

# Ulusal Gönüllü Kök Hücre Verici Bankası (TÜRKÖK) Kurulması Akraba Dışı Hematopoietik Kök Hücre Nakli Etkinliğimizi Nasıl Etkiledi? Geriye Dönük Tek Merkez Değerlendirmesi

## How Did Influence Establishment of the National Donor Registry (TURKOK) Our Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity? A Retrospective Single Center Analysis

Mutlu ARAT<sup>1</sup> , Nurcan ÖZÇELİK<sup>1</sup> , Deniz GÖREN ŞAHİN<sup>2</sup> , Emine Tülay ÖZÇELİK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoietik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) erişkin hematolojik malignitelerde tedavi edici bir hücrenel yöntemdir. Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK), 2015 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kurulan yeni bir donör kayıt sistemidir. Aktif ve 600'den fazla AHKHN deneyimi olan bir transplant merkezi olarak hipotezimiz, lojistik açıdan daha hızlı erişim ve HLA uyumsuzluğunda kendi vatandaşlarımızın donör olabilmesi dolayısıyla TÜRKÖK'ün nakil kinetiği ve kayıt sistemi temelli sonuçlar üzerinde olumlu etkileri olduğu yönündedir.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya 2015-2019 yılları arasında HLA-uyumlu akraba dışı donör (MUD) kullanarak AHKHN uygulanan 127 yetişkin (18-65 yaş) hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. MUD kullanılan AHKHN faaliyetimiz 2012 yılında başlamıştır. MUD nakil gerçekleştirilen 127 AHKHN sırasıyla, Alman Kemik İliği Kayıt Sistem (DKMS) (n= 80), TÜRKÖK (n= 38) ve diğer ulusal kayıtlardan (DKMS olmayan) (n= 9) sağlandı.

**Bulgular:** Donörler sadece sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliği üzerinde önemli farklılıklar gösterirken, TÜRKÖK'te pozitiflik %90'dan fazla, diğer sistemlerde ise %55'ten az bulunmuştur. Eşleşme oranı, 9/10 ve 10/10 için DKMS, TÜRKÖK ve DKMS dışı gruplarında sırasıyla %60-40, %66.7-33.3 ve %55.3-44.7 idi ve neredeyse aynıydı. Merkezimizde 2015 yılında MUD AHKHN'nin sadece %20'si TÜRKÖK tarafından sağlanmış, 2018'de bu oranın %55'ten fazla olduğu görülmüştür. DKMS, TÜRKÖK ve DKMS dışı için donör araştırmasının başlamasından kök hücre infüzyonuna kadar geçen ortalama süre (SD1) sırasıyla 176, 92 ve 123 gün olarak hesaplanmıştır. İki yıllık genel sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p= 0.24).

**Sonuç:** TÜRKÖK, yerel bağışçı adayları ve kolaylaştırılmış lojistik sayesinde beklediği gibi daha hızlı hizmet vermektedir. HLA uyumsuzluğu üç grupta da hemen hemen aynı idi ve sağkalım analizlerine yansayan bir farklılık yoktu. Sonuç olarak, TÜRKÖK'ün uluslararası kayıtlara kıyasla alternatif donör AHKHN faaliyetimiz üzerinde daha hızlı ve benzer bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** TÜRKÖK; Allojenik kök hücre nakli; Akraba dışı donör

**Makale atfı:** Arat M, Özçelik N, Gören Şahin D, Özçelik ET. Ulusal gönüllü kök hücre verici bankası (TÜRKÖK) kurulması akraba dışı hematopoietik kök hücre nakli etkinliğimizi nasıl etkiledi? Geriye dönük tek merkez değerlendirme. LLM Dergi 2020;4(2):28-31.

### Yazışma Adresi

Prof. Dr. Mutlu ARAT

Şişli Florence Nightingale Hastanesi,  
Hematopoietik Kök Hücre Nakil Merkezi,  
İstanbul-Türkiye

Geliş: 14.06.2020 - Kabul: 16.06.2020

E-posta: mutluarat@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) is currently a curative cellular therapy approach in hematological malignancies of adults. TURKOK is a new donor registry, established by Turkish Ministry of Health in 2015. As a single active center, having performed more than 600 AH SCT, we analyzed the impact of TURKOK on our transplant kinetics and registry based outcome, hypothesizing faster kinetics for logistics and better survival using own citizens, who may have less disparity on HLA immunogenetics basis.

**Patients and Methods:** One hundred and twenty seven adult (18-65 years) patients who underwent AH SCT using matched unrelated donors (MUD) between 2015 and 2019 were included in this study. Our AH SCT activity using MUD started in 2012, among 127 AH SCT performed MUD were provided from German Bone Marrow Registry (DKMS) (n= 80), TURKOK (n= 38), from other national registries (non-DKMS) (n= 9).

**Results:** The donors differ significantly only on cytomegalovirus (CMV) seropositivity, in TURKOK more than 90%, whereas in others less than 55%. Matching rate (%) 9/10-10/10 was nearly the same for DKMS, TURKOK and non-DKMS, 60-40%, 66.7-33.3% and 55.3-44.7%, respectively. In 2015 only 20% of the MUD AH SCT were facilitated by TURKOK in our center whereas in 2018 more than 55%. Mean duration from start of the donor search to infusion of HSC for DKMS, TURKOK and non-DKMS was 176, 92 and 123 days, respectively. The overall survival analysis at two years showed no statistical difference (p= 0.24).

**Conclusion:** Turkish national donor registry, TURKOK is serving faster as expected due to native donor candidates and facilitated logistics. The CMV donor positivity is clearly different in TURKOK. The HLA disparity is nearly the same on all three groups and survival analysis did not any significance. We concluded that TURKOK is serving faster and with similar impact on our alternative donor AH SCT activity in comparison with international registries.

**Key Words:** National donor registry; Allogeneic stem cell transplantation; Unrelated donor

## GİRİŞ

Kanser insanoğlunun üzerinde son iki yüzyıldır en fazla araştırdığı konuların başında gelmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli 1950'ler sonrası başlattığı atağının 50. yılını doldurmuş, 1.000.000 işlem sayısı aşmıştır (1). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) hematoloji kanserleri ve özellikle akut lösemi ve dirençli lenfoma olgularında küratif etkinliğini kanıtlamış durumdadır (2). Tarihi gelişiminde tek yumurta ikizleri ile başlayan deneyim, takiben kardeş vericiler, HLA tanımlanması ile birlikte de HLA uyumlu akraba ve akraba dışı vericilerin kullanımı hız kazanmıştır (3). Yirmi birinci yüzyılda haplotip uyumlu nakillerin de devreye girmesi, güvenilirlik ve etkinliğini kanıtlanması, geçen yüzyılda var olan HLA engelini de ortadan kaldırmış, verici bulunabilme yüzdesi %90'lar üzerine taşınmıştır (4). Gönüllü verici bankaları hem ulusal hem de uluslararası ortamda tüm ülkelerin hematopoietik kök hücre verici ihtiyacını gidermek için kurulmuştur (5). Ulusal gönüllü hematopoietik kök hücre verici bankası TÜRKÖK 2015 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı himayesinde kurulmuş olup, güncel 600.000'i aşan verici sayısı ile hem ulusal hem de uluslararası hizmet vermektedir (6). TÜRKÖK kurulmasını takiben akraba dışı verici temini ağırlığı ülke içine kaymış ve verici sayısı artışı ile orantılı olarak, TÜRKÖK 1500'ün üzerinde nakil işlemi için verici sağlamıştır (6). Bu tek merkez analizinde, 2012'den beri akraba dışı AHKHN etkinliğimiz bünyesinde verici bankası kaynağı ile nakil kinetiği ve başarısını değerlendirmeyi hedefledik. Hipotezimiz TÜRKÖK kullanımı ile nakil kinetiklerinin hızlanacağı, başarının da benzer hatta HLA etnik köken ve uyumu dolaşısıyla daha da fazla olacağı şeklinde kuruldu.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma için Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 18022020/2020-04-03).

Çalışmaya 2015-2019 yılları arasında merkezimiz kapsamında AHKHN gerçekleştirilmiş 127 hematolojik kanser olgusu, sıralı olarak alındı. Hastaların yaş ortalaması 30.1 yıl (aralık: 18-65), kadın/erkek oranı 70/57 idi. Akut lösemiler 69 olgu, lenfomalar 17 olgu, miyelodisplastik sendromlar 15 olgu ile ana nakil endikasyonlarını oluşturuyordu. Tüm olgular nakil endikasyonu olarak yüksek veya çok yüksek risk taşıyordu. Tüm hastalara EFI akredite HLA doku tiplendirme merkezimizde tiplendirildikten sonra, önce kardeş taraması yapıldı, 9/10 ve 10/10 uygun verici bulunamayan olgularda akraba dışı tarama başlatıldı. TÜRKÖK dışı taramalar TRIS, TÜRKÖK taramaları ise 2015 sonrası T.C. Sağlık Bakanlığı aracılığıyla yürütüldü. Alman kemik iliği verici bankası (DKMS) aracılı 80, TÜRKÖK aracılı 38 ve kalan dokuz olguda diğer verici bankalarından gerçekleştirildi. Hastaların başvurusundan nakile kadar geçen süre ve sağkalm analizleri yapıldı.

## İstatistiksel Analiz

Analiz için SPSS 22 for MAC yazılımı kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak p< 0.05 kabul edildi. Sağkalm eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi, analizler için de log-rank test kullanıldı.

## BULGULAR

### Donör Özellikleri

Donör verileri merkezlere göre karşılaştırıldığında sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliği dışında cinsiyet, yaş

Tablo 1. Kayıt sistemleri bazında donör karakteristikleri

	DKMS (Alman verici bankası)	TÜRKÖK (Türk ulusal verici bankası)	Non-DKMS (DKMS dışı verici bankaları)
Sayı (n)	80	38	9
Ortalama yaş (aralık)	30.9 (19-60)	30 (19-46)	31.22 (19-44)
CMV seropozitifliği (pozitif/negatif)	43/37	34/4	3/6
Cinsiyet (kadın/erkek)	28/52	18/20	5/4
HLA uyum (9/10)-(10/10)	48-32	21-17	6-3

ve HLA uyumu açısından hiçbir anlamlı fark izlenmemiştir. Ülkemizde bölgesel CMV seropozitifliği %90'ın üzerinde seyrederken, yurt dışı vericilerden DKMS'de bu oranın %54 (43/80), DKMS dışı verici bankalarında ise %33 (3/9) olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

### Nakil Kinetikleri

DKMS, DKMS dışı ve TÜRKÖK vericileri ile yapılan AH-KHN'de başvurudan nakile kadar geçen ortalama süre sırasıyla 176 gün, 123 gün ve 92 gün olup, TÜRKÖK anlamlı olarak daha kısa sürede nakilin gerçekleşmesini sağlamıştır.

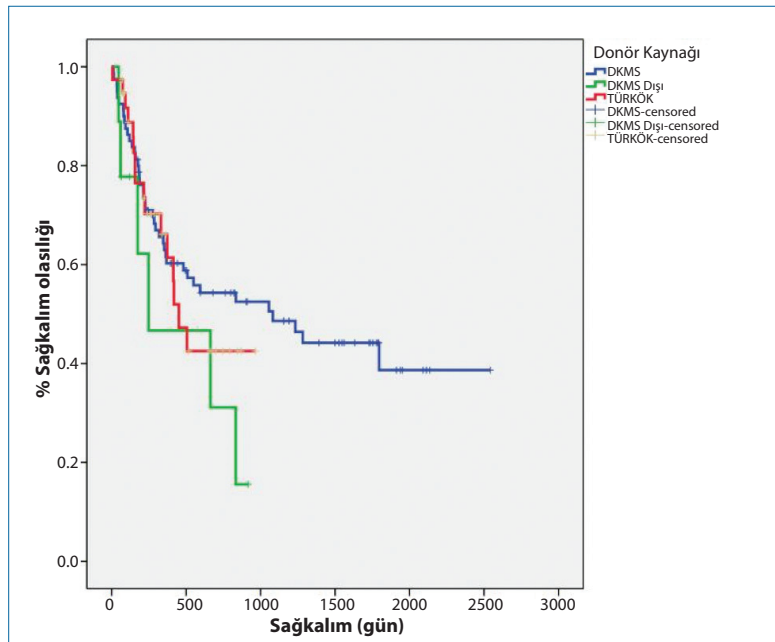
### Sağkalım

Tüm olgularda yapılan değerlendirmede iki yıllık genel sağkalım her üç grupta benzer kalmıştır (Şekil 1). DKMS, DKMS dışı ve TÜRKÖK vericileri ile yapılan AHKHN'de iki yıllık genel sağkalım sırasıyla 35/80 (%44), 3/9 (%33) ve 18/38 (%42)'dir.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Merkezimizde gerçekleştirdiğimiz geriye dönük bu analizde akraba dışı gönüllü verici bankaları ile AHKHN başarısı ve hızı ilişkisi araştırılmıştır. Hipotezimizde düşündüğümüz gibi transplant hızı anlamlı olarak artmış ve hastaya TÜRKÖK ile daha çabuk nakil yapılabilmektedir. Sağkalım açısından önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

TÜRKÖK 2015 yılında, diğer bankalara göre geç aktive olmasına rağmen, genç ve hızlı büyüyen bir banka olarak vericilerin hepsinin beş loküs ve dört rakam, NGS ile yüksek çözünürlükte tiplendirildiğinden, dolaylı olarak büyük avantaj sağlamıştır. Bu nakillerde yüksek rezolüsyon ile artan başarı Lee ve arkadaşları tarafından CIBMTR veri tabanı sonuçlarında da gösterilmiştir (7). Verici bankalarında kendi vatandaşları dışında diğer uluslardan da gönüllü vericilerin katılımı hatta özendirilmesi uzun yıllardan beri DKMS gündemindedir (8). Ulusal verici bankası artan verici sayısı havuzu ile birlikte verici bulunma yüzdesini de yıldan yıla



Şekil 1. Donör kayıt sistemlerine göre Kaplan-Meier eğrilerini gösteren grafik.

artırmakta olup güncel 9/10 ve 10/10 %55'lere ulaşmıştır. Kurulma hedefi üzerine geçmiş ve merkezimizde güncel kullanım oranı 2019 itibarıyla %60'a ulaşmıştır.

Çalışmamızda tek merkez ve ardışık sıralı analiz güçlü yanları oluştururken, hastaların komorbidite skorlarının verilmemesi, hastalık kontrollerinin analize katılmaması ve görece örnekleme sayısı azlığı zayıf yanlarını oluşturmaktadır. DKMS ile 2012'den beri çalışılırken, 2015'te TÜRKÖK'ün devreye girmesi henüz her örnekleme, DKMS ve TÜRKÖK hasta takip süresi farklılığını ortaya koymaktadır. Bu durum sağkalım analizinde bir dengesizlik oluşturmaktadır (Şekil 1).

Sonuç olarak TÜRKÖK hızlı ve güvenilir olarak AH-KHN'de akraba dışı verici sunumu yapabilmektedir. Verilerimiz ile de bu durum uyuşmaktadır. Kendi verilerimizin takibinin olgunlaşması ve diğer transplant başarısını etkileyen unsurların da katılarak yapılacak geniş kapsamlı çok merkezli bir değerlendirmeye ihtiyacı vardır.

TÜRKÖK 2015 yılı sonrası ülkemizde AHHN akraba dışı etkinliğine olumlu katkıda bulunmuştur. Geriye dönük analizimizde sağkalım ve başarının benzer, vericiye ulaşım ve transplant gerçekleştirmenin daha hızlı olduğu ortaya konulmuştur.

#### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 18022020/2020-04-03).

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MA; Verilerin Toplanması: NÖ; Makalenin Yazımı: MA, DGŞ; Onaylama: ETÖ, DGŞ.

#### KAYNAKLAR

1. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:778-85.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010;303:1617-24.
3. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:832-43.
4. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, Bashey A, Zhang X, Romee R, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:2581-5.
5. Gönüllü verici bankası veri tabanı. World Marrow Donor Association (WMDA) 2019.
6. Öztürk M. TURKOK'de son durum. 11 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresele Tedaviler Kongresi. Antalya 2019. p. 47-9.
7. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83.
8. Pingel J, Solloch UV, Hofmann JA, Lange V, Ehninger G, Schmidt AH. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Hum Immunol* 2013;74:330-40.