



Akraba Dışı Kordon Kanı Kaynaklı Kök Hücre Transplantasyonu Retrospektif Analizi A Retrospective Analysis of Unrelated Cord Blood Derived Stem Cell Transplantation

Ayşe Erol^{1,2} , Demet Kıvanç¹ , Mediha Süleymanoğlu¹ , Fatma Savran Oğuz^{1,2} 

ÖZ

Amaç: Hematolojik malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) için özellikle çocuk hastalarda kordon kanı kök hücreleri uygulanmaktadır. Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası aracılığı ile kordon kanı transplantasyonu uygulanan alıcı ve vericilerin HLA uyumu ve hastaların sağ kalım açısından retrospektif analizlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2008 ve 2014 yılları arasında göbük kordon kanı hematopoietik kök hücre kaynağı kullanılarak transplantasyonu gerçekleştirilen 102 vaka, retrospektif olarak analiz edilmiştir. Kordon kanı tarama başvuruları İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kemik İliği Bankası aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Kordon kanı taramasından transplantasyon işlemine kadar geçen süre ortalama 45 gün (11-113 gün) olmuştur. Hastaların ortalama yaşları 42,48±2,8 ay (1-192 ay), erkek-kadın oranı 64/38'dir. Bu grup içindeki vakaların tanıları SCID (n=23), AML (n=13), osteopetroz (n=10), ALL (n=10) ve diğer hastalıklardır (n=46). Kordon kanı transplantasyonu gerçekleştirilen 102 vakadan (%53), HLA-A veya -B antijen uyumsuzluğu; 9 vakada (%9) HLA-DR uyumsuzluğu, 1 vakada (%1) HLA-B veya -DR antijen uyumsuzluğu varken 38 vakada (%37) HLA -A, -B, -DR lokusları tam uyumlu idi. HKHT'den sonra kordon kanı ile tam uyumlu hastaların genel sağ kalım oranı %81,5 (n=31/38) iken Sınıf-I HLA antijen uyumsuzluğu olan hastaların genel sağ kalım oranı %48,1 (26/54), Sınıf-II HLA antijen uyumsuzluğu olan hastalarınki ise %22,2 (2/9) idi.

Sonuç: Çalışmamızda 6/6 HLA uyumlu kordon kanından gerçekleştirilen transplantasyonların hastaların genel sağ kalımı üzerinde önemli etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, özel kordon bankaları dışında, akraba dışı kordon kanı transplantasyonları için resmi kordon kanı bankaları kurulması suretiyle Türkiye'deki kordon kanı transplantasyonu sayısı artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoietik Kök Hücre, Kordon Kanı, HLA, Transplantasyon

ABSTRACT

Objective: Cord blood stem cells are used for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the treatment of hematological malignant and non-malignant diseases, especially in pediatric patients. In this present study, we aimed to evaluate the retrospective analysis of HLA match and survival between donor and patients who underwent cord blood transplantation through the Istanbul University Faculty of Medicine Bone Marrow Bank.

Materials and Methods: In order to research the related factors of umbilical cord blood transplantation in Turkey, 102 cases of umbilical cord blood transplantation performed between 2008 and 2014 were analyzed retrospectively. Cord blood unit search applications were performed through Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Bone Marrow Bank.

Results: It was, on average, 45 days between the search request and transplantation (range: 11-113 days). Average age of the patients was 42.48±2.8 (1-192 months), male-to-female ratio was 64/38. The most frequent diseases resulting in transplantation were SCID (n=23), AML (n=13), osteopetrosis (n=10), ALL (n=10) and other diseases. There were 38 (37%)

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

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kemik İliği Bankası, İstanbul, Türkiye

ORCID: A.E. 0000-0003-4196-1791;

D.K. 0000-0002-2451-5709;

M.S. 0000-0002-1401-4863;

F.S.O. 0000-0002-6018-8936

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Fatma Savran Oğuz,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, *Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, **Kemik İliği Bankası, İstanbul, Türkiye
E-mail: oguzsf@gmail.com; oguzsf@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi/Submitted: 18.09.2020

İlk revizyon/First revision received: 30.09.2020

Son revizyon/Last revision received: 07.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2020

Citation/Atf: Erol A, Kıvanç D, Süleymanoğlu M, Savran Oğuz F. A retrospective analysis of unrelated cord blood derived stem cell transplantation. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(3): 148-156.
https://doi.org/10.26650/JARHS2020-796846



cord blood transplantations with matched HLA-A,-B,-DR; 54 (52%) mismatched for HLA-A or -B antigens; 9 (9%) mismatched for HLA-DR only and 1 (1%) mismatched for HLA-B and -DR antigens. The overall survival rate after HSCT with cord blood was 81.5% (n=31/39). The overall survival rate of the patients with HLA class-I antigens mismatch is 48.1% (26/54), the patients with HLA class-II antigens mismatch was 22.2% (2/9) after the HSCT.

Conclusion: In conclusion, we found a significant effect in patients undergoing cord blood transplantation with 6/6 HLA matching on overall survival.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, cord blood transplantation, HLA, Transplantation

GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), bir dizi malign ve malign olmayan hastalık için iyileştirici bir tedavidir. Hematopoietik kök hücre kaynakları kemik iliği, periferik kan ve göbek kordon kanıdır (1).

Doğum sonrası genellikle atılan göbek kordon kanı oldukça zengin bir kök hücre kaynağıdır ve invaziv olmayan yöntemle toplanması herhangi bir bulaş ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır. Kemik iliğine alternatif olan kordon kanı kullanımının, bebeğin immün sisteminin henüz gelişmemiş olması dolayısıyla transplantasyon sonrası graft versus host hastalığı (GVHH) görülme riskinin azalması yönünde bir avantaj sağlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumu için çok katı kriterler gerektirmediği ve eşleşen vericinin aranması için daha kısa sürenin yeterli olduğu bilinmektedir (2).

HLA uyumu, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet uyumu, HKHT'den sonra sağ kalım ve nüksü etkileyen önemli belirleyicilerdendir. Etnik gruplar için kısa sürede tam uyumlu kök hücrelerin bulunması ve getirilmesi zordur ve acil transplantasyon endikasyonları olan hastalar için ciddi engeller bulunmaktadır. HKHT'de kordon kanı kullanılan alıcı ile verici arasında HLA tam uyumu aranmamakla birlikte tam uyumlu transplantasyonlar kadar başarı sağlanabileceği düşünülmektedir (3,4).

HKHT ihtiyacı olan hastaların yalnızca %30'nun tam uyumlu akraba vericisi bulunmaktadır. HLA uyumlu akraba dışı kök hücre vericisinin bulunması zor ve bunun için gerekli olan süre uzundur (5). Dolayısıyla bu hasta grubu için kordon kanı kullanımı iyi bir alternatif olabilmektedir. Ayrıca kordon kanı, kök hücre rezervi olarak da klinikte kullanım alanı bulmaktadır. HKHT'de kordon kanı kullanımı kilo başına gerekli hücre sayısının sağlanabilmesi yönünden çoğunlukla çocuk hastalarda uygulama alanı bulmakta iken özellikle çift ünite kordon kanının kullanılmaya başlanması ile erişkin hasta grubunda da yeterli hücre sayısına ulaşılabilmekte ve ayrıca doz azaltılmış kemoterapi protokolleri ile hazırlama rejimlerinin uygulanması sayesinde tedavi ilişkili mortaliteyi de azaltmaktadır (6).

İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası 1999 yılında, hiçbir kar amacı gütmeyen bağımsız bir organizasyon olarak kurulmuştur ve çalışma amacı hayati tehdit eden bir hastalığı olan ve genetik olarak uygun bir kan kök hücre vericisi bulunması halinde uzun dönem sağ kalımı, iyileştirilebilme ihtimali olan her hastaya kan kök hücre transplantasyonu olanağını sağlamak olmuştur. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası 2008 yılı Nisan ayında yeniden yapılanmasından itibaren 11 senelik hizmet süresi içerisinde 1271 hastanın (766 periferik, 129 kordon kanı, 376 kemik iliği/kök hücre kaynakları kullanılarak) transplantasyon işleminin gerçekleşmesine ve ayrıca 27 hasta için donör lenfosit infüzyonu katkıda bulunmuştur. Transplantasyon organizasyonu işlem akış süresi açısından, kordon kanı kök hücre kaynağının bulunması, getirilmesi ve transplantasyon işleminin gerçekleştirilmesi, diğer kök hücre kaynaklarına göre daha kısadır. İTF Kemik İliği Bankası tecrübelerine göre kordon kanı kök hücre kaynağının bulunmasından transplantasyon işleminin gerçekleşmesine kadar geçen ortalama süre 30 günken, diğer kök hücre kaynakları için bu süre ortalama 90 gündür (Şekil 1). Hastalar için verici bulunması sürecinde kemik iliği ve periferik kan kök hücre bağışlayan kişilerin donasyondan vazgeçme olasılığı, vericinin yurt dışına gitmiş olması veya herhangi bir hastalık taşıyor olması, verici olması için gerekli sağlık koşullarını taşıyor olması, vericinin sosyal veya ekonomik durumunun değişmesinden dolayı donasyondan vazgeçmesi, vericilere ulaşamaması ve gebelik durumları gibi nedenlerden bu kök hücre kaynaklarından transplantasyon sağlama işlemi daha uzun ve zahmetlidir. Kordon kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılmasında ise vericinin vazgeçme durumu söz konusu değildir.

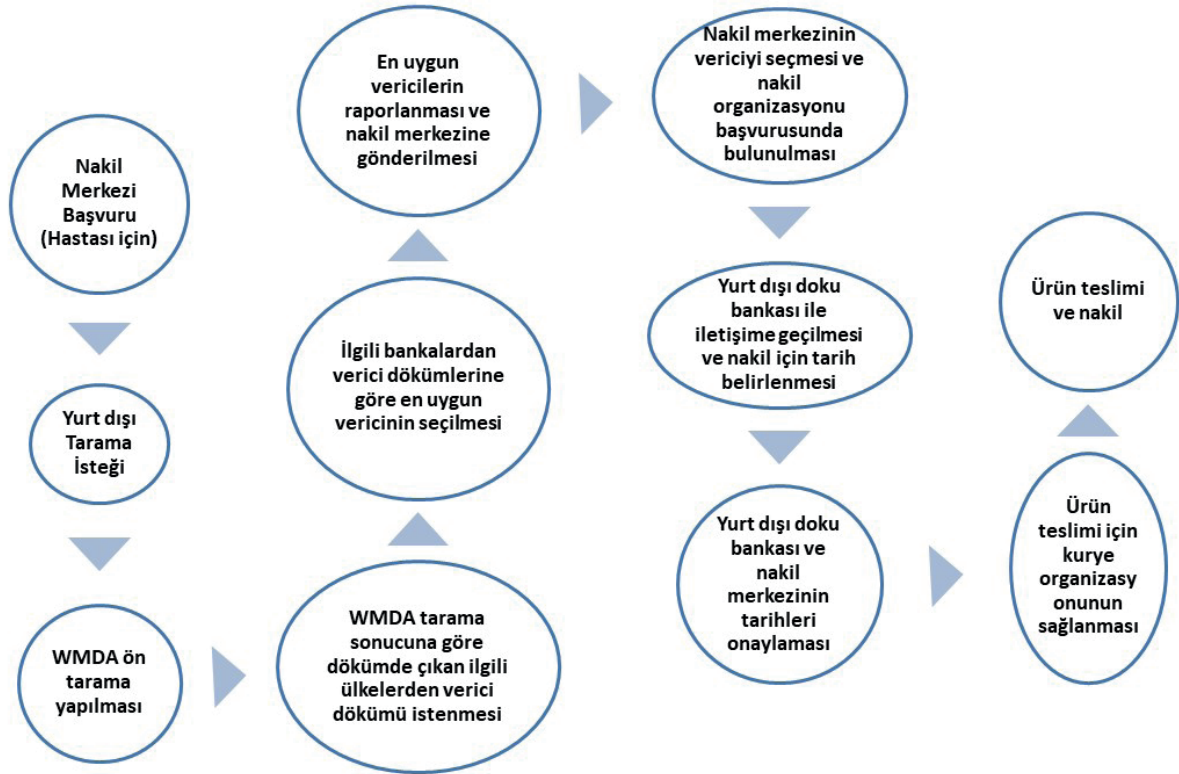
İlk kordon kanı nakli 1989 yılında Paris'teki Saint Louis hastanesinde Gluckman ve ekibi tarafından Fanconi anemisi olan çocuklarda gerçekleştirilmiştir (7,8). Bu tarihten sonra kordon kanı çekici bir HKHT kaynağı haline gelmiş ve Türkiye'de ilk "kordon kanı transplantasyonu" 1995 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bir talasemi hastasına uygulanmıştır (9,10,11,12).

Dünya'da 36 ülkenin 61 kordon kanı bankasında yer alan toplam 1.042.224 kordon kanı ünitesi (Tablo 1) bulunmakta olup bu kordon kanı ünitelerinden

800.087 tanesi Dünya Kemik İliği Donör Derneği (WM-DA-World Marrow Donor Association) veri tabanına kayıtlıdır. WMDA adı verilen uluslararası gönüllü verici havuzu, bir hasta için uygun olabilecek vericilerin kendi ülkesindeki gönüllü vericiler arasından değil, dünyadaki tüm gönüllü vericiler arasından taranması olanağını sağlar. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik iliği Bankası da WMDA üyesidir ve 2008-2014 yılları arasında

102 hastaya HLA tam uyumlu/1 antijen uyumsuz kordon kanı kök hücresi bulurak transplantasyonlarının gerçekleştirilmesine katkı sağlamıştır.

Bu çalışmada, kordon kanı transplantasyonu gerçekleştirilen 102 vakanın demografik verileri, HLA uyumları, tanıları, transplantasyonların kordon kanı bankalarına göre dağılımları ve HLA uyumunun sağ kalım üzerindeki etkisini karşılaştırmayı amaçladık.



Şekil 1. Kemik iliği bankası yurt dışı tarama genel işlem akış şeması.

Tablo 1. Kordon kanı bankalarında saklanan kordon kanı üniteleri

| Ülke | Kordon Kanı sayısı | Ülke | Kordon Kanı sayısı | Ülke | Kordon Kanı sayısı | Ülke | Kordon Kanı sayısı |
|-----------|--------------------|------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| Türkiye** | 1537 | Avustralya | 37428 | İsviçre | 5013 | Kıbrıs | 3283 |
| Amerika | 263271 | İngiltere | 27523 | Hollanda | 4693 | Slovenya | 2016 |
| İsrail | 259111 | Belçika | 22058 | Yunanistan | 4600 | Tayland | 1515 |
| Tayvan | 78678 | Brezilya | 17079 | İsveç | 4395 | Avusturya | 1424 |
| İspanya | 64234 | Kanada | 15274 | Çek Cumhuriyeti | 4137 | Şili | 1227 |
| Kore | 55076 | Hindistan | 12012 | Arjantin | 3929 | Suudi Arabistan | 575 |
| İtalya | 38508 | Singapur | 11519 | Hırvatistan | 3614 | Hong Kong | 506 |
| Almanya | 38422 | İran | 8521 | Finlandiya | 3338 | Meksika | 382 |
| Fransa | 37608 | Rusya | 6095 | Polonya | 3294 | Bulgaristan | 329 |
| | | | | | | TOPLAM | 1.042.224 |

* <https://statistics.wmda.info/> ; **Türkiye: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası (TRAN)

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kemik İliği Bankası aracılığıyla ile 2008-2014 yılları arasında kordon kanı transplantasyonu gerçekleştirilen 102 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmiş ve güncel verilerle tartışılmıştır.

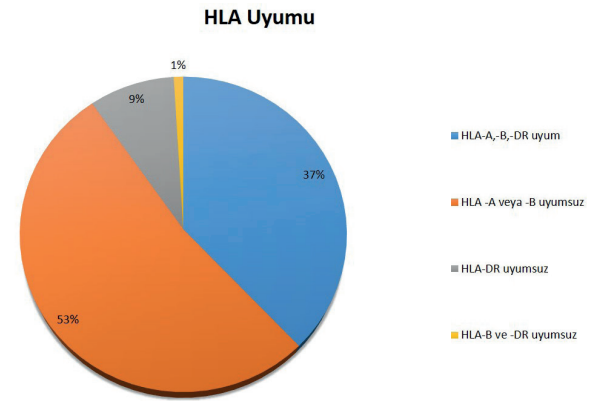
BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

Hastaların yaş ortalaması $42,48 \pm 2,8$ (1-192 ay) erkek/kadın oranı 64/38'dir. Transplantasyonla sonuçlanan en sık görülen hastalıklar SCID (n=23), AML (n=13), Osteopetroz (n=10) ve ALL (n=10)'dir. HLA-A, -B, -DR uyumlu kordon kanı ünitesinden transplantasyonu gerçekleştirilen 38 (%37) vaka; HLA-A veya -B lokusları için 1 antijen uyumsuz 54 (%53) vaka; yalnızca HLA-DR lokusu için 1 antijen uyumsuz 9 (%9) vaka; HLA-B ve -DR lokusları için 2 antijen uyumsuz 1 (%1) kordon kanı transplantasyonu vardır (Şekil 2). Hastalar için akraba dışı kordon kanı kök hücre tarama talebinin yapılması ile hastanın transplantasyon

işleminin gerçekleştirilmesi arasında geçen süre ortalama 45 gün (11-113 gün)'dür.

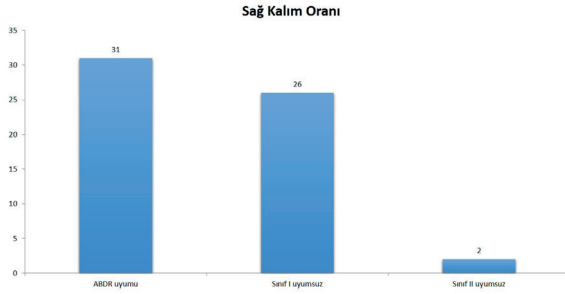
HLA tam uyumlu kordon kanından transplantasyonu gerçekleştirilen hastaların genel sağ kalım oranı %81,5 (n=31/38) dir. Sınıf-I HLA antijen uyumsuzluğu olan hastaların genel sağ kalım oranı HKHT'den sonra %48,1 (26/54), Sınıf-II HLA antijen uyumsuzluğu olan hastaların ise %22,2 (2/9) 'dur (Şekil 3).



Şekil 2. Kordon Kanı transplantasyonu olan hasta-vericilerin HLA uyum verileri.

Tablo 2. Demografik veriler

| | Yaş (ay) | Cinsiyet | Akut Lösemi | Diğer Hastalıklar | Kordon Merkezi | Uygun kordon araştırılmasından transplantasyona kadar geçen süre |
|----------------------------------|-------------------------|----------------|------------------|--|---|--|
| Hasta Popülasyonu (n=102) | 42,48±2,8 (1-192 ay) | 38/64 (K/E) | AML:13 ALL:10 | SCID: 23 Osteopetroz:10 HLH:8 JMML:6 Diğerleri: 32 | NMDP-National Marrow Donor Program/Be The Match (CORD) : 25 Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) (CORD) : 20 Italian Bone Marrow Donor Registry (CORD) : 13 ZKRD - Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (CORD) : 12 France Greffe de Moelle Registry - FGM (CORD) : 9 Ankara University Faculty of Medicine/TRAN Ankara (CORD) : 3 Diğerleri : 20 | Toplam : 45 gün (11-113) |



Şekil 3. Hasta-verici HLA uyumlarının sağ kalım oranları.

Mortalite oranları tüm tanıları açısından değerlendirildiğinde yaklaşık %25'ini (9/40) AML/ALL tanılarının oluşturduğu, AML/ALL tanısı olan hastalarda da transplantasyon sonrası mortalite oranının %39 (9/23) olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanımı; kemik iliği ve periferik kan kök hücre kaynağına göre pek çok yönden daha avantajlıdır. Kordon kanının kullanılması diğer kaynaklara göre daha ucuzdur ve transplantasyon sonrası izlemde daha iyi klinik sonuçlar gösterilmiştir. Üstelik transplantasyon işleminin gecikmesi ve diğer komplikasyonların oluşma potansiyeli ya da kardeş ve akraba dışı kemik iliği/periferik kan kök hücre kaynağı için vericinin, ihtiyaç duyulduğunda uygun olmaması ihtimali de dikkate alınmalıdır. Kordon kanının toplanması bebek ve anne için zararsızdır ve herhangi bir etik kaygı taşımaz. Ayrıca lösemi, aplastik anemi veya şiddetli kombine immün yetmezlik, osteopetroz veya mukopolisakkaridoz gibi kalıtsal bozukluklar için vericiden kemik iliğinin güvenli bir şekilde toplanması için geçen süre transplantasyon işlemi için dezavantajdır (13,14).

NMDP/CIBMTR (Amerikan Ulusal Kemik İliği Donör Programı/Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplant Arama Merkezi) tarafından 2019'da yayınlanan rehberde göre, akraba dışı kordon kanı arama kriterlerinde HLA uyumu, düşük çözünürlük HLA-A, HLA-B antijenleri ve yüksek çözünürlük HLA-DRB1 allelleri için minimum $\geq 4/6$ ve yüksek çözünürlük HLA-A,-B,-C,DR allelleri için $\geq 4/8$ uyumu olmalıdır (15). Bu standart kritere ek olarak, HLA-C antijen uyumunun da mortalite riskini minimize ettiği bulunmuştur (16). Çalışmamızda yaş ortalaması 42,48

ay olan 102 olgu değerlendirildiğinde, hastalar ile transplante edilen kordon kanına ait HLA grupları moleküler düzeyde düşük çözünürlük olarak çalışılmış olup, HLA-A lokusunda 1 antijen uyumsuzluğu olan 30 vaka, HLA-B lokusunda 1 antijen uyumsuzluğu olan 24 vaka, HLA-DR lokusunda 1 antijen uyumsuzluğu olan 9 vaka, hem HLA-B hem de HLA-DR lokuslarında 1'er antijen uyumsuzluğu olan 1 vaka tespit edilmiştir. Literatürde yer alan diğer bazı çalışmalar da, malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan kordon kanı ünitelerinde yüksek çözünürlük HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1 uyumunun önemini teyit etmiştir (17,18). Alıcı ve kordon kanı ünitesi arasındaki HLA yüksek çözünürlüklü uyumsuzluk ≥ 2 olduğunda nötrofil iyileşme insidansı daha düşük, greft başarısızlığı ve ölüm oranları daha yüksek olmaktadır. Çift ünite kordon kanı transplantasyonlarında da aynı HLA uyum kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır (15). Başka bir çalışmada çoğu (%57'si) 1 HLA uyumsuzluğu olan greftten nakil olmuş 252 akut lösemi tanılı çocuk hastada %55 oranında tam remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada bu hastaların %21'i ≥ 2 'inde HLA uyumsuzluğu ve %22'sinde identik HLA uyumu mevcut olduğu, nötrofil engrafman oluşma yüzdesinin 0-1 HLA uyumsuz olanlarda %91; 2 HLA uyumsuzluğu olanlarda %88 olduğu bildirilmiştir (19). Buna benzer başka bir çalışmada, 504 akut lösemi tanılı erişkin ve genç erişkin vaka HLA uyumu açısından değerlendirildiğinde 0-1 HLA uyumsuzluğu olan hasta oranı %38,1; 2 veya 2'den fazla HLA uyumsuzluğu olan hasta oranı ise %61,9 olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, HLA tam uyumlu kordon kanından gerçekleştirilmiş 38 transplantasyondan 31'i, Sınıf-I HLA antijen uyumsuzluğu olan 54 transplantasyondan 26'sı, Sınıf-II HLA antijen uyumsuzluğu olan 9 transplantasyondan 2'si ortalama 1 yıllık sağ kalım açısından başarılı olarak saptanmıştır. HLA tam uyumlu kordon kanı transplantasyonlarında genel sağ kalımın alel/antijen uyumsuz kordon kanı transplantasyonlarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve 6/6 HLA uyumunun transplantasyon gerçekleştirilen hastaların genel sağ kalımı üzerinde önemli etkisi olduğu bulunmuştur. Gelecekte verile-

rimize hastalara ait engrafman, nüks, greft başarısı ve takip süreleri gibi klinik bilgiler de eklenerek HLA uyumu açısından değerlendirmesi düşünülmektedir. Gluckman ve ark.larının çalışmalarında (21) 514 kordon kanı transplantasyonu yapılan AML/ALL tanılı hastada mortalite oranı yaklaşık %45 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte olup tanılar açısından mortalite oranları değerlendirildiğinde yaklaşık %25'ini (9/40) AML/ALL tanılarının oluşturduğu, AML/ALL tanısı olan hastalarda da transplantasyon sonrası mortalite oranının %39 (9/23) olduğu saptanmıştır.

Hematopoitik kök hücre kaynağı olarak kordon kanının kullanılması düşük kiloda olmaları dolayısıyla özellikle pediatrik hastalar için iyi bir seçenektir. Bununla birlikte erişkin hastalar için çift ünite kordon kanı transplantasyonlarının yapılabilir olması ve kordon kanı kök hücrelerinin *in vitro*'da çoğaltılabiliyor olması bu kısıtlamayı ortadan kaldıran stratejilerdir (22). Yüksek hücresel içeriğe sahip kordon kanı birimlerinin artan kullanılabilirliği, hücre dozunu artırmak için çift kordon kanı grefti kullanımı ve çok sayıda *ex vivo* ekspansiyon yöntemleri dahil olmak üzere kordon kanı transplantasyonundaki gelişmeler, potansiyel uygulama alanını daha da artırmıştır (23). Tek kordon kanı koleksiyonlarında hematopoetik kök hücre sayılarını artırmak için yapılan, fonksiyonel HKH'leri *ex vivo* ekspansiyon işlemi kordon kanı HKH'lerin homing ve engrafman iyileştirmesi için yapılır (24). Hem tam HLA uyumu aranmaması (25) hem de son zamanlarda kordon kanı ünitelerindeki artış dolayısıyla kordon kanı taraması yapılan hastalarda bekleme süresinin diğer kaynaklardan (periferik kan ve kemik iliği) nakil bekleyen hastalara göre daha kısa olması kordon kanı transplantasyonlarının avantajları arasındadır. HKHT'de kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanımının umut verici bir yöntem olduğu ve kök hücreye kısa sürede ulaşma avantajı olduğu da (15) verilerimizle desteklenmektedir.

SONUÇ

Allojenik HKHT için kordon kanı birimlerinin kullanılması, tüm dünyada birçok hayatı kurtarmıştır ve çok daha fazlasına fayda sağlamayı vaat etmektedir.

Türkiye'de HKHT merkez sayılarında artış olmasına rağmen, bu artış henüz kordon kanı kullanımına önemli derecede yansımamıştır. Sağlık Bakanlığı 2019 güncel verilerine (organ.saglik.gov.tr) göre Türkiye'de toplamda 3289 hastanın kemik iliği transplantasyonu için beklediği göz önüne alınır; kordon kanının kök hücre kaynağı olarak bu hastalarda kullanılması avantaj sayılabilir.

Sonuç olarak, ülkemizde kordon kanı transplantasyonları için ihtiyacı karşılayacak kök hücre ve kordon kanı bankalarının sayıları artırılmalıdır. Kök hücre ve kordon kanı bankasının ağı ülkemizi uluslararası bir merkez haline getirme potansiyeli çok yüksektir. Tüm gelişmiş ülkelerin Kordon Kanı Bankaları mevcut olup, ülkemizdeki kordon kanı nakillerinin %90'ı yurtdışından temin edilmektedir. Kordon kanı veri tabanları yurt içi ve yurt dışındaki vatandaşlarımız ve diğer genetik yakınlığı olan insanlar için kullanılabilir. Bu durum ithal eden değil, ihraç eden konumu ile ekonomik olarak da ülkeye katkı sağlayacaktır.

Bu bağlamda, özel kordon bankaları dışında, akraba dışı kordon kanı transplantasyonları için resmi kordon kanı bankaları kurulması suretiyle Türkiye'deki kordon kanı transplantasyon sayısı artırılabilir.

Teşekkür: Çalışmamızda yer alan vakaların transplantasyonlarını gerçekleştiren; Göztepe Medikal Park Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ege Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya Medikal Park Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Bahçelievler Medikal Park Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Akdeniz Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Erciyes Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Acıbadem Atakent Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Samsun Medikal Park Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Medipol Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi merkezlerine teşekkürlerimizi sunarız.

Acknowledgements: We would like to thank the bone marrow transplant units for performing the transplants of the cases indicated in our study with their names Göztepe Medikal Park Pediatric Bone Marrow Unit , Ege Medical Faculty Pediatric Bone Marrow Unit , Antalya Medikal Park Pediatric Bone

Marrow Unit , Bahçelievler Medikal Park Pediatric Bone Marrow Unit , Akdeniz Medical Faculty Pediatric Bone Marrow Unit , Erciyes T Medical Faculty Pediatric Bone Marrow Unit , Acıbadem Atakent Pediatric Bone Marrow Unit , Samsun Medikal Park Pediatric Bone Marrow Unit, Medipol Medical Faculty Pediatric Bone Marrow Unit.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Wright-Kanuth M, Smith L. Hematopoietic stem cell transplantation. Clin Lab Sci 2001; 14(2):112-117.
2. Munoz J, Shah N, Rezvani K, Hosing C, Bollard CM, Oran B, et al. Concise Review: Umbilical Cord Blood Transplantation: Past, Present, and Future. Stem Cells Transl Med. 2014;3:1435-43.
3. Gluckman E, Koegler G, Rocha V. Human leukocyte antigen matching in cord blood transplantation. Semin Hematol 2005;42: 85-90.
4. Purtill D, Cooney J, Cannel P, Hermann R, Trimboli F, Carter T, et al. Cord blood transplantation in Western Australia. Internal Medicine Journal Royal Australasian College of Physicians 2011;1008-13.
5. Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. Blood 2011;117(8):2332-9.
6. Keklik F, Üstün, C. Akraba dışı Kordon Kanı Nakilleri: Erişkin Deneyimi. İçinde: Beksaç M, (editör). Hematolog. 6. Ankara: Türk Hematoloji Derneği, 2016:77-90.
7. Gluckman E, Devergie A, Bourdeau-Esperou H, Thierry D, Traineau R, Auerbach A, Broxmeyer HE. Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi's anemia. Nouv Rev Fr Hematol 1990;32(6):423-5.
8. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Fiedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med. 1989;321(17):1174-8.
9. Karasu G, Yeşilipek MA. Akraba Dışı Kordon Kanı Nakilleri: Pediatri Deneyimi. Hematolog 2016;6:65-71.
10. Topçuoğlu P. Türkiye'de Erişkin Akraba Dışı Kordon Kanı Nakli Deneyimi Erişkin Kordon Kanı Nakli. Hematolog 2016;6:91-100.
11. Keklik-Karadağ F, Yurdakul P, Beksaç M. Kordon kanı bankacılığı ve nakli. Hematolog 2019; 236-45.
12. Yurdakul P, Karadağ Keklik F, Beksaç M. Kordon Kanı Bankacılığı ve Kordon Kanı Nakilleri. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2018;11(1):60-7.
13. Petrini C. Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues. Blood Transfus 2010;8(3):139-48.
14. Welte K, Foeken L, Gluckman E, Navarrete C. International exchange of cord blood units: the registry aspects. Bone Marrow Transplantation 2010;45(5): 825-31.
15. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell

- transplantation: guidelines from the NMDP/ CIBMTR. *Blood* 134(12):924-34.
16. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al; 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.
 17. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Netcord, Eurocord, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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.
 18. Eapen M, Wang T, Veys PA, et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(7):e325-e333.
 19. Ruggeri A, Volt F, Locatelli F, Michel G, Heredia CD, Abecasis M, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(1): 96–102.
 20. Hayashi H, Volt F, Sanz J, Petersen E, Dhedin N, Hough R, et al. Myeloablative Unrelated Cord Blood Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(12):2438-46.
 21. Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Baudoux E, Boo M, Kurtzberg J, et al. Family-directed umbilical cord blood banking. *Haematologica* 2011; 96(11):1700-07.
 22. Cunha R, Loiseau P, Ruggeri A, Sanz G, Michel G, Paolalori A, et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49: 24–29.
 23. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375:944-53.
 24. Huang X, Guo B, Capitano M, Broxmeyer HE. Past, present, and future efforts to enhance the efficacy of cord blood hematopoietic cell transplantation. *F1000Research* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1833.
 25. Taupin P, Transplantation of cord blood stem cells for treating hematologic diseases and strategies to improve engraftment. *Therapy* 2010;7(6): 703–15.