

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**FANCONİ ANEMİ TANISI İLE HEMATOPOİETİK KÖK  
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM  
TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu ÖZKOÇER**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2021**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**FANCONİ ANEMİ TANISI İLE HEMATOPOİETİK KÖK  
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM  
TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cansu ÖZKOÇER**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Fatma Visal OKUR**

**ANKARA 2021**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Fatma Visal OKUR'a teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde bana destek olup yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Hülya DEMİR, sayın Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ, sayın Doç. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK ve sayın Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız dönemde verdikleri destekle tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nin tüm çalışanlarına, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak çocuk hekimi olmam yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme ve eşim Vahit Çağlar ÖZKOÇER'e sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Özkoçer C, Fanconi Anemi Tanısı ile Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.**

Fanconi anemisi en sık görülen kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromudur. Hastalarda çeşitli doğumsal anormallikler, endokrin bozukluklar ve maligniteler görülebilir. Hastalardaki kemik iliği yetmezliğinin bilinen tek küratif tedavisi hematopoietik kök hücre naklidir. Hematopoietik kök hücre naklinin kısa ve uzun dönemde pek çok yan etkisi mevcuttur. Özellikle naklin uzun dönem etkileri hastaların hayat kalitesini düşürmekte, çeşitli morbiditelere ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Çalışmamızda hastaların uzun dönem takiplerinde gelişen sorunları tespit etmeyi ve bu hastaların izleminde kullanılacak takip yöntemlerini belirlemeyi amaçladık. 1995-2019 yılları arasında nakil yapılmış ve nakil sonrası en az bir yıl geçmiş olan 36 Fanconi anemili hasta (K/E:12/24, tanı yaşı ortalaması  $9,9 \pm 0,6$  yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara HLA tam uyumlu kardeş (%72) veya HLA uyumlu kardeş dışı akrabadan (%28) nakil yapılmıştır. Hiçbir hastada greft kaybı olmamıştır. Hastaların takip süresi ortanca değeri 7,8 yıldır (1-25,4 yıl). 5 hastada akut graft-versus-host hastalığı, 3 hastada kronik graft-versus-host hastalığı gelişmiştir. Uzun dönem poliklinik takiplerinde hastalar, ilgili bölümler tarafından değerlendirilmiş, gerekli tanısal tetkikleri istenmiş ve bulgular kaydedilmiştir. Son kontrollerinde hastaların %58'inde boy kısalığı saptanmıştır. Hastaların %6'sı obez, %21'i fazla kilolu bulunmuştur. Değerlendirilebilen hastaların %23'ünde insülin rezistansı, %39'unda dislipidemi, %11'inde hipotiroidizm saptanmıştır. Bir hastada hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Hastaların %35'inde gonadal disfonksiyon saptanmıştır. Nakil öncesi sık kan ürünü transfüzyonu alan 2 hastada karaciğerde orta derecede demir aşırı birikimi gelişmiştir. Solunum fonksiyon testlerinde hastaların %79'unda en az bir anormallik saptanmıştır. İşitme testi yapılan 9 hastanın 8'inde işitme kaybı tespit edilmiştir. Toplamda üç hastada nakil sonrası uzun dönemde ikincil malignite geliştiği gözlenmiştir. Gelişen maligniteler ağız kavitesi kaynaklı yassı hücreli kanser, özofagus yassı hücreli kanseri ve bazal hücreli kanserdir. Sonuç olarak, nakil sonrasında gelişen geç etkiler primer hastalık ve/veya nakil ilişkili olabilmektedir ve farklı organ ve sistemleri etkileyebilmektedir. Dolayısı ile morbiditenin önlenmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için hastaların bütüncül bir yaklaşım ile nakil sonrası uzun dönem takibinin yapılması çok önemlidir. Böylece gelişebilecek geç etkilerin erken tanı ve tedavisinin sağlanması mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Fanconi Anemisi, kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu, hematopoietik kök hücre nakli, geç etkiler

## ABSTRACT

**Özkoçer C, Evaluation of Long-term Follow-up Results of Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation with the Diagnosis of Fanconi Anemia, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Pediatric Specialization Thesis, Ankara, 2021.**

Fanconi anemia is the most common inherited bone marrow failure syndrome. Various congenital abnormalities, endocrine disorders and malignancies can be seen in patients. The only known curative treatment of bone marrow failure in patients is hematopoietic stem cell transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation has many side effects in the short and long term. Especially the long-term effects of transplantation decrease the quality of life of patients, and may cause various morbidities and even mortality. In our study, we aimed to reveal the problems that occur in the long-term follow-up of patients and to reveal follow-up methods to be used in these patients. In our study, 36 patients with Fanconi anemia (F/M: 12/24, mean age at diagnosis  $9.9 \pm 0.6$  years) who were transplanted between 1995 and 2019 and at least one year after the transplant were included. The patients were transplanted from an HLA fully compatible sibling (72%) or a HLA compatible non-sibling relative (28%). There was no graft loss in any patients. The median follow-up period of the patients was 7.8 years (range 1-25.4 years). 5 patients developed acute graft-versus-host disease and 3 patients developed chronic graft-versus-host disease. In the long-term outpatient clinic follow-ups, the patients were evaluated by the relevant departments and the findings were recorded. Short stature was detected in 58% of the patients at the last follow-up visits. 6% of the patients were obese and 21% were overweight. Insulin resistance was found in 23% of the evaluable patients, dyslipidemia in 39%, and hypothyroidism in 11%. Hypertension developed in one patient. Gonadal dysfunction was found in 35% of the patients. Moderate iron overload developed in the liver in 2 patients who received frequent transfusions of blood products before transplantation. At least one abnormality was found in 79% of the patients in pulmonary function tests. Hearing loss was detected in 8 of 9 patients. Three patients in total developed secondary malignancy in the long term after transplantation. Malignancies were squamous cell cancer of the oral cavity, esophageal squamous cell cancer and basal cell cancer.

**Anahtar Kelimeler:** Fanconi Anemia, inherited bone marrow failure syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, late effects

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Fanconi Anemisi .....	3
2.1.1. Hastalığın Tarihsel Gelişimi .....	3
2.1.2. Patofizyoloji .....	4
2.1.3. Genetik .....	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Klinik Özellikler.....	7
2.1.6. Tanısal Tetkikler .....	14
2.1.7. Ayırıcı tanı .....	16
2.1.8. Tedavi.....	17
2.2. Fanconi Anemisi Tedavisinde Hematopoietik Kök Hücre Nakli .....	18
2.2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları .....	19
2.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli İçin Verici Seçimi .....	19
2.2.3. Hazırlık Rejimleri.....	20
2.2.4. T-hücre depleasyonu .....	21
2.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Uzun Dönem Takibi ...	21
2.3.1. Bağışıklık ve Enfeksiyonlar .....	23
2.3.2. Endokrin Komplikasyonlar ve Fertilite Sorunları.....	24
2.3.3. Aşırı Demir Birikimi .....	26
2.3.4. Renal ve Genitoüriner Komplikasyonlar .....	26
2.3.5. Solunum Sistemi İlişkili Komplikasyonlar .....	27
2.3.6. Karaciğer Komplikasyonları .....	28
2.3.7. Kardiyovasküler Sistem İlişkili Komplikasyonlar .....	29
2.3.8. Göz komplikasyonları .....	29
2.3.9. İşitme Problemleri.....	30

2.3.10. Ağız Sağlığı İlişkili Komplikasyonlar .....	30
2.3.11. Cilt Komplikasyonları.....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. Araştırmanın tipi .....	32
3.2. Etik Kurul Onayı.....	32
3.3. Çalışma Verileri .....	32
3.3.1. Antropometrik Ölçümler.....	33
3.3.2. Laboratuvar Verileri.....	34
3.3.3. Görüntüleme Tetkikleri.....	34
3.3.4. Solunum Fonksiyon Testleri .....	35
3.3.5. Ekokardiyografi ve Elektrokardiyografi .....	35
3.3.6. Kemik Mineral Dansitometrisi.....	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
4.1. Hastaların Özellikleri .....	37
4.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ile İlgili Özellikler.....	40
4.3. Nakil Sonrası Erken Dönem İzlem Bulguları .....	43
4.4. Nakil Yapılan Hastaların Toplam Sağlık Sürereleri.....	46
4.5. Nakil Sonrası Uzun Dönem İzlem Bulguları .....	47
4.5.1. Uzun Dönem Hematolojik ve İmmünolojik Bulgular.....	47
4.5.2. Uzun dönem Endokrinoloji Bulguları.....	48
4.5.3. Demir Aşırı Birikimi .....	54
4.5.4. Uzun Dönem Nefroloji Bulguları.....	54
4.5.5. Uzun Dönem Solunum Sistemi Bulguları.....	55
4.5.6. Uzun Dönem Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Bulguları .....	56
4.5.7. Uzun Dönem Kardiyolojik Bulgular .....	58
4.5.8. Uzun Dönem Göz Bulguları.....	59
4.5.9. Uzun Dönem Kulak Burun Boğaz Bulguları .....	60
4.5.10. Uzun Dönem Ağız ve Diş Sağlığı Bulguları.....	61
4.5.11. Uzun Dönem Cilt Bulguları .....	61
4.5.12. İkincil Kanserler.....	62
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>77</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>81</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>93</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AMH</b>	: Anti-Müllerian hormon
<b>AML</b>	: Akut miyeloid lösemi
<b>ASD</b>	: Atrial septal defekt
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>AVSD</b>	: Atriyovenriküler septal defekt
<b>BU</b>	: Busulfan
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs ( <i>Cytomegalovirus</i> )
<b>CY</b>	: Siklofosfamid
<b>DEB</b>	: Diepoksibütan
<b>DLCO</b>	: Karbonmonoksit difüzyon testi
<b>DMSA</b>	: Dikmerkaptosüksinik asit
<b>eGFR</b>	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>FA</b>	: Fanconi Anemisi
<b>FLU</b>	: Fludarabin
<b>FSH</b>	: Follikül uyarıcı hormon
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transferaz
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GvHH</b>	: Graft-versus-host hastalığı
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HKHN</b>	: Hematopietik kök hücre nakli
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni ( <i>Human leukocyte antigen</i> )
<b>HOMA-IR</b>	: İnsülin direncinin homeostatik değerlendirmesi
<b>HPV</b>	: Human papilloma virüs
<b>IFAR</b>	: Uluslararası Fanconi Anemi Kayıt Defteri



<b>IG</b>	: Immünglobulin
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IGFBP-3</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
<b>KCFT</b>	: Karaciğer fonksiyon testleri
<b>KMD</b>	: Kemik mineral dansitometrisi
<b>KMY</b>	: Kemik mineral yoğunluğu
<b>LCI</b>	: Akciğer temizleme indeksi
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik sendrom
<b>MMC</b>	: Mitomisin C
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NGS</b>	: Yeni nesil dizileme ( <i>Next generation sequencing</i> )
<b>NHEJ</b>	: Homolog olmayan uç birleştirme ( <i>Non-homologous end joining</i> )
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriozus
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PRES</b>	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati
<b>rATG</b>	: Tavşan anti-timosit globülini
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>SH</b>	: Standart hata
<b>TAI</b>	: Total abdominal ışınlama
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı hormon
<b>TVI</b>	: Tüm vücut ışınlaması
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>VSD</b>	: Ventriküler septal defekt
<b>VUR</b>	: Vezikoüretal reflü
<b>WES</b>	: Tüm ekzon dizileme ( <i>Whole-exome sequencing</i> )

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. FA/BRCA DNA hasarı yanıt yolu .....	5
Şekil 2. Fanconi anemi test algoritması .....	16
Şekil 3. Nakil yaşı devamlı veri bilgisi .....	41
Şekil 4. Hastaların lökosit engraftman günleri.....	43
Şekil 5. Hastaların trombosit engraftman günleri .....	43
Şekil 6. Hematopoitik kök hücre nakli sonrası 1. yıl verici kimerizmi.....	45
Şekil 7. Kaplan- Meier genel sağkalım analizi .....	47
Şekil 8. Nakil sonrası uzun dönem kontrolde D vitamini durumu.....	51
Şekil 9. Nakil sonrası uzun dönem kontrolde tiroid fonksiyonları .....	52
Şekil 10. Nakil sonrası uzun dönem kontrolde gonadal fonksiyonlar .....	53
Şekil 11. Nakil sonrası uzun dönem kontrolde işitme fonksiyonu .....	60

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> FA hastalarında görülen konjenital anormallikler.....	8
<b>Tablo 2.</b> Kemik iliği yetmezliğinin ciddiyeti.....	10
<b>Tablo 3.</b> Kardeş ve/veya Alternatif Verici Hematopoietik Hücre Nakli Endikasyonları.....	19
<b>Tablo 4.</b> FA hastalarında uzun dönemde gelişebilecek olumsuz olaylar ve nedenleri .....	22
<b>Tablo 5.</b> Hastalarda Saptanan Doğumsal Anormallikler .....	38
<b>Tablo 6.</b> Nakil öncesi hasta özellikleri .....	39
<b>Tablo 7.</b> Hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili özellikler.....	41
<b>Tablo 8.</b> Nakil sonrası erken dönemde gelişen komplikasyonlar .....	44
<b>Tablo 9.</b> Nakil zamanı ile sağkalım durumu karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 10.</b> Hepatosteatoz saptanan hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.....	57
<b>Tablo 11.</b> Nakil sonrası erken ve uzun dönem gastrointestinal ve karaciğer sorunları .....	58
<b>Tablo 12.</b> Nakil sonrası uzun dönem kontrolde ekokardiyografi bulguları.....	59
<b>Tablo 13.</b> Son kontrolde cilt bulguları.....	61

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoietik kök hücre nakli, yüksek riskli hematolojik maligniteler, relaps/refrakter solid tümörler başta olmak üzere, malign olmayan farklı pek çok hastalıkta da kullanılan önemli bir küratif tedavidir. Doku tiplendirme teknolojilerindeki gelişmeler, hasta ve/veya hastalığa özel hazırlama rejimlerinin kullanılması ve destek tedavilerindeki ilerlemeler sayesinde hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalarda uzun dönem hayatta kalan kişi sayısında artış saptanmıştır. Hematopoietik kök hücre naklinin güvenliği yıllar içerisinde iyileşmiş olup, neredeyse tüm hastalara hematopoietik kök hücre sağlayabilecek (kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı) akraba içi veya akraba dışı uygun allojenik vericiler bulunabilmektedir (1, 2). Güncel verilere göre, 2015 yılına kadar tüm dünyada yaklaşık yarım milyon allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapıldığı tahmin edilmektedir (3). Nakil yapılan hastaların, yaşı veya nakil sonrası geçen süre göz önünde bulundurulmaksızın yaşam beklentisi, genel nüfusla karşılaştırıldığında %30 daha düşüktür. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası en az beş yıl hayatta kalanlar arasında, geç ölümlerin önde gelen nedenleri; sekonder maligniteler (%27), tekrarlayan primer hastalık (%14), enfeksiyonlar (%12), kronik graft-versus-host hastalığı (GvHH) (%11), kardiyovasküler hastalıklar (%11) ve solunum yolu hastalıklarıdır (%7) (4).

Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromlarının geç etkileri hakkında yapılacak gelecek çalışmalar planlanırken sorulması gereken iki temel soru bulunmaktadır: i. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası ana geç etkiler nelerdir? ii. Bu geç etkilerin hangileri naklin kendisine bağlı, hangileri hastalığın doğal geçmişi ile ilişkilidir? Farklı hastalıklar nedeni ile nakil yapılan hastalarda, nakil sonrası gelişen geç etkilerini anlamak ve yanlış değerlendirmeleri önlemek için önemli olan noktalar şunlardır; değerlendirmelerin yapılacağı uygun zaman dilimlerini belirlemek, tüm verileri kayıt altına alıp güncel tutmak, takibe devam etmeyen hasta sayısının minimale indirmek, zaman eğilimlerini göz önünde bulundurmak (Örneğin: eski ve yeni tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması) ve veri toplama ve analizinde yaygın kabul gören protokolleri kullanmaktır (5).

Çocukluk çağında hematopoietik kök hücre nakli sonrası sağ kalanların yaşam boyu devam eden izleme ihtiyacı vardır, çünkü birçok geç yan etki yıllarca ve hatta on yıllarca ortaya çıkmayabilir ve sıklıkları yaşla birlikte artabilir. Daha erken tespit, bu geç etkilerin uzun vadeli sonuçlarını hafifletebilir. Uzun süreli izlem, hayatta kalanları ve ailelerini eğitmenin yanı sıra, pediatrik ve gelecekteki yetişkin temel sağlık hizmeti sağlayıcılarını eğitmeyi de gerektirir. Son olarak, tespit edilen birçok geç etkinin optimal yönetimi de belirsizliğini korumaktadır (2).

Nakil sonrası hayatta kalanların sayısı artarken, geç etkilerin yükünün azaldığına dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası hayatta kalanlar, işleyişlerini sınırlandırabilen çeşitli geç etkilerle karşı karşıya kalarak, uzun süreli veya ömür boyu tıbbi tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. Bu durum hayat kalitelerini düşürmekte veya hayatta kalma sürelerini kısaltmaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli prosedürünün kendisi de bu geç etkilere neden olduğundan nakil topluluğunun hastaları uygun şekilde izleme, tedavi etme ve nihayetinde istenmeyen etkileri önlemeye çalışma sorumluluğu bulunmaktadır. Hayatta kalanların dağılımı ve sağlık hizmetlerinin yapısı gereği, hematologlar, onkologlar, birincil bakım doktorları ve tıbbi uzmanlık alanlarının hepsi bu sağlık hizmetini sağlamaktadır (6).

Çalışmamızın amacı, Fanconi anemisi (FA) tanısıyla hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalarda gelişen geç etkilerin, komorbiditelerin, ciddi ve hayatı tehdit edebilecek hastalıkların tespit edilmesi ve uygun tedavilerinin planlanmasıdır. Bu amaçla çeşitli bilim dallarının da katkısıyla hastalara bütüncül bir yaklaşım sergilenmesi planlanmıştır. Çalışmada kullanılacak yöntemler ve takip şekli ile hem hastaların takibinde standardizasyon sağlanması hem de hastalara özel izlem protokolü ve tedavi planı oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu çalışma sonucunda Fanconi anemisi tanısıyla hematopoietik kök hücre nakli yapılan bireylerin hayat kalitesinin artırılması umulmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fanconi Anemisi

Fanconi anemisi en sık görülen kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromudur. Maligniteye yatkınlık, fiziksel anormallikler, hormonal anormallikler, gelişimsel gerilik ve çeşitli malformasyonlar görülebilir (7). Tanı çoğunlukla çocukluk çağında konular, ancak nadiren tanısal gecikmeler olabilir ve hastalık değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Bazı hastalar erişkin yaşa kadar tanı almayabilir (8).

#### 2.1.1. Hastalığın Tarihsel Gelişimi

Bugün Fanconi anemisi olarak bilinen hastalık ilk olarak 1927 yılında, İsviçreli çocuk doktoru Guido Fanconi tarafından tanımlanmıştır. Pediatrik bir muayenehanede Dr. Fanconi, kendine özgü anormallikleri ve anemisi olan kardeşleri farketmiştir. 1927 tarihli orijinal yayınında anormal kan tablosu olan yedi vakanın tümünde yapısal anormalliklerin mevcut olduğunu dile getirmiştir. Bu anormal kan tablosuna yol açan kemik iliği işlev bozukluğunun muhtemel ciddi kalıtsal bir kusurun, yalnızca bir özelliği olduğunu bildirmiştir (9). Hastalığa “Fanconi anemisi” tanımı daha sonra Naegali tarafından verilmiş ve bu tanım 1931’de bir hematoloji ders kitabında yer almıştır (10).

Başlangıçta vakalar sadece aplastik anemi ve doğumsal kusurların birlikte var olması ile tanınırken, güncel tanısal kriterleri çok daha kapsamlı olup, DNA çapraz bağlama ajanları ile elde edilen kültür hücrelerinde kromozomal bozuklukların gösterilmesine dayanır (7).

Son on yılda FA’nın anlaşılmasında muazzam bir ilerleme kaydedilmiştir. Kanserler ve genomik bütünlüğün devamlılığı açısından bu nadir hastalığın çok daha geniş etkilerinin farkına varılmıştır (11).

### 2.1.2. Patofizyoloji

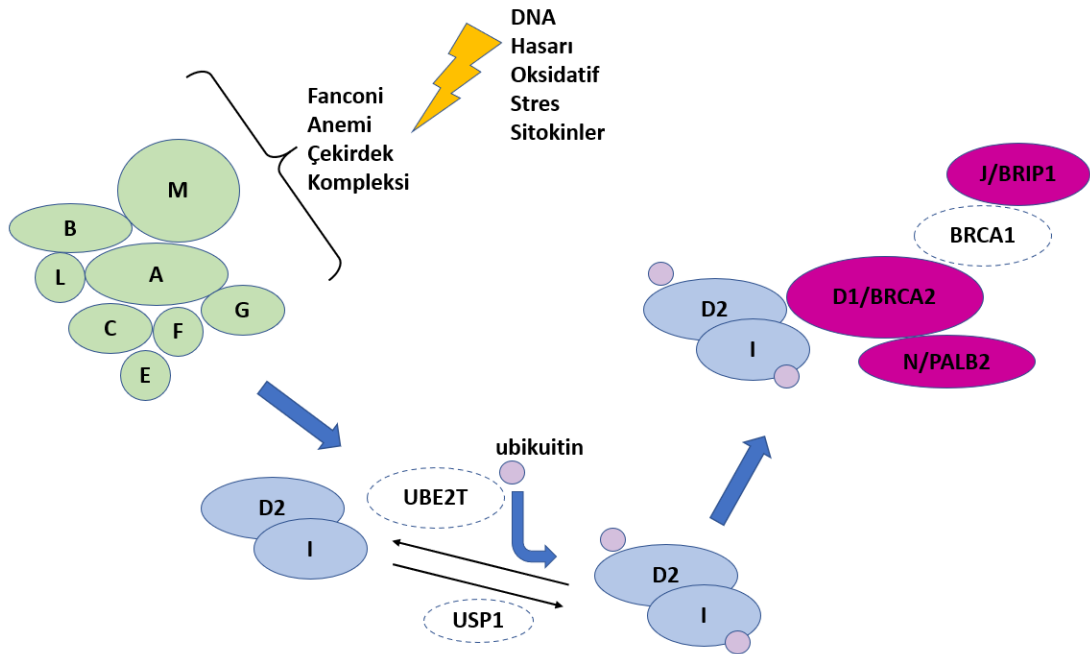
Fanconi anemisi, hücrelerin, sarmallar arası çapraz bağlar (interstrand crosslinks: ICLs) olarak bilinen özellikle zararlı DNA hasarlarının düzgün bir şekilde onarılamadığı kalıtsal bir hastalıktır. FA proteinleri, genomik kararlılığın korunmasında işlev görür. DNA'nın Watson ve Crick zincirlerini kovalent olarak bağlayarak replikasyonu ve transkripsiyonu engelleyen DNA sarmallar arası çapraz bağlarının onarımında görev alır (12).

Çoğu DNA hasarında onarım yolundaki anahtar adım, DNA'nın nükleazlar tarafından işlenmesinin yanı sıra hasarlı bazların fiziksel olarak çıkarılmasını içerir. DNA sarmalları arasındaki çapraz bağların onarımı söz konusu olduğunda birkaç enzimin iş birliği gereklidir. Sarmallar arası çapraz bağların onarımında beraber çalışan FA genleri, çapraz bağları kesmek için gerekli olan nükleazları, onarım için gerekli nükleolitik işlemleri, hasar toleransı için özelleşmiş bir polimerazların kullanıldığı translezyon sentezi gibi pek çok onarım işlemini koordine eder. FA proteinleri, uçları doğrudan yeniden bağlamak için kullanılan, hataya açık bir onarım yolu olan homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) yolunun bazı aktivitelerine de karşı koyabilir (12).

Uygun olmayan şekilde onarılan sarmallar arası çapraz bağlar, genomik kararsızlığa neden olur ve bu da sitotoksik tedavilere duyarlılığın artmasına ve belirli malignitelere yatkınlığa yol açar. Bu kusur aynı zamanda hematopoiyetik kök hücrelerin kaybına ve kemik iliği yetmezliğine neden olabilir (12). Fanconi anemisi gelişme mekanizması Şekil 1.'de gösterilmiştir (7). DNA hasarını takiben, A, B, C, E, F, G, L ve M ile temsil edilen proteinler, I ve D2 proteinlerinin ubiquitinasyonu ve devamında D2-ubi, I-ubi, D1/BRCA2, N/PALB2, BRCA1 ve J/BACH1/BRIP1 aşağı akış kompleksi için gerekli olan çekirdek kompleksini oluşturur. Bu sayede DNA onarımı için odaklar oluşturulur. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan onarım kusurları FA gelişimine yol açar.

### 2.1.3. Genetik

Şimdiye kadar Fanconi anemisine neden olduğu bilinen 23 gen tanımlanmıştır (FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCQ/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7, FANCW/RFWD3 ve FANCY/FAP100)(13). Dünya çapındaki hastaların yaklaşık %80'inden FANCA, FANCC ve FANCG gibi en sık mutasyona uğrayan genler sorumludur(12, 14-16).



Şekil 1. FA/BRCA DNA hasarı yanıt yolu

**FANCA-** FANCA mutasyonları vakaların yaklaşık %60'ından sorumludur (16). Çok sayıda (>200) patojenik farklı FANCA aleli tanımlanmıştır. Mutasyonların büyük kısmı büyük intragenik delesyonlardır (17). Bunun yanı sıra mutasyonları, daha küçük insersiyonlar / delesyonlar ve uç birleştirme mutasyonları da sıktır (18). FANCA grubu içindeki genotip-fenotip ilişkileri, boş alellere yol açan iki mutasyonu olan hastaların, en az bir hipomorfik mutasyonu olan hastalara göre, daha erken bir



hematolojik anormallik başlangıcına, daha yüksek miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) geliştirme riskine sahip olduklarını ve tanıdan sonra daha kısa sağkalımları olduğunu göstermektedir (19).

**FANCC-** FANCC'deki mutasyonlar, FA vakalarının yaklaşık %10 ila 15'ini oluşturur ve genel olarak, FANCA mutasyonlarına kıyasla, daha az sıklıkta konjenital mikrosefali, radial kemik anormallikleri ve daha hafif bir hematolojik seyir ile ilişkilendirilmiştir (19).

**FANCG-** FANCG'deki mutasyonlar (XRCC9 olarak da adlandırılır), FA vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. FANCA veya FANCC'deki mutasyonlarla karşılaştırıldığında, FANCG mutasyonlarında, hematolojik olmayan anormalliklerin sıklıkları benzerdir, ancak daha şiddetli sitopeniler ve daha yüksek MDS ve AML oranları görülür (19).

Fanconi anemisi ağırlıklı olarak otozomal resesif bir şekilde kalıtılır; bu, etkilenen bireylerin aynı FA geninin her iki kopyasında da hastalığa neden olan bir varyantı barındırdığı anlamına gelir. Bununla birlikte, etkilenen bireylerin küçük bir kısmında hastalık otozomal resesif olarak kalıtılmaz. FANCB, X'e bağlı resesif olarak kalıtılır, yani FANCB geninde tek bir patojenik varyantı olan erkeklerde hastalık meydana gelir. FANCR/RAD51 ise otozomal dominant olarak kalıtılır, yani FANCR geninde tek bir patojenik varyantı olan erkek veya kadınlarda FA gelişir (13).

#### **2.1.4. Epidemiyoloji**

FA nadir görülen bir hastalık olup tahmini prevalansı 1:130.000'dir. Ancak akraba evliliğinin yüksek olduğu bazı topluluklarda, kurucu etkisi nedeniyle daha yüksek olma eğilimindedir (20).

FA neredeyse tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. FA prevalansının ortalamasının üzerinde olduğu etnik gruplar arasında Aşkenazi Yahudileri, İspanyol Roman nüfusu ve Güney Afrika'dan Siyah ve Afrikalı nüfusu bulunmaktadır. FA aynı

zamanda, Orta Doğu'da, akraba evliliğinin yüksek olduğu ve dolayısıyla otozomal resesif bir hastalığı miras alma olasılığının da daha fazla olduğu dünyanın bazı bölgelerinde nispeten daha yaygındır (20-22).

### **2.1.5. Klinik Özellikler**

#### **2.1.5.1. Konjenital anormallikler**

FA hastalarının fiziksel fenotipi son derece heterojendir ve hastalık çok sayıda sistemi etkileyebilir. FA vakalarının kapsamlı bir literatür taramasında hastaların yaklaşık %60'ında en az bir fiziksel bulgu olduğu bildirilmiştir. En yaygın bulgular kısa boy, vücutta café au lait lekeleri, hiper-hipopigmente bölgeler olarak saptanmıştır. Hastaların üçte birinde baş parmak anormalliklerini de içeren radial kemik anormallikleri saptanmıştır. Sonraki en yaygın anormallikler vakaların % 20-25'inde görülen mikrosefali, mikroftalmi, yapısal böbrek anomalileri ve hipogonadizmdir (7). FA hastalarında görülen konjenital anormallikler Tablo 1'de özetlenmektedir.

FA hastalarındaki klasik konjenital anormallikler, VACTERL-H (vertebral, anal, kardiyak, trakeoözofageal fistül, özofageal atrezi, renal, üst ekstremité ve hidrosefali) birlikteliğinde tanımlanan anormallikleri içerebilir (23).

FA'da yaygın olan ancak VACTERL-H'nin bir parçası olmayan diğer anormallikler son zamanlarda yapılan bir çalışmada PHENOS (cilt pigmentasyonu, mikrosefali, mikroftalmi, sinir sistemi, otoloji, kısa boy) akronimi ile gruplandırılmıştır. VACTERL-H'nin tek başına veya PHENOS ile varlığı, yüksek oranda FA ile ilişkilidir; ancak, bunlardan birinin veya her ikisinin olmaması FA tanısını dışlamaz (24, 25).

**Tablo 1.** FA hastalarında görülen konjenital anormallikler

<b>Herhangi bir fiziksel anormallik %60 (Erkek:kadın 1,2:1) *</b>
<b>Mikrozomi (%40):</b> Kısa boy
<b>Cilt (%40):</b> Yaygın hiperpigmentasyon, café au lait lekeleri, hipopigmente alanlar
<b>Üst ekstremiteler, unilateral veya bilateral (%35)</b>
<b>Başparmak (%35):</b> Yok veya hipoplastik, bifid, çiftlenmiş, rudimenter, deri ile bağlanmış, üç falankslı, uzun, aşağı yerleşimli
<b>Radius (%7):</b> Yok veya hipoplastik (sadece anormal başparmaklarla), nabız yok veya zayıf
<b>Eller (%5):</b> Düz tenar kabartı, birinci metakarp yokluğu, klinodaktili, polidaktili
<b>Ulna (%1):</b> Displastik, kısa iskelet
<b>Kafa (%20):</b> Mikrosefali, hidrocefali
<b>Yüz (%2):</b> Üçgensel, dismorfik, mikrognati, orta yüz hipoplazisi
<b>Boyun (%1):</b> Sprengel, Klippel–Feil, kısa ve düşük saç çizgisi, ağsı boyun
<b>Omurga (%2):</b> Spina bifida, skolyoz, hemivertebral, anormal kaburgalar, koksigeal aplazi
<b>Gözler (%20):</b> Mikroftalmi, şaşılık, epikantal katlantılar, hipotelorizm, hipertelorizm, katarakt, astigmatizm, pitozis
<b>Böbrek (%20):</b> At nalı, ektopik veya pelvik, anormal, hipoplazi veya displazi, agenezi, hidronefroz veya hidroüreter
<b>Gonadlar</b>
<b>Erkekler (%25):</b> Hipogenitelya, inmemiş testis, hipospadias, mikropenis, testislerin yokluğu
<b>Kadınlar (%2):</b> Hipogenitalya, bikornuat uterus, malpozisyon, küçük overler
<b>Gelişim geriliği (%10):</b> Zihinsel gerilik, gelişim geriliği
<b>Kulaklar (%10):</b> Sağırlık (çoğunlukla iletim tipi), anormal şekil, displastik, atretik, dar kulak kanalı, anormal orta kulak

<b>Kardiyopulmoner (%6):</b> Konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriozus, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, koarktasyon, situs inversus, trunkus arteriozus
<b>Düşük doğum ağırlığı (%5)</b>
<b>Alt ekstremiteler (%5)</b> <b>Ayak:</b> Ayak parmağı sindaktilisi, anormal ayak parmağı, yumru ayak <b>Bacaklar:</b> Doğuştan kalça çıkığı
<b>Gastrointestinal (%5):</b> Atrezi (özofagus, duodenum, jejunum), imperfore anüs, trakeoözofageal fistül, anüler pankreas, malrotasyon
<b>Santral sinir sistemi (%3):</b> Küçük hipofiz, hipofiz sapı kesilme sendromu, korpus kallozum yokluğu, serebellar hipoplazi, hidrosefali, ventriküllerde genişleme

\* Yaklaşık frekans sırasına göre listelenmiştir. Yüzdeler 1927'den 2009'a kadar olan literatürdeki 2000 vakaya aittir(7).

### 2.1.5.2. Kemik İliği İşlev Bozukluğu

FA hastalarında kemik iliği disfonksiyonu hafif, asemptomatik sitopeniden şiddetli aplastik anemiye, myelodisplastik sendrom (MDS) veya akut miyeloid lösemiye (AML) kadar değişebilir. Bununla birlikte, kemik iliği yetmezliğinin olmaması FA tanısını dışlamaz. FA hastalarının çoğunda bebeklik, çocukluk veya ergenlik döneminde makrositoz (normalden daha büyük kırmızı kan hücreleri) mevcuttur (7). Potansiyel olarak yanıtıcı ismine rağmen, Fankoni anemisinde nötropeni ve trombositopeni ve ayrıca anemi görülebilir (16). Hastaların yaklaşık %90'ı 40 yaşına kadar kemik iliği yetmezliği geliştirir (26). Kemik iliği işlev bozukluğu aşağıdaki şekillerde ortaya çıkabilir:

- **Sitopeni:** Herhangi bir kan hücresi tipinin düşüklüğü
- **Aplastik anemi** (önceki ismi pansitopeni): Her üç kan hücresi türünün bir düşüklüğü
- **Trombositopeni:** Trombosit düşüklüğü
- **Nötropeni:** Nötrofil düşüklüğü
- **Miyelodisplastik sendrom (MDS):** Anormal, olgunlaşmamış ve kusurlu kan hücrelerinin üretimi ile karakterize çeşitli kemik iliği bozuklukları grubu

- **Akut myeloid lösemi (AML):** Ağırlıklı olarak kan, dalak ve kemik iliğinde çoğalan miyeloid kan hücrelerinin hızlı ilerleyen bir malignitesi (16)

FA hastalarında kemik iliği yetmezliğinin başlangıç yaşı, kardeşler arasında bile oldukça değişkendir. Her 4 hastadan yaklaşık 3'ü, yaşamın ilk on yılı içinde hafiften şiddetliye değişen kemik iliği yetmezliği kanıtı geliştirir (19, 26, 27). Nadiren, FA kaynaklı kemik iliği yetmezliği bebeklerde ve küçük çocuklarda ortaya çıkabilir. Uluslararası Fanconi Anemi Kayıt Defterindeki (IFAR) 754 hastanın analizi, ortalama başlangıç yaşının 7,6 olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışma, en sık mutasyona uğramış FA genleri olan FANCA, FANCC ve FANCG genlerinde kusurları olan hastaları analiz etmiştir; bu nedenle sonuçlar, daha nadir gen kusurları olan hastaları temsil etmeyebilir (26).

Yetişkinlerde FA çocuklara kıyasla daha az sıklıkla birincil kemik iliği yetmezliği ile teşhis edilir. Yetişkinlere çoğunlukla bir malignite için kemoterapi tedavisi verildikten sonra, tekrar malignite veya şiddetli toksisite ile başvurunun sonucunda FA tanısı konur (8, 28).

Sitopeni derecesi, kemik iliği yetmezliğinin derecesini hafif, orta veya şiddetli olarak karakterize etmek için kullanılabilir (Tablo 2). Şiddetli nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [ANC]  $<500$  /mm<sup>3</sup>) ve trombositopeni (trombosit sayısı  $<30,000$  /mm<sup>3</sup>), potansiyel olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara ve kanamaya yol açabildiği için genellikle daha tehlikelidir.

**Tablo 2.** Kemik iliği yetmezliğinin ciddiyeti

	Hafif	Orta	Ciddi
Mutlak nötrofil sayısı	$<1,500$ /mm <sup>3</sup>	$<1,000$ /mm <sup>3</sup>	$<500$ /mm <sup>3</sup>
Trombosit sayısı	150,000- 50,000/mm <sup>3</sup>	$<50,000$ /mm <sup>3</sup>	$<30,000$ /mm <sup>3</sup>
Hemoglobün (Hb) düzeyi	$\geq 8$ gr/dL*	$<8$ gr/dL	$<8$ gr/dL

\*Yaşa göre normal aralığın altında fakat  $\geq 8$  gr/dL (16)

FA hastalarında MDS ve lösemi yaygındır; çoğu durumda hastalar FA tanısı almadan MDS veya AML ile başvururlar. FA'lı hastaların MDS ve AML geliştirme düzeyinin genel popülasyona göre sırasıyla 6000 kat ve 700 kat daha fazla yüksek olduğu tahmin edilmektedir (29). Yaşları 50 olduğunda, FA'lı hastaların %40'a kadar MDS geliştirecek ve %15'e kadar AML geliştirecektir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve Burkitt lenfoma gibi lenfoid maligniteler de daha az yaygın olmalarına rağmen görülebilmektedir (26).

FANCD1 / BRCA2'de biallelik mutasyonları olan hastalarda lösemi riski daha da yüksektir. Bu bireyler, 10 yaşına kadar %80'lik kümülatif lösemi insidansına sahiptir (30). MDS veya AML gelişen FA hastalarında, kromozom 1p translokasyonları, monozomi 7 ve kromozom 3q kazanımları şeklinde sitogenetik anormallikler yaygındır (31).

Bir çalışma, 1. ve 3. kromozomların uzun kollarının kazanımlarının ve 7. kromozomda kaybın, FA hastalarında gözlenen klonal anormalliklerin %75'inden sorumlu olduğunu bulmuştur. Özellikle 3q kazanımı bulgusu FA'ya özgüdür ve sıklıkla monozomi 7'yi içeren ve MDS'ye yol açan sitogenetik dönüşüm ile ilişkilidir. Belirgin de novo MDS veya AML'ye sahip bir hastada 3q kazanımı keşfedildiği takdirde FA açısından kromozom kırılma testi yapılması önerilmelidir (13, 32).

IFAR'dan yayımlanan bir analizde, bir klonal anormallik gözlemlenmesinden sonraki 3 yıl içinde MDS veya AML gelişme riskinin yaklaşık %35 olduğu, klonsuz hastalar için riskin %3 olduğu saptanmıştır (33).

Sitogenetik klonal anormallikler, kemik iliği morfolojisi bağlamında yorumlanmalıdır. Klinik önemi açık olmayan bazı sitogenetik klonlar zamanla stabil kalabilir veya tespit edilemez hale gelebilirken, kromozom 7'nin bir kısmının veya tamamının kaybı, lösemiye ilerlemeden önce hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) tedavisinin dikkate alınmasını gerektirir.

### 2.1.5.3. Solid tümörler

Baş ve boyun yassı hücreli kanseri FA hastalarında en sık görülen solid tümördür. FA hastalarında baş ve boyun yassı hücreli kanseri görülme sıklığı genel popülasyona göre çok daha yüksektir (28). 40 yaşına kadar hayatta kalan FA hastalarının yaklaşık 7'sinden 1'ine (veya yaklaşık % 14'üne) yaşamları boyunca baş ve boyun yassı hücreli kanseri teşhisi konur (34).

FA hastalarında görülebilen diğer solid tümörler (16):

- Jinekolojik kanserler
- Karaciğer karsinomları
- Karaciğer adenomları
- Beyin tümörleri
- Böbrek tümörleri
- Özofagus tümörleri
- Nöroblastomlar
- Meme tümörleridir.

### 2.1.5.4. Endokrin Bozukluklar

**Boy kısalığı:** Kısa boy, FA hastalarının ortak bir özelliğidir. FA'lı çocukların ve yetişkinlerin yarısından fazlası (%60), sağlıklı akranlarının %2,5'u dışında hepsinden daha kısadır. Bu FA tanılı hastaların genel popülasyon ortalamasından iki standart sapma (SD) birimi veya -2 SD, daha kısa olduğu anlamına gelir. FA tanılı hastalarda boy kısalığı, endokrin anormallikler (büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm), genetik mutasyonlar, ebeveyn boyları, doğum boyu ve beslenme eksikliği ile ilişkili olabilir (35). Sağlıklı hormon seviyelerine sahip FA hastaları bile, genel popülasyon ortalamasından daha kısa olma eğilimindedir, sadece yaklaşık yarısı normal kabul edilen boy aralığı içindedir. Bazı FA hastaları normal hormon seviyelerine sahip olmalarına rağmen kısadır. Bu nedenle hormon yerine koyma tedavisi her zaman normal büyüme ile sonuçlanmaz (13).

**Anormal glukoz veya insülin metabolizması:** Diabetes mellitus, FA hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülür; dahası, FA hastalarında, bozulmuş glukoz toleransı olarak da bilinen, nispeten yüksek bir kan şekeri insidansı vardır (36). FA'lı hastalarda bozuk insülin salınımının nedeni bilinmemektedir, ancak insülin salgılayan beta hücrelerinde artmış reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu olası hasardan veya ağır şekilde kan ürünü verilen hastalarda aşırı demir birikiminden kaynaklanabilir. FA tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların (özellikle androjenler ve kortikosteroidlerin) glukoz metabolizmasını değiştirdiği bilinmektedir. Androjen tedavisi hem kan şekerini hem de insülin seviyelerini önemli ölçüde artırabilir (37).

**Dislipidemi, obezite ve metabolik anormallikler:** FA tanılı 29 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında (%55) dislipidemi (sağlıksız kolesterol ve trigliserit düzeyleri) saptanmıştır. Bu hastaların %21'inde yüksek LDL seviyeleri, %31'inde düşük HDL seviyeleri ve %10'unda hipertrigliseridemi bulunmuştur. Hiperglisemi veya insülin direnci olan hastaların yaklaşık yarısında (%40) anormal bir lipid profili gözlenmiştir. FA ve diyabetli hastaların %75'i fazla kilolu veya obez bulunmuştur. FA ve diyabetli yetişkinler bu metabolik anormallikleri olmayanlara kıyasla fazla kilolu veya obez olma eğiliminde bulunmuştur. FA'lı yetişkinlerin %21'inin fazla kilolu / obez olduğu, dislipidemiye sahip olduğu ve insülin direncinin olduğu saptanmış ve hastalara metabolik sendrom teşhisi konmuştur. Değerlendirilen hastaların yarısında, insülin direnci olan 4 çocuk, diyabetli 1 çocuk ve dislipidemili 7 çocuk dahil olmak üzere en az bir metabolik anormallik saptanmıştır (38).

**Kemik Mineral Yoğunluğu:** FA tanılı hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilgili birkaç çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. FA'lı 34 çocuk ve 3 yetişkinde boya ve yaşa göre değerlendirilen lomber omurga KMY Z-skorumları normal aralıkta bulunmuştur (39). Bununla birlikte, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde takip edilen FA'lı 9 hastanın (çocuk ve 20 yaş altı ergen) 3'ünde (%33) boya göre değerlendirilen KMY Z-skorumları düşük bulunmuştur (Bu hastalardan ikisine hematopoiyetik kök hücre nakli yapılmıştır). Bu çocuklar yaşça nispeten büyük (13-18 yaş) ve lomber omurgada



normal boya göre düzenlenmiş KMY Z-skoruna sahip bulunmuştur, ancak femur boynunda düşük değerler ve bir çocukta vertebral kompresyon kırığı saptanmıştır (40).

**Hipotiroidizm:** FA hastalarında yapılmış çeşitli kohortlarda hastaların hipotiroidizm oranının %36-65 arasında değiştiği saptanmıştır (35, 37, 38). FA hastalarında hipotiroidizme neden olan mekanizma belirsizliğini korumaktadır, ancak primer hipotiroidizmin vücudun kendisine karşı bir bağışıklık saldırısı oluşturduğu otoimmün bir süreçten kaynaklandığına dair hiçbir gösterge yoktur. Bu nedenle, FA hastalarında tiroid fonksiyonları henüz belirlenemeyen diğer nedenlerden dolayı bozuktur. Varsayımsal olarak, oksidatif hasardan kaynaklanan onarılmamış DNA hasarı nedeniyle bazı tiroid hücreleri ölebilir. Bir çalışmada FA'lı kişilerde azalmış tiroid hormonu bağlanması tanımlanmıştır. Azalmış tiroid hormonu bağlanması genellikle klinik olarak önemli olmasa da serbest T4 seviyelerinin düşük görünmesine neden olabilir ve TSH yükselmesine neden olmadan gerçekte olmayan bir hipotiroidizm tablosu görüntüsü verebilir (13, 37).

#### 2.1.6. Tanısal Tetkikler

**Kromozom kırılma testi:** FA tanısında kullanılması gereken ilk test, bir klinik sitogenetik laboratuvarında hastanın kanından alınan bir numune üzerinde gerçekleştirilen kromozom kırılma testidir. İlk adım, hastanın kan örneğini, lenfositleri bölünmesi için uyaran, T hücresi mitojeni olarak bilinen kimyasal bir maddeyle kültürlenmeyi içerir. Daha sonra kültür, mitomisin C (MMC) ve / veya diepoksibütan (DEB) gibi DNA çapraz bağlama maddeleri olarak bilinen kimyasallarla muamele edilir. Son olarak, hücrelerin kromozomlarında bulunan kırılma ve yeniden düzenleme tipleri ve oranları değerlendirilir (41, 42). Normal hücreler, DNA çapraz bağlama maddelerinin neden olduğu kromozomal hasarın çoğunu düzeltebilirken, FA hastalarından alınan hücreler tipik olarak, hücre başına çoklu kromozomal kırılmalar ve yeniden düzenlemeler gösterir (16).

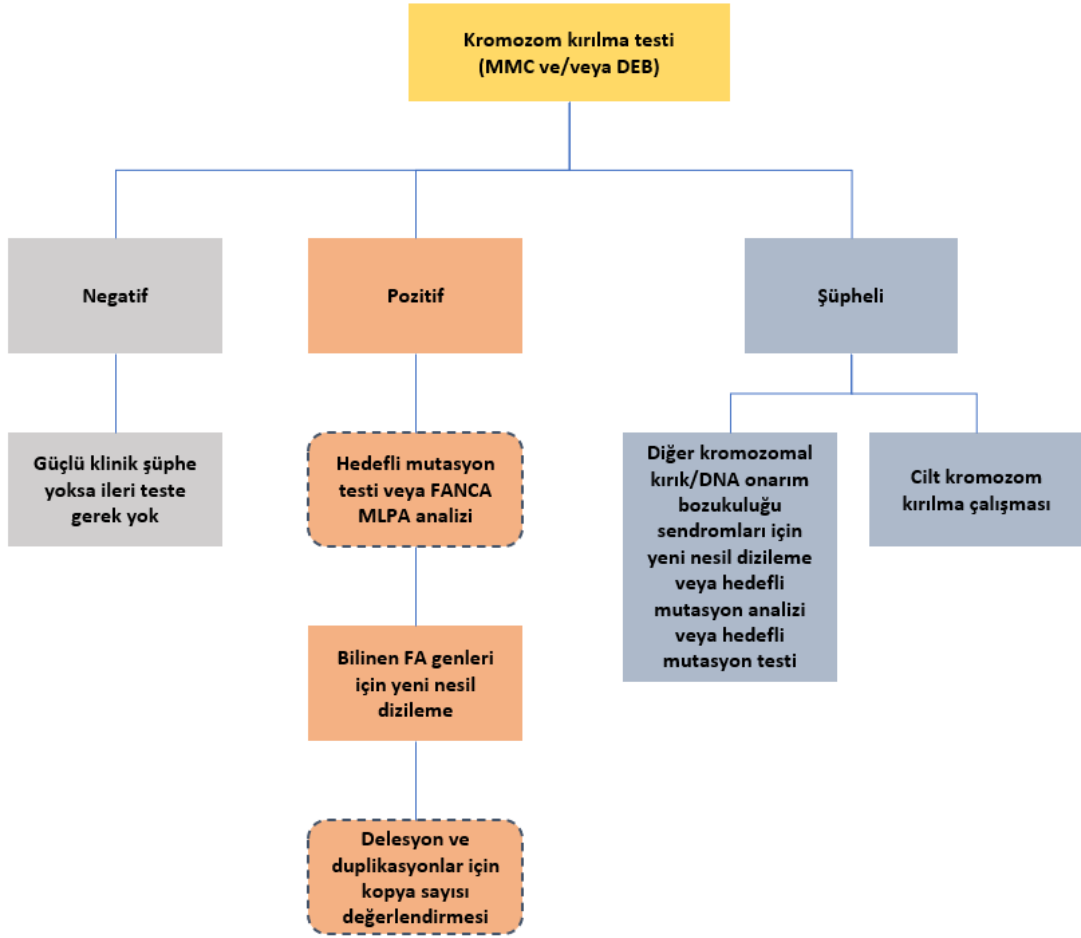
Sarmallar arası çapraz bağları indükleyen ajanlarla muamele ile gerçekleştirilen kromozom kırılma testi, zahmetli olmasına ve uzman personel gerektirmesine rağmen,

FA teşhisi için en yaygın kullanılan testtir. Farklı sarmallar arası çapraz bağ indükleyicileri arasında, DEB, yüksek bileşik stabilitesi ve özgüllüğü nedeniyle yaygın olarak seçilir. DEB'e duyarlılığı, FA hastalarınıninkiyle karşılaştırılabilecek başka hiçbir hasta grubu henüz tanımlanmamıştır (41).

**Periferik kan lenfositlerinde hücre döngüsü analizi:** Mitojen ve DNA çapraz bağlama maddeleriyle muamele edilen periferik kan lenfositlerinde, kromozom kırılmasından ziyade, hücre döngüsü kinetiğini ölçmeye dayanır. DNA hasarı olan hücreler, mitozla ilerlemeden önce hasarı onarmak için döngünün G2 fazında durur. FA hastalarının hücreleri, DNA çapraz bağlama maddeleriyle muamele edildikten sonra daha fazla onarılmamış hasara sahip olacak ve hasta olmayanlara oranla daha yüksek hücre yüzdesi G2 fazında duracaktır. Tetkik akım sitometri yöntemi ile G2 fazında duran hücrelerin yüzdesinin ölçülmesine dayanır. Hücre döngüsü analizi tanıda bir kromozom kırılma testi ile birlikte kullanılabilir (43).

**Mutasyon analizi:** Kromozom kırılma testinin sonuçları pozitifse, hastanın FA geliştirmesine neden olan spesifik genetik mutasyonu tanımlamak için mutasyon analizi yapılabilir. Bir seferde tek bir geni analiz eden Sanger dizileme gibi klasik DNA dizileme metodolojilerini kullanmak çok zaman alıcı ve maliyetli bir yöntemdir. Yeni nesil dizileme (NGS), binlerce genin aynı anda detaylı analizini sağlar. Artık çok sayıda laboratuvar FA testi için NGS tabanlı uygulamalar sunmakta, geliştirmektedir ve bilinen FA genlerinin tümünü içermeyi hedefleyen panellere sahiptir (44).

NGS panelleri, bilinen FA genleri içindeki yeni mutasyonları tanımlayabilir. Ancak hedeflenen genlerden birini içermeyen genom bölgelerini de inceleyen tüm ekzon dizileme (WES) gibi tetkikler sayesinde yeni FA genleri de belirlenebilir (45). Ayrıca, genomik mikrodizin testi gibi diğer tüm genom tarama yöntemleri, NGS tarafından tanımlanamayan FA gen mutasyonlarını (özellikle büyük delesyonları) tespit etmek için başarıyla uygulanmaktadır (46). Fanconi anemisi test algoritması Şekil 2.'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Fanconi anemi test algoritması (13)

### 2.1.7. Ayırıcı tanı

- **Bloom sendromu veya ataksi-telenjiektazi** gibi diğer kromozom kırılma sendromlarına sahip bireylerden türetilen hücreler de yüksek oranlarda spontan kromozom kırılması sergileyebilir (47).
- **Nijmegen Kırılma Sendromu (Nijmegen Breakage Syndrome -NBS):** Boy kısalığı, bilişsel becerilerin kaybı, ilerleyici mikrosefali, kadınlarda erken yumurtalık yetmezliği, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve artmış kanser riski (özellikle lenfoma) ile karakterize bir sendrom olup, mitomisin C ile artmış kromozomal kırılma görülebilir (48).
- **Seckel Sendromu:** Büyüme geriliği, zihinsel engel, mikrosefali ve karakteristik yüz görünümü olup, MMC ve DEB ile artmış kromozom kırılması

gösterebilir. Seckel sendromlu bazı kişilerde ayrıca pansitopeni ve/veya AML gelişir (49).

- **Nörofibromatozis 1:** FA'ya benzer şekilde Café au lait lekeleri görülür (47).
- **TAR sendromu:** Radius yokluğu ve trombositopeni görülür (47).
- **VACTERL birlikteliği:** Radial kemik kusurları görülür (47).

### 2.1.8. Tedavi

FA hastalarında yıllar içerisinde pek çok tedavi denenmiş olsa da şu an için hematopoietik kök hücre nakli, kemik iliği yetmezliğinin tedavisinde bilinen tek küratif tedavidir. Bunun haricinde androjen tedavisi, transfüzyonlar, growth faktörleri gibi pek çok tedavi yöntemi kullanılmaktadır.

#### 2.1.8.1 Androjenler

Oksimetalon, oksandrolon, danazol gibi androjen tedavileri FA için küratif değildir ancak HKHN için uygun vericisi olamayan hastalarda kullanılabilir. Androjen tedavisi hemoglobin konsantrasyonu, nötrofil sayısı ve trombosit sayısında artışa neden olabilir, ancak virilizasyon, karaciğer toksisitesi ve karaciğer adenomu gibi yan etkilerinden dolayı dikkatle kullanılmalıdır (50).

#### 2.1.8.2. Transfüzyonlar

Hastanın hemoglobin seviyesi sürekli olarak 8 gr/dL'nin altına düştüğünde veya hastada daha yüksek hemoglobin gerektiren başka bir kalp veya akciğer hastalığı varsa anemi tedavisi düşünülmelidir. Özellikle tedavi hedefi HKHN ise, transfüzyon tedavisi en aza indirilmelidir.

Tüm FA hastaları, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu riskini azaltmak için lökositleri elimine etmek amacıyla filtrelenmiş kırmızı kan hücreleri almalıdır. Işınlanmış kan ürünleri, özellikle nakil düşünülüyorsa, transfüzyonla ilişkili GvHH'den kaçınmak için kullanılmalıdır. Hastalar, HKHN sonrası greft reddi riskini

artıracak alloimmünizasyon gelişme riski nedeniyle nakil planlanan aile üyelerinden veya akraba dışı vericiden kan transfüzyonu almamalıdır (13).

### **2.1.8.3. Sitokinler**

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile tedavi, nötropeni, tekrarlayan veya ciddi enfeksiyonlara neden oluyorsa, özellikle nötrofil sayısı sürekli olarak 500 / mm<sup>3</sup>'ün altında ise, nakil için kısa vadeli bir köprü tedavisi olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, sitokin tedavisinin, sitogenetik anormalliklerin gelişimini veya ilerlemesini uyaracağı endişesi vardır. Genellikle 8 haftalık G-CSF tedavisinden sonra nötrofil sayısında düzelme olmazsa tedavi kesilmelidir (13).

### **2.1.8.4. Metformin**

Metformin, klinik öncesi FA modellerinde hematolojik sorunların tedavisinde umut vaat eden sonuçlar vermiş, kan hücrelerinde artışa neden olmuş ve hücreleri DNA hasarına karşı korumuştur (51). Metforminin FA hastalarında kemik iliği yetmezliği tedavisinde kullanımına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

### **2.1.8.5. Gen Terapisi**

Fanconi anemisinde kemik iliği yetmezliğinin kaynağı bir FA gen fonksiyonunun eksikliği olduğundan, gen terapisi bu bireylerde kemik iliği fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Henüz gen terapisinin başarılı klinik uygulamaları gösterilememiştir ancak çalışmalar devam etmektedir (52).

## **2.2. Fanconi Anemisi Tedavisinde Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

FA hastalarında kemik iliği yetmezliğinin tek küratif tedavisi hematopoietik kök hücre naklidir. Bununla birlikte, intrinsik FA DNA onarım kusuru, allojenik hematopoietik kök hücre naklini, nakil öncesi rejimlerdeki alkilleyici ajanlara ve radyasyona bağlı olarak komplike hale getirmektedir. Aynı onarım kusuru GvHH

tablosunda görülen doku hasarına artmış duyarlılığa neden olmaktadır (53). FA'nın patofizyolojisini daha iyi anlamak için yapılan onlarca yıllık araştırmanın ve nakil rejimlerinde dikkatlice yapılan değişikliklerin sonucunda artık FA hastalarının allojenik HKHN daha başarılı ve güvenli bir şekilde yönetilmektedir (13, 53). Ayrıca, alternatif verici kök hücre kaynakları (HLA tam uyumlu veya uyumlu olmayan kardeş-dışı akraba verici, haploidentik kemik iliği, periferik kan kök hücreleri veya göbek kordonu kanı) ile elde edilen sonuçlar, tarihsel olarak sonuçları daha iyi olan HLA-uyumlu kardeş verici ile gerçekleştirilen HKHN sonuçlarına yaklaşmıştır (53-57).

### 2.2.1. Hematopoitik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

**Tablo 3.** Kardeş ve/veya Alternatif Verici Hematopoitik Hücre Nakli Endikasyonları (13)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplastik anemi: hemoglobin (Hgb) &lt;8 gr/dL veya mutlak nötrofil sayısı (ANS) &lt;500 /mm<sup>3</sup> veya trombosit sayısı &lt;20.000 /mm<sup>3</sup>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS veya AML</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignite ile ilişkili olduğu bilinen ilerleyici kompleks sitogenetik anormallikler</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktif enfeksiyon yokluğu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uygun verici             <ul style="list-style-type: none"> <li>Öncelik sırası                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HLA 10/10 (ardından 9/10) alel uyumlu kardeş</li> <li>○ HLA 10/10 (ardından 9/10) alel uyumlu kardeş dışı akraba</li> <li>○ HLA 10/10 (ardından 9/10) alel uyumlu akraba dışı gönüllü yetişkin</li> <li>○ HLA 10-8/10 antijen uyumlu umbilikal kord kanı</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

### 2.2.2. Hematopoitik Kök Hücre Nakli İçin Verici Seçimi

Uyumlu bir aile vericisinden 10 yaşından önce, klonal dönüşüm (MDS veya AML) gerçekleşmeden önce HKHN yapılan hastalarda ve fludarabin içeren rejimler dahil olmak üzere, radyasyonsuz bir hazırlık rejiminden sonra nakil yapılan hastalarda en iyi sonuçlar gözlenmiştir (58-60).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada HLA uyumsuz akraba vericiler veya HLA uyumlu akraba dışı vericilerden kök hücre toplanması ile yapılan ve sadece kemoterapi içeren hazırlık rejimi uygulanması sonrası HKHN yapılan FA hastalarında da mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. MDS tanısı almamış genç hastalarda sonuçlar, uyumlu kardeşten yapılan HKHN ile karşılaştırılabilecek düzeyde saptanmıştır (61).

### 2.2.3. Hazırlık Rejimleri

FA hastalarında hazırlama rejimi ilişkili toksisiteyi önlemek için diğer kemik iliği yetmezliklerinde kullanılan rejimlerden farklı olarak düşük doz siklofosfamid uygulanmalıdır. HLA uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillerde tek başına siklofosfamid temelli bir rejim veya fludarabin ile kombinasyon halinde kullanıldığında mükemmel sonuçlar elde edilebilmektedir (57, 62).

Geçmişte, HLA uyumlu kardeş vericisi olan FA hastalarına sınırlı alan tüm vücut ışınlaması (TVI) uygulanmaktaydı, bununla birlikte, bugün fludarabin (FLU) içeren rejimlerin kullanımıyla, TVI, HLA uyumlu kardeş vericileri olan kemik iliği yetmezlikli FA hastalarında çok daha az sıklıkla kullanılmaktadır (61).

HLA uyumlu akraba dışı verici, HLA uyumlu akraba verici yok ise tercih edilmelidir. 2000 yılı sonrası daha iyi HLA tiplendirmesi ve fludarabin bazlı azalmış yoğunluklu hazırlık rejimleri sayesinde, HLA uyumlu akraba dışı verici ile gerçekleştirilen HKHN sonrası da önemli gelişmeler bildirilmiştir. Artmış engraftman, azalmış akut GVHH ve en sonunda daha uzun toplam sağkalım süreleri elde edilmeye başlanmıştır (59, 63). Yapılan bir çalışmada HLA uyumlu akraba dışı verici kaynaklı HKHN yapılan ve hazırlık rejini olarak TVI 300 cGy, siklofosfamid, fludarabin ve anti-timosit globülin (ATG) alan hastalarda 5 yıllık sağkalım olasılığı %94 saptanmıştır (63).

#### 2.2.4. T-hücre depleasyonu

Kardeş vericilerden yapılan hematopoietik kök hücre naklinde T hücre depleasyonunun GvHH riskini azalttığı gösterilmiştir. Mümkün olduğu zaman T hücre depleasyonunun yapılması önerilmektedir. Hazırlık rejimi sonrası T hücre depleasyonu yapılmış kemik iliğinin nakledilmesi ve ardından siklosporin, metilprednizolon veya mikofenolat mofetil gibi tedavilerin verilmesinin GvHH riskini azalttığı gösterilmiştir. GvHH profilaksisinin hastaların 5 yıllık sağ kalımını artırdığı ortaya konmuştur (64).

#### 2.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Uzun Dönem Takibi

Her yıl dünya çapında yaklaşık 50.000 kişiye hematopoietik kök hücre nakli yapılmaktadır. Nakil tekniklerindeki ve destekleyici bakım uygulamalarındaki ilerlemeler, HKHN alıcıları için hayatta kalma konusunda aşamalı iyileşmelere yol açmıştır. Hastalar özellikle çocukluk döneminde nakil yapılanlar, nakilden sonra uzun süre hayatta kaldıklarından, nakil öncesinde, esnasında ve sonrasında maruziyetlere bağlı geç komplikasyonların gelişmesi açısından risk altındadırlar. Bu komplikasyonlar HKHN alıcılarında ciddi morbiditeye neden olabilmekte, yaşam kalitesini bozmakta ve uzun dönemde mortaliteye neden olmaktadır (65). Hastalarda nakil sonrası uzun dönemde gelişebilecek olumsuz olaylar ve olası nedenleri Tablo 4.'te özetlenmektedir.

HKHN sonrası FA tanılı hastalarda uzun vadeli sağkalımı, hala esas olarak ikincil malignitelerden etkilenmektedir ve nakilden sonra bu hastalar için çok uzun dönem takip ihtiyacının önemini göstermektedir. Kronik GvHH'ye bağlı ikincil maligniteler de geç mortalite için ciddi bir risk faktörüdür (59).



**Tablo 4.** FA hastalarında uzun dönemde gelişebilecek olumsuz olaylar ve nedenleri (13)

Etkilenen organ veya sistem	Olumsuz olay	Nedenleri
Genel	Kısa boy	FA, HKHN
	Birincil veya ikincil kanserler	FA, HKHN, GvHH
Cilt	Pigmentasyon	FA, GvHH
	Kuruluk	FA, GvHH
	Kalınlaşma	FA, GvHH
Santral sinir sistemi	Radyasyonun yan etkileri	HKHN
Gözler	Katarakt	HKHN
	Gözlerde kuruluk (Sicca veya Sjögren sendromu)	GvHH
	Retinit	HKHN
Kulak, burun ve boğaz	Kronik sinüzit	GvHH
	İşitme kaybı	FA, HKHN
	Ağızda kuruluk (Sicca veya Sjögren sendromu)	GvHH
Kalp	Konjenital anormaliler	FA
	Demir birikimi	Kan transfüzyonları
Akciğerler	HKHN yan etkileri	HKHN, GvHH
Karaciğer	Kronik karaciğer hastalığı (transaminit veya kolestaz)	HKHN, GvHH
	Demir birikimi	FA veya HKHN tedavisi (transfüzyonlar)
Böbrekler ve genitoüriner sistem	Konjenital anomaliler	FA
	Kronik renal yetmezlik	HKHN
Gastrointestinal sistem	Konjenital anomaliler	FA
	Büyüme geriliği	FA, GvHH
	Fonksiyonel problemler (Ör: Malabsorbsiyon)	FA, GvHH

Endokrin	Diyabet	FA, GvHH
	Hipotiroidizm	FA, HKHN
Gonadal	Maskülinizasyon(virilizasyon)	Androjenler
	İnfertilite	FA, HKHN
	Erken menapoz	FA, HKHN
Kas- iskelet	El ve kol anomalileri	FA
	Kalça displazisi	FA
Psikolojik	Psikososyal sorunlar (ör: anksiyete, depresyon)	FA, HKHN, GvHH

### 2.3.1. Bağışıklık ve Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar, sitopeniler, immünablasyon ve/veya immünsüpresyon nedeniyle, HKHN sonrasında sık görülür. İmmün yeniden yapılanma zaman içinde kademeli olarak ortaya çıkar (genellikle 12-18 ay) ve allojenik nakil alıcılarında; özellikle göbek kordonu kanı, HLA-uyumsuz veya T hücreleri deplese greft alanlarda, GvHH sonrası hayatta kalanlarda ve uzun süreli immünsüpresyon alanlarda daha yavaştır (66).

Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması gecikmiş hastalarda, nakilden aylar veya yıllar sonra bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar meydana gelebilir. Enfeksiyöz risk, nakilden sonraki ilk 1 ila 2 yıl içinde en yüksek olmasına rağmen, genişletilmiş immünosupresif tedavi gerektiren kronik GvHH tanısı olan bazı allojenik nakil alıcıları için artmış enfeksiyon riski uzun vadede devam edebilir. Bu hastalarda opsonizasyon bozulur ve kapsüllü bakteriler (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*) hızla ilerleyen ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir (67).

Akciğerlerin veya sinüslerin *Aspergillus* enfeksiyonu, en yaygın tanımlanan geç mantar enfeksiyonudur, ancak *Kandida* ve *Mucor* türleri de nadiren görülen geç patojenlerdendir. Geç başlangıçlı Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu ve enfeksiyonu, HKHN sonrası erken dönemde profilaktik veya önleyici antiviral

ilaçların kullanımının artmasıyla son yıllarda daha sık bildirilmektedir. Varisella zoster virüsü enfeksiyonu, transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde sıklıkla ortaya çıkar. Pneumocystis jirovecii (daha önce bilinen adıyla Pneumocystis carinii) pnömonisi genellikle HKHN sonrası ilk 6 ayda ortaya çıkmasına rağmen, hastalar immünosupresif tedavi aldığı sürece risk altındadır, özellikle nakil öncesi veya sonrası uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ve yoğun hazırlık rejimi kullanıldıysa risk çok daha yüksektir. Hastalarda sinüzit ara sıra görülen bir komplikasyondur ve düşük immünoglobulin seviyeleri olan hastalarda daha sık görülür (67).

### 2.3.2. Endokrin Komplikasyonlar ve Fertilite Sorunları

Kemoterapi, radyasyon tedavisi , HKHN'nin kendisi, kronik GvHH, uzun süre kortikosteroid maruziyeti gibi pek çok faktör endokrin fonksiyonlarda bozukluğa neden olabilir (68).

HKHN sonrası özellikle kadınlar hipergonadotropik hipogonadizm açısından risk altındadır. Risk, busulfan ve yüksek doz radyasyon ile artarken, düşük doz siklofosfamid ile daha düşüktür. Yetişkin kadınlarda ovaryan yetmezlik geri dönüşümsüzken, prepubertal kız çocuklarında gonadal fonksiyonların düzelmesi ihtimali daha yüksektir. Çoğu erkek nakil sonrası normal testosteron seviyelerine sahiptir. Semptom varlığında hormon yerine koyma tedavisi için test ve değerlendirme önerilmektedir. Pubertenin zamanında gerçekleşmemesi halinde ayrıntılı endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır (67, 69). FA'lı kadın hastalarda hem HKHN ile tedavi edilen hem de edilmeyenlerde gebelik bildirilmiştir (70, 71). HKHN uygulanmamış FA'lı kadın hastalarda doğurganlıkla ilgili çoğu bilgi, androjen tedavisi alan kadınlar arasında %15'ten, androjen almayan kadınlar arasında % 29'a kadar değişen düşük bir gebelik oranına sahip olduğunu gösteren vaka raporlarından derlenmiştir (71). Üreme endokrinologları ve diğer klinisyenler Anti-Müllerian hormonunu bir “yumurtalık rezervi” belirteci veya daha sonra olgunlaşmış oosit haline gelebilecek olgunlaşmamış folikül sayısının bir tahmini olarak değerlendirmektedir. FA'lı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, 25 yaşın üzerindeki tüm hastalarda AMH

seviyesi son derece düşük saptanmıştır ve bu sonuç kadınlarda bilinen düşük doğurganlık ve primer ovaryan yetmezliği yansıtmaktadır (72). FA'lı erkek hastaların fertilité açısından değerlendirildiği çalışmalarda hastaların sperm analizinde azospermi saptanmıştır (73, 74). FA tanılı herhangi bir yaşta erkek hastaların çoğunda yaş ve pubertal durum ile uyumsuz küçük testisler saptanmıştır, bu durum muhtemel Sertoli hücre kitlesinin ve spermatogenezisin azaldığının bir göstergesidir (35).

Daha genç FA HKHN hastalarının, yaşlı hastalara göre çok daha kısa boyda olduğu bulunmuştur. FA hastalarının başlangıçta kısa boylu olduğu bilinmesine rağmen, HKHN esnasında daha genç yaşın, kısa boy prevalansının artmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (75).

Allojenik HKHN yapılan hastalarda, immünsüpresif tedavi almazken dahi yüksek metabolik sendrom prevalansı, yüksek trigliseridler, yüksek kan basıncı, abdominal obezite ve diyabet bildirilmiştir. Uzun süreli ve yoğunlaştırılmış immünsüpresif tedavi, nakil sonrası endokrin disfonksiyon ve insülin ve/veya leptin direnci olası nedenlerden bazıları olabilir (76).

HKHN için kullanılan kemoterapinin kemik mineral yoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Kemik mineral yoğunluğu üzerindeki bilinen en önemli ilaçlar hem azaltılmış kemik oluşumu hem de kemik rezorpsiyonunun uyarılması yoluyla metotreksat ve glukokortikoidlerdir (77). Yine nakil hastalarında uzun süreli steroid kullanımına sekonder osteonekrozis görülebilir (78).

Subklinik, kompanse hipotiroidizm, yüksek tiroid uyarıcı hormon ve normal serum serbest T4 seviyeleri ile transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde hastaların %7-15'inde görülür. Bildirilen aşıkâr hipotiroidizm insidansı, çalışılan popülasyondaki risk faktörlerine bağlı olarak değişebilir. Tek doz ablatif TVI, %50 aşıkâr hipotiroidizm insidansı ile ilişkiliyken, fraksiyone TVI yaklaşık %15'lik bir insidans ile ilişkilidir. Busulfan ve siklofosfamid hazırlık rejiminden sonra bildirilen insidans %11'dir. Nakilden önce verilen tedaviler de tiroid anormallikleri görülme riskine katkıda bulunmaktadır (79).

### 2.3.3. Aşırı Demir Birikimi

HKHN yapılan hastalarda, nakil öncesi veya sonrası eritrosit transfüzyonu nedeniyle aşırı demir birikimi sıktır ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Transplantasyon sonrası aşırı demir yükünün evrimi ve nakil sonrası geç olaylarla ilişkisi bilinmemektedir. 2000 ve 2009 yılları arasında miyeloablative allojenik HKHN uygulanan 290 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ferritin düzeylerinin nakil sonrası ilk 3 ayda zirveye çıktığı ve nakilden 5 yıl sonra normal seviyelere indiği gösterilmiştir (80). Doku düzeyinde aşırı demir birikiminin kesin miktarı karaciğer biyopsisi ile elde edilir. Ancak çoğunlukla plazma ferritin düzeyi ölçülerek ve T2\* manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile aşırı demir birikimi tespit edilmektedir (81).

FA'lı hastalarında aşırı transfüzyona bağlı demir aşırı birikimine sekonder, insülin salgılayan beta hücrelerinde artmış reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu olası hasara bağlı bozuk birinci faz insülin salınımı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca FA hastalarında görülebilen insülin direncinin aşırı demir yükünden kaynaklanan ferritin seviyeleri ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu görülmektedir (82).

### 2.3.4. Renal ve Genitoüriner Komplikasyonlar

HKHN sonrası uzun dönem sağ kalanlarda kronik böbrek hastalığı için risk faktörleri, nakil esnasında ileri yaş, nakil öncesi böbrek fonksiyonları, kemoteropatikler, akut veya kronik GvHH, hazırlık rejiminde TVI kullanılması, kalsinörin inhibitörleri ve bazı antimikrobiyallerdir (asiklovir, amfoterisin B, aminoglikozidler vb). Antibiyotikler ve antifungal ajanlar glomerüler hasar yerine daha çok tübüler hasara neden olurlar. Uzun süre kalsinörin inhibitörü kullanımı ilişkili böbrek hasarı hem renal arteriollerini hem de tübüllerini etkileyebilir ve bu hastalarda interstisyel fibrozis eşlik edebilir.

CMV enfeksiyonu, glomerüler hasar ve CMV enfeksiyonunda kullanılan foskarnet tedavisi tübülointerstisyel nefrit ve renal tübüllerde kristalizasyona ikincil geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. TVI uygulanan hastalarda arteriyollerde

dejenerasyon ve sklerozis, glomerül ve tübüllerin ikincil yıkımına neden olabilir (67). Renal malformasyon (vezikoüretal reflü, üretral stenoz, at nalı böbrek) olan FA tanılı hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu görülebilir (74).

Kronik böbrek hastalığının diğer bir etyolojik sebebi BK virüs nefropatisidir. BK virüs enfeksiyonu HKHN yapılan pediatrik hasta grubunda, böbrek nakil hastalarındakine benzer bir risk teşkil eder. Tanıda BK virüs yükü yüksekliği yeterli değildir, kesin tanı için biyopsi gereklidir. Serum kreatinin değerinde yükseklik gelişen hastalarda, alternatif aşikâr bir etiyoloji olmadığında, BK nefropatisi için klinik şüphe yüksek ise biyopsi düşünülmelidir (83).

### **2.3.5. Solunum Sistemi İlişkili Komplikasyonlar**

HKHN alıcıları arasındaki geç pulmoner komplikasyonlar arasında idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiyolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sinopulmoner enfeksiyonlar bulunmaktadır. Predispozan faktörler arasında enfeksiyonlar, nakil öncesi ve hazırlık rejiminin kapsamı ve türüne bağlı olarak kemoterapi ve radyasyona maruz kalma ve GvHH sayılabilir (84).

İnterstisyel pnömoni olarak da bilinen idiyopatik pnömoni sendromu, daha çok nakil sonrası erken döneminde ortaya çıkar. Bununla birlikte, uzun süreli hayatta kalanlarda ortaya çıkabilir ve geç solunum yetmezliğine yol açabilir. Predispozan faktörler arasında allojenik HKHN, yüksek doz TVI'ya maruz kalma ve GvHH bulunur. Bronşiyolitis obliterans sendromu allojenik nakil yapılan tüm hastaların %2-14'ünde görülür ve neredeyse sadece kronik GvHH olan hastalarda görülür. Kriptojenik organize pnömoni nakil sonrası ilk 6 ila 12. ayda görülür, ancak kronik GvHH olanlarda geç dönemde de meydana gelebilir. Klinik bulguları kuru öksürük, hafif ateş ve dispnedir. Radyolojik görüntülemelerde buzlu cam görünümünde yamalı konsolidasyon veya nodüler infiltrasyon saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde tipik olarak restriktif patern görülür (67). Diğer nadir geç komplikasyonlar, diffüz alveolar hemoraji, pulmoner tromboembolizm, pulmoner venooklüziv hastalık ve plevral effüzyondur (67).

### 2.3.6. Karaciğer Komplikasyonları

Geç karaciğer komplikasyonları çoğunlukla ilaçlar, kronik GvHH, hepatit B enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu veya aşırı demir birikimi ile ilişkilidir (85).

Kronik karaciğer GvHH hastalarında tipik olarak karaciğerde ALT ve AST enzimlerinin yükselmesiyle birlikte karaciğerde kolestaz saptanır. Hastanın GvHH varsa ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların dozları düştükçe her iki enzim de hızla artabilir. Kronik karaciğer GvHH tanısı belirsiz ise, karaciğer biyopsisi endikedir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ve ursodeoksikolik asit ile tedavi edilir. Kolestaz, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin zayıf emilimine yol açabilir; bu nedenle, vitamin desteğine ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için bu vitaminlerin seviyeleri izlenmelidir. A, D ve E vitaminlerinin seviyeleri kan testleri ile ölçülebilir ve K vitamini seviyeleri, kanın pıhtılaşma eğilimi ölçülerek çıkarılabilir (86).

Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hastalarda fulminan karaciğer yetmezliği riski daha yüksektir. Bir çalışmaya göre izole anti-HBc antikorları olan hastalarda bile, çoğunlukla GvHH için başlanan steroid tedavisi sırasında, HKHN sonrası %35 HBV enfeksiyonu reaktivasyonu riski bildirmiştir. Latent HBV enfeksiyonu olan hastaların, HKHN sonrası HBV DNA seviyeleri izlenmeli ve viremi tespit edildiğinde antiviral tedavi başlatılmalıdır (87).

Nodüler rejeneratif hiperplazi, hepatik parankimin küçük rejeneratif nodüllere dönüşmesi ile karakterize nadir görülen bir karaciğer hastalığıdır. Bu süreç portal hipertansiyon gelişmediği sürece çoğunlukla asemptomatiktir. HKHN sonrası hayatta kalan hastaların %12'sinde fokal nodüler hiperplazi gelişir ve muhtemelen myeloablatif hazırlık rejimlerin neden olduğu sinüzoidal hasarı gösterirler (88).

### 2.3.7. Kardiyovasküler Sistem İlişkili Komplikasyonlar

Diğer komplikasyonlara kıyasla kardiyovasküler komplikasyonlar HKHN sonrası nadiren görülür. Allojenik nakil sonrası geç ölümlerin %3'ünden sorumludur. HKHN sonrası görülebilen kardiyovasküler hastalıklar arasında kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, kapak disfonksiyonu, aritmi, perikardit ve koroner arter hastalığı bulunmaktadır (67).

HKHN sonrası hayatta kalanlarda diyabet ve dislipidemi oranları normal popülasyona göre daha yüksektir. Değiştirilebilir risk faktörlerinin erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Kan basıncı 140/90mmHg ve üzerinde olan nakil hastaları veya 130/80mmHg ve üzeri olan diyabet veya böbrek hastalığı olan nakil hastaları hipertansiyon açısından tedavi edilmelidir (6).

Yetişkin yaşamda HKHN hastaları, genel popülasyona kıyasla 2,3 kat daha fazla erken kardiyovasküler sistem ilişkili ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Artan kanıtlar, HKHN sağkalanlarının, metabolik sendromun gelişmesine yol açan olumsuz kardiyovasküler risk faktörleri geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu ve daha sonra bireyleri erken kardiyovasküler ile ilişkili ölüm riskine yatkın hale getirdiğini göstermektedir (89).

### 2.3.8. Göz komplikasyonları

Oküler belirtiler arasında azalmış gözyaşı akışı, keratokonjunktivitis sicca, steril konjunktivit, korneal epitel kusurları ve kornea ülseri yer alır. Keratokonjunktivitis sicca belirtileri arasında yanma, tahriş, ağrı, yabancı cisim hissi, bulanık görme, fotofobi ve paradoksik olarak aşırı göz yaşarması yer alır. Sıklıkla GvHH olanlarda görülür ve tanısı, uygun semptomların varlığı, Schirmer testinde azalmış gözyaşı üretiminin kanıtı ve keratitin klinik bulguları ile konulur. Her durumda, enfeksiyöz keratit ekarte edilmelidir (67, 90).



Katarakt oluşumu sıklıkla TVI sonrası meydana gelir. Miyeloablatif tek doz TVI sonrası, neredeyse tüm hastalar 3 ila 4 yıl içinde katarakt geliştirir. Fraksiyone TVI katarakt başlangıç yaşını geciktirir ve katarakt insidansını azaltır (91, 92).

İskemik mikrovasküler retinopatili hastalarda pamuk yünü lekeleri ve optik disk ödemi mevcuttur. Retinopati hemen hemen sadece allojenik nakilden sonra, özellikle TVI uygulanan hastalarda ve GvHH profilaksisi için siklosporin alan hastalarda görülür (67).

### **2.3.9. İşitme Problemleri**

Özellikle HKHN'ni takiben ototoksisite verileri sınırlıdır. Kranial radyasyon tedavisi, genç yaş, daha önceden var olan işitme kaybı, ototoksik ajanların kullanımı (aminoglikozidler vb) işitme kaybı riski ve derecesini artırır (93).

### **2.3.10. Ağız Sağlığı İlişkili Komplikasyonlar**

Ağız sağlığı ilişkili geç etkiler için en önemli risk faktörü kronik GvHH, baş ve boyuna uygulanan radyasyon dozu, FA tanısı ve hastanın HKHN esnasındaki yaşdır(67). Hastalar genellikle oral alımları sınırlayabilen ağız içinde ağrı, kuruluk, odinofaji, disfaji ve hassasiyet bildirirler. Liken planus varlığı, hiperkeratotik plaklar ve perioral fasiit veya cilt sklerozu ile ağız açıklığının kısıtlanması oral GvHH için tanısal belirtilerdir. Hastalarda ayrıca mukozal eritem, atrofi, ağız kuruluğu, mukoseller (tükrük bezi kanallarının iltihaplanması ve tıkanması nedeniyle), psödomembranlar ve ülserler olabilir. Tükürük bezi disfonksiyonu ve kserostomi; diş çürüğü, periodontal hastalık ve ağız kanseri riskini artırır (94, 95).

### **2.3.11. Cilt Komplikasyonları**

Deri ve uzantıları içeren geç komplikasyonlar HKHN sonrası siktir. Kronik GvHH olanların %70'i cilt tutulumu yaşar. Erken değişiklikler olan liken planus benzeri veya papüloskuamöz lezyonlar skleroz ve poikilodermaya ilerleyebilir, cilt

ülserleri ve tekrarlayan enfeksiyonlarla prezente olabilir. Kronik cilt GvHH sonrası alopesi, saçlı deride incelme, tırnak distrofisi, terleme bozukluğu ve cilt dispigmentasyonu yaygın görülen komplikasyonlardır. Özellikle allojenik HKHN yapılan hastalar deri kanseri açısından risk altındadır (67, 95).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 1995-2019 yılları arasında Fanconi Anemisi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 36 hastanın uzun dönem takip verileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya nakil sonrası en az bir yıl yaşayan hastalar dahil edilmiştir. Bu süre içinde nakil yapılan toplam 46 hastadan 9'u ilk iki yıl içerisinde nakil ile ilişkili komplikasyonlardan kaybedilmiş, 1 hasta takibe devam etmemiş ve çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma kapsamında hastaların elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, nakil bilgileri, nakil öncesi ve nakil sonrası klinik ve laboratuvar bulguları, tetkikleri, hayatta kalım süreleri ve ölüm nedenleri kaydedilmiştir. Hastaların nakil sonrası uzun dönem izlemlerinin ve gerekli tetkikler yapılması için, hastalığa özel izlem ve tetkik formları oluşturulmuştur. Tüm geç dönem değerlendirme bulguları ve ilgili tetkik sonuçları bu şekilde kayda geçirilmiştir.

#### 3.1. Araştırmanın tipi

Çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

#### 3.2. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 3 Eylül 2019 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Proje No: GO 19/893, Karar No: 2019/20-68).

#### 3.3. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş, sağ kalım durumu, nakil sonrası takip süreleri, doğumsal anormallikler, nakil öncesi fizik muayene bulguları ve ek

sorunlar, nakil öncesi aldığı tedaviler, nakil yaşı, hastalık evresi ve alt tipi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, sitogenetik anomalileri, hematopoietik kök hücre nakil bilgileri (kök hücre kaynağı, verici-alıcı uyumu, nakil hazırlık rejimleri, nakil sonrası akut dönemde gelişen komplikasyonlar, engraftman günleri, nakil sonrası birinci yıl kimerizm durumu vb.) elektronik ve arşiv dosyaları incelenerek kaydedilmiştir.

Hastalar nakil sonrası rutin poliklinik kontrolleri esnasında muayene edilerek, hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastaların uzun dönem takibinde rutin olarak istenen laboratuvar tetkikleri istenmiştir. Hastaların büyüme ve gelişmesi (boy, kilo ve baş çevresi persentilleri, vücut kitle indeksi) değerlendirilmiştir. Hastalar Kemik İliği Nakil Ünitesi poliklinik kontrolünde sitopeni, anemi, hematolojik maligniteler açısından değerlendirilmiştir. Hastaların hayat kalitesi ve hayat kalitesini etkileyen faktörler (egzersiz, alkol, sigara, güneş ışığı maruziyeti, nörokognitif fonksiyonlar, psikososyal durum, performans skoru vb.) sorgulanmıştır.

Hastalar uzun dönem takipleri için başvurduklarında, Dermatoloji, Göz Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Diş Hekimliği, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Gastroenteroloji, Beslenme ve Diyetetik, Nefroloji, Endokrinoloji, Üroloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ortopedi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümlerince poliklinik şartlarında değerlendirilmiştir. Hastaların hastalıkla ilgili bilgileri ve uzun dönem sonuçları veri toplama formuna kaydedilmiştir (Ek-1.)

### **3.3.1. Antropometrik Ölçümler**

Hastaların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi) nakil öncesinde ve son poliklinik kontrollerinde ölçülmüştür. Boy ölçümlerinde Harpenden Stadiometer cihazı, kilo ölçümlerinde dijital tartı kullanılmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKI), ağırlık (kg) / [boy (m)]<sup>2</sup> formülüyle hesaplanmıştır. Boy ve VKI için yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş standart sapma (SD) skorları hesaplanmıştır. Boy SD skoru -2'nin altında olan hastalarda boy kısalığı tanımı

kullanılmıştır. VKI SD skoru +1 üzerine olan hastalar aşırı kilolu, +2 üzerine olan hastalar obez kabul edilmiştir (96).

### 3.3.2. Laboratuvar Verileri

Hastaların hastaneye başvurduklarında tam kan sayımı, biyokimya, ferritin, lenfosit alt grupları, immünglobulin düzeyleri (IgA, IgG, IgM), paratiroid hormon, osteokalsin, D vitamini, açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1c, lipid profili, gonadotropin hormonları (FSH, LH), cinsiyete özgü gonadal steroidler(östrojen, testosteron), Anti-Müllerian hormon(AMH), tiroid fonksiyon testleri(TSH, serbest T4), büyüme hormonları (GH, IGF-1, IGFBP-3), idrar tetkikleri (tam idrar analizi, spot idrar albümin-protein-kreatinin, 24 saatlik idrarda albümin-protein-kreatinin) alınmış ve sonuçları Hacettepe Üniversitesi Laboratuvarları referans aralıkları baz alınarak kaydedilmiştir.

Büyüme hormonu durumunun biyokimyasal olarak belirlenmesi için IGF-1(insülin like growth factor -1) ve IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) değerlerinin yaşa ve cinsiyete özgü SD skorları cinsiyet ve yaşa özel referans çizelgeleri kullanılarak her iki parametre için hesaplanmıştır.

İnsülin Direncinin Homeostatik Değerlendirmesi (HOMA-IR), daha önce tarif edilen açlık insülini x açlık kan şekeri / 405 formülü kullanılarak hesaplanmıştır (97).

### 3.3.3. Görüntüleme Tetkikleri

Hastaların rutin kontrol esnasında lüzum görülmesi halinde çekilen el bilek grafileri, akciğer grafileri, vertebra grafileri ve diğer kemik grafileri ilgili bölümlerce değerlendirilmiş ve sonucu kaydedilmiştir.

Ultrasonografi (USG) ve MRG tetkiklerinde bulguların değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü'nün raporları ve dosya notları esas alınmıştır.

### 3.3.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastanemiz çocuk göğüs hastalıkları polikliniğinde bulunan Carefusion Vyntus Spiro spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Solunum fonksiyon testlerinde sonuçlarına göre hastalara karbonmonoksit difüzyon testi ve pletismografi uygulanmıştır. Test sonuçları Çocuk Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

### 3.3.5. Ekokardiyografi ve Elektrokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) incelemesi, General Electric Healthcare Vivid E9 XD Clear cihazı kullanılarak yapılmış, inceleme sonuçları Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından kaydedilmiştir.

Hastaların 25mm/sn hızında ve 10mm/mV amplitüdde 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alınarak sonuçları Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından kaydedilmiştir.

### 3.3.6. Kemik Mineral Dansitometrisi

Kemik mineral dansitometri incelemesi, (KMD) General Electric Lunar Prodigy Advance cihazı kullanarak yapılmış, inceleme sonuçları Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından kaydedilmiştir. KMD sonuçları değerlendirilirken boy ve yaşa göre düzeltilmiş Z-skorları kullanılmıştır. KMD Z-skoru  $-2$ 'nin üzerinde olan test sonuçları normal kemik mineral yoğunluğu,  $-2$ 'nin altında olan test sonuçları düşük kemik mineral yoğunluğu olarak değerlendirilmiştir. KMD değerlendirmeleri ISCD (International Society for Clinical Densitometry) tarafından yayınlanan kriterler ışığında değerlendirilmiştir (98). Osteoporoz tanısı için KMD Z-skorları, uzun kemik kırığı öyküsü ve lomber röntgen bulguları birlikte değerlendirilmiştir.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayısal olmayan değişkenlerde sıklık ve yüzde, sayısal değişkenlerde yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer, en büyük değer ve çeyrekler arası aralık ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu normallik testleri ( $n < 50$  ise Shapiro-Wilk,  $n \geq 50$  ise Kolmogorov-Smirnov) ve grafikler (histogram, kutu-çizgi, qq plot) kullanılarak incelenmiştir. Ortalama sağkalım sürelerini ve olasılıklarını kestirmek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılmıştır.

Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri, hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ve hastaların klinik çıktılarının gruplar arasında değerlendirilmesinde sayısal normal dağılan verilerde “Bağımsız Gruplar t Testi,” sayısal normal dağılmayan verilerde “Mann–Whitney U Testi” ile incelenmiştir. Sayısal olmayan bağımsız değişkenlerde “Ki-kare Testi” kullanılmıştır. Çapraz tablolarda beklenen sıklığı 5’in altında olan gözelerin toplam göze sayısına oranı %25 ve üzeri olduğu durumlarda “Fisher’in Kesin Testi”, %25’ten az olduğu durumlarda ise “Pearson Ki-kare Testi” dikkate alınmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerde üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla “Kruskal Wallis-H Testi” kullanılmıştır. P değerinin  $< 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 1995-2019 yılları arasında Fanconi Anemisi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan ve uzun dönem takip çalışmasına literatürde belirtilen kriterlere (13, 99) uygun olarak nakil sonrası en az bir yıl hayatta kalan 36 hasta dahil edilmiştir.

Merkezimizde 1995-2019 yılları arasında HKHN yapılan toplam hasta sayısı 46 olup, bu hastaların 9'u HKHN ile ilişkili erken dönem komplikasyonlar (primer hastalık, ağır enfeksiyon, GvHH vb.) nedeniyle kaybedilmiştir. Bir hasta nakil sonrası takibe devam etmemiş ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 24'ü erkek (%67), 12'si kadın (%33) cinsiyettedir. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama  $6,7 \pm 0,7$  yıl (0,2-15,4 yıl) saptanmıştır. 36 hastanın 11'inde (%31) sitogenetik değerlendirmede klonal anormallikler bulunmuştur. En sık görülen klonal anormallik 7q delesyonu olup 3 hastada saptanmıştır.

Hastalık evresi değerlendirilebilen 35 hastanın 16'sında (%46) sitopeni, 19'unda (%54) aplastik anemi saptanmıştır. Hiçbir hastada myelodisplastik sendrom saptanmamıştır. Hastaların tümünde tanı DEB testi ile konmuştur, sadece 7 hastaya FA mutasyonu bakılmış ve 6 hastada FA ilişkili mutasyon bulunmuştur. 3 hastada FANCA, 1 hastada FANCC, 1 hastada FANCD ve 1 hastada FANCG mutasyonu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın tamamında en az bir sistemde FA ile ilişkili doğumsal anormallik mevcuttur. 13 hastada (%36) bir tanesi derin organ (böbrekler, gastrointestinal veya ürogenital sistem, kardiyovasküler sistem) olmak üzere en az 3



sistemi ilgilendiren anormallik saptanmıştır. Hastaların doğumsal anormallikleri görülme sıklığına göre Tablo 5.'de özetlenmektedir.

**Tablo 5.** Hastalarda Saptanan Doğumsal Anormallikler

<b>Doğumsal Anormallik</b>	<b>N (%)</b>
Cilt anormallikleri (Hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, café au lait lekeleri)	24 (%67)
Aksiyel iskelet anormallikleri (mikrosefali, üçgen yüz, kısa boyun vb.)	20 (%56)
Başparmak ve radial kemik anormallikleri	18 (%50)
Göz	14 (%39)
Renal	13 (%36)
Genital malformasyonlar	8 (%22)
Konjenital kalp hastalığı (ASD, VSD, PDA)	6 (%17)
Kulak	4 (%11)
Santral sinir sistemi anormallikleri	1 (%3)

Cilt anormallikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, café au lait lekeleri) hastalarda en sık rastlanılan klinik bulgu olup toplamda 24 hastada (%67) mevcuttur. En sık rastlanılan cilt anormalliği hiperpigmentasyon olup toplamda 22 hastada (%61) tespit edilmiştir. Aksiyel iskelet anormallikleri 20 hastada (%56) mevcuttur. En sık görülen aksiyel iskelet anormalisi mikrosefali olup toplamda 13 hastada (%36) mevcuttur. En sık görülen üçüncü anormallik başparmak ve radial kemik anormallikleridir, toplamda 18 hastada (%50) mevcuttur. Başparmak anormallikleri hastaların 17'sinde (%47) mevcuttur. Proksimal çıkışlı, hipoplastik, agenetik, bifid ve trifalengeal başparmak anormallikleri gözlenmiştir. 5 hastada (%14) radius yokluğu veya hipoplazisi mevcuttur. İki hastada tarsal kemik hipoplazisi, 2 hastada polidaktili, 2 hastada klinodaktili vardır. Göz anormallikleri 14 hastada (%39) mevcuttur. En sık görülen göz anormalliği mikroftalmi olup 13 hastada (%36) mevcuttur. Mikroftalmisi olan hastaların ikisinde şaşılık, birinde de hipertelorizm saptanmıştır. Bir hastada mikroftalmi olmaksızın hipotelorizm saptanmıştır. Renal anormallikler 13 hastada (%36) mevcuttur. Hastaların 5'inde tek taraflı ektopik yerleşimli böbrek, 1 hastada bilateral ektopik yerleşimli ve at nalı böbrek, 4 hastada

tek taraflı böbrek agenezisi, 2 hastada tek taraflı hipoplastik böbrek ve 1 hastada izole at nalı böbrek anomalisi saptanmıştır. Genitoüriner sisteme ait diğer anormallikleri 8 hastada (%22) mevcuttur. Üç hastada inmemiş testis, 3 hastada hipospadias, 2 hastada ise hem inmemiş testis hem de hipospadias tespit edilmiştir. Konjenital kalp hastalığı 6 hastada (%17) mevcuttur. Bu hastaların 4'ünde izole ASD, 1 hastada AVSD ve 1 hastada PDA saptanmıştır. Kulak anormallikleri 4 hastada (%11) mevcuttur, 2 hastada tek taraflı aurikula hipoplazisi ve dış kulak yolunda atrezi, 1 hastada bilateral dış kulak yolunda atrezi, 1 hastada dış kulak yolunda stenoz saptanmıştır. Bir hastada santral sinir sisteminde Chiari tip 1 malformasyonu ve siringomiyeli mevcuttur. Hiçbir hastada doğumsal gastrointestinal sistem anormalliği saptanmamıştır.

Nakil öncesi 20 hastaya (%56) kan ürünü transfüzyonu yapılmış olup, 2 hastaya 50'nin üzerinde kan ürünü transfüzyon yapılmıştır. Hastaların 9'u (%25) anapolon tedavisi kullanmıştır. Hastaların 4'ü steroid tedavisi ve biri FA tanısı almadan önce intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi almıştır. Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın nakil öncesi özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Nakil öncesi hasta özellikleri

	N (%)
Cinsiyet, E/K	24/12
Tanı yaşı, Ortalama $\pm$ SH, yıl (Aralık)	6,7 $\pm$ 0,7 (0,2-15,4)
Malformasyonlar*	
Sınırlı	23 (%64)
Yaygın	13 (%36)
Hastalık evresi	
Sitopeni	16 (%44)
Aplastik anemi	19 (%53)
Bilinmiyor	1 (%3)
Sitogenetik anormallikler	
Yok	24 (%67)

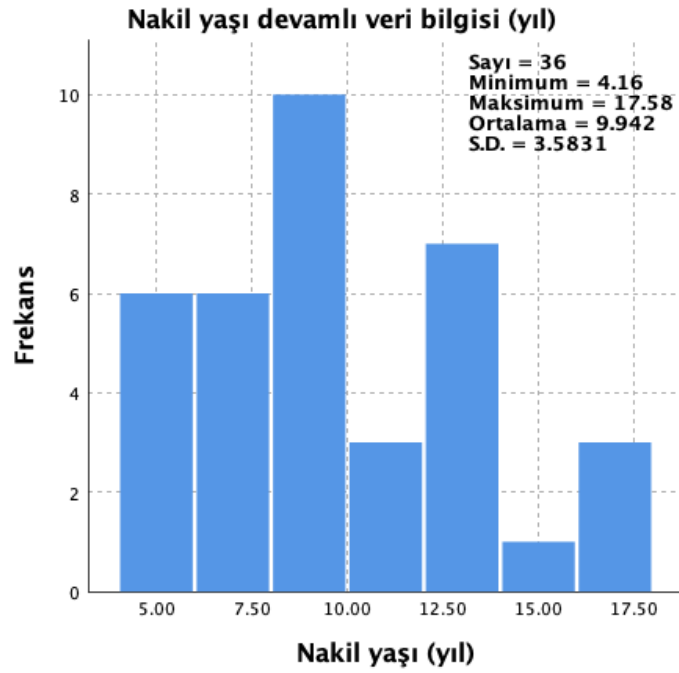
Klonal anormallikler	11 (%31)
Yapılmadı/metafaz elde edilemedi	1 (%3)
Genetik alt tipi	
FANCA	3 (%8)
FANCC	1 (%3)
FANCD	1 (%3)
FANCG	1 (%3)
Mutasyon saptanmayan	1 (%3)
Mutasyon bakılmayan	29 (%81)
Önceki tedaviler **	
Transfüzyon	20 (%56)
Androjenler	9 (%25)
Diğer tedaviler (steroid, IVIG)	5 (%14)
Tedavi yok	10 (%28)

K: Kadın, E: Erkek \* En az 3 vücut bölgesinde mevcutsa malformasyonlar yaygın olarak kabul edilmiştir; yaygın malformasyon tanımı hastanın malformasyonları en az 1 derin organı (böbrekler, gastrointestinal veya ürogenital sistem, kardiyovasküler sistem) içerdiği zaman kullanılmıştır. \*\*Hastaların bir kısmı 2 veya daha fazla tedavi şeklini almıştır.

#### 4.2. Hematopoitik Kök Hücre Nakli ile İlgili Özellikler

Hastalara nakil yapılma periyodu 1995-2019 yılları arası olup, hastaların büyük kısmına 2004 yılı sonrasında (%92) nakil yapılmıştır. 36 hastanın nakil esnasında yaşı ortalama  $9,9 \pm 0,6$  yıl (4,2-17,6 yıl) saptanmıştır. Hastaların nakil yaşı devamlı veri bilgisi Şekil 3.'de gösterilmiştir. Hastaların tanıdan nakle kadar geçen süre ortalama değeri 2,7 yıl (0,6-8 yıl) olarak bulunmuştur.

Nakil yapılan hastaların 32'sine (%89) siklofosfamid, fludarabin, tavşan kaynaklı anti-timosit globülin (rATG) içeren hazırlık rejimi uygulanmıştır. Yalnızca 1995 ve 1996 yıllarında nakil yapılan 2 hastaya siklofosfamid ve total abdominal ışınlama (5 Gy) yapılmıştır. Bir hastaya busulfan ve siklofosfamid, bir hastaya da sadece siklofosfamid ve rATG içeren ancak fludarabin içermeyen hazırlık rejimi uygulanmıştır.



**Şekil 3.** Nakil yaşı devamlı veri bilgisi

Hastaların 26'sına (%72) HLA tam uyumlu kardeşten HKHN yapılmıştır. Kalan hastalara ise uyumlu akrabadan HKHN yapılmıştır. Akriba dışı vericiden nakil yapılan hasta yoktur. Toplamda 36 hastanın 35'ine (%97) HLA 10/10 uyumlu vericiden nakil yapılmış olup, bir hastada (%3) HLA 9/10 uyumlu kardeş vericiden nakil yapılmıştır. Hastaların 18'inde (%50) nakil verici ve alıcısı arasında cinsiyet farkı yokken, 18 hastada (%50) cinsiyet farkı saptanmıştır. Hastaların nakil özellikleri Tablo 7.'de özetlenmektedir.

**Tablo 7.** Hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili özellikler

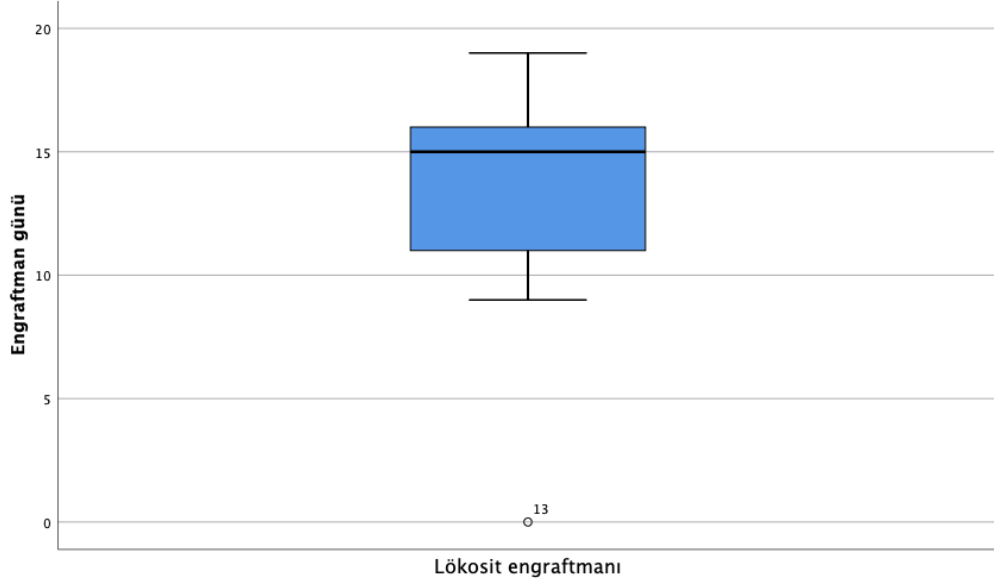
	N (%)
Nakil periyodu	
1995-2003	3 (%8)
2004-2019	33 (%92)
Tanıdan nakile kadar geçen süre	
Ortanca (aralık), yıl	2,7 (0,6-8)

Nakil yaşı Ortalama $\pm$ SH, yıl (aralık)	9,9 $\pm$ 0,6 (4,2-17,6)
Son kontrolde yaş Ortalama $\pm$ SH, yıl (aralık) $\geq$ 18 yaş, sayı	18 $\pm$ 1,1 (6,1-36) 15 (%42)
Hazırlık rejimleri CY 60 mg/kg + BU 6 mg/kg CY 60 mg/kg + rATG 5mg/kg CY 60mg/kg +FLU 175 mg/m <sup>2</sup> $\pm$ rATG 5 mg/kg CY 20mg/kg + TAI 5Gy	1 (%3) 1 (%3) 32(%89) 2 (%6)
GvHH profilaksisi Siklosporin and metotreksat Siklosporin and steroid Siklosporin and mikofenolat mofetil Siklosporin	32 (%89) 2 (%6) 1 (%3) 1 (%3)
Kök hücre kaynağı Kemik iliği Kord kanı + Kemik iliği Periferik kan kök hücreleri	28 (%78) 2 (%6) 6 (%17)
Verici tipi Tam uyumlu kardeş Uyumlu diğer akrabalar	26 (%72) 10 (%28)
Verici-Alıcı cinsiyeti Fark yok Erkek verici, kadın alıcı Kadın verici, erkek alıcı	18 (%50) 6 (%17) 12 (%33)

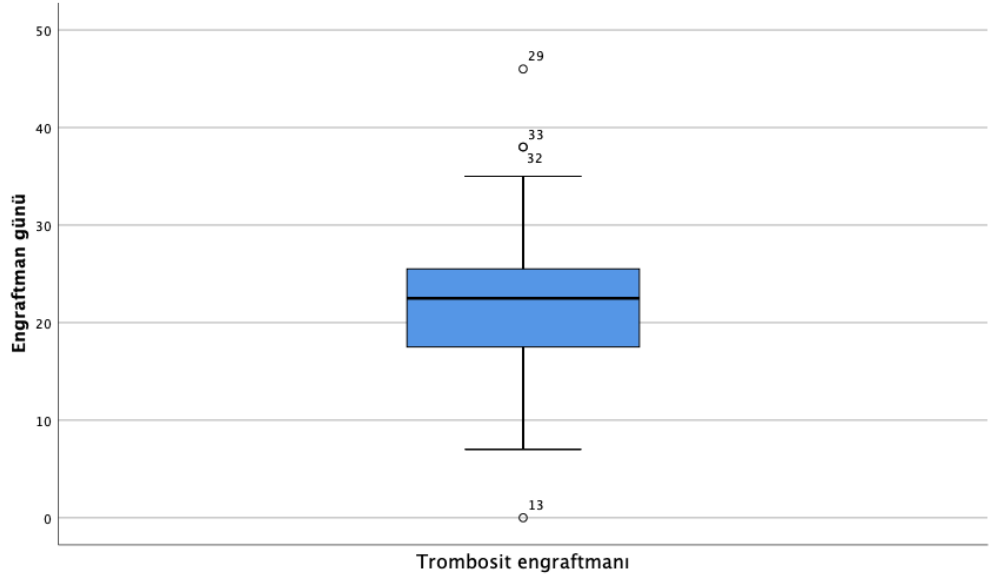
SH:Standart hata, CY:Siklofosfamid, BU:Busulfan, FLU:Fludarabin, rATG: tavşan anti-timosit globulini, TAI: Total abdominal ışınlama

### 4.3. Nakil Sonrası Erken Dönem İzlem Bulguları

Hastaların nakil sonrası lökosit engraftmanı ortalama  $14,3 \pm 0,5$  günde (9-19 gün), trombosit engraftmanı ortalama  $22,7 \pm 1,3$  günde (7-46 gün) gerçekleşmiştir. Hastaların lökosit ve trombosit engraftman günleri Şekil 4. ve 5.'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastaların lökosit engraftman günleri



Şekil 5. Hastaların trombosit engraftman günleri

Nakil sonrası hastalarda ilk 100 günlük dönemde toplam 33 enfeksiyon ilişkili olay meydana gelmiştir. En çok meydana gelen enfeksiyon ilişkili komplikasyon nötropenik ateş olup hastaların %56'sında meydana gelmiştir. İkinci en sık görülen enfeksiyon ilişkili olay CMV enfeksiyonu olup hastaların %19'unda meydana gelmiştir. Diğer görülen komplikasyonlar mukozit ve hipertansiyon olup sırasıyla %44 ve %36 oranında görülmüştür. Toplamda 5 hastada (%14) hemorajik sistit gelişmiştir. Hastalarda hemorajik sistit nakil sonrası en erken 7. günde, en geç 23. günde gelişmiştir. Hemorajik sistit gelişen bir hastada idrarda BK virüs yükü pozitif saptanmıştır. Tüm hastalar damar yolu ile sıvı tedavisi almış ve tedavi sonrası düzelmiştir. Nakil sonrası hastaların 4'ünde (%11) engraftman sendromu, 3'ünde (%8) hepatik veno-oklüzif hastalık gelişmiştir. Hastalarda nakil sonrası erken dönemde gelişen komplikasyonlar Tablo 8.'de özetlenmiştir.

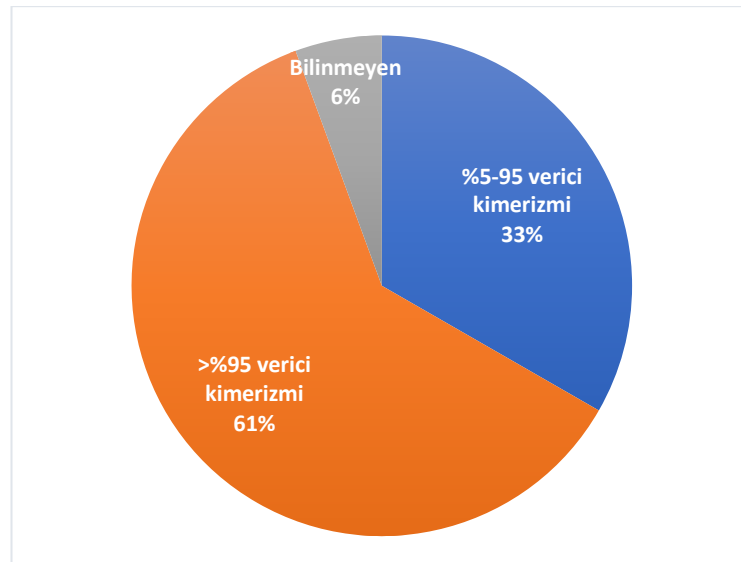
Nakil sonrası 5 hastada (%14) akut GvHH, 3 hastada (%8) kronik GvHH gelişti. Akut GvHH gelişen 3 hastada evre 1 deri tutulumu, bir hastada evre 1 gastrointestinal sistem tutulumu ve bir hastada evre 2 gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur. Kronik GvHH gelişen 3 hastanın tümünde evre 1 cilt tutulumu mevcuttur. Hastalarda evre 1 GvHH izole deri tutulumu mevcutsa siklosporin tedavisine topikal steroid tedavisi eklenmiştir. Daha yüksek evre GvHH gelişen hastalara siklosporin tedavisine ek olarak sistemik steroid tedavisi başlanmıştır. Ardından GvHH şiddetine ve tedavi yanıtına göre gerek görülen hastalara mikofenolat mofetil, TNF inhibitörü veya fotoferez tedavileri uygulanmıştır. Tüm hastalar uygulanan tedavi protokollerine yanıt vermiştir.

**Tablo 8.** Nakil sonrası erken dönemde gelişen komplikasyonlar

<b>Komplikasyon</b>	<b>N (%)</b>
Enfeksiyon ilişkili olay	
Nötropenik ateş	20 (%56)
CMV enfeksiyonu	7 (%19)
Tifilit	2 (%6)
Diğer (özefajit, pankreatit, herpes virüs vb.)	4 (%11)
Mukozit	16 (%44)

Hipertansiyon	13 (%36)
KCFT bozukluğu	6 (%17)
Hemorajik sistit	5 (%14)
BK virüs enfeksiyonu	1 (%3)
Engraftman Sendromu	4 (%11)
Hepatik veno-oklüzif hastalık	3 (%8)
Hiperglisemi	3 (%8)
Allerjik reaksiyon	3 (%8)
PRES	2 (%6)
İntrakranial kanama	1 (%3)
Konvülziyon	1 (%3)

Nakil sonrası 36 hastanın 34'ünde birinci yıl verici kimerizmi değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastaların 22'sinde kimerizm %95'in üzerinde, 12'sinde %5-95 arasında saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada kimerizm %5'in altında saptanmamış ve hiçbir hastaya ikinci nakil yapılmamıştır (Şekil 6.).



Şekil 6. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası 1. yıl verici kimerizmi



#### 4.4. Nakil Yapılan Hastaların Toplam Sağkalım Süreleri

Hastaların sağkalım süreleri hesaplanırken merkezimizde 1995-2019 yılları arasında FA tanısı ile HKHN yapılan 45 hastanın sağkalım süresi analize dahil edilmiştir. Toplamda nakil yapılan 46 hastamızdan 1'i takibe devam etmediği için ve sağkalım durumu bilinemediğinden sağkalım analizine dahil edilmemiştir.

Merkezimizde 1995-2019 yılları arasında nakil yapılan 45 hastanın nakil sonrası toplam sağkalım süresi ortalama  $20,4 \pm 1,5$  yıl saptanmıştır. HKHN'nin 1995-2003 veya 2004-2019 yılları arasında yapılması ile sağkalım durumu karşılaştırıldığında (Tablo 9.) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

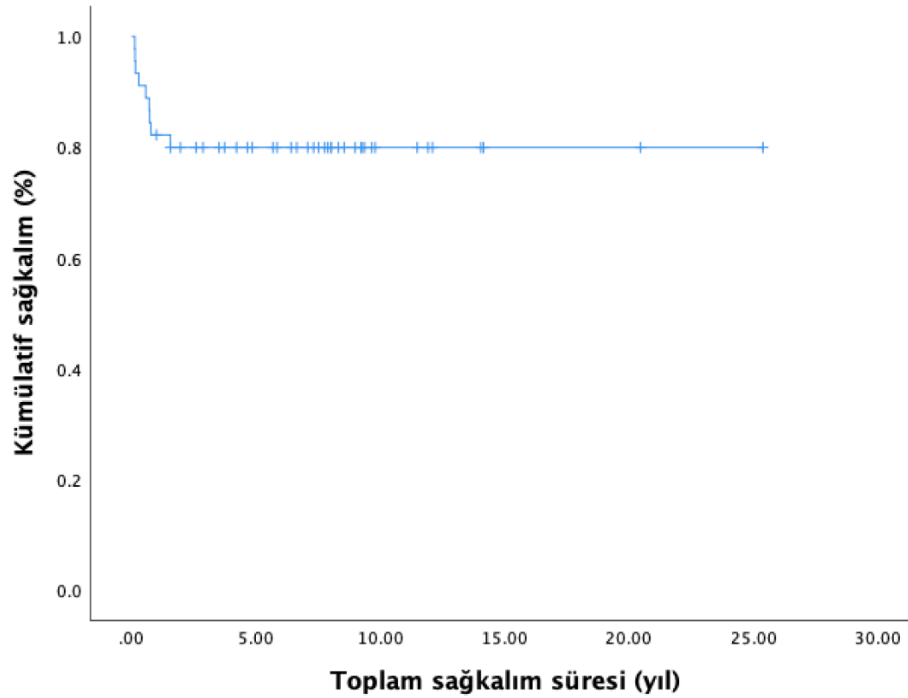
**Tablo 9.** Nakil zamanı ile sağkalım durumu karşılaştırılması

		Sağ kalım durumu		P değeri
		Hayatta Sayı (%)	Eksitus Sayı (%)	
Nakil zamanı	1995-2003	3 (%8)	5 (%56)	<0,001
	2004-2019	33(%92)	4 (%44)	

Nakil sonrası erken dönemde eksitus olan 9 hastanın 8'i ilk bir yıl içerisinde kaybedilmiştir. Eksitus olan hastaların takip süresi ortanca değeri 7 ay (2-19 ay) saptanmıştır.

En sık eksitus olma nedeni enfeksiyöz nedenler olup, 3 hasta invaziv fungal akciğer enfeksiyonu ve 1 hasta septisemi nedeniyle kaybedilmiştir. İnvaziv fungal akciğer enfeksiyonu gelişen hastaların birine nakil öncesinde AML tanısı konmuş ve hastada nakil sonrasında kronik GvHH da gelişmiştir. Akut myeloid lösemi tanılı başka bir hastada nakil sonrası dönemde multiorgan yetmezliği gelişmiştir ve hasta bu nedenle kaybedilmiştir. Hastaların 2'si evre 4 akut GvHH nedeniyle, 1'i ağır hepatik veno-oklüzif hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Nakil sonrası hayatta kalım süresi 19 ay olan bir hastada verici kaynaklı lösemi gelişmiş ve hasta bu sebeple kaybedilmiştir.

Hastaların Kaplan-Meier genel sağkalım analizi Şekil 7.'de özetlenmektedir.



Şekil 7. Kaplan- Meier genel sağkalım analizi

#### 4.5. Nakil Sonrası Uzun Dönem İzlem Bulguları

Hastaların takip süresi (nakilden son poliklinik kontrolüne kadar geçen süre) ortanca değeri 7,8 yıl (1-25,4 yıl) bulunmuştur. Hastaların son kontrolde yaş ortalaması  $18,1 \pm 1,1$  yıl (aralık 6,1-36 yıl) saptanmıştır. Son kontrolde 36 hastanın 15'inin yaşı (%42) 18 yaş ve üzerinde bulunmuştur.

##### 4.5.1. Uzun Dönem Hematolojik ve İmmünolojik Bulgular

Hastaların son kontrolde ortalama hemoglobin değeri  $14,5 \pm 0,2$  gr/dL, ortalama beyaz küre değeri  $6700 \pm 400$  /mm<sup>3</sup>, ortalama nötrofil değeri  $3700 \pm 300$  /mm<sup>3</sup>, ortalama trombosit değeri  $237600 \pm 10900$  /mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Bir hastada demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir. Hastaların 3'ünde sitopeni tespit edilmiştir, 2'sinin sitopenisi izlemde düzelmiş, bir hastanın takip edilmesi planlanmıştır.

Hastaların son kontrolde mutlak lenfosit sayısı ortanca değeri 1950 /mm<sup>3</sup> (900-6200 /mm<sup>3</sup>), CD3+ lenfosit sayısı ortanca değeri 1386 /mm<sup>3</sup> (65-5115 /mm<sup>3</sup>), CD4+ lenfosit sayısı ortanca değeri 630 /mm<sup>3</sup> (31-1800 /mm<sup>3</sup>), CD8+ lenfosit sayısı ortanca değeri 760 /mm<sup>3</sup> (34-4675 /mm<sup>3</sup>), CD19+ lenfosit sayısı ortanca değeri 304 /mm<sup>3</sup> (11-1488 /mm<sup>3</sup>), NK hücre sayısı ortanca değeri 210 /mm<sup>3</sup> (24-806 /mm<sup>3</sup>) saptanmıştır. Bir hastada lenfopeni saptanmıştır. Lenfosit alt grupları yaşa göre değerlendirildiğinde hastaların 4'ünde en az bir lenfosit alt grubunda düşüklük saptanmıştır.

İmmünglobulin A (IgA) ortanca değeri 113 mg/dL (40-314), immünglobulin M (IgM) ortanca değeri 101 mg/dL (40-274) ve immünglobulin G (IgG) ortanca değeri 1004 mg/dL (689-1630) saptanmıştır. Son kontrolde değerlendirilebilen 30 hastanın 17'sinde (%57) yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldığında en az bir immünglobulin tipinde düşüklük görülmüştür. 13 hastada (%43) IgA düşüklüğü, 5 hastada (%17) IgM düşüklüğü, 8 hastada (%27) IgG düşüklüğü, 3 hastada tüm immünglobulin alt tiplerinde düşüklük saptanmıştır.

## **4.5.2. Uzun dönem Endokrinoloji Bulguları**

### **4.5.2.1. Büyüme parametreleri**

Nakil öncesi boy 34 hastada değerlendirilebilmiş olup, 18 hastada (%54) boy kısalığı saptanmıştır. Bu çalışma sırasında hastaların son değerlendirmesinde 12 hasta nihai yetişkin boyuna ulaşmış, yetişkin boyuna ulaşan 7 hastanın (%58) boyu kısa bulunmuştur. Büyümesini tamamlamayan 21 hastadan 12'sinin (%57) boyu -2 SD altında saptanmıştır. Toplamda değerlendirilebilen 33 hastadan 19'unda (%58) boyu kısalığı mevcuttur. Hastaların nakil öncesi ortalama boy değeri  $126,8 \pm 3,28$  cm ve son kontroldeki boy değeri  $147,7 \pm 3,3$  cm olarak bulunmuştur.

Hastaların nakil öncesi ve son kontroldeki boy SD skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Boy kısalığının etiyolojik değerlendirmesinde; IGF-1 SD skoru ortalama  $-0,3 \pm 2,6$  SD ve IGFBP-3 SD skoru ortalama  $-1,6 \pm 0,5$  SD olarak tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde yaşa ve cinsiyete özgü referans aralıklarının altında IGF-1 veya IGFBP-3 SD skoru saptanmamıştır. Kısa boy değerlendirmesi için dinamik GH uyarı testi bir hastada yapılmış ve normal olarak sonuçlanmıştır.

#### 4.5.2.2 Fazla kilo ve obezite

Nakil öncesi vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi 34 hastada, nakil sonrası son kontrolde ise 33 hastada değerlendirilmiştir. Hastaların nakil öncesi kilo ortanca değeri 24,4 kg (9,4-84 kg) ve son kontroldeki kilo ortanca değeri 46,5 kg (12-86,6 kg) olarak bulunmuştur.

Nakil öncesinde tüm hastalar 18 yaş altında olup, bir hastanın (%3) VKI SD skoru +2'ün üzerinde bulunmuş ve obez olarak değerlendirilmiştir. 6 hastanın (%18) VKI SD skoru +1 üzerinde saptanmış olup fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir. Nakil sonrası son kontrolde, 2 hastada (%6) obezite saptanmıştır. Bu hastaların biri çocuk olup VKI SD skoru +2 üzerinde, biri erişkin olup VKI 30'un üzerinde bulunmuştur. Ayrıca son kontrolde 7 hasta (%21) fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 4'ü çocuk olup VKI SD skoru +1 üzerinde saptanmış, 3'ü erişkin olup VKI >25 saptanmıştır. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası son kontroldeki VKI SD skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

#### 4.5.2.3. Glisemik durum

Uzun dönem izlemde açlık kan glukozu 35 hastada değerlendirilmiş olup ortalama  $82,4 \pm 1,4$  mg/dL saptanmış, hiçbir hastada bozulmuş açlık glukozu görülmemiştir. Toplamda 27 hastada açlık insülini ve 26 hastada HOMA-IR değerleri ölçülmüş olup, ortalama açlık insülin değeri ve HOMA-IR skoru sırasıyla  $10,6 \pm 1,4$  mIU/mL ve  $2,2 \pm 0,3$  olarak bulunmuştur.

Toplamda 14 hastada HbA1c düzeyi bakılmış, ortalama değeri  $5,4 \pm 0,1$  saptanmıştır. Hastaların 4'ünde HbA1c değeri  $5,7-6,4$  aralığında olup normalden yüksek bulunmuştur. Hiçbir hastada HbA1c değeri  $6,4$ 'ün üzerinde saptanmamıştır. Değerlendirilebilen 26 hastadan 6'sında (%23) HOMA-IR, normalin üzerinde ( $>2,5$ ) bulunmuş ve insülin direnci geliştiği kabul edilmiştir. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) hiçbir hastada bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet tespit edilmemiştir.

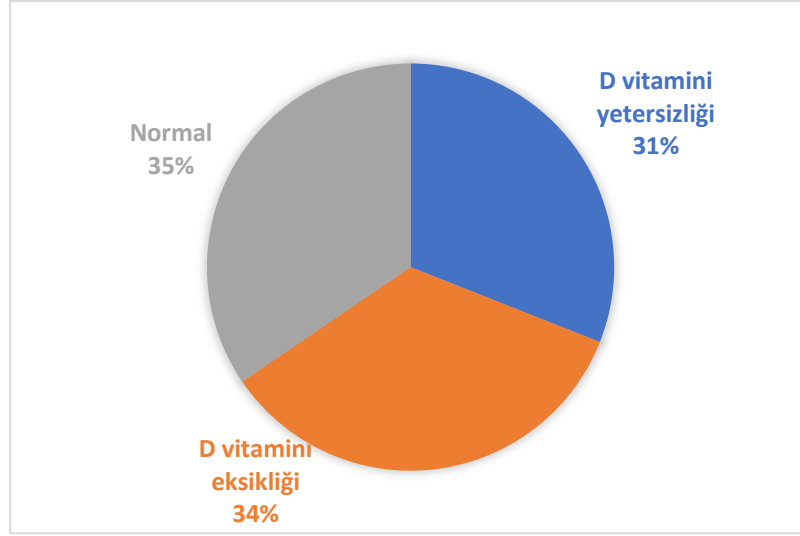
#### 4.5.2.4. Dislipidemi

Değerlendirilebilen 31 hastanın 12'sinde (%39) dislipidemi ve bu 12 hastanın 3'ünde hipertrigliseridemi saptanmıştır. Hastaların son kontrolde bakılan lipid profilinde ortalama total kolesterol düzeyi  $181,4 \pm 7,3$  mg/dL, ortalama HDL düzeyi  $49,1 \pm 2,2$  mg/dL, ortalama LDL düzeyi  $118,4 \pm 5,3$  mg/dL, ortalama VLDL düzeyi  $18,8 \pm 2,3$ mg/dL ve ortalama trigliserid düzeyi  $95,9 \pm 11,2$  mg/dL saptanmıştır. Kilo, glisemik durum, lipid profilleri değerlendirilen hastaların hiçbirinde metabolik sendrom gelişimi gözlenmemiştir.

#### 4.5.2.5. Kemik metabolizması ve osteoporoz

Biyokimyasal incelemede 29 hastanın 9'unda (%31) D vitamini yetersizliği, 29 hastanın 10'unda (%34) D vitamini eksikliği saptanmıştır (Şekil 8.). Bu hastaların 3'ünün PTH seviyesi hafif yüksekliği mevcut olup, 1. derece raşitizm düşündürülen başka biyokimyasal veya radyolojik raşitizm bulgusu görülmemiştir.

DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) analizi kullanılarak kemik mineral yoğunluğunun (KMY) değerlendirilmesinde, KMY ortalama L1-L4 Z-skoru  $-0,7 \pm 0,2$  saptanmıştır. Boya ve yaşa göre düzeltilmiş KMY ortalama L1-L4 Z-skoru  $1,5 \pm 0,2$  saptanmıştır. KMY ortalama femur Z-skoru  $-1,7 \pm 0,2$  bulunmuştur.



**Şekil 8.** Nakil sonrası uzun dönem kontrolde D vitamini durumu

Değerlendirilebilen 26 hastanın sadece 2'sinde düşük (Z-skoru  $<-2$ ) bir lomber kemik mineral yoğunluğu (KMY) saptanırken, boya ve yaşa göre düzeltilmiş lomber KMY Z-skoru tüm hastalarda -2'nin üzerinde bulunmuştur. Femur boyun KMY ölçülen 20 hastanın 8'inde (%40) femur boyun KMY Z-skoru -2'nin altında bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde patolojik uzun kemik veya vertebral kompresyon kırığı olmayıp, hiçbir hastada osteoporoz saptanmamıştır. Erişkin bir hastada osteopeni tespit edilmiştir.

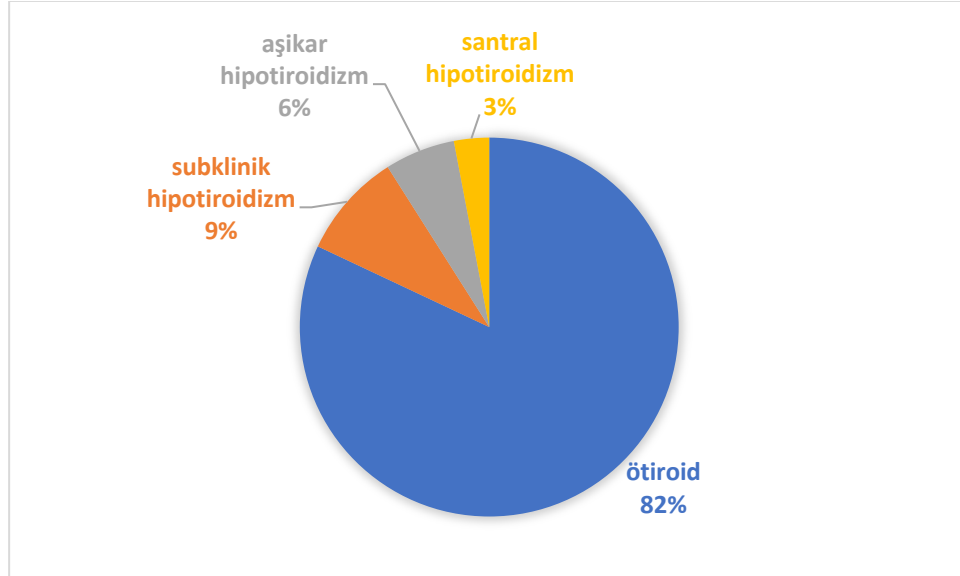
Nakil sonrası 2 hastada kalça ağrısı nedeniyle başvuruda femur başı avasküler nekrozu tanısı konmuş, ancak cerrahi ihtiyacı olmaksızın takip edilmiştir.

#### 4.5.2.6. Tiroid fonksiyonları

Nakil sonrası uzun dönem kontrolde 33 hastada tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Hastaların TSH ortanca değeri 2,1 uIU/mL (0,13-919 uIU/mL) ve serbest T4 ortanca değeri 10,3 pmol/L (7,77-16,23 pmol/L) bulunmuştur.

Nakil öncesi 36 hastanın 4'ünde (%11) hipotiroidizm tanısı mevcut olup, bu hastaların 2'si konjenital hipotiroidi tanısı almış ancak tiroid fonksiyon testleri normal olduğu için, tedavisiz izlenmiştir. Son kontrolde değerlendirilen 33 hastanın 27'sinde

(%82) ötiroid durum, 3'ünde (%9) subklinik hipotiroidizm, 2'sinde (%6) aşikâr hipotiroidizm ve 1 hastada (%3) santral hipotiroidizm saptanmıştır (Şekil 9.). Son kontrolde toplamda 3 hastanın (aşikâr hipotiroidizimli 2 hasta ve santral hipotiroidizimli 1 hasta) Na-L-T4 (Sodyum levotiroksin) tedavisi aldığı tespit edilmiştir.



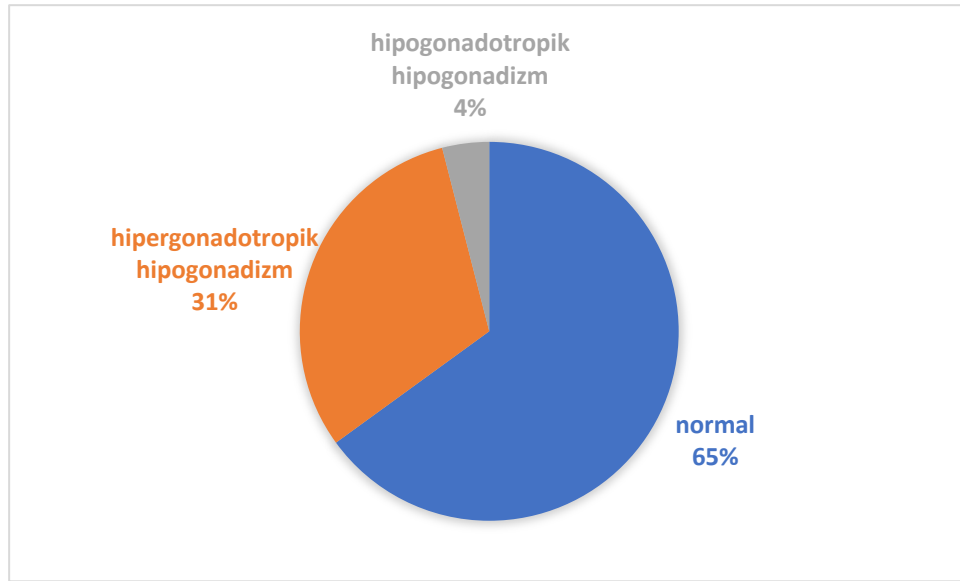
**Şekil 9.** Nakil sonrası uzun dönem kontrolde tiroid fonksiyonları

Hipotiroidizm gelişiminin nakil öncesi verilen hazırlama rejimleri ile ilgili olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan analizde nakil öncesi hazırlık rejiminin, hipotiroidizm üzerine etkisi saptanmamıştır ( $p=0,077$ ).

#### 4.5.2.7. Gonadal Fonksiyonlar

HKHN esnasında 36 hastadan 25'i (%70) prepubertal yaşta, 11 hasta (%31) pubertal (kız çocukları 8-13 yaş, erkek çocukları 9-14 yaş) veya postpubertal yaş aralığında bulunmuştur. Nakil sonrası uzun dönem izlem için başvurularında ise 36 hastadan 6'sı (%17) prepubertal, 30'u (%83) pubertal veya postpubertal yaş aralığında bulunmuştur. Bu 30 hastanın 26'sı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile pubertal veya postpubertal bulunmuş ve gonadal fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 26 hasta içerisinde, 17 hastanın (%65) normal gonadotropin ve seks hormonu düzeyleri varken, 8 hastada (%31) hipergonadotropik hipogonadizm (kısmi

veya tam), 1 hastada (%4) kısmi hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır (Şekil 10.). Kontrolde geldiklerinde 3 hastanın hipergonadotropik hipogonadizm tanısı ile cinsiyete özgü gonadal steroid tedavisi (2 erkek hasta testosteron, 1 kadın hasta etinil östradiol tedavisi) aldığı saptanmıştır. Hipergonadotropik hipogonadizmi olan 2 hastanın spermogramı mevcut olup hastaların ikisinde de azospermi tespit edilmiştir. Hipergonadotropik hipogonadizm tanısıyla izlenen bir kadın hastada ovaryan yetmezlik tablosu gelişmiştir. Hipogonadizm tanısı olmayan bir kadın hastaya erken menapoz riski nedeniyle oosit dondurma önerilmiştir.



**Şekil 10.** Nakil sonrası uzun dönem kontrolde gonadal fonksiyonlar

Kadın hastalarda yumurtalık rezervini değerlendirmek amacıyla Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ölçülmüş ve ortanca değeri 0,5 mcg/L (0,03-2,38 mcg/L) saptanmıştır. AMH düzeyi bakılan 9 kadın hastanın 8'inde (%89) AMH değeri 1mcg/L altında saptanmış ve düşük olarak değerlendirilmiştir.

#### 4.5.2.8. Arka Hipofiz Fonksiyonları

Hastaların hiçbirinde kısa veya uzun vadede diabetes insipitus veya uygunsuz antidiüretik hormon (SIADH) salınımı sendromu gelişimi gözlenmemiştir.



### 4.5.3. Demir Aşırı Birikimi

Nakil sonrası uzun dönem takiplerinde 36 hastanın serum ferritin düzeyleri mevcut olup hastaların ferritin ortanca değeri 87 µg/L (aralık 17-1244) bulundu. Toplamda 4 hastada ferritin değeri 500 µg/L üzerinde bulunmuştur. Bu hastaların 2'sinde T2\* MRG ile karaciğerde orta derecede demir birikimi saptanmış, kalpte demir birikimi saptanmamıştır. Bu hastaların son kontrolde ferritin değerleri sırasıyla 668 µg/L ve 1034 µg/L bulunmuştur. Her iki hastanın da demir şelatörü kullandığı, hastaların birinin flebotomi yapıma öyküsü olduğu saptanmıştır. Ferritin yüksekliği olan diğer 2 hastanın bilinen demir aşırı birikimi saptanmamış, son kontrolde ferritin yüksekliğine neden olabilecek enfeksiyon bulguları bulunmamıştır. Her iki hastanın da nakil öncesinde az sayıda kan ürünü transfüzyonu öyküsü (<10 kez eritrosit süspansiyonu) mevcuttur. Hiperferritinemi nedeniyle takipleri planlanmıştır.

### 4.5.4. Uzun Dönem Nefroloji Bulguları

Son kontrollerinde 35 hastanın böbrek fonksiyon testleri, 29 hastanın spot idrarda protein ve kreatinin düzeyleri, 27 hastanın beta-2 mikroglobulin düzeyi değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyon testlerinin sonuçlarında ortalama total protein değeri  $7,3 \pm 0,54$ , g/dL, ortalama albumin değeri  $4,6 \pm 0,56$  g/dL, ortalama serum kreatinin değeri  $0,64 \pm 0,26$  mg/dL, ortalama ürik asit değeri  $4,9 \pm 0,21$  mg/dL, ortalama kan üre azotu değeri  $13,4 \pm 0,54$  mg/dL saptanmıştır. Beta-2 mikroglobulin ortanca değeri 92 ng/mL (15-7982 ng/mL) saptanmıştır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ortanca değeri 0,1 mg/mg (0,04-0,72 mg/mg) saptanmıştır.

33 hastada eGFR (Schwartz formülü:  $k \times \text{boy cm} \div \text{serum kreatinin}$ ), 19 hastada 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplanmıştır. eGFR ortanca değeri 150,9 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup> (102-211) saptanmıştır. Kreatinin klirensi (24 saatlik idrar) ortanca değeri 130,8 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup> (88,15-189,3) saptanmıştır.

Laboratuvar verilerinin değerlendirmesinde 35 hastanın 1'inde kreatinin değeri 1,05 mg/dL olup normalin üzerinde saptanmıştır. 27 hastanın 5'inde beta-2

mikroglobulin değeri yüksek bulunmuş, tübülopati açısından anlamlı kabul edilmiştir. 28 hastanın 5'inde spot idrar protein/kreatinin oranı 0,2 mg/mg üzerinde saptanmış ve yüksek olarak sonuçlanmıştır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı 1'in üzerinde olan hasta izlenmemiştir.

Sol renal agenezisi ve opere hipospadiasi olan bir hasta hipertansiyon nedeniyle izlemde olduğu ve enalapril tedavisi almakta olduğu saptanmıştır. Hastanın renal doppler ultrasonografisinde renal arter stenozu saptanmamış olup, DMSA (dimerkaptosüksinik asit) görüntülemesinde sağ böbrek alt polünde azalmış DMSA tutulumu olduğu görülmüştür. Hastanın son kontrolde ürik asit yüksekliği tespit edilmiştir ve allopurinol tedavisi verilmiştir. Hastanın serum kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi değerleri normal aralıkta izlenmiştir.

İzlemde 2 hastaya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü nedeni profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Hastaların 1'inde solda evre 5, sağda evre 4 vezikoüretal reflü (VUR) saptanmış ve nakilden 3 yıl sonra üreteronefrosistostomi operasyonu geçirmiştir. Diğer hastada sağ böbrek normalden küçük ve toplayıcı sistemi dilate olup, DMSA'da sağ böbrekte daha belirgin olmak üzere her iki böbrekte parankim hasarı saptanmıştır. Bu hastanın son kontrolünde serum kreatinin, beta-2 mikroglobulin değerlerinde ve spot idrar protein/kreatinin oranında yükseklik tespit edilmiştir.

#### **4.5.5. Uzun Dönem Solunum Sistemi Bulguları**

Solunum fonksiyon testi toplamda 20 hastaya uygulanmış, 1 hasta teste koopere olamamıştır. Koopere olan 19 hastanın tamamının spirometri analiz sonucu, 11 hastanın spirometri ve karbonmonoksit difüzyon test (DLCO) sonucu, 10 hastanın spirometri, DLCO ve pletismografi sonucu değerlendirmeye alınmıştır.

Değerlendirilebilen 19 hastanın 15'inde (%79) solunum fonksiyon testlerinde en az bir anormallik görülmüştür. Toplamda 10 hastada (%53) obstrüktif tipte bozukluk saptanmıştır. Bir hastada ağır, diğer hastalarda orta veya hafif obstrüksiyon

bulguları tespit edilmiştir. 3 hastada (%16) küçük hava yollarında obstrüksiyon saptanmıştır. 19 hastanın 4'ünde (%21) restriktif tip bozukluk izlenmiş, bu hastaların 1'inde ağır, 1'inde orta, diğer 2'sinde hafif restriksiyon bulguları saptanmıştır. Pletismografi yapılan 10 hastanın 6'sında hava hapsi bulguları mevcut olup, 4 hastada LCI (akciğer temizleme indeksi) ölçülmüş, sonuçları sırasıyla 4,86 / 5 / 5,46 ve 5,73 olarak normal saptanmıştır (normal LCI <7) (100).

DLCO değeri 11 hastanın tamamında %80'in üzerinde olup normal olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 6 hastaya 6 dakika yürüme testi yapılmış, ortalaması  $619 \pm 57$  metre saptanmıştır. Hiçbir hastanın 6 dakika yürüme testinde düşüklük görülmemiştir.

Son poliklinik değerlendirmesinde görülen bir hastanın nakil öncesi aldığı astım tanısı nedeni ile inhaler budesonid tedavisinin devam ettiği öğrenilmiştir. Nakil öncesi osteosarkom tanısı alan bir hastaya nakil sonrası gelişen osteosarkom ilişkili akciğer metastazları nedeniyle 3 kez metastaz eksizyonu yapılmıştır. Son ameliyatı nakilden 10 ay sonra yapılmış olup, sol akciğere pnömonektomi uygulanmıştır. Hastanın son kontrolde solunum fonksiyon testlerinde hafif restriksiyon ve obstrüksiyon bulguları izlenmiştir.

Bilinen solunum sistemi rahatsızlığı olmayan bir hastanın solunum fonksiyon testlerinde küçük hava yollarında hafif obstrüksiyon, akciğer grafisinde milimetrik nodüler lezyonlar ve minimal peribronşial kalınlaşmalar izlenmiş, hastada bronşiektaziden şüphelenilerek toraks MRG planlanmıştır.

#### **4.5.6. Uzun Dönem Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Bulguları**

Değerlendirilebilen 35 hastanın, 22'sinde (%63) en az bir karaciğer fonksiyon testinde anormallik saptanmıştır. Değerlendirilen 13 hastada (%37) ALT, 7 hastada (%20) AST, 19 hastada (%54) GGT, 24 hastada (%69) ALP, 2 hastada (%6) total bilirubin, 3 hastada (%9) direkt bilirubin yüksekliği saptanmıştır. ALT ve AST değerleri karaciğerde demir birikimi olduğu bilinen bir hastada, normal aralığın iki

katından daha yüksek saptanmıştır. Diğer yükseklik olan hastalarda ALT ve AST değerleri normalin iki katından daha az yükselmiştir.

Hastaların son kontroldeki karaciğer fonksiyon testi değerlendirmesinde ALT ortanca değeri 29 U/L (14-78 U/L), AST ortanca değeri 28 U/L (17-78 U/L), GGT ortanca değeri 39 U/L (13-442 U/L), ALP ortanca değeri 172 U/L (58-463 U/L), total bilirubin ortanca değeri 0,6 mg/dL (0,23- 1,62 mg/dL) ve direkt bilirubin ortanca değeri 0,1 mg/dL (0,01-0,26 mg/dL) saptanmıştır.

Hepatobiliyer ultrasonografi 20 hastaya istenmiştir. USG'de 3 hastada (%15) hepatosteatoz, 2 hastada karaciğer parankim ekojenitesinde artış (%10), 1 hastada hepatomegali (%5) saptanmıştır. Diğer hastaların USG'leri normal olarak değerlendirilmiştir. Hepatosteatoz saptanan 3 hastanın da karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve lipid profili sonucunda dislipidemileri tespit edilmiştir. Bir hastada ek olarak antiepileptik (levatirasetam) ilaç kullanımı ve insülin direnci risk faktörleri saptanmıştır (Tablo 10.).

**Tablo 10.** Hepatosteatoz saptanan hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

Hasta	Obezite	Sigara/alkol	Dislipidemi	İnsülin direnci	İlaç kullanımı
1	-	-	+	-	-
2	-	-	+	-	-
3	-	-	+	+	

Nakil öncesi sık eritrosit transfüzyonuna ikincil karaciğerde orta derecede demir birikimi gözlenen 2 hastanın da son kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğin devam ettiği gözlenmiştir. Demir birikimi olan hastaların birinin nakilden 4 yıl önce kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı aldığı ve hastaya nakilden 4 ay önce lamivudin tedavisi başlandığı, 4 yıl boyunca bu tedaviye devam edildiği öğrenilmiştir. Ardından hastada lamivudin tedavisi kesilerek, tenovofir

tedavisine geçilmiştir. Hastanın karaciğer biyopsisinde Knodell Hepatik Aktivite İndeksi (HAI): 4 (Portal yolun çevresinin %50'sinden fazlasını içeren belirgin güve yeniği nekrozu) saptanmıştır. Toplamda 35 hastada hepatit serolojisi bakılmış, hepatit B enfeksiyonu olduğu bahsedilen hasta haricinde sonuçlarda anormallik saptanmamıştır.

Gastrointestinal sistemi ilgilendiren diğer uzun dönem bulgularına bakıldığında, bir hastada nakilden 10 yıl sonra özofagus yassı hücreli kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Hasta tedavisini tamamladıktan sonra bir süre jejunostomi ile beslenmiştir. Hastaya aralıklı olarak özofageal dilatasyon uygulanması gerekmiştir. Bir başka hastada gastrit saptanmış ve proton pompa inhibitörü başlanmıştır. 36 hastanın nakil sonrası akut ve uzun dönem gastrointestinal sistem ve karaciğer sorunları Tablo 11.'de özetlenmektedir.

**Tablo 11.** Nakil sonrası erken ve uzun dönem gastrointestinal ve karaciğer sorunları

<b>Akut sorunlar</b>	<b>N (%)</b>	<b>Uzun dönem sorunları</b>	<b>N (%)</b>
Transaminaz yüksekliği	6(%17)	Transaminaz yüksekliği	13(%36)
Hepatik veno-oklüzif hastalık	3(%8)	Hepatosteatoz	3 (%8)
Enfeksiyonlar (Özefajit, tifilit, pankreatit)	3(%8)	Karaciğerde demir aşırı birikimi	2 (%6)
Gastrointestinal sistem GvHH	2 (%6)	Hepatit B enfeksiyonu	1 (%3)
		Özofagus kanseri	1 (%3)
		Gastrit	1 (%3)

#### 4.5.7. Uzun Dönem Kardiyolojik Bulgular

Nakil sonrası uzun dönem kontrollerinde 20 hasta kardiyolojik açıdan değerlendirilmiştir. EKO yapılan hastaların tamamı nakil öncesinde fludarabin, siklofosamid ve rATG içeren hazılık rejimi almıştır. Hiçbir hastada uzun dönemde

kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, perikardit, koroner arter hastalığı veya kalpte demir aşırı birikimi saptanmamıştır. Hastaların elektrokardiyografilerinde herhangi ritm bozukluğu izlenmemiştir. Ekokardiyografide 12 hastada hafif kapak disfonksiyonu saptanmıştır.

Doğumsal kalp anormalliği olan (ASD, VSD, PDA) ve bu nedenle opere olan hiçbir hastada nakil sonrası uzun dönemde komplikasyon gelişmemiştir. Nakil öncesinde var olan hafif kapak anormalliklerinin nakil sonrası dönemde de sebat ettiği görülmüştür. Değerlendirilebilen 20 hastanın EKO sonuçları Tablo 12.'de özetlenmiştir.

**Tablo 12.** Nakil sonrası uzun dönem kontrolde ekokardiyografi bulguları

<b>Anormallik</b>	<b>N (%)</b>
Eser mitral yetmezliği	11 (%55)
Eser triküspit yetmezliği	9 (%45)
Atriyal septal defekt	3 (%15)
Eser aort yetmezliği	1 (%5)
Eser pulmoner yetmezlik	1 (%5)
2. derece mitral yetmezliği	1 (%5)
Mitral kleft	1 (%5)
Mitral valv prolapsusu	1 (%5)

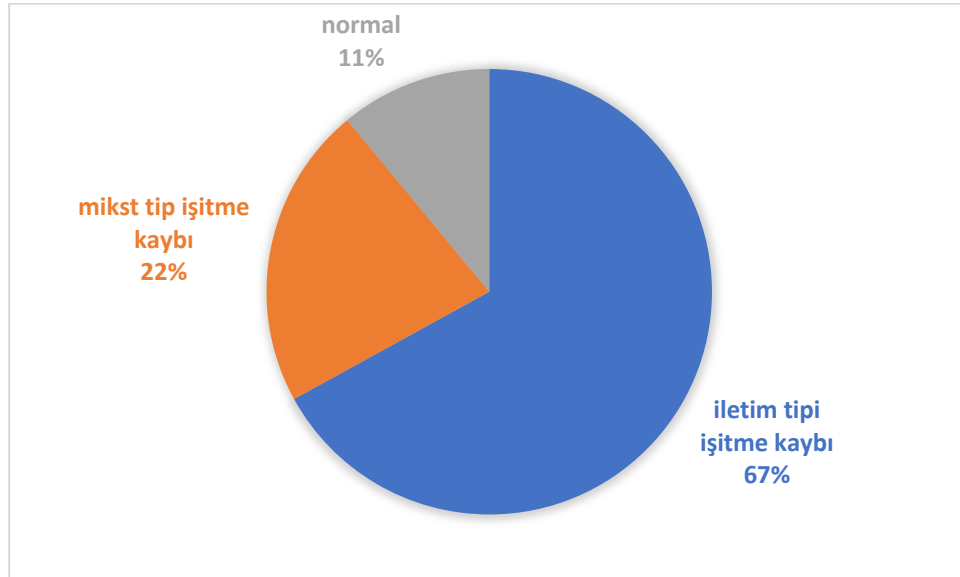
#### **4.5.8. Uzun Dönem Göz Bulguları**

Son kontrolde 24 hastaya göz muayenesi yapılmıştır. 9 hastada (%38) görme keskinliğinde azalma saptanmıştır. Hipertansiyon nedeniyle izlenen bir hastada evre 1 hipertansif retinopati, 2 hastanın fundus muayenesinde anormallik (1 hastada fundusta retinal damarlarda minimal tortiyozite artışı, diğer 1 hastada ise fundusta temporal episkleral venlerde belirginleşme) tespit edilmiştir. 1 hastaya göz kuruluğu nedeniyle

tedavi verilmiştir. PRES öyküsü olan bir hastanın görme keskinliğinde azalma saptanmıştır. Bunun dışında göz muayenesinde anormallik saptanan hastaların hiçbirinde kronik GvHH, uzun süreli steroid kullanımı öyküsü mevcut değildir.

#### 4.5.9. Uzun Dönem Kulak Burun Boğaz Bulguları

Son kontrolde 17 hastaya kulak burun boğaz muayenesi yapılmıştır. Bir hastada orta kulakta seröz effüzyon, 3 hastada dış kulak yolunda atrezi veya stenoz saptanmıştır. Toplamda 9 hastaya işitme testi yapılmış, 8 hastada işitme kaybı saptanmıştır. İşitme testi ile 6 hastaya (%67) iletim tipi, 2 hastaya (%22) mikst tip işitme kaybı tanısı konmuş, 1 hastanın (%11) işitme testi normal olarak sonuçlanmıştır. İşitme kaybı saptanan hastaların 3'ünde dış kulak yolunda atrezi veya stenoz mevcuttur. Bilateral dış kulak yolunda atrezisi olan 1 hastaya ise daha önce verilen işitme cihazını kullanmaya devam etmesi önerilmiştir. Hastaların son kontroldeki işitme testi sonuçları Şekil 11.'de gösterilmiştir.



**Şekil 11.** Nakil sonrası uzun dönem kontrolde işitme fonksiyonu

#### 4.5.10. Uzun Dönem Ağız ve Diş Sağlığı Bulguları

Son kontrolde 14 hastaya ağız ve diş sağlığı muayenesi yapılmış, 2 hastanın muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 7'sinde dişlerde çürük, 4 hastada diş taşı, 2 hastada gingivit, 2 hastada periodontit, 2 hastada liken planus, 2 hastada dilde filiform papillalarda silinme, 1 hastada gömülü diş ve diş germ eksikliği (diş nüvesi agenezisi), 1 hastada kanin dişlerde transpozisyon, 1 hastada diş eti çekilmesi saptanmıştır. Hastaların gerekli tedavileri planlanmıştır.

#### 4.5.11. Uzun Dönem Cilt Bulguları

Son kontrolde 19 hastaya detaylı cilt muayenesi yapılmıştır (Tablo 13.). Nakil sonrası hastalarda en sık saptanan cilt bulgusu café au lait lekeleri olup 19 hastanın 10'unda (%53) saptanmıştır. İkinci en sık saptanan bulgu kserozis olup 19 hastanın 5'inde (%26) saptanmıştır. Hastaların birinin rutin cildiye kontrolü esnasında göğüs ön yüzündeki lezyonuna biyopsi yapılmış ve hasta bazal hücreli kanser tanısı almıştır.

**Tablo 13.** Son kontrolde cilt bulguları

Anormallik (hasta sayısı:19)	N (%)
Café au lait lekeleri	10 (%53)
Kserozis	5 (%26)
Nevüs	4 (%21)
Hipopigmente makül	3 (%16)
Keratozis pilaris	2 (%11)
Atopik dermatit	2 (%11)
Hiperpigmentasyon	1 (%5)
Yüzde çillenme	1 (%5)
Aksiller çillenme	1 (%5)
Seboreik keratoz	1 (%5)
İntertrigo	1 (%5)



Bazal hücreli kanser	1 (%5)
Squamöz epitel hiperplazisi	1 (%5)
Gingival hipertrofi	1 (%5)
Lökonişi	1 (%5)
Strialar	1 (%5)
Eritemli papüller	1 (%5)
Hırşutizm	1 (%5)
Numuler dermatit	1 (%5)
Livedo retikularis	1 (%5)

#### 4.5.12. İkincil Kanserler

Nakil sonrası dönemde 36 hastanın 3'ünde ikincil kanser gelişmiş, 1 hasta özofagus yassı hücreli kanser (nakilden 20 yıl sonra), 1 hasta bukkal mukoza yassı hücreli kanser (nakilden 14 yıl sonra) ve 1 hasta göğüs ön yüzü bazal hücreli kanser (nakilden 12 yıl sonra) tanısı almıştır.

İkincil kanser gelişen hastaların hiçbirinin sigara, alkol, ultraviyole ışın maruziyeti saptanmamıştır. Tüm hastalara HKHN öncesinde kemoterapi uygulanmıştır. Özofagus kanseri tanısı alan hastada nakil öncesinde total abdominal ışınlama uygulanmış olup, hastada nakil sonrasında kronik GvHH gelişmiştir.

Özofagus yassı hücreli kanseri olan hasta, kansere özgü kemoterapi ve radyoterapisini tamamlamış ve remisyonda olarak izlenmektedir. Bukkal mukoza kaynaklı yassı hücreli kanser tanısı olan hastanın kitlesinde submandibuler bölgeye invazyon mevcuttur. Hastaya kitle eksizyonu ve tek taraflı radikal boyun disseksiyonu yapılmıştır. Hastanın akciğerinde metastatik lezyonlar olması nedeniyle, hastalık yaygınlığının belirlenmesi ve tedavi planlaması yapılması amacı ile PET ile tüm vücut taraması istenmiştir. Yüzeysel tip bazal hücreli kanser olan hastanın lezyonu eksize edilmiştir ve düzenli aralıklarla izlemine devam edilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Fanconi anemisi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarının en sık nedenidir, ancak hastalık kemik iliği yetmezliği haricinde pek çok organ sistemini etkileyen çeşitli klinik tablolara yol açar. Kemik iliği yetmezliğini düzeltmek amacıyla hastalara HKHN yapıldığında Fanconi anemi tablosuna naklin erken ve geç dönem etkileri de eklenerek hastalığın takibini zorlaştırır. Bu nedenle Fanconi anemili nakil yapılmış hastalar, uzun dönem takibin çok önemli olduğu özel bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda hem Fanconi anemisinde uzun dönem takipte görülebilecek sorunları, hem de nakil sonrası uzun dönemde meydana gelebilecek nakle ilişkin sorunları ortaya koymayı amaçladık. Bu sayede hastaların etkili, devamlı ve uzun süreli izlemi için bir izlem metodu geliştirmeyi hedefledik.

Nakil sonrasında uzun dönem takipte hastalar GvHH gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Çalışmamızda son kontrollerinde izlenen 36 hastanın 5'inde akut GvHH gelişmiştir. Bunların 4'ü evre 1 ve 1'i evre 2 akut GvHH olup, hastaların tamamı uygun tedavi sonrasında düzelmiştir. Değerlendirilen 36 hastanın 3'ünde kronik GvHH gelişmiştir. Hastaların tamamında cilt tutulumu olan evre 1 kronik GvHH saptanmıştır ve uygulanan tedavilerle iyileşmiştir. GvHH tanılı hastaların yaklaşık %67 sinde cilt tutulumu mevcuttur (74). Bizim çalışmamızda da akut ve kronik GvHH tanısı alan 8 hastanın 5'inde (%63) cilt tutulumu mevcuttu. Kronik cilt GvHH tanısı alan bir hastada kolda depigmente bir bölge ve karında sklerotik bir bölge ile mevcuttu ve biyopsi ile kronik GvHH tanısı doğrulanmıştı.

Hazırlık rejimi olarak siklofosfamid ve total abdominal ışınlama uygulanan 50 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 26 hastada akut GVHH ve 30 hastada kronik GvHH geliştiği saptanmıştır. Uzun dönem takip süresi içerisinde toplamda 18 hasta kaybedilmiş ve 7 hastanın ölümünden yassı hücreli kanser sorumlu tutulmuştur (58). Bonfim ve arkadaşlarının yaptığı 157 hastanın dahil edildiği çalışmada ağız kavitesinden kaynaklanan yassı hücreli kanser en sık görülen ikincil malignite olarak saptanmış ve 12 hastada ortaya çıkmıştır. Bu 12 hastanın 8'inde kronik GvHH saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda uzun dönemde 2 hastada yassı hücreli kanser,

1 hastada bazal hücreli kanser gelişmiştir. Yassı hücreli kanser gelişen hastaların 1'inde tümörün ağız kavitesinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiksel ilişki bulunmasa da özofagus yassı hücreli kanser tanılı hastaya da hazırlık rejiminde total abdominal ışınlama uygulanmıştır ve hastada kronik cilt GvHH mevcuttur. Yassı hücreli baş boyun kanserleri FA'de en sık görülen solid tümörler olduğu için ilerlemelerinin önlenmesi ve erken tanı tedavinin sağlanması da önemlidir. Hastalara sigara ve alkol kullanımından kaçınılması, ağız hijyenine dikkat edilmesi ve HPV aşılması önerilmelidir (13, 28).

Merkezimizde FA anemisi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların uzun süreli sağkalım oranı ilk bir yılda %82, toplam sağkalım oranı %80 saptanmıştır. Eksitus olan tüm hastalar ilk 2 yıl içerisinde ve nakil ilişkili nedenlerle kaybedilmiştir. 1983-2011 yılları arasında HKHN yapılan 242 FA tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada 85 hastanın (%35) ilk 2 yıl içerisinde çeşitli nedenlerle kaybedildiği rapor edilmiştir ve ilk 2 yılda en sık ölüm nedenleri graft yetmezliği ve enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir (74). Bizim çalışmamızda hiçbir hasta graft yetmezliği nedeniyle kaybedilmemiştir. Bu durumun bir nedeni hastaların tamamına HLA uyumlu kardeş veya akraba vericiden nakil yapılmış olması, diğer bir nedeni hastalarımızın %89'sinde fludarabin temelli azaltılmış toksisitesi olan ve ATG içeren etkili bir hazırlık rejiminin kullanılmış olmasıdır (53). Çalışmamızda hastaların en sık ölüm nedeni ağır sistemik enfeksiyonlar ve akut GvHH olarak saptanmıştır. Akut GvHH nedeniyle kaybedilen 2 hastamızda da Evre 4 GvHH mevcut olup çoklu immünsüpresif tedavi kullanım zorunluluğu, bu hastaları enfeksiyonlar açısından riskli duruma sokmuştur.

Fanconi anemisinde diğer sık görülen maligniteler arasında MDS/AML bulunur. Toplam 46 merkezden 113 hastanın dahil edildiği ve ortanca nakil yaşının 14 olduğu bir çalışmada hastaların 14'ünde (%12) nakil esnasında akut lösemi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya 1985-2007 yılları arasında nakil yapılan hastalar dahil edilmiştir (101). Bonfim ve arkadaşlarının yaptığı 1983-2011 yılları arasında nakil yapılan 157 hastanın değerlendirildiği ortanca nakil yaşının 8 olduğu çalışmada nakil öncesinde hastaların %3 ünde nakil öncesinde refrakter sitopeni veya AML tespit

edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda 1995-2019 yılları arasında nakil yapılan 36 hasta uzun dönem kontrolleri için başvurmuş ve takip çalışmasına alınmıştır. FA tanısı ile nakil yapılan ve takibe devam eden tüm hastalar (toplam 45 hasta) sağkalım analizi ile değerlendirilmiş, hastaların 2'sinde(%4,4) nakil esnasında AML mevcut olduğu görülmüştür. Hastalardan 1'i kronik GvHH ve invaziv fungal akciğer enfeksiyonu nedeniyle, diğeri multiorgan yetmezliği nedeniyle ilk bir yıl içerisinde kaybedilmiştir. Çalışmamızda nakil yaşı ortalama  $9,9 \pm 0,6$  olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bu üç çalışmanın sonuçları yaş arttıkça AML riskinin arttığı hipotezini desteklemektedir. Alman Fanconi Anemisi Kayıt Sistemi'nin incelendiği bir çalışmada kemik iliği yetmezliği tehlikesinin 10 yaşında yılda %4,2 ulaşarak pik yaptığı, AML tehlikesinin 20 yaşında %1,4/yıl'a yükseldiği saptanmıştır. Solid tümörlerin tehlikesi 20 yaşında %0,7'den %5,3'e, 40 yaşında %5,3'e ve 49 yaşında ~%10'a yükseldiği görülmüştür (102).

Hastaların uzun dönemde büyüme parametreleri incelendiğinde nakil öncesinde 36 hastanın %54'ünde boy kısalığı mevcut iken, nakil sonrası %58'inde boy kısalığı saptanmıştır. Nakil öncesi ve sonrası boy standart sapma skorları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların hiçbirinde yaşa-cinsiyete özgü referans aralıklarının altında IGF-1 veya IGFBP-3 SD skoru bulunmamış ve hiçbir hastaya büyüme hormonu eksikliği tanısı konmamıştır. Boy kısalığı FA'nın uzun zamandır bilinen bir klinik bulgusu olup bizim çalışmamıza benzer şekilde Barnum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 44 FA hastasının %50'sinin boy kısalığı tespit edilmiştir(75). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine, hastalarının %23'ünde büyüme hormonu tedavisi kullanılmıştır. Çalışmada büyüme hormonu almayan FA hastalarının boy Z-skorunda azalma olmasına karşın, büyüme hormonu alan FA hastalarının boy Z-skorunda artış olduğunu bulunmuş, ancak 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Son kontrolde değerlendirilebilen 33 hastamızdan 2'sinde obezite mevcut olup, 6 hasta ise fazla kilolu bulunmuştur. Nakil öncesi ve nakil sonrası VKI SD skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Değerlendirilebilen 26 hastanın 6'sında insülin direnci (HOMA-IR>2,5) saptanmıştır. Oral glukoz testi

yapılan hiçbir hastanın sonuçlarında anormallik saptanmamış ve hiçbir hastaya diyabet tanısı konmamıştır. Değerlendirilebilen 31 hastanın 12'sinde dislipidemi ortaya konmuştur. Dislipidemisi olan hastaların 3'ünde hipertrigliseridemi saptanmıştır. 1986-2000 yılları arasında çeşitli nedenlerle HKHN yapılan 201 çocuk hastanın dahil edildiği ve hastaların nakil sonrası 15 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada 6 hastada diyabet geliştiği ve prevalansının %3 olduğu saptanmıştır. Diyabet başlangıcındaki ortalama yaş 22,4 yıl ve nakil ile diyabet gelişmesi arasındaki ortalama süre 10 yıl bulunmuştur (103).

Taskinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çeşitli hematolojik hastalıklar (akut lenfoblastik lösemi, aplastik anemi, lenfoma, miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi ve talasemi majör) nedeniyle HKHN uygulanan ve uzun süre sağkalımı olan 23 hasta (medyan yaş 20,4) değerlendirmiştir (104). Hastaların 12'sinde (%52) insülin direnci saptanmış, bunlardan 6'sında bozulmuş glukoz toleransı ve 4'ünde tip 2 diyabet tespit edilmiştir. HKHN yapılan 9 hastada (%39) metabolik sendromun temel belirtileri olan hem hiperinsülinemi hem de hipertrigliseridemi saptanmıştır. Başka bir çalışmada çocukluk çağı akut lösemi nedeniyle HKHN yapılan hastalarda metabolik sendrom kümülatif insidansı 25 yaşında %13,4 ve 35 yaşında %35,5 olarak bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da son kontrolde yaş ortalaması  $18,1 \pm 1,1$  yıl (aralık 6,1-36 yıl) olan hastalarımızın hiçbirisi metabolik sendrom kriterlerini karşılamamış, ancak fazla kilolu olan 2 hastamızda insülin direnci tespit edilmiştir. Dislipidemisi olan hastalar içerisinde de 3 hastadan 2'sinin aşırı kilolu ve 1'inin obez olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda gelecekte metabolik sendrom gelişme riski olduğu düşünülmüş ve yakın takip edilmeleri planlanmıştır.

Çalışmamızda 29 hastanın 9'unda (%31) D vitamini yetersizliği, 10'unda (%34,5) D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Hiçbir hastada raşitizm saptanmamıştır. Hastalarımızın hiçbirinde düşük kemik mineral yoğunluğu veya osteoporoz bulunmamıştır. Yalnızca bir yetişkin hastada osteopeni tespit edilmiştir. Benzer şekilde Fanconi anemisi tanılı 120 hastanın (78 çocuk ve 42 erişkin) dahil edildiği bir çalışmada nakil yapılan hastaların nakil sonrası KMY değerlendirildiğinde pediatrik yaş grubundaki 7 hastanın hiçbirinin düşük kemik mineral yoğunluğuna (Z-skoru  $<-2$ )

sahip olmadığını bulunmuştur. Değerlendirilebilen 8 yetiştikten ise sadece birinde düşük KMY saptanmıştır (35). Yetişkin HKHN hastalarında yeterli kalsiyum (günde en az 1200 mg) ve D vitamini alımı (günde 800-1000 IU), düzenli ağırlık kaldırma ve kas güçlendirme egzersizleri gibi kırık riskini azaltmak için genel müdahaleler tavsiye edilmelidir. Tütün ve aşırı alkol kullanımından kaçınmaları önerilmelidir. Osteoporoz gelişen ve ilaç tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda bifosfonatlar veya diğer anti-rezorptif ajanlar kullanılabilir (77). Fanconi anemili hastalarda osteoporoz gelişimi birden fazla faktöre bağlı olabilmektedir. Yetişkinlerde HKHN, azalmış kemik oluşumu ve artmış rezorpsiyon ile ilişkilidir (106). Glukokortikoid tedavisi gibi HKHN sırasında kullanılan ilaçlar da düşük KMY'ye katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, HKHN hazırlık rejimleri, GvHH profilaksisi, GvHH ile tablo şiddetlenebilir (5). Bu nedenle tüm allojenik kemik iliği nakli hastaları için rutin KMY taraması önerilmelidir (107).

Nakilden yaklaşık bir yıl sonra 2 hastamıza femur başı avasküler nekrozu tanısı konmuştur. Yapılan çalışmalarda nakilden avasküler nekroz tanısına kadar geçen ortalama süre 2 yıl bulunmuştur (78). Nakilden önce steroid maruziyeti olan hastalarda nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde dahi avasküler nekroz gelişimi saptanabilmektedir. Ve nakilden sonraki 10 yıllık süre boyunca görülebilmektedir. Çoğunlukla femur başını etkilemekte ve ciddi ağrı, kemik yıkımına neden olmaktadır. Yaşam kalitesinde önemli bozulmaya neden olmakta ve sonunda birçok hastada eklem replasmanı gerektirmektedir (78). Bizim hastalarımızın izleminde semptomları kötüleşmemiş ve girişimsel işlem uygulanmadan takip edilmeleri planlanmıştır.

Tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde nakil öncesinde 36 hastanın 4'ünde hipotiroidizm olduğu görülmüştür. Bu hastaların 2'si konjenital hipotiroidi tanılı olup, son kontrolde ilaç tedavisi almaksızın izlendikleri görülmüştür. Her 2 hastanın da son kontrolde tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilmiştir. Son kontrolde 33 hastanın 6'sında hipotiroidizm saptanmıştır. 3 hastada subklinik hipotiroidizm, 2 hastada aşikâr hipotiroidizm ve bir hastada santral hipotiroidizm saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (%11) daha öncesinde bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayıp ve rutin poliklinik kontrolü esnasında hipotiroidi ortaya konmuştur. Çalışmamıza

benzer şekilde Fanconi anemisi tanısıyla HKHN yapılan 22 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 5 hastada nakilden önce var olan primer hipotiroidizm olduğu ve 2 hastanın levotiroksin replasman tedavisi aldığı saptanmıştır. Transplantasyon sonrası 5 hasta daha TBI bazlı sitoredüktif rejimler (4 hasta) veya busulfan bazlı sitoredüktif rejim (bir hasta) aldıktan sonra birincil hipotiroidizm geliştirmiştir (99). Bonfim ve arkadaşlarının çalışmasında ise 144 hastanın tiroid fonksiyonları değerlendirilmiş, 7 hastada nakil öncesi tiroid disfonksiyonu mevcutken, nakil sonrasında 29 hastada (%20) hipotiroidizm ve bir hastada hipertirodizm saptanmıştır (74). Bu çalışmada hipotiroidizm gelişen hastaların nakil öncesinde nasıl bir hazırlık rejimi aldığından bahsedilmemektedir.

1969-2007 yılları arasında çeşitli nedenler ile HKHN yapılan 791 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %30'unda nakil sonrası dönemde çeşitli zamanlarda hipotiroidizm geliştiği saptanmıştır. Nakil öncesi hazırlık rejiminde sadece siklofosamid kullanılan hastalarda hipotiroidizm riski düşükken busulfan ve TVI içeren rejimlerin riski artırdığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada aplastik anemi nedeniyle nakil yapılan hastalarda hipotiroidizm oranının nispeten daha düşük olduğu ve bu durumun muhtemelen hazırlık rejiminde siklofosamid kullanımı ile açıklanabileceği öne sürülmüştür (79). Bizim çalışmamızda nakil öncesi 2 hastaya TAI uygulanmıştı ve bir hasta busulfan içeren hazırlık rejimi almıştı, ancak bu hastaların sadece birinin son kontrolde tiroid fonksiyon testleri bakılmış ve normal olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda son kontroller sırasında 26 hastanın gonadal fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tetkik sonuçlarında 17 hastanın (%65) normal gonadotropin ve seks hormonu düzeyleri mevcutken, 8 (%31) hastada hipergonadotropik hipogonadizm (kısmi veya tam), bir hastada (%4) kısmi hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Hipogonadizm olan hastaların 8'i erkek, 1'i kadın olarak tespit edilmiştir. Hipergonadotropik hipogonadizm tanısıyla izlenen kadın hastada ovaryan yetmezlik saptanmıştır. Hipogonadizm tanısı olmayan başka bir kadın hastaya erken menapoz riski nedeniyle oosit dondurma önerilmiştir. Anur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Fanconi anemisi tanısıyla HKHN yapılmış 17 hastayı nakil

sonrası uzun dönemde gonadal fonksiyonlar açısından değerlendirmiştir (99). Değerlendirilebilir 17 hastanın 12'sinde (%71) gonadal disfonksiyon belgelenmiştir. Bu çalışmada 12 postpubertal erkek hastanın 8'inde germ hücre disfonksiyonu kanıtı saptanmıştır. Nakil öncesinde 8 erkek hastanın 7'sine TVI uygulanmış ve bir hastaya busulfan içeren hazırlık rejimi uygulanmıştır. Değerlendirilen 5 kadın hastanın ise 4'ünde ovaryan yetmezlik saptanmış ve hormon tedavisi gerekliliği tespit edilmiştir. Ovaryan yetmezlik saptanan tüm hastalara nakil öncesinde TVI uygulanmıştır. Bu çalışmada gonadal disfonksiyon yüzdesi bizim çalışmamızdan çok daha yüksekti, ancak bunun nedeni, gonadal disfonksiyonu olan tüm hastalara nakil öncesi TVI uygulanması veya sitoredüksiyon için busulfan bazlı bir rejim uygulanması olabilir. Yapılan bir çalışma HKHN uygulanan FA hastalarının, yüksek doz alkilleiyici ajan bazlı kemoterapi veya yüksek ila orta doz TVI bazlı rejimlerden sonra yüksek gonadal disfonksiyon ve infertilite riski altında olduğunu göstermiştir (5). Bizim çalışmamızda hastaların çoğu (%89) fludarabin bazlı hazırlık rejimi almış, bu nedenle TVI'ın gonadal fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkilerini göstermek mümkün olmamıştır. Fiziksel olarak erişkin 42 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada %40 oranında hipogonadizm saptanmıştır (35). Bu çalışmada erkekler, testosteron konsantrasyonlarına kıyasla daha küçük gonadlara sahip olma eğiliminde olarak bulunmuştur. HKHN yapılmamış hastalar incelendiğinde biri prematür menapozlu olan 3 kadın hasta cinsiyet steroidi tedavisi kullandığı saptanmıştır. Ek olarak nakil yapılmamış 4 hastada FSH yüksekliği görülmüştür. Nakil sonrasında 2 kadının cinsiyet steroid tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Toplamda 2'si kadın 5'i erkek olmak üzere 7 hastada FSH yüksekliği saptanmıştır. Bu çalışmadaki hipogonadizm yüzdeleri bizim hastalarımıza yakın bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda nakil esnasında yaş olarak pubertal veya postpubertal dönemde olan 10 hasta mevcuttur ve hastaların tamamı nakil öncesinde gonadal fonksiyonlar açısından değerlendirilmemiştir. Değerlendirilen az sayıda hastada ise anormallik saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda nakil yapılmamış değerlendirilebilen erişkin hasta yoktur.

Hastaların konjenital renal anormallikleri incelendiğinde 13 hastada (%36) mevcut olduğu görülmüştür. En sık görülen böbrek anormallik tek taraflı ektopik yerleşimli böbrek, 2. en sık anormallik tek taraflı böbrek agenezisi olarak saptanmıştır.



Hastalarda daha az sıklıkla hipoplastik böbrek ve at nalı böbrek anormallikleri saptanmıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada Fanconi Anemisi tanısı ile izlenen hastaların 25 yıllık gözlemi ve hastaların böbrek fonksiyonları ortaya konmuştur (108). Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 14'ünde böbreklerin anatomik anormalliklerine dair kanıt saptanmıştır. Böbrek anormallikleri de dahil olmak üzere ciddi fenotipi olan 2 vakada tanı anında kronik böbrek hastalığı bulunmuştur. Hematopoetik kök hücre nakli, 3 hasta ciddi akut böbrek hasarı ile komplike olmuş ve 3 hastada uzun süreli takipte kronik böbrek hastalığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir hasta kronik böbrek hastalığı tanısı almamış, ancak 3 hastanın nefrolojik sorunlar nedeniyle takip edildiği saptanmıştır.

Hastalarımızdan birinde DMSA sonucunda böbrek parankim hasarı mevcuttur. Aynı hastanın kreatinin, beta-2 mikroglobulin değerlerinde ve idrar protein/kreatinin oranında yükseklik saptanmış ancak kreatin klerensi normal olarak sonuçlanmıştır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olması ve koruyucu antibiyotik altında idrar yolu enfeksiyonu geçirmeye devam etmesi nedeniyle hastaya başka bir merkezde nefrektomi önerilmiş ancak uygulanmamıştır. Sol renal agenezisi ve opere hipospadiasi olan bir hasta hipertansiyon nedeniyle izlemde olup ve enalapril tedavisi aldığı saptanmıştır. Hastanın son kontrolde ürik asit yüksekliği tespit edilmiş ve allopurinol tedavisi başlanmıştır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle takipli bir başka hastada birinde solda evre 5, sağda evre 4 vezikoüretal reflü (VUR) saptanmış ve hasta nakilden 3 yıl sonra üreteronefrosistostomi operasyonu geçirmiştir. Bu 3 hastanın ileride kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk altında olduğu düşünülmüş ve yakın takip edilmeleri planlanmıştır.

Bonfim ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada hastaların solunum sistemini ilgilendirilen bulguları incelenmiş ve 157 hastanın 3'ünde pulmoner sorunlar tespit edilmiş, 1 hastada atelektazi, 1 hastada tüberküloz ve 1 hastada idiyopatik fibrozis saptanmıştır (74). 2005 yılı Ulusal Sağlık Enstitüleri kronik GvHH tanı kriterlerine göre, nakil yapılan hastalarda bronşiyolitis obliterans sendromu insidansı %5,5 ve kronik GvHH hastaları arasında prevalans %15'tir (109). Bizim çalışmamızda nakil sonrası akut dönemde 36 hastanın 4'ünde engraftman sendromu gelişmiştir. Bu

hastalardan birine steroid tedavisi verilmiştir. Hastaların izlemde semptomları düzelmiştir. Akut veya kronik dönemde hiçbir hastamızda akciğer tutulumu ile giden kronik GvHH gelişmemiştir. Uzun dönem takiplerinde hiçbir hastamız, HKHN sonrası gelişebilen idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiyolitis obliterans sendromu veya kriptojenik organize pnömoni tanısı almamıştır. Nakil öncesinde astım tanısı alan 1 hastamız olup, inhaler tedavi aldığı saptanmış ve son kontrolde solunum fonksiyon testi normal olarak değerlendirilmiştir. Bir hastada koldan köken alan osteosarkom tanısı olup, akciğer metastazları nedeniyle pnömonektomi operasyonu geçirmiştir. Hastanın solunum fonksiyon testlerinde hafif restriksiyon ve hafif obstrüksiyon saptanmıştır. Düzenli uzun dönem izlemlerinde solunum fonksiyon testleri yapılan 19 hastanın 15'inde (%79) testlerde en az bir anormallik (obstrüksiyon, restriksiyon, hava hapsi vb.) saptanmıştır. Bu hastaların 14'ünün bilinen bir akciğer hastalığı yoktur. Bir hastada grafi bulguları ile bronşiektaziden şüphelenilmiş ve MRG randevusu verilmiştir. Solunum fonksiyon testlerinde anormalliği olan ancak şikâyeti olmayan hastalara solunum fizyoterapisi ve yaşam tarzı değişiklikleri (sigaradan kaçınma ve egzersiz) önerilmiş, nakil sonrası geç dönemde görülebilen akciğer sorunları olan idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiyolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sinopulmoner enfeksiyonlar (64) yönünden yakın izlemleri planlanmıştır.

FA hastalarında düşük kan hücresi sayımlarını tedavi etmek için kullanılan androjenik steroidlerin, nadir bir durum olan peliosis hepatis, hepatositlerde hücre içi değişiklikler ve hepatosellüler adenomlar olarak bilinen iyi huylu karaciğer tümörleri dahil olmak üzere birçok karaciğer komplikasyonuna neden olabildiği gösterilmiştir (110). FA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, androjen tedavisi geçmişi olan hastalarda, androjen tedavisi geçmişi olmayanlara kıyasla karaciğer enzim düzeylerinde 5 kat artış saptanmıştır. Ayrıca, androjenlerle tedavi edilen 20 hastadan 3'ünde karaciğer tümörleri gelişmiştir (111). Çalışmamızda 9 hasta anabolik steroid tedavisi almıştır, bu hastalarda son kontrolde hafif transaminaz yükseklikleri tespit edilmiş ancak hiçbir hastada peliosis hepatis, hepatosellüler adenom, tümör veya karaciğer enzim düzeylerinde belirgin yükseklik saptanmamıştır. Androjen tedavisi alan hastaların hepatik komplikasyon gelişme riski açısından dikkatli izlemi planlanmıştır. Çalışmamızda demir aşırı birikimi MRG ile sadece 2 hastada

gösterilmiş olsa da 4 hastada ferritin değeri 500 mcg/L üzerinde saptanmıştır. Karaciğerde demir birikimi ve buna bağlı gelişen hasar, sık kan transfüzyonunu uzun süredir bilinen bir yan etkidir. Akut lenfoblastik tanısı ile HKHN yapılan 23 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 4,5 yıllık ortanca takip süresi sonrasında, ALT düzeyleri ile zaman birimi başına transfüze edilen demir arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (81). Yine bu çalışmada demir yüküne bağlı organ disfonksiyonu erken yaşta mevcut olmadığı için, tüm hastaların nakil sonrası takipte en az bir kez demir yükünün değerlendirilmesi önerilmiştir.

Son kontrollerinde 20 hastamıza hepatobiliyer ultrasonografi uygulanmış olup 3 hastada hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatoz saptanan hastaların tamamında karaciğer fonksiyon testlerinde sınırdan yükseklik tespit edilmiştir. Hastalar hepatosteatoz risk faktörleri açısından incelendiğinde hastaların tamamında dislipidemi saptanmıştır. Bir hastanın levatirasetam tedavisi kullanmakta ve insülin direnci olduğu tespit edilmiştir. İnsülin direnci, hepatosteatoz ve potansiyel olarak steatohepatit gelişiminde anahtar bir role sahiptir(112). Benzer şekilde pek çok ilaç (steroid, antiepileptikler, kemoterapotikler vb) hepatosteatoz veya steatohepatit gelişimine neden olabilir (113).

Nakil öncesi süreçte hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tanısı alan bir hastaya, nakilden birkaç ay önce lamivudin profilaksisi başlanmış, nakil sonrasındaki süreçte tenovofir tedavisine geçilmiştir. Hasta HBV DNA yükü negatif olarak izlenmektedir. Bonfim ve arkadaşları 157 hastanın dahil edildiği çalışmalarında 5 hastada hepatit C ve bir hastada hepatit B enfeksiyonu saptamıştır (74). HKHN yapılan 561 hastanın geriye dönük olarak incelendiği Türkiye’de yapılmış bir çalışmada ise 66 hastada HBV serolojisi pozitif saptanmıştır (114). Anti-HBcIgG-pozitif vakalar nakil tiplerine göre incelendiğinde, allojenik HKHN’nin, otolog HKHN’ne göre daha yüksek HBV reaktivasyonu kümülatif insidansına sahip bulunmuştur. Ayrıca allojenik nakil yapılan anti-HBc IgG pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle nakil tipinden bağımsız olarak HBsAg antijen pozitifliği olan hastalara bir yıldan uzun süre HBV profilaksisi verilmelidir.

Nakil sonrası uzun dönem kontrollerinde 20 hastanın 12'sinde hafif kapak disfonksiyonu saptanmıştır. Hiçbir hastada kalpte demir birikimi saptanmamıştır. Konjenital anormallikleri nedeniyle (ASD, VSD vb.) opere olan hastaların hiçbirinde uzun dönemde kardiyak bir komplikasyon gelişmemiştir. Retrospektif tek merkezli bir çalışmada, kardiyovasküler komplikasyonun kümülatif insidansı, allojenik HKHN sonrası 25. yılda %22 saptanmıştır. Bilinen kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara içimi, fiziksel hareketsizlik) transplantasyon sonrası daha yüksek oranda kardiyovasküler komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (115). Çalışmamızda son kontrolü esnasında en büyük hastamız 36 yaşında idi. Bu nedenle hastalarda henüz ciddi kardiyovasküler hastalık gelişmemiş olabilir, ancak hastaların gelişebilecek komplikasyonları açısından yakın izlemi gerekmektedir.

Göz bulguları açısından son kontrolde 24 hastaya göz muayenesi yapılmıştır. Hastalar fundoskopi ile görme keskinliği açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 24 hastanın 9'unda görme keskinliğinde azalma saptanmıştır. Bir hastada göz kuruluğu saptanmış, hastanın akut veya kronik GvHH öyküsü olmadığı tespit edilmiştir. Nakil sonrası göz yaşı kuruluğu gelişen hastalar keratokonjunktivitis sicca açısından muhakkak değerlendirilmelidir. HKHN yapılmış 63 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %52'sinde kronik GvHH gelişmiş ve kronik GvHH'dan en çok etkilenen sahalar sırasıyla, ağız, cilt, karaciğer ve gözler olarak bulunmuştur (90). HKHN sonrası kronik GvHH olan hastalarda göz tutulumu insidansı ortalama %50 saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın 2'sinde fundoskopide damarsal anormallikler (retinal damarlarda minimal tortiyozite artışı ve temporal episkleral venlerde belirginleşme) saptanmış, ancak literatürde bununla ilişkili veri bulunamamıştır. FA hastalarında oküler bulgularla ilgili yapılan bir çalışmada hastalarda mikroftalmi, epikantal palpebralis, ptozis limbal neovaskülarizasyon gibi çeşitli bulgular saptanmış ve HKHN sonrasında 3 hastada katarakt gelişmiştir (116). HKHN yapılmış 102 çocuk ve adölesan hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların görme keskinliği, görsel algı yetenekleri ve görsel motor entegrasyon değerlendirilmiştir (117). Çalışmada nakilden değerlendirmeye kadar geçen ortalama süre 6 yıl bulunmuş, görsel algısal beceriler ve görsel motor entegrasyon yaşa özgü

normal verilere kıyasla düşük saptanmıştır. HKHN yapılan çocuklarla ilgili başka bir çalışmada, kemoterapi ile tedavi edilen çocuklarda görsel-uzaysal bilişsel işlevde hafif-orta düzeyde eksiklikler bulunmuştur (118).

FA hastalarında işitme ve kulak anormallikleri sıktır. Çalışmamızda kulak anormallikleri (aurikula hipoplazisi, atrezisi, stenozu vb.) 36 hastanın 4'ünde (%11) mevcuttur. Son kontrolde ise 9 hastamıza işitme testi yapılmış ve 8'inde(%89) işitme kaybı saptanmıştır. 6 hastada (%67) iletim tipi işitme kaybı, 2 hastada (%22) mikst tip işitme kaybı tespit edilmiştir. FA tanılı 69 hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada işitme kaybı 12 hastada (%17) saptanmıştır. Hastaların tamamında iletim tipi işitme kaybı saptanmıştır (119). FA tanılı 8 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise 4 hastada (%50) işitme kaybı saptanmıştır. İşitme kaybı asimetrik, bilateral ve iletim tipi işitme kaybı olup, alçak frekanslarda daha belirgin olduğu belirlenmiştir (120). Her iki çalışmada da hastaların HKHN olup olmadığına dair bilgi verilmemiş olup işitme kaybının FA veya HKHN'ye ikincil olup olmadığı belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da veri eksikliği nedeniyle hastaların nakil öncesi ve sonrası işitme kaybı yüzdeleri kıyaslanamamıştır. FA hastalarında HKHN'nin işitme üzerine etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son kontrolde cilt muayenesi esnasında bir hastada göğüs ön duvarından köken alan bazal hücreli kanser saptanmıştır. Çeşitli nedenlerle HKHN yapılmış 4810 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 237 hastada en az bir cilt veya mukozal kanser saptanmıştır. Bazal hücreli kanser ve yassı hücreli kanser kümülatif insidansları sırasıyla %6,5 ve %3,4 bulunmuştur. TVI, bazal hücreli kanser için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Yine açık cilt rengine sahip olmak da bazal hücreli kanser için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle HKHN hastalarına aşırı güneş maruziyetinden kaçınmaları, sigara tüketmemeleri ve aşırı alkol tüketmekten kaçınmaları önerilmelidir (121).

FA tanılı hastalarda HKHN sonrası en sık görülen malignite baş ve boyun yassı hücreli kanserleridir. Bu nedenle hastaların düzenli olarak ağız ve diş muayenesi yapılması hayati öneme sahiptir. Çalışmamızda son kontrolde 14 hastaya diş

muayenesi yapılmış ve 2 hastada liken planus saptanmıştır. Liken planus kronik GvHH için bir tanısal ipucu olabilir ve dikkatli değerlendirilmelidir (67). Moniliazisın yanı sıra lökoplaki ve yassı hücreli kanser de liken planus ayırıcı tanısında yer aldığından bu hastalarda görülen ağız içi lezyonlarına şüphayle yaklaşılmalı, gerekli durumlarda biyopsi planlanmalıdır.

Oral kavite kaynaklı yassı hücreli kanser tanısı alan hastamızda malignite nakilden 14 yıl sonra tespit edilmiştir. Hastanın kitle eksizyonu yapıldıktan 2 ay sonra öksürük ve solunum sıkıntısı gelişmiş ve tetkikler sonucunda akciğer metastazı saptanmıştır. Bu durum FA gibi maligniteye yatkınlığa neden olan hastalıklarda hastaların nakil sonrası uzun süre takip edilmesinin önemini kanıtlamaktadır. Unutulmamalıdır ki HKHN hastalığının kemik iliği yetmezliği bileşenini tedavi etmektedir. Hastaların DNA hasarı onarım kusurları devam etmektedir.

Gonadal disfonksiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, boy kısalığı gibi sorunlar Fanconi anemili hastalarda sık görülen sorunlardır. HKHN tüm bu durumlara tek başına neden olabileceği gibi Fanconi anemili hastalarda additif etki ile mevcut bulguları belirginleştirebilir. Yine HKHN, Fanconi anemisi nedeniyle konjenital renal anormallikleri olan hastalarda renal bulguları belirginleştirebilir. Nakil öncesi alınan tedaviler (androjen, transfüzyonlar vb.) ve kronik GvHH uzun dönemde kronik karaciğer hastalığı bulguları yapabilir. Yine HKHN yapılmış hastalar diyabet ve metabolik sendrom geliştirme açısından risk altındadır. Hastaların obezite, dislipemi, bozulmuş açlık glukozu açısından takip edilmesi gerekmektedir. Obez hastalara diyet programı oluşturulmalı ve fiziksel aktivite önerilmelidir. Metabolik sendrom gelişen HKHN hastalarında kardiyovasküler hastalıkların normal popülasyona kıyasla daha fazla oranda ve erken ortaya çıkacağı göz önünde bulundurulmalıdır. İkincil maligniteleri önlemek amacıyla hastalara sigara kullanmaktan ve ultraviyole ışın maruziyetinden kaçınmaları önerilmelidir.

Fanconi Anemisi tanısı ile hematopoietik hücre nakli yapılan hastaların tamamı naklin geç etkilerine maruz kalırlar. Nakil sonrasında görülen bazı komplikasyonların gelişme riski zamanla azalırken, bazı komplikasyonların gelişme riski zamanla artar.

Devamlı, sistematik ve uzun süreli takip hastaların hayat kalitesini ve sağkalımını önemli ölçüde artırır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım, uzun dönem izlem polikliniklerinin kurulması, düzenli izlem ve kayıt alınması, hastalığa özel izlem protokollerinin çıkarılması gereklidir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 1995-2019 yılları arasında Fanconi Anemisi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 36 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 24'ü erkek (%67), 12'si kadın (%33) cinsiyettedir. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama  $6,7 \pm 0,7$  yıl (0,2-15,4 yıl) saptanmıştır. Nakil esnasında hastaların 16/35'inde sitopeni, 19/35'inde aplastik anemi tespit edilmiştir.

2. Hastaların nakil esnasında yaşı ortalama  $9,9 \pm 0,6$  yıl (4,2-17,6 yıl) saptanmıştır. Tanıdan nakle kadar geçen süre ortanca değeri 2,7 yıl (0,6-8 yıl) olarak bulunmuştur. Nakil öncesi hastaların büyük çoğunluğu (32/36 hastaya) fludarabin, siklofosfamid ve rATG içeren hazırlık rejimi almıştır. Hastaların 32/36'sına siklosporin ve metotreksat içeren GvHH profilaksisi uygulanmıştır. Toplamda 26/36 hastaya HLA tam uyumlu kardeşten, 10/36 hastaya HLA uyumlu akrabadan nakil yapılmıştır.

3. Nakil sonrası ilk 100 günlük dönemde en sık gelişen sorun enfeksiyöz olaylar olup 36 hastada toplamda 33 enfeksiyöz olay meydana gelmiştir. Ardından sırasıyla mukozit (16/36 hasta), hipertansiyon (13/36 hasta), karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (6/36 hasta), hemorajik sistit (5/36 hasta), engraftman sendromu (4/36 hasta), hepatik veno-oklüzif bozukluk (3/36 hasta), hiperglisemi (3/36 hasta), allerik reaksiyonlar (3/36 hasta), PRES (2/36 hasta), intrakranial kanama (1/36 hasta) ve konvülziyon (1/36 hasta) gözlenmiştir.

4. Nakil sonrasında uzun dönem kontrolde izlenen 36 hastanın 5'inde akut GvHH gelişmiştir. Bunların 4'ü evre 1 ve 1'i evre 2 akut GvHH olup, hastaların tamamı uygun tedavi sonrasında düzelmiştir. Değerlendirilen 36 hastanın 3'ünde kronik GvHH gelişmiştir. Hastaların tamamında cilt tutulumu olan evre 1 kronik GvHH saptanmıştır ve uygulanan tedavilerle iyileşmiştir. Kronik GvHH gelişen 1 hastanın uzun dönem takibinde ikincil malignite gelişmiştir. Kronik GvHH gelişen hastaların ikincil kanserler, cilt, solunum sistemi bulguları, göz bulguları, karaciğer, gastrointestinal sistem ve endokrin sistem bulguları açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.



5. Hastaların uzun dönem takiplerinde en belirgin sorunlar endokrin sistemde görülmüştür. Hastalarda boy kısalığı, obezite, fazla kilo, insülin direnci, dislipidemi, kemik avasküler nekrozu, hipotiroidizm ve gonadal disfonksiyon izlenmiştir. Bu endokrinolojik sorunların büyük bir kısmı FA hastalarında gelişebilen sorunlar olmakla birlikte, HKHN de bu sorunlara neden olabilir. Sorunların erken tespiti ve gerekli tedavi planlamasının yapılabilmesi için FA hastalarının uzun dönem izleminde düzenli endokrinolojik takip önemlidir.

6. Nakil sonrasında uzun dönemde 1 hastada obezite saptanmış, 7/34 hasta fazla kilolu bulunmuştur. Hastaların glisemik durumları incelendiğinde 6/26 hastada insülin direnci ortaya konmuştur. Hiçbir hastada bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz tolerans testi sonucu saptanmamıştır. Değerlendirilen 12/31 hastada dislipidemi ve 3/31 hastada hipertrigliseridemi ortaya konmuştur. Hastaların hiçbirinde metabolik sendrom ortaya konmamıştır. Metabolik sendrom açısından risk faktörü olan hastalar, sendrom gelişmeden erken dönemde ayırt edilmeli, bu hastalara yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve diyet önerileri verilmelidir.

7. Endokrin bulgular içerisinde gonadal fonksiyonlar 26 hastada değerlendirilmiş, 17/26 hastada normal saptanmış, 8/26 hastada hipergonadotropik hipogonadizm, 1 hastada hipogonadotropik hipogonadizm bulunmuştur. Hastaların 2'sinin spermogramı mevcut olup azospermi tespit edilmiştir. Bir kadın hastada ovaryan yetmezlik tablosu gelişmiştir. AMH düzeyi 8/9 kadın hastada düşük olarak bulunmuştur. Gonadal disfonksiyon ve fertilité sorunları açısından hastaların endokrinoloji, kadın doğum hastalıkları ve üroloji bölümleri ile ortak şekilde ve düzenli olarak takip edilmeleri gerekmektedir.

8. Konjenital renal anormallikler (ektopik böbrek, böbrek agenezisi, hipoplastik böbrek, at nalı böbrek vb.) 13/36 hastada tespit edilmiştir. Uzun dönem takiplerinde 2 hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gelişmiş ve hastaların 2'sinde de bu duruma neden olabilecek renal anormallik (Vezikoüretal reflü ve normalden küçük böbrek) saptanmıştır. Tek böbrekte agenezisi olan bir hastada izlemde hipertansiyon

gelişmiş ve antihipertansif tedavi başlanmıştır. Nefrolojik sorunlar nedeniyle izlenen 3 hastanın da ileride kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk altında olduğu düşünülmüştür. FA tanılı HKHN yapılan hastalarda uzun dönemde kronik böbrek hastalığı gelişmesini önlemek için düzenli aralıklarla takip gerekmektedir.

**9.** Göğüs hastalıkları açısından yapılan uzun dönem izlemde, 15/19 hastada solunum fonksiyon testlerinde en az bir anormallik (obstrüksiyon, restriksiyon, hava hapsi vb.) saptanmış, ancak bu anormallikler özgül bir hastalıkla ilişkilendirilmemiştir. Solunum fonksiyon testlerinde anormallik olan hastaların hiçbirinde, kronik GvHH, enfeksiyon, sigara kullanımı gibi risk faktörleri ortaya konmamıştır. HKHN yapılan tüm hastaların uzun dönemde gelişebilecek ciddi solunum sistemi bulguları (Örn: idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiyolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sinopulmoner enfeksiyonlar vb.) açısından düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

**10.** Nakil sonrası uzun dönemde hastaların karaciğer ve gastrointestinal sistem sorunları değerlendirilmiş, 3 hastada hepatosteatoz, 2 hastada karaciğerde demir birikimi ve bir hastada kronik hepatit B enfeksiyonu saptanmıştır. Demir birikimi saptanan hastaların nakil öncesinde sık kan transfüzyonu öyküsü olduğu saptanmıştır. Kronik GvHH nedeniyle takip edilen 1 hastada nakilden 20 yıl sonra özofagus kanseri meydana gelmiş, kemoterapi ve radyoterapi sonrası hastada özofageal striktür gelişmiştir. Hastalarda karaciğer ve gastrointestinal sistem sorunları nakil öncesinde alınan tedaviler, kronik GvHH, kullanılan ilaçlar, kemoterapi ve radyoterapi gibi pek çok faktör ile ilişkili olabilir. Tüm hastalarda mevcut risk faktörleri ortaya konmalı ve mümkünse komplikasyonlar gelişmeden önlenmelidir.

**11.** İşitme muayenelerinde hastaların %89'unda işitme kaybı saptanmıştır. İşitme kayıpları %67 iletim tipinde, %22 mikst tipte bulunmuştur. İşitme kaybı saptanan hastaların 3'ünde doğumsal kulak anormallikleri mevcuttur. Hastaların işitme kayıplarının bir kısmının Fanconi anemisine bağlı olduğu düşünülmüştür. İşitme kayıplarının HKHN ile ilişkili olup olmadığının saptanması için FA hastalarının nakil öncesinde ve sonrasında bu açıdan detaylı değerlendirilmesi ve izlemi önemlidir.

**12.** Fanconi anemi hastalarında en sık görülen ikincil maligniteler baş ve boyun yassı hücreli kanseridir. Bu nedenle hastaların düzenli baş-boyun, cilt ve ağız-diş sağlığı muayeneleri yapılmalıdır. FA hastalarında baş ve boyun kanserleri dışında pek çok solid tümör gelişebilmektedir, bu nedenle hastaların düzenli aralıklar ile uzun süreli izlemi gereklidir. Hastalar kanser riskleri ve koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641-50.
2. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GM, Huang JT, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):782-95.
3. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(3):e91-100.
4. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1011-6.
5. Dietz AC, Mehta PA, Vlachos A, Savage SA, Bresters D, Tolar J, et al. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(5):726-35.
6. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica.* 2017;102(4):614-25.
7. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews.* 2010;24(3):101-22.
8. Huck K, Hanenberg H, Gudowius S, Fenk R, Kalb R, Neveling K, et al. Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age--a paradigm. *Br J Haematol.* 2006;133(2):188-97.
9. Fanconi G. Familiäre, infantile, perniziosaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jb Kinderheilk.* 1927(117):257.

10. Naegeli O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. In: Lehrbuch der Klinischen Hämatologie. Berlin: Julius Springer. 1931.
11. Schneider M, Chandler K, Tischkowitz M, Meyer S. Fanconi anaemia: genetics, molecular biology, and cancer – implications for clinical management in children and adults. *Clin Genet*. 2015;88(1):13-24.
12. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*. 2013;493(7432):356-63.
13. Frohnmayer L, Ravenhorst SV, Wirkkula L. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, Fifth Edition. Fanconi Anemia Research Fund, Inc, Eugene, Oregon. 2020.
14. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, Guo C, Shimada M, Sasaki K, et al. Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):807-19.
15. Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, et al. Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):800-6.
16. Frohnmayer D, Frohnmayer L, Guinan E, Kennedy T, Larsen K. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management, 4th Edition. Fanconi Anemia Research Fund, Inc, Eugene, Oregon. 2014:10.
17. Dong H, Nebert DW, Bruford EA, Thompson DC, Joenje H, Vasiliou V. Update of the human and mouse Fanconi anemia genes. *Hum Genomics*. 2015;9:32.
18. Castella M, Pujol R, Callén E, Trujillo JP, Casado JA, Gille H, et al. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood*. 2011;117(14):3759-69.
19. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*. 2000;96(13):4064-70.
20. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(8):1877-83.

21. Schroeder TM, Tilgen D, Krüger J, Vogel F. Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum Genet.* 1976;32(3):257-88.
22. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, Gibson RA, Kuyt LP, Havenga C, et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(10):5734-9.
23. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, de Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A.* 2012;158a(12):3087-100.
24. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* 2019;37:100589.
25. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1520-4.
26. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003;101(4):1249-56.
27. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 2003;101(3):822-6.
28. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 2003;97(2):425-40.
29. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014;27(3-4):214-21.
30. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J Med Genet.* 2007;44(1):1-9.
31. Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:492-7.
32. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(1):92-100.
33. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood.* 1994;84(5):1650-5.

34. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12.
35. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(4):690-6.
36. Morrell D, Chase CL, Kupper LL, Swift M. Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes.* 1986;35(2):143-7.
37. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics.* 2001;107(4):744-54.
38. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2624-31.
39. Rose SR, Rutter MM, Mueller R, Harris M, Hamon B, Bulluck AF, et al. Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1034-8.
40. Shankar RK, Giri N, Lodish MB, Sinaii N, Reynolds JC, Savage SA, et al. Bone mineral density in patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Res.* 2017;82(3):458-64.
41. Castella M, Pujol R, Callén E, Ramírez MJ, Casado JA, Talavera M, et al. Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet.* 2011;48(4):242-50.
42. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 2009;668(1-2):4-10.
43. Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, Hentze S, et al. Comparative Evaluation of Diepoxybutane Sensitivity and Cell Cycle Blockage in the Diagnosis of Fanconi Anemia. *Blood.* 1995;85(8):2233-7.
44. Ameziane N, Sie D, Dentro S, Ariyurek Y, Kerkhoven L, Joenje H, et al. Diagnosis of fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia.* 2012;2012:132856.

45. Knies K, Schuster B, Ameziane N, Rooimans M, Bettecken T, de Winter J, et al. Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One*. 2012;7(12):e52648.
46. Chandrasekharappa SC, Lach FP, Kimble DC, Kamat A, Teer JK, Donovan FX, et al. Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia. *Blood*. 2013;121(22):e138-48.
47. Mehta PA, Tolar J. Fanconi anemia. *GeneReviews*®[Internet]. 2018.
48. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:13.
49. Andreassen PR, D'Andrea AD, Taniguchi T. ATR couples FANCD2 monoubiquitination to the DNA-damage response. *Genes Dev*. 2004;18(16):1958-63.
50. Paustian L, Chao MM, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H, Kratz CP, et al. Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(1):5-12.
51. Zhang QS, Tang W, Deater M, Phan N, Marcogliese AN, Li H, et al. Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice. *Blood*. 2016;128(24):2774-84.
52. Río P, Navarro S, Guenechea G, Sánchez-Domínguez R, Lamana ML, Yañez R, et al. Engraftment and in vivo proliferation advantage of gene-corrected mobilized CD34(+) cells from Fanconi anemia patients. *Blood*. 2017;130(13):1535-42.
53. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(1):81-97.
54. Zecca M, Strocchio L, Pagliara D, Comoli P, Bertaina A, Giorgiani G, et al. HLA-haploidentical T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):571-6.
55. Rossi G, Giorgiani G, Comoli P, Nobili B, Salvaneschi L, De Stefano P, et al. Successful T-cell-depleted, related haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in a patient with Fanconi anaemia using a fludarabine-based preparative regimen without radiation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):437-40.



56. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(9):1073-82.
57. Benajiba L, Salvado C, Dalle JH, Jubert C, Galambrun C, Soulier J, et al. HLA-matched related-donor HSCT in Fanconi anemia patients conditioned with cyclophosphamide and fludarabine. *Blood.* 2015;125(2):417-8.
58. Socié G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol.* 1998;103(1):249-55.
59. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood.* 2013;122(26):4279-86.
60. MacMillan ML, Davies SM, Orchard PJ, Ramsay NK, Wagner JE. Haemopoietic cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1998;103(2):552-8.
61. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, Myers K, Kernan NA, Prockop SE, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood.* 2017;129(16):2308-15.
62. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VA, Setubal DC, et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(12):1455-60.
63. MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, Dusenbery KE, Blazar BR, Slungaard A, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 2015;125(24):3798-804.
64. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, DeFor TE, Slungaard A, Macmillan ML. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(5):630-6.

65. Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, Mehta PA, Bresters D, Tolar J, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9):1422-8.
66. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:139-70.
67. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(3):348-71.
68. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2002;118(1):58-66.
69. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2004;8 Suppl 5:39-50.
70. Nabhan SK, Bitencourt MA, Duval M, Abecasis M, Dufour C, Boudjedir K, et al. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematologica.* 2010;95(10):1783-7.
71. Alter BP, Frizzera CL, Halpérin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol.* 1991;77(3):410-8.
72. Sklavos MM, Giri N, Stratton P, Alter BP, Pinto LA. Anti-Müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1608-14.
73. Kasak L, Punab M, Nagirnaja L, Grigorova M, Minajeva A, Lopes AM, et al. Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet.* 2018;103(2):200-12.
74. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Bitencourt M, Loth G, Koliski A, et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1257-63.
75. Barnum JL, Petryk A, Zhang L, DeFor TE, Baker KS, Steinberger J, et al. Endocrinopathies, Bone Health, and Insulin Resistance in Patients with Fanconi

Anemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1487-92.

76. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood.* 2010;116(8):1197-204.

77. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(1):1-9.

78. McClune B, Majhail NS, Flowers ME. Bone loss and avascular necrosis of bone after hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol.* 2012;49(1):59-65.

79. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood.* 2009;113(2):306-8.

80. Meyer SC, O'Meara A, Buser AS, Tichelli A, Passweg JR, Stern M. Prognostic impact of posttransplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):440-4.

81. Salmi A, Holmström M, Toiviainen-Salo S, Kanerva J, Taskinen M. Iron overload after allogeneic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Transplant.* 2020;24(8):e13846.

82. Erduran E, Bahadir A, Albayrak D, Aliyazicioglu Y, Buyukavci M, Turan I. Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: The results of a multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(1):13-20.

83. Verghese PS, Finn LS, Englund JA, Sanders JE, Hingorani SR. BK nephropathy in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2009;13(7):913-8.

84. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):189-201.

85. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology.* 2010;51(4):1450-60.

86. McDonald G. management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(3):441-52.
87. Picardi M, De Rosa G, Selleri C, Pane F, Rotoli B, Muretto P. Clinical relevance of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-negative HBcAb-positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Transplantation*. 2006;82(1):141-2.
88. Sudour H, Mainard L, Baumann C, Clement L, Salmon A, Bordigoni P. Focal nodular hyperplasia of the liver following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(2):127-32.
89. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):619-25.
90. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002;100(2):415-9.
91. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(3):661-70.
92. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004;104(6):1898-906.
93. Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2010;125(4):e938-50.
94. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig*. 2011;15(2):127-39.
95. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after

hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 2005;105(10):3802-11.

96. World Health Organization [14.02.2021]. Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.

97. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.

98. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):37-47.

99. Anur P, Friedman DN, Sklar C, Oeffinger K, Castiel M, Kearney J, et al. Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):938-44.

100. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-5.

101. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1669-76.

102. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*. 2008;93(4):511-7.

103. Bonanomi S, Gaiero A, Masera N, Rovelli A, Uderzo C, Fichera G, et al. Distinctive characteristics of diabetes mellitus after hematopoietic cell transplantation during childhood. *Pediatr Transplant*. 2006;10(4):461-5.

104. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356(9234):993-7.

105. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Contet A, Kanold J, Sirvent N, et al. Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1438-44.

106. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725-38.
107. Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, Srivastava DK, Rochester R, Hudson MM, et al. Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(4):435-41.
108. Sathyanarayana V, Lee B, Wright NB, Santos R, Bonney D, Wynn R, et al. Patterns and frequency of renal abnormalities in Fanconi anaemia: implications for long-term management. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1547-51.
109. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):1072-8.
110. S e KL, S e M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver.* 1992;12(2):73-9.
111. Masserot-Lureau C, Adoui N, Degos F, de Bazelaire C, Soulier J, Chevret S, et al. Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *Am J Hematol.* 2012;87(5):547-9.
112. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713-23.
113. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):789-806.
114. Murt A, Elverdi T, Eskazan AE, Salihoglu A, Ar MC, Ongoren S, et al. Hepatitis B reactivation in hematopoietic stem cell transplanted patients: 20 years of experience of a single center from a middle endemic country. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2671-7.
115. Tichelli A, Bucher C, Rov o A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(9):3463-71.

116. Tsilou ET, Giri N, Weinstein S, Mueller C, Savage SA, Alter BP. Ocular and orbital manifestations of the inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia and dyskeratosis congenita. *Ophthalmology*. 2010;117(3):615-22.
117. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Olsson M, Winiarski J, Ek U. Visual perceptual skills and visual motor integration in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018;22(2).
118. Smedler AC, Winiarski J. Neuropsychological outcome in very young hematopoietic SCT recipients in relation to pretransplant conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(8):515-22.
119. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA. Otologic manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol*. 2002;23(6):873-5.
120. Vale MJ, Dinis MJ, Bini-Antunes M, Porto B, Barbot J, Coutinho MB. Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(9):992-6.
121. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1119-26.

## 8. EKLER

### Ek-1. Fanconi Anemili Hastaların Nakil Sonrası Uzun dönem Veri Toplama Formu

<b>FANCONİ ANEMİLİ HASTALARIN NAKİL SONRASI UZUN DÖNEM TAKİP FORMU</b> (Nakil sonrası birinci yıldan itibaren)	
HASTA KODU: DOSYA NUMARASI: CİNSİYET: DOĞUM TARİHİ: YAŞI: SON KONTROL TARİHİ: SON KONTROLDEKİ DURUMU (sağlıklı yaşıyor, eksitus: tarih ve nedeni, takip-dışı)	
GENETİK ALT TİPİ:  TANI YAŞI ve TARİHİ:  NAKİL ÖNCESİ HASTALIK EVRESİ (aplastik anemi, refrakter sitopeni, mds, aml):  SİTOGENETİK ANORMALLİK:  KONJENİTAL MALFORMASYONLAR: (özofageal atrezi, duodenal atrezi, trakeoözofageal fistül, anorektal malformasyon, VACTERL, ekstremite anomalileri...)  NAKİL ÖNCESİ TRANSFÜZYON SAYISI:  ALDIĞI TEDAVİLER (Destek tedavi, androjen, diğer):  TANI İLE NAKİL ARASINDA GEÇEN SÜRE (AY):	
NAKİL YAŞI: NAKİL TARİHİ: KAÇINCI NAKİL OLDUĞU: VERİCİ TİPİ: KÖK HÜCRE KAYNAĞI VE DOZU:	
GvHH PROFLAKSİSİ İÇİN ALDIĞI İLAÇLAR:  HAZIRLIK REJİMİ İÇİN ALDIĞI İLAÇLAR:	
KİMERİZM SONUÇLARI (1., 3., 6. aylar ve yıllık):	



<p>NÖTROFİL ENGRAFTMANI:</p> <p>TROMBOSİT ENGRAFTMANI:</p> <p>HEPATİK VENO-OKLÜZİF HASTALIK (Tarih, tedavi ve klinik seyir):</p> <p>ENGRAFTMAN SENDROMU (Tarih, tedavi ve klinik seyir):</p> <p>AKUT GvHH: (tarih, evre, tedavi ve tedavi yanıtı):</p> <p>KRONİK GvHH (tarih, tutulum bölgeleri, tedavi ve tedavi yanıtı):</p> <p>KCFT BOZUKLUĞU (tarih, nedenleri ve klinik seyri):</p> <p>HEMORAJİK SİSTİT:</p> <p>RENAL FONKSİYON BOZUKLUĞU (tarih, nedenleri ve klinik seyri):</p> <p>KARDİYAK FONKSİYON BOZUKLUĞU (tarih, nedenleri ve klinik seyri):</p> <p>ENFEKSİYON:</p> <p>KATETER ENFEKSİYONU:</p> <p>EK SORUNLAR:</p>	
<p><b>POST-KIT TAKIP VERİLERİ</b> (son kontrolde):</p> <p><b><u>BÜYÜME-GELİŞME</u></b> (KİT öncesi ve son kontrolde):</p> <p>Boy (persentil)</p> <p>VA (persentil)</p> <p>VKİ (persentil)</p> <p>Baş çevresi (persentil)</p> <p><b><u>HEMATOLOJİK DEĞERLENDİRME:</u></b></p> <p><b>Tam kan sayımı</b> ( Hb / BK / Plt / ANS /MCV/ retikülosit):</p> <p><input type="checkbox"/> Anemi      <input type="checkbox"/> Trombositopeni      <input type="checkbox"/> Nötropeni</p> <p><input type="checkbox"/> Diğer:</p> <p><b>Kemik iliği aspirasyonu</b> (tarih-sonuç):</p>	<p><b>Konsultan Dr. ve kontrol tarihi:</b></p>

<p><b>Kemik iliği biyopsisi</b> (tarih – sonuç):</p> <p><b>Sitogenetik anomali:</b></p> <p><b>Kimerizm:</b></p> <p><b>Ferritin:</b></p> <p><b>Diğer:</b></p> <p><b><u>İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME</u></b> (<i>Serum Ig düzeyleri, immün rekonstrüksiyon paneli, lenfosit fonksiyon testleri, aşılar ve aşı yanıtları</i>)</p> <p><b><u>CİLT DEĞERLENDİRMESİ</u></b> (<i>Pigmentasyon, kılınma, siğil, Sweet's sendromu, kronik GvHH, sekonder kanserler, aktinik keratoz, nevüs değerlendirme</i> )</p> <p><b><u>GÖZ DEĞERLENDİRMESİ</u></b> (<i>Katarakt, keratokonjuntivit, kronikGVHH, görme keskinliği, Sjögren sendromu</i> )</p> <p><b><u>KBB DEĞERLENDİRMESİ</u></b> (<i>İşitme testi, FA-ilişkili sensorinöral işitme kaybı, kronik GVHH, kronik sinüzit, 6 ayda bir baş-boyun kanserleri için tarama, gerekirse oral biyopsi</i>)</p> <p><b><u>AĞIZ VE DİŞ MUAYENESİ</u></b> (<i>Oral kanserler ve kronik GvHH , çürük, pulpa enfeksiyonu, abse, gingivit, periodontit, dental X-Ray maruziyeti</i> )</p>	
--	--

**KVS DEĞERLENDİRMESİ** (Konjenital anomaliler, radyopetrapi veya kemoterapi etkileri için EKG, EKO, açlık lipid profili)

**PULMONER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ** (O<sub>2</sub> satürasyonu, SFT, pletismografi, radyoterapi veya kemoterapi etkileri, kronik GVHH, 6 dk-yürüme testi, LCI, kan gazı)

**GİS -KARACİĞER DEĞERLENDİRMESİ** (FA- veya FA tedavisi ile ilişkili örn: kronik transaminit veya KİT ile ilişkili; KCFT,kronik kolestaz ve kronik GVHH için tarama, **ferritin**, gerekirse T2\* KC MRI, hemakromatozis için verilen tedaviler, süre ve yanıt , androjen kullanımına bağlı karaciğer komplikasyonları : pelosis hepatis , hepatoselüler adenoma, HCC)

**NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME** (Kötü/yetersiz beslenme, vitamin desteği, antioksidan kullanımı)

**RENAL SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ** (Kan basıncı, elektrolitler, BUN, kreatinin, tam idrar analizi, spot idrarda protein/kreatinin, 24 saatlik idrarda protein/kreatinin, GFR, idrar/serum  $\beta$ 2 mikroglobulin

**ENDOKRİNOLOJİK DEĞERLENDİRME** (Açlık

kan şekeri, açlık insülin (insülin direnci /glukoz intoleransı), IGF-1, IGFBP-3, (hipogonadizm , infertilite )FSH, LH, estradiol, testesteron ;25-OH vitamin D, serum Ca, ALP, Mg, PTH, serum osteokalcin, KMY(iki yılda bir), kemik yaşı, (hipotiroidizm) TSH, FT4, boy kısa ise büyüme hormone., pubertal gelişim değerlendirimesi. Tanner evrelemesi)

**GENİTOÜRİNER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ**

(Konjenital anomaliler, pap smear,sekonder kanserler için tarama, HPV aşısı,kronik GvHH)

**KADIN DOĞUM DEĞERLENDİRMESİ** (Anti-

mulleian hormon düzeyi ve sperm muayenesi, (fertilite değerlendirimesi) menarş bozuklukları, hormon tedavisi, GnRH, oral kontraseptif kullanımı)

**ORTOPEDİ DEĞERLENDİRMESİ** (Başparmak,

radius problemleri, VACTERL assosiasyonu, polidaktili, sindaktili, malformasyonlar için düzeltici cerrahi, kifoz, skolyoz, avasküler nekroz, osteoporoz)

**FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON**

*(Yapı fonksiyon-aktivite-katılım-çevresel ve kişisel faktörler baz alınarak yapılmalıdır)*

*Kaba ve ince motor fonksiyonel seviye*

*Postüral bozuklukların değerlendirilmesi*

*Kas kuvveti/tonusunun değerlendirilmesi*

*Eklemlerin açıklığı*

*Performans-enerji- fiziksel uygunluğun değerlendirilmesi*

*Günlük yaşamda fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi*

*Ağrının değerlendirilmesi*

*Duyuların değerlendirilmesi (dokunma-propriozezyon-pozisyon hissi)*

*Çocuk ve ailenin sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin belirlenmesi*

**HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ**

*(Diyet, egzersiz, alkol, sigara, güneş ışığı mazuryeti, nörokognitif bozukluk, psikososyal sorunlar, performans skoru)*