

Derleme

Kordon Kanı Bankacılığı: Neden, Kime, Nasıl?

Yeşim BÜLBÜL BAYTUR*, Cihat ŞEN**

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MANİSA

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET**KORDON KANI BANKACILIĞI: NEDEN, KİME, NASIL?**

Son yıllarda, çok sayıda hematopoetik kök hücre içeren umbilikal kordon kanı çeşitli genetik, hematolojik ve onkolojik hastalıkların tedavi etmek için hematopoetik kök hücre nakillerinde başarıyla kullanılmıştır. Daha çok çocuklarda, ama aynı zamanda yetişkinlerde otolog ya da allojenik nakil için HLA tipi uygun kemik iliği bulunamadığında, bir alternatiftir. Bu ilerleme, otolog ya da allojenik nakiller için, ticari ya da ticari olmayan (halka açık) kordon kanı bankası programlarının kurulmasıyla sonuçlanmıştır. Aileler doktorlarından bu konuyla ilgili bilgi almak istemektedirler. Bu derlemede, ailelerin kordon kanı bankacılığı hakkındaki sorularını cevaplamaları için doktorlara rehber olabilecek bazı bilgiler vermek istiyoruz. Yazı, aynı zamanda, konuyla ilgili kurumlar ve doktorlar için yazılı onay formunu da içeren, uygun olabilecek bazı etik ve çalışma şekillerine ait standartlar hakkında öneriler yapmaktadır.

Anahtar kelimeler: : Kordon kanı, Hematopoetik kök hücre nakli, Kordon kanı bankacılığı

SUMMARY**CORD BLOOD BANKING: FOR WHAT, TO WHOM, HOW?**

In recent years, umbilical cord blood, which contains a large number of hematopoietic stem cells, has been used successfully for transplantation of hematopoietic stem cells to treat a variety of genetic, hematologic, and oncologic disorders. It is an alternative when autologous or allogeneic transplantation with HLA-matched marrow is unavailable mainly for children but also in adults. This advance has resulted in the establishment of for-profit and not-for-profit (public) cord blood banking programs for autologous and allogeneic transplantation. Parents seek information from their physicians about this new modality. In this review, we would like to provide informations to guide physicians in responding to parent's questions about cord blood banking. The paper also makes recommendations about appropriate ethical and operational standards, including informed consent policies, for the institutions and physicians who interested in this issue.

Key words: Cord blood, Haematopoietic stem cells transplantation, Cord blood banking

1 988 yılında Fanconi anemisi olan bir çocuğa, HLA doku tipi uygun kardeşinden alınan ve dondurularak saklanan kordon kanı kullanılarak, ilk kordon kanı nakli yapılmıştır(1). Bu ilk nakil işleminin başarısının ardından, bu konudaki araştırmalar ve uygulamalar hızla artmış, ilk kordon kanı bankaları ise 1993 yılında Newyork (Pablo Rubinstein), Milano (Giralamo Sirchia) ve Düsseldorf (Peter Wernet)'da kurulmuştur. Bu ilk bankaların kurulmasının ardından bu konuya ilgi dünya çapında artmış, kordon kanının toplanması, saklanması ve kullanımının yanı sıra etik ve sosyolojik problemlere değinen pek çok makale yayınlanmıştır. Pubmed'e "cord blood

transplantation, cord blood banking" anahtar kelimeleri kullanılarak girildiğinde 1800'den fazla yayın karşımıza çıkmaktadır. İlk kordon kanı naklinin yapıldığı günden bu güne hematolojik maligniteler, diğer kemik iliği problemi ile giden kan hastalıkları, solid tümörler ve kalıtsal immun sistem hastalıkları için, çoğunluğu çocuklarda ve **allojenik** olmak üzere 2000'den fazla kordon kanı transplantasyonu yapılmıştır ve kordon kanı bankalarında 70.000 civarında ihtiyaç halinde kullanılmayı bekleyen kayıtlı kordon kanı mevcuttur (2). Dünya çapında tüm kordon bankaları arasında iletişimin ve kordon kanı bankacılığında standardizasyonun sağlanması, kordon kanına ihtiyacı olan bir alıcının ya da doktorun uygun kordon kanına mümkün olan en kısa za-

manda ulaşabilmesi amacıyla, kordon kan bankalarının biraraya gelerek oluşturdukları organizasyonlar mevcuttur. İtalya'daki kordon kan bankalarının oluşturdukları *GRACE*, merkezi Almanya'da bulunan *Netcord*, *New York Placental/Umbilical Cord Blood Program* ve son olarak tüm dünyada 19 ülkeden 29 kordon kanı bankasının kayıtlı olduğu *Bone Marrow Donors Worldwide* bu organizasyonlardan bazılarıdır (3-5). Bu halka açık, bağış esasına dayanan kordon kanı bankalarının yanı sıra, pekçok özel kordon kanı bankası doğum sırasında kordon kanını alarak, kişilerin yalnız kendi kullanımlarına açık olacak şekilde, belli bir ücret karşılığında saklamaktadır. Türkiye'de ise ilk kordon kanı nakli 1996 yılında yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde talasemi majörlü bir çocuk hasta için allojenik olmak üzere gerçekleştirilmiş, ilk halka açık kordon kanı bankası ise, 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi bünyesinde Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Fonu'nun desteği ile 1999 yılında kurulmuştur. Ülkemizde özel kordon kanı bankacılığı ise gün geçtikçe sayıları artan şirketlerce gerçekleştirilmekte, bu şirketlerin bir kısmı kordon kanını yurt dışındaki kordon kan bankalarında saklarken, bir kısmı saklama işlemini Türkiye'de yapmaktadır.

Bu makalede kordon kanındaki kök hücrelerin özellikleri, kemik iliği ve diğer hematopoetik kök hücre nakillerine göre avantajları ve dezavantajları, kordon kan naklinin klinik sonuçları, kordon kanının saklanması kadar yapılması gereken işlemler, ne kadar yatırım gerektirdiği ve maliyeti, etik sorunlarına değinilecektir.

Kordon Kanı Kök Hücreleri

Kordon kanı, hematopoetik kök hücrelerin (HKH) nakledilmesi için bir kaynak olarak kabul edilmektedir (1). Hem intrauterin dönemde hem de doğumda HKH fetal dolaşımında bulunur, fakat doğumdan birkaç saat sonra eritrosit, lökosit ve trombosit gibi tüm kan hücrelerinin öncüllerini sağlayan kemik iliğine göçederler (6). Fetal dolaşıma ek olarak HKH plasenta ve göbek kordonu içinde bulunan kanda da bulunurlar. Yaklaşık 100 ml civarında olan bu kan doğum sonrasında plasenta ile atılır. Kordon kanı, doğum sırasında anneye ya da bebeğe herhangi bir risk getirmeyecek şekilde kolayca toplanabilir. Göbek kordon kanında bulunan HKH, vericinin kendisi için mükemmel HLA uyumuna sahip iken, kardeşler ve diğer akrabaların kulla-

nımı için de mükemmel ya da mükemmel yakın HLA uyumu olasılığı çok yüksektir.

Kemik iliği ve periferik kandan elde edilen HKH nakli, her zaman HLA'sı tam uygun verici bulunamaması ve yüksek toksisite gibi nedenlerle sınırlı başarıya sahiptir. Endotel hasarına bağlı hepatik ven oklüzyonu, idiopatik pnömoni, trombotik mikroanjyopati, hemolitik üremik sendrom gibi erken komplikasyonlar, bunun yanında akut ve kronik konağa karşı greft hastalığı (KKGH), aplastik dönemde enfeksiyon riski ve farklı organ sistemlerini etkileyen erken ve geç komplikasyonlar toksisiteyi oluştururlar (3). Kordon kanı HKH biyolojik ve immünolojik özellikleri kemik iliği ve periferik kan HKH'den farklıdır. Bu farklar nedeniyle KKGH riskinin, kemik iliği ve periferik kandan elde edilen HKH'ne göre daha az olduğu ileri sürülmektedir (3,6). Kordon kanındaki lenfositler zayıf fenotipe sahiptirler. Yüksek düzeyde boş HLA sınıf 2 molekülleri içerirler (7). Kordon kanı mononükleer hücrelerinde NK ve T lenfositlerin fonksiyonlarında önemli rolü olan IL-12 ekspresyonun periferik kan hücrelerine göre daha az olduğu gösterilmiştir (8). Bir başka ilginç nokta, kordon kanı HKH'nin kemik iliği hücrelerine göre nekroz ve apoptosis aracılığıyla oluşturduğu sitotoksitenin fazla olmasıdır. Bu özelliklerin kök hücre transplantasyonları üzerine önemli etkileri olacağı ileri sürülmüştür. Çünkü kordon kanı, artmış lösemiye karşı greft etkisine sahip olabilir ve malign kan hastalıkları tedavisinde bu özellik önemlidir (9).

Kordon kanı kemik iliğine göre daha fazla sayıda immatüre CFC ve HPP-CFC hücresi içerir. LTC-IC hücre sayısı ise kemik iliği ve kordon kanında benzerdir (3). CD34 antijeni, HKH'in bir belirleyicisidir. CD34+ hücre sayısı kemik iliğinde %1-3 oranındayken, kordon kanında %0.2-1'dir (3). HKH'in içinde bir grupta CD38 antijeni olmayan daha ilkel bir hücre grubu vardır (CD34+/CD38-). Bu hücrelerin oranı ise kordon kanında, kemik iliğinden daha fazladır (sırasıyla %4, %1) (3). Diğer olgunlaşmamış HKH sayısı kordon kanında, kemik iliği ve periferik kandan daha fazladır.

Kordon kanı HKH'nin kemik iliğindeki kılardan bir başka önemli farkı, kordon kanı hücrelerinin kemik iliğine göre *in vitro* ve *in vivo* proliferasyon ve ekspansiyon yeteneklerinin fazla olmasıdır (3). *In vitro* koşullarda CFC mix hücreler ve LTC-IC hücreleri kemik iliğine göre daha prolife-

ratiftirler (10). Kordon kanının kemik iliği ve periferik kana göre miktarının göreceli olarak az olması vücut ağırlığı fazla olan yetişkinlerde greftin başarısız olmasına neden olmaktadır (3,6,12). *Ex vivo* koşullarda kültürde çoğaltılarak transplantasyonları bir avantaj sağlayabilir.

Avantajlar ve Dezavantajlar

Kordon kanı, kemik iliği ve periferik kandan elde edilen kök hücrelere göre bazı üstünlüklere sahiptir. Bunlar HKH'nin kordon kanında yüksek konsantrasyonda olması, vericiler için HLA kısıtlamasının az olması, viral kontaminasyon riskinin azlığı, konağa karşı greft hastalığının daha az görülmesi ve invaziv olmayan toplama şeklidir (6,10). Bu avantajların içinde belki de en önemlisi akut ve kronik KKGH olasılığının azalmış olmasıdır. Kemik iliği HKH nakli sonrası, yaklaşık %25 oranında görülen KKGH, kord kanı HKH transplantasyonu sonrası %12 oranında bildirilmiştir (6). İlginç şekilde HLA grubu uymayan ve yetişkin hastalarda yapılan kordon kanı trasnplantasyonlarında bile, KKGH oranlarının düşük olduğu görülmüştür (11). Kordon kanının kendisinin KKGH riskini azalttığı ileri sürülmüş ve neden olarak da kordon kanının azalmış alloreaktivitesi, nakledilen lenfosit sayısının 5-10 kat az olması, T lenfositlerinin zayıf fenotipli olmaları gösterilmiştir (12). Kemik iliği ve kordon kanı transplantasyonlarını KKGH açısından karşılaştıran çalışmada, International Bone Marrow Transplant Registry ve Eurocord grubu 15 yaşın altındaki malign ya da malign olmayan kan hastalıkları nedeniyle transplantasyon yapılan çocukları retrospektif olarak değerlendirdi (13). Bu çalışmada hem akut hem de kronik KKGH riski düşük olarak bulunmuştur. Fakat gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta, riskin düşük olarak bildirildiği grubun hepsi HLA uygun yakın akrabalarından transplantasyon yapılan çocuklardır. Bu nedenle bu bulguların yetişkin hastalara ya da akraba dışı HLA'sı tam uygun olmayan vericilerden kan alan çocuklara uyarlanması doğru değildir (12).

Kordon kanı hayvan deneylerinde daha yüksek greft ve repopulasyon oranına sahiptir (12). Greft sonrası sitokin verilmesini gerektirmemektedir. Yine kemik iliği vericileri genelde beyaz ırktan olduğundan etnik olarak azınlıkta olan kişilerde uygun verici bulunabilmesi açısından kordon kanı bir avantaj yaratmaktadır (6,12). Ayrıca kemik iliği transplantasyonlarından farklı

olarak, vericilere cerrahi gerektirmemesi bir başka tercih sebebi olabilir.

Tüm bu avantajların yanında önemli bir sınırlayıcı özellik, tek kordon kanının genelde yalnız küçük çocuklar ve düşük kilolu yetişkinler için yeterli olabilmesidir (14). *Greftin başarılı olabilmesi için en az 3×10^7 /kg çekirdekli hücre gereklidir (15). Ayrıca CD34+ hücre sayısının $0,3-0,4 \times 10^6$ /kg olması istenir (12). Bu özelliklere uymayan kordon kanları genellikle iptal edilir. Ortalama nötrofil ve özellikle trombosit greftinin oluşma zamanı kemik iliği transplantasyonlarına göre daha uzundur ve greftin kendisine bağlı ölüm, enfeksiyon gibi erken komplikasyonları artırır (6,11,12). Bir başka önemli dezavantaj verici ailelerin viral testlerinin (CMV, HIV gibi) tekrarlanmasının gerekmesidir. Kordon kanı bankaya alınan yenidoğanın sağlık durumu ile ilgili bilgiler mutlaka güncellenmeli, eğer bir kalıtsal ya da enfeksiyon hastalığı varsa kordon kanı bankasına mutlaka bildirilmelidir. Son olarak kordon kanı bankacılığı pahalı bir yatırımdır (16).*

Kordon Kanı Nasıl Elde Edilir ?

Daha öncede sözedildiği gibi kordon kanı transplantasyonun başarılı olabilmesi için en önemli faktörler toplanan kanın içerdiği çekirdekli hücre sayısı ve bununla bağlantılı olarak kan volümüdür. Bu nedenle kordon kanının toplanmasından, bankalanma aşamasına kadar gerçekleştirilen işlemler transplantasyonun başarısında çok önemlidir. Bankalama aşamasına kadar olan basamaklar sırasıyla:

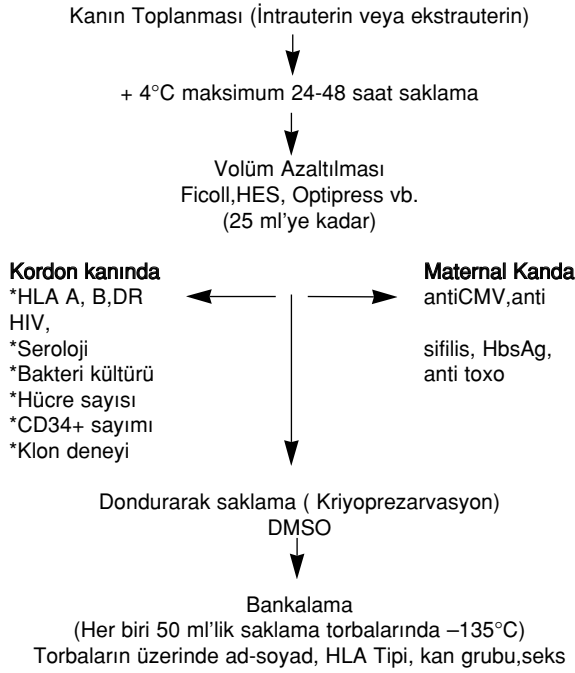
- 1- Ailenin bilgilendirilmesi ve yazılı onay formunun alınması
- 2- Kanın toplanması
- 3- İşlenmesi
- 4- Volüm azaltılması
- 5- Dondurarak saklama (kriyoprezervasyon)
- 6- Bankalama'dır.

Bu basamakların ayrıntıları Şekil 1'de gösterilmektedir.

Ailenin Bilgilendirilmesi

Ve Yazılı Onay Formu

Kordon kanı her ne kadar normalde atılacak bir materyal gibi görünse de, mutlaka aileye işlemin amacı ve basamakları ile ilgili yeterli bilgi verilmeli ve yazılı onay formu alınmalıdır (17). Günümüzde kordon kanı otolog (hastanın kendi kullanımına açık, başka bir alıcıya verilmeye-



Şekil 1. Kordon kanının hazırlanması (kaynak 3,12).

cek şekilde) ya da genel kullanıma açık (hastanın ileride kendi ihtiyaç duyduğunda talep edemesini gerektiren, bağış şeklinde) olarak saklanabilmektedir. Genellikle uluslararası ya da ulusal düzeyde kordon bankaları vericilerden bir ücret talep etmeksizin halka açık olarak kordon kanını saklamaktadırlar. Ototolog kordon kanı saklanması ise özel ticari şirketler aracılığıyla yürütülmektedir. Bir kişinin ileride gelişebilecek herhangi bir hematolojik malignite ya da malign olmayan kan hastalığı nedeniyle kordon kanına ihtiyaç duyma olasılığı 1/20.000 civarındadır (2). Ayrıca akut lenfoblastik lenfoma gibi bazı hematolojik malignitelerin in utero dönemde başladığı ve otolog transfüzyonun yararlarının açık olmadığı ileri sürülmektedir (18). Her ne kadar kordon kanının pek çok hematolojik hastalık, metabolik hastalık, kalıtsal immün sistem hastalıkları, meme kanseri, preterm yenidoğanlarda anemi ve yetişkinlerde viral hepatit tedavisi gibi pek çok değişik konuda kullanılması mümkün olsa da, bunların bazıları henüz araştırma evresindedir (19-22). Ailelere kordon kanı toplanması öncesinde bilgi verilirken mutlaka objektif olunmalı, gerçek oranlardan bahsedilmeli, henüz araştırma evresindeki tedavi şekilleri abartılmadan anlatılmalıdır.

Ailenin bilgilendirilmesi ve yazılı onam formunun alınması mutlaka doğum ağrıları başlamadan tercihen 3. trimesterde, bu konuda yeterli bilgiye sahip ve tecrübeli bir kişi tarafından yapılmalıdır. Hastaya işlem basamakları hakkında bilgi verilmeli, annenin seksüel hikayesinin sorulacağı (partner sayısı, geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar vb.) söylenmeli, viral testlerden, özel banka imkanından, verilen kanın bu konudaki araştırmalarda da kullanılabileceğinden, eğer halka açık olan bir bankaya bağlaşırsa ileride kendi kullanımı için bir talepte bulunamayacağından ve gönüllülüğünün esas olduğundan bahsedilmelidir (17,23). Gebe kadınların kordon kanı toplanması ve sonraki işlem basamakları ile ilgili bilgileri ve tavırları konusunda yapılan bir çalışmada, %70'inin bu konuda çok az bilgi sahibi olduğu, %68'inin bu konuyla ilgili bilgileri doktorundan almak istediği, %86'sının kanı bir genel kullanıma açık bir bankada saklamak isterken %14'ünün özel bankayı tercih ettiği, %67'sinin verilen kanın araştırmalarda kullanılmasına sıcak baktığı gösterilmiştir (24). Yine aynı çalışmada, yaşı büyük olanların, beyaz ırkın, daha önce kan verenlerin ve eğitim seviyesi ileri olanların kordon kanı bankacılığını desteklediği tespit edilmiştir. Halka açık bankayı tercih nedenleri diğer insanların kullanabilmesi, özel bankaların pahalı olması, çocuğun ihtiyaç duyma olasılığının düşük olması ve özel bankalara güven azlığı olarak belirtilirken, özel banka tercih nedenleri ise çocuk için iyi bir yatırım olacağı düşüncesi, kanı çocuk için saklamazsa suçluluk duyacağı endişesi, kendi kordon kanının daha güvenli olduğunun düşünülmesi, transplantasyon dışı nedenlerle (araştırma vb.) kullanılmasının istenmemesi ve özel banka ücretlerinin kabul edilebilir olmasıdır.

Kordon Kanının Toplanması

Kordon kanının doğru bir şekilde toplanması kaliteli materyal elde edebilmek için ilk basamaktır. Bankalar arasında ve aynı bankaya bağlı değişik birimler arasında farklılık gösterir. Temel olarak kullanılan 2 yöntem vardır:

1- **İntrauterin yöntem:** Doğum odasında henüz plasenta ayrılmadan bu konuda deneyimli ebe-hemşire ya da kadın doğum hekimi tarafından yapılır. Göbek kordonu kesilip, bebek ayrıldıktan sonra önce betadin sonra %70 alkol ile temizlenir. Maternal taraftan umbilikal vene girilerek, kan bankası tarafından sağlanan, için-

de 25-35 ml CPD (sitrat fosfat solüsyonu) bulunan, steril, 350 ml'lik kan torbasında toplanır. Kanın bankalanacağı yere gitmeden önce + 4°C'de 24-48 saat bekletilebilir (25).

2- Ekstrauterin yöntem: Placenta doğurtulur. Hemen kanın toplanacağı steril alana alınır. Burada kan bankası personeli plasentayı umbilikal kordonun aşağı sarkmasını sağlayacak deliği olan özel bir kaba alır ve kordon aynı şekilde betadin ve %70 alkolle temizlendikten sonra tüm işlemler intrauterin yöntemde olduğu şekilde yapılır (25).

Intrauterin toplama yöntemini daha üstün bulan araştırmacılar olduğu gibi (25, 26), iki yöntem arasında fark olmadığını söyleyenlerde vardır (27). Intrauterin yöntemi savunanlar elde edilen volüm, total hücre sayısı ve CFU sayısını ekstrauterin yöntemden daha fazla bulmuşlar, ayrıca plasentanın ayrılmasından sonra placenta arkasında oluşan pıhtının ve geçen sürenin kan volümü ve elde edilen hücre sayısının azalmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (25,26). Bunun yanın da ekstrauterin yöntemi savunanlar ise total hücre sayısı ve kan volümünün intrauterin yönteme göre daha iyi olduğunu, ayrıca bakteriyel kontaminasyon riskinin intrauterin yöntemde daha fazla olduğunu söylemektedirler (28). Aynı plasentadan placenta çıkmadan ve çıktıktan sonra yapılan bir çalışmada ise intrauterin olarak alınan kanda total çekirdekli hücre sayısı ve CFU miktarını daha yüksek bulmuşlar ve bu sonuçları intrauterin yöntemin daha iyi olduğu yönünde yorumlamışlardır (29). Doğum şeklinin sezeryan ya da normal doğum olmasının ise toplanan kan volümü üzerine etkisi yoktur (26,29). Sonuç olarak hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla beraber kanı toplayan elemanın tecrübesi de gözardı edilmemelidir. Özellikle hemen yakında bir kordon kanı bankası yoksa, toplama işlemini kan bankası elemanı yerine kadın doğum hekimi ya da ebe hemşire gerçekleştirecektir ve bu personelin konuyla ilgili olarak mutlaka eğitim alması gerektiği savunulmaktadır (4,16,25,26).

Kan toplama işlemi sırasında ailenin isteği ve yazılı onay formu olsa da, gebelik haftası 35'in altında ise, annede ateş, yenidoğanda kalıtsal hastalık şüphesi varsa, anne ve babanın yaşam şekli ya da serolojisi viral hastalık riskleri açısından pozitif ise ve doğan fetusta malformasyon

Tablo 1. Toplanan kordon kanı volümü ve hücre sayısına etki eden faktörler (kaynak 12,26,30)

Obstetrik Faktör	Etkisi
Gebeliğin haftası	Total hücre ve CD34+ hücreler artar
Bebeğin büyüklüğü	Total hücre ve CD34+ hücreler, CFU artar
Kordon bağlanma zamanı	Volüm, total hücre sayısı
Travay süresinin uzaması	Total hücre, granülosit, hematopoetik progenitör, CD34+ hücre sayısı
Parite	Total hücre sayısı

tespit edilirse toplama işlemi iptal edilmelidir (3).

Toplanan kanın miktarının obstetrik faktörlerden de etkilendiği gösterilmiştir (Tablo 1) (12,26,30). Bunların içinde en önemlisi kordonun klemplenme zamanıdır. Kordonun en geç 20 saniye içinde klemplenmesi durumunda elde edilen kan volümü ve total hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (3,12,26,30). Fakat yalnızca kordon kanı toplanması amacıyla kordonun hemen klempe edilmesi etik açıdan önerilmemekte, zamanlama kadın doğum uzmanına bırakılmaktadır. Her ne kadar göbek kordonunun erken klemplenmesinin fetusta anemiye yol açabileceği iddia edilse de (18); şu ana kadar kordon kanı toplanan 2000'den fazla fetusta bildirilmiş herhangi bir komplikasyon yoktur ve işlem yenidoğan açısından güvenli kabul edilmektedir.

İşlenmesi, Volüm Azaltılması,

Dondurarak Saklama ve Bankalama:

İlk zamanlar kordon kanı toplandıktan ve viral testler yapıldıktan hemen sonra dondurularak bankalanmasına rağmen, sonraki dönemlerde özellikle kanın bankada daha az yer kaplamasını sağlamak için volüm azaltıcı işlemler yapılmaya başlanmıştır (31-34). Kan bankasına işlenmek üzere gelen kan ilk aşamada volümü ve total hücre sayısı açısından değerlendirilir. Kan volümü 40-60 ml'nin altında olan kanlar kabul edilmez ve atılır (3,25,28,33). Bu atılma oranı kan bankalarına göre %34- 52.6 arasında değişir (3,28). Bu yüksek oran kan toplama basamağının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bazı merkezler volümü düşük kanları atmayıp, klinik araştırmalar için saklamaktadırlar (28). Volümün yanında çekirdekli hücre sayısı da önemlidir. Minimum 5×10^8 total çekirdekli hücre olması gerekir. En çok kan atılmasına neden olan

Tablo 2. Kanın kullanılmama nedenleri (kaynak 32)

Düşük volüm (40-60 ml altı)
Düşük hücre sayısı
Vericiye ait problemler <ul style="list-style-type: none"> -Onayını geri çekmesi -Tıbbi öykü (Malforme fetus, kalıtsal hastalık vb.) -İlaç kullanımı -Piercing -İletişim sorunu
Örnekte pıhtı olması
Kontrollü hızla dondurma başarısızlığı
Enfeksiyon <ul style="list-style-type: none"> -Bakteriyel -Maternal (+) viral enfeksiyon -Malarya ak. (+) -Bebeğin enfeksiyon yönünde (+) tıbbi öyküsü
Vericinin izleminin yapılamaması

faktörler Tablo 2’de gösterilmiştir (32). Volümü azaltmak için kordon kanı Percoll ya da Ficoll solüsyonu ile dansite farkı separasyonu, %3 jela-tin sedimentasyon ya da hidroksietil (HES) se-dimentasyon yöntemlerinden biriyle işlenir (3,12,25, 26,31). Son yıllarda hepsi kan torbası açılarak yapılan, bu nedenle bakteriyel kontami-nasyon riski fazla olan bu yöntemlere alternatif olarak, 3 torba kapalı sistem volüm azaltma yön-temi geliştirilmiştir (Optipress) (33). Kordon kan volümü bu şekilde kırmızı hücre ve fibrin kısım-ları atılarak 25 ml’ye kadar düşürülebilir. Daha sonra kordon kanı dondurulmadan önce, total hücre ve CD34+ hücre sayımı, canlılık, HLA tip-lemesi, serolojik testler ve bakteri kültürü (aerob ve anaerob) için örnek alınır. Kordon kanı ile gelen anne kanında serolojik tarama yapılır (Hbs Ag, anti HIV 1,2, Anti HCV, anti HTLV I ve II, Anti CMV Ig M ve Ig G, antitoksoplazma Ig M ve Ig G, TPHA). Bu serolojik testlerin doğumdan sonra 6. ayda enfeksiyon antikor pozitifleşme penceresi dikkate alındığında tekrarlanması öne-rilir (3). HLA tiplendirmesi HLA sınıf A, B ve DR için serolojik yöntemlerle ve son yıllarda PCR kullanılarak yapılmaktadır (35). Tüm bu işlemler-in ardından, DMSO solüsyonu ile işlem den ge-çirilerek kontrollü hızla dondurulan kan – 135°C’de sıvı azot içinde saklanır.

Kordon Kanının Ekspansiyonu ve Birden Fazla Kordon Kanı Nakli

Daha önce de değinildiği gibi kordon kan nakli ile ilgili olarak en büyük sorunlardan biri HKH sayısının genellikle yalnız çocuklar ve kü-

çük yetişkinler için yeterli olmasıdır (14). Soru-nun çözümü için, az sayıdaki hücre sayısını ex vivo koşullarda genişletmek ya da birden fazla vericiden alınan kanın tek alıcıya kullanılması şeklinde çalışmalar vardır (3,12,34). HKH sayı-sını arttırmanın yanında, trombosit greftinin oluş-ma süresi, kordon kan nakillerinde kemik iliğine göre uzun olduğundan, kültürde özellikle mega-karyositlerin de artması istenir (3). Bu amaçla genellikle alınan kordon kanının %20’si kültürde genişletilir ve geri kalan %80’le karıştırılarak has-taya nakledilir. Ex vivo ekspansiyon için değişik kültür vasatlarına SCF, Flt-3 ligand, IL-3, mega-karyosit büyüme ve gelişme faktörü gibi büyü-me faktörleri eklenir (3,34). NOD/SCID farelerde yapılan deneysel çalışmalar da kültürde genişle-tilen kordon kanı HKH grefti tutmuş ve hücre sayısı artmış olmasına rağmen in vivo proliferas-yon ve diferansiyon yeterli olmamıştır (12). Yine dondurularak saklanan hücrelerin de ekspansi-yonunun mümkün olduğu gösterilmiştir (34). İn-sanlarda kültürde genişletilen hücreler kullanıla-rak yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin greft ba-şarısızlık oranlarını düşürdüğü saptanmıştır (12). Bu konuda kesin bir sonuca varmak için in vivo insan çalışmalarının sonuçlarını görmek gerekli-dir.

Kordon Kanı Transplantasyonlarının Klinik Sonuçları

Kordon kanı kullanılarak yapılan ilk allojenik HKH nakli sonrasında bu konudaki çalışmalar giderek artmış ve ilk önceleri sadece akrabalar-dan alınan HLA’sı uygun kanlar kullanılırken, gi-derek akraba olmayan kişilerden alınan HLA’sı tam uygun olmayan kanlar da kullanılmaya baş-lanmıştır (11). Kordon kan nakli için alıcı grubun %80’ini hala çocuk hastalar oluştursa da yetişkin-lerle ilgili veriler gün geçtikçe artmakta ve kemik iliği nakline bir alternatif oluşturma potansiyeli artmaktadır (36-38). İlk grefti başarısız olmuş he-matolojik malignitelerde, kordon kanı ile yapılan 2. transplantasyonlarda 3. yılda yaşam oranı %25 olarak bildirilmiştir ve kemik iliği ile yapılan 2. transplantasyonların yaşam oranları ile karşılaştı-rılabilir düzeydedir (39).

Ülkemizdeki ilk kordon kan nakli ise 1995 yı-lında talasemi majör hastası bir çocuğa yapılmış-tır (40). Her ne kadar otolog kordon kan banka-cılığı çok önerilmese de, talasemi hastası çocuğu olan, talasemi majör fetus taşıyan ya da anne ya da babadan birinde taşıyıcılık tespit edilen aile-

lerde olası talasemili bebek için kan saklanması önerilmektedir (41).

Greftin başarılı olmasında en önemli faktörler hastanın yaşı, hücre sayısı, hastalığın evresidir (3,11-13, 42). 2 yaşın altındaki hastalarda ve nakledilen hücre sayısı 2×10^6 'nın üzerindeyse greftin başarısı artar. HLA uygunluğunun önemi ise tartışmalıdır ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (3,11). Greft başarısızlığının en önemli nedeni ise lökosit ve özellikle trombosit greftinin oluşma süresinin uzamasıdır (3).

Kordon kanı dondurularak 7-15 sene arasında saklanabilmektedir ve çözülükten sonra HKH transplantasyonlarında kullanılabildiği gösterilmiştir (3,11,12).

Sonuç olarak her ne kadar klinik sonuçlar giderek iyileşse ve özellikle KKGH riski düşük olduğundan tercih edilse de hala kemik iliği nakline üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Yine de pekçok hastanın uygun kemik iliği beklerken yaşamını yitirdiği düşünülürse, uygun kordon kan naklinin ve bu konudaki gelişmelerin ne denli önemli olduğu ortaya çıkar.

Kordon Kan Bankası Maliyeti Nedir?

Halka açık kordon kan bankacılığı bazı ülkelerde devletçe desteklenirken, İngiltere gibi bazıları ise özel hayır kurumları ve enstitülerce yürütülmektedir. Otolog kan bankacılığı ise özel şirketlerce yürütülmektedir. Kordon kanı bankacılığı, normal kan bankasından bazı farklı özelliklere sahiptir (Tablo 3) (4). Bir kordon kanı ünitesinin elde edilmesi için, tüketim malzemeleri, çalışan kişiler ve ekipman göz önüne alındığında birkaç farklı merkezin birarada çalıştığı bankalarda 285 £, tek bir merkeze hizmet veriyorsa 500 £ harcama gereklidir (32). Avrupa'da

325 milyon insan yaşadığı düşünülürse, yıllık transplantasyon sayısı 15.000 civarında olacaktır. Bunların 10.000'i otolog, 4.000'i ise akrabalarından kemik iliği transplantasyonu yapılacaktır. Geriye kalan 1000 uygun kemik iliği bulamayan kişi içinse kordon kanı HKH transplantasyonu gerekecektir. Bu 1000 kişi için kaç kordon kanı bankasının kurulması gerektiği iyi hesaplanmalıdır (3). Az miktarda kordon kanı potansiyeli olan çok sayıda küçük bankalar yerine, iyi organize edilmiş pekçok obstetrik merkezle çalışan büyük sayıda potansiyele sahip tek bir banka kurmak maliyet açısından çok daha mantıklıdır. İtalya'da yapılan bir çalışmada her biri 1500 kordon kanı içeren 7 banka kurmanın maliyeti 15.000 \$ iken, 10.000 kordon kanı içeren tek bir bankanın maliyeti 11.500 \$ olarak belirlenmiştir (16). Bir kordon kanı bankası kurmak için gereken aletler ve fiyatları Tablo 4'de verilmiştir (16). İtalya'daki GRACE kordon kanı bankası organizasyonu ISO 9001 kalite belgesi ile çalışmakta ve bu konuda standardizasyona gidilmesi gerektiğini savunmaktadır (3). Gereken özel aletlerin yanında kordon kanı bankaları için kanın toplanmasını üstlenecek elemanlar da mutlaka eğitilmiş olmalıdır. Bu konuda doğum ünitelerinde çalışan obstetrisyen ve ebe-hemşirelerin eğitilerek kullanılması, kan bankasının kendi elemanlarının her toplama işlemi için sahaya gönderilmesinden çok daha az masraflı görülmektedir (28,32).

Otolog kan bankacılığını yürüten özel şirketler ise halka açık kan bankalarının tersine saklama işlemi için hastalardan belli bir ücret almaktadır ve bu ücret ilk yıl için 2000 \$, bunu izleyen yıllarda da 100\$ civarında olmaktadır.

Tablo 3. Normal kan bankacılığı ile kordon kan bankacılığı arasındaki farklar (kaynak 4)

Özellik	Kan Bankası	Kordon Kan Bankası
Verici	Yetişkin	Yenidoğan (anne)
Verme sıklığı	Çoğul	Tek
Görevli personel	Hemşire, teknisyen	Obstetrisyen, hemşire, teknisyen
Ortalama toplanan volüm	300-450 ml	50-150 ml
Kullanılan kısım	Plazma, eritrosit, beyazküre, trombosit	HKH
Verilen kanın kullanılan kısmı	>%90	<%5
Saklama sıcaklığı	-80°C - 20-24°C	-135°C
Saklama zamanı	Kısa-orta	Uzun
Saklama şartları	Çoğunlukla sıvı	Dondurulmuş
Ürün dökümü	Çoğunlukla bölgesel	Çoğunlukla diğerleriyle ağ
Ürün Kullanımı	Çoğunlukla lokal ve ulusal	Ulusal ve uluslararası
HLA tiplene ihtiyacı	Nadir	Daima
Ürün/ fiyat	50-500 \$	15.000\$

Tablo 4. Bir kordon kanı bankası için gereken malzemeler ve demirbaşlar (kaynak 16)

Alet	Fiyat (ABD \$)
1 sıvı nitrojen tank	17,647
1 kontrollü hızla dondurma aleti	17,647
1 tüp mühürleme aleti	17,647
1 mikroskop	1,176
1 bilgisayar	1,941
1 yazıcı	1,176
İlk yıl satın alınan diğer aletler (santrifüj, inkübatör, steril akım vb.)	141,176
Toplama torbaları	21,76
Dondurma torbaları	23,52
Transfer torbaları	5,29
Gerekli materyalin 1 yıllık fiyatı (1-3.yıllar)	82,518
Gerekli materyalin 1 yıllık fiyatı (4-10.yıllarda)	6,918

Dikkat Gerektiren Etik Kurallar:

Tıptaki tüm yeni ileri teknoloji uygulamaları gibi, kordon kanı bankacılığı da hem bir çıkar açmış, hem de bazı etik sorunları beraberinde getirmiştir. Bunlardan biri ailedeki HKH transplantasyonuna ihtiyaç duyan, malign ya da malign olmayan bir hematolojik hastalığa sahip çocuk için ailenin başka bir çocuk yapma kararı almasıdır. Genellikle burada izlenen birinci yol çocuğun doğumunun beklenmesi, doğum sonrasında ise HLA doku tiplerinin alıcı kardeşle karşılaştırılmasıdır. Mendel kanunlarına göre yenidoğanın HLA doku tipinin kardeşiyle uygunluk gösterme olasılığı %30 civarındadır (3). Burda akla gelen ilk sorun yenidoğan bebeğin doku tipinin tutmaması halinde ailenin alacağı tavidir. İzlenecek ikinci yol ise IVF yöntemleri ile birden fazla embriyo elde etmek, preimplantasyon genetik yöntemlerle embriyonun HLA tipinin alıcı ile karşılaştırılması ve HLA uygun embriyonun uterusu yerleştirilmesidir. Burda doku tipi uymayan embriyoların diğer yönlerden sağlıklı olmalarına karşın, sadece bu nedenle yokedilmelerine başta Katolik Kilise'si olmak üzere pekçok kurum şiddetle karşı çıkmaktadır (43). Bir diğer önemli nokta, kordon kanı bankacılığını kimin yapacağıdır. Bir çocuğun ileriki yaşamında transplantasyona ihtiyaç duyma olasılığı çok düşük olduğundan, bu konuda özel bankacılıktan çok halka açık genel kordon kanı bankalarının özendirilmesi önerilmektedir (2). Yine özel kordon kanı bankalarında kanın saklanması, ancak saklama ücretini karşılayabilen aileler için mümkün olmaktadır ve bunun "yapabilenler" ve "yapamayanlar" şeklinde aileleri ayırması ve psikolojik baskı altına alması son derece sakıncalıdır

(2). Daha önce de değinildiği gibi kordon kanı bankacılığı hakkında gebeliğin son döneminde aileye mutlaka bilgi verilmeli, özel bankacılıktan bahsedilmeli, kordon kanının günümüzdeki ve gelecekteki (muhtemel) kullanımı alanları konusunda tam olarak bilgilendirilmeli, ayrıca kanın toplanmasından bankalanmasına kadar olan aşamalar tek tek anlatılmalıdır. Kordon kanını bağışlamaya karar veren hastaya mutlaka yapılacak serolojik testler, bebeğin ileride oluşabilecek hastalıkları nedeniyle kendilerinin zaman zaman aranabilecekleri söylenmelidir. Günümüz koşullarında babanın öyküsünün alınması çok gerekli görülmemektedir. Daha fazla kordon kanı alabilmek amacıyla, kan toplama işlemi sırasında göbeğin bağlanma zamanı değiştirilmemelidir ve bu doğumu yaptıran kişinin sorumluluğundadır. Doğacak bebeğin HLA tipinin belirlenmesi için invaziv bir işlem gerektirdiğinden prenatal tanı önerilmemektedir (12).

SONUÇ

Gün geçtikçe ailelerden kadın doğum hekimlerine kordon kanının saklanması konusunda daha soru ve talep gelmektedir. Kordon kanı transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu için uygun verici bulunması halinde hematolojik malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Özellikle uygun kemik iliği bulmanın zor olduğu etnik azınlıklarda daha çok kordon kanı bağıışı özendirilmelidir. Metabolik hastalıklar, immün sistem hastalıkları, bazı solid tümörler gibi daha pekçok değişik grup hastalıkta başarı ile kullanılabilecekleri ile ilgili yayınlar gün geçtikçe artsa da bu konuda kesin yargıya varmak için çalışmaların artmasını beklemek gereklidir. En büyük avantajı akut ve kronik KKGH insidansın düşük olması, dezavantajı ise kan volümünün ve hücre sayısının azlığıdır. Şu ana kadar edinilen tecrübelerin çoğu çocuklarda olsa da yetişkinlerde de başarı ile kullanılabilmektedir. Yaklaşık 7-15 sene arasında saklanabilmektedir. Kordon kanının saklanması özel koşullar gerektirir ve pahalıdır. Bu nedenle ülkemizde de ne kadar bankanın gerekli olduğu konusunda bir plana ve standartlara ihtiyaç vardır.

Ancak, en önemli nokta, ticari açıdan pazarlanan bu olayda, ailelere yanlış olarak, saklanacak olan bu kanın ileride doğan çocuğa ve aile bireylerine, her türlü ciddi hastalıkta (kanser, kalp, şeker v.b.) işe yarayacağı sanısı verilmesi-

dir. Bu hem bilimsel hem de etik açıdan tamamen yanlıştır. Hiç kimse saklanacak olan bu kanın, ileride doğan çocuğun hayatını kurtaracağı sanısına kapılmamalıdır. Bilimsel gelişmelerin ortaya koymakta olduğu veriler çarpıtılarak toplum yanıltılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Eng J Med* 1989;321:1174-8
2. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation. *Lancet* 2003; 361: 250-2
3. Sirchia G, Rebulli P. Placental/umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 1999;84:738-47
4. Rebulli P. Cord blood banking 2002;112,010 of 7,914,773 chances. *Transfusion* 2002;42:1246-8. <http://www.bmdw.org/>
6. Rogers I, Casper RF. Stem cells: you can't tell a cell by its cover. *Human Reprod Update* 2003;9:25-33
7. Garban F, Ericson M, Roucard C. Detection of empty HLA class II molecules on cord blood cells. *Blood* 1996;87: 3970-6
8. Gardiner CM, O'Meara A, Reen DJ. Differential cytotoxicity of cord blood and bone marrow derived natural killer cells. *Blood* 1998;91:207-13
9. Min Lee S, Suen Y, Chang L. Decreased interleukin 12 from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon g, natural killer, and lymphokine activated killer activity by IL-12 in cord blood mononuclear cells. *Blood* 1996;88:945-54
10. Hows JM, Bradley BA, Marsh JC. Growth of human umbilical cord blood in long term haemopoietic cultures. *Lancet* 1992;340:73-6
11. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28: 1197-205
12. Hows JM. Status of umbilical cord blood transplantation in the year 2001. *J Clin Pathol* 2001;54:428-34
13. Rocha V, Wagner JEJ, Sobocinski KA. 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;342:1846-54
14. Rogers I, Sutherland DR, Holt D, Macpate F, Lains A, Hollowell S et al. Human umbilical cord blood banking: impact of blood volume, cell separation and cryopreservation on leukocytes and CD34+ cell recovery. *Cytherapy* 2001;3: 269-76
15. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R. Successful transplantation of HLA -matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors : analyses of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802
16. Sirchia G, Rebulli S, Tibaldi S, Lecchi L. Cost of umbilical cord blood units released for transplantation. *Transfusion* 1999;39:645-50
17. Sugarman J, Kurtzberg J, Box TL, Horner RD. Optimization of informed consent for umbilical cord blood banking. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1642-6
18. American Academy of Pediatrics. Work Group on Cord Blood Banking. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review (RE9860). <http://www.aap.org/policy>
19. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H, Gluckman E et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639-46
20. Eichler H, Schaible T, Richter E, Zieger W, Voller K, Leveringhaus A, Goldmann SF. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000;40:1111-7
21. Lovgren TR, Tarantolo SR, Evans C, Kuszynski CA, Joshi SS. Enhanced in vitro and in vivo cytotoxicity of umbilical cord blood cells against human breast cancer following activation with IL-15 and colony stimulating factors. *In vivo* 2002; 16:541-50
22. Tang XP, Yang X, Tan H, Ding YL, Zhang M, Wang WL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of umbilical cord blood transplantation on severe viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1999-2003
23. Armitage S, Warwick R, Fehily D, Navarrete C, Contreiras M. Cord blood banking in London: the first 1000 collections. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:139-45
24. Fernandez CV, Gordon K, Van den Hof M, Taweel S, Baylis F. Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells. *CMAJ* 2003;168:695-8
25. Selves P, Mirabet V, Larrea L, Moraga R, Planelles D, Saucedo E, Uberos FC et al. Comparison between two cord blood collection strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 439-42
26. Selves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L et al. Cord blood stem cells. Comparison between two strategies for umbilical blood collection. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:269-73
27. Sparrow RL, Cauchi JA, Ramadi LT, Waugh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. *Transfusion* 2002;42:210-5
28. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley RN et al. In utero or ex utero cord blood collection : which is better? *Transfusion* 2002;42:1261-7
29. Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AL, Tsoi WC. Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, haematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulation and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:133-8
30. Donaldson C, Armitage WJ, Laundry V. Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation. *Br J Haematol* 1999;106:128-32
31. Rubinstein D, Dabrila L, Rosenfield RE. Processing and cryopreservation of placental/ umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22
32. Donaldson C, Buchanan R, Webster J, Laundry V, Horsley H, Barron C et al. Development of a district cord

- blood bank: a model for cord blood banking in the National Health Service. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:899-905
33. Armitage S, Fehily D, Dickinson A, Chapman C, Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: volume reduction of cord blood units using a semi-automated closed system. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:505-9
 34. Lazzari L, Lucchi S, Montemurro T, Porretti L, Lopa R, Rebutta P et al. Evaluation of the effect of cryopreservation on ex vivo expansion of hematopoietic progenitors from cord blood. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:693-8
 35. Laurenti L, Perrone MP, Bafti MS, Ferrai F, Screnci M, Pasqua I et al. HLA typing strategies in a cord blood bank. *Haematologica* 2002;87:851-4
 36. Ooi J, Iseki T, Ito K, Mori Y, Sato H, Takahashi T, et al. Successful unrelated cord blood transplantation for relapse after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:653-5
 37. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;21
 38. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344:1815-22
 39. Isoyama K, Ohnuma K, Ikuta K, Toyoda Y, Nakajima F, Yamada K, et al. Unrelated cord blood transplantation for second hemopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics International* 2003;45:268-74
 40. Beksaç M, Beksaç S, Akan H, Ünal E, İlhan O, Arslan Ö, Koç H, Özcan M, Yalçın S, Gürgey A, Altay Ç. Beta-Talassemi majör tedavisinde omblikal kord kanı kök hücre transplantasyonu olgusu. Abst. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi, 11-14 Nisan 1996, İstanbul
 41. Reed W, Walters M, Lubin BH. Collection of sibling donor cord blood for children with thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:602-4
 42. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, Takahashi TA, Kai S, Kato S et al. The japanese cord blood bank network experience with cord cord blood transplatation from unrelated donors for haematological malignancies: an evaluation of graft –versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol* 2003;120: 516-22
 43. Adams KE. Ethical considerations of applications of pre-implantation genetic diagnosis in the United States. *Med Law* 2003; 22:489-94