

## Ağır aplastik anemili hastalarda allojeneik periferik kök hücre nakli sonuçları: Tek merkez deneyimi

Allogeneic peripheral stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia: Single center experience

Nur Soyer Ayşe Uysal Oruç Murat Tombuloğlu Filiz Vural

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Erişkin kök hücre nakil ünitesinde ağır aplastik anemi tanısıyla nakil olan hastaların klinik özelliklerini, nakil sonuçlarını ve sağkalımlarını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** On bir olguya (6 erkek ve 5 kadın) edinsel aplastik anemi tanısı ile 12 allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Nakil öncesinde 2 hasta hariç tüm hastalar immünsupresif tedavi almıştı. Tüm nakillerde HLA tam uyumlu kardeş donörden elde edilen periferik kök hücreler kullanıldı. Hazırlama rejimleri, siklofosamid, antitimosit globulin, fludarabin ve busulfan kombinasyonlarından oluşuyordu.

**Bulgular:** Ortanca nakil yaşı 22 yıl (17- 38) ve tanıdan nakile kadar geçen süre ortanca 9 ay (3-108) idi. Ortanca 5.49 x 106/kg (4.9-12.7 x 106/kg) CD34 pozitif kök hücre verildi. Ortanca nötrofil ve trombosit engraftmanları sırasıyla 21.5 (10-37) ve 15 (14-29) günde oldu. On bir hastanın 4'ünde (%36.3) akut *graft versus host* hastalığı (GVHH) ve 1'inde (%9) kronik GVHH ortaya çıktı. Graft yetmezliği 11 hastanın 2'sinde (%18.1) görüldü. İzlemede 11 hastanın 4'ü (%36.3) (3'ü enfeksiyon ve 1'i karaciğer yetmezliği) kaybedildi. Ortanca izlem süresi 33.5 ay (0.5-59) idi. On bir hastanın %63.7'si halen hayattadır. Beş yıllık toplam sağkalım %66.7 ve olaysız sağkalım %58.3 idi.

**Sonuç:** Hasta sayımız az olmakla birlikte tam uyumlu kardeş donörden allojeneik kök hücre naklinin, 40 yaş altındaki ağır aplastik anemili hastalarda ilk tedavi seçeneği olduğunu destekler bulgular elde edilmiştir. Tam uyumlu kardeş donör, tanıdan nakile kadar geçen sürenin kısalığı, uygun hazırlama rejimi ve uygun kök hücre kaynağı seçimi, nakil başarısını ve sağkalımı artırır görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Ağır aplastik anemi, allojeneik kök hücre nakli, sağkalım, *graft versus host* hastalığı, graft yetmezliği.

### Abstract

**Aim:** We retrospectively analyzed the clinical features, transplantation results and survival of patients with severe aplastic anemia (SAA) treated with allogeneic stem cell transplantations (ASCT) in adult transplantation unit.

**Materials and Methods:** Eleven patients (6 male, 5 female) treated with 12 ASCTs were analyzed. All patients except 2 were treated with immunosuppressive treatment before ASCT. Peripheral CD34+ stem cells from HLA matched sibling donors (MSD) were transfused after conditioning regimens including cyclophosphamide, busulphan, antithymocyte globulin and fludarabine.

**Results:** The median age at ASCT and time from diagnosis to ASCT were 22 years (17-38) and 9 months (3-108), respectively. The median 5.49 x 106/kg (4.9-12.7 x 106/kg) CD34+ cells were transfused. The median duration of time to neutrophil and platelet engraftments were 21.5 (10-37) and 15 (14-29) days, respectively. Acute graft versus host disease (GVHD) and limited chronic GVHD were observed in 4 (36.3%) patients and 1 (9%) patient, respectively. Graft failure was seen in 2 (18.1%) of 11 patients. The median follow-up period was 33.5 months (0.5-59). Four (36.3%) of 11 patients died due to infection (3 patients) and liver failure (1 patient). Approximately 64% of all recipients are alive. The 5-year overall and event-free survival rates were 66.7% and 58.3%, respectively.

**Conclusion:** Although we have few patients, our findings are seems to support that ASCT from a MSD remains the first choice for SAA patients younger than 40 years. Presence of MSD, shorter time from diagnosis to ASCT, using optimal conditioning regimens and choosing optimal stem cell source are seems to increase the success and survival rates of transplantation.

**Keywords:** Severe aplastic anemia, allogeneic stem cell transplantation, survival, graft versus host disease, graft failure.

## Giriş

Ağır aplastik anemi (AAA) nadir, ama hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri içinde immunsupresif ilaçlar (IS) ve allojeneik kök hücre nakli (AKHN) bulunur (1). Özellikle HLA tam uyumlu kardeş donörü olan genç hastalarda yaşam beklentisi yüksektir ve AKHN ilk basamak tedavi olarak önerilir (2). Çalışmalarda, AAA tanısı olan hastalarda tam uyumlu kardeş donörden AKHN ile toplam sağkalım % 50-90 arasında bildirilmiştir (3,4). Toplam sağkalım yaş arttıkça azalmaktadır. Bin üç yüz yedi hasta içeren çalışmada, 20 yaşından küçük ve 20-40 yaş arası hastalarda 5 yıllık sağkalım sırasıyla %82 ve %72 iken, 40 yaş üstünde sağkalım %53'e düşmektedir (5). Geriye dönük olarak 40-68 yaş arası 23 hastanın AKHN verilerinin değerlendirildiği çalışmada ise toplam sağkalım %65 saptanmıştır (6). Bu veriler ışığında ileri yaşta hastalar için AKHN, IS tedavinin başarısızlığına saklanmıştır. IS tedavi ve AKHN'nin uzun dönem yaşam süresine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda iki tedavi arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca, 40 yaş üstü AKHN yapılan hastalarda mortalite oranları, 40 yaş altında yapılanlara kıyasla anlamlı oranda daha yüksektir (7,8). HLA uyumlu akraba dışı donörden nakillerde, graft yetmezliği yaklaşık %10, *graft versus host* hastalığı (GVHH) %30-40 ve toplam sağkalım %42-94 arasında bildirilmiştir (9). Periferik kök hücre kullanımı ile daha fazla GVHH bildirilmesi ve malign olmayan bir hastalıkta GVHH gelişiminin gerekli olmaması nedeniyle kök hücre kaynağı olarak kemik iliği önerilmektedir (10). Akraba dışı donör ile yapılan nakillerde de kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanımı önerilmiştir (11).

Bu çalışmada, erişkin kök hücre nakil ünitemizde aplastik anemi tanısıyla allojeneik periferik kök hücre nakli yapılan olguların klinik özelliklerini, nakil sonuçlarını ve sağkalımlarını geriye dönük olarak değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Ocak 2005-Ocak 2015 tarihleri arasında 11 olguya edinsel aplastik anemi tanısı ile toplam 12 kez AKHN yapıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Aplastik anemi tanısı pansitopeni (infiltrasyon ve fibrozisin eşlik etmediği) ve kemik iliği hipoplazisi ile kondu. Diğer hastalıklar (myelodisplastik sendrom, myelofibrosis ve lösemiler) dışlandı. Fankoni anemisi için periferik kan lenfositlerinde diepoksibütan ile kromozom kırığı araştırıldı. AAA tanısı için periferik kanda üç kriterden ikisinin varlığı arandı: Mutlak nötrofil sayısı (ANS) <500/µL (çok ağır aplastik anemi tanısı için <200/µL), trombosit sayısı <20000/ µL ve mutlak retikülosit sayısı <60000/µL.

Tüm olgularda ayırıcı tanı ve etiyolojik araştırma için viral seroloji (Hepatit A, B, C virüsü, Parvovirüs B-19, Ebstein-Bar virüs ve sitomegalovirüs), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) açısından hücre

yüzeyinde *flow* sitometri ile CD55 ve CD 59 araştırılması, myelodisplastik sendrom için kemik iliği (Kİ) biyopsisi morfolojik değerlendirmesi yapıldı.

### Donör kaynağı

Tüm nakillerde HLA tam uyumlu kardeş donörden elde edilen periferik kök hücreler kullanıldı. Bir olguya 2.nakil tam uyumlu ilk donörden yapıldı.

### Hazırlama rejimi

Hazırlık rejimi olarak fludarabin 25-30 mg/m<sup>2</sup>/gün 3-5 gün, siklofosamid 50 mg/kg/gün 4 gün veya 300 mg/m<sup>2</sup>/gün 3-5 gün, antitimosit globülin (ATG Fresenius S) 2.5-5 mg/kg/gün 4-5 gün, busulfan 3.2 mg/kg/gün 2 gün kullanıldı. Her hasta için kullanılan rejimler Tablo-1'de gösterilmiştir.

### Kök hücre toplama ve nakil

Tüm donörlere granulosit koloni stimule edici faktör 10 µg/kg/gün sc verildi. İlk dozdan sonra 4-5. günde aferez yapıldı. Toplanan periferik kök hücrelerin ölçümü akım sitometri cihazı kullanılarak CD34 pozitif kök hücre sayımı ile yapıldı. Toplanan kök hücreler işlem yapılmadan infüze edildi. Nakil sonrası nötrofillerin 3 gün üst üste >500/ µL olması nötrofil engraftmanı ve trombositlerin >20000/ µL olması trombosit engraftmanı olarak kabul edildi.

### GVHH profilaksisi

GVHH için siklosporin 5 mg/kg/gün iv 2 dozda 1.günden itibaren ve kontrendikasyon yoksa metotreksat +1, +3, +6 ve +11. günlerde iv verildi. Siklosporin dozu GVHH yok ise 6. aydan itibaren azaltılmaya başlandı. Bir olguda siklosporin yerine takrolimus kullanıldı.

### Graft yetmezliği

Primer graft yetmezliği, nakil sonrası nötrofil engraftmanının olmaması ve sekonder graft yetmezliği nötrofil engraftmanı olduktan sonra nötrofillerin tekrar <500/ µL olması olarak kabul edildi.

### Destek tedavi

Tüm kök hücre nakilleri HEPA filtreli odalarda yapıldı. Oral flukonazol, asiklovir ve trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMZ) ile antimikrobiyal profilaksi tüm hastalara verildi. Oral TMP-SMZ hazırlama rejimi ilk günü başlandı ve kök hücre infüzyonundan 1 gün önce kesildi, nötrofil engraftmanı olduktan sonra yeniden başlandı. Nakil sonrası CMV taraması, haftada iki gün CMV antijenemi bakılarak yapıldı. Kimerizm analizi +1, +2, +6, +12. aylarda ve sonrasında gerektiğinde kan örneğinde *specificshort tandem repeats* PCR amplifikasyonu ile çalışıldı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler elektronik ortamda, SPSS kullanılarak yapıldı. Toplam sağkalım, nakil gününden hastanın son görüldüğü tarihe kadar geçen zaman olarak alındı. Olaysız sağkalım hesaplanırken ölüm, hastalık nüksü ve graft yetmezliği olay olarak kabul edildi. Toplam ve olaysız sağkalım Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı.

**Tablo-1.** Hastaların Hazırlık Rejimleri ve Nakil Sonrası Özellikleri

Olgu sayısı	Hazırlama rejimi	Nötrofil engraftmanı (gün)	Trombosit engraftmanı (gün)	Akut GVHH	Kronik GVHH	Graft yetmezliği	Toplam sağkalım (ay)	Son durum
1	Flu+ Siklofosfamid	10	14	Yok	Yok	Yok	59	Sağ
2*	Siklofosfamid	22	14	Yok	Yok	Var	9	Kaybedildi
	Flu+ ATG+ Siklofosfamid	37	-	Var	Yok	Var	6	
3	Flu+ ATG+ Siklofosfamid	11	15	Yok	Var	Yok	59	Sağ
4	Flu+ Bu+ siklofosfamid	21	15	Yok	Yok	Yok	54	Sağ
5	Siklofosfamid+ ATG	23	29	Yok	Yok	Yok	54	Sağ
6	Siklofosfamid+ ATG	27	-	Yok	Yok	Yok	45	Sağ
7	Flu+ Bu+ siklofosfamid	11	20	Var	Yok	Yok	37	Sağ
8	Siklofosfamid	-	-	Yok	Yok	Yok	0.5	Kaybedildi
9	Flu+ Bu+ siklofosfamid	16	16	Yok	Yok	Yok	28	Sağ
10	Flu+ Siklofosfamid	-	-	Yok	Yok	Yok	0.5	Kaybedildi
11	Flu+ Siklofosfamid	27	-	Var	Yok	Var	8	Kaybedildi

\*İki kez nakil; Bu: Busulfan; Flu: Fludarabin; ATG: Anti timosit globulin; GVHH: *Graft versus host* hastalığı

## Sonuç

Bu çalışmada 11 ağır aplastik anemi tanılı hastanın 12 nakli değerlendirildi. On bir hastanın 6'sı erkek ve 5'i kadındı. Ortanca tanı yaşı 19 yıl (10-35), nakil yaşı 22 yıl (17-38) ve tanıdan nakile kadar geçen ortalama süre 9 ay (3-108) idi. Nakil öncesinde 2 hasta hariç tüm hastalar IS tedavi almıştı. Bir olgu nakil öncesi invaziv mantar enfeksiyon tanısıyla antimikotik tedavi almaktaydı. Kan grupları uyumlu olan nakil sayısı 7 ve minör ya da majör kan grubu uyumsuzluğu olan nakil sayısı 5 idi. Hasta donör cinsiyet uyumsuzluğu 1 olguda (erkek alıcı kadın donör) vardı.

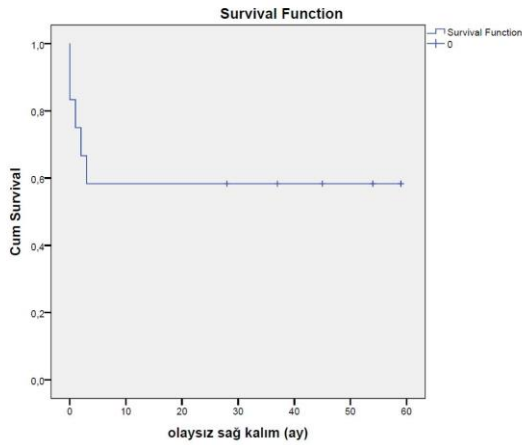
Nakil sırasında hastalara ortalama  $5.49 \times 10^6$ /kg (4.9-12.7x  $10^6$ /kg) CD34 pozitif kök hücre verildi. Ortanca nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 21.5 (10-37) ve 15. (14-29) günde oldu. İki kez nakil yapılan olgunun ilk naklinde sekonder graft yetmezliği gelişti. İlk nakilden yaklaşık 2.5 ay sonra 2.nakil yapıldı.

Olguların 4'ünde (%36.3) akut GVHH ortaya çıktı. Olguların birinde *grade 2* deri ve diğerinde *grade 2* gastrointestinal sistem tutulmuştu. Steroid tedavisine her iki olguda da yanıt alındı. Olguların birinde geç başlangıçlı akut deri GVHH gelişti. Steroid, immunsupresif ve fotoferez tedavisine rağmen hasta kaybedildi. Kronik GVHH, 1 olguda (%9) ortaya çıktı ve fotoferez ve immunsupresif tedavi ile kontrol altına alındı. Graft yetmezliği 11 olgunun 2'sinde (%18.1) görüldü. Tablo-1'de hazırlık rejimleri ve nakil sonrası özellikleri gösterilmiştir.

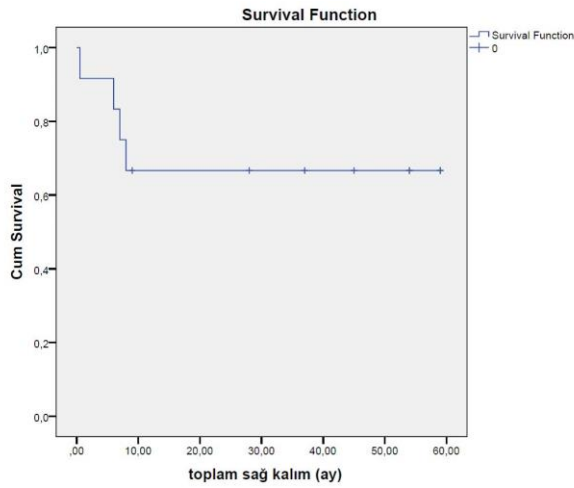
Nakil sonrası dönemde 11 hastanın 10'unda (% 91) febril nötropeni saptandı. Bu hastaların 5'inde kan ve/veya kateter kültüründe üreme saptandı. Üreyen etkenler 1 hastada *Klebsiella pneumoniae*, 1 hastada koagülaz negatif Stafilokok, 1 hastada metisilin dirençli Stafilokok, 1 hastada *Escherichia coli* ve 1 hastada *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Escherichia coli* üremesi oldu. Kanıtlanmış fungal enfeksiyon saptanmadı. İzlemde 11 hastanın 4'ü (%36.3) (3'ü enfeksiyon ve 1'i karaciğer yetmezliği) kaybedildi. Ortanca izlem süresi 33.5 ay (0.5-59) idi. Olguların %63.7'si halen hayattadır. Beş yıllık toplam sağkalım %66.7 ve olaysız sağkalım %58.3 idi (Şekil-1 ve 2). Yaşayan olguların tümünde >%95 donör kimerizmi saptandı.

## Tartışma

Allojeneik kök hücre nakli, AAA için tek küratif tedavi yöntemidir. Pek çok merkezde tam uyumlu kardeş donörü olan genç hastalara uygulanmaktadır. On bir hastalık serimizde de AAA tanısıyla nakil yapılan hastaların tümü 40 yaş altındaydı. Tanıdan nakile kadar geçen süre ortalama 9 ay idi. Beş yıllık toplam ve olaysız sağkalım sırasıyla %66.7 ve %58.3 olarak saptandı. Ortanca 33.5 aylık izlemde hastaların %63.7'si halen hayattadır. Akut GVHH sıklığı %36.3, graft yetmezliği sıklığı % 18.1 ve kronik GVHH sıklığı ise %9 olarak saptandı.



Şekil-1. Nakil sonrası toplam sağkalım



Şekil-2. Nakil sonrası olaysız sağkalım

AAA tedavisinde allojeneik kök hücre naklinin genellikle 40- 50 yaş altındaki HLA tam uyumlu kardeş donörün nakil edilmesinin 1307 hastalık geniş bir analizle desteklenmiştir. Bu çalışmada HLA tam uyumlu kardeş donörden nakil olan hastalar 20 yaş altı, 20-40 yaş arası ve 40 yaş üstü olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu yaş gruplarına göre 5 yıllık toplam sağkalım sırasıyla %82, %72 ve %53 olarak saptanmıştır. Ayrıca mortalite riski 20 yaş altındaki hastalara kıyasla 20-40 yaş arası ve 40 yaş üstü hastalarda sırasıyla 1.69 ve 2.7 kat artmıştır. Tanıdan nakile kadar geçen sürenin 3 aydan uzun olması ve performans durumunun kötü olması da artmış mortaliteye neden olmuştur (5). Bir başka çalışmada da 40 yaş üstü ve altında nakil olan 225 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Beş yıllık toplam sağkalım 40 yaş altı hastalarda %75 iken 40 yaş üstünde %55.9 olarak bulunmuştur. Kırk yaş üstü grupta, yaşı >50 olan hastalarda mortalite, 40-50 yaş arasına göre artmış olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da tanıdan nakile kadar geçen sürenin >6 ay olması ve >40 yaş olmak kötü prognostik belirteçlerdir (7). Aksoylar ve ark. (12), 20

yaş altı AAA tanılı çocuk hastalarda allojeneik nakil ile 5 yıllık toplam ve olaysız sağkalımı sırasıyla %100 ve %94 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma da 20 yaş altında nakilin başarısını desteklemektedir. Çalışmamızda tanıdan nakile kadar geçen sürenin ortanca 9 ay olması, toplam ve olaysız sağkalımın diğer çalışmalara göre düşük olması ile ilişkili olabilir. Fakat hasta sayısının düşük olması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu çalışmada alternatif donörden nakil olan hastamız olmasa da, literatürde HLA tam uyumlu akraba dışı donörden nakil ile bildirilen toplam sağkalım oranı yaklaşık %75'tir. Günümüzde IS tedavi ile başarısızlık olduğunda HLA tam uyumlu kardeş donör yokluğunda, akraba dışı donörden nakil önerilmektedir (13).

Malign olmayan hastalıklarda hazırlama rejimi, GVHH ortaya çıkmadan yeterli engraftmanı sağlamalıdır. ATG'ye siklofosfamid eklenmesi ile yalnızca siklofosfamid kullanımına göre hem uzun dönem sonuçlar düzelmiş, hem de GVHH ortaya çıkması azalmıştır (3,6). Yaşı >40 olan hastalar için fludarabin, siklofosfamid ve ATG veya alemtuzumab içeren azaltılmış yoğunluklu rejimler de kullanılmıştır (3). Bu rejim ile hem akut hem de kronik GVHH sıklığı düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca 2 yıllık toplam sağkalım oranı, tam uyumlu kardeş donörden nakilde %95 ve akraba dışı donörden nakilde %83 saptanmıştır (14). Fludarabin ve alemtuzumab içeren hazırlama rejimleri bugün 30 yaşından büyük HLA tam uyumlu kardeş donörden nakillerde ve tüm HLA tam uyumlu akraba dışı nakillerde önerilmektedir. Enfeksiyon ile GVHH oranları düşük, hasta uyumu ile sağkalım yüksektir. ATG ve siklofosfamid kombinasyonu ise 30 yaş altındaki HLA tam uyumlu kardeş nakillerde önerilmektedir (15). Çalışmamızda fludarabin ve siklofosfamid temelli hazırlık rejimleri kullanılmasına rağmen, hasta sayısının azlığı ve kullanılan rejimlerin farklılığı nedeniyle literatürle kıyaslama yapmak mümkün olmamıştır.

Donör kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ya da periferik kök hücre kullanılan 1886 tam uyumlu kardeş donörden yapılan nakilin değerlendirilmesi sonucu, AAA'da kök hücre kaynağı olarak kemik iliği önerilmektedir (10). Bu çalışmada, periferik kök hücre ile nakil olan grupta graft yetmezliği sıklığı %8.6, akut ve kronik GVHH sıklığı sırasıyla %17 ve %22 olarak bildirilmiştir. Toplam sağkalım ise periferik kök hücre ile nakil olan grupta 20 yaşından küçük hastalar için %76 ve yaşı  $\geq 20$  olan hastalar için %64'tür ve kemik iliğinden nakil olan gruba kıyasla anlamlı daha düşüktür (10). Periferik kök hücre kullanımı erken engraftmanı sağlasa da akut ve kronik GVHH riskini arttırmaktadır (3,15). Seth ve ark. (16), 41 hastaya HLA tam uyumlu kardeş donörden periferik kök hücre nakli yaptıkları çalışmalarında, ortanca 29 ay izlem ile akut GVHH sıklığını %39, kronik GVHH sıklığını %25, graft yetmezliğini %4.9 ve toplam sağkalımı %75.6 olarak

bildirmişlerdir (16). Ülkemizden Akı ve ark. (17) 15 hastalık serilerinde periferik kök hücre kullanımı ile graft yetmezliği sıklığını %3, akut ve kronik GVHH sıklığını ise sırasıyla %25 ve %8.3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte akut ve kronik GVHH sıklığı genel olarak literatüre benzerdir. Graft yetmezliği oranı ise Akı ve ark. (17) çalışmasına göre daha düşük ama Bacigalupo ve ark. (10) çalışmasına göre yüksektir.

Bu çalışmanın olumsuz yönleri hasta sayısının az olması, tek merkeze ait verileri içermesi ve geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılımasıdır.

## Sonuç

Hasta sayımız az olmakla birlikte tam uyumlu kardeş donörden allojeneik kök hücre naklinin, 40 yaş altındaki ağır aplastik anemili hastalarda ilk tedavi seçeneği olduğunu destekler bulgular elde edilmiştir. Tam uyumlu kardeş donör, tanıdan nakile kadar geçen sürenin kısalığı, uygun hazırlama rejimi ve uygun kök hücre kaynağı seçimi, nakil başarısını ve sağkalımı artırır görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108(8):2509-19.
2. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147(1):43-70.
3. Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):178-9.
4. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anaemia. *Blood* 2012;120(6):1185-96.
5. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA matched sibling donors. *Haematologica* 2010;95(12):2119-25.
6. Sangiolo D, Storb R, Deeg HJ, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical siblings for severe aplastic anemia in patients over 40 years of age. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(10):1411-8.
7. Kim H, Lee K, Yoon S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for adults over 40 years old with acquired aplastic anaemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(10):1500-8.
8. Peinemann F, Grouven U, Kroger N, et al. First-line matched related donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive therapy in acquired severe aplastic anaemia. *PLoSOne* 2011;6:e18572.
9. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anaemia. *Blood* 2012;120(6):1185-96.
10. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anaemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012;97(8):1142-8.
11. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anaemia. *Blood* 2011;118(9):2618-21.
12. Aksoylar S, Çetingül N, Kansoy S. Ağır edinsel aplastik anemili çocuklarda kök hücre transplantasyonu:15 olgunun değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2012;51(1):31-5.
13. Bacigalupo A, Marsh JC. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):198-200.
14. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. *Blood* 2011;118(8):2351-7.
15. Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JC. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. *Curr Opin Hematol* 2013;20(6):515-20.
16. Seth T, Kanga U, Sood P, Sharma V, Mishra P, Mahapatra M. Audit of peripheral stem cell transplantation for aplastic anemia in multitransfused infected patients. *Transplant Proc* 2012;44(4):922-4.
17. Aki SZ, Sucak GT, Ozkurt ZN, Yeğin ZA, Yağcı M, Haznedar R. Allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia: graft rejection remains a problem. *Transfus Apher Sci* 2009;40(1):5-11.