



Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri Conditioning Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Betül Tavil¹

¹Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi. Pediatrik Hematoloji/Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Conditioning plays a central role in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of the conditioning regimen in allogeneic HSCT is to prepare the patient for its transplantation. Conditioning regimen is given with three main objectives: 'creation of space', 'immunosuppression' and 'disease eradication'. Optimal conditioning regimen will eradicate the disease, enable engraftment, and cause little toxicity for the patient. Errors in its application may have serious or even fatal consequences. Then, conditioning regimens should be carefully selected and applied in allogeneic HSCT.

Key words: Conditioning regimens, allogeneic, hematopoietic stem cell transplantation.

ÖZET

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKHT) hazırlık rejimlerinin yeri çok önemlidir. hazırlık rejimlerinin amacı hastayı transplantasyona hazırlamaktır. Hazırlık rejimleri başlıca üç temel nedenle uygulanmaktadır: 'yeni kemik iliğine yer açmak', 'immüsupresyon' ve 'hastalık eradikasyonu'. Hazırlık rejimi seçerken hastalığı eradike edecek, engraftmanı sağlayacak, en az toksisiteye neden olacak, o hasta için en uygun hazırlık rejimine karar verilmelidir. Hazırlık rejimlerinin uygulanmasındaki hatalar çok ciddi, hatta fatal sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle allojenik HKHT'nda hazırlık rejimleri çok dikkatli bir şekilde seçilmeli ve uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hazırlık rejimleri, allojenik, hematopoetik kök hücre transplantasyonu.



Giriş

Hematopoietik kök hücre transplantasyonunda (HKHT) hazırlık rejimleri çok önemli bir role sahiptir. Hazırlık rejimlerinin amacı hastayı transplantasyona hazırlamaktır. Hazırlık rejimlerinin uygulanmasında herhangi bir hata olması erken dönemde fatal sonuçlar doğurabilmektedir. Hazırlık rejimleri başlıca hastalık eradikasyonu, immünsupresyon ve yeni kemik iliğine yer açmak gibi amaçlarla verilmektedir¹. Bu yazı ile allojenik HKHT sürecinde hazırlık rejimlerinin amacı ve önemini belirtmek, hazırlık rejimi seçerken dikkat edilmesi gereken noktaları vurgulanmıştır.

Hazırlık Rejimlerinin Amaçları

Kemik İliğinde Yer Açmak

İmmatür progenitor hücreler (kök hücreler), kemik iliği stromasında niş adı verilen bölgelerde yer alırlar. Kök hücreler niş bölgesinde korunarak varlığını sürdürür; ayrıca proliferer ve diferansiye olurlar. Buna göre hastanın kök hücrelerinin ortadan kaldırılarak, niş bölgesinin boşaltılması ve donör kök hücrelerine yer açılması için hazırlık rejimlerinin verilmesi gerekmektedir. Ancak deneysel ve klinik veriler 'kemik iliğinde yer açma' teorisini desteklememektedir. Düşük yoğunluktaki hazırlık rejimleri sonrasında engraftman, miyeloablative hazırlık rejimleri verilen hastalara göre çok daha hızlı olmaktadır^{1,2}.

İmmünsupresyon

Hematopoietik kök hücre transplantasyonunda hastanın immün hücrelerinin donöre ait immün hücreleri reddetmemesi için immünsupresyon gereklidir. Ototog veya tek yumurta ikizinden (sinjeneik) yapılan HKHT'nda immünsupresyona gereksinim duyulmaz. Major histokompatibilite antijenlerindeki (HLA) uyumsuzluk arttıkça immünsupresyona gereksinim daha fazla artmaktadır¹.

Hasta HKHT öncesinde minor histokompatibilite antijenleriyle karşılaşmış ve bu antijenlere karşı antikor gelişmişse; örneğin HKHT öncesinde çok fazla kan ürünü transfüzyonuna maruz kaldıysa; bu durumda rejeksiyon riski artmaktadır. Rejeksiyon riski T hücre depleksyonu yapılmış HKHT yapılan olgularda da artmaktadır. Bunun tam tersi durumda; yüksek kök hücre sayısı ve yüksek T hücre dozlarının verilmesi durumunda greftin engraftman şansı artmaktadır^{1,2}.

Hastalık Eradikasyonu

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu öncesi uygulanan hazırlık rejiminin diğer bir amacı da hastalığın yok edilmesi ve uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanmasıdır. Malign hastalıklarda hastalığın kontrol altına alınması çok önemlidir. Ayrıca talasemi gibi kemik iliğinin hiperplastik olduğu durumlarda da hastanın hematopoezinin ortadan kaldırılması HKHT başarısını artırmada önem taşımaktadır^{1,2}.

Klinik pratiğimizde sık kullanılan hazırlık rejimleri Tablo 1’de görülmektedir².

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda sık kullanılan hazırlık rejimleri²

Klasik hazırlık rejimleri	Total doz (Günler)
Cy/TBI Siklofosfamid (mg/kg) Total Vücut Işınlaması (cGy)	120 (-6, -5) 1200-1400 (-3,-2,-1)
Bu/Cy Busulfan (mg/kg) Siklofosfamid (mg/kg)	16 (-7,-6,-5,-4) 120 (-3,-2)
BEAM BCNU (mg/m ²) Etoposid (mg/m ²) Ara-C (mg/m ²) Melfalan (mg/m ²)	200 (-6) 800 (-5,-4,-3,-2) 800 (-5,-4,-3,-2) 140 (-1)
TBI/VP-16 Total Vücut Işınlaması (cGy) Etoposid (mg/kg)	1200-1320 (-7,-6,-5,-4) 60 (-3)
Bu/Cy/MEL Busulfan (mg/kg) Siklofosfamid (mg/kg) Melfalan (mg/m ²)	16 (-7,-6,-5,-4) 120 (-3,-2) 140 (-1)
Düşük Yoğunluklu Hazırlık Rejimleri	Total doz (Günler)
Flu/Bu Fludarabin (mg/m ²) Busulfan (mg/kg)	150 (-9,-8,-7,-6,-5) 8-10 (-6,-5,-4)
Flu/MEL Fludarabin (mg/m ²) Melfalan (mg/m ²)	150 (-7,-6,-5,-4,-3) 140 (-2,-1)
Flu/Cy Fludarabin (mg/m ²) Siklofosfamid (mg/kg)	150 (-7,-6,-5,-4,-3) 120 (-2,-1)

Geçmişten Günümüze Hazırlık Rejimleri

Tarihsel süreçte hazırlık rejimleri engraftmanı sağlayan ve gittikçe daha az toksik olacak şekilde değişikliklere uğramıştır. HKHT yapılmaya başlanan ilk yıllarda hazırlık rejimlerinde kullanılan total vücut ışınlamasının (TBI) engraftman için yeterli olmakla birlikte uzun süreli hastalık kontrolü için yetersiz kaldığı gösterilmiştir¹. 1970'li yıllarda TBI'a siklofosamid eklenmesiyle başarılı HKHT olguları bildirilmiştir. Sonraki yıllarda TBI yerine radyomimetik ajanların kullanımı veya lösemiye spesifik ajanlardan Siklofosamid (Cy), Busulfan (Bu), Sitozin arabinozid (Ara-C), Karmustin (BCNU), Melfalan (Mel) gibi kemoterapötik ilaçların yüksek dozda kullanımıyla başarılı HKHT olguları bildirilmeye devam etmiştir. TBI/Cy, Bu/Cy, BACT [BCNU, Ara-C, Cy, 6-Tiyoguanin (6-TG)] gibi kombinasyonlar HKHT'nda etkili hazırlık rejimleri olarak kullanılmıştır. 1980'li yıllarda ilaçların dozlarını artırma ve TBI/Cy kombinasyonunda Cy yerine hangi ajanların kullanılabileceği üzerinde yoğunlaşmıştır. Böylece hem relaps, hem rejeksiyon riskini azaltmaya çalışan hazırlık rejimleri oluşturulmaya çalışılmıştır¹⁻³.

TBI ile kombine edilebilecek ilaçların maksimum tolere edilebilen dozunu bulmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda Vepesid için maksimum doz 60 mg/kg, Melfalan için 110-180 mg/m², Ara-C için 36 g/m² gibi dozlar belirlenmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisiteler olarak TBI için interstisyel pnemoni (IP), TBI/Mel ve TBI/VP-16 için veno-okluziv hastalık (VOD), TBI/Ara-C için CNS ve cilt toksisitesi sınırlandırıcı faktörler olarak ortaya çıkmıştır. Yüksek doz ilaçlar ile relaps veya rejeksiyon riskinin azaltılması, transplant ilişkili mortalite (TRM) riskini beraberinde getirdiği için klinikte uzun süreli yaşamda herhangi bir iyileşme sağlanamamıştır. 1990'lı yıllarda TRM ve morbiditeyi azaltmak ve HKHT yapılan hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Sonraki yıllarda donör lenfosit infüzyonları (DLI) uygulanmaya başlanmış ve graft versus lösemi (GvL) etkisi daha iyi anlaşılmıştır. Standart, yoğunlaştırılmış veya düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin çoğu faz I ve faz II çalışmalar sonunda geliştirilmiş ve formal faz III çalışmalar olmaksızın merkezler tarafından kullanıma geçilmiştir. Bunun bazı istisnaları olarak; standart hazırlık rejimlerinden Bu/Cy ve TBI/Cy rejimleri hematolojik malignitesi olan hastalarda kullanılmış ve karşılaştırılmıştır. Bu/Cy rejimi kullanıldığında VOD ve kalıcı alopesi daha sık görülmüş, uzun süreli yaşam konusunda iki hazırlık rejimi arasında fark görülmemiştir. ALL hastalarında TBI içeren rejimlerin daha üstün olduğu düşünülmektedir¹⁻⁴.

Günümüzde her hastaya standart hazırlık rejimleri vermek yerine, hastanın TRM ve hastalık riski göz önünde bulundurularak hazırlık rejiminin seçilmesi ve hazırlık rejiminin, GvHD profilaksisi ve ürün manipülasyonu ile birlikte değerlendirilmesi yaklaşımı gittikçe yaygınlaşmaktadır¹⁻⁴.

Düşük Yoğunluklu Hazırlık Rejimleri

İleri yaş veya eşlik eden ko-morbidite durumlarında miyeloablative hazırlık rejimleriyle yapılan HKHT mortalite ve morbiditesi yüksek olacağı için yoğunluğu azaltılmış (RIC) hazırlık rejimleriyle HKHT yapılması tercih edilmektedir⁵. RIC kullanılarak yapılan HKHT'nun amacı tümör eradikasyonu veya hastanın hematopezinin tamamen ortadan kaldırılması değil; 'graft-versus-lösemi' veya 'graft-versus-tümör' gibi immün-aracılı etkilerdir. RIC ile yapılan HKHT sonucunda miks kimerizm ortaya çıkarsa DLI kullanılarak kimerizm oranı hasta lehine artırılabilir. Son yıllarda çok sayıda RIC hazırlık rejimleri geliştirilmiştir. Bu hazırlık rejimlerinin çoğunda Fludarabin (Flu) kullanılmaktadır. Bu/Flu ve TBI/Flu RIC hazırlık rejimlerinden bazılarıdır. RIC hazırlık rejimleri kullanımı ile yapılan HKHT'nda, miyeloablative hazırlık rejimleri kullanımına göre toksisite ve enfeksiyonun daha az, relaps riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir^{5,6}.

Hazırlık Rejimlerinde Kullanılan Temel Ajanlar

Total Vücut Işınlaması (TBI)

Total vücut ışınlaması kemoterapinin etkileyemediği gonadlar veya santral sinir sistemi gibi alanlara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle ALL olgularında tercih edilmektedir⁴. İki yaşın altındaki çocuklarda TBI kullanımı önerilmemektedir. İki yaş üzerindeki ALL'li çocuk hastalarda TBI'nın VP-16 veya Cy ile kombine edilmesiyle oluşturulan hazırlık rejimleri tercih edilmektedir. TBI, bu konuda tecrübe sahibi olan radyasyon onkologları tarafından uygulanmalıdır⁴. Linear akseleratör aracılığıyla antero-posterior veya lateral-lateral teknik kullanılarak uygulanır. TBI, tek doz (100-800 cGy/ total doz) veya fraksiyone dozlar (1000-1400 cGy/total doz, 5-6 fraksiyonda, 3 günde) veya hiperfraksiyone dozlar (1400-1500 cGy, 10-12 fraksiyonda, 4 günde) şeklinde uygulanabilir⁴.

Fraksiyone dozların kullanımı sağlıklı dokular üzerindeki akut ve geç komplikasyonların hem şiddet hem de insidansını azaltmaktadır. 600 cGy gibi düşük dozlar ile toksisite azalmakta, ancak graft yetmezliği ve hastalık rekürrensi riski artmaktadır. 1500 cGy ve üstü yüksek

dozlarda ise graft yetmezliği ve hastalık rekürrensi insidansı azalmakta, fakat toksisiteye bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu nedenle engraftmanı sağlayacak ve minimum yan etkilerin gözleendiği optimum dozda TBI uygulaması önerilmektedir. Çocukluk çağında genellikle 2x200 cGy/gün, 3 gün süreyle, toplam 1200 cGy olacak şekilde TBI kullanılmaktadır. Vücudun farklı kısımlarının ne kadar radyasyon aldığı invivo-dozimetri yöntemiyle tayin edilmelidir. Böylece hesaplanan dozdan sapmalar veya teknik hatalar belirlenmiş olur. Bazı merkezlerde akciğer ve göz gibi radyasyona hassas olan organlar TBI'nın organ spesifik toksisitesini azaltmak amacıyla kurşun bloklarla korunmaktadır. TBI'nın akut dönemde görülebilen yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı ve parotid bezinde şişme şeklinde sıralanabilir. Başağrısı ve bulantı-kusma için deksametazon, bulantı-kusma için ondansetron ve granisetron gibi diğer antiemetikler ve parotis bezinde şişme için pilokarpin önerilmektedir⁴.

Busulfan (Bu)

1980'li yılların başında Santos ve arkadaşları Bu/Cy kombinasyonunun HKHT hazırlık rejimi olarak klinik patriğimize girmesini sađlamıřtır⁷. Ancak bu hazırlık rejimi bazı sorunlara yol açabilmektedir. Busulfan; çözünürlüğü düşük ve başlangıçta yalnız oral formu olan bir ilaç olarak kullanıma girmiştir. Busulfan hepatotoksik bir ajan olup, VOD gelişme riskini belirgin oranda artırmıştır. Busulfan hepatik glutasyon miktarını azaltmakta, bu da beraberinde kullanılan siklofosfamid'in toksik metabolitlerinin atılmasını engellemektedir. Siklofosfamid toksik metabolitleri hepatik sinusoidlerde hasarlanmaya ve VOD gelişimine neden olmaktadır. Daha sonraki yıllarda Cy dozunun 200mg/kg'dan 120 mg/kg'a düşürülmesi, busulfan intravenöz formunun kullanıma girmesi ve busulfan farmakokinetiğine göre doz ayarlamasının yapılabilmesiyle bu sorunlar kısmen ortadan kalkmış ve VOD insidansının azalması sağlanmıştır. Busulfan'ın beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek düzeylere ulaşması hastanın nöbet geçirme eşiğini düşürmekte ve nöbet geçirmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle Busulfan tedavi süresince profilaktik antikonvülzan tedavi önerilmektedir^{7,8}.

Bu önlemler alındıktan sonra; Bu/Cy kombinasyonu halen en fazla tercih edilen hazırlık rejimi olmaya devam etmektedir. Günümüzde oral Busulfan'ın yerini intravenöz Busulfan almıştır. İntravenöz Busulfan'ın avantajları: uygulanımı kolay olması, daha az emetojenik olması ve tek doz uygulanabilme avantajına sahip olmasıdır. Daha az hepatotoksiktir ve farmakokinetiği tahmin edilebilmektedir (1 mg oral Bu, 0.8 mg IV Bu'ya karşılık gelmektedir)^{7,8}.

Anti-timosit Globulin (ATG)

Anti-T hücre globulini (ATG) T hücrelerine karşı geliştirilen poliklonal antikor yapısında bir moleküldür⁹. Birincil etkisi T hücre depresyonu olmakla birlikte; B ve NK lenfositleri, makrofajlar ve dentritik hücreleri de hedeflemektedir. Bu nedenle akut GvHD gelişen olgularda, tedavide ATG kullanımıyla GvHD bulguları kontrol altına alınabilmektedir. Graft yetmezliği riski yüksek olan; kordon kanı transplantasyonu, T hücre depresyonu yapılmış ürün kullanımı, hastanın çok sayıda transfüzyon almasıyla HKHT öncesi alloimmunizasyon gelişmesi ve düşük yoğunlukta hazırlık rejimi kullanılan olgularda ATG hazırlık rejiminin bir parçası olarak kullanılabilir. ATG'nin hazırlık rejimine dahil edilmesi engraftmanı güçlendirmektedir.

Sonuç olarak ATG GvHD'yi önlemek ve engraftmanı güçlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. ATG'nin yan etkileri kullanımını sınırlandırabilmektedir. Bu yan etkiler arasında en sık görülenleri: anafilaksi, sitokin salınım sendromu, EBV ve CMV reaktivasyonu ve lenfoproliferatif hastalık olarak sayılabilir. En yaygın kullanılan formu tavşan kökenli ATG'dir. Etkinliği en yüksek ve toksisitesi en düşük ATG dozu henüz tam anlamıyla belirlenmemiştir⁹⁻¹¹.

Hastalıklara Özgü Hazırlık Rejimleri

Kalıtsal İmmün Yetmezlikler

Hastanın lenfoid immün sisteminde ağır kombine immün yetmezlik (SCID) gibi kalıtsal bir immün yetmezlik durumu varsa; bu durumda hastada graft rejeksiyonu riski çok düşüktür¹². Bu tip hastalarda HLA tam uyumlu kardeşten HKHT yapılacaksa hazırlık rejimi verilmesine gerek yoktur. HKHT sonrasında lenfoid sistemde engraftman sağlanırken, miyeloid sistem hastanın kendisine ait olarak devam edecektir. SCID hastalarına HLA uyumsuz donörden (haploidantik) HKHT yapılacaksa, bu durumda hazırlık rejimine gerek duyulmaktadır.

Sıklıkla kullanılan hazırlık rejimi Busulfan 2 mg/kg/gün, 4 gün ve Siklofosamid 50 mg/kg/gün, 4 gün şeklinde uygulanan Bu/Cy hazırlık rejimidir. HKHT öncesinde akciğer enfeksiyonu gibi eşlik eden bir morbidite durumu varsa, bu durumda parsiyel engraftman olsa bile HKHT hazırlık rejimi verilmeksizin uygulanmalıdır. Aksi takdirde hazırlık rejimi toksisitesi nedeniyle hastayı kaybetme riski söz konusudur¹².

Ağır Aplastik Anemi

Ağır aplastik anemi olgularında hastanın kemik iliği selülaritesi ileri derecede azalmıştır. Bu nedenle hazırlık rejiminin amacı immünsupresyon yapmaktır. Siklofosfamid oldukça immünsupresif ve uzun dönem yan etkileri az olan bir ilaçtır. Siklofosfamid'in 50 mg/kg/gün, 4 gün süreyle verilmesi aplastik anemide en çok tercih edilen hazırlık rejimidir. Hasta HKHT öncesinde çok sayıda transfüzyon almış ve alloimmunizasyon gelişmişse bu hastalarda ATG'nin de hazırlık rejimine eklenmesi engraftmanı güçlendirmekte ve rejeksiyon riskini azaltmaktadır. Akraba dışı HKHT'nda hazırlık rejimine düşük doz TBI (200 cGy) ve Fludarabin eklenmesinin transplant sonuçlarını olumlu etkilediği gösterilmiřtir¹³⁻¹⁴.

Fankoni Aplastik Anemisi

Fankoni aplastik anemisi (FAA) otozomal resesif geçişli; konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliği, lösemi ve diğer malignitelere yatkınlık ile karakterize bir hastalıktır. FAA'nin küratif tedavisi HKHT'dur. DNA tamir mekanizmalarındaki sorun nedeniyle bu hastalar radyoterapi ve kemoterapiye son derece duyarlıdır. Bu duyarlılık nedeniyle FAA hazırlık rejimlerinde yer alan ajanların dozları ileri derecede azaltılmıştır. FAA hazırlık rejimlerinin çoğu Siklofosfamid (5-10 mg/kg/gün, 4 gün) içermektedir. Günümüzde FAA'nde sekonder malignite gelişme riski nedeniyle TBI (400-450 cGy) içeren hazırlık rejimlerinden uzaklaşılmış; Siklofosfamid'e ATG ve düşük doz Busulfan veya Fludarabin eklenmesiyle başarılı sonuçlar elde edilmiřtir¹⁵⁻¹⁶.

Lenfoma

Lenfomada 'otolog HKHT' en sık kullanılan transplantasyon şeklidir. Otolog HKHT ile pek çok agresif lenfoma alt tiplerinde bile uzun süreli remisyon sağlanabilmektedir. 'BEAM' Hogkin hastalığı (HD) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) da en sık kullanılan hazırlık rejimidir. Standart BEAM rejimi; BCNU (Carmustin), Etoposid (VP-16), Ara-C ve Melfalan içermektedir. 1990'lı yıllarda HD ve NHL'lı hastalarda otolog HKHT yerine standart allojenik HKHT yapılmış; ancak allojenik HKHT'nun otolog HKHT'na bir üstünlüğu gösterilememiştir. Günümüzde relaps lenfomada standart uygulama 'otolog HKHT'dur. Allojenik HKHT; otolog HKHT yapılmasına rağmen hastalık relapsı veya progresyonu olması durumunda tercih edilebilir. Toksisiteyi azaltmak için Flu/Mel, Flu/Bu, Flu/TBI gibi düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri (RIC) kullanılarak yapılan allojenik HKHT ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir¹²⁻¹⁷.

Sonuç

Hazırlık rejimleri başlıca hastalık eradikasyonu, immüsupresyon ve yeni kemik iliğine yer açmak gibi amaçlarla verilmektedir. Her hastaya standart hazırlık rejimleri vermek yerine, hastanın transplantasyon öncesi durumu değerlendirilmeli ve hastalık ilişkili risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hazırlık rejimi seçerken hastalığı eradike edecek, engraftmanı sağlayacak, en az toksisiteye neden olacak, o hasta için en uygun hazırlık rejimine karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Thomas et al. A history of bone marrow transplantation. In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):3-7. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, 2009.
2. Gratwohl A, Carreras E. Principles of Conditioning. In: The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th Edition (Eds J Apperley, E Carreras, E Gluckman, T Masszi):122-37. Genoa, Italia, Forum Service, 2012.
3. Bensinger WI. High-dose preparatory regimens. In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):316-32. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, 2009.
4. Young JYC, Schultheiss T. Radiotherapeutic principles of hematopoietic cell transplantation. In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):333-50. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, 2009.
5. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007; 92:533-41.
6. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum: report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:367-9.
7. Cantoni N, Gerull S, Heim D, Halter J, Bucher C, Buser A et al. Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:344-9.
8. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W et al. 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; 8:493-500.

9. Remberger M, Mattsson J, Ringdén O. Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5:285-92.
10. Remberger M, Aschan J, Barkholt L, Tollemar J, Ringdén O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Clin Transplant*. 2001; 15:147-53.
11. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011; 117:6963-70.
12. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45:219-34.
13. Bacigalupo A, Socie' G, Lanino E, Prete A, Locatelli F, Locasciulli A et al; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica*. 2010; 95:976-82.
14. Unal S, Cetin M, Tavil B, Caliskan N, Yetgin S, Uçkan D. Favorable outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acquired aplastic anemia patients. *Pediatr Transplant*. 2007; 11:788-91.
15. Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A et al. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol*. 2012; 95:675-9.
16. Stepensky P, Shapira MY, Balashov D, Trakhtman P, Skorobogatova E, Rheingold L et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:1282-8.
17. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vázquez L et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20:451-8.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Betül Tavil
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji/Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi
Ankara, Turkey
e-mail: betultavil@yahoo.com