

AKRABA DIŞI KÖK HÜCRE VERİCİSİ ARAŐTIRILMASINDA KEMİK İLİĞİ VE KORDON KANI BANKACILIĞININ ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF BONE MARROW AND CORD BLOOD BANKING IN THE SEARCH OF UNRELATED STEM CELL DONORS

Fatma SAVRAN OĐUZ¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: F.S.O. 0000-0002-6018-8936

Cite this article as: Savran Oguz F. The importance of bone marrow and cord blood banking in the search of unrelated stem cell donors. J Ist Faculty Med 2021;84(2):249-55. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0014

ÖZET

Allojenik kök hücre nakli kararı verilen hastaların yaklaşık %30'unda İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) uyumlu kardeş ya da kardeş dışı akraba verici bulunabilmektedir. HLA uyumlu aile içi verici bulunamayan %70 oranında hasta için ise sağlıklı verici kan kök hücre kaynağı, gönüllü vericilerden oluşturulan kemik iliği bankaları ve kordon kanı bankalarından sağlanmaktadır. Her ülke kendi gönüllü vericilerine ait HLA fenotip bilgisini uluslararası bir veri tabanına kaydeder. Dünya Kemik İliği Vericileri Birliği (WMDA), dünya çapında bir ađ oluşturarak, hastalara akraba dışı gönüllü vericilerden Hematopoietik Kök Hücre (HKH) naklini organize eden bir kuruluştur. WMDA, 55 ülkeden 137 HKH verici bankası ve 36 ülkeden 53 kordon kanı bankasından oluşmaktadır. Otuz yedi milyon kök hücre vericisi ve 800 bini WMDA akreditasyonuna sahip bankalara ait olmak üzere toplam 1.042.224 kordon kanı ünitesi listeleyen dünyanın en büyük hematopoietik hücre veri tabanıdır. Ortak veri tabanı, klinisyenlerin ve verici seçiminde yer alan diğer profesyonellerin tüm dünyadaki verici merkezlerini aynı anda tarayabilmelerini sağlar. Gönüllü vericilerden toplanan kök hücrelerin %49'undan fazlası eğitimli kuryeler aracılığı ile uluslararası sınırlardan geçmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası (KİBANK), Türkiye'de kurulmuş ilk kemik iliği bankasıdır. Ülkemizde, ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere KİBANK, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulmuş TÜRKÖK olmak üzere 3 kemik iliği bankası hizmet vermektedir. Ankara Üniversitesi Akraba Dışı Kordon Kanı Bankası, Türkiye'deki uluslararası akreditasyon sertifikası "FACT NetCord"u sahibi tek akraba dışı kordon bankasıdır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre gönüllü vericisi, kordon kanı bankacılığı, kök hücre

ABSTRACT

In approximately 30% of the patients who planned to undergo allogeneic stem cell transplantation, HLA-matched donors can be found from either siblings or related donors. For the remaining 70%, the source of healthy donor stem cells are provided by bone marrow or cord blood banks generated by the contribution of volunteer donors. Each country registers the HLA phenotype data of their donors into an international database. The World Marrow Donor Association (WMDA) is the world's largest hematopoietic cell database, listing more than 36 million stem cell donors and over 800,000 cord blood units. It serves as a worldwide network that organizes Hematopoietic Stem Cells (HSC) transplantations from unrelated donors for those in need. WMDA consists of 137 hematopoietic cell donor registries from 55 countries, and 53 cord blood banks from 36 countries. The shared network enables clinicians and other healthcare professionals with a role in donor selection to search all the registries simultaneously around the world. More than 49% of all the stem cell products are delivered across international borders in the hands of licensed couriers. The Istanbul Faculty of Medicine Bone Marrow Bank was the first bank established in Turkey. There are three bone marrow banks (Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Bone Marrow Bank, Ankara University Faculty of Medicine Bone Marrow Bank, and TURKOK-established in the Ministry of Health) in Turkey for a national and international search of donors. The Ankara University Unrelated Cord Blood Bank is the only public bank in Turkey, which has an international accreditation certificate "FACT NETCORD".

Keywords: Stem Cell donor, cord blood banking, stem cell

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: oguzsf@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 15.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.07.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 24.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 06.12.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 02.04.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Sağlıklı bir vericinin çevre kanından veya kemik iliğinden elde edilen hematopoietik kök hücrelerin (HKH) yüksek doz kemoterapi sonrası nakil işlemi, özellikle lösemi ve lenfoma başta olmak üzere bazı kan hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan bir uygulamadır (1).

Allojeneik kök hücre nakli (allo-KHN) tedavisinde sağ kalım başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi HLA tam uyumlu kardeş verici olmasıdır (2). Allo-KHN kararı verilen hastaların yaklaşık %30'unda HLA tam uyumlu kardeş ya da akraba verici bulunabilmektedir. Akraba verici bulunmayan hastaların %50'sinde akraba dışı vericiden kök hücre nakli olasılığı kemik iliği bankaları ve kordon kanı bankalarındaki gönüllü vericilerden HLA uyumu araştırılması ile sağlanmaktadır. Fakat yüksek oranda polimorfizm içeren HLA bölgesinin akrabalık ilişkisi olmayan başka bireylerin HLA genleri ile özdeş olması çok kolay değildir (3). Polimorfik olan bu bölge, 29.417 farklı allel içermektedir (hla.alles.org). HLA allellerinin sıklıkları ve dağılımları popülasyonlar arasında, etnik kökene göre farklılık gösterir (4-6). Türkiye'deki sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, en sık rastlanan doku grupları HLA-A lokusu için sırasıyla A*02, A*24 ve A*03; HLA-B lokusu için B*35, B*51, B*44; HLA-DRB1 lokusu için ise DRB1*11, DRB1*04 ve DRB1*13'tür. Böylesine polimorfik bir sistemde, bir hasta ile vericisine ait HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarının tam uyumlu olma olasılığı oldukça zordur. Bazı doku grupları toplumlarda yaygın görülürken, bazıları nadir olarak kalıtılır (7, 8). HLA uyumsuzluğu, Allo-KHN sonucunu etkileyen önemli bir faktördür ve genel sağ kalımı olumsuz etkiler. Bu nedenle, verici ve alıcının HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 lokuslarının (10/10) veya (9/10) uyumlu olması tercih edilir.

Bu derlemede Türkiye'de ve dünyada kemik iliği bankacılığı standartları ve işlevleri ele alınmaktadır.

Dünyada ve Türkiye'de kemik iliği bankacılığı

Kemik iliği/kök hücre bankaları, hastalara akraba dışı uygun verici bulmak için hizmet veren kuruluşlardır. Bu amaçla farklı ülkelerde kurulmuş olan çok sayıda kemik iliği bankaları birbirleriyle iş birliği içerisinde çalışmaktadırlar. Kemik iliği bankaları kendilerine başvuran hastanın HLA allellerine uyumlu potansiyel verici araştırmasını öncelikle kendi veri tabanında gerçekleştirir.

Hasta için en uygun vericinin doğru, güvenilir ve hızlı bir şekilde araştırılması için HLA doku tiplemesi laboratuvar işlemlerinin standart olması gerekmektedir. Bu standartların sağlanabilmesi için laboratuvarlar ya European Federation for Immunogenetik (EFI) veya American Society of Histocompatibility and Immunogenetik (ASHI) tarafından akreditasyonlara sahip olmalıdırlar. Bu uluslararası iş birliği ve haberleşmenin aynı disiplinde yürütülmesi, ülkeler arasında bilgi alışverişi sağlanması, ülkeler arası kan kök hücre ürünlerinin standartlara uygun bir şekilde taşınabil-

mesine olanak vermek amacıyla Dünya Kemik İliği Verici Birliği (WMDA) tarafından düzenlemeler yapılmıştır.

WMDA, kök hücre bağışçıları ve nakil hastaları için küresel iş birliğini ve bu alandaki uygulamaları teşvik eden kuruluşlar ve bireylerden oluşur. Nakil alanında üç öncü tarafından: John Goldman (Birleşik Krallık), E. Donnell Thomas (ABD) ve Jon J. van Rood (Hollanda) 1988 yılında resmi olarak başlatılan girişimler, 1994 yılında WMDA'nın kurulmasına yol açmıştır (9). WMDA, 2007 yılında, Dünya Çapında Kan ve Kemik Transplantasyonu Ağının (WBMT) kurucu üyelerinden biri olmuştur. WBMT kök hücre nakli, bağış ve hücre tedavide mükemmelliği teşvik etmeyi amaçlayan kar amacı gütmeyen bilimsel bir kuruluştur. Dünya Sağlık Örgütü ile resmi bir ilişkisi vardır. WBMT'nin diğer üç kurucu örgütü, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR), ve the Asian Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)'tur.

Dünyada ilk akraba dışı vericiden HKH nakli 1979 yılında Hansen ve ark. tarafından Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı bir hastaya gerçekleştirilmiştir (10).

Ülkemizde ilk ulusal kemik iliği bankası 1999 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Mahmut Neziha Çarın tarafından kurulmuştur. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası aynı yıl BMDW üyesi olmuş, 2003 yılında da WMDA'nın tam üyesi haline gelmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası da aynı yıllarda Prof. Dr. Meral Bektaş tarafından kurulmuştur. Ülkemizde ilk akraba dışı kemik iliği nakli Akut Miyeloid Lösemi (AML) tanılı bir hasta için 2002 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesinde Prof. Dr. Deniz Sargın ve Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşişik sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde akraba içi HLA uyumlu vericisi bulunamayan ve akraba dışı nakil seçeneğinin düşünülmesi gereken hastalar için, ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulmuş TÜRKÖK olmak üzere 3 kemik iliği bankası hizmet vermektedir.

İlk akraba dışı kordon kanı bankası ise 2010 yılında Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi bünyesinde kurulmuştur. İTF Kemik İliği Bankası 26.724 verici, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Kemik İliği Bankası 15.336 verici, 1.537 kordon kanı ünitesi ve TÜRKÖK ise 600.000 verici ile halen WMDA üyeliklerini sürdürmektedir.

Her kemik iliği bankası kendi gönüllü vericilerinin HLA doku gruplarını uluslararası gönüllü verici havuzu olan WMDA'ya ait olan veri tabanına kaydeder. Bu işlem, has-

talar için de uygun olabilecek vericinin, dünyadaki tüm gönüllü vericiler arasından araştırılması olanağını elde eder. WMDA güncel verilerine göre 55 farklı ülkede yer alan WMDA üyesi kemik iliği ve kordon kanı bankalarında kayıtlı 37.179.232 verici ve 800.090 kordon kanı ünitesi mevcuttur (<https://statistics.wmda.info>).

WMDA, 2017 yılında, Dünya Çapında Kemik İliği Bağıışçıları (BMDW) ve NetCord Vakfı'nın faaliyetlerini devralmıştır (11). Bu kuruluşlar 2006-2014 tarihleri arasında, 75 ülkede yer alan 1516 nakil merkezinin hemopoietik kök hücre nakli verilerini toplayarak, 953,651 HKH naklinin %58'inin otolog %42'sinin allojenik olduğunu rapor etmişlerdir.

Merkezi veri tabanı, klinisyenlerin ve verici seçiminde yer alan diğer profesyonellerin kendi ülkelerindeki verici merkezleri ile tüm dünyadaki verici merkezlerinde aynı anda araştırma yapmalarını sağlar. Farklı ülkelerdeki akraba dışı kemik iliği nakilleri incelendiğinde, vericilerin çoğunlukla başka bir ülkeden bulunduğu dikkat çekmektedir. Fakat uluslararası iş birliğine rağmen uygun verici bulma olasılığı ulusal veri tabanlarında daha yüksektir. kemik iliği bankalarının hastalar için uygun bulunan verici kaynakları incelendiğinde, yaklaşık (%43.8) yarısına yakın bir kısmının başka ülkedeki kemik iliği bankaları tarafından sağlandığı görülmüştür. Bu verilerin aksine Japonya'daki Kemik İliği Bankası 2008 yılında toplanan 1100 kemik iliği örneğinin yalnızca 16'sını yurt dışı kemik iliği bankalarından sağlamıştır. Avrupa'da, İngiltere hariç diğer ülkeler ise nakil için uygun gönüllü vericilerin çoğunu Alman Kemik İliği Bankası ZKRD'den sağlamışlardır (12-14).

Kemik iliği bankaları aracılığı ile HLA uyumlu verici seçimi
HLA bölgesinde genetik varyasyonların saptanması ("HLA Tipleme" veya "Doku Grubu tayini") nakillerde greft rejeksiyonunu azaltmak için "HLA uygun" alıcı/verici çiftlerinin seçilmesinde çok faydalıdır. HLA allelleri sıklıkları popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Bir hastanın akraba dışı bir vericiden kemik iliği nakli olabilmesi için HLA-A, -B, -C, -DR ve DQ lokuslarında tam uyum olması beklenir. Öncelikle, hastanın çekirdek ailesinden ebeveynleri ve kardeşleri içeren akraba içi tarama da başlatılmalıdır aile içinde başlatılan verici taramasında kardeşlerin uyumlu olma ihtimali anne ve babaya göre yüksektir. Genişletilmiş akraba çalışmalarında verici bulunamazsa, kemik iliği bankalarının veri tabanına kayıtlı vericiler arasından tarama başlatılır. Akraba dışı bir taramaya başlamadan önce, hastanın HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve DQB1 lokusları yüksek çözünürlükte tiplenmelidir (15, 16). Ancak akraba dışı verici taramasında da 9/10 ya da 10/10 HLA uyumlu verici adayı bulunamaması durumunda hastanın kliniğinin de elverişli olmasına bağlı olarak daha az HLA uyumuna sahip akraba vericiden haploidentik nakil tercih edilebilmektedir. 2020 yılında Noga Shem-Tov ve ark.'larının Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı 1234 vaka ile yaptıkları çalışmada HLA tam uyumlu, 9/10 HLA uyumlu ve haploidentik veri-

cilerden nakil gerçekleştirilen hastalarda genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalım, relaps, nüks dışı mortalite, akut graft versus host hastalığı (GvHH) ve kronik GvHH açısından benzer sonuçlar tespit edilmiştir (17).

Bir hasta için akraba dışı bir verici ile ilgili yapılacak olan tarama süreci, hastanın akrabaları arasında yapılacak olan tarama sürecinden ayrı olarak düşünülemez, aksine bu dönem hastanın klinik tedavisi ve teknik tarama süreci ile sürekli etkileşim halinde olunması gereken 'paralel' bir dönemdir. Bu süreçlerin detayları kemik iliği bankası iş akış şemasında özetlenmiştir (Şekil 1).

Kemik iliği bankalarında verici tarama işlemlerinin başından itibaren, bu öğeler arasındaki bilgi değişimi, diğer uygulamaların karar sürecini etkiler. Bu işlemler genelde immünogenetik alanında uzman bir kişi/koordinatör tarafından gerçekleştirilir. Hastanın tanı ve tedavisini üstlenmiş klinisyen, koordinatörü taramanın aciliyeti konusunda bilgilendirir. Hastanın HLA doku grubuna bağlı olarak, tüm dünyadaki verici merkezlerinde mevcut potansiyel vericilere ait veriler HLA antijenleri, allelleri ve haplotiplerinin sıklığına da bakılarak listelenebilir. Ön taramalar sonucunda beklenebilecek gerçekçi olan en iyi uyum ve bu vericiye ulaşmadaki muhtemel süre öngörülebilir. Bu öngörü, hem klinik karar sürecini etkileyebilir hem de verici seçim kriterlerinin aciliyetini değiştirebilir. Kök hücre bağıışçısının haklarını korumak için aydınlatılmış onam mutlaka alınmalıdır. Bağıışın vericiye tıbbi yararı yoktur ama bağıış bir bütün olarak toplum için hayati öneme sahiptir. Vericiye mutlaka bağıış prosedürleri, bunun nasıl olması gerektiği, riskleri anlatılmalıdır. Ayrıca vericinin tıbbi incelemeleri, WMDA kurallarına göre transplant ekibine dâhil olmayan bir doktor tarafından yapılmalıdır (18).

WMDA'nın hazırladığı-kuruluşlar için kalite kılavuzunda önemli tanımlar yer almaktadır.

Kordon kanı bankası: Verici yönetimi ve kordon kanı birimlerinin toplanması, işlenmesi, test edilmesi, dondurulması (kriyoprezervasyon), saklanması, listelenmesi, rezervasyonu, serbest bırakılması ve dağıtılmasından sorumlu bir kuruluştur.

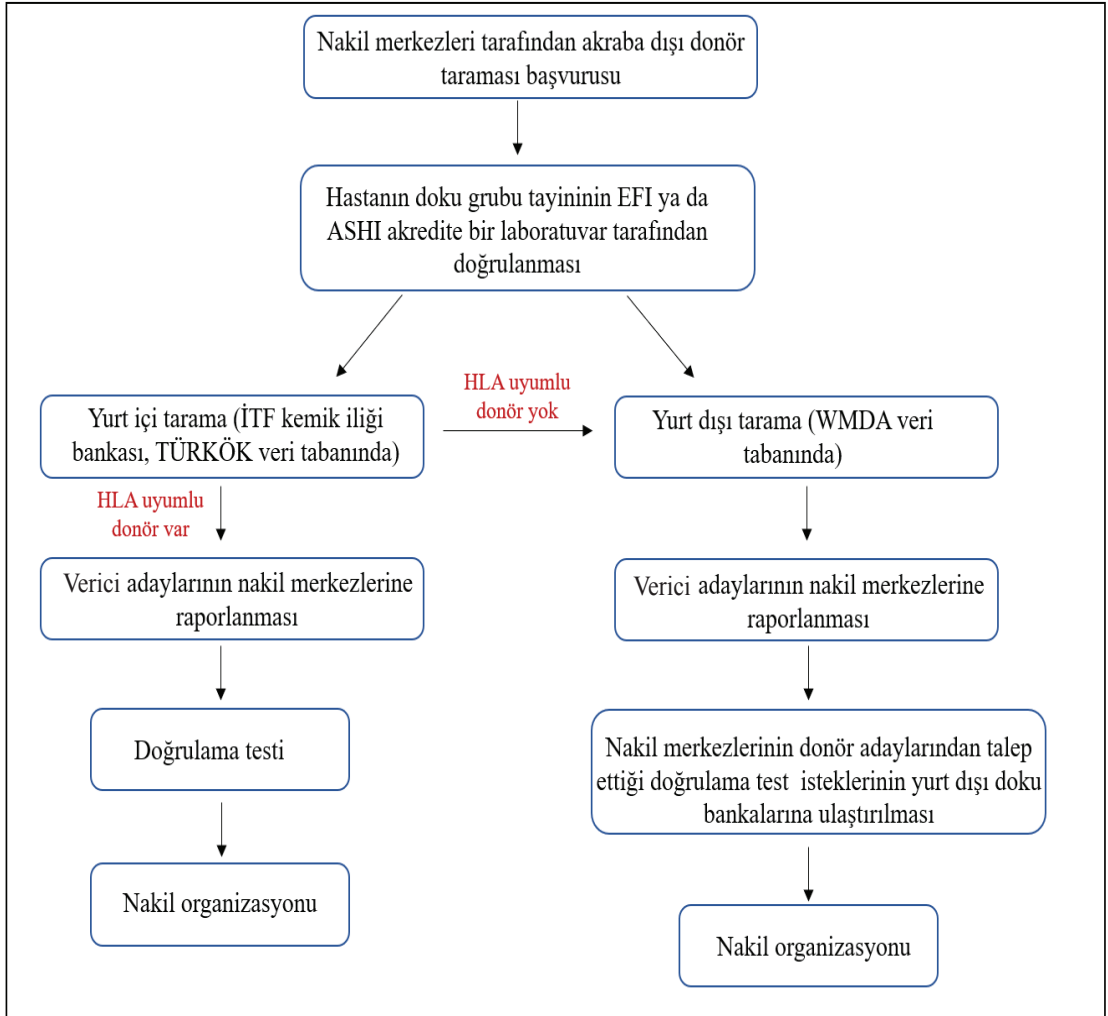
Kordon kanı toplama alanı: Bebek vericinin kordon kanı ünitesinin toplandığı yerdir.

Kurye: HKH ürünlerinin taşınması ile ilgili olarak gerekli eğitimi görmüş nitelik sahibi kişidir.

Verici: Hücresel tedavi ürünü için hücre veya doku kaynağı olan kişidir. Vericiler ile nakil bekleyen hastalar arasında herhangi bir ilişki yoktur.

WMDA Standartları üç tür verici olduğundan bahseder:

1) Ulusal yasalar ile belirlenen yaş sınırını veya herhangi bir düzenleme olmaması durumunda 18 yaşını doldurmuş gönüllü vericiler,



Şekil 1: Kemik İliği Bankası İş Akış Şeması

2) Plasentasından ve/veya göbek kordonundan kordon kanı elde edilen bebek verici,

3) Bebek vericiyi karnında taşıyan anne verici.

Verici merkezi: Vericilerin rızalarının alınması, test edilmesi, işlem yönetimi ve vericilerin kişisel, genetik, tıbbi verilerin toplanmasından sorumlu bir kuruluştur.

Genişletilmiş tiplleme: Mevcut bir HLA tipllemesine ilave bilgi (ek lokus tiplleme veya daha yüksek bir çözünürlükte daha ileri alt tiplleme) eklemek amacıyla spesifik bir verici/kordon kanı ünitesi üzerinde yapılan testleri içerir. Bu tipllemenin amacı verici ve alıcı arasındaki HLA uyumu düzeyini tespit etmektir.

Doğrulama tipllemesi: Spesifik bir vericiden veya kordon kanı ünitesinin alınan yeni bir örnek ile mevcut HLA tipllemesinin kimliğini ve uyumunu doğrulamak amacıyla yapılan testleri içerir. Bu tipllemenin amacı; gönüllü/kordon

kanı ünitesinin, verici seçmek için kullanılan arama raporunda HLA tipllemesi listelenen kişi/birim ile aynı olmasını sağlamaktır.

Vericiler için global- küresel kayıt kimliği (GRID): Vericiler için küresel kayıt tanımlayıcısı; HKH verici merkezleri ve kordon kanı bankaları için format sağlar. GRID, her verici ve listelenen kordon kanı biriminin küresel olarak özgün bir kimliğe sahip olmasını sağlayarak yanlış tanımlama riskini azaltır (12).

Kemik iliği bankası verici kayıt merkezlerinin alternatif kullanımı

Sık aralıklar ile transfüzyon uygulanan hastalarda en önemli sorunlardan biri trombosit transfüzyonlarına karşı direnç gelişimidir. Genellikle direnç, klinik ve farmakolojik nedenler ile ilişkilidir. Bağışıklık faktörlerine bağlı olduğu durumlarda trombositlerde bulunan HLA antijenlerine karşı hastada oluşan anti-HLA antikorları suçlanmaktadır. Fakat henüz

trombosit transfüzyonu alan HLA alloimmünize hastalarda klinik yanıtlardaki değişkenliği açıklayan mekanizmalar tam açıklanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, anti-HLA IgG- tipi antikollarının FcyR1a'ya bağımlı trombosit aktivasyonunu ve artmış fagositozu indüklediği gösterilmiştir (19). Ayrıca Anti-HLA IgG'nin bir alt tipinin, klasik yolla kompleman aktivasyonu indüklediği, C4b ve C3b birikmesine ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olarak trombosit zarlarının geçirgenleşmesine ve kalsiyum akışının artmasına neden olduğu bildirilmiştir (19).

Alloimmünizasyona dirençli hastalar için trombosit seçmeye yönelik stratejiler; HLA doku tiplemesi yapılmış verici kayıtlarından HLA uyumlu verici seçilmesini ve manuel veya otomatik platelet çapraz eşleştirilmesinin yapılmasını kapsamaktadır. Organizasyon ve finans kaynağı gerektiren her iki strateji de transfüzyonların yaklaşık 2/3' ünde başarılı trombosit desteği sağlayabilir (20).

Allo-kök hücre nakli sonrası engraftman oluşana kadar hastalara bazı transfüzyon politikaları uygulanmaktadır. Bu hastalarda da anti- HLA antikolları, hastalara uygulanan transfüzyonun yeterli düzeyde trombosit artışını sağlamanın önündeki engellerden biridir. Bu nedenle Allo-KHN sonrası hastalara uygulanacak trombosit transfüzyonlarında HLA uyumlu vericiler tercih edilmektedir. Bu bağlamda kemik iliği bankaları nakil merkezlerinin HLA uyumlu trombosit vericisi taramalarında da görev almaktadır.

Kordon kanı kökenli kök hücre kullanımı

HLA allelleri tam uyumlu verici bulunamadığı durumlarda alternatif olarak akraba dışı kordon kanı kullanımı artmaktadır. Çünkü kordon kanı kullanımında alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu iyi tolere edilmektedir. Kordon kanı, Allo HKN ile tedavi edilebilen hematolojik hastalıkları olan hastalar için alternatif bir hematopoietik kök hücre kaynağıdır. Başlangıçta, kordon kanı nakillerinin ilk uygulamaları aile bireyleri arasında ve HLA tam uyumlu olarak yola çıkıldığında başarılı olmuş ve bunun üzerine HLA uyumsuzluğunu 4/6'ya kadar düşürmekle de başarının kabul edilebilir sınırlarda olduğunun görülmesi ve GvHH'nın HLA uyumsuzluğuna rağmen çok sık görülmemesi üzerine akraba olmayan bireylerde de uygulamaya geçilmiştir. Klinik bir tedavi yöntemi olarak 1989 yılından beri uygulamada olan kordon kanı nakillerini, kardeş vericiden ya da akraba dışı vericiden gerçekleştirilen nakiller ve hatta haploidentik nakillerle karşılaştıran çeşitli araştırmalar nakil sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir. Kordon kanı üniteleri (KKU), genel olarak hücre sayısının azlığı nedeniyle çoğunlukla çocuk hastalarda tercih edilmektedir. Akraba dışı verici ve alıcılar arasında allelik seviyede HLA-A,-B,-C, ve -DRB1 uyumu aranırken, kordon kanı ünitelerinde ise antijen seviyesinde HLA-A ve -B uyumu ile allelik seviyede -DRB1 uyumu aranmakta idi (21). Son yıllarda KKU örneklerine yüksek çözünürlükte HLA-A,-B,-C,-DRB1 tiplemesi yapılmakta ve buna bazı merkezlerde doğrulama aşama-

sında HLA- DQB1 ve -DPB1 tiplemesi de ilave edilmektedir (22). Eapean M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocuk, adolesan ve erişkinlerde gerçekleştirilen kordon kanı nakillerinde HLA-C uyumunun nakil başarısı için önemli olduğunu HLA-A,-B,- DRB1 uyumlu fakat HLA-C uyumsuz nakillerde hastalıktan bağımsız mortalitenin HLA-C uyumlu nakillere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HLA-A, -B veya -DRB1'de bir antijen uyumsuz kordon kanı ünitelerinden gerçekleştirilen nakillere HLA-C uyumsuzluğu da eklendiğinde HLA-C uyumlu nakillere göre hastalıktan bağımsız mortalitenin daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar, hematolojik maligniteli hastalarda, tek kordon kanı ünitesinden gerçekleştirilmiş 1568 nakilde allelik düzeyde HLA-A,-B,-C,-DRB1 uyumu etkisinin çok daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (23-25).

Gluckman ve Rocha, Sınıf I ve HLA uyumsuz kordon kanı nakillerinde GVHH sıklığına daha yüksek olduğunu ve trombosit iyileşmesinin daha geç olduğunu bildirmişlerdir. Hücre miktarı az olduğunda HLA uyumsuzluğunun etkisinin daha önemli olduğu ve çift kordon nakillerinde, hücre dozu ve HLA uyumunun transplant ilişkili mortalitede birbirinden bağımsız belirteçler olduğu gösterilmiştir. Çift kordon kanı nakillerinde HLA uyumu ile ilgili henüz bir ortak görüş olmamasına rağmen, pratik uygulamada, alıcı ile çift kordon kanı ünitesinin HLA uyumunu arttırmak için HLA-A,-B lokuslarının antijen seviyesinde, -DRB1 lokusunun allel seviyesinde minimum 4/6 uyumlu olması istenmektedir (26-29).

Günümüzde akraba dışı kordon kanı bankalarındaki ürün rezervinin artması ve ekspansiyon işleminin giderek daha yaygın olarak uygulanmaya başlanması nakil işlemi için artık daha çok alternatif sunmaktadır. Pek çok hasta için yüksek kaliteli kök hücre ürünlerine erişimi iyileştiren, geniş bir etnik grup yelpazesinde yüksek HLA uyum olasılıkları sunabilmektedir. Üstelik kolaylıkla ulaşılabiliyor olması da ayrı bir avantajdır (30).

Sonuç olarak malign ve malign olmayan bazı kan hastalıkları için büyük oranda küratif bir tedavi şekli olan allojeneik kemik iliği naklinde mümkün olan en kısa sürede, en iyi HLA uyumuna sahip verici adayının bulunması nakil işleminin sonucunu etkileyen kilit noktalardan biridir. Bu önemli ve kritik süreçte kemik iliği bankalarının belirledikleri çalışma prensipleri ve uluslararası kemik iliği bankacılığı kalite standartları çerçevesinde hem veri tabanındaki verici sayısını arttırması hem de dünyada mevcut diğer verici merkezleri ile iş birliği ve uyum içerisinde bir çalışma sürdürmesi son derecede önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.S.O.; Veri Toplama- F.S.O.; Veri Analizi/Yorumlama- F.S.O.; Yazı Taslağı- F.S.O.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.S.O.; Son Onay ve Sorumluluk- F.S.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.S.O.; Data Acquisition- F.S.O.; Data Analysis/Interpretation- F.S.O.; Drafting Manuscript- F.S.O.; Critical Revision of Manuscript- F.S.O.; Final Approval and Accountability- F.S.O.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Thomas ED. Stem cell transplantation: past, present and future. *Stem Cells* 1994;12(6):539-44. [CrossRef]
2. Hansen JA, Yamamoto K, Petersdorf E, Sasazuki T. The role of HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Rev Immunogenet* 1999;1(3):359-73.
3. González-Galarza F, Takeshita LYC, Santos EJM, Kempson F, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations *Nucleic Acids Research* 2015;43,784-8. [CrossRef]
4. Hurley CK, Wade JA, Oudshoorn M, Middleton D, Kukuruga D, Navarrete C, et al. A special report: histocompatibility-testing guidelines for hematopoietic stem cell transplantation using volunteer donors. *Tissue Antigens* 1999;53:394-406. [CrossRef]
5. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernandez-Vina MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 2001;62:1009-30. [CrossRef]
6. Middleton D, Williams F, Meenagh A, Daar AS, Gorodezky C, Hammond M, et al. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Hum Immunol* 2000;61:1048-52. [CrossRef]
7. Machulla HK, Batnasan D, Steinborn F, Uyar FA, Saruhan-Direskeneli G, Oguz FS, et al. Genetic affinities among Mongol ethnic groups and their relationship to Turks. *Tissue Antigens* 2003;61(4):292-9. [CrossRef]
8. Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G. Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: Relationship to other populations. *Tissue Antigens* 2004;64:180-7. [CrossRef]
9. Beatty PG, Dahlberg S, Mickelson EM, Nisperos B, Opelz G, Martin PJ, et al. Probability of finding HLA-matched unrelated marrow donors. *Transplantation* 1988;45(4):714-8. [CrossRef]
10. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(10):565-7. [CrossRef]
11. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(8):1179-88. [CrossRef]
12. World Marrow Donor Association (WMDA), International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries, WMDA Standards 2020. 2019. (last revised June 6, 2019). Standards 2.03-2.05, 2.07, 2.08, 5.07.
13. Foeken LM, Green A, Hurley CK, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):811-8. [CrossRef]
14. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100. [CrossRef]
15. Little A-M, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SGE, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43:263-86. [CrossRef]
16. Olson JA, Gibbens Y, Tram K, Kempeninck J, et al. Identification of a 10/10 matched donor for patients with an uncommon haplotype is unlikely. *HLA* 2017;89(2):77-81. [CrossRef]
17. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, Itälä-Remes M, Blaise D, Labussière-Wallet H, Nagler A. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. *Leukemia* 2019;34(1):283-92. [CrossRef]
18. National Marrow Donor Program/Be The Match, 24th ed. Standards and Glossary (Last revised January 1, 2018). Standards, 8.6100, 8.6200, 8.6300, 8.6400, 8.6500, 8.7000, 8.8000.
19. Rijkers M, Schmidt D, Lu N, Kramer CSM, Heidt S, Mulder A, et al. Anti-HLA antibodies with complementary and synergistic interaction geometries promote classical complement activation on platelets. *Haematologica* 2019;104(2):403-16. [CrossRef]
20. Rebullia P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005;90(2):247-53.
21. Oguz FS, Beksaç M. Kordon Kanı Nakilleri ve insan lökosit antijen uyumu. *Hematolog* 2016;6(1):82-8.
22. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134(12):924-34. [CrossRef]
23. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood* 2013; 25;122(4):491-8. [CrossRef]
24. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Eurocord-European group for blood and marrow transplantation; Netcord; Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1214-21. [CrossRef]
25. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2014;123(1):133-40. [CrossRef]
26. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;7;337(6):373-81. [CrossRef]

27. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Engl J Med 2000;342(25):1846-54. [\[CrossRef\]](#)
28. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord Netcord Registry. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adult with acute. New Engl J Med 2004;351(22):2276-85. [\[CrossRef\]](#)
29. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. Blood 2001;97(10):2962-71. [\[CrossRef\]](#)
30. Allan D, Kiernan J, Gragert L, Dibdin N, Bartlett D, et al. Reducing ethnic disparity in access to high-quality HLA-matched cord blood units for transplantation: analysis of the Canadian Blood Services' Cord Blood Bank inventory. Transfusion 2019;59:2382-8. [\[CrossRef\]](#)