

# Kardeş Dışı Vericilerden Transplantasyon

Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

## AKRABA DIŞI GÖNÜLLÜ VERİCİLERDEN TRANSPLANTASYON

Allojeneik hematopetik kök hücre nakli (allo-HKHN) adayı bir hasta için HLA uyumlu kardeş verici olasılığı ailenin genişliğine bağlıdır. Bu olasılık Kuzey Amerika'da %30'dan az iken Japonya'da sadece %12 kadardır (1).

HLA uygun kardeş vericisi bulunmayan allo-HKHN adayı hastalarda akraba dışı verici bulma kurumları gelişmeden önce tek seçenek en uygun kısmi uyumlu akraba vericinin bulunması idi. Bu amaçla aile içi tarama az sayıda da olsa verici bulunmasını sağlamıştır. Yanı sıra bu vericilerden gerçekleştirilen nakiller HLA uyumsuzluğunun sınırlarının belirlenmesine yardımcı olmuştur.

Seattle ekibi haploidentik aile bireylerinden gerçekleştirdiği nakillerde ortak olmayan haplotipteki HLA uyumsuzluğunun graft versus host hastalığına (GVHH) etkisini araştırmıştır. Çalışmalarında HLA tiplmesi serolojik yapılmış ve miks lenfosit kültür (MLC; "mixt lymphocyte culture") yapılması ile tamamlanmıştır. HLA-A, -B ve -DR/Dw uyumsuzluğu derecesi ile ilişkili akut GVHH ortaya çıkış sıklığı ve klinik seyir şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Serolojik yapılmış HLA tiplmesi ile tam uyumlu vericiden gerçekleştirilen HKHN olgularında, HLA genotipik uyumlu vericiden yapılan HKHN olgularına göre GVHH riskinin yüksek bulunması bu tür HLA tiplleme yöntemi ile tespit edilemeyen ek HLA uyumsuzluğunun varlığını düşündürmüştür. Bir ya da daha fazla HLA lokusu için uyumsuzluğun aynı zamanda graft reddi olasılığını da artırdığı gözlenmiştir (2).

HLA uyumu ve GVHH ilişkisi en iyi kronik miyeloid lösemili (KML) hastalarda araştırılmıştır.

HLA-DR uyumsuzluğu olan nakil olgularında ağır akut GVHH (III-IV.derece) olasılığı ciddi yüksek (%65) bulunmuştur. Buna karşılık HLA-A ya da -B uyumsuz nakil olgularında ise bu oran %34 iken HLA tam uyumlu kardeş vericiden nakil olgularında %14 kadardır (2).

Bu gün için beyaz ırktan bir hasta için HLA-A, -B, -DR uyumlu akraba dışı verici bulma olasılığı %75 oranındadır (1). Olasılık hastanın sahip olduğu HLA haplotiplerine rastlanma sıklığı, etnik köken ve ırk farklılığı ile ilişkilidir.

## AKRABA DIŞI GÖNÜLLÜ VERİCİDEN NAKİL TARİHÇESİ

### 1950'li yılların başları

1950'li yıllarda kan transfüzyonu ile lökositlere karşı antikor oluşturulabileceği bilinmekte idi. Van Rood ve ark. 1955 yılından itibaren kan transfüzyonu yapılmış ve ateş ve titreme gelişmiş hastaların serumlarını saklamaya başladı.

### 1958

Lökosit antiserumu için çoğul gebeliği olan kadınların serumlarının en iyi kaynak olduğu belirlendi. Van Rood, Leeuwen ve Eernisse çok sayıda serumun incelenmesi ile sadece kan transfüzyonunun değil gebeliğin de lökosit antikorlarına yol açtığını gösterdiler (3). Bu serumların incelenmesi lökosit antikorlarının karşı oldukları lökosit antijenlerinin tanınmasına yardımcı oldu. Bu antijenler daha sonra insan lökosit antijenleri olarak isimlendirildi ("Human Leukocyte Antigens"; HLA) (4).

### 1964

Alıcı ve verici arasında HLA uyumunun graft'ın

sağ kalım süresini artırdığı klinik olarak gözlenince HLA antikoru taraması, HLA tiplemesi ve HLA uyumlu nakil yapılması gündeme geldi. Daha önceden duyarlılaşmış trombositopenik bir hastaya elde HLA tiplemesi hazır halde bulunan yüzlerce trombosit vericisinin taraması sonucunda HLA uyumlu trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılırca trombosit sağ kalım süresinde uzama olduğu gözlemlendi (4).

Almanya'da Münich'de kan transfüzyonu ile ilgili bir toplantıda Van Rood gönüllü kan bağışçılarının ileride HLA uygun trombosit vericisi ya da kemik iliği transplantasyonu vericisi olarak kullanılmak üzere HLA doku tiplemelerinin yapılmış halde saklanmalarını önerdi.

İlk akraba dışı vericiden kemik iliği transplantasyonu altın tedavisine bağlı aplastik anemili bir hastaya 1965'de Leiden'de yapıldı ancak olguda engraftment olmadı; olgu tıp tarihinde yayın olarak yer almadı. İkinci akraba dışı nakil olgusu yine aplastik anemili bir hastaya ilk akraba dışı vericiden nakili gerçekleştiren Speck ve ark. tarafından Basel'de yapıldı (5). Olgu yine başarısızlıkla sonuçlandı.

### 1970

1970'li yıllarda akraba dışı vericilerden nakil tek tek de olsa yapılır hale gelmekle birlikte ilk olgular tabiri caiz ise hüsrarla sonuçlanmıştır; engraftment elde edilememiş ya da ağır GVHH gelişmiştir (Tablo 1).

Tarih	Ekip	Sonuç	Kaynak
1973	Speck B et al.	Engraftment olmadı, ölüm	5
1975	Lohrman AA et al.	Engraftment olmadı	6
1975	Honowitz SD et al.	İnterstisyel pnömoni ve ölüm	7
1975	Lesperance P et al.	Engraftment oldu, kronik GVHH gelişti, 10.yılıda ikinci habis hastalık ile ölüm	8
1979	O'Reilly R et al.	Engraftment oldu, 2.yılıda nüks ile ölüm	9

O zamanlar için akraba dışı vericiden nakil olgularında başlıca sıkıntılar, HLA tiplemesi yapılmış vericilerin az ve verici uyumu için en az olması gereken kriterlerin net olmaması olmuştur. İlk çok sayıda kemik iliği gönüllü vericisine sahip, HLA doku tiplemesinin maddi karşığını sağlayabilen ve dünyaya verici sunan kuruluş Anthony Nolan Araştırma Merkezi olmuştur (10). Söz konusu mer-

kez 1975 yılında Londra'da bir hasta adına kurulmuştur.

### 1980'li Yıllar

Yeniden akraba dışı vericiden nakil fikri canlanmış, Seattle ekibinin 10 yaşında akut lenfoblastik lösemili bir kız çocuğu olgusunda gerçekleştirdiği nakil sonrası oldukça problemsiz seyir olmuş ve GVHH gözlenmemiştir (11). Bu nakil olgusunda başlıca özellik hastanın iki haplotipinin de Amerikan beyaz ırkında sık rastlanılan dengesiz dağılım "linkage disequilibrium" olarak kalıtılan haplotipler olması idi. Bir haplotip üzerinde HLA -A, -B, -C ve -DR ve -DQ lokuslarına ait bazı alellerin beklenenden sık birarada bulunması ile tanınmıştır. Bu seçici birarada kalıtılma durumu "pozitif linkage disequilibrium" olarak isimlendirilmektedir. Söz konusu hastada iki haplotip verici haplotipi ile muhtemelen HLA -A, -B, -C ve -DR ve -DQ için alelik uyum halinde idi. Dengesiz dağılım şeklinde kodlanan haplotip sıklığı oldukça azdır ve etnik farklılık göstermektedir. Tablo 2'de Kuzey Amerika ve Türkiye'de en sık rastlanılan dengesiz dağılım ile uyumlu kalıtılan haplotipler bildirilmiştir (12).

80'li yıllarda genel olarak bakıldığında ülkelerin giderek kendi ulusal HLA doku bilgi verilerini oluşturduğu dikkati çekmektedir Ancak yine de elde hazır HLA doku grubu tiplemesi yapılmış verici sayısının çok az olması böyle bir verici havuzundan HLA uygun verici bulma olasılığının matematiksel olarak çok düşük olması ile birlikte idi. Bu nedenle yeni yaklaşımlar verici havuzunu genişletme ve bunun için gerekli maddi kaynakları oluşturmaya yönelik olmuştur. 1984'de Amerika'da verici ve transplant merkezlerini organize eden bir ulusal merkez oluşturulmuş, 1986'da devlet tarafından ulusal ilik verici programı "National Marrow Donor Program (NMDP)" başlatılmıştır (13). Avrupa'da ise 1988'de ulusal veriler Avrupa vericileri başlığı "Eurodonor" altında her ülkeden toplanmaya, gönüllü kan bağışında bulunan vericilerden kemik iliği nakli vericisi oluşturmaya yönelik düzenli olarak çalışmalara ve NMDP ile yakın iletişime resmi olarak başlanmıştır. Avrupa vericileri başlığı altında toplanan verilerin 1989'da dünya çapında kullanı-

Ülke	HLA-A	HLA-B	HLA-DH	Sıklık oranı (%)
Kuzey Amerika	A1	B9	DR3	5.2
Türkiye	A11	B21	DR7	5.3

ma açılması kararlaştırılmıştır; "Bone Marrow Donors Worldwide" (14).

### 1990'lı Yıllar

1994'de kronik miyeloid lösemili bir hastanın nakil sonrası nüksü nedeniyle ve EBV ile ilişkili lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere "Europdonor"e ilk kez lökaferez talebi olmuştur. 1997'de "Eurocord Nederland" kordon kanı bankası çok sayıda kan bankası ve "Europdonor" işbirliği ile oluşturulmuş ve ilk kordon kanı nakil amacıyla kullanılmıştır.

Toplumların atasal haplotipleri ve bu haplotiplerin dağılımı gündeme gelmiştir. Türk halkından oluşan verici listesi çok daha hızlı verici (aynı etnik köken olması ile ilişkili daha yüksek olasılık!) bulunmasına imkan sağlayabilir düşüncesi ile ülkemizde de kemik iliği bankası oluşturulmasına yönelenmiştir. Türkiye'de ilk gönüllü verici bankası İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde kuruldu. İstanbul Tıp Fakültesi kemik iliği bankası, gönüllü verici sayısını artırmaya yönelik girişimler, verici taraması ile ilişkili danışmanlık ve ulusal/uluslararası verici tarama hizmetine 224 verici kaydı ile 1998'de başladı. Bankaya ilk akraba dışı verici başvurusu İngiltere'den bir Türk hasta için oldu. Nakil aşamasında hastanın remisyonda olmadığını belirlenmesi nedeni ile nakil yapacak merkez tarafından başvuru iptal edildi. İkinci başvuru Amerika'dan Kıbrıs'lı bir Rum hasta için oldu. Nakil merkezinin kök hücre kaynağı olarak tercihi kemik iliği oldu. Ürünün toplanması Avrupa Kan Ve Kemik İliği Nakli Derneğinin ürün toplanmasını onayladığı bir merkez olan İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kemik İliği Nakli Ünitesi ekibi tarafından yapıldı, Amerika'dan gelen kuryeye teslim edildi. Böylelikle ilk kez yurt dışına bir merkeze Türkiye'de kök hücre kaynağı toplanıp gönderildi. Türkiye'de ilk kez bir hastaya akraba dışı vericiden kök hücre nakli yine Avrupa Kan Ve Kemik İliği Nakli Derneğinin akraba dışı vericiden nakil yapılmasını onayladığı bir merkez olan İstanbul Üniversitesi'nde İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde tedaviye dirençli 2.nüks halindeki bir akut lenfoblastik lösemi olgusunda yapıldı. Bu ilk olgu başarısızlıkla sonuçlandı. Engraftment oldu, ancak interstisyel pnömoni tablosu ile hasta kaybedildi 15

İlerleyen zaman içinde akraba dışı vericiden nakil kavramına Türkiye'de de ısındığı ve başvuruların erken dönemde (ilerlemiş hastalık hali ya da birden çok tedavi şekli sonrası çoklu organ hasarı gelişmemiş halde) hastalık halindeki hastalar için

yapıldığı gözlemlendi. Bu başvurular doğrultusunda ilk başarılı akraba dışı vericiden nakil olgusu yine İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kemik iliği Nakli Ünitesi'nde 25 yaşında birinci kronik fazda kronik miyeloid lösemili bir hastaya yapıldı. Hastada engraftment gerçekleşti ve GVHH hastalığı gelişmedi. Hasta halen moleküler remisyonda olarak izlemeye alındı.

### AKRABA DIŞI NAKİL ENDİKASYONU KONULAN BİR HASTA İÇİN KÖK HÜCRE KAYNAĞINA ULAŞMA BASAMAKLARI

HLA doku grubu uygun kardeş ve akraba vericisi olmadığı belirlenen ve alojeneik nakilin en uygun tedavi şekli olduğu bilinen hastalarda yaklaşım ulusal /uluslararası doku bilgi bankalarına başvurudur. Bu işlem hastanın HLA doku tiplemesinin sık rastlanırlığı ile orantılı olmak üzere zaman alıcıdır. O nedenle allo-HKHN'in en uygun tedavi şekli olduğu bilinen hastalıklarda tanı konulması ile birlikte HLA doku grubu uygun kardeş verici olup olmadığı belirlenmeli, kardeş vericisi olmadığı bilinen hastalarda kardeş dışı akraba verici taraması için ulusal doku bilgi bankaları ile ulusunun HLA doku tiplemesi konsülte edilmelidir. Bu şekilde akraba verici bulunamayan hastalarda akraba dışı verici taramasına ilerlenmelidir. Bir başvurudan ortalama 10 hafta sonra uygun bir verici adayına ulaşılmakla birlikte bu süre etnik farklı olma durumuna göre değişmektedir. Beyaz ırkta diğer ırklara göre verici bulmak daha kolay olmaktadır. O nedenle HLA doku bilgi bankaları gönüllü verici havuzu içerisinde azınlıkta kalan etnik kökeni farklı olan verici sayısını artırma çabası içerisindedir.

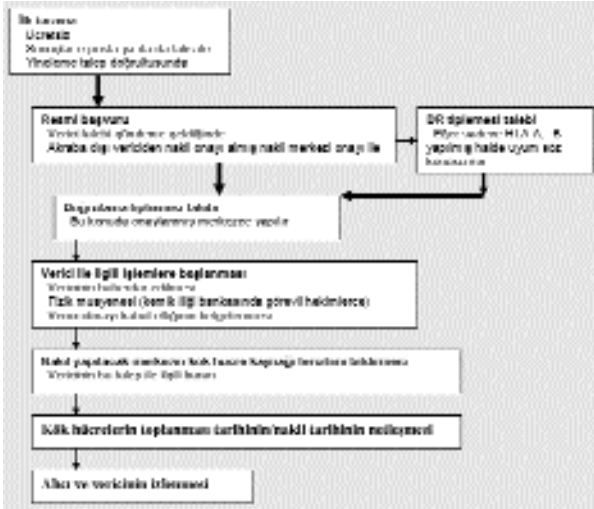
Başvuru çeşitli basamaklardan oluşmaktadır (Şekil 1).

#### İlk başvuru

Gönüllü verici taraması amacıyla herhangi bir hekim hasta adına başvuru yapılabilir. İlk başvurunun sürekliliği verici bankalarının belirlediği süre boyuncadır; genellikle 45 gün kadar olup bu sürenin aşılması halinde yeni istek yapılması gereklidir.

#### Genel olarak ilk başvuru sırasında verici bankası için gerekli bilgiler aşağıda bildirilmiştir:

- 1) Hastaya ait kişisel bilgiler (yaş, cinsiyet, ırk ya da etnik grup)
- 2) Nakil endikasyonu hastalık ismi
- 3) O anki hastalık durumu,
- 4) HLA tiplemesi



Şekil 1. HLA doku tiplmesi uygun verici başvurusunda basamaklar

Genişletilmiş aile taraması (hala, amca, kuzenler gibi) yapılması uygun verici bulunmasına yardımcı olabilir. Bu taramanın yardımcı olup olmayacağı konusunda kemik iliği bankası danışmanlığı fikir verebilir.

### Resmi Başvuru

İlk başvuru sırasında uygun verici adayı tespit edilmiş ise ve tedavi seçeneği olarak hala allo-HKHN düşünülmekte ise resmi başvuru verici bankalarının onayladığı akraba dışı nakil yapılacak merkezce yapılır.

HLA DR tiplmesi talebi: Bir çok bankada vericilerin HLA-DR tiplmesi de hazır halde olduğundan HLA-A ve -B uyumlu verici bulunması durumunda doğrudan DR tiplmesi sonuçları karşılaştırılır eğer yapılmamış halde ise bu basamak da tamamlanır.

### İleri Uygunluk Testleri ve Doğrulayıcı Tiplmeler; "CT- Confirmatory Typing"

Birçok gönüllü verici bankası HLA tiplmesini moleküler olarak yapmaktadır. Uygun verici belirlendiğinde, yani bilgisayarda kayıtlı verilerin hastanın verileri ile uygun olması halinde, nakil programına ilerlemeden önce kordon kanı ya da vericinin kanından ileri uygunluk testleri ve doğrulayıcı tiplmeler ("CT- Confirmatory Typing") yapılır.

### Kök Hücre Kaynağı Seçimi

Nakili gerçekleştirecek merkez kök hücre kaynağı tercihini olası diğer beklentilerini (vericiden ikinci kez kök hücre toplanması, verici lökosit infüzyonu gibi) bankaya, banka ise vericiye bildirir.

### Verici ile İlgili İşlemler

Verici uygunluğu netleştikten sonra banka verici adayını ile bağlantı kurar. Kök hücre bağıışı konusunda yeniden bilgilendirme yapar. Eğer verici adayını hala kök hücre bağıışı konusunda gönüllü ise bankada görevli hekimlerce fizik muayenesi ve diğer sağlık taramaları yapılır.

Akraba dışı verici bulunması için başvuru merkez HLA doku tiplmesi yapılmış hazır haldeki kendi verici havuzundan, diğer ulusal kuruluşlardan ve uluslararası kuruluşlara başvurarak gerçekleştirdiği taramalar aracılığı ile uygun vericiye ulaşmaktadır.

### Akraba Dışı Vericiden Nakil Olgusunun Maliyetinin Karşılanması

Genellikle her verici bankasının bu konuda ulusal belirlenmiş bir bilgilendirme programı vardır.

İNDEKS	
akraba dışı verici	1
kısmi uyumlu akraba verici	1
haploidenlik	1
miks lökosit kültür	1
graft reddi	1
lökosit antikorları	1
lökosit antijenleri	2
"Human Leukocyte Antigens" (HLA)	2
Anthony Nolan Araştırma Merkezi	2
Dengesiz dağılım "pozitif linkage disequilibrium"	3
Alelik uyum	3
"National Marrow Donor Program (NMDP)"	4
Avrupa Verici Vakfı	4
"Europobank"	4
"Bone Marrow Donors Worldwide"	4
İstanbul Tıp Fakültesi kemik iliği bankası	
Akraba dışı verici	5
İlk başvuru	
Genişletilmiş aile taraması	6
İleri uygunluk testleri ve doğrulayıcı tiplmeler; "CT- Confirmatory Typing"	6
Akraba dışı verici	6
Resmi başvuru	
Minör HLA uyumsuzluğu	9
"CREGS"	9
HLA'e duyarlılaşma	10
Haploidenlik transplantasyonu	16, 17

İdeal olanı başvuru sırasında hastanın ailesinin de (anne, baba, ve bütün kardeşlerin) HLA tiplmesi sonuçlarının bildirilmesidir. Bu durumda HLA doku tiplmesinde uzman kişi var olan doku tiplmesi sonuçlarını yeniden kontrol eder, gerekirse yeniden HLA doku tiplmesi yapılır; bu şekilde gözden kaçmış olabilecek HLA doku grubu uygun akraba verici bulunması olasıdır.

### AKRABA DIŞI NAKİL SEYRİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Standart dozda hazırlama rejimlerini kullanarak gerçekleştirilen akraba dışı vericiden nakil olgularında seyir HLA doku grubu tam uyumlu kardeşten nakile göre daha kötüdür 17.

Genel olarak bakıldığında akraba dışı vericiden nakil olgularında

- graftın reddi,
- akut ya da kronik GVHH gelişmesi,
- hematopoezin ve immun sistemin yeniden yapılanmasında gecikme,
- nakil ile ilişkili ölüm olasılığı yüksektir.

Nitekim HLA doku grubu uyumlu kardeş vericiden nakil olgularında ölümcül fırsatçı infeksiyon %4-15 oranında ortaya çıkarken akraba dışı nakil olgularında bu oran %12-28 oranındadır. Akraba dışı vericiden nakil olgularında CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücre popülasyonunda ciddi ve uzun süren azalma olmakta ve CMV'ye özgül T lenfosit proliferasyonu pek olmamaktadır. Latent CMV için miyeloid seri hücrelerinin kaynak teşkil ettiği çalışmalarda gösterilmiştir. Alojeneik stimülasyon ile CMV reaktivasyonu olabilmektedir. Aslında CMV, çeşitli mekanizmalarla konağın hücresel bağışıklığından korunmayı başarmaktadır. Bunlar sınıf I HLA'in ekspresyonunun önlenmesi, CMV Tap-peptid kompleksinin translokasyonunun önlenmesi, doğal öldürücü hücrelerin lizisinin önlenmesi, ve sınıf II HLA'in ekspresyonunun önlenmesidir. Akraba dışı vericiden nakil olgularında özellikle T hücrelerinden arındırılmış kök hücre kaynağı kullanılmış ise erken ve geç dönem CMV infeksiyonu riski yüksektir. Hücresel bağışıklık kusuru olan hastalarda CMV infeksiyonu gelişmesi hücresel bağışıklığın yönlendirdiği bağışıklığın önemini göstermektedir.

Bir çalışmada HLA-A, -B, -DRB1 uyumlu kemik iliği nakli yapılmış erişkin hasta grubu değerlendirilmiştir 18.

Genel olarak akraba dışı vericiden kemik iliği nakli seyrini etkileyen başlıca faktörler aşağıda bildirilmiştir:

- KML dışında hastalık tanısı,
- >35 yaş,
- nakil sonrası ağır (III-IV.derece) akut GVHH gelişmesi,
- KML hastalarında (KML- kronik faz) transplant sırası hastalık yaşının >18 ay

Bu çalışmada hastalar yaşa göre iki gruba ayrılmıştır. Bu durumda

2 yıllık sağ kalım:

1. > 35 yaş

#### KML:

erken dönem kronik fazda hastalarda: %55 (%95 CI: 33-77),

ilerlemiş hastalık halinde: %40 (%95 CI: 19-61)

**KML dışında hastalığı olan grup:** %14 (%95 CI: 1-27)

2. < 35 yaş

#### KML:

erken dönem kronik fazda hastalarda: %77 (%95 CI: 54-100)

ilerlemiş hastalık halinde: %67 (%95 CI: 37-97)

**KML dışında hastalığı olan grup:** %37 (%95 CI: 20-54).

### HLA Uyumu Kalitesi; En Uygun Vericinin Belirlenmesi

Akraba dışı vericiden yapılan nakil olgularında özellikle üç lokusdan (HLA -A, -B - DR; hastanın anne ve babasından aldığı 6 grup özellik) kodlanan HLA'in vericinininkiler ile uyum halinde olması beklenir (6/6 uyum). İlk yaklaşımlar HLA tiplemesinin HLA -A ve -B için serolojik yapılması, HLA-DR için moleküler analiz ile belirlenmesi ile olmuştur. Ancak transplantasyon merkezlerine göre bu uyum beklentisi değişmekte olup standart HLA uyum kriterleri belirlenememiştir. Bu gün için en ideali 3 HLA lokusunun da moleküler analiz (genellikle HLA-A ve -B tiplemelerinin intermediate resolution level ve HLA-DRB1 tiplemesinin high resolution level'de yeterli bulunmaktadır) ile belirlenmiş uyumdur. Hatta bazı merkezlerde diğer lokuslar (HLA C, HLA DQ, HLA DP) için de uyum istenir.

HLA-DQ or HLA-DP lokuslarında tek alel uyumsuz akraba dışı nakil olgularında sağ kalımın daha kötü olmadığı gösterilmiştir.

*Minör HLA uyumsuzluğu:* HLA-A ya da HLA-B lokusunda serolojik tipleme sırasında çapraz reaksiyon veren bazı aleller vardır. Bunlar "cross-reacting groups" (CREGS) olarak isimlendirilir. Bu grupların alelik tipleme ile tanınması ve serolojik tipleme ile saptanan uyumun alelik tipleme ile gösterilen uyumsuzluk hali minör HLA uyumsuzluğu olarak isimlendirilmektedir 19.

#### HLA uyumsuzluğu ve olası etkileri:

- En yüksek akut GVHH riski sınıf II uyumsuz nakil olgularındadır. Ancak sınıf II uyumsuz nakil

olgularında engraftment gecikmesi ya da kronik GVHH riski saptanmamıştır.

- Sınıf I ya da sınıf II'de tek alel uyumsuzluğu sağ kalımı etkilememektedir.

- Sınıf I lokus için birden fazla alelik uyumsuzluk, sınıf I ve sınıf II'de eşzamanlı alelik uyumsuzluk bulunması ile mortalite artmaktadır (20).

HLA-C uyumsuzluğu giderek dikkat çekici hale gelmiştir. Bu tip uyumsuzluk varlığında nüks olasılığında azalma olasılığı gündeme gelmiştir.

### **Alıcı ile İlgili Faktörler**

Hasta ile ilgili bazı durumlar akraba dışı nakil olgusu başarısını etkilemektedir. Bunlardan olumlu etkileyen faktörlerin başlıcaları aşağıda bildirilmiştir (21).

1) Naklin yapıldığı sırada hastalığın stabil halde olması

2) Alıcı yaşının genç olması

3) Naklin hastalığın erken döneminde yapılması

4) Alıcının sitomegalovirüs (CMV) seronegatif olması

Nakil sırasında hastada organ işlev bozukluğu bulunması hazırlama rejimi ile ilgili yan etkileri artırdığından bu hastalar akraba dışı nakil için uygun aday değildir.

### **Verici ile İlişkili Faktörler**

1) Verici yaşı: genç vericilerden yapılan allo-HKHN olgularında sonuçlar daha iyidir.

2) Vericinin vücut ağırlığı: alıcının vücut ağırlığına göre yeterli kök hücre toplanabilecek beden yapısına sahip verici olması önemlidir.

3) CMV serolojisi: Hastaya CMV bulaşını önlemek açısından CMV seronegatif vericiler tercih edilir.

4) Çoğul verici saptandığında erkek vericiler kadının vericilere, kadın vericiler içerisinde ise gebelik öyküsü olmayanlar gebelik öyküsü pozitif olanlara tercih edilir (önceki gebelikler ile HLA'e duyarlılaşmış hücrelerin nakledilmesinden kaçınmak amacıyla). Yine vericinin negatif kan transfüzyonu öyküsü ve sitotoksik T lenfosit öncü hücrelerin düşük olması da ideal verici olması açısından dikkate alınır.

NMDP'in çalışmalarında hastanın sağ kalımını sadece vericinin yaşının etkilediği gösterilmiştir (22).

### **Verici Adaylarında Beklenen Özellikler**

1. Yaş. Bütün vericiler sağlıklı ve 18-60 yaş arasında olmalıdır.

2. HIV pozitif olan ya da HIV pozitif olma riski olan kişiler verici adayı olamaz

3. Kontrolü zor yapılan hastanede yatış gerektirebilen astma bronşialesi olan hastalar verici adayı olmaz.

4. Ciddi kemik problemi olan verici adayı olamaz. Özellikle cerrahi müdahale gerektiren problemlerde verici bankası ile görüşme gereklidir.

5. İlaçla kontrol altında tutulabilen hipertansiyonu olan hastalar verici olabilir.

6. Tam şifa sağlanabilen lokalize kanseri olan hastalar (sadece basit bazal hücreli ya da skuamöz hücreli kanser) kabul edilebilir. Yine serviks kanseri olan hastalar verici olabilir. Diğer kanser tipleri olan hastalar verici olamaz.

7. İlaç kullanımı gereken şeker hastaları verici olamaz. Ancak diyet ile kontrol altında olan şeker hastaları verici olabilir.

8. Geçen yıl içinde birden fazla epileptik nöbet ya da çok sayıda nöbet öyküsü veren hastalar verici olamaz.

9. Kalp hastalığı: daha önceden bypass cerrahisi ya da diğer kalp hastalıkları geçirdiği bilinen hastalar verici olamaz. İlaç tedavisi ya da önlem alınması gerektirmeyen mitral prolapsusu verici olmaya engel değildir. İlaç tedavisi gerektirmeyen aritmik kalp tepe atımı da verici olmaya engel değildir.

10. Hepatit aşısı kabul edilmekle birlikte hepatit B yüzey antijeni pozitif olması ya da hepatit C antikoru pozitifliği kabul edilemez. Ayrıca hepatit bulaş riski öyküsü erken dönemde ayrıntılı alınmalıdır.

11. Lyme hastalığı: asemptomatik Lyme hastalığı daha önceden tedavi verilmiş ise kabul edilebilir. Kronik Lyme hastalığı kabul edilemez.

12. Sıtma: Sıtma geçirmesinin üzerinden üç yıl geçmiş vericiler kabul edilir. Verici sıtma tedavisini tam olarak 6 ay daha önce tamamlamış ise kabul edilir.

13. Şişmanlık: Vücut kütle indeksi belirlenir. Eğer verici şişmanlık nedeniyle kemik iliği bağışı yapamayacak durumda ise kabul edilmez.

14. Doku ya da organ nakli yapılmış alıcılar (kalp, akciğer, böbrek, kemik ve diğer doku transplantasyonu yapılmış alıcılar) kabul edilmez.

15. Gebelik: gebeliğin hiç bir döneminde kemik iliği toplanmaz. Gebe kadınlar geçici olarak verici adayı kabul edilmezler.

16. Cinsel yolla bulaşan hastalık sorgulaması erken dönemde ayrıntılı yapılmalıdır.

17. İki yıl içerisinde aktif akciğer tüberkülozu geçirmiş kişiler verici adayı olarak kabul edilmez-

ler.

18. Araştırma halindeki aşılardan dışındaki aşılardan yapılması kabul edilir.

### **Vericinin Onayının Alınması**

Verici konu hakkında bilgilendirilmiş halde yazılı onay verir. Yazılı onayın etik komite tarafından onaylanması gerekir. Vericinin verici bankası ile ilişkisinin kalıcılığı önemlidir.

Aynı hasta için ikinci kez kök hücre verilmesi gerekli olması durumunda verici merkezine haber verilir.

### **Kök Hücrelerin Vericiden Toplanması**

Genellikle verici bankaları kendi çalışma programları ile bağlantıda olan ve kök hücrelerin toplanabilmesi konusunda onay almış hastaneler ile iletişim halindedir. İdeal olanı vericiye en yakın toplama merkezi nerede olursa orada kök hücrelerin toplanmasıdır. Ürünü toplayacak merkezin vericiyi ilk muayenesi sonrası alıcı vücut ağırlığı bilgisini alıp söz konusu vericiden yeterli kök hücre toplanıp toplanmayacağı durumunu kontrol eder.

### **Kemik İliği Toplanması**

Kemik iliği genellikle genel anestezi altında toplanır ancak spinal ya da epidural anestezi de kabul edilir. Genel anestezi süresi 2 saati aşmamalıdır. İlik superior posteriyör iliakadan aspire edilir. Ancak mecbur kalınca anterior iliakadan da alınabilir. Sternumdan alınmasından kaçınılmalı, başvuru çok elzem olması durumunda yapılmalıdır.

Toplam çekirdekli hücre sayısı torba üzerindeki etiketlere ayrı ayrı not edilmelidir. Ayrıca toplam çekirdekli kök hücre miktarı da hesaplanmalıdır. En az  $2.0 \times 10^8$ /alıcı kg toplam çekirdekli hücre toplanmalıdır. Ürün toplam hacmi ise 1.000ml ya da 1.200 ml olmalıdır. Toplam ürün hacmi alıcı çocuk olmadığı sürece 500ml'den az olmamalıdır. Toplam hacim bazı nadir durumlarda 1500ml'e kadar artırılabilir. Her bir toplam hacmi torba üzerine not edilmelidir.

Kemik iliği aspirasyonu öncesi birçok merkez vericiye heparin (koruyucusuz) premedikasyonu uygulamaktadır (intravenöz heparin: 100U/kg, en fazla 5000U). Bu uygulama vericinin onayını gerektirir.

Ürünün aktarıldığı antikoagulanlı torba seçimi ürünün toplandığı merkezlere göre değişmekle birlikte önemli olan kullanılan antikoagulanın ürünün nakil yapılacak merkeze ulaşana kadar antikoagulan etkinliğinin sürmesidir. ACD-A ile antiko-

agülasyon 1:8 oranında yapılır. Heparin ile toplanmış ürünlerde nakil merkezine ulaştırılma süresinin en fazla 12 saat olması gereklidir. Herhalikarda ürün torbaları etiketine antikoagulan tipi not edilmelidir. Toplanan kemik iliği ürünü toplayan merkezin deneyimine göre filtre edilir. Eğer iliğin işleminden geçirilmesi (eritrosit uzaklaştırma ya da plazma uzaklaştırılması) gerekiyorsa söz konusu işlemler nakil yapılacak merkezde gerçekleştirilir.

Anestezi öncesi gönüllü vericiyi allojeneik kan transfüzyonu riskine maruz bırakmamak için genellikle otolog kan toplanır (bir ya da daha fazla ünite). Eğer allojeneik kan ürünü verilmesi durumu söz konusu olursa mutlaka ışınlanması gerekmektedir (>20Gy).

### **Çevre Kanı Kaynaklı Kök Hücrelerin Kullanılması**

Bu durumda verici damarları kontrol edilir. G-CSF kullanımı ve lökaferez için ayrıca bilgilendirilmiş onay alınır.

Lökaferez mümkünse santral venöz kateter yerleştirilmeden, aferez merkezlerinde, 9-12 litre tam kanın işleminden geçirilmesi ile yapılır. G-CSF kullanımı için ayrıca etik komite nakil ve/veya verici bankasının izni gereklidir.

Kapalı sistem kullanılır. Ürün torbaları etiketlenir.

### **Etiket Üzerine**

- 1) Vericinin kayıt numarası
- 2) Olası alıcının kayıt numarası
- 3) Vericinin ABO ve Rh grubu
- 4) Kullanılan antikoagulan
- 5) Ürünün toplandığı merkez (tarih ve saat)
- 6) Nakilin yapılacağı merkez (infüzyonun planlanmış tarih ve saati) ismi not edilir.

### **İliğin Dondurulması**

Akraba dışı vericiden elde edilmiş ve dondurulduktan sonra kullanılmış ürünler ile ilgili deneyim literatürde yer almaktadır. Nakilin yapılacağı zamanda vericiye ulaşmanın mümkün olmadığı bir durumda vericinin bilgilendirilmesi doğrultusunda ve verici/verici bankasının onayı ile mümkündür.

### **Ürünün Nakil Merkezine Ulaştırılması**

Kök hücreler nakil yapılacak merkez dışında toplanacak ise ürün 36 saat içerisinde nakil yapılacak merkeze ulaştırılmalıdır.

### **Ürün ile İlgili Taşıma Sırasında Gerekli Durumlar**

Ürün torbaları hazır hale geldikten sonra cerra-

hide kullanılan örtüyle ya da sıvıyı emen kağıtlara sarılmış hale getirilmelidir.

Ürün nakil yapıcak merkez tarafından başka bir talepte bulunulmadığı sürece 12 saatten kısa sürecek mesafeler için oda ısında çok iyi ayarlanmış sıkı darbeye dayanıklı kapalı kutularda taşınmalıdır. Eğer ulaşım >12 saat sürecek ise 4°C'de taşımak uygun olacaktır. Bu durumda taşıyıcı kutu içinde soğutucu kalıplar plastik torbaya konulup hem tabana hem de yan duvarlara yerleştirilir, belirli aralıklarla konumları değiştirilerek istenilen ısıya ulaşma sağlanır.

Ürün torbalarının kutu içine ısı dağılımından eşit etkilenecek şekilde dik yerleştirilmesi gereklidir. Uçuş sırasında ısı ayarı 4°C – 6°C arasında alkollü termometre ile belirli aralıklarla kontrol edilir. Termometre sarılmış böylelikle korunmuş ürünler arasında durur. Kırıldığında ürün torbasına hasar vermemesi sağlanır

Ürünün <4°C ya da kuru buz veya sıvı azot içinde taşınması uygun değildir.

#### **Ulaşım Sırasında Kök Hücre Kaynağı ile İlgili Aşağıdaki Bilgiler Belgelemiş Olmalıdır:**

- 1) ürünün niteliği; canlı hücreler içeriği
- 2) ürünün olası varış zamanı
- 3) HIV negatif olduğu bilgisi

Vericiden kök hücre kaynağı dışında ayrıca çevre kanı da nakil yapılacak merkeze gönderilir. Bu örnekler de ulaşım kutusu içerisinde yer alır. Çevre kanı örnekleri aşağıdaki şekilde hazırlanır:

- 1) EDTA'lı 5 ml
- 2) Serum amacıyla 10 ml
- 3) Heparinli 30 ml

Çevre kanı tüpleri etiketlenir (verici kayıt numarası, ürünün toplandığı merkez ve tarih yazılmış halde), plastik torbaya konarak kapatılır. Tüpler ışıktan geçirilmemelidir. Taşıma kutusunun içinde her ihtimale karşı eldiven bulunmalıdır.

#### **Ulaşım Sırasında Ürün Kutusu Üstü Etiketini Aşağıdaki Gibi Bilgi İçerir:**

Transplante edilecek insan kök hücre kaynağıdır: X-ışınından geçirilmemelidir!

"Human stem cells for transplantation. DO NOT X-RAY"

#### **Kurye İlgili Özellikler**

Kök hücre kaynağı her zaman için elde taşınmalı ve göz önünde olmalıdır. Kurye olacak kişi uluslararası gezi deneyimi olan taşıdığı sorumluluğun ciddiyetinin farkında, kendi başına olağan dışı seyirde çözüm üretebilecek deneyimde bir kişi olmalıdır.

Bu özellik olağan dışı durumlarda yeni ulaşım şekli ayarlama açısından önem taşır. Ulaşım da gecikmeyi her an için nakil merkezine haber verilebilme yetisine sahip olmalıdır. Hayati önemi olan bir taşıma olgusu olması nedeni ile havayolu şirketi aynı zamanda havalanı da gerekirse uyarılır. Gerekeceği ön görüşü ile en azından bir adet uluslararası geçerliliği olan kredi kartı taşınmalıdır. Taşıma sırasında her türlü kontrol kurye tarafından bizzat kontrol altında yapılır. Kuryenin taşıma görevi süresince alkol kullanması yasaktır. İlaç kullanmasına izin verilmez. Ürünün teslimatı kesinlikle önceden belirlenmiş kişiye yapılır.

#### **Akraba Dışı Vericiden Nakil Endikasyonları**

Akraba dışı vericiden nakil morbidite ve mortalitesi oranı yüksek olan bir tedavi şeklidir. Ancak bu gün birtakım hastalıklarda ilk seçenek tedavi basamağı olarak kullanım alanına girmiş durumdadır. Endikasyonlar yeni tedavi şekilleri ile giderek farklılaşmakta yanısıra nakil protokolleri giderek daha az toksik biyolojik tedavinin ön plana geçtiği tedaviler olarak değişmektedir.

Tablo 3'de akraba dışı vericiden nakil yapılan başlıca hematolojik hastalıklarda nakil sayısı ve Kaplan-Meier'e göre sağkalım yüzdesi verilmiştir (NMDP sonuçları)

#### **AKRABA DIŞI VERİCİDEN NAKİL OLGULARINDA NAKİL İLE İLİŞKİLİ ÖLÜM ORANIN AZALTILMASINA YÖNELİK YAKLAŞIMLAR**

En iyi sonuçlar hastalık yaşının <1 yıl olduğu kronik faz kronik miyeloid lösemi olgularında alınmaktadır. Ancak özellikle ilerlemiş hastalık halinde, ileri hastalık yaşına sahip, ve yaşlı hastalarda sonuçlar oldukça kötüdür.

Akraba dışı nakil olgularında nakil ile ilişkili mortaliteyi azaltmak için gerekenler:

1. immun sistemin toparlanmasını hızlandırmak
2. hematopoetik toparlanmayı hızlandırmak,
3. GVHH'nin daha az gelişmesini sağlamaktır.

Nakil seyrini etkileyecek çeşitli yaklaşımlar giderek kullanım alanı bulmuştur. Örneğin:

- Hasta ve vericinin seçimine özen gösterme
- Hazırlama rejimini toksisitesini azaltmaya yönelik yaklaşımlar (azaltılmış dozda hazırlama rejimleri, mukozit sıklığı ya da derecesini etkileyen sitokinler, karaciğer toksisitesini azaltmaya yönelik ursodeoksikolik asit, defibrotid, v.b.)
- Kök hücre kaynağının işleminden geçirilmesi (CD34+ hücrelerin saflaştırılarak verilmesi gibi)
- Kök hücre miktarının yüksek tutulması



**Tablo 3.** Bazı hastalıklarda akraba dışı toplam nakil sayısı ve Kaplan-Meier'e göre sağkalmı yüzdesi (NMDP 1999 sonuçları)

Hastalık	Toplam nakil sayısı	Kaplan-Meier 4-yıllık sağkalmı *
KML 1.kronik faz	1650	%39 ± %3
KML 2.kronik faz ya da akselere faz	658	%20 ± %4
KML blastik knz	140	%5 ± %5
AML 1.tam remisyon	764	%25 ± %7
AML 2. tam remisyon	344	%28 ± %6
AML > tam remisyon ya da nüks	741	%9 ± %3
ALL 1.tam remisyon	282	%34 ± %8
ALL 2.tam remisyon	487	%32 ± %5
ALL > 3.tam remisyon y	232	%24 ± %6
ALL nüks	341	%6 ± %3
Ağır aplastik anemi	288	%36 ± %7
Miyelodisplastik sendrom veya ilgili hastalıklar	578	%26 ± %4
Hodgkin dışı lenfoma	201	%24 ± %7
Diğer habis olmayan hastalıklar	438	%43 ± %5

\*Hocas 1999, %95 dışgünlük analizdir

- Kök hücre kaynağının lenfosit içeriğinin azaltılması (in vivo ya da in vitro T ve bazen B lenfositlerin uzaklaştırılması)
- Kemik iliği stroma hücrelerinin ekspansiyonu (mezenkimal hücre verilmesi)
- GVHH profilaksisinin kemik iliği nakli öncesi ve sonrası yapılması
- Akut GVHH'ın erkenden tedavisi
- CMV profilaksisi ve tedavisinin daha saldırgan yapılması (gansiklovir profilaksisi, CMV'e özgül CD8+ ve bazen CD4+ T lenfositlerinin verilmesi, CMV takibi ile infeksiyon aşamasında tedavi)

### HAPLOİDENTİK TRANSPLANTASYON

Birçok hematolojik hastalıkta HLA doku grubu tam uygun kardeşten kök hücre nakli bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu seçenek uygun akaraba verici bulma sıkıntısı nedeniyle aday hastaların sadece bir kısmına sunulabilmektedir. Bu durumda diğer kök hücre kaynakları arayışı gündeme gelir. Tüm dünyada çeşitli ulusal gönüllü kemik iliği bankaları olması ve çoğunun az sayıda da olsa

farklı etnik kökene sahip verici kayıtları olmasına rağmen beyaz ırkta akraba dışı verici bulma olasılığı %60-70 oranında iken diğer azınlıkta kalan etnik gruplarda bu oran %10 ya da daha az olmaktadır. Gönüllü vericilerden nakil olguları aslında çeşitli yönlerden dezavantaj da oluşturmaktadır. Bu tip nakil endikasyonu olan hastalar zaten yüksek riskli hasta grubundadır. Çok yoğun tedavi gereksinimi olan hastalardır. Tarama sonrası verici bulunması, donör ile ilgili testlerin tamamlanması, kök hücre kaynağının toplanması 2-4 ayı bulabilir. Bu arama süreci içerisinde hastalarda nüks gelişebilir ya da hastalar ölebilir.

HLA sistemi en az 12 genetik bölgeden kodlanmaktadır. Bu bölgeler HLA lokusları olarak isimlendirilir. HLA kodlayan genetik bölge 6.kromozomun kısa kounda yer alır. Her HLA lokusu oldukça polimorfiktir. Bu değişik bölgeler alel olarak isimlendirilir. HLA'i kodlayan aleller kişiden kişiye değişir. Kalıtım her bir ebeveynden gelen bir kromozom üzerindeki antijenle olur. Bir ebeveyne ait kromozomun kodladığı HLA alel topluluğuna haplotip denir. Bir kişide her bir ebeveynden gelen iki haplotip bulunur. Sonuç olarak söz konusu ebeveynlerin haplotiplerinin çapraz biraraya gelmesi ile her iki tip haplotipi aynı olan çocuk olasılığı %25'dir.

Öte yandan her hastanın tam uyumu olmayan bir akrabası (kardeş, çocuk ya da ebeveyni) vardır. 1980'li yıllarda HLA doku grubu uygun olmayan akraba vericilerden nakil çabaları başarısızlıkla sonuçlanmış olgularda graft versus host hastalığı (GVHH) oldukça yüksek sıklıkta gelişmiştir. GVHH'ı azaltmaya yönelik yaklaşımlar kök hücre kaynağından T hücre azaltılması ile olmuş ancak graft reddi ile sonuçlanmıştır.

İlerleyen zaman süreci içerisinde hayvan modellerinde T hücrelerinden arındırılmış kök hücre kaynağında kemik iliği hücresi dozu yüksek tutulması ile birlikte tam verici kimerizmi elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım "megadoz kök hücre" olarak isimlendirilmiştir.

1993'de İtalya'da Aversa ve arkadaşları ilerlemiş hastalık halinde (tam remisyon sayısı  $\geq 2$ .remisyon ya da nüks halinde) 36 erişkin lösemili hastaya kök hücre kaynağı dozu artırarak haploidentik transplantasyon gerçekleştirmişlerdir. Bu sırada kullanılan başlıca kök hücre kaynağı kemik iliği olmuş. Kemik iliği T hücrelerinden arındırılmış. Bu işlem ile CD34+ hücre miktarında azalma olmuş. Engraftment sağlanabilmesi yönelik ilik ile birlikte G-CSF ile mobilize çevre kanı kaynaklı kök hücreler kullanılmıştır. T hücrelerinden uzaklaştırma yöntemi olarak soya fasulyesi ag-

lütinasyonu ve E-rozet yöntemi kullanılmıştır. Sonuç olarak üründe median  $10.8 \times 10^6$  CD34+ cells/kg elde edilmiştir. Söz konusu üründe T hücre miktarı  $2 \times 10^5$ /kg kadar olmuştur. Graft reddini azaltmak amacıyla hazırlama rejiminde tavşan anti-timosit globulini ve siklofosamid tek fraksiyon halinde verilen tüm beden ışınlamasına eklenmiştir. Miyeloablasyonu artırmak için ise tiyotepa kullanılmıştır. Hastaların %50'inde primer engraftment elde edilmiştir. Nakil sonrası GVHH profilaksisi amacıyla immunsupressif tedavi verilmesine rağmen sadece %18 hastada II-IV. derecede GVHH gelişmiştir. Herhangi başka bir tedavi seçeneği ile kesinlikle kür sağlanamayacak bu hasta grubunda uzun süreli sağ kalım elde edilen olgular olmuştur.

1995'li yıllarda aynı ekip T hücre uzaklaştırmasını daha modern olarak çeşitli hücre ayıklayan cihazlar aracılığı ile güncelleştirmişler. Kök hücre kaynağında T hücre miktarının  $10^4$ /kg kadar azaltmışlardır.

Sonuç olarak in vivo ve in vitro kök hücre kaynağının modern yöntemlerle T hücrelerinden arındırılması, engraftment için yüksek doz kök hücre verilmesi başta olmak üzere haploidentik transplantasyon sonuçları HLA doku grubu uygun kardeş vericisi olmayan erişkin hastalarda bir seçenek olarak giderek dikkat çeker hale gelmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Hows JM, Bradley BA. The use of unrelated marrow for transplantation. *British Journal of Haematology* 1990; 76: 1-6
2. Hansen AJ, Yamamoto K, Petersdorf E, Sazazuki T. The role of HLA matching in the cell transplantation. *Reviews Immunogenetic* 1999, 1: 359-373
3. Van Rood JJ, Eernisse JG, van Leuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant woman. *Nature* 1958, 181: 1735- 1736
4. Van Rood JJ, Eernisse JG, Rubinstein P. Isoantigens of leucocytes and platelets. In: *Textbook of Immunopathology*, Grune&Stratton, New York and London, 1969, 469-499
5. Speck B, Zwaan FE, van Rood JJ, Eernisse JG. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HLA-identical unrelated donor. *Transplantation*1973, 16: 24-28
6. Lohrman HP, Dietrich M, Goldman SF et al. Bone marrow transplantation for aplastic anemia from a HLA and MLC-identical unrelated donor. *Blut* 1975, 31: 347-354
7. Horowitz SD, Bach FH, Groshong T, Hong R, Yunis EJ. Treatment of severe combined immunodeficiency with bone marrow from unrelated, mixed-leukocyte culture nonreactive donor. *Lancet* 1975, 2: 431-433
8. L'Esperance P, Hansen JA, Jersild C, et al. Bone-marrow donor selection among unrelated four-locus identical individuals. *Transplant Proceeding* 1975, 1(suppl): 823-831
9. O'Reilly R, Dupont B, Pahwa S, et al. Successful hematologic and immunologic reconstitution of severe combined immunodeficiency and secondary aplasia by transplantation of bone marrow from an unrelated HLA-D compatible donor. *New England Journal Of Medicine* 1977, 297:1311-1318
10. Cleaver S. The Antony Nolan Research Centre and other matching registries. In: treavelan Baret J eds. *Bone marrow transplantation in practice*. Edinburg: Churchill Livingston, 1992. 361-366
11. Hansen JA, Clifhthomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of severe combined immunodeficiency and secondary aplasia by transplantation of bone marrow from an unrelated HLA-D compatible donor. *New England Journal Of Medicine* 1980, 303: 565-567
12. Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: The National Marrow Donor Program Donor Registry. *Transplantation* 1997; 64: 1017 -1027.
13. National Marrow Donor Program (NMDP). <http://www.nmdp.org>
14. Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). <http://bmdw.leidenuniv.nl>
15. Diler AS, Oğuz F, KBeşişik S, ve ark. Türkiye'de aile dışı hematopoetik kök hücre nakli; İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankasının rolü. *Turkish Journal of Hematology* 2003; 20: 159, p194.
16. Sargın D, Kalayoğlu-Beşişik S, Bahat G, ve ark. Ak-raba dışı vericiden hematopoetik kök hücre nakli: İlk Türkiye deneyimi. *Turkish Journal of Hematology* 2003; 20: 97 p134.
17. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15:1767- 1777.
18. Barker JN, Davies SM, Defor TE, et al. Determinants of survival after human leucocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow transplantation in adults. *British Journal of Haematology* 2002; 118: 101-107.
19. Atkinson K. Unrelated donor hematopoetic stem cell transplantation. In: *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. 2th edition. Eds. Atkinson K. Cambridge University press, Cambridge 1999; 619-646.
20. Bacigolupo A, Camparelli T, Barbanti M, et al. Improved results in marrow transplantation from unrelated donors. *Hematologica* 1999; 84: 46-49.
21. [www.bmtinfo.org](http://www.bmtinfo.org)
22. [www.marrow.org](http://www.marrow.org)