

TALASEMİDE TRANSPLANTASYON TİPLERİ VE UYGULAMALARI

Prof. Dr. Mehmet ERTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD., ANKARA
e-mail: mertem2004@yahoo.com

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can be classified as "allogeneic" and "autologous" according to the donor is somebody other than the patient himself or the stem cells are patient's own stem cells respectively. Only allogeneic HSCT can be used as a curative therapy for thalassemia patients. The most preferred donor for an allogeneic HSCT is the patient's fully matched sibling or a related donor. However, matched related donor can be found for only 30% of all the thalassemia patients who require HSCT. This type transplants are classified as "related" allogeneic-HSCT. Unrelated donors can also be found from the bone marrow donor registries or cord blood banks worldwide. This kind of transplants are classified as "unrelated" allogeneic-HSCT. When a matched donor is identified, hematopoietic stem cells can be obtained from bone marrow or peripheral blood or cord blood. Related bone marrow transplantation (BMT) is the most common transplant type applied for thalassemia patients. In this review, experiences with related-BMT, related cord blood transplants and unrelated-HSCTs for thalassemia patients will be summarized.

GİRİŞ

Talasemi hastalığında günümüzdeki tek küratif tedavi yöntemi "hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT)"dir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu vericinin hasta dışında birisi olması durumunda "allojenik" ve kök hücre kaynağının hastanın kendisi olması durumunda "otolog" olmak üzere temel olarak iki tipe ayrılır. Talasemi hastalığında hastalığın nedeninin kendi kök hücrelerinin talasemik eritrositler üretmesi olduğu için otolog-HKHT bir seçenek olamamaktadır. Allojenik-HKHT'u ile talasemi hastalığına neden olan 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 allojenik transplantasyon için en uygun verici, doku tipi uygunluğu şansı daha yüksek olabilen hastanın kardeşi olmaktadır. Ancak HKHT gerektiren hastaların sadece yaklaşık %30'u için doku tipi tam uygun kardeş veya aile içi bir verici bulabilmek mümkün olmaktadır. Bu tür transplantasyonlar "aile içi (related)" allojenik-HKHT olarak sınıflandırılır. Aile içi uygun verici bulunmadığı takdirde de tüm dünyada günümüzde 11 milyonu geçmiş sayıda olan "kemik iliği gönüllü vericileri" veya dünyada 300 bini geçmiş sayıda olan "kordon kanıları" arasından doku tipi uygun bir verici bulunmaya çalışılır. Bu tür aile dışı donörlerden uygulanan transplantlar ise "unrelated" allojenik-HKHT olarak adlandırılır. Bir talasemi hastası için doku tipi uygun verici bulduktan sonra bu kişiden transplantasyon için gerekli olan hematopoietik kök hücreler "kemik iliği", "periferik kan" ve "kordon kanı" olmak üzere üç farklı kaynaktan elde edilebilir.

Thalasemi hastalığı için ilk başarılı HKHT doku tipi uygun kardeşden 1981 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilmiş ve aynı yıl içinde İtalya'da Lucarelli başkanlığında Pesaro grubu thalasemide ikinci başarılı transplantı gerçekleştirmiştir.^{1,2} Thalasemi hastalığı için ilk başarılı transplantasyonun gerçekleştirildiği 1981 yılından sonra günümüze kadar 1003'ü İtalya'da Pesaro grubu tarafından olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 2000'den fazla β -thalasemi major hastasına HKHT'u uygulanmıştır.^{3,4} Bu transplantasyonların hepsi daha önce belirtildiği gibi allojenik-HKHT olup çok büyük çoğunluğunu da aile içi donörlerden kemik iliği transplantasyonu oluşturmaktadır. Bu nedenle öncelikle thalasemi hastaları için transplant tipi olarak related allojenik kemik iliği transplantasyon (KİT) deneyimleri ve daha sonra da daha kısıtlı deneyimler olan related kordon kanı transplantasyonu ve unrelated-HKHT deneyimleri özetlenecektir.

THALASEMİDE RELATED KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

Sınıf I ve II Risk Grubu Hastalarda Pesaro Deneyimi

Pesaro grubu doku tipi tam uygun kardeşten yapılan ilk transplantasyonların hepsinde hazırlama rejimi olarak BU14CY200 kullanmıştır. Bu grup ilk 222 hastanın değerlendirmesini yaptığı zaman multivaryasyon analizinde HKHT'nun başarısı açısından 2 cm'den daha büyük karaciğer varlığının, karaciğer biyopsisinde fibrozis görülmesinin ve düzensiz DFO kullanımının kötü risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir.² Bu risk faktörlerinin varlığına göre thalasemi hastaları HKHT öncesi 3 ayrı risk grubuna ayrılmaktadır; hiç bir risk faktörü taşımayan hastalar sınıf I, 3 risk faktöründen 1 veya 2 tanesini bulduran hastalar sınıf II ve tüm risk faktörlerini taşıyan hastalar ise sınıf III olarak transplant öncesi risk açısından sınıflandırılmaktadır.² Pesaro grubu tarafından 1985 ila 2003 yılları arasında BU14CY200 hazırlama rejimi kullanılarak doku tipi tam uygun kardeş veya anne/babadan sınıf I ve II thalasemi hastalarına yapılan HKHT sonuçları en son olarak değerlendirildiğinde 17 yaşa kadar olan sınıf I ve II risk grubundaki hastalar için sırası ile thalasemisiz yaşam oranı % 87 ve % 84⁴ bulunurken graft rejeksiyon oranı %2 ve %3⁵ olarak bulunmuştur.

Sınıf III Risk Grubu Hastalarda Pesaro Deneyimi

Daha yüksek risk grubu olarak kabul edilen sınıf III thalasemi hastalarının BU14CY200 hazırlama rejimini aldıkları zaman çok daha fazla transplanta bağlı komplikasyon geliştirdiklerinin ve çok daha düşük thalasemisiz yaşam oranına sahip olduklarının görülmesi üzerine ilk yapılan değerlendirmeden sonra bu grup hastalara hazırlama rejimi olarak daha düşük dozda siklofosamid verilmeye başlanmıştır. Bu yaklaşım sınıf III thalasemi hastalarında HKHT sonrası genel yaşama oranını %79'a kadar yükseltmiş olmasına karşın graft rejeksiyonu %30 gibi çok yüksek oranda gerçekleşmiştir.⁶ Aynı hazırlama rejimi ile 109 erişkin sınıf III thalasemi 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.⁷ 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 immünosüpresyonun daha fazla artırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla da bu hazırlama rejiminde (protokol 26) hidroxyurea (30 mg/kg/gün) ve azathioprine (3 mg/kg/gün) transplant öncesi -45'inci günden itibaren ve fludarabine (20 mg/kg/gün) -17 ila -11'inci 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 ila -6 arasında) ve siklofosamid (17 yaşından küçüklerde 160 mg/kg/toplam, daha büyüklerde ise 90 mg/kg/toplam; gün -5 ila -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.⁸ 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.⁹ 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 rahatlıkla söylenebilir.

Türkiye Deneyimi

Ülkemizde talasemi hastalarına uygulanmış olan kök hücre transplantasyonları 2003 yılında toplu olarak değerlendirildiğinde tüm pediatrik KİT merkezlerinde toplam 68 talasemi hastasına HKHT uygulandığı ve bu hastaların 22'sinin sınıf I, 30'unun sınıf II ve 16'sinin sınıf III risk grubundan olduğu görülmüştür.¹⁰ Tüm hastalarda kök hücre doku tipi tam uygun aile içi bireylerden alınarak ve sınıf I, II ve III risk grubu hastalar için hastalısız yaşam oranı sırası ile %64, %70 ve %44 olarak bulunurken bu düşük oranlara asıl olarak graft rejeksiyonun rol açtığı ve graft rejeksiyon oranlarının yine risk grupları sırasına göre %18, %26 ve %37 değerlerde olduğu görülmüştür. Çok merkezli bir çalışma olduğu için rejeksiyon oranlarının yüksekliğini tam olarak değerlendirebilmek mümkün olmamakla birlikte bu açıdan merkezler arasında çarpıcı farklılıklar dikkat çekmiştir. 2003 yılında yapılan bu genel değerlendirmeden sonra pekçok talasemi hastasına değişik merkezlerde HKHT uygulanmış ve toplam sayı 150'ye yaklaşmıştır. Bu hastaların tekrar detaylı olarak değerlendirilmesi ülkemizdeki son durum hakkında daha yeterli bilgi sağlayacaktır.

Kendi Merkezimizdeki Deneyimimiz

Kendi merkezimiz olan Ankara Üniversitesi Pediatrik KİT ünitesinde HKHT uygulanmış olan talasemi hastaları 2005 yılında değerlendirilmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir.¹¹ Mart 1997 ile Nisan 2005 tarihleri arasında Pesaro risk sınıflandırmasına göre 12'u düşük (sınıf I ve II) ve 7'si yüksek risk (sınıf III) grubunda olmak üzere toplam 19 talasemi major hastasına HKHT uygulanmıştır. Hastaların HKHT öncesi yapılan değerlendirmesinde dördünde (%21) demir birikimine bağlı organ hasarı ve 4 hastada (%21) ise geçirilmiş hepatit B ve/veya C enfeksiyonu tespit edilmiştir. Ortanca izlem süresi 25 ay (3 ila 98 ay) olan hastaların biri akciğer enfeksiyonu nedeni ile laybedilmiştir. Graft rejeksiyonu tüm hastaların ikisinde (%10) gelişmiştir. HKHT uygulanan 19 hasta için genel yaşam oranı % 95, talasemisiz yaşam % 90, rejeksiyon % 10 ve mortalite % 5 bulunurken bu oranlar düşük risk grubunda sırası ile %100, %100, %8, %0 ve yüksek risk grubunda %86, %71, %14, %14 olarak bulunmuştur.¹¹ Günümüze kadar merkezimizde HKHT uygulanan talasemili hasta sayısı 38 olup sonuçlar yakın zamanda tekrar değerlendirilecektir.

TALASEMİDE RELATED KORDON KANI TRANSPLANTASYONU

Talasemi hastasında kordon kanı transplantasyonu ilk olarak Issaragrisil ve arkadaşları tarafından Haziran 1993'de uygulanmıştır.¹² Daha sonra pek çok değişik merkezde talasemi hastalarında sınırlı sayıda KKT uygulanmıştır. Avrupa Kordon Kanı Transplantasyon Kayıt Merkezinde (Eurocord) toplanan bu talasemide kordon kanı transplantasyon verileri 2003 yılında toplu olarak değerlendirilmiştir.¹² 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 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 $5.1 \times 10^7/\text{kg}$ olup 1.2 ila $13.0 \times 10^7/\text{kg}$ 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 $3.7 \times 10^7/\text{kg}$ ve daha az mortalite açısından önerilen $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 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.

Thalasemi hastalarında kordon kanı transplantasyonu ile elde edilen bu sonuçlar kemik iliği transplantasyonu ile karşılaştırıldığında KKT'un 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.^{5,13} 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.^{13,14} 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'u KİT ile karşılaştırıldığında talasemik geri dönüşün KKT sonrası düşük risk hastalar için çok yüksek olduğu (%21'e karşın %3) görülmektedir.^{5,13} KKT uygulanan talasemi hastaları hazırlama rejimleri ve GVHH profilaksisi açısından kendi içinde değerlendirildiğinde hazırlama rejimi olarak KİT'de standart olarak kullanılan busulfan ve siklofosfamid tedavisine thiotepa veya fludarabin eklenmesinin ve ayrıca GVHH profilaksisinde siklosporinin tek başına verilip methotreksatin kullanılmamasının KKT başarısını arttırdığı görülmüştür.

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.¹⁵ Bu hastalarda myeloid engraftman +21 ve +24'üncü günlerde trombosit engraftmanı ise +42 ve +52'nci 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 elde edilen klinik deneyimlerin sonucunda kök hücre kaynağı olarak kordon kanının kullanılmasının verici (donöre) için hiçbir olumsuz etkisinin (acı duyma, anestezi alma gibi) 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 mortalitesinin yüksekliği (% 34) göz önüne alınırsa kök hücre kaynağı olarak kordon kanı veya kemik iliği seçiminin çok dikkatli olarak transplantasyonu gerçekleştirecek ekip tarafından yapılması gerekmektedir.²⁷ 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.

TAHALASEMİDE AİLE DIŞI DONÖRLERDEN

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.⁴ Buradan da görülebileceği gibi talasemi hastalarının çoğunun doku tipi kardeşi bulunmamaktadır. Bu nedenle talasemi hastalarının çoğu için aile dışı donörlerden transplantasyon gündeme gelmektedir. Talasemi gibi tıbbi tedavisinde yeni gelişmeler olduğu, yeni oral demir şelatörlerinin kullanıma girdiği beniyen bir hematolojik hastalık için aile dışı donörlerden transplantasyon konusunda çok iyi düşünülerek karar verilmesi gerekmektedir. Günümüzde sınırlı sayıda da olsa bu konuda giderek artmakta olan bir deneyim bulunmaktadır. İtalya'da aile dışından nakillerde deneyimli 6 merkezde toplam 68 talasemi hastasına uygulanmış olan aile dışı donörlerden transplant sonuçları yakın zamanda yayınlanmıştır. 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.¹⁷ 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.

ÖZET

Günümüzde talasemi major hastaları için tek küratif tedavi yöntemi hematopoietik kök hücre transplantasyonudur. Transplantasyonun başarısı açısından hastaların HKHT öncesi yeterli düzeyde, düzenli olarak ve güvenli kan transfüzyonu almış olmaları ve demir şelasyon tedavisini en etkin düzeyde kullanmış olmalarının önemi çok fazladır. Bu nedenle talasemi hastaları için HKHT uygulanacak olsun veya olmasın konvansiyonel tedavinin düzenli ve etkin biçimde uygulanmasının önemi her zaman özellikle vurgulanmalıdır. Doku tipi tam uygun kardeş varlığında demir birikimine bağlı doku hasarı gelişmeden önce en kısa süre içinde kardeşten HKHT uygulanması Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Birliği (EBMT) tarafından etkinliği konvansiyonel tedaviye karşın kesin olarak kanıtlanmış olduğu için standart tedavi yaklaşımı (standard of care) olarak önerilmektedir.¹⁸ Ancak talasemi major hastalarının çoğunun doku tipi uygun kardeşi bulunmamaktadır. Bu durumda talasemi major hastaları için bir seçenek olarak düşünülebilecek olan "aile dışı donörlerden (unrelated)" transplantasyonun etkinliği ve özellikle de güvenilirliği konusunda yeterli tıbbi kanıt bulunmadığı 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 ve çalışma

protokolleri doğrultusunda uygulanabileceğini (clinical option) belirtmektedir.¹⁸ Özellikle ülkemiz koşullarında hem "aile dışı donörlerden" HKHT konusunda çok yeterli deneyimin olmaması hem de bu tür transplantın uygulanmasının standart tedavi yaklaşımı kabul edildiği hastalıklar için bile büyük güçlüklerle yapılabiliyor olması göz önüne alındığında talasemi major hastaları için şu an için uygun bir seçenek olduğu oldukça tartışmalıdır. Ayrıca ve belki daha da önemlisi, talasemide konvansiyonel tedavideki başarı açısından çok önemli olan demir şelasyonu konusunda hızlı ilerlemelerin olduğu ve oral demir şelatörlerinin klinik uygulamaya girdiği günümüzde "aile dışı donörlerden" transplantasyonun mortalite ve morbiditesinin kabul edilir olup olmadığına daha iyi değerlendirilmesi gerektirir. Özellikle İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs gibi talaseminin sık görüldüğü ülkelerden son yıllar içinde yayınlanan araştırmalarda ortak sonuç olarak demir şelasyonunun uygun olarak kullanılma olanağının olduğu 1974 yılı sonrası doğmuş hastalarda talasemi komplikasyonlarının azalması ve buna bağlı olarak yaşam süresinin belirgin iyileşmesi dikkat çekicidir.¹⁹⁻²¹ Talasemi hastalığında HKHT başarısı için en önemli kriter thalsemisiz yaşam olarak görülmekle birlikte kronik GVHH'nın yaşam kalitesi üzerine etkisi de transplant başarısı değerlendirilirken göz önünde tutulmalıdır. Doku tipi uygun kardeşi olmayan talasemi major hastaları için preimplantasyon genetik tanı ve HLA uygun kardeşin seçiminden sonra doku tipi uygun kardeşten transplantasyon da diğer bir seçeneği oluşturmaktadır.²²

KAYNAKLAR

1. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet* 1982; 2:227-9.
2. Lucarelli G, Galimberti M, Pochi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Eng J Med* 1990; 322: 417-421.
3. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Diaz MA, Madero L. Hematopoietic transplantation for marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: S17-S21.
4. 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; pp:372-97.
5. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1059-64.
6. Lucarelli G, Clift R, Galimberti M, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in Class 3 patients. *Blood* 1996; 87:2082-8.
7. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2002; 16:81-5.
8. 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.
9. 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.
10. Yeşilipek A, Kansoy S, Tanyeli A, Ertem M, Çetin M, Gedikoğlu G, Hazar V, Kürekçi E. Stem cell transplantation in hemoglobinopathies-the Turkish experience. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (supp 1): S52.
11. Ertem M, İleri T, Azık F, Uysal Z, Akar N, Gözdaşoğlu S, Cin Ş. Talasemi major hastalarının tedavisinde hematopoietik kök hücre transplantasyonunun yeri. V. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 11-14 Mayıs 2005, İzmir. Kongre Kitabı: 300.
12. Issaragrisil S, Visuthisakchal S, Suvatte V, et al. Transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *N Eng J Med* 1995;332:367-69.
13. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101:2137-2143.

14. Gaziev D, Polchi P, Galimberti M, et al. Graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for thalassemia. *Transplantation* 1997;63:854-860.
15. Ertem M, Ünal E, Kürekçi E, et al. Successful cord-blood transplantation in patients with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;25 (supl 1):164.
16. Gaziev D, Polchi P, Lucarelli G, et al. Second marrow transplants for graft failure with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1299-1306.
17. Nasa G, Argiolu F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for β -thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:186-95.
18. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definition and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:439-49.
19. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.
20. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:445-50.
21. Telfer P, Coen PG, Chritou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006; 91:1187-92.
22. Qureshi N, Foote D, Walters MC, et al. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis therapy in treatment of β -thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:500-3.

