kong 2002	Türkiye 2012	Ankara Üniv. 2013
Kaynak no	17	25	26	27	28	29	30	31	23	24
Hasta Sayısı	1003	102	55	108	68	90	106	44	245	78
Genel Yaşam	%81	%91	%95	%87	%87	%83	%66	%86	%85	%93
Talasemisiz Yaşam	%71	%87	%82	%69	%63	%72	%59	%82	%68	%91
Graft Rejeksiyonu	%10	%6	%13	%22	%24	%10	%6	%5	%17	%7

**Tablo 2. Talasemi hastalarına farklı ülkelerde ve farklı merkezlerde uygulanmış olan HKHT'lerin Pesaro risk gruplarına göre elde edilen sonuçların karşılaştırılması**

Merkezler	Risk Grupları	Hasta Sayısı	Genel	Hastalıklı	Rejeksiyon
			Yaşam	Yaşam	
İtalya- Pesaro 2003 <sup>17,19,21</sup>	Sınıf 1 ve 2 <sup>17</sup>	480	%90	%85	%3
	Sınıf 3 <sup>19</sup>	122	%79	%58	%28
	Sınıf 3 <sup>21</sup>	33	%93	%85	%8
UK 2003 <sup>26</sup>	Sınıf 1 ve 2	44	%95	%89	%11
	Sınıf 3	11	%91	%73	%27
Hindistan 2001 <sup>30</sup>	Sınıf 1 ve 2	36	%86	%86	%11
	Sınıf 3	70	%55	%44	%12
Türkiye- Ankara, 2004 <sup>24</sup>	Sınıf 1 ve 2	28	%100	%90	%10
	Sınıf 3	46	%89	%81	%6

hastaların çoğu küçük yaşlarda (ortanca yaş=5 yıl) olup hepsi transplantasyon açısından düşük riskli kabul edilen (Pesaro risk sınıflandırmasına göre sınıf I=20 ve sınıf II=13) gruptandır. Hastalara verilen transplantasyona hazırlama rejimleri ve GVHH profilaksisi merkezlere göre değişiklik göstermiştir. Kordon kanı ile verilen çekirdekli hücre sayısının ortanca değeri 5,1X10<sup>7</sup>/kg olup 1,2 ila 13,0X10<sup>7</sup>/kg arasında bulunmuştur. Kordon kanı transplantasyonunun başarısı için çok önemli olduğu bilinen verilen çekirdekli hücre sayısının bu hastalar için genelde çok yeterli olduğu ve yeterli engraftman için önerilen 3,7X10<sup>7</sup>/kg ve daha az mortalite açısından önerilen 2,0X10<sup>7</sup>/kg değerlerinin oldukça üstünde olduğu görülmüştür. Transplantasyon sonrası izlem süreleri görece kısa olan (4 ila 76 ay) bu hastaların ortanca izlem süresi 24 aydır. Transplantasyon sonrası bu hastaların ancak yaklaşık %90'ında myeloid ve trombosit engraftmanı gerçekleşmiş ve engraftman gerçekleşenlerin ortanca myeloid engraftman süresi 23 gün, trombosit engraftman süresi 39 gün olarak bulunmuştur. Graft-versus-host hastalığı akut olarak hastaların %11'inde kronik olarak da %6'sında gelişmiştir. Bu kısa süreli izlem süresinde hiçbir hasta kaybedilmemiş ancak hastaların %21'inde hastanın kendi talasemik hücrelerinin geri dönüşü (graft rejeksiyonu) gerçekleşmiştir.

Talasemi hastalarında kordon kanı transplantasyonu ile elde edilen bu sonuçlar kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında KKT'nin olumsuz bir yanı olarak, engraftmanın daha az hastada (%90'a karşın %98) gerçekleştiği ve engraftman gerçekleşenlerde de, engraftman gerçekleşme süresinin hem myeloid (23 güne karşın 18 gün) hem de trombosit (39 güne karşın 24 gün) için daha geç olduğu görülmüştür (18,34). Ancak bu olumsuz faktöre bağlı hastalardan kaybedilen olmamıştır. Kordon kanı transplantasyonunun olumlu bir yanı olarak hem akut (%11'e karşın %27) hem de kronik (%6'a

karşın %27) GVHH daha az olarak gelişmiştir (34,35). KKT sonrasında sonuçta hiçbir hastanın kaybedilmemiş olması KİT'e göre olumlu (%100'e karşın %90) gözükmeyle birlikte, KKT uygulanan hasta sayısının çok az sayıda ve izlem süresinin de çok daha kısa olması göz önüne alınmalıdır. Talasemide KKT ile ilgili olarak belki en önemli sonuç hastaların %21'inde talasemik geri dönüşün olmasıdır. Bu açıdan KKT, KİT ile karşılaştırıldığında talasemik geri dönüşün KKT sonrası düşük risk hastalar için çok yüksek olduğu (%21'e karşın %3) görülmektedir (18,34). KKT uygulanan talasemi hastaları hazırlama rejimleri ve GVHH profilaksisi açısından kendi içinde değerlendirildiğinde hazırlama rejimi olarak KİT'de standart olarak kullanılan busulfan ve siklofosamid tedavisine thiotepa veya fludarabin eklenmesinin ve ayrıca GVHH profilaksisinde siklosporinin tek başına verilip methotreksatin kullanılmamasının KKT başarısını arttırdığı görülmüştür.

Çok yakın zamanda EBMT grubu talasemi major hastaları için uygulanmış olan toplam 259 kemik iliği transplantasyonu ile 66 kordon kanı transplantasyonu sonuçlarını karşılaştırmıştır (36). Bu karşılaştırmanın yapıldığı hasta gruplarından kordon kanı transplantasyonu uygulanan hastalar grubunun yaş ortalamasının daha düşük olduğu, daha az oranda yüksek risk hasta içerdiği ve bunların daha yakın zamanda yapılmış olduğu belirtilmiştir. Talasemisiz yaşam oranları kordon kanı transplantasyonu sonrası %80 iken kemik iliği transplantasyonu sonrası %86 olarak bulunmuştur (36).

Kendi deneyimiz olarak Ankara Üniversitesi Pediatrik HKHT ünitemizde Nisan ve Kasım 1999 tarihlerinde 4,5 ve 2,5 yaşlarındaki iki talasemi hastasına kardeşlerinden kordon kanı transplantasyonu uygulanmıştır (37). Bu hastalarda myeloid engraftman +21 ve +24. günlerde trombosit engraftmanı ise +42 ve +52. günlerde gerçekleşmiştir. Transplantasyon sonrası yaklaşık 5 yıl sonrasında şu anda her iki hasta da hastaliksiz olarak, transfüzyon gereksinimi olmadan tamamen sağlıklı olarak yaşamlarını sürdürmektedirler. Bunların dışında 3 talasemi hastasında saklanmış olan kordon kanı daha sonra bebekten toplanan kemik iliği ile birlikte verilmiştir.

Sonuç olarak, bir talasemi major hastasının doku tipi uygun kardeşi yoksa yeni bir kardeşin dünyaya geliyor olması durumunda kordon kanının toplanıp saklanması ve doku tipi uygun olduğu takdirde kök hücre kaynağı olarak kordon kanının veya bebekten daha sonra toplanacak olan kemik iliğinin kullanılması kararları önemlidir. Bu zamana kadar olan klinik deneyimlere göre, kök hücre kaynağı olarak kordon kanının kullanılmasının verici için hiçbir olumsuz etkisinin bulunmaması ve hastada GVHH riskinin daha az olması gibi avantajlı yanlarının yanı sıra engraftmanın daha düşük oranda ve daha geç olması ve daha önemli olarak da transplant sonrası hastada talasemik geri dönüşüm riskinin çok daha yüksek olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Transplantasyon sonrası talasemik geri dönüşüm olduğunda yapılabilecek ikinci transplantasyonun toksisitesi göz önüne alınırsa kök hücre kaynağı olarak, kordon kanı veya kemik iliği seçiminin çok dikkatli olarak transplantasyonu gerçekleştirecek ekip tarafından yapılması gerekmektedir (38). Özet olarak, talasemi major hastası çocuğu olan bir anne hamile olduğunda fetusun talasemi açısından prenatal tanısı yapılırken hasta olan kardeşi ile doku tipi uygunluğuna da moleküler yöntemlerle bakılması ve bebek sağlıklı/taşıyıcı ve doku tipi uygun ise doğum sırasında kordon kanının deneyimli merkezlerde toplanıp saklanması önerilmelidir. Daha sonra kök

hücre transplantasyonu için saklanan kordon kanının tek başına veya bebek 1-1,5 yaşına geldiğinde toplanacak kemik iliği ile birlikte kullanılması veya kordon kanının hiç kullanılmayıp sadece kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılması kararı transplantasyon ekibi tarafından çeşitli faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu kararda kordon kanındaki çekirdekli hücre ve kök hücre sayısı, hastanın kilosu ve risk durumu, ABO kan grubu uygunsuzluğunun olup olmadığı ve şayet bebekten kemik iliği toplanırsa kemik iliğindeki kök hücre sayısının yeterliliği önemlidir.

### **Talasemide Aile Dışı Vericilerden HKHT**

Bir talasemi major hastasının doku tipi uygun kardeşi varsa hematopoietik kök hücre transplantasyonunun kısa süre içinde hastada doku harabiyeti gelişmeden önce yapılması tartışmasız bir biçimde önerilmektedir. Ancak her talasemi hastası için doku tipi uygun bir kardeş (sağlıklı veya taşıyıcı) bulmak her zaman için mümkün değildir. Bir hasta için doku tipi uygun kardeş bulma olasılığı tek kardeş varlığında %25, 2 kardeş varlığında %43,7 ve 3 kardeş varlığında ise %57,8'dir (17). Buradan da görülebileceği gibi talasemi hastalarının çoğunun doku tipi kardeşi bulunmamaktadır. Bu nedenle talasemi hastalarının çoğu için aile dışı vericilerden HKHT gündeme gelmektedir. Talasemi gibi tıbbi tedavisinde yeni gelişmelerin olduğu, yeni oral demir şelatörlerinin kullanıma girdiği benign bir hematolojik hastalık için aile dışı donörlerden transplantasyon konusunda çok iyi düşünülerek karar verilmesi gerekmektedir. Günümüzde bu konuda giderek artmakta olan bir deneyim bulunmaktadır. 2005 yılında İtalya'da aile dışından nakillerde deneyimli 6 merkezde toplam 68 talasemi hastasına uygulanmış olan aile dışı donörlerden transplant sonuçları yayınlanmıştır (39). Bu çalışmaya alınan toplam 68 talasemi hastası Pesaro risk sınıflandırmasına göre 14'ü sınıf I, 16'sı sınıf II ve 38'i sınıf III risk grubu olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar için donör ile doku tipi uygunluğu HLA A, B, C, DRB1 ve DQ için yüksek çözünürlüklü moleküler incelemeler yapılarak belirlenmiş ve %85'inde tam uygun (10/10), %15'inde ise 9/10 uygun donörlerden transplant uygulanmıştır. Tüm hastaların 9'unda (%13,2) primer veya sekonder graft rejeksiyonu gelişmiş ve 14 hasta (%20,6) transplanta bağlı nedenlerle kaybedilmiştir. Grade II-IV akut GVHD 24 hastada (%40) ve kronik GVHD de 10 hastada (%18) gelişmiştir. Bu hastalar için yapılan Kaplan-Meier değerlendirilmesinde projekte edilen transfüzyon gerektirmeden yaşam oranı %65,8 olarak bulunmuştur (39). Risk gruplarına göre hastalar değerlendirildiğinde ise 30 düşük risk (sınıf I ve II) hasta ve 38 yüksek risk (sınıf III) hasta için sırası ile talasemisiz yaşam oranı %80 ve %54,5, graft rejeksiyonu %20 ve %10,8 ve non-rejeksiyon mortalite oranı ise %3,3 ve %34,8 olarak bulunmuştur. Ayrıca Tayland'da yayınlanan bir araştırmada talasemi major hastaları için aile içi (n=28) ve aile dışı (n=21) vericiden uygulanan HKHT'den 2 yıl sonra talasemisiz yaşam oranlarının sırasıyla %82 ve %71 olduğu bulunmuştur (40). Bu sonuçlara dayanarak aile dışı vericiden HKHT'nin özellikle şelasyon tedavisi ile uyumsuz olan ve organ hasarı gelişmeye başlayan hastalara önerilebileceği çıkarımı yapılmıştır.

### **Talasemide Haploidantik HKHT**

Doku tipi tam uygun aile içi veya aile dışı verici bulunamayan talasemi hastaları için haploidantik HKHT bir diğer seçenektir. Haploidantik HKHT uygulamalarında son yıllar içinde çok önemli gelişmeler elde edilmiş ve çok

önemli sorunlardan birisi olan GVHH önemli derecede azaltılmış olsa bile halen immün sistemin yeniden yapılanmasındaki geçikme ve buna bağlı özellikle geç dönemde enfeksiyonlar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle talasemi hastaları için deneysel olarak kabul edilmesi gereken bir HKHT seçeneğidir. Yakın zaman içinde İtalya'dan Sodani ve arkadaşları haploidantik HKHT uyguladıkları 31 talasemi hastasında talasemisiz yaşam oranının %70, erken dönemde mortalitenin %7 ve graft rejeksiyonun da %23 olduğunu belirtmiştir (41).

### **Talasemide HKHT Özeti**

Günümüzde talasemi major hastaları için tek küratif tedavi yöntemi hematopoietik kök hücre transplantasyonudur. Transplantasyonun başarısı açısından hastaların HKHT öncesi önerilen kriterlere uygun kan transfüzyonu almış olmaları ve demir şelasyon tedavisini en etkin düzeyde kullanmış olmaları çok önemlidir. Bu nedenle talasemi hastaları için HKHT uygulanacak olsun veya olmasın konvansiyonel tedavinin düzenli ve etkin biçimde uygulanmasının önemi vurgulanmalıdır. Doku tipi tam uygun aile içi vericisi olan tüm talasemi hastaları için demir birikimine bağlı doku hasarı gelişmeden önce çocukluk çağında HKHT uygulanması Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Birliği (EBMT) tarafından standart tedavi yaklaşımı (standard of care) olarak önerilmektedir (42). Doku tipi uygun aile içi vericisi olmayan talasemi hastaları için tam uyumlu (yüksek çözünürlü moleküler incelemede 10/10 uyumlu) "aile dışı vericilerden" HKHT bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak talasemi hastaları için tam uyumlu aile dışı vericiden HKHT uygulamasının etkinliği ve güvenliğinin konvnsiyonel tedaviye üstünlüğü kesin olarak kanıtlanmamış olduğu için EBMT bu seçeneği standart tedavi yaklaşımı olarak kabul etmemekle birlikte olumlu ve olumsuz yanları ile birlikte hasta/ailesi ile ayrıntılı olarak tartışıldıktan sonra bu tür transplantasyonlar konusunda deneyimli merkezlerde uygulanabileceğini (clinical option) belirtmektedir (42). Demir şelasyon tedavisinde önemli ilerlemelerin olduğu ve oral demir şelatörlerinin klinik uygulamaya girdiği günümüzde "aile dışı vericilerden" HKHT uygulamasının mortalite ve morbiditesinin kabul edilir olup olmadığının çok iyi değerlendirilmesi gerektiğidir. Aile dışı vericiden HKHT seçeneği düşünülürken son yıllarda İtalya, Yunanistan ve Güney Kıbrıs Cumhuriyeti gibi ülkelerden yayınlanan araştırmalarda ortak sonuç olarak DFO ile demir şelasyonunun uygun olarak kullanılma olanağının olduğu 1974 yılı sonrası doğmuş hastalarda talasemi komplikasyonlarının belirgin azalması ve buna bağlı olarak da 30 yaşta yaşam oranının %90-93 olacak şekilde belirgin bir iyileşmenin olması dikkat çekicidir (43-45). Oral demir şelatörlerinin kullanıma girmesinden sonra talasemi hastalarının sadece tıbbi tedavi ile prognozunun ne olduğu bilinmemekle birlikte daha iyi olması ön görülebilir. Bu nedenlerle aile dışı vericiden HKHT genellikle demir şelasyon tedavisine uyum sağlayamayan ve kalp/karaciğer gibi organlarda ciddi demir birikimi olduğu gösterilen hastalar için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Haploidantik HKHT uygulamaları ise talasemi hastaları için günümüzde deneysel olarak kabul edilmelidir. Doku tipi uygun kardeşi olmayan talasemi major hastaları için şayet aile bir başka çocuk yapmayı planlıyorsa preimplantasyon genetik tanı yöntemiyle doku tipi uygun kardeşin olmasının sağlanması ve sonrasında tam uygun kardeşten HKHT uygulanması da diğer bir seçenek olarak düşünülmelidir (46).

## **ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU**

Orak hücre anemisi (OHA) ülkemizde oldukça sık görülen hemoglobinopatilerden birisidir. Türkiye'deki kayıt sistemine göre ülkemizde en 1050 orak hücre anemi hastası olduğu belirtilmektedir (1). Orak hücre anemisinin fizyopatolojisi ve kliniği bu kitapta yer alan diğer bölümlerde ayrıntılı olarak yer almaktadır. Kısaca özetlenecek olursa orak hücre anemisi  $\beta$ -globin zincirinin altıncı pozisyonundaki glutamin amino acidi yerine valinin gelmesi sonucunda olan genetik bir hastalıktır. Bu değişimin sonucu olarak normal hemoglobin yerine hemoglobin S oluşmaktadır. Hemoglobin S içeren eritrositler kronik hemolitik anemiye veya küçük damarların tıkanmasına yol açarak bu hastalığın kliniğini oluşturmaktadır. Bu hastalıktaki kronik hemolitik anemi genelde transfüzyon gerektirmeyen düzeyde olması nedeniyle çok büyük bir sorun oluşturmamaktadır. Ancak bu hastalıkta, küçük damarların tıkanması sonucunda öncelikle dalak fonksiyonlarının tamamen yetersiz hale gelmesi enfeksiyon riskini ve hatta buna bağlı mortaliteyi arttırmaktadır. Yeni doğan taramalarının yapılarak tanın erken dönemde konulması, bu hastalarda penisilin profilaksisi kullanılması ve ateş olduğu zaman etkin bir yaklaşımın uygulanması sonucunda enfeksiyona bağlı sorunlar en az düzeye indirilebilmiştir. Ancak dalak dışı çeşitli organlarda oluşan küçük damar tıkanıklıkları hayat kalitesini ciddi olarak bozan veya mortaliteye neden olabilen komplikasyonlara yol açabilmektedir. Damar tıkanıklıklarına bağlı komplikasyonlarda kan transfüzyonu yarar sağlayabilmektedir, fakat uzun süreli kan transfüzyonları sonucunda artan demir yükü ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Son 15-20 yıl içinde yapılan çalışmalar hidroksiüre tedavisinin bu hastalıkta ağrı krizlerini ve akut göğüs sendromu gelişme sıklığını azalttığını göstermiştir (47,48). Bu nedenle en azından hastaneye yatış gerektiren en az 3 ağrı krizi veya göğüs sendromu geçiren veya eklemelerinde osteonekroz bulgusu olan veya semptomatik anemisi olan orak hücre anemisi hastalarına hidroküüre (20 mg/kg/gün) başlanması kesin olarak önerilmektedir. Hatta son yıllardaki deneyimler gözden geçirildiğinde uzun süredeki komplikasyonları azaltacağı ön görülerek semptomlara bakmadan her orak hücre anemisi hastasının hidroküüre kullanmasının uygun olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (49). Bu nedenle yakın zamanda başlatılmış olan çok merkezli, randomize, çift kör ve plesabo kontrollü Faz 3 çalışma olan BABY HUG çalışmasında semptomlara bakılmaksızın 9-8 ay arasındaki orak hücreli bebelere hidroküüre tedavisi başlanarak bunun gerekliliği araştırılmaktadır (50). Her ne kadar olumlu etkisi olsa da hidroküüre tedavisi bu hastalıkla tamamen iyileşme sağlayamamaktadır; günümüzde orak hücre anemisinde kür sağlayan tek tedavi yöntemi HKHT'dir. Ancak HKHT tedavisinin de her hasta için geçerli belli bir mortalite riski içermesinin yanı sıra yaşam kalitesini bozabilecek kronik GVHH riski taşıması ve steriteye yol açması gibi sorunları vardır. Bu nedenle küratif bir tedavi yöntemi olsa da HKHT sadece belli bir risk grubundaki hastalar için önerilmektedir.

### **Orak Hücre Anemisinde HKHT Endikasyonları**

HKHT her ne kadar orak hücre anemisi için tek küratif tedavi seçeneği olsa da taşıdığı mortalite, kronik GVHH ve infertilite riskleri nedeniyle her OHA

hastasına önerilmemelidir. Aynı zamanda orak hücre anemisinin çok ciddi ve dönüşü olmayan organ hasarlarına ve hatta mortaliteye yol açabildiği göz önünde bulundurularak HKHT gibi önemli bir tedavi seçeneğinin de aşağıda belirtilecek endikasyonların varlığında zaman geçirmeden uygulanması prognoz açısından çok önemlidir. OHA hastalarında HKHT tedavi seçeneği olarak düşünülmeden önce hastaların etkin dozdan hidroksiüre tedavisini kullanmış olmaları ve bu tedavi altındaki klinik durumlarına göre HKHT endikasyonlarının değerlendirilmesi gereklidir. Literatürde OHA hastaları için HKHT endikasyonları belirtilmekle birlikte bu öneriler arasında bazı uygunsuzluklar bulunmaktadır (51,52). Ayrıca bu endikasyonların içeriği pek çok yerde net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle son yıllarda yayınlanmış olan tüm HKHT endikasyon önerileri ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra endikasyonlar ayrıntılı tanımlanarak şu şekilde belirtilebilir:

**1. Stroke (inme):** Hemiparezi, hemianestezi, fokal görme kayıpları, afazi, kraniyel sinir paralizisi gibi nörolojik bulguların olması veya konvülsiyon gelişmesi. Baş dönmesi ve baş ağrısı gibi fokal olmayan nörolojik bulgular vasküler hastalık bulgusu kabul edilmez. Bu durumlarda tanısal amaçlı MRI görüntülemesi yapılması gereklidir. MRI incelemesinde bulgu yoksa anjiyografi yapılması önerilir.

**2. Geçici iskemik atak (TIA):** Fokal bir nörolojik bozukluğun olması ve en az 24 saat sürerek bir sekel bırakmadan düzelmesi.

**3. Yılda en az 3 kez hastane yatışı gerektiren ağrı krizi:** Hidroksiüre tedavisini düzgün şekilde alan bir hastada, evde bol sıvı alımı ve non-steroid antiinflamatuar (NSAI) kullanımına karşın ağrının 4 saatten fazla devam etmesi nedeniyle hastaneye yatarak, narkotik analjezik tedavisi gereksiniminin yılda 3 kez veya daha fazla sayıda olması. Ancak bu kriteri HKHT endikasyonu olarak kabul etmeden önce hastanın hidroksiüre tedavisini etkin dozdan ve düzenli olarak aldığından emin olmak ve hastaneye başvurmadan önce evde NSAI ilaçlarını etkin dozdan kullandığından emin olmak gereklidir.

**4. Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi:** Hangi nedenle olursa olsun kronik kan transfüzyonu gerektiren hastada klinik açıdan önemli olan D. Coombs pozitif olacak şekilde alloimmünizasyon gelişmesi.

**5. Hidroksiüre tedavisi altında 1 veya 2 kez “akut göğüs sendromu” gelişmesi:** Hidroksiüre tedavisini almakta olan, orak hücre anemisi olan bir hastada, ani gelişen göğüs ağrısı ile ateş olması ve akciğer direkt grafisinde infiltrasyon olması. Akut göğüs sendromu tekrarladığı takdirde kesin HKHT endikasyonu olmakla birlikte ilk akut göğüs sendromu şayet çok ağır seyreder ve ventilatör gereksinimi nedeniyle yoğun bakım yatışı gerektirir ise ilk akut göğüs sendromu sonrası da HKHT önerilebilir.

**6. Pulmoner hipertansiyon:** Bu açıdan izlem EKO incelemeleri ile yapılmalıdır. EKO incelemelerinde tricuspid regurgitant jet velocity  $>2,5$  m/sec ise incelemeler daha sık aralıklarla ve özenle yapılmalıdır. Şayet izlemde tricuspid regurgitant jet velocity  $>3,0$  m/sec olursa bu durumda kardiyak kateterizasyon ile pulmoner hipertansiyon olup olmadığı değerlendirilmelidir.

**7. Orak hücre nefropati bulgularının olması:** Nefrotik düzeyde proteinürinin (24 saatlik idrarda protein  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/saat olması veya spot idrarda protein/kreatinin oranı  $>3$  olması) olması veya dehidratasyon olmaksızın tekrarlanan ölçümlerde serum kreatinin seviyesinin yaşa göre üst sınırının %50'sinden daha yüksek hale gelmesi.

**8. Avasküler nekroz bulgularının olması:** Eklem ağrısı şikayeti olan hastada avasküler nekrozu erken dönemde gösterecek MRI gibi görüntüleme incelemelerinin yapılarak erken dönemde bu tanının konması.

**9. Tekrarlayan priapizm:** Priapizm bulgusunun bir kez dahi olsa tekrarlaması.

**10. Transkraniyal doppler incelemesinde velosite >200 cm/sec olması:** Bu durumda stroke riskinin yüksek olması nedeniyle HKHT önerilmektedir. Ancak bu incelemenin çok deneyimli kişiler tarafından yapılması ve incelemenin standardizasyonunun çok iyi yapılmış olması gereklidir. Bu nedenlerle ülkemiz koşullarında kesin HKHT endikasyonu olarak kabul edilmemektedir. Şayet inceleme gerçekten deneyimli kişiler tarafından ve standardizasyonu çok iyi yapılmış olarak gerçekleştirildi ise hasta ve ailesi ile HKHT seçeneğinin görüşülmesi gerekmektedir.

**11. Kraniyal MRI incelemesinde “silent infarkt” bulgusu olması:** Bu bulgunun varlığında HKHT önerilebilir. Ancak yalancı pozitif sonuçların sıklığı göz önüne alınarak “silent infarkt” tanısını koyabilmek için en az iki deneyimli radyologun aynı görüşte olması bir ön koşul olarak kabul edilecektir. Şayet orak hücre anemisi olan hastada kesin olarak “silent infarkt” geliştiğine karar verilirse HKHT seçeneği hasta ve ailesi ile ayrıntılı olarak görüşülmelidir.

### **Tam Uyumlu Kardeşten Myeloablatif HKHT Deneyimleri**

Orak hücre anemi hastalarında HKHT genellikle çocuk hastalara tam uyumlu kardeşten ve myeloablatif hazırlama rejimi kullanılarak uygulanmıştır. Bu çalışmalar gözden geçirildiği zaman HKHT sonrası hastaliksız yaşamın %85 (%80–90), transplanta bağlı mortalitenin %7 (%3–9), graft rejeksiyonunun %10 (%7–18), nörolojik komplikasyon gelişmesinin %10 (%7–18), akut GVHH gelişiminin %15 (%10–20) ve kronik GVHH gelişmesinin %15 (%10–20) olduğu görülmektedir (53–56). Bu çalışmalarda genel olarak hazırlama rejiminde busulfan (14–16 mg/kg), siklofosamid (200 mg/kg) ve ATG kullanılmıştır. Bu çalışmalardan en önemli çıkarım olarak hazırlama rejiminde ATG kullanılmasının graft rejeksiyon riskini azalttığı yönünde yapılabilir (53). Günümüzde çocuk OHA hastalarına HKHT uygulanacak ise etkinliği en iyi kanıtlanmış olan myeloablatif hazırlama rejimi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle çocuk OHA hastalarında myeloablatif hazırlama rejimi kullanılacaksa standart olarak busulfan (16 mg/kg), sisklofosamid (200 mg/kg) ve ATG (Fresenius ATG: 28–36 mg/kg) kullanılması önerilmektedir.

### **Azaltılmış Yoğunlukta Hazırlama Rejimleriyle HKHT**

Orak hücre anemisinde HKHT öncesi organ hasarı olabildiği için özellikle erişkin hastalar için azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleri ile HKHT oldukça ilgi çekici görülmektedir. Ancak azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile HKHT uygulanan 13 non-malin hastalığı olan çocuk hastada graft rejeksiyonun çok yüksek olduğu görülmüştür (57). Bu hastalar arasında olan 4 hemoglobinopati hastasının 3'ünde rejeksiyon gelişmiştir (57). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (58,59). Ancak azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi alemtuzumab, fludarabin ve düşük doz melphalan olacak şekilde kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (60). Bu hazırlama rejimi kullanılarak HKHT uygulanan 14 OHA hastasında genel yaşam oranı %95 ve hastaliksız yaşam oranı da %79 olarak bulunmuştur. Bu nedenle özellikle erişkin hastalar ve ciddi organ hasarı olan çocuk hastalar için azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile HKHT uygulamaları giderek artmakta ve çalışmalar devam etmektedir.



## Orak Hücre Anemisinde HKHT Özeti

Orak hücre anemisinde HKHT sadece yüksek risk hastalar için önerilmelidir. Bir OHA hastasının yüksek risk kriterleri taşıyıp taşımadığını değerlendirmesinden önce hastanın yeterli süre ve etkin dozdan hidroksiüre tedavisi kullanıyor olması sağlıklı değerlendirme yapılabilmesi için gereklidir. Erişkin OHA hastalarında doku/organ hasarı daha fazla olduğu için HKHT uygulamasının tercihen çocuk yaş grubunda uygulanması önerilmektedir. Bu nedenle de hastaların HKHT endikasyonu açısından yakın takip edilmesi gereklidir. Şayet bir çocuk OHA hastası için HKHT gerekliliği varsa birinci tercih doku tipi tam uygun aile içi vericiden myeloablatif hazırlama rejimi ile kemik iliği transplantasyonu uygulanmasıdır. Hazırlama rejiminin ATG içermesi kuvvetle önerilmektedir. Çocuk yaş grubunda yüksek risk OHA hastaları için tam uygun aile içi vericiden HKHT uygulaması EBMT tarafında standart bir uygulama olarak kuvvetle önerilmektedir (42). Doku tipi uygun aile içi vericisi olmayan yüksek risk OHA hastaları için tam uygun aile dışı vericiden HKHT EBMT tarafından standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmese de hasta veya ailesi ile yararları ve olumsuz yönleri tartışılarak (clinical option) önerilmektedir (42). Tam uygun olmayan veya haploidantik HKHT uygulamaları ise OHA hastaları için deneysel olarak kabul edilmeli ve gerekiyorsa araştırma protokolu içerisinde gerekli yasal izinler alındıktan sonra uygulanmalıdır. Erişkin OHA hastalarında veya ciddi doku/organ hasarı olan OHA hastalarında azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile HKHT uygulamaları bir seçenek olabilir.

## Kaynaklar

1. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006; 9:124–126.
2. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *New Eng J Med* 2005;353:1135–1146.
3. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:18–24.
4. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Mounsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, Wasi P, Ma L, Schrier SL. A correlation of erythroid kinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood* 2000;96:2606–2612.
5. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassemia major. *Vox Sang* 2000;79:129–137.
6. Barry M, Flynn DN, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassemia major: effect on liver iron concentration, liver histology and clinical progress. *Br Med J* 1974;1:16.
7. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 1974; 232:201–210.
8. Hussain MA, Green N, Flynn DM, Hussein S, Hoffbrand AV. Subcutaneous infusion and intramuscular injection of desferrioxamine in patients with transfusional iron overload. *Lancet* 1976;2:1278–1280.
9. Cohen A, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583–1587.
10. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2006;107:3455–3462.

11. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-578.
12. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, Sabato V, Melevisi C, Cappellini MD, Verlati G. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:227-231.
13. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in  $\beta$ -thalassaemia major in the UK: data from UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2052.
14. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Sullivan KM, Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* 1982;2:227-229.
15. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417-421.
16. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Diaz MA, Madero L. Hematopoietic transplantation for marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:17-21.
17. Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, Childs RW. Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;372-397.
18. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1059-1064.
19. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Andreani M, Manna M, Nesci S, Agostinelli F, Rapa S, Ripalti M, Albertini F. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in Class 3 patients. *Blood* 1996;87:2082-2088.
20. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2002;16:81-85.
21. 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;104:1201-1203.
22. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:196-205.
23. Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Öñiz H, Kansoy S, Tanyeli A, Anak S, Kurekci E, Hazar V. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: The experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Pediatr Transplant* 2012;16:846-851.
24. Ertem M, İleri T, İnce EÜ, Uysal Z. Hematopoietic stem cell transplantation for  $\beta$ -thalassemia major: A single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2014 (in press).
25. Bartolomeo PD, Girolamo GD, Oliosio P, et al. The Pescara experience of allogeneic bone marrow transplantation in thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:48-53.
26. Lawson SE, Roberts IA, Amrolia P, Dokal I, Szydlo R, Darbyshire PJ. Bone marrow transplantation for  $\beta$ -thalassemia major: the UK experience in two pediatric centres. *Br J Haematol* 2003;120:289-295.
27. Galambrun C, Pondarre C, Bertrand Y, et al. French Multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for  $\beta$ -Thalassemia major: Lessons and future directions. *Biol Blood Marrow Transpl* 2013;19:62-68.

28. Clift RA, Johnson L. Marrow transplants for thalassemia. The USA experience. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:57-59.
29. Zekerinia M, Khojasteh HN, Ramzi M, Haghsheras M. Bone marrow transplantation in thalassemia major patients using "short" anti-thymocyte globulin therapy in Shiraz, Southern Iran. *Transplant Proceedings* 2005;37:4477-4481.
30. Chandy M, Srivastava A, Dennison D, Mathews V, George B. Allogeneic bone marrow transplantation in the developing world: experience from a center in India. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:785-790.
31. Li CK, Shing MM, Chik KW, Lee V, Leung TF, Cheung AY, Yuen MP. Haematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major in Hong Kong: prognostic factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:101-105.
32. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Polchi P, Andreani M, Gaziev D, Erer B, Ciaroni A, D'Adamo F, Albertini F, Muretto P. Bone marrow transplantation in adult Thalassemia patients. *Blood* 1999;93:1164-1167.
33. Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, Tanphaichitr VS, Chandanayingyong D, Schreiner T, Kanokpongsakdi S, Siritanaratkul N, Piankijagum A. Transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *N Eng J Med* 1995;332:367-369.
34. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-2143.
35. Gaziev D, Polchi P, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Erer B, Lucarelli G. Graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for thalassemia. *Transplantation* 1997;63:854-860.
36. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood* 2013;122:1072-1078.
37. Ertem M, Ünal E, Kürekçi E, et al. Successful cord-blood transplantation in patients with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:164.
38. Gaziev D, Polchi P, Lucarelli G, et al. Second marrow transplants for graft failure with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1299-1306.
39. Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for  $\beta$ -thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:186-195.
40. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Kitpoka P, Udomsubpayakul U, Ungkanont A, Jootar S. Outcomes of transplantation with related and unrelated stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:683-687.
41. Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, Paciaroni K, Marziali M, Simone MD, Roveda A, De Angelis G, Gallucci C, Torelli F, Isacchi G, Zinno F, Landi F, Adorno G, Lanti A, Testi M, Andreani M, Lucarelli G. T cell-depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients. *Pediatr Rep* 2011;3:34-37.
42. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definition and current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234.
43. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-1193.
44. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:445-450.

45. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, Pavlides N, Psiloinos M, Simamonian K, Skordos G, Sitarou M, Angastiniotis M. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980–2004. *Haematologica* 2006;91:1187–1192.
46. Qureshi N, Foote D, Walters MC, Singer ST, Quirolo K, Vichinsky EP. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis therapy in treatment of  $\beta$ -thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:500–503.
47. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Eng J Med* 1995;332:1317–1322.
48. Ferster A, Vermynen C, Cornu G, Buysse M, Corazza F, Devalck C, Fondou P, Toppet M, Sariban E. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88:1960–1964.
49. McGann PT and Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what question still remain. *Curr Opin Hematol* 2011;18:158–165.
50. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, Seaman P, Lebensburger J, Alvarez O, Thompson B, Ware RE, Wang WC; BABY HUG Investigators. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012;120:4304–4310.
51. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for Sickle Cell Disease: current practice and emerging trends. *Hematology* 2011:273–278.
52. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2011;118:1197–1207.
53. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749–2756.
54. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Eng J Med* 1996;335:369–376.
55. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137:479–485.
56. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A, Zenebergh A, Maes P, Dhooge C, Benoit Y, Beguin Y, Dresse MF, Sariban E. Haemopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1–6.
57. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem cell transplantation for the treatment of nonmalignant diseases in children. *Lancet* 2004;364:156–162.
58. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, Blumberg N, Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell anemia and thalassemia after low dose total body irradiation fludarabine and rabbit antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:171–177.
59. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A, Amylon M, Sullivan KM, Storb RF, Walters MC. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation for sickle cell anemia and thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:519–528.
60. Shenoy S, Grossman WJ, DiPersio J, Yu LC, Wilson D, Barnes YJ, Mohanakumar T, Rao A, Hayashi RJ. A novel reduced intensity stem cell transplant regimen for non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:345–352.