

Kordon Kanı Bankacılığı

Mehmet Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Yakın zamana kadar doğumdan sonra kullanılmayıp atılan kordon kanını ilgi çekici kılan ve popüler hale gelmesine neden olan temel faktör hematopoetik kök hücre kaynağı olarak transplantasyon amaçlı kullanılabilmesidir (1). Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde gerektiğinde uygulanabilen Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT) için kök hücreler sıklıkla "Kemik İliği" veya "Periferik Kan" dan elde edilirken "Kordon Kanı" üçüncü bir kök hücre kaynağını oluşturmaktadır. Doğum sırasında toplanabilen kordon kanı belirli bir volümde (yaklaşık 100 ml) olduğu için içerdiği hematopoetik kök hücre sayısı da sınırlı olup bu miktar kemik iliği veya periferik kandan elde edilebilen miktardan çok daha azdır. Bu sayısal sınırlılığına karşın kordon kanındaki kök hücrelerin kalitatif farklılıklarına dayanılarak ilk kez kordon kanı transplantasyonu insanda 1988 yılında denenmiş ve başarılı olmuştur (2-4). Bu ilk başarılı uygulamadan sonra doğum sonrasında genelde kullanılmayıp atılmakta olan kordon kanlarının toplanıp dondurularak saklanması ve transplantasyon gereken hastalar için kullanılması gündeme gelmiştir. "Allojenik kordon kanı bankacılığı" olarak tanımlanan kordon kanının başka bir hasta için kullanılmak üzere saklanması ilk başladığı 1993 yılından bu güne kadar dünyadaki toplam 34 allojenik kordon kanı bankasında saklanan kordon kanı sayısı 185 712'e ulaşmıştır (BMDW; en son 24 Kasım 2004 tarihinde güncellenen verisi). Saklanmış olan bu kordon kanları ile toplam 3000'den fazla allojenik kordon kanı transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Başka bir deyişle bu zamana kadar allojenik kullanım amacı ile saklanan her 60 kordon kanının biri transplantasyon amaçlı kullanılmıştır. Yapılmış olan bu kordon kanı transplantasyon verilerinin ortak bir kayıt sistemi içerisinde toplanması ile kordon kanının diğer bir kök hücre kaynağı olan kemik iliği ile karşılaştırmasının yapılabilmesi mümkün olmuştur (5-9). Sonuç olarak kordon kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılmasının kemik iliğinden genel olarak daha avantajlı olmadığı ama bir alternatif oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu klinik deneyimlerden elde edilen en önemli sonuçlardan biri, transplantasyonun başarısı için hastaya kordon kanı ile verilen kök hücre sayısının yeterli miktarda olmasının çok önemli olduğudur (10). Herhangi bir hastaya kök hücre transplantasyonu gerektiğinde ve doku tipi uygun kardeş bulunamadığında doku tipi uygun kemik iliği vericisi araştırılmalıdır. Ancak doku tipi tam uygun kemik iliği vericisi bulunamadığında allojenik kordon kanı bankalarından doku tipi uygun veya en fazla 2 antijen uygunsuz olabilen kordon kanı için araştırma yapılmalıdır. Bulunan kordon kanının hücre sayısı hastanın kilosuna göre hesaplandığında yeterli miktardaysa kordon kanı hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu nedenlerle kordon kanının, kar amacı olmayan kamusal allojenik kordon kanı bankalarında saklanması pek çok umutsuz hasta için bir umut oluşturmaktadır.

Kordon kanını bilimsel açıdan önemli kılan allojenik amaçlı uygulamalar olmakla birlikte popüler olmasına neden olan ise kordon kanının bebeğin kendisi için saklanması yani otolog amaçlı kullanılabilme potansiyeli olmasıdır. Kordon kanının bebeğin kendisi için saklanması yani "otolog kordon kanı bankacılığı" yukarıda belirtilen allojenik kordon kanı bankacılığından tamamen farklı bir kavramdır. Ülkemizde hızla yaygınlaşmaya başlayan bu yaklaşımın gerekliliği ve medyada, reklam panolarında yer aldığı şekilde bebeğin kordon kanının saklanması gerçekten o bebek için bir yaşam sigortası olup olmadığının bilimsel olarak irdelenmesi gerekmektedir.

Kordon kanının otolog amaçlı saklanmasında ilk yanıtlanması gereken soru kordon kanının ne kadar süre ile saklanabildiğidir. Klinik uygulamada günümüzde en çok 7 yıl saklanmış kordon kanı ile başarılı transplant yapılabilmektedir. Dünyada ilk olarak 1886 yıllarında kordon kanının en uygun koşullarda saklanması konusunda araştırmaları başlatmış olan Broxmeyer ve arkadaşları 2003 yılında 15 yıl saklanmış kordon kanları ile yaptıkları in vitro incelemelerde eritildikten sonra bu kordon kanlarında ki kök hücre fonksiyonunun (viabilitesinin) azalmakla birlikte korunduğu göstermişlerdir (11,12). Buna göre şu andaki bilimsel veriler kordon kanının 15 yıl saklanabileceğini desteklemekte ancak mümkün olmakla birlikte daha uzun saklanması hakkında bilimsel veri bulunmamaktadır. Ayrıca kordon kanı çok uzun süreler saklanabilse bile içerdiği sınırlı hücre sayısının her yaş için yeterli olup olmadığı da önemlidir. Allojenik kordon kanı transplantasyonlarından elde edilen klinik deneyimler verilen kök hücre sayısının transplant başarısı için çok önemli olduğu ve genelde kordon kanının 30-40 kg üzerindeki hastalar için çok uygun olmadığı doğrultusundadır. Bu nedenlerle kordon kanının kök hücre sayısını dış ortamda artırma (ex vivo ekspansiyon) girişimleri yoğun olarak devam etmekle birlikte halen bu yaklaşımlarla klinik açıdan anlamlı bir fayda sağlanamamıştır (13-16). Hem saklama süresi hem de verilen hücre sayısının transplantasyon başarısı için önemi göz önüne alındığında "yaşam sigortası" olarak saklanan kordon kanının tüm yaşam için değil, sadece hayatın ilk 10-15 yılı için kullanılabilir olduğu görülmektedir.

Otolog kordon kanı saklanması ile ilgili olarak diğer önemli bir konu bu kordon kanının hangi hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği olduğudur. Özel kordon kanı bankalarının broşürlerinde kalıtsal kan hastalıklarının (thalasemi gibi), kalıtsal bağışıklık yetersizliklerinin (immün yetmezlikler) ve kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Kalıtsal hastalığa sahip bir bebeğin kordon kanındaki hastalıklı kök hücrelerinin hastalığın tedavisi amacı ile kullanılamayacağı açıktır. Ayrıca otolog kordon kanının tedavi alanları arasında bu broşürlerde "gençlik aşısı" ve "organ yenileme" yer almaktadır. Farklı kaynaklardan elde edilen kök hücreler ile rejeneratif tıp alanında prelinik çalışmalar sürmekle birlikte klinik uygulamaya daha geçilememiştir ve geçilip geçilemeyeceği de bilinmemektedir. Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi sınırlı süre saklanma ve sınırlı hücre sayısı da bu açıdan ilave engel oluşturmaktadır. "Kök hücre ile organ yenileme" alanında ilerleme kaydedildiği takdirde kordon kanı saklanmamış olsa bile herkes için kök hücrelerinin periferik kandan veya kemik iliğinden toplanıp saklanabilmesi olanaklıdır. Saklanan kordon kanının ilk 10-20 yıl içerisindeki kişilerde en önemli kullanım nedeni akkiz aplastik anemi veya lösemi tedavisi için olabilir. Bilindiği gibi insidansı 100 000'de 5 olan çocukluk çağı lösemilerinin büyük çoğunluğu sadece kemoterapi ile tamamen tedavi edilebilmektedir. Ayrıca şayet kordon kanı saklanmış bir çocuğa lösemi nedeni ile kök hücre transplantasyonu gerekecek olursa,

HKHT'nın başarısı açısından ilk tercih edilecek kök hücre kaynağı, saklanmış olan kordon kanı olmayıp varsa doku tipi uygun kardeşinin veya aile dışı bir vericinin kemik iliğidir. Çocukluk çağında akkiz aplastik aneminin görülme sıklığı daha da az olup insidansı 100 000'de 0.2 ile 0.5'dir.

Kordon kanının otolog amaçlı saklanması merak edilen diğer bir konu da kullanıma gereksiniminin ne oranda olacağıdır. Teorik olarak yapılan hesaplamalarda, saklanan her 20 000 otolog kordon kanının birinin transplantasyon amaçlı kullanılabileceği belirtilmektedir (17). 1993 yılından bu yana tüm dünyaki özel otolog kordon kanı bankalarında saklanmakta olan kordon kanlarının sayısı kesin olarak bilinmemekle birlikte bir büyük otolog kordon kanı bankasındaki sayının 250 000'den daha fazla olduğu göz önüne alındığında toplam sayının en azından 350 000'den daha fazla olduğu kabul edilebilir (18). Buna göre yaklaşık 350 000 adet olduğu tahmin edilen otolog kordon kanlarından bu güne kadar literatürde sadece 3 tanesinin otolog transplantasyon amaçlı kullanıldığı yer almıştır (19-21). Literatürde ayrıntılı olarak yayınlanmamış olmasına karşın yapılan bir çalışmada A.B.D ve Kanada'daki tüm transplant merkezlerine sorulduğunda toplam 7 otolog kordon kanı transplantasyonu yapılmış olduğu belirtilmiş ve bu çalışma Aralık 2004 tarihinde ASH toplantısında sunulmuştur. Başka bir deyişle pratik uygulamada bu zamana kadar otolog kullanım amacı ile saklanan her 35 000 ila 100 000 kordon kanının sadece biri transplantasyon amacı ile kullanılmıştır. Gerçekleştirilmiş olan bu toplam üç otolog kordon kanı transplantasyonunun ikisi başarılı olurken birinde kordon kanı transplantasyonuna özgü bir dezavantaj olan "engraftmanın geç gerçekleşmesi"ne bağlı olarak hasta enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir.

Tüm bu bilimsel veriler doğrultusunda ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da "kordon kanı otolog kullanım amaçlı saklanmalı mı?" sorusu tartışılmaktadır. Bu amaçla özellikle etik ağırlıklı olarak yapılan geniş kapsamlı değerlendirmelerin sonucunda özet olarak, otolog kordon kanının etkinliği ve güvenliği halen kanıtlanmamış olduğu için hekimler tarafından bir seçenek olarak sunulmaması kararlaştırılmıştır. Ancak aile çeşitli kaynaklardan bilgilendirilerek bebeğinin kordon kanının saklanması talep ettiği zaman da bu konuda bilinen ve bilinmeyenlerin (yukarıdaki bölümlerde vurgulandığı gibi) ayrıntılı olarak açıklanması ve alternatif tedavi yöntemlerinin olduğunun da vurgulanması önerilmiştir. Ayrıca etik açıdan önemli bir konu olarak da doğum hekimlerinin kesinlikle hasta temini için ücret (finders' fee) almamalarının gerektiği vurgulanmıştır (22-25).

Kordon kanının otolog amaçlı saklanması hakkındaki bu bilimsel gerçeklerin neden medyada veya özel otolog kordon kanı bankalarının reklamlarında veya broşürlerinde yer almadığı ve neden "Yaşam Sigortası" veya "Bebeklerin doğal sigortası" olarak topluma sunulduğu merak edilen diğer bir konuyu oluşturmaktadır. Bu konuya açıklık getirilmek istenirse, yazının başında tanımlanan "allojenik kordon kanı bankaları" kamusal (public) kuruluşlar olup kar amacı gütmemektedirler (non-profit organization). Ancak dünyadaki tüm "otolog kordon kanı bankaları" özel (private) kuruluşlar olup asıl amaçları kar etmektir. Bir otolog kordon kanını saklama ücreti ortalama olarak ilk yıl için 1000-1500 USD (Amerikan Doları) ve sonraki yıllar için her yıl için 100 USD'dir. Buna göre dünyada halen saklanmakta olan yaklaşık 350 000 adet otolog kordon kanı için yaklaşık 500 milyon Amerikan dolarından fazla para harcanmıştır. Bu rakamlar otolog kordon kanının önemli bir kök hücre kaynağı olmasının yanı sıra önemli bir rant kaynağı olduğunu da göstermektedir. Saklanan bu kordon kanlarından sadece üç otolog transplantasyon için kullanılmış olması ve bunlardan birisinin de başarısız olması da göz ardı edilmemelidir. Türkiye gibi doğurganlık oranı yüksek olan bir ülke otolog kordon kanı açısından önemli bir pazar oluşturmaktadır. Serbest piyasa ekonomisinin sağlıklı işlemediği, bankaların pek çok kişiyi ve devleti mağdur ederek ortadan kaybettiği ülkemizde hiç bir yasal düzenlemesi olmayan otolog kordon kanı bankacılığı gerçek bir toplumsal tehlike oluşturmaya adaydır. Benzer tehlikeler pek çok başka ülke için de gündeme gelmiş ve bu nedenlerle özellikle bazı Avrupa ülkelerinde otolog kordon kanı bankacılığı tümünden yasaklanmış veya yasal düzenlemelerle sıkı denetim altına alınmaya çalışılmıştır.

Ülkemiz için de otolog kordon kanı bankacılığının gerekliliğinin sağlıklı olarak değerlendirilmesi ve en uygun çözüm yollarının araştırılması gerekmektedir. Bu açıdan konu ile ilgili devlet kurumlarının (Sağlık Bakanlığı, Ticaret Bakanlığı,..) hızla gerekli yasal düzenlemeleri yapması ve ülkemizde giderek artmakta olan otolog kordon kanı bankalarını etkin bir biçimde her açıdan (bilimsel ve ticari) denetlemesi gerekmektedir. Aksi takdirde, yakın zaman içinde "Kordon Kanı Bankası mağdurları" kavramı ile karşılaşılması kaçınılmaz görülmektedir. Ayrıca yazılı ve sözlü medya organlarında yer alan bilinçli veya bilinçsiz olarak çarpıtılmış otolog kordon kanı haberlerinin önünün alınması için ve reklam panolarında gerçeği yansıtmayan şekilde yapılmakta olan reklamların denetlenmesi için gerekli girişimlerde bulunulması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Barker J and Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. Clinical Review Oncol Hematol 2003; 48: 35-43.
2. Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. Blood 1974; 43:357-61.
3. Gabutti V, Foa R, Mussa F, Aglietta M. Behavior of human hematopoietic stem cells in cord and neonatal blood. Haematologica 1975; 4:60-8.
4. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord-blood from HLH-identical sibling. N Eng J Med 1989; 321: 1174-8.
5. Rocha V, Wagner JE, Sebocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. N Eng J Med 2000; 342: 1846-54.
6. Gluckman E, Rocha V, Boyer Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. N Eng J Med 1997; 337: 373-9.
7. 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: 2962-71.
8. Barker JN, Davies SM, DeFor T, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: result of a matched-pair analysis. Blood 2001; 97: 2957-61.
9. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematological malignancies. Blood 2001; 98: 2332-38.
10. Gluckman E. Current status of umbilical cord-blood hematopoietic stem cell transplantation. Experiment Hematol 2000; 28: 1197-1205.

11. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc C, et al. Human umbilical cord blood as a source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3828-32.
12. Broxmeyer HE, Srouf EF, Hangoc G, et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:645-50.
13. Devine SM, Lazarus HM, Emerson SG. Clinical application of hematopoietic progenitor cell expansion: current status and future prospects. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 241-52.
14. Jaroscak J, Gotry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 2003; 101: 5061-7.
15. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 368-76.
16. Shpall EJ, McNiece IK, deLima M, et al. Transplantation of ex vivo cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 738.
17. Annas GJ. Wasre and longing-the legal status of placental blood banking. *N Eng J Med* 1999; 340: 1521-4.
18. Steinbrook R. The cord blood controversies. *N Eng J Med* 2004; 351: 2255-7.
19. Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, et al. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1041.
20. Hough RE, MacMillan ML, Ramsay NKC, et al. Successful neutrophil recovery following autologous umbilical cord blood transplantation for hepatitis-associated aplastic anemia: case of autologous UCB "Biological Insurance". *Blood* 2003; 102 (supl 2): abstract 5306.
21. Fruchtman SM, Hurler A, Dracker R, et al. The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 741-2.
22. Oh W, Cairo MS, Desposito F, et al. Cord blood banking for potential future transplantation: Subject review. *Pediatrics* 1999; 104: 116-8.
23. Sugarman J, Kaalund V, Kodish E, et al. Ethical issues in umbilical cord blood banking. *JAMA* 1997; 278:938-43.
24. Haley R, Harvath L, Sugarman J. Ethical issues in cord blood banking. *Transfusion* 1998; 38: 867-73.
25. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord-blood transplantation. *Lancet* 2003; 361:250-2.