



Beta Talasemi Majorlu Hastalarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Beta Thalassemia Major

M. Akif Yeşilipek¹

¹Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Hemoglobinopathies include an enormous patient population in south part of Turkey. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is only curative treatment in thalassemia. Optimal medical therapy is very important in the years before transplant to achieve a successful transplantation. In this study, the indications, risk factors, results and the situation related with hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia in Turkey was reviewed.

Key words: Thalassemia, hematopoietic stem cell transplantation, children.

ÖZET

Hemoglobinopatiler ülkemizin özellikle güney bölümünde önemli bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Talasemide küratif tek tedavi yöntemi allojenik hematopoetik kök hücre naklidir. Nakilden önceki yıllarda uygun medikal tedavinin verilmesi transplantın başarısı açısından çok önemlidir. Bu yazıda talasemideki kök hücre nakli ile ilgili endikasyonlar, risk faktörleri, sonuçlar ve Türkiye'deki durum gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, hematopoetik kök hücre nakli, çocuklar

Giriş

Talasemi, hemoglobin yapısındaki globin zincirlerinin yapımındaki eksiklik veya yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve dünyada en sık görülen tek gen bozukluğudur. Etkilenen globin zincirlerine göre adlandırılır. Sadece Akdeniz ülkelerinde 200.000 beta talasemi majorlü hasta



olduğu düşünülmektedir. Yunanistan, Güney İtalya, İran, Güney Rusya, Hindistan ve güneydoğu Asya'da taşıyıcılık oranı %10-15 arasındadır. Hemoglobinoopatiler ülkemizde özellikle Akdeniz bölgesinde önemli bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Türkiye genelinde %2,3 olan beta talasemi taşıyıcılık oranı Antalya yöresinde yapılan bir araştırmada %10'un üzerinde bulunmuştur¹.

Son 30 yılda, talasemi'li hastaların izlem ve tedavisinde önemli değişiklikler oluşmuştur. Düzenli transfüzyon ve etkin demir şelasyonu ile yaşam kalitesinde ve süresinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. Buna rağmen uyumlu hastalarda 30 yaşına ulaşma oranı %50-60 dır. Uyumsuz hastalarda ise olguların ancak %10'u bu yaşları görebilmektedir¹. Bugün için hastalığı ortadan kaldıran tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Bu çalışmada talasemideki kök hücre nakli ile ilgili endikasyonlar, risk faktörleri, sonuçlar ve Türkiye'deki durum gözden geçirilmiştir.

Kök Hücre Transplantasyonu

Beta talasemi majorlu hastalarda ilk başarılı HKHN 1981 yılında Thomas ve arkadaşları² tarafından Seattle'da (ABD) yapılmıştır. Hiç transfüzyon almamış, 14 aylık bir erkek hasta olan bu olguya HLA tam uygun kız kardeşinden HKHN uygulanmış ve halen devam etmekte olan uzun, hastalısız bir yaşam sağlanmıştır. İlk transplanttan iki hafta sonra Pesaro da 14 yaşında ve 150 kez transfüzyon almış hastaya yapılan kemik iliği transplantasyonu ise graft rejeksiyonu ve rekürrens ile sonuçlanmıştır. Ancak sonraki yıllarda Pesaro'da 1000 den fazla hastaya HKHN yapılmış ve deneyimleri diğer araştırmacılara ışık tutmuşlardır. Lucarelli ve arkadaşları³ geniş serilerinin retrospektif değerlendirilmesinde HLA tam uygun donörlerden yapılan transplantasyonlarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır:

1. Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm'den daha fazla),
2. Hepatik fibrozis (Pre-transplant yapılan biyopsilerde),
3. Demir şelasyonu (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8-12 saatlik s.c. infüzyon uygulayan hastalar düzenli demir şelasyonu almış kabul edilir).

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar (Class I) : Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastalar (Class II) : 1-2 risk faktörü olanlar,

3. Grup Hastalar (Class III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Lucarelli ve arkadaşlarının “Pesaro kriterleri” olarak bilinen hastaları transplant öncesi değerlendirme kriterleri günümüzde de halen transplant öncesi sınıflama için kullanılmaktadır. Hastaları transplantasyona hazırlama aşamasında (conditioning) kullanılan busulfan ve siklofosamid dozları, bu sınıflama göz önünde tutularak belirlenmektedir. Ancak son yıllarda yeni sınıflama yapılmasını öneren yazılar da yayınlanmıştır⁴.

Pesaro grubunun transplantasyon serisi değerlendirildiğinde genel yaşam ve talasemisiz yaşam oranlarının 3 grupta farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Düşük risk grubunda olan hastalarda genel yaşam %94, talasemisiz yaşam %87, orta risk grubunda %84 ve %81 yüksek risk grubunda ise %70 ve 58 bulunmuştur. Erişkin hasta grubunda ise genel yaşam %67, hastalısız yaşam %63 rejeksiyon %4 bulunurken rejeksiyon dışı mortalite oranı %35 gibi oldukça yüksek değerlerde bildirilmiştir⁵. Mortalite oranının yüksek olduğu bu grup hastalar için daha düşük yoğunlukta yeni protokoller geliştirilmiştir. Pesaro grubunun geliştirdiği protokol (Protokol 26) ile alınan sonuçlar çok daha başarılı görünmektedir⁶.

Hazırlama Rejimleri

Geniş kemik iliği mesafesi ve çoklu transfüzyon nedeniyle talasemi majorlu olgularda myelosüpresyon ve immünsüpresyon daha da önem taşımaktadır. Günümüzde talasemi majorlu olgularda en yaygın kullanılan busulfan (BU) içeren hazırlama rejimleridir. Pesaro deneyiminde hazırlama rejimi olarak genelde BU 14 mg/kg, siklofosamid (CY) 200 mg/kg kullanılmıştır. Yüksek riskli olgularda bu protokol ile yüksek rejeksiyon/talasemiye dönüş ve mortalite görülmesi nedeniyle talasemik klonların daha iyi eradikasyonu ve daha güçlü immünsüpresyon amacıyla BU (14 mg/kg) ve CY (160 mg/kg) ' e hidroksiüre, azathioprine ve fludarabin eklenmesiyle oluşturdukları yeni hazırlama tedavisi (protokol 26) ile rejeksiyonu %30 dan %8 e indirdiklerini bildirmişlerdir⁶. Erişkin olgularda protokol 26 da CY 90 mg/kg olarak kullanılmaktadır. Aynı grubun son yayınlarında <4 yaş olgularda yüksek rejeksiyon riski nedeniyle BU ve CY tedavisine thiotepa 10 mg/kg eklenmesini önermektedirler⁷.

Hastalarımızda ise genel olarak BU 16 mg/kg (4 günde) ve CY 200 mg/kg (4 günde) den oluşan hazırlama rejimi kullanıldı. Transfüzyon sayısı ≥ 10 olan olgularda ATG (Fresenius) 10-20 mg/kg (3 gün) eklendi. Yüksek riskli grup III olgularda ve erişkin hastalarda protokol 26 kullanıldı.

Son yıllarda toksisiteyi azaltacak yeni tedavi protokolleri konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bernardo ve arkadaşları⁸ akraba dışı donör ağırlıklı 60 olguda treosulfan,thiohepa ve fludarabin den oluşan protokol ile greft yetmezliğini (GF) %9, transplant ilişkili mortaliteyi (TRM) ise %7 olarak bildirmişlerdir. Azaltılmış yoğunlukta tedaviler ile yapılan nakillerde ise TRM azalmasına rağmen GF riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir^{9,10}.

Greft Versus Host (GVHD) Profilaksisi

HKHN yapılan talasemi majorlu olgularda GVHD profilaksisi için genellikle siklosporin A (CsA) ve kısa süreli methotraxate (MTX) verilmektedir. CsA -1.günde başlanarak 6-12 ay kullanılmaktadır. MTX ise +1 (10 mg/m²), +3, +6.günlerde (8 mg/m²) verilmektedir. Kordon kanı kullanarak yaptığımız nakillerde ise MTX yerine metil prednisolon 2 mg/kg (28 gün) kullanılmaktadır.

Kordon Kanı ile HKHN

Locatelli ve arkadaşları¹¹ 33 olgudan kardeşten yapılan HKHN sonrası %79 hastalısız yaşam ve %21 greft yetmezliği bildirmişlerdir . Jaing T-H ve arkadaşları¹² ise 35 olguda akraba dışı kordon kanı kullanılarak yapılan HKHN ile %73.9 talasemisiz yaşam yayınladılar. Hücre sayısının kısıtlı olması nedeniyle kordon kanı ile yapılan nakillerde engraftman daha geç ve greft yetmezliği daha siktir. Bu nedenle çoğu olgularda kardeş kordon kanı ile birlikte kemik iliği kombine kullanılmaktadır.

Akraba dışı HKHN

HKHN olgularında en önemli kısıtlayıcı faktör HLA uyumlu verici bulunmasıdır. Olguların aile içi verici bulma şansı %25-30 civarındadır. Ailenin tek çocuğu olan hastalarda bu şans da yoktur. Son yıllarda bu olgular için alternatif donörlerden yapılan HKHN sonuçları ümit vericidir. La Nasa ve arkadaşları¹³ düşük risk grubundaki olgularda (I ve II. gruplar) akraba dışı vericilerden HKHN yapılan talasemi majorlu olgularda genel yaşamı %96.7 ve talasemisiz yaşamı %80 olarak bildirmişlerdir. Aynı ekibin bir başka çalışmasında ise akraba dışı vericiden nakil yapılan erişkin talasemi majorlu olgularda %70 hastalısız yaşam yayınlanmıştır¹⁴. Bernardo ve arkadaşları⁸ ise 20 kardeş 40 akraba dışı vericiden nakil yaptıkları talasemi majorlu hasta grubunda 5 yıllık genel yaşam ve talasemisiz yaşam oranlarının sırasıyla %93 ve

%84 olduğunu ve ne risk grubunun ne de donör tipinin sonuca etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Haploidentik Donörden HKHN

HLA uygun akraba verici bulunamayan hastalarda alternatif donörlerden bir diğeri haploidentik vericilerdir. Haploidentik nakillerde en önemli sorunlar greft yetmezliği, immün rekonstitüsyonun gecikmesi, greft versus host hastalığı ve artmış fırsatçı enfeksiyon riskidir. Talasemili olgularda haploidentik vericilerden yapılan nakiller konusunda deneyim kısıtlıdır. Birkaç çalışma yayınlanmıştır. Lucarelli ve arkadaşları¹⁵ maternal kandaki fetal, fetal kandaki maternal hücrelerin varlığının anne ile çocuğu arasında immünolojik tolerans yarattığı hipotezi ile talasemili olgularda anneden başarılı haploidentik nakil uygulamaları bildirmişlerdir. Sodani ve arkadaşları¹⁶ 22 talasemi majorlu olguya annelerinden haploidentik HKHN uygulamış ve bu olguların 14 ünde tam kimerizm sağlamışlardır. Bu olguların hiçbirinde akut veya kronik GVHD görülmemiştir. Aynı ekibin son yayınlarında 31 haploidentik nakil olgularında %70 talasemisiz yaşam %93 genel yaşam bildirilmiştir¹⁷. Wang ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ ise periferik kök hücre kullanarak haploidentik transplantasyon uyguladıkları 16 olgunun 14 ünde tam kimerizm elde etmişler, bir olguda talasemiye dönüş, 4 olguda akut GVHD ve bir olguda da kronik GVHD görülmüş, 13 olgunun talasemisiz yaşadığı bildirilmiştir.

Preimplantasyon Genetik Tanı

Son yıllarda tek gen hastalıklarında preimplantasyon genetik tanı ve HLA tiplemesi tekniklerindeki gelişmeler ailelere talasemili çocuklarına HLA uygun donör olabilecek sağlıklı bebek sahibi olma şansı vermektedir. Ancak etik, yasal ve finansal sorunlar olduğu gerekçesi ile bazı ülkelerde bu uygulamaya izin verilmemektedir. Türkiye’de ise kemik iliği naklinin hayati önem taşıdığı ve uygun kardeş verici bulunmadığı raporlanan olgularda sosyal güvenlik kurumu geri ödeme yapmaktadır. Ülkemizde başarı ile uygulanan bu yöntem ile birçok talasemili hasta HLA uyumlu verici kardeş ile HKHN şansına kavuşmuştur¹⁹⁻²².

Erişkin Hastalarda HKHN

Erişkin talasemi majorlu hastalarda uzun süreli aşırı demir yüküne maruz kalmaları nedeniyle organ komplikasyonları önem kazanmaktadır. Lucarelli ve arkadaşları^{23,24} 107 erişkin hastadan 89 yüksek riskli (Grup III) olguda genel yaşam, talasemisiz yaşam, rejeksiyon ve rejeksiyon dışı

mortalite oranlarını sırasıyla %66, %62, %4 ve %37 olarak yayınlamışlardır. Bu olgulardan risk sınıflamasında II. grup olan 18 olguda talasemisiz yaşam %76 bulunmuştur. Aynı ekibin bir başka çalışmasında protokol 26 da değişiklik yapılarak yüksek riskli olgularda siklofosamid dozunun 90 mg/kg a indirilmesi ile mortalitenin %37den %27 e düşürüldüğü bildirilmiştir²⁵.

HKHN Sonrası İzlem

Kimerizm İzlemi

Greft devamlılığının izlenmesi düzenli kimerizm takibi ile yapılabilir. Kimerizm takibinin rutin olarak +1, +3, +6 ve 12. aylarda daha sonra yıllık yapılması önerilir. Özel durumlarda daha sık izlem gerekebilir. HKHN sonrası tüm hücrelerin donör kökenli olması tam kimerizm, donör ve konakçı hücrelerinin bir arada gözlenmesi ise mikst kimerizm olarak adlandırılmaktadır. Talasemili hastalarda HKHN sonrası tam kimerizm gerekli değildir. Hatta %10-20 gibi düşük oranlarda dahi transfüzyon ihtiyacı olmayabileceği bildirilmiştir²⁶.

Kimerizm izleminin bir diğer önemli yanı ise erken dönemde progresif kimerizm düşmesi gözleendiğinde grefte destek için bazı uygulamalar yapılabilmesidir. Böyle bir durum gözleendiğinde öncelikle immüsupresif tedavinin kesilmesi önerilir. İkinci olarak ise donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulanabilir. Bir hastamızda ilk ay sonunda %72 olan donör kimerizm oranı sonraki takiplerde hızla azalarak %31'e düştüğünde ilk DLI, bir sonraki değeri %17 olduğunda ikinci DLI yapılmış ve sonrasında kimerizm oranı % 54 'e yükselmiştir. Birkaç ay sonra tekrar %16 ya düştüğünde yapılan üçüncü DLI sonrası kimerizm oranı %50 lerin üzerine çıkmış ve halen (12. yılında) transfüzyon gereksinimi olmaksızın kimerizm >%50 , Hb>11 gr/dl olarak izlenmektedir. Sonraki dönemde bu konuda yaptığımız bir çalışmada ilk 2 ay gibi erken bir dönemde %25 in üzerinde konakçı hücresi tespit edilen hastalarda greft rejeksiyon riskinin yüksek olduğu, bu olgularda erken dönemde yapılacak DLI ile donör kimerizm oranının artırılabilceği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda birinci ayın sonunda %25 in üzerinde konakçı hücre görülen olgularda Hb transfüzyon gerektirecek düzeylere iniyorsa beklenmeden DLI uygulanması önerilmiştir²⁷.

Demir Yükünün İzlenmesi

Talasemili olgularda HKHN öncesi dönemde var olan aşırı demir yükü gerek nakil döneminde yapılan transfüzyonlar gerekse de bir süre şelasyon tedavisi kullanılmaması nedeniyle önemli bir sorun oluşturabilir. Bu konuda kesin bir fikir birliği olmamasına rağmen genellikle HKHN

den 6-12 ay sonra şelasyon tedavisine başlanması önerilmektedir. Angelucci ve arkadaşları^{28,29} desferroxamine tedavisi ve flebetomi ile demir yükünün başarılı bir şekilde azaltılabildiğini hatta siroz bulgularının geri döndürülebildiğini göstermişlerdir. Flebotomi uygulamalarının HKHN den 1-2 yıl sonra Hb düzeyi 10 gr/dl üzerinde olan olgularda 2 hafta ara ile 6 ml/kg yapılması önerilmiştir. HKHN yapılan olgularda yaptığımız bir çalışmada deferosirox kullanılarak etkin ve güvenli şelasyon yapmanın mümkün olduğu gösterilmiştir³⁰.

Endokrin Geç Yan Etkiler ve Yaşam Kalitesi

Destek tedavilerindeki gelişmeler göz önünde tutularak talasemili hastalarda kemik iliği transplantasyonunun yeri bazı hekimlerce zaman zaman tartışma konusu yapılmaktadır. Literatür bilgileri ışığında bugün için aile içi vericisi olan çocuk hastalara mümkün olan erken dönemde nakil önerilmektedir. Nakil yapılan talasemili olgular ile destek tedavileriyle yaşamlarını devam ettiren olguları karşılaştıran bir çalışmada gonadal yetmezlik riski nakil yapılan olgularda daha düşük bulunmuştur³¹. Aynı çalışmada yüksek şelasyon alan talasemili grup ile nakil yapılan olgular karşılaştırıldığında, transplantasyonun hipotiroidi ve gonadal yetmezlik açısından yüksek şelasyona göre daha koruyucu olduğu yorumu yapılmaktadır. Buradan da, düzenli şelasyonun, belirli dokuları demirin oksidatif hasarından tümüyle koruyamadığı yorumu çıkarılmıştır.

Bölümümüzde yapılan benzer bir çalışmada da boy kısalığı, hipotiroidi ve gonadal yetmezlik kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda yapılmayanlara oranla daha düşük bulunmuştur³². Her iki grubun yaşam kalitelerini PedsQL ve WHOQOL-BREF testleri uygulayarak karşılaştıran bir başka çalışmamızda ise transplant yaşı 8-12 yaş grubunda olan olgularda hasta ve anne-baba yaşam kalitesi testleri anlamlı olarak daha iyi bulundu³³.

Türkiye’de Durum

Türkiye’de Sağlık Bakanlığından ruhsatlı olarak çalışan 10 çocuk nakil ünitesinde bugüne kadar 300 ün üzerinde beta talasemili hastaya kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Alt çalışma grubumuzun bir çalışmasında 1991-2009 yılları arasında nakil yapılan ve en az bir yıl izlenen 245 olgu değerlendirilmiştir³⁴. Çalışmaya sadece ilk transplantasyonlar dahil edilmiştir. Pesaro sınıflamasına göre değerlendirildiğinde bu çalışmadaki olguların %16.7’si düşük risk grubu (Class I), %53.1’i orta risk grubu (Class II) ve %25.7’si ise yüksek risk grubu (Class III) hastalardı. Kök hücre kaynağı olarak olguların %35.9’unda kemik iliği, %55.9’unda

periferik kan, %8.2'sinde ise kordon kanı kullanılmıştı. Olguların izlem süresi 2-219 ay arasında, ortanca 49 ay idi. Grade II-IV akut GVHD olguların %13.5'inde, cGVHD ise %12.5'inde gözlemlendi. Tüm olgular değerlendirildiğinde talasemisiz yaşayan olgu oranı %68, genel yaşam ise %85 bulundu. Transplantasyon ilişkili ölüm ise %7.75'di. Bulgularımız Pesaro ve diğer büyük hasta serileri ile benzerlik gösteriyordu.

Günümüzde kemik iliği transplantasyonu talasemi majorlu hastalar için tek kesin tedavi yöntemidir. Eğer hastanın tam uyumlu akraba donörü varsa erken dönemde fazla transfüzyon almadan ve henüz komplikasyonlar çıkmadan kemik iliği transplantasyonu uygulanmasının seçilecek tedavi yöntemi olduğunu kabul edilmektedir. Akraba dışı tam uyumlu verici ve haploidentik vericilerden yapılan nakillerde sonuçlar ümit vericidir. Ancak rutin uygulamalar için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hemoglobinopatiler ülkemizin özellikle güney bölümünde önemli bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Talasemide küratif tek tedavi yöntemi allojenik hematopoetik kök hücre naklidir. Nakilden önceki yıllarda uygun medikal tedavinin verilmesi transplantın başarısı açısından çok önemlidir. Hastanın tam uyumlu akraba donörü varsa erken dönemde fazla transfüzyon almadan ve henüz komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği transplantasyonu uygulanması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57:181-205.
2. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P et al. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet.* 1982; 2:227-8.
3. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Eng J Med.* 1990; 322:417-21.
4. Mathews V, George B, Deotare U, Lakshmi KM, Viswabandya A, Daniel D et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13:889-94.

5. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology*. 2010; 1:456–62.
6. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004; 104:1201-3.
7. Isgrò A, Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G. Progress in hematopoietic stem cell transplantation as allogeneic cellular gene therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:149-54.
8. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*. 2012; 120:473-6.
9. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Sura T, Ungkanont A et al. Reduced intensity stem cell transplantation for treatment of class 3 Lucarelli severe thalassemia patients. *Am J Hematol*. 2007; 82:1095-8.
10. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9:519-28.
11. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2003; 101:2137-43.
12. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Chung HT, Tsay PK et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:33-9.
13. La Nasa G, Giardini C, Locatelli F, Argioli F, Vassallo E, Prete A et al. Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica*. 2002; 87(Suppl 8):58-61.
14. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:186-95.
15. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:a011825.
16. Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, Polchi P, Paciaroni K, Marziali M et al. Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood*. 2010; 115:1296-302.
17. Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, Paciaroni K, Marziali M, Simone MD et al. T cell-depleted hla-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients. *Pediatr Rep*. 2011; 3 (Suppl 2):e13.

18. Wang SB, Hu DM, Li L, Yang YH, Pan XH, Liu L et al. HLA haploidentical peripheral blood stem cells transplantation for β thalassemia major. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011; 32:844-7.
19. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y. Preimplantation genetics: improving access to stem cell therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:223-7.
20. Bielora B, Hughes MR, Auerbach AD, Nagler A, Loewenthal R, Rechavi G et al. Successful umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia using preimplantation genetic diagnosis for HLA-matched donor. *Am J Hematol*. 2004; 77:397-9.
21. Yesilipek MA, Karasu G, Erçelen N, Uygun V, Akcan M, Kupesiz A et al. Successful hematopoietic SCT from non-identical twins to two sisters with β -thalassemia major by using preimplantation genetic diagnosis and HLA typing. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:1581-2.
22. Handyside A. Let parents decide. *Nature*. 2010; 464:978-9.
23. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Durazzi SM et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemia. *Blood*. 1992; 80:1603-7.
24. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemic patients. *Blood*. 1999; 93:1164-7.
25. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:196-205.
26. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica*. 2008; 93:1780-4.
27. Karasu GT, Yesilipek MA, Karazum SB, Uygun V, Manguoglu E, Kupesiz A et al. The value of donor lymphocyte infusions in thalassemia patients at imminent risk of graft rejection following stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58:453-8.
28. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood*. 1997; 90:994-8.
29. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 2002; 136:667-72.
30. Yesilipek MA, Karasu G, Kazik M, Uygun V, Ozturk Z. Posttransplant oral iron-chelating therapy in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 27:374-9.
31. Piga A, Longo F, Voi V, Facello S, Miniero R, Dresow B. Late effects of bone marrow transplantation for thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 850:294-9.
32. Kocabaş BA. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan talasemi majorlu olgularda endokrinolojik geç yan etkiler (Uzmanlık tezi). Antalya, Akdeniz Üniversitesi, 2009.

33. Uygun V, Tayfun GF, Akcan M, Tezcan G, Kupesiz A, Hazar et al. Quality of life assessment in hematopoietic stem cell transplantation performed on thalassemia major patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 29:461-71.
34. Yeşilipek MA, Ertem M, Cetin M, Öñiz H, Kansoy S, Tanyeli A et al. 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; 16:846-51.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

M. Akif Yeşilipek
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak.
Pediatrik Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Üniteleri
Antalya, Turkey
e-mail: yesilipek@akdeniz.edu.tr