

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

FANCONİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI ve FLUDARABİN İÇEREN
HAZIRLIK REJİMİNİN TRANSPLANTASYON SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

Doç. Dr. Barış Kuşkonmaz

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

FANCONİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI ve FLUDARABİN İÇEREN
HAZIRLIK REJİMİNİN TRANSPLANTASYON SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

Doç. Dr. Barış Kuşkonmaz

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUALLA ÇETİN

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında katkı ve desteklerinden dolayı, tez danışmanım Prof. Dr. Mualla Çetin'e, Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya'ya, Prof. Dr. Fatma Gümrük'e, Çocuk Hematoloji Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi çalışanlarına, tezin istatistiksel değerlendirmelerini yapan Doç. Dr. Ersoy Civelek'e teşekkürlerimi sunarım

ÖZET

Fanconi Anemili Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonuçları ve Fludarabin İçeren Hazırlık Rejiminin Transplantasyon Sonuçları Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Tezi, 2014.

Fanconi anemisi (FA) kemik iliği yetmezliği, konjenital malformasyonlar ve kanserlere yatkınlıkla seyreden, artmış kromozomal kırıkların görüldüğü, genetik olarak komplementasyon grupları ile tanımlanan, median tanı yaşı 7 yıl olan ve kalıtsal kemik iliği yetmezliğinin en sık nedeni olan çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) kemik iliği yetmezliği veya hematopoetik kanser gelişen vakalarda tek küratif tedavi yöntemidir. FA nedeni ile HKHT yapılan 34 hastanın sonuçlarının değerlendirilmesi, fludarabin içeren ve içermeyen hazırlık rejimi kullanımının HKHT sonuçları üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacı ile bu çalışma planlanmıştır. Yirmibeş hastada fludarabin içeren, 9 hastada fludarabin içermeyen hazırlık rejimlerinin kullanıldığı, nötrofil engraftmanının vakaların %97.1'inde, trombosit engraftmanının ise %94.1'inde sağlandığı görülmüştür. Graft versus host hastalığı (GVHD) tüm vakaların %21.2'sine gelişirken, fludarabin içeren hazırlık rejimi kullananlarda bu oranının (%8), diğer rejimleri kullananlara göre (%62.5) daha düşük olduğu ($p=0.004$) saptanmıştır. Kronik GVHD hastaların vakaların sadece %6.5'inde gelişmiştir. Veno-oklüzif hastalık (VOH) ise tüm vakaların %23.5'inde saptanmış, bu oranın fludarabin içeren rejim kullananlarda (%12), diğer rejimleri kullananlardan (%55.6) daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0.017$). Yaşam oranı tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda %79.4; transplantasyon öncesi akut myeloblastik lösemi (AML) gelişen iki hasta değerlendirme dışında tutulduğunda %84.4'tür. Fludarabin içeren hazırlık rejimi alanlarda yaşam oranı %92.0, diğer rejimleri alanlarda %44.4 ($p=0.007$) olmuş; HKHT öncesi AML gelişen iki vaka değerlendirme dışında tutulduğunda bu oranlar fludarabin alan hastalarda (%95.8), almayanlarda %50 ($p=0.009$) olarak bulunmuştur. Hasta yaşı, malformasyon sayısı, sentetik androjen kullanımı, HKHT öncesi transfüzyon sayısı, donör özellikleri, kök hücre kaynağı gibi faktörlerin yaşam oranı ile istatistiksel olarak bir ilişkisi bulunmamıştır. Transplantasyon öncesi AML gelişen iki hastada HKHT ölüm ile sonuçlanmıştır. Kaybedilen yedi hasta (%20.6) içinde en başta gelen ölüm nedeninin (%42.9) akut GVHD'dir. Sonuç olarak AML gelişmemiş FA hastalarında özellikle fludarabin içeren hazırlık rejimi ile HKHT'da başarılı sonuçlar alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fanconi anemisi, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, fludarabin

ABSTRACT

Kuşkonmaz BB. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Fanconi Anemia and the Effect of Fludarabine Containing Conditioning Regimen on the Outcomes. Hacettepe University School of Medicine Thesis in Pediatrics - Department of Hematology, Ankara 2014.

FA is a disease which presents with bone marrow insufficiency, congenital malformations and predilection for cancers and which usually shows an autosomal recessive pattern of inheritance. Fanconi anemia (FA) is the most common cause of inherited bone marrow insufficiency. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment method in cases who develop bone marrow insufficiency or hematologic malignancy. This study is planned to evaluate the outcomes of HSCT for FA in 34 patients to identify the effects of conditioning regimen with or without fludarabine on the outcomes. Fludarabine containing conditioning regimen was given in 25 patients and conditioning regimen without fludarabine was given in 9 patients. Neutrophil engraftment was seen in 97.1% of cases, thrombocyte engraftment was seen in 94.1% of cases. Graft versus host disease (GVHD) was developed in 21.2% of all cases; this ratio was lower in patients who took fludarabine (8%) when compared with the other regimen (62.5%) ($p=0.004$). Only 6.5% of the patients developed chronic GVHD. Venooclusive disease is seen in 23.5% of all patients; this ratio was lower in patients who took fludarabine (12%) when compared with the other regimen (55,6%)($p=0.017$). Survival rate was 79.4% when all cases are considered; and 84.4% when two patients who develop acute myeloblastic leukemia (AML) before HSCT were excluded. Survival rate was 92.0% in patients who took fludarabine and 44.4% in patients who took the other regimen ($p=0.007$); these ratios were 95.8% in patients who were given fludarabine and 50% in patients who didn't take fludarabine when two patients who develop (AML) were excluded ($p=0.009$). No statistically significant relationship was detected between survival rates and patient's age, number of malformations, synthetic androgen use, number of transfusions before HSCT, donor characteristics and source of stem cell. HSCT resulted in death in two patients who developed AML before transplantation. Among seven patients who died (20.6%) the leading cause of death was acute GVHD (42.9%). As a result, in FA patients who did not develop AML, successful outcomes are obtained with HSCT especially with fludarabine containing conditioning regimen.

Key words: Fanconi anemia, hematopoietic stem cell transplantation, fludarabine

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Fanconi Anemisi	3
2.2 Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	7
2.3. Fanconi Anemisinde Hematopoetik Kök Hücre transplantasyonu	15
3. MATERYAL METOD	17
3.1 Hastalar	17
3.2 Malformasyon Değerlendirilmesi	17
3.3 Desteleyici Bakım	17
3.4 Transplantasyon Endikasyonları	18
3.5 Tanımlar	17
4. SONUÇLAR	20
4.1 Hastaların Özellikleri	20

4.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları	21
4.3 Donör Özellikleri	23
4.4 Hazırlık rejimi	24
4.5 GVHH proflaksisi	24
4.6 Kök hücre kaynağı	24
4.7 Transplantasyon Sonuçları	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	43
REFERANSLAR	44

KISALTMALAR

AML	Akut myeloblastik lösemi
ATG	Anti-timosit globülin
CIBMTR	Uluslararası Kan ve İlik Transplantasyonu Merkezi
DEB	Diepoksibütan
EBMT	Avrupa Kan ve İlik Transplantasyonu Grubu
FA	Fanconi anemisi
GVHH	Graft versus host hastalığı
HKH	Hematopoetik kök hücre kaynağı
HKHT	Hematopetik kök hücre transplantasyonu
HLA	İnsan lökosit antijeni
IVIG	İntravenöz immünglobulin
Kİ	Kemik iliği
KK	Kordon kanı
MDS	Myelodisplastik sendrom
MMC	Mitomisin
NCI	Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
PKH	Periferik kök hücre
TBI	Total vücut ışınlaması

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 2.1. Fanconi anemisinde görülen anomaliler	4
Tablo 2.2. Hematopetik kök hücre kaynakları	9
Tablo 2.3. Akut GVHH evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi	12
Tablo 2.4. Modifiye Seattle Kriterleri	14
Tablo 2.5. VOH evrelendirilmesi	14
Tablo 3.1. Anatomik bölge sınıflaması	18
Tablo. 4.1 Hastaların özellikleri	22
Tablo 4.2. Transplantasyon endikasyonları	23
Tablo 4.3. Transplantasyon özellikleri	25
Tablo 4.4. Transplantasyon sonuçları	26
Tablo 4.5. GVHH gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi	29
Tablo 4.6. VOH gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi	30
Tablo. 4.7 Yaşam üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi	32

1.GİRİŞ

Fanconi anemisi (FA) konjenital malformasyonlar, ilerleyici kemik iliği yetmezliği, akut myeloblastik lösemi (AML) ve diğer kanserlere yatkınlık ile karakterize DNA çapraz bağ yapan etkenlere karşı hücrel hipersensitivite gösteren bir hastalıktır (1). Genetik olarak, komplemantasyon grupları ile tanımlanan heterojen bir özellikte olan FA, kalıtsal kemik iliği yetmezliklerin en sık görülen nedenidir (2,3). Şimdiye kadar FA'ne yol açan FANCA'dan FANCO'ya kadar toplam 16 gen klonlanmıştır ve X'e bağlı geçiş gösteren FANCB dışında FA'de otozomal resesif geçiş görülür (4, 5). Bu hastalarda ortanca tanı yaşı 7 yıl olmasına rağmen, doğumdan yetişkin çağa kadar tanı zamanı değişkenlik gösterebilmektedir (36). Tanıda DNA çapraz bağ yapan diepoksibütan (DEB) veya mitomisine (MMC) karşı artmış kromozomal kırıkların saptanması, komplemantasyon grup analizi, gen sekanslanması gibi yöntemler kullanılmaktadır (5).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ağır aplazi ve akut myeloblastik lösemi (AML) veya myelodisplastik sendrom geliştiren hastalarda tek küratif tedavi seçeneğidir (6). Transplantasyon yapılamayan hastalarda sentetik androjenler, eritrosit ve trombosit transfüzyonları ve hematopoetik büyüme faktörleri kullanılmaktadır (7).

Fanconi anemisi hastalarında ilk yıllarda yapılan HKHT'lerinde hazırlık rejimi olarak siklofosfamid ve radyasyon uygulanmış ve ciddi toksisite, ağır graft versus host hastalığı (GVHH) ve düşük yaşam oranı ile sonuçlanmıştır. Daha sonra hazırlık rejiminde kullanılan ilaç ve radyasyon dozları azaltılmış ve insan lökosit antijeni (HLA) uygun kardeşten yapılan HKHT ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8). Buna ilaveten özellikle son 20 yıl içinde hazırlık rejimlerinde fludarabin kullanılması ile gerek toksisite gerekse GVHH riskinde önemli azalma ve yaşam oranında ciddi artış sağlanmıştır (6).

Fanconi anemisi hastalarının HKHT sonuçları üzerinde kullanılan hazırlık rejimi, donörün HLA tam uyumlu kardeş olup olmaması, transplantasyon öncesi sentetik androjen kullanımı ve transfüzyon sayısı, hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı, malformasyon sayısı, sitomegalovirüs (CMV) serolojik durumu, donör ve hasta cinsiyeti, CD 34 kök hücre seleksiyonu veya T hücre depleksiyonu yapıp yapılmaması gibi bir takım faktörlerin etkisi

olduğu bilinmektedir (8,9). Ayrıca HKHT yapılan FA hastalarının uzun süreli takiplerinde başta sekonder kanserler ve endokrinolojik komplikasyonlar olmak üzere önemli sorunlarla karşılaşılabilir (8).

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde FA nedeni ile HKHT yapılan 34 hastanın sonuçlarının değerlendirilmesi ve özellikle fludarabin içeren ve içermeyen hazırlık rejimi kullanımının HKHT sonuçları üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fanconi Anemisi

Fanconi anemisi konjenital anomaliler, progresif kemik iliği yetmezliği ve kansere yatkınlıkla karakterize bir hastalıktır (2). Kalıtsal kemik iliği yetmezliğinin en sık nedeni olan FA (3), ilk kez 1927 yılında Guido Fanconi tarafından konjenital anomalileri ve kemik iliği yetmezliği olan 3 kardeşte tanımlanmıştır (10). Bu tarihten sonra 2000'in üzerindeki kişide bu hastalık rapor edilmiştir. Fanconi anemisi prevalansı 1/1-5 milyon olup heterozigot mutasyon taşıyıcısı oranı %0.3-1'dir (11). Ortanca tanı yaşı 7 yıldır fakat yenidoğan döneminden erişkin yaşlara kadar hastalar FA tanısı alabilmekte ve erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülebilmektedir (1.2/1) (5,11). Genetik olarak heterojen bir özellik taşıyan FA'de çeşitli komplementasyon grupları tanımlanmış olup; hastalığa yol açan 16 gen saptanmıştır (FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ, FANCL, FANCM, FANCN, FANCO, FANCP, FANCQ) (4). X'e bağlı geçiş gösteren FANCB dışında FA genleri otozomal resesif olarak geçiş göstermektedir (12). Moleküler düzeyde hastalık ele alındığında, hücrelerin DNA çapraz bağ yapan etkenlere hipersensitivitesi sonucunda kromozom yapısında translokasyonlar ve radyal kromozomları içeren değişikliklerin ortaya çıktığı görülmektedir (13).

Fanconi anemisinde en sık karşılaşılan fiziksel anomalileri kısa boy, cafe au lait lekeleri, deride görülen hiperpigmente veya hipopigmente alanlar oluşturmaktadır (5) (Tablo 2.1). Radius anomalileri vakaların 1/3'ünde bulunmakta, bunların hepsine başparmak anomalisi eşlik etmekte, vakaların %7'sinde radius yokluğu veya hipoplastik radius bulunmaktadır (başparmak yokluğu ile beraber) (5). Diğer sık rastlanan anomaliler, vakaların %20-25'inde rastlanan mikrosefali, mikroftalmi, yapısal böbrek anomalileri ve hipogonadizimdir. Daha az sıklıkla bulunan diğer anomaliler tablo 2.1'de gösterilmiştir (45). Bunların dışında FA hastalarında endokrinolojik sisteme ait bozuklukların da yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu endokrinolojik bozukluklar kısa boy/büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, orta beyin anomalileri, glukoz/insülin metabolizmasında bozukluklar, obezite, dislipidemi ve metabolik sendromdur. Ayrıca hastaların %75'inde işitme kaybı ve yapısal otolojik anomaliler, %90'ında gözlerin küçük olduğu raporlanmıştır (5). Tüm bunların

Tablo 2.1. Fanconi Anemisinde Görülen Anomaliler

Oran/sistem	Görülme sıklığı	Anomaliler
Mikrozomi	%40	Kısa boy
Cilt	%40	Yaygın hiperpigmentasyon, cafe au lait lekeleri, hipopigmente veya hiperpigmente alanlar
Üst ekstremiteler	%35	
Başparmak	%35	Yokluğu veya hipoplazisi, bifid, duplike, rudimenter, ele iplikle bağlanmış gibi, 3 falankslı, uzun, proksimal yerleşimli
Radius	%7	Yokluğu veya hipoplazisi (başparmak anomalisi ile), nabız yokluğu veya zayıflığı,
Eller	%5	Tenar kabarıklığının düzleşmesi, ilk metakarpalın yokluğu, klinodaktili, polidaktili,
Ulna	%1	Displastik, kısa
İskelet		
Baş	%20	Mikrosefali, hidrocefali
Yüz	%2	Üçgen şeklinde, kuşa benzer, dismorfik, mikrognati, yüz orta bölgesinin hipoplazisi,
Boyun	%1	Sprengel, Klippel Feil, kısa, düşük saç çizgisi, yele boyun
Omurga	%2	Spina bifida, skolyoz, hemivertebral, kosta anomalisi, koksigeal aplazi
Gözler	%20	Küçük, strabismus, epikantal katlantı, hipotelorizm, hipertelorizm, katarakt, astigmat, pitozis
Böbrek	%20	At nalı, ektopik veya pelvik, anormal, hipoplastik veya displastik, yokluğu, hidronefroz veya hidroüreter
Gonadlar		
Erkekler	%25	Hipogenitalya, inmemiş testis, hipospadias, mikropenis, testis yokluğu
Kadınlar	%2	Hipogenitalya, bikornuat uterus, malpozisyon, küçük overler
Gelişme geriliği	%10	Mental retardasyon, gelişme geriliği
Kulaklar	%10	Sağırılık (genellikle iletim), şekil anormallığı, displastik, atretik, kulak kanalı darlığı, orak kulak anomalisi
Kardiyopulmoner	%6	Konjenital kalp hastalığı, patent duktus arteriozus, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, koarktasyon, situs inversus, trunkus arteriozus
Düşük doğum ağırlığı	%5	
Alt ekstremiteler	%5	
Ayak		Sindaktili, anormal başparmak, orak ayak
Bacak		Konjenital kalça çıkığı
Gastrointestinal	%5	Atrezi (özefagus, duodenum, jejunum), imperfore anüs, trakeoözefagal fistül, anüler pankreas, malrotasyon
Santral sinir sistemi	%3	Hipofiz küçüklüğü, hipofizer anomali, korpus kallozum yokluğu, serebellar hipoplazi, hidrocefali, ventriküllerde genişleme

yanında FA hastalarının %25-40'ında herhangi bir fiziksel anomalinin olmadığı da akılda tutulmalıdır (14).

FA hastalarının %90'ında 40 yaşına kadar kemik iliği yetmezliği sonucu pansitopeni gelişmektedir (15). Pansitopeni aynı zamanda en sık karşılaşılan prezentasyon nedenidir ve hastaların ortalama eritrosit hacimlerinde ve Hb F değerlerinde artış pansitopeniye eşlik etmektedir (5). Bu hastalarda ilk ortaya çıkan sitopeni trombositopenidir bunu genellikle lökopeni izler (4).

Bu hastalarda kanser riskinin normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fanconi anemisi hastalarında normal popülasyona göre AML riski 800 kat artmıştır ve ortanca tanı alma yaşı 14'dür (14). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) verilerine göre bu hastalarda 50 yaşına kadar myelodisplastik sendrom (MDS) gelişimi kümülatif insidansı %40, AML gelişimi kümülatif insidansı %50'dir (17). Myelodisplastik sendromun, AML gelişimi için çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda AML'ye göre çok daha düşük oranlarda akut lenfoblastik lösemi de görülebilmektedir (11). FA hastalarında çeşitli sitogenetik anomaliler görülebilmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılanları kromozom ve +1q, +3q, monozomi 7, -7q ve RUNX1 genini içeren kriptik kromozom 21 anomalileridir (11, 12). Sleyen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sitogenetik anomali ve morfolojik MDS bulguları ile prognoz arasındaki ilişki incelemiş ve yıllık toplam yaşam sitogenetik anomalisi olanlarda %40, olmayanlarda %90, morfolojik olarak MDS olanlarda %9, olmayanlarda %92, morfolojik MDS ve/veya sitogenetik klonu olanlarda %23, morfolojik MDS ve sitogenetik klonal anomalisi olmayanlarda %100 olarak bulunmuştur (17). Fanconi anemisi hastalarında, MDS'nin morfolojik ve sitogenetik bulguları açısından rutin olarak kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir (11). Lösemi geliştiren hastaların tedavisi, DNA hasarı yapan kemoterapi ve radyoterapiye hassasiyet nedeni ile oldukça problemlidir ve tedavi dozunun azaltılması gerekmektedir (11, 15). AML geliştiren FA hastada tek ve kesin tedavi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur (11).

FA hastalarında hematolojik kanserler yanında solid tümör riski normal popülasyona göre önemli derecede (25-50 kat) artmıştır (11). Solid tümör riski çocukluk çağında hafifçe

artarken, 20 yaşından sonra risk katlanarak artış gösterir. Bu hastalarda 45 yaşına kadar kümülatif solid tümör gelişme riski %30'dur. Solid tümörlerin ortanca görülme yaşı genel popülasyonda 60 iken FA hastalarında 26'dır (11). Bu hastalar baş boyun bölgesi skuamoz hücreli kanser riskinin 500 kat, jinekolojik skuamoz hücreli kanser gelişim riskini 3000 kat arttığı bildirilmektedir (5). Adenom ve hepatomaları içeren karaciğer tümörleri de Fanconi anemisinde yaygın olarak görülmekle beraber hemen hemen hepsi sadece sentetik androjen tedavisi alan hastalarda görülmektedir (11).

Fanconi anemisi yolağı 16 genden oluşmaktadır ve bu gen ürünleri genomik stabilitenin sağlanması ve DNA zincirleri arasında oluşan çapraz bağların tamirinde görev almaktadır (4). Ayrıca oksidatif hasar ve inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak stres sinyalizasyonu ve apoptozisde de rolleri olduğu düşünülmektedir (5). En sık olarak FANCA'da mutasyon görülürken (%60), bunu FAMCB (%15) ve FANCG (%10) izlemektedir (11). Geriye kalan FANC mutasyonlarının her birinin oranı %3'ün altındadır (11). FANCD1/BRCA2 daha ağır fenotiple seyreden kanser riskinin en yüksek olduğu FA genotipidir ve 5.2 yaşına kadar hastaların %97'sinde kanser geliştiği bildirilmektedir (2, 11). FANCG komplementasyon grubunda daha ağır sitopenin görüldüğü ve lösemi riskinde artış olduğu rapor edilirken (37-16), FANCC grubunda FANCA ve FANCG'ye göre kemik iliği yetmezliğinin daha erken başladığı ve yaşam oranının azaldığı bildirilmiştir (11).

Fanconi anemisi için klasik tanısal test DEB ve MMC gibi DNA çapraz bağı yapan maddelerle selüler hipersensitivitenin değerlendirilmesidir. Bu maddelere maruziyet sonrası FA hücrelerinde özellikle kromozomal kırıklar ve radyal formasyon olmak üzere çok sayıda kromozomal aberasyonlar gözlenir (14). Tanıda bir sonraki basamak komplementasyon grup analizidir, gen sekanslaması yapılarak da ilgili mutasyon saptanabilir (5). Bu hastalarda tanısal güçlüğü ve yanlış negatif sonuca yol açan hematopoetik somatik mozaikizm gözlenebilmektedir (3,5). Bu tip durumlarda DNA-hasarı yapan maddelere hassasiyeti göstermek için cilt fibroblast kültürlerinin kullanılması gerekmektedir (5). Ayrıca FA hücrelerinin G2/M fazında (4N DNA) önemli artış göstermesi tanı için kullanılabilir (14).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, FA hastalarında ağır aplastik anemi ve MDS/AML'nin en etkin tedavi şeklidir (3). Transplantasyon yapılamayan hastalarda ise sentetik androjenler kullanılabilir (13). Bu ilaçlara bazı hastalar yanıt vermezken, bazıları da başlangıçta yanıt verip sonradan dirençli hale gelebilmektedir (5). Ayrıca virilizasyon, epifizlerin erken kapanması, hipertansiyon, ruh halinde değişiklikler, kolestatik hepatit, transaminazlarda artış, peliozis hepatis ve karaciğer tümörü gelişimini artırma gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (13, 14, 18). Tedavide kullanılacak hematopoetik büyüme faktörleri nötrofil sayısının artırılmasında etkili olmaktadır (13). Bunun yanında sitopenilere yönelik olarak eritrosit ve trombosit transfüzyonlarının yapılması gerekebilmektedir (5).

FA hastalarının izleminde MDS ve lösemi gelişimi açısından belli aralıklarla kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi yapılması gerekmektedir. Solid tümör gelişimi açısından da hastalar yakından izlenmelidir. Ayrıca İnsan papilloma virüse karşı aşılama da önerilmektedir.

Yaşamlarının ilk 10 yılında aplastik anemi geliştiren çocuklar sıklıkla enfeksiyon ve kanama gibi kemik iliği yetmezliği ilişkili nedenlerle veya kanser gelişimi nedeni ile kaybedilebilmektedirler (2, 5). Bunların yanında son yıllarda FA hastalarının yaşam sürelerinde, modern kan bankacılığı, etkin antibiyotik tedavisi ile artış gözlemlenmektedir (32). 1980'li yıllarda ortanca ölüm yaşı 19 iken, 2000'li yıllarda otuzlu yaşlara çıkmıştır (19).

2.2 Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu malign veya malign olmayan, kazanılmış veya konjenital hematolojik hastalıkların, çeşitli solid tümörlerin, immün yetmezliklerin ve çok çeşitli kalıtsal hastalıkların tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir (20, 21, 22). Özellikle son yirmi yılda HKHT sayısında önemli artış olmuştur (23). Avrupa Kan ve İlik Transplantasyonu Grubu (EBMT) verilerine göre 2012 yılında EBMT'ye üye ülkelerde (48 ülkede 68 merkez) 4041'i çocuk olmak üzere toplam 33678 hastaya HKHT'u yapıldığı bildirilmiştir (24). Son 10 yılda Avrupa ülkelerinde HKHT sayısında %53'lük bir artışın olduğu rapor edilmiştir (25).

Yaklaşık 45 yıl önce ağır kombine immün yetmezlikli bir hastada yapılan ilk başarılı transplantasyondan sonra bu alanda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hastalara yaklaşım ve destekleyici bakımdaki gelişmeler, donör havuzundaki artış, HLA tiplendirme tekniklerinde yaşanan ilerleme, yeni hazırlık rejimlerinin kullanılması sonucunda HKHT başarısında artış olmuştur (21, 23).

2.2.1 Transplantasyon ile İlgili Tanımlar ve Sınıflandırmalar

Donör Tiplerine Göre Transplantasyon Sınıflandırılması: Allojenik transplantasyon hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağının başka birisi olmasını, otolog transplantasyon HKH kaynağının hastanın kendisi olmasını akraba dışı transplantasyon donörün akraba dışı bir kişi olmasını ifade eder (26).

Hematopoetik Kök Hücre Kaynaklarına Göre Yapılan Transplantasyon Sınıflandırılması: Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği (Kİ) kullanılırsa kemik iliği transplantasyonu, periferik kök hücre kullanılırsa (PKH) periferik kök hücre transplantasyonu, kordon kanı (KK) kullanılırsa kordon kanı transplantasyonu terminolojileri kullanılmakla beraber her üçünü de kapsayan HKHT terminolojisini kullanmak daha doğru bir tanımlama olarak kabul edilmektedir (katkı-1). Hematopoetik kök hücre kaynağı seçiminde hastanın ve donörün yaşı, HKHT’u endikasyonu ve yapılacağı merkez ve donörün seçimi önemlidir (27). Her üç HKH kaynağına ait bilgiler tablo 2.2’de sunulmuştur (21, 27).

Hazırlık rejimi: Hazırlık rejimi, hastanın kendi patolojik HKH’leri yerine, donörün sağlıklı HKH’lerini kabul etmesi için hazırlanması amacıyla verilmektedir. Hazırlık rejiminde 3 önemli amaç vardır (28);

Donör hücreleri için yer açma: Kemik iliğinde olgunlaşmamış öncül hematopoetik hücrelerin yerleştiği, stroma içerisinde yer alan niş adı verilen yapılar vardır. Nişler bu olgunlaşmamış öncül hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını desteklemektedirler (EBMT yeni kitap). Donör hücrelerinin nişlere yerleşmesi ve engraftmanın olması için hasta hücrelerinin yok edilmesi gerekmektedir.

İmmünsüpresyon: Hastanın bağışıklık sistemi hücreleri tarafından donör HKH'lerin rededilmemesi için immünsüpresyon uygulanması gerekmektedir.

Hastalık eradikasyonu: Hazırlık rejimi verilmesinin önemli bir amacı da uzun süreli dönemde hastalık kontrolünün sağlanmasıdır(EBMT yeni kitap). Hastalık eradikasyonu malign hastalıklarda asıl amacı oluşturmaktadır. Aynı zamanda talasemi gibi hiperplastik kemik iliği olan durumlarda da hastalık eradikasyonu çok önemlidir (28).

Tablo 2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Kemik İliği	<ul style="list-style-type: none"> • Genel anestezi altında HKH toplama işlemi yapılır • PKH'ye göre HKH sayısı daha az olmaktadır
Periferik kök hücre	<ul style="list-style-type: none"> • HKH toplama işlemi kolay bir şekilde yapılmaktadır • HKH toplama işlemi için genel anesteziye gerek yoktur • Çok sayıda HKH toplama imkanı sağlamaktadır • G-CSF kullanımına bağlı yan etkiler görülebilmektedir • GVHH riski daha yüksektir
Kordon kanı	<ul style="list-style-type: none"> • HKH toplama kolay ve donöre zarar vermeyecek şekilde yapılmaktadır • HLA uyumsuz transplantlar yapılabilmektedir • Akut ve kronik GVHH riski daha düşüktür • Viral kontaminasyon ve enfeksiyon riski daha düşüktür • HKH sayısının yetersiz olması kullanımını kısıtlamaktadır • Engraftman başarısızlığı riski diğer HKH kaynaklarına göre daha yüksektir • Nötrofil ve trombosit engraftmanı daha geç olmaktadır • Spesifik immünitinin adoptif transferi olmamaktadır • Donör olması için çocuk sahibi olmak gibi etik sorunlara yol açabilmektedir

Kısaltmalar: HKH; hematopoetik kök hücre, PKH: periferik kök hücre, G-CSF; granülosit koloni stimüle edici faktör, GVHH; graft versus host hastalığı, HLA: İnsan lökosit antijeni.

Konvensiyonel, standart **myeloablatif hazırlık rejimi** etkinliği kanıtlanmış küratif bir rejimdir. Fakat myeloablatif rejimde kullanılan ilaç dozlarına bağlı olarak kısa ve uzun dönemde önemli yan etkiler ve mortalite görülebilmektedir. Bu nedenle bazı hastalık ve durumlarda agresif myeloablatif hazırlık rejimleri yerine daha hafif ve daha az toksik olan **azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimlerinin** kullanılabileceği kabul edilmektedir (28).

Azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimlerinin kullanıldığı hastalıklardan birisi Fanconi aplastik anemisidir. Çünkü FAA’de myeloablatif rejim uygulandığında çok fazla sayıda kromozomal kırıklar oluşmaktadır. İdiopatik ağır aplastik anemide de sadece immünsüpresyon içeren non-myeloablatif rejim verilmesiyle ve ağır kombine immünyetmezliklerin bir grubunda da hazırlık rejimi uygulanmadan tam donör kimerizmi sağlanabilmektedir. Bunların dışında eşlik eden hastalığı olan ve myeloablatif rejimi kaldıramayacak vakalarda da azaltılmış yoğunlukta rejimler kullanılabilir (29).

Engraftman: Donör hücrelerin hasta tarafından kabul edildiği ve donöre ait HKH’ler tarafından hematopoezin sağlandığını gösterir (30).

2.2.3 Hematopetik Kök Hücre Transplantasyonlarındaki Başlıca Komplikasyonlar

2.2.3.1 Akut Graft Versus Host Hastalığı

Akut graft versus host hastalığı allojenik HKHT sonrası görülen en sık komplikasyondur (31). Risk faktörlerine bağlı olarak insidansı %10-80 arasında değişse de; ortalama olarak transplantasyon vakalarının %40’ında gelişmektedir (32, 33). Donör immün hücrelerinin konak dokularına karşı gösterdiği reaksiyon sonucunda gelişmektedir (33). Çocuklarda risk yetişkinlere göre daha düşük olmakla birlikte özellikle alternatif donör kullanımı ile bu risk artmaktadır (34).

Akut GVHD gelişimi için risk faktörleri: Risk faktörleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir (32, 33, 34)

1. HLA uygunsuzluğu
2. Akraba dışı donörden transplantasyon yapılması
3. Kadından (özellikle çok doğum yapmış) erkeğe transplantasyon yapılması
4. Hazırlık rejimi yoğunluğu
5. HKH kaynağına göre risk: PKH>kemik iliği>kord kanı
6. Hasta yaşı
7. Uygulanan GVHD profilaksisi
8. Sitokin gen polimorfizmleri
9. Malign hastalıklar

10. Alloimmünizasyon gelişmiş olması
11. CD 34 sayısının yüksek olması

Klinik, tanı kriterleri ve sınıflama: Önceki yıllarda akut GVHH'nın ilk 100 gün içinde ortaya çıkması ile kronik GVHH'den ayrıldığı kabul edilmiş olsa da (31) Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensus konferansında GVHH'nın sınıflaması aşağıdaki gibi yapılmıştır (35)

- 1) Akut GVHH (kronik GVHH ile uyumlu bulguların yokluğunda)
 - a) Klasik akut GVHH (100 günden önce ortaya çıkması) b) Persistan, rekküren veya geç akut GVHH (100 günden sonra ve genelde immün süpresif tedavi kesiminden sonra ortaya çıkması)
- 2) Kronik GVHH
 - a) Klasik kronik GVHH (akut GVHH bulgularının olmaması)
 - b) Overlap sendromu (akut GVHH ve kronik GVHH bulgularının beraber bulunması)

Akut GVHH bulguları genellikle transplantasyondan 2-3 hafta sonra, donör engraftmanı ile ortaya çıkmaktadır (31, 33). Klinik bulgular tutulan organlara göre değişmektedir (33). Akut GVHH'da en önemli hedef organlar; cilt, karaciğer ve bağırsaklardır (31, 32). Bu üç organın tutulum derecesi ve evresine göre hastalar 4 gruba ayrılır (Tablo 2.3) (34).

Proflaksi ve Tedavi: En sık kullanılan proflaksi, kalsinörin inhibitörü (siklosporin A veya takrolimus) ve kısa süreli metotreksat kullanımından oluşmaktadır. Özellikle akraba dışı transplantlarda ve HLA uyumsuz nakillerde T hücre deplesyonu, anti-timosit globülin (ATG), CD52'ye karşı monoklonal antikor olan alemtuzumab kullanımı ile ilgili de çalışmalar bulunmaktadır (34).

Primer tedavi proflaktik immünsüpresif tedaviye eklenen kortikosteroid ile yapılmaktadır. Bu tedavi ile tam cevap oranı %25-40, klinik düzelme (Cilt döküntüsünde gerileme, ishal volümünde azalma, karaciğer enzimlerinde düşme) oranı %40-50'dir. Hastalığın şiddeti arttıkça cevap oranı düşmektedir (31) .

Prognoz: Uzun süreli yaşam için en önemli belirleyici faktör primer tedaviye yanıtıdır . Beş yıllık yaşam oranları tedaviye tam yanıt verenlerde %50, kısmi cevap veren/cevap vermeyenlerde %30'dur. Hastalık derecesine göre yaşam oranlarına bakıldığında derece- 3'de uzun süreli yaşam %30 iken derece-4'de %5'dir (34).

Tablo 2.3. Akut GVHH Evrelendirilmesi ve Derecelendirilmesi

Evre	Cilt	Karaciğer (bilirubin)	Bağırsak (günlük dışkı miktarı)
0	GVHH döküntüsü yok	<2 mg/dl	<500 ml/gün veya dirençli bulantı (çocuklarda <10ml/kg/gün)
1	Makulopapüler döküntü VYA'nın <%25'i	2-3 mg/dl	500-999 ml/gün (çocuklarda 10-19.9 ml/kg/gün) veya dirençli bulantı, kusma veya iştahsızlık ile beraber pozitif üst gastrointestinal biyopsi
2	Makulopapüler döküntü VYA'nın %25-50'si	3.1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün (çocuklarda 20-30 ml/kg/gün)
3	Makulopapüler döküntü VYA'nın >%50'si	6,1-15 mg/dl	>1500 ml/gün (çocuklarda >30 ml/kg/gün)
4	Yaygın eritrodermi ve büllöz formasyon	>15 mg/dl	Şiddetli karın ağrısı ±ileus
Derece	Cilt	Karaciğer	Bağırsak
1	Evre 1-2	Yok	Yok
2	Evre 3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
3	-	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
4	Evre 4 veya	Evre 4	

GVHH; graft versus host hastalığı, VYA; vücut yüzey alanı.

2.2.3.2 Kronik Graft versus Host Hastalığı

Kronik GVHH, HKHT'unun başta gelen komplikasyonlarından biridir. Bu hastalık Sjögren sendromu, primer bilier siroz, immün sitopeni ve immün yetmezliklere gibi otoimmün veya diğer immünolojik hastalıklara benzer klinik özellikler taşır. İnsidansı %6-80 arasında değişmektedir. Kronik GVHH'ı geliştiren hastalarda sıklıkla akut GVHH geçirme öyküsü bulunmaktadır. Cilt, saç, tırnak, göz, ağız, akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, kas, fasya, hematopoetik ve immün sistem gibi vücudun hemen hemen tüm doku ve organlarının tutulumu ile farklı klinik bulgulara yol açan bir komplikasyondur (35).

Bu komplikasyon, klinik bulguların şiddetine göre hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Önemli fonksiyonel bozukluk olmadan 1 veya 2 organ veya bölge tutulumu (akciğer dışında) hafif kronik GVHH, klinik olarak ciddi fakat önemli organ yetmezliğine neden olmayan en az bir organ veya bölge tutulumu (akciğer tutulumu hafif bile olsa orta şiddette kronik GVHH kabul edilir) orta şiddette kronik GVHH ağır kronik GVHH'de önemli organ yetmezliği gelişmesi ağır kronik GVHH olarak sınıflandırılır. Semptomatik hafif kronik GVHH'de lokal tedaviler (topikal steroid gibi) yeterli olmakta iken daha şiddetli vakalarda sistemik immünsüpresif tedaviler uygulanmaktadır (35).

2.2.3.3 Veno-oklüzif Hastalık

Veno-oklüzif hastalık (VOH) hazırlık rejiminde yer alan ilaçların toksisitesi sonucunda gelişen sinüzoidal endotelyal hücre hasarının yol açtığı, küçük intrahepatik venüllerin obstrüksiyonu ile karakterize olan bir komplikasyondur (36). Karakteristik bulguları; i) sarılık, ii) sıvı retansiyonu ve kilo alımı, iii) genellikle ağrılı olan hepatomegalidir (37). Pediatrik hastalardaki insidansı, kullanılan hazırlık rejimi ve risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak %27-40 arasında değişmektedir (36).

Risk faktörleri: Veno-oklüzif hastalık için risk faktörleri aşağıda gösterilmiştir (36, 38).

- 1) Beş yaşın altında olma
- 2) Haploidantik veya akraba dışı transplantasyon
- 3) Primer hastalığın osteopetrozis veya hemofagositik sendrom olması
- 4) Busulfan içeren hazırlık rejimleri kullanılması

- 5) Myeloablatif rejimlerin kullanıldığı ikinci transplantasyonlar
- 6) Abdominal radyasyon
- 7) Hepatik siroz
- 8) Transplantasyon öncesi gemtuzumab kullanımı
- 9) Kardeş dışı donör
- 10) HLA uyum derecesi
- 11) CMV serolojik durumu

Tanı ve derecelendirme: Tanıda klinik bulgular çok önemlidir. Tablo 2.4’de tanı için modifiye Seattle kriterleri, tablo 2.5’de hastalığın evrelendirilmesi gösterilmiştir (36).

Tablo 2.4. Modifiye Seattle Kriterleri

Bilirubin değerinin transplant sonrası ilk 30 günde 2 mg/100 ml’nin üzerinde olması ve aşağıdaki üç maddeden en az ikisinin bulunması
1)Hepatomegali
2)Asit
3)Kilo alımı (Bazal değer’in%5’inden fazla)

Tablo 2.5. VOH Evrelendirilmesi

Evre	Bulgular
Hafif	Müdahalesiz düzelme
Orta	Bilirubin >6mg/100 ml GPT>normalin 5 katı Kilo artışı >%5 Asit
Ağır	Çoklu organ yetmezliğine gidiş Respiratuvar bozukluk (O ₂ satürasyonu <%90) Hepatorenal sendrom Ensefalopati Ciddi renal bozukluk (kreatinin>normalin 2 katı) Bilirubin>20mg/100 ml

Proflaksi ve tedavi: Ursodeoksikolik asit, antitrombin III, prostaglandin E1, doku plazminojen aktivatörü kullanılsa da en etkin tedavi defibrotid ile sağlanmaktadır (VODyazı-1).

2.3.2.4. Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit, hazırlık rejimi sonrası kateter uygulaması, jinelokolojik kanama, idrar yolu enfeksiyonu, yaygın damar için pıhtılaşma, çoklu organ yetmezliği, kanamaya yatkınlık gibi durumlar olmadan gelişen makroskopik hematüri olarak tanımlanmaktadır (39). Kemoterapi sonrası hemorajik sistit gelişme oranı %1-25 arasında değişmektedir (38)

2.3 Fanconi Anemisinde Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Fanconi anemisinde allojenik HKHT'ü tek küratif tedavi yöntemidir (40). Transplantasyon kararı verilirken yaş, sitopeni ağırlığı, kemik iliği displazisi, sitogenetik anomaliler, blast varlığı, hasta ve donör arasında HLA uyum derecesi gibi kriterler göz önünde bulundurulmaktadır (3). Fanconi anemisinde 1970'ler ve 1980'lerde yapılan ilk transplantasyon denemeleri hazırlık rejiminde kullanılan siklofosamid ve radyasyon dozlarının, hücrelerin kromozomal hasara yatkınlıkları nedeni ile önemli komplikasyonlara yol açması nedeni ile büyük ölçüde başarısızlık ile sonuçlanmıştır (8, 9). Daha sonraki yıllarda hazırlık rejiminde kullanılan ilaç ve radyasyon dozlarının azaltılması ile beraber HKHT sonuçlarında iyileşme gözlenmiş olsa da özellikle alternatif donörlerden yapılan transplantasyonlar başta olmak üzere, graft başarısızlığı, akut ve kronik GVHH, fırsatçı enfeksiyonlar önemli sorunlar olarak kalmaya devam etmiştir (6). Çapraz bağ yapıcı etkisi olmayan, kuvvetli bir immünsüpresif ve bir antimetabolit olan fludarabininin hazırlık rejimlerinde kullanılması ile transplant ilişkili toksisitede, graft başarısızlığında, ve GVHH oranlarında azalma sağlanmıştır. Özellikle HLA tam uyumlu olmayan donörlerden yapılan transplantasyonlarda T hücre depleksyonu yapılmasının transplant başarısını artırabileceği bildirilmektedir (6). Bu hastalarda HKHT için en uygun kök hücre kaynağının kemik iliği olduğu bildirilmektedir. Günümüzde özellikle HLA tam uyumlu kardeşlerden yaşamın ilk dekadında myelodisplastik sendrom (MDS) veya akut myeloblastik lösemi (AML) gelişmeden yapılan transplantasyon sonuçlarının başarılı olduğu bildirilmektedir (8).

Bununla beraber MDS ve AML gelişen FA hastalarının tedavisinde standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu hastalarda kemoterapiye hassasiyet nedeni ile HKHT öncesi remisyona sağlanabilmesi amacıyla ile kemoterapi verilip verilmemesi, verilecekse nasıl bir kemoterapi verilmesi gerektiği, HKHT için kullanılacak hazırlık rejimi seçimi konusunda, görüş birliğine varılmış standart yaklaşımlar bulunmamaktadır (11).

FA hastalarındaki transplantasyonlarda prognostik faktörler, hazırlık rejiminin radyasyon içerip içermemesi ve fludarabin kullanılıp kullanılmaması, hastada MDS veya AML gelişip gelişmemesi, donörün HLA tam uyumlu kardeş olup olmaması, HLA uyum derecesi, hasta ve donörde CMV seroloji durumu transplant sırasında hastanın yaşı, transplantasyon öncesi transfüzyon sayısı donör ve hasta cinsiyetleri, tanıdan transplantasyona kadar geçen süre, kök hücre kaynağı, androjen kullanımı gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmektedir (8,39). Bu hastalarda HKHT sonrası ölüm nedenlerinin başında GVHD olduğu bildirilmektedir (8).

Transplantasyon yapılmış olan FA hastalarının uzun süreli takiplerinde özellikle solid tümör gelişiminde artış ve büyüme geriliği, infertilite gibi endokrinolojik komplikasyonlar görülebilmektedir (8).

3. MATERİYAL METOD

3.1 Hastalar

Şubat 1995-Kasım 2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde HKHT’u yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak dosyalarından kaydedilmiştir. Bu süre içerisinde transplantasyon yapılan hasta sayısı 34 ve toplam transplantasyon sayısı 35’dir. Bir hastaya zayıf graft fonksiyonu nedeni ile ikinci kez transplantasyon yapılmıştır. Bu hastaların ikisinde transplantasyon öncesi AML gelişmişti.

3.2. Malformasyon Derecelendirilmesi

Malformasyonların derecelendirilmesi anomali görülen anatomik bölge sayısına göre yapılmıştır (41). Tablo 3.1’de derecelendirme için kullanılan toplam 6 anatomik bölgeden (baş, uzuvlar, böbrekler, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, kardiyovasküler sistem) oluşan sınıflandırma gösterilmiştir (41). Bir anatomik bölgede birden fazla anomali olsa da değerlendirmede 1 puan olarak sayılmıştır. Üç veya daha fazla anatomik bölgede anomali varsa yaygın, 3’den az bölgede anomali varsa kısıtlı malformasyon olarak sınıflama yapılmıştır. Cilt anomalileri çok sık görüldüğü için malformasyon değerlendirmeleri içine alınmamıştır (41). Bunun dışında FA hastalarında görülebilecek diğer anomalilerin de bu sınıflama içinde olmadığı görülmektedir.

3.3 Destekleyici Bakım

Tüm hastalar hepafiltreli odalarda kalmışlardır. Hastalarda CMV profilaksisi için asiklovir, fungal profilaksi için flukonazol, pneumocystis jirovecii pnömonisi profilaksisi için trimetoprim-sulfometaksazol kullanılmış, barsak sterilizasyonu için siprofloksasin uygulanmıştır. CMV reaktivasyonu açısından moleküler takip yapılmış; CMV PCR sonuçlarına göre pre-emptif gansiklovir tedavisi uygulanmıştır. Hastalara transplant sürecinde intravenöz immünglobulin (IVIG) (0.4 gr/kg/hafta) verilmiştir. Son yıllarda özellikle transplant öncesi ve erken transplant sonrası dönemde enfeksiyon profilaksisi için pentaglobulin, VOH profilaksisi için enoksiparin, glutamin, vitamin E, ursodeoksikolik asit uygulanmıştır. Eritrosit ve trombosit süspansiyonları ışınlanıp filtrelenerek verilmiştir.

Tablo 3.1. Anatomik Bölge Sınıflaması

1. bölge	Baş ve boyun bölgesi Göz (küçük göz, strabismus, epikantal katlantı, hipertelorizm) Kulak (sağırlık, anormal şekil, atrezi, displazi, düşük kulak, kanal stenozu, orta kulak anamalsi) Yüz (mikrosefali, mikrognati, üçgen yüz) Boyun (kısa, sprengel)
2. bölge	Uzuv Başparmak, radius (yokluk, hipoplastik, kısa, birden fazla başparmak, bifid, başparmağın proksimalden çıkması, radius yokluğu veya hipoplazisi) Hipoplastik tenar çıkıntısı Klinodaktili 6 parmak İlk metakarpalin olmaması Anormal veya kısa parmaklar Displastik ulna
3. bölge	Böbrek
4. bölge	Gastrointestinal sistem
5. bölge	Ürogenital sistem
6. bölge	Kardiyovasküler sistem

3.4 Tranplantasyon Endikasyonları

Hastalarda kemik iliği yetmezliği bulgularının ortaya çıkması (hemoglobin değerinin <8 g/dl, mutlak nötrofil sayısının $<1000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının $<50.000/\text{mm}^3$ olması) veya düzenli aralıklarla transfüzyon ihtiyacının gelişmesi transplantasyon endikasyonu olarak kabul edilmiştir. Buna ilaveten, kemik iliğinde displazi veya sitogenetik anomali ile myelodisplaziye gidiş durumunda ve AML gelişen vakalarda da transplantasyon yapılmıştır (9).

3.5 Tanımlamalar

Transplant ilişkili mortalite (TRM): Relaps veya primer hastalığın progresyonu dışında, enfeksiyon, toksisite, GVHH, VOH gibi ölüm nedenleri (42).

Total yaşam: Transplantasyon yapılan tarih ile yaşayan hastalar için son değerlendirmenin yapıldığı tarih, ölen hastalar için transplantasyon ile ölüm tarihi arasındaki zaman (43).

Azaltılmış yoğunlukta rejim: Standart myeloablatif rejim dozlarının %50'si veya daha düşük dozlarda verilen rejim (44)

Nötrofil engraftmanı: Üst üste 3 gün mutlak nötrofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ olduğunda, nötrofil sayısının bu değerden fazla olduğu ilk gün olarak tanımlanmıştır (45). Transplantasyon sonrası ilk 21 gün içinde ölen hastalar ve hazırlık rejimi verilmeyen hastalar nötrofil engraftmanı değerlendirmesi dışında tutulmuştur.

Primer graft başarısızlığı: Mutlak nötrofil sayısının transplantasyon sonrası 42. güne kadar >500 olmaması

Sekonder graft başarısızlığı: Engraftmanın sağlanmasından sonra graft kaybı (45)

Zayıf graft fonksiyonu: GVHH veya relaps olmaksızın, tam donör kimerizmi olmasına rağmen, transplant sonrası 14 günden sonra birbirini takip eden en az iki hafta süre ile, transfüzyon ihtiyacı ve hipoplastik-aplastik kemik iliğinin eşlik ettiği bisitopeni veya pansitopeni ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$, nötrofil sayısı $< 1 \times 10^9/\text{L}$, trombosit sayısı $30 \times 10^9/\text{L}$) olması (46).

Akut GVHD: Akut GVHD tanımı ve derecelendirilmesi Seattle kriterlerine göre yapılmıştır. Engraftman sağlanamayan hastalar değerlendirme dışında tutulmuştur (34).

Kronik GVHD: Kronik GVHD tanımı ve derecelendirilmesi NIH kriterlerine göre yapılmıştır (35). Transplant sonrası 100 gün içinde ölen hastalar, kronik GVHD değerlendirmesi dışında tutulmuştur.

Venooklüzif hastalık: VOH tanısı modifiye Seattle kriterlerine göre konmuştur ve klinik şiddetine göre hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılmıştır (36).

Hemorajik sistit: Hazırlık rejiminin başlamasından sonra gelişen ve üriner kateterizasyon ve enfeksiyon, kanamaya yatkınlık yapabilecek hastalıklar gibi diğer nedenlerin ekarte edildiği makroskopik hematüri olarak tanımlanmıştır (39)

Mukozit: Mukozit tanı ve derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre yapılmıştır (47)

Toksisite: Hepatotoksisite ve renal toksisite kriterleri NCI kriterlerine göre yapılmıştır (48)

3.6 İstatistikler

Öncelikle tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal değişkenlerde ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca (%25-75 çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenlerde yüzde bulundu. İkili grupların karşılaştırmasında normal dağılan sayısal değişkenler için student t, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Yaşam analizi Kaplan-Meier testiyle yapıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Analizlerle IBM, SPSS.v20 kullanıldı.

4. SONUÇLAR

4.1 Hastaların Özellikleri

Ortanca yaşı 10.6 (7.8-13.6) olan hastaların 24'ü erkek (%70.6) ve 10'u kızdı (%29.4). Transplantasyon sırasında hastalarının 18'i (%52.9) 10 yaşından büyüktü (Tablo 4.1). Tanı ile transplantasyon arası ortalama süre 40.5 aydı (24.8-62.0). Hastalarda görülen anomaliler materyal metod kısmında belirtildiği gibi baş bölgesi, uzuvlar, ürogenital sistem, böbrek, gastrointestinal sistem, kardiyak olarak altı ayrı bölgede sınıflandırılarak değerlendirilmiştir (41). Baş bölgesine ait malformasyonlar 30 hastada (%88.2), uzuvlara ait malformasyonlar 22 hastada (%64.7), ürogenital sisteme ait malformasyonlar 13 hastada (%38.2), böbreğe ait malformasyonlar 12 hastada (%35.3), kardiyak malformasyonlar 6 hastada (%17.7) görülmüştür. Onbeş hastada (%44.1) 3 veya daha fazla sisteme ait malformasyonun bulunduğu saptanmıştır. Bu altı bölgeye ait malformasyonlar dışında, FA'ne ait cilt bulguları 30 hastada (88.2), düşük doğum ağırlığı 18 hastada (%52.9), büyüme geriliği (yaşa göre boy <3p), 14 hastada (%41.2), saptanırken üç hastada (%9.4) obezite bir hastada (%2.9) ektopik yerleşimli nörohipofiz olduğu görülmüştür. Transplantasyon öncesi androjen kullanımının 17 hastada (%50.0), 20'den fazla eritrosit ve/veya trombosit verilisinin 11 hastada (%32.4) olduğu saptanmıştır. İki hastada (%5.9) CMV IgG serolojisi negatifti (Tablo 4.1).

Fludarabin içeren hazırlık rejimi alan 25 hasta ile fludarabin içermeyen hazırlık rejimi alan dokuz hasta arasında transplantasyon sonucunu ve komplikasyonlarını etkileyebilecek özelliklerden yaş [sırasıyla median yaş 9.9 yıl (7.8-13.7 yıl); 11.0 yıl (7.8-12.4yıl) p=0.848], transplantasyon sırasında hastanın 10 yaşın üstünde olması [sırasıyla 12/25 (%48); 6/9 (66.7), p=0.448], tanıdan transplantasyona kadar geçen süre [sırasıyla 32 ay (24.5-61 ay); 60 ay (32-76 ay), p=0.246], cinsiyet [sırasıyla erkek oranı 17 (%68); 6/9 (%77.8), p= 0.692], üçten fazla malformasyona sahip olma [sırasıyla 11/25 (44.0); 4/9 (44.4), p=1.000], böbrek malformasyonunun bulunması [sırasıyla 10/25 (40); 2/9 (22.2), p=0.439], bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo 4.1). Fludarabin içeren hazırlık rejimi alan 25 hastanın sekizi (%32.0) androjen kullanırken, fludarabin içermeyen hazırlık rejimleri verilen dokuz hastanın tamamının androjen kullandığı (%100.0) görülmüştür ve bu fark istatistiksel

Tablo. 4.1 Hastaların Özellikleri

	Toplam hasta	Fludarabin alan grup	Fludarabin almayan grup	p
Hasta sayısı	34	25	9	
yaş	10.6 (7.8-13.6) ¹	9.9 (7.8-13.7)	11 (7.8-12.4)	0.848
>10 yaş	18 (52.9)	12 (48.0)	6 (66.7)	0.448
Tanı-transplantasyon arası süre	40.5 (24.8-62.0)	32 (24.5-61)	60 (32-76)	0.246
Cinsiyet (E)	24 (70.6)	17 (68.0)	7 (77.8)	0.692
Malformasyon ≥ 3	15 (44.1)	11 (44.0)	4 (44.4)	1.000
Baş bölgesi	30 (88.2)	21 (84.0)	9 (100.0)	0.554
Uzuv anomalisi	22 (64.7)	14 (56.0)	8 (88.9)	0.113
Böbrek	12 (35.3)	10 (40.0)	2 (22.2)	0.439
Urogenital	13 (38.2)	9 (36.0)	4 (44.4)	0.704
Kardiyak	6 (17.6)	5 (20.0)	1 (11.1)	1.000
Gastrointestinal sistem	-	-	-	
Diğer anomaliler				
Cilt	29 (85.3)	20 (80.0)	9 (100.0)	0.293
Büyüme geriliği	14 (41.2)	8 (32.0)	6 (66.7)	0.116
Obezite	3 (9.4)	3 (9.4)	-	0.549
Ektopik yerleşimli hipofiz	1 (2.9)	1(4.2)	-	
Androjen kullanımı	17 (50)	8 (32.0)	9 (100.0)	<0.001
>20 transfüzyon	11 (32.4)	5 (20.0)	6 (66.7)	0.033
Hastada CMV IgG (-)	2 (5.9)	2 (92.0)	-	1.000

E: erkek, CMV, sitomegalovirüs, IgG: immünglobülin G
¹veriler n (%) olarak verilmiştir

olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Hastaların transplantasyon öncesi 20'den fazla transfüzyon alıp almadıklarına bakıldığında fludarabin alan hastaların beşinde (%32.0), fludarabin almayan hastaların altısında (%66.7) 20'den fazla transfüzyon yapıldığı görülmüş ve bu fark anlamlı

bulunmuştur (p=0.033). Fludarabin alan hastalarda CMV IgG negatifliği iki hastada (%8) saptanırken, fludarabin almayan grupta hastaların hiçbirinde CMV IgG negatif değildi (p=1.000) (Tablo 4.1).

Bunların dışında hazırlık rejiminde fludarabin alan ve almayan grupta birer hastada transplantasyon öncesi sistolik fonksiyonlarda azalma, yine her iki grupta birer hastada alloimmünizasyon saptanmış, fludarabin almayan gruptaki bir hastada peliozis hepatis hikayesi, bir hastada MR ile gösterilmiş karaciğerde demir birikimi olduğu belirlenmiştir.

4.2 Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları

Hastaların 22'sinde (%64.7) transplantasyon endikasyonu ağır sitopeni, yedisinde (%20.6) ağır sitopeni ve sitogenetik anomali, ikisinde (%5.9) ağır olmayan sitopeni ve sitogenetik anomali, ikisinde AML gelişmesi (%5.9), birinde (%2.9) ağır olmayan sitopeni ve FA'li kardeşte AML nedeni ile ölüm hikayesi olmasıdır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Transplantasyon Endikasyonları

Ağır sitopeni	22 (64.7) ¹
Ağır sitopeni+sitogenetik anomali	7 (20.6)
Ağır olmayan sitopeni+sitogenetik anomali	2 (5.9)
Ağır olmayan sitopeni+AML nedeni ile ex olan FA'li kardeş	1 (%2.9)

¹veriler n (%) olarak verilmiştir

4.3 Donör Özellikleri

Hastaların 26'sının (%76.5) donörü HLA tam uyumlu kardeş, beşinin (%14.7) donörü HLA tam uyumlu kardeş dışı akraba, geriye kalan üçünün (%8.7) donörü ise HLA 1 antijen uyumsuz kardeşti (Tablo 4.3). Fludarabin içeren hazırlık rejimi alan hastalarda, HLA tam uyumlu kardeş donörü olan hasta sayısı 18 (%72) iken fludarabin içermeyen grupta bu sayı sekizdi (%88.9) (p=0.403). Donör/hasta cinsiyet özelliklerine bakıldığında, transplantasyonların 12'sinde (%50) donör kadın hasta erkek, yine 12'sinde (%50) hem donör hem hasta erkek, altısında (%17.6) hem donör hem hasta kadın, dördünde (%11.8) donör erkek hasta kadındı. Donörün kadın, hastanın erkek olduğu transplantasyon sayısı fludarabin

kullanılan grupta yedi (%28), kullanılmayan grupta beşi (55.6) ($p=0.224$). Her iki grupta birer donörde CMV IgG negatifliği saptanmıştır ($p=0.465$) (Tablo 4.3)

4.4 Hazırlık Rejimi

Tüm hastalarda azaltılmış yoğunlukta rejimler kullanılmıştır. Şubat 1995-Nisan 2004 yılları arasında transplantasyon yapılan 8 hastada (%23.5) busulfan, total vücut ışınlaması (TBI), siklofosfamid ve ATG içeren farklı hazırlık rejimler kullanılırken, Nisan 2004'den sonra transplantasyon yapılan 26 hastanın (%76.5) 25'ine fludarabin bazlı rejimler verilirken sadece bir vakada hazırlık rejimi olarak siklofosfamid+ATG kullanılmıştır. Genel olarak bakıldığında, fludarabin içeren hazırlık rejimi (Fludarabin, siklofosfamid+ATG) 25 hastada (%73.5), içermeyen hazırlık rejimleri 9 hastada (%26.5) kullanılmıştır (Tablo 4.3). Fludarabin içermeyen hazırlık rejimleri incelendiğinde, üçer hastada (%8.8 TBI+siklofosfamid ve busulfan+siklofosfamidten oluşan hazırlık rejiminin kullanıldığı, birer hastada (%2.9) siklofosfamid+ATG, TBI+siklofosfamid+ATG ve TBI+siklofosfamid+ATG'den oluşan hazırlık rejimlerinin kullanıldığı görülmüştür.

4.5 GVHH Profilaksisi

GVHH profilaksisi olarak 25 hastada (%73.5) siklosporin A+metotreksat, yedi hastada (%20.6) siklosporin A, iki hastada (%5.8) siklosporin A+metilprednizolon kullanılmıştır (Tablo 4.3). CD 34 seleksiyonu yapılan 5 hastanın tümünde GVHH profilaksisi olarak sadece siklosporin A kullanılmıştır. Hazırlık rejiminde fludarabin kullanılan grupta GVHH profilaksisi olarak sadece siklosporin A alan hasta sayısı beş (%20.0) iken bu sayı fludarabin kullanılmayan grupta ikiydi (%22.2) ($p=1.000$)

4.6 Kök Hücre Kaynağı

Kök hücre kaynağı olarak hastaların 25'inde (%73.5) kemik iliği, sekizinde (%23.5) periferik kök hücre, birinde (%2.9) kemik iliği+kord kanı kullanılmıştır. CD 34 pozitif hücre sayısı median değeri $2.6 \times 10^6/\text{kg}$ ($1.3-6.4 \times 10^6/\text{kg}$) olarak saptanmıştır. Beş hastada (%14.7) CD 34 pozitif hücre seleksiyonu yapılmıştır. Bu beş hastanın üçünde hematopoetik kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre, ikisinde kemik iliği kullanılmıştır. Hematopoetik kök

periferik kök hücre kullanılan hasta sayısı, hazırlık rejiminde fludarabin kullanılan grupta yedi (%18), kullanılmayan grupta bir (11.1) olarak bulunmuştur (p=0.403) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Transplantasyon Özellikleri

	Genel	Fludarabin alan grup	Fludarabin almayan grup	p
Sayı	34	25	9	
HLA uygun kardeş donör	26 (76.5) ¹	18 (72.0)	8 (88.9)	0.403
Diğer donörler	8 (23.5)	7 (28.0)	1 (11.1)	
HLA uygun kardeş dışı akraba	5 (14.7)			
HLA 1 aj uyumsuz kardeş	3 (8.8)			
Cinsiyet (Donör kadın/hasta erkek)	12 (35.3)	7 (28.0)	5 (55.6)	0.224
Diğer donör/hasta cinsiyet	22 (64.7)	18 (72.0)	4 (44.4)	
Donör erkek/hasta erkek	12 (35.3)			
Donör kadın/hasta kadın	6 (17.6)			
Donör erkek/hasta kadın	4 (11.8)			
Kan grubu uygunsuzluğu	12 (35.3)	10 (40.0)	2 (22.2)	0.439
Donör CMV IgG (-)	2 (5.9)	1 (4.0)	1 (11.1)	0.465
Kök hücre kaynağı				0.403
Kİ ²	26 (76.5)	18 (72)	8 (88.9)	
PKH	8 (23.5)	7 (18)	1 (11.1)	
CD34 sayısı	2.6 (1.3-6.4)	2.6 (1.2-5.4)	4.0 (1.1-7.9)	0.882
CD 34 sayısının>2x10 ⁶ /kg olması	18/29 (62.1)	15/24 (62.5)	3/5 (60.0)	1.000
CD34 seleksiyonu	5 (14.7)	5 (20.0)	-	0.293
GVHD profilaksisi				
CsA+MTX/MPZ ³	27 (79.4)	20 (80.0)	7 (77.8)	1.0
CsA	7 (20.4)	5 (20.0)	2 (22.2)	

aj: antijen, Kİ: kemik iliği, PKH: periferik kök hücre, CsA: siklosporin A, MTX: metotreksat, MPZ: metilprednizolon

¹veriler n (%) olarak verilmiştir

²Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan bir hastada ek olarak kord kanı da kullanılmıştır

³CsA+MTX 25 hastada, CsA+MPZ iki hastada kullanılmıştır

4.7 Transplantasyon Sonuçları

4.7.1 Engraftman

Biri dışında hastaların tümünde nötrofil engraftmanı sağlanmıştır (33/34; %97.1) (Tablo 4.4). Hazırlık rejimlerine göre değerlendirme yapıldığında fludarabin kullanılan 25 hastanın tümünde (%100) nötrofil engraftmanı sağlanırken kullanılmayan grupta dokuz hastanın sekizinde (%88.9) nötrofil engraftmanı sağlanmıştır ($p=0.265$). Trombosit engraftmanı ise iki hasta dışında tüm hastalarda sağlanmıştır (32/34; %94.2). Hazırlık rejiminde fludarabin kullanılan 25 hastanın hepsinde trombosit engraftmanı sağlanırken (%100.0), diğer grupta 9 hastanın yedisinde (%77.8) trombosit engraftmanı sağlanmıştır ($p=0.064$) (Tablo 4.4). Tüm hastalar değerlendirildiğinde, ortanca nötrofil engraftman zamanı 15.0 gün (11.3-16.8 gün), ortanca trombosit engraftman zamanı 24.5 gün (21.0-28.8 gün) olarak bulunmuştur.

Ortanca nötrofil engraftman zamanı, hazırlık rejiminde fludarabin verilen grupta 15.0 gün (11.7-17 gün), verilmeyen grupta 14.0 gün (10.5-15 gün) ($p=0.796$); ortanca trombosit engraftman zamanı fludarabin verilen grupta 25.0 gün (21.3-28.8 gün), verilmeyen grupta 22.0 gün (19.5-32.0 gün) olarak hesaplanmıştır ($p=0.825$). Hazırlık rejiminde fludarabin kullanılan grupta yer alan ve başlangıçta nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlanan bir hastada sonradan gelişen zayıf graft fonksiyonu nedeni ile ikinci kez transplantasyon yapılmış fakat hastanın hematolojik bulgularında iyileşme sağlanamamıştır (Tablo 4.4).

4.7.2 Akut ve Kronik Graft versus Host Hastalığı

Akut GVHH (\geq grade 2) nötrofil engraftmanı sağlanan 33 hastanın yedisinde (%21.2) gelişmiştir. Dört hastada grade 2 GVHH (%12.1), üç hastada (%9.1) grade 3-4 GVHH saptanmıştır (Tablo 4.4). Hastalar akut GVHH gelişimi açısından aldıkları hazırlık rejimlerine göre değerlendirildiklerinde, bu komplikasyonun görülme oranının hazırlık rejiminde fludarabin alan hastalarda (2/25; %8), fludarabin almayan hastalara göre (5/8; %62.5) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.004$) (tablo 4.4).

Akut GVHH gelişimi ile, transplantasyon sırasında 10 yaşından büyük olma, transplantasyon öncesi 20'den fazla transfüzyon almış olması, HLA tam uyumlu kardeş dışı

donörden transplantasyon yapılması, kadından erkeğe transplantasyon yapılmış olması, CD34 seleksiyonu yapılıp yapılmaması, kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılması, hasta ve donör CMV IgG serolojilerinin negatif olması, hasta ve donör arasında kan grubu uyumsuzluğu olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5)

Kronik GVHH engraftman sağlanan ve 100 günden uzun yaşayan 31 hastanın sadece ikisinde (%6.5) saptanmıştır. Kronik GVHH fludarabin kullanılan grupta bir hastada (%4.0) ve kullanılmayan grupta yine aynı şekilde bir hastada (%16.7) gelişmiştir (p=0.355) (Tablo 4.4). Kronik GVHH az sayıda hastada geliştiği için diğer risk faktörleri ile ilişkisi incelenmemiştir.

4.7.3 Veno-oklüziv Hastalık

Hastaların yedisinde (%20.6) hafif-orta VOH, birinde (%2.9) ağır VOH olmak üzere toplam 8 hastada (%23.5) veno-oklüzif hastalık gelişmiştir. Hazırlık rejimlerine göre değerlendirme yapıldığında VOH'ın görülme oranının hazırlık rejiminde fludarabin kullanılan hastalarda (3/25; %12), kullanılmayan hastalara göre (5/9; 55.6) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.017) (Tablo 4.3).

Bu komplikasyon ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri değerlendirildiğinde; VOH ile hastanın 10 yaşından büyük olması, androjen kullanımı, tam uyumlu kardeş dışı donörden transplantasyon yapılması, hasta cinsiyeti, kök hücre kaynağı olarak PKH kullanılması, CD 34 seleksiyonu yapılıp yapılmaması, hasta ve donör CMV IgG serolojileri arasında bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.6).

4.7.4 Diğer Komplikasyonlar

Hemorajik sistitin 5 hastada (%14.7), mukozitin (\geq grade 3) 19 hastada (%55.9), karaciğer toksisitesinin (grade 3-4) 6 hastada (%17.7), nefrotoksisitenin (grade 1) 5 hastada (14.7) geliştiği saptanmıştır. Bu komplikasyonlardan başka iki hastada (%5.9) konvülziyon gelişmiştir.

Tablo 4.4. Transplantasyon sonuçları

	Genel	Fludarabin alan grup	Fludarabin almayan grup	p
Sayı	34	25	9	
Nötrofil engraftmanı	33 (97.1) ¹	25 (100)	8 (88.9)	0.265
Nötrofil engraftman zamanı	15.0 (11.3-16.8)	15 (11.7-17.0)	14 (10.5-15.0)	0.796
Trombosit engraftmanı	32 (94.1)	25 (100.0)	7 (77.0)	0.064
Trombosit engraftman zamanı	24.5 (21.0-28.8)	25.0 (21.3-28.8)	22.0 (19.5-32)	0.825
Akut GVHH ²	7/33 (21.2)	2/25 (8.0)	5/8 (62.5)	0.004
Grade 2	4/33 (12.1)			
Grade 4	3/33 (9.1)			
Kronik GVHH ³	2/31 (6.5)	1/25 (4)	1/6 (16.7)	0.355
Veno-oklüzif hastalık	8 (23.5)	3 (12.0)	5 (55.6)	0.017
Hafif/orta	7 (20.6)			
Ağır	1 (2.9)			
Hemorajik sistit	5 (14.7)	5 (20)	0	0.293
Mukozit (grade 3-4)	19 (52.8)	13 (52.0)	6 (66.7)	0.697
Yaşam	27 (79.4)	23 (92)	4 (44.4)	0.007
AML olmayanlarda yaşam	27/32 (84.4)	23/24 (95.8)	4/8 (50.0)	0.009

GVHH: greft versus host hastalığı, AML: akut myeloblastik lösemi

¹veriler n (%) olarak verilmiştir

² engraftman sağlanan 33 hastada değerlendirme yapılmıştır

³Engraftman sağlanan ve transplantasyon sonrası 100 günden uzun yaşayan 31 hastada değerlendirme yapılmıştır

Tablo 4.5. GVHH Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi

Yaş	GVHH gelişimi	0.688
>10 yıl	3/17 (35.3) ¹	
<10 yıl	4/16 (25.0)	
Transfüzyon sayısı >20		0.352
Evet	3/10 (30.0)	
Hayır	4/23 (17.4)	
Donör		1.000
Tam uyumlu kardeş	5/25 (20.0)	
Tam uyumlu kardeş dışı	2/8 (25.0)	
Donör ve hasta cinsiyeti		0.686
Kadından erkeğe transplantasyon	3/12 (25.0)	
Diğerler	4/21 (19.1)	
Kök hücre kaynağı		1.000
Kİ ²	5/25 (20.0)	
PKH	2/8 (25.0)	
Fludarabin içeren hazırlık rejimi		0.004
Evet	2/25 (8.0)	
Hayır	5/8 (62.5)	
CD 34 seleksiyonu		1.000
Evet	1/5 (20.0)	
Hayır	6/28 (21.4)	
Hasta CMV IgG negatifliği		0.384
Evet	1/2 (50)	
Hayır	6/31 (19.4)	
Donör CMV IgG negatifliği		0.384
Evet	1/2 (50)	
Hayır	6/31 (19.4)	
Kan grubu uyumsuzluğu		0.223
Evet	1/12 (8.3)	
Hayır	6/21 (28.6)	
GVHH profilaksisi		0.584
CsA+MTX/MPZ ³	5/27 (18.5)	
CsA	2/8 (25.0)	

GVHH: graft versus host hastalığı, Kİ: kemik iliği, PKH: periferik kök hücre, CsA: siklosporin A, MTX: metotreksat, MPZ: metilprednizolon

¹Veriler n₁ (GVHH geliştiren hasta sayısı)/n₂ (ilgili parametredeki toplam hasta sayısı) (%) olarak verilmiştir

²Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan bir hastada ek olarak kord kanı da kullanılmıştır

³CsA+MTX 25 hastada, CsA+MPZ iki hastada kullanılmıştır

Tablo 4.6 VOH Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi

	VOH gelişim	p
Yaş		0.693
>10 yıl	5/18 (27.8) ¹	
<10 yıl	3/16 (18.8)	
Androjen kullanımı		0.225
Evet	6/17 (35.3)	
Hayır	2/17 (11.8)	
Transfüzyon sayısı >20		0.388
Evet	4/11 (36.4)	
Hayır	4/23 (17.4)	
Donör		1.000
Tam uyumlu kardeş	6/26 (23.1)	
Tam uyumlu kardeş dışı	2/8 (25.0)	
Donör ve hasta cinsiyeti		1.000
Kadından erkeğe transplantasyon	3/12 (25.0)	
Diğerler	5/22 (22.7)	
Kök hücre kaynağı		1.000
Kemik iliği	6/26 (23.1)	
Periferik kök hücre	2/8 (0.25)	
Fludarabin içeren hazırlık rejimi		0.017
Evet	3 (12.0)	
Hayır	5 (55.6)	
CD 34 seleksiyonu		0.570
Evet	2/5 (40)	
Hayır	6/29 (20.7)	
Hasta CMV IgG negatifliği		1.000
Evet	0/2 (0)	
Hayır	8/32 (0.25)	
Donör CMV IgG negatifliği		0.421
Evet	1/2 (0.5)	
Hayır	7/32 (21.9)	
Hasta cinsiyetinin erkek olması		
Evet	5/24 (8.3)	0.666
Hayır	3/12 (14.3)	

VOH: veno-oklüziv hastalık, CMV, sitomegalovirüs, IgG: immünglobülin G

¹Veriler n_1 (GVHH geliştiren hasta sayısı)/ n_2 (ilgili parametredeki toplam hasta sayısı) (%) olarak verilmiştir

4.7.5 Yaşam

Tranplantasyon yapılan 34 hastanın 27'si (%79.4) hayattadır. Total yaşam süresi 53,1 ±5,9 aydır. Yaşam oranı, fludarabin içeren hazırlık rejimi alanlarda (23/25; %92.0) fludarabin içermeyen rejim alanlara göre (5/9; 55.6) daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.007$) (Tablo 4.3). AML geliştiren hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında yaşam oranı tüm hastalar için 27/32 (%84.4) olarak bulunmuş; fludarabin içeren hazırlık rejimi alanlarda 23/24 (95.8), diğer hazırlık rejimlerini alanlarda 5/8 (%62.5) olarak saptanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.009$) (Tablo 4.3)

Hazırlık rejimi dışındaki hastaların yaşam oranını etkileyebileceği düşünülen diğer faktörler ile transplantasyon sonucu arasında ilişki olup olmadığı da incelenmiştir (Tablo 4.7). Yaşam oranı sırası ile, transplantasyon sırasında 10 yaşın üstünde olan hastalarda 13/16 (%81.2), 10 yaşın altında olanlarda 14/18 (%77.8) ($p=1.000$), malformasyon sayısı ≥ 3 olanlarda 12/15 (%81.2), < 3 olanlarda 15/19 (%80) ($p=1.000$), böbrek anomalisi olanlarda 11/12 (%91.7), olmayanlarda 16/22 (%72.7) ($p=0.378$), transplantasyon öncesi androjen kullananlarda 11/17 (%64.7), kullanılmayanlarda 16/17 (%94.1) ($p=0.085$), transplantasyon öncesi 20'den fazla transfüzyon alanlarda 8/11 (72.7), almayanlarda 19/23 (%82.6) ($p=0.656$), HLA tam uyumlu kardeşten transplantasyon yapılanlarda 20/26 (%76.9), diğer donörlerden transplantasyon yapılanlarda 7/8 (%87.5) ($p=1.000$), kadından erkeğe transplantasyon yapılanlarda 10/12 (83.3), diğerlerinde 17/22 (%77.3) ($p=1.000$), kök hücre kaynağı olarak PKH kullanılanlarda 6/8 (%75), PKH kullanılmayanlarda 21/26 (%80.8) ($p=0.535$), CD 34 seleksiyonu yapılanlarda 4/5 (%80.0), yapılmayanlarda 23/29 (%79.3) ($p=1.000$), verilen CD 34 sayısı $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ olanlarda 9/11 (%81.8), olmayanlarda 16/18 (%88.9) ($p=0.622$), hasta CMV IgG negatif olanlarda 2/2 (%100), pozitif olanlarda 25/32 (%78.1) ($p=1.000$), donör CMV IgG negatif olanlarda 2/2 (%100), olmayanlarda 25/32 (%78.1) ($p=1.000$), kan grubu uyumsuzluğu olanlarda 10/12 (83.3), olmayanlarda 17/22 (77.3) ($p=1.000$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.7).

Sonuç olarak hastanın yaşı, malformasyon sayısı, böbrek anomalisi, androjen kullanımı, transfüzyon sayısı, donör tipi, donörün kadın hastanın erkek olması kök hücre kaynağı, CD 34 seleksiyonu yapıp yapılmaması, CD34 dozunun $2 \times 10^6/\text{kg}$ altında olup olmaması, hasta ve donör CMV serolojik durumları, kan grubu uygunsuzluğu ile yaşam oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yaşam oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkileyen tek faktör hazırlık rejimidir ve fludarabin içeren hazırlık rejimi kullanımında yaşam oranının arttığı gösterilmiştir.

Tablo. 4.7 Yaşam Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi

	Yaşam oranı	P
Yaş		1.000
>10 yıl	13/16 (81.2) ¹	
<10 yıl	14/18 (77.8)	
Malformasyon sayısı ≥ 3		1.000
Evet	12/15 (80.0)	
Hayır	15/19 (80.0)	
Böbrek anomalisi		0.378
Evet	11/12 (91.7)	
Hayır	16/22 (72.7)	
Androjen kullanımı		0.085
Evet	11/17 (64.7)	
Hayır	16/17 (94.1)	
Transfüzyon sayısı >20		0.656
Evet	8/11 (72.7)	
Hayır	19/23 (82.6)	
Donör		1.000
Tam uyumlu kardeş	20/26 (76.9)	
Tam uyumlu kardeş dışı	7/8 (87.5)	
Donör ve hasta cinsiyeti		1.000
Kadından erkeğe transplantasyon	10/12 (83.3)	
Diğerleri	17/22 (77.3)	
Kök hücre kaynağı ¹		0.535
Kemik iliği	21/26 (80.8)	
Periferik kök hücre	6/8 (75.0)	
Fludarabin içeren hazırlık rejimi		0.007
Evet	23 (92.0)	
Hayır	4 (44.4)	
CD 34 seleksiyonu		1.000
Evet	4/5 (80.0)	
Hayır	23/29 (79.3)	
CD 34 sayısının $<2 \times 10^6/\text{kg}$ olması		0.622
Evet	9/11 (81.8)	
Hayır	16/18 (88.9)	
Hasta CMV IgG negatifliği		1.000
Evet	2/2 (100.0)	
Hayır	25/32 (78.1)	
Donör CMV IgG negatifliği		1.000
Evet	2/2 (100.0)	
Hayır	25/32 (78.1)	
Kan grubu uyumsuzluğu		1.000
Evet	10/12 (83.3)	
Hayır	17/22 (77.3)	

CMV: sitomegalovirüs, IgG: immünglobülin G

¹Veriler n_1 (GVHH geliştiren hasta sayısı)/ n_2 (ilgili parametredeki toplam hasta sayısı) (%) olarak verilmiştir

4.7.6 ÖlümNedenleri

Toplam 34 hasta içinde yedi hasta ölmüştür (%20.6). Ölüm nedenleri üç hastada (%42.9) grade 3-4 akut GVHH, birer hastada (%14.3) ağır VOH, AML relapsı, donör kaynaklı lösemi, zayıf graft fonksiyonu idi. Bu hastalarda primer ölüm sebeplerine ek olarak eşlik eden enfeksiyonlar da transplantasyonun ölümle sonuçlanmasına katkıda bulunmuştur.

4.7.7 Uzun Süreli İzlemede Karşılaşılan Sorunlar

Transplantasyon sonrası izlemleri boyunca hiçbir hastada hematolojik veya solid tümör gelişmemiştir. Endokrinolojik komplikasyonlar açısından hastalar değerlendirildiğinde transplantasyon sonrası bir hastada (%2.9) hipotroidi, bir hastada (%2.9) gecikmiş puberte, bir hastada (%2.9) hipotroidi, hipergonadotropik hipogonadizm ve santral adrenal yetmezlik gelişmiştir. Bunların dışında bir hasta sklerozan kolanjit nedeni ile izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

Fanconi anemisinde allojenik HKHT'ü tek küratif tedavi yöntemidir (40). Transplantasyon kararı verilirken yaş, sitopeni ağırlığı, kemik iliği displazisi, sitogenetik anomaliler, blast varlığı, hasta ve donör arasında HLA uyum derecesi gibi kriterler göz önünde bulundurulmalıdır (3). Transplantasyonun, transfüzyon sayısı (eritrosit ve/veya tek donörden elde edilen trombosit transfüzyonu) 20'yi geçmeden, androjen tedavisi başlanmadan, ilerlemiş MDS veya lösemi gelişmeden yapılması önerilmektedir (8). MacMillan ve ark. transfüzyondan kaçınmak için, standart risk hastalarda (18 yaşın altında, organ fonksiyonları normal olan, ilerlemiş MDS veya lösemi gelişmemiş hastalar) sitopeni geliştiğinde (hemogloblin <8 g/dl, mutlak nötrofil sayısı <500/mm³, trombosit<20.000 mm³) HKHT'nun yapılmasını  nermillerdir (49). Bir başka derleme makalede; hemogloblin değerinin <8 g/dl, mutlak nötrofil sayısının <1000/mm³ ve trombosit sayısının <50.000/mm³ olmasının veya düzenli aralıklarla transfüzyon ihtiyacının gelişmesinin transplantasyon endikasyonu olduğu bildirilmiştir (9). Buna ilaveten kemik iliğinde displazi veya sitogenetik anomali ile myelodisplaziye gidiş varsa veya AML geliştiyse HKHT'ü endikasyonu vardır(9). Bu nedenle FA olan hastalarda belli aralıklarla sitogenetik inceleme ile beraber kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalı, displastik değişiklikler veya sitogenetik anormaliler varsa bu tetkikler daha sık aralıklarla yapılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir (8). Myelodisplastik sendrom veya lösemiye daha hızlı gidiş gösteren mutasyonu (BRCA) olan FA hastalarında transplantasyonun erken dönemde yapılması d ş n lmelidir (9). Ünitemizde izlenen FA hastaları transplantasyon açısından yukarıda anlatılan kriterlere uyumlu olacak şekilde değerlendirilmekte ve transplantasyon kararı buna göre alınmaktadır. Hastalarımızın 22'sinde (%64.7) ağır sitopeni nedeni ile, yedisinde (%20.6) ağır sitopeni+sitogenetik anomali, ikisinde (%5.9) ağır olmayan sitopeni+sitogenetik anomali, birinde ise ağır olmayan sitopeni+AML nedeni ile  len FA'li kardeş öyküsünün olması nedeni ile transplantasyon yapılmıştır.

On yaşın altında transplantasyon yapılanlarda ve tanı transplantasyon arası sürenin 12 aydan kısa olduğu vakalarda yaşam şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40). Bizim  alışmamızda hastaların 18'i (%52.9) 10 yaşın üstündeydi ve sadece bir hastada tanı ve transplantasyon arası süre 12 aydan kısaydı.

Transplantasyon sonuçları üzerinde olumsuz etkisi bilindiği için, FA hastalarında androjen kullanımından kaçınılmalıdır (8). Androjen kullanımının, transplantasyon sonrası mortaliteyi artırdığı rapor edilmiştir (41). Androjen kullanılan hastalarda transplantasyon sürecinde ciddi yan etkilere neden olabilecek adenomlar açısından değerlendirme yapılmalıdır ve androjenler transplantasyon sürecinden en az 1 ay önce kesilmelidir (8). Hastalarımızın hiçbirinde KİT öncesi adenom saptanmamış ve son yıllarda yapılan nakillerde KİT öncesi androjen kullanan hasta oranında azalma olmuştur.

Tarihsel olarak FA'de transplantasyon sonuçları değerlendirildiğinde; ilk transplantasyon denemelerinin büyük ölçüde başarısızlık ile sonuçlandığı görülmektedir (8). İlk dönemlerde bu hastalarda hazırlık rejimi olarak siklofosfamid (200 mg/kg) ve radyasyondan oluşan ve kazanılmış aplastik anemilerde kullanılan hazırlık rejimi verilmiştir. Bu hazırlık rejimi kullanılarak yapılan transplantasyonlar yoğun rejim ilişkili toksisite, ağır GVHH ve düşük yaşam oranı ile sonuçlanmıştır (49, 50). Bunun nedeni in vitro laboratuvar testleri ile de gösterilen, FA hücrelerinin siklofosfamid ve radyasyona karşı gösterdiği hipersensitivitesidir (49). Gluckman ve arkadaşları, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan transplantasyonlarda, hazırlık rejimi olarak azaltılmış dozda siklofosfamid (20 mg/kg) ve tek fraksiyon torakoabdominal radyasyon verildiğinde (500 cGy), rejim ilişkili toksisitenin önemli derecede azaldığını ve yaşam oranında artış sağlandığını bildirmişlerdir (51). Diğer çalışmalarda sınırlı alana radyoterapi ile beraber veya tek başına azaltılmış doz siklofosfamid içeren hazırlık rejimleri ile HLA tam uygun kardeşlerden yapılan transplantasyonlarda hastaların önemli bir kısmında kür sağladığı rapor edilmiştir (52, 53). Aynı zamanda total TBI içeren rejimlerde sekonder kanser riski artmaktadır (40). Fankoni anemisinde transplantasyon konusundaki çok önemli gelişmelerden biri de hazırlık rejimlerine ATG eklenmesi olmuştur (9). Böylece hem akut, hem de kronik GVHH oranlarında düşme sağlanarak transplantasyon başarısında daha da artma sağlanmıştır (54, 55, 56, 57). Farzin ve arkadaşları, HLA uygun donörden yapılan transplantasyonları kapsayan bir çalışmada, düşük doz siklofosfamid ve radyasyondan oluşan hazırlık rejimine ATG'nin eklenmesi ile akut ve kronik GVHH oranlarında önemli ölçüde azalmanın ve yaşam oranlarında artışın olduğunu bildirmiştir (54). Bizim çalışmamızda fludarabin içeren ve 25 hastaya verilen hazırlık rejimlerinin hepsi ATG

içeriyordu. Fludarabin içermeyen 9 hastada kullanılan hazırlık rejimlerinin üçü ATG içeriyordu.

Bunun yanında, özellikle son iki dekatta, FA hastalarının transplantasyon başarısında artışa yol açan önemli gelişmeler yaşanmıştır (6). Bu gelişmelerin en önemlilerinden birisi, pek çok merkezde hazırlık rejimlerine bir anti-metabolit olan ve immünsüpresif etkisi bulunan fludarabinin eklenmesidir (6). Fludarabin çapraz bağ oluşumuna neden olmadığı ve immünsüpesyonu artırdığı için, diğer rejimlerdeki en önemli problemlerden olan rejim ilişkili toksisiteye neden olmadan graft başarısızlığı riskini azaltır (6). Fludarabin bazlı rejim kullanımı ile T hücre depleasyonu ile GVHH riskinde önemli azalma olmuş; böylece GVHH ilişkili morbidite ve mortalitede azalma sağlanmıştır (13). Ayrıca bu hazırlık rejimin kullanımı ile GVHH ile ilişkili olarak gelişebilecek geç dönem kanser riskinde azalma olabileceği düşünülmektedir (6). Bunun sonucunda, son yıllarda hazırlık rejimlerinde fludarabin kullanımında artış, TBI dozlarında ve siklofosfamid kullanımında azalma dikkat çekmektedir (13). Bu verilerle uyumlu olarak bizim ünitemizde de FA nedeni Nisan 2004'den sonra transplantasyon yapılan 26 hastadan birisi dışında hepsinde fludarabin içeren hazırlık rejimi kullanılmıştır.

Donör tipine göre değerlendirme yapıldığında, ilerlemiş MDS veya lösemi geliştiren hastalar dışında özellikle ilk 10 yaşta tam uyumlu kardeşten transplantasyon yapılan FA hastalarında çok iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir (6). Bizim hastalarımızın da 26'sının (%76.5) donörü HLA tam uyumlu kardeşti. Fakat hastaların önemli bir kısmında HLA tam uyumlu kardeş donör bulunamayabilir. Önceki yıllarda HLA tam uyumlu kardeşten yapılan transplantasyonlara göre alternatif donörden yapılan transplantasyonlarda başarı oranının, graft başarısızlığı, rejim ilişkili toksisite, GVHH ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeni ile önemli ölçüde düşük olduğu rapor edilmiş olsa da (8) son yıllarda fludarabin bazlı rejimlerin kullanılması ile alternatif donörden yapılan transplantasyon başarısında önemli artış olduğu ve önemli toksisite gelişmeden kalıcı engraftman sağlanabildiği rapor edilmiştir (3). Bu çalışmada, HLA tam uyumlu kardeş dışı akraba donör sayısı 5 (%14.7), HLA 1 antijen uyumsuz donör sayısı 3'dür (%8.8). Bu sekiz hastanın yedisinde (%87.5) yaşam sağlanmıştır.

Hematopoetik kök hücre kaynakları içerisinde kemik iliği, FA hastalarında graft başarısızlığı riski yüksek olduğu için tercih edilen kök hücre kaynağı olmuştur (11). Bazı merkezler PKH'yi tercih etseler de Uluslararası Kan ve İlik Transplantasyonu Merkezi (CIBMTR) çocuklarda PKH'nin Kİ'ne göre GVHH riskinin daha yüksek, yaşam oranının daha düşük olduğunu bildirmiştir (58, 59) ve ABD'de bazı merkezlerde PKH bu grup hastalarda hiç kullanılmamaktadır (11). Aynı zamanda EBMT çalışmasında kök hücre kaynağı olarak PKH kullananlarda sekonder kanser gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (40). Yine bu çalışmada FA hastaları için önerilen kök hücre kaynağının kemik iliği olduğu belirtilmiştir (40). Bizim hastalarımızda da vakaların 26'sında (%76.5) kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştır (Bir hastada kemik iliği, kord kanı ile beraber verilmiştir). Periferik kök hücre sekiz hastada (%23.5) kullanılmış, bunların beşinde CD 34 seleksiyonu yapılmıştır.

Bazı merkezlerde T hücre depleasyonu GVHH riskini azaltmak veya ortadan kaldırmak amacı ile rutin olarak yapılabilmektedir (49) Wagner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada T hücre depleasyonu yapılanlarda GVHD riskinin azaldığı gösterilmiştir (60). Fakat T hücre depleasyonu ile engraftman başarısızlığı riski artabilmektedir (40). Buna benzer şekilde, EBMT çalışmasında, T hücre depleasyonu yapılmasının graft başarısızlığı riskini artırdığı saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızda fludarabin içeren rejim kullanan ve T hücre depleasyonuna benzer bir yöntem olan CD 34 kök hücre seleksiyonu yapılan beş hastanın birinde engraftman başarısızlığı gelişirken, CD 34 seleksiyonu yapılmayan ve aynı rejimi kullanan 20 hastanın hepsinde engraftman sağlanmıştır.

Engraftman açısından değerlendirme yapıldığında nötrofil engraftmanının 33 hastada (%97.1), trombosit engraftmanının 32 hastada (%94.1) sağlandığı görülmüştür. Transplantasyon yapılan FA hastalarında graft başarısızlığı riskinin %10 olduğu, bu oranın alternatif donörden yapılan transplantasyonlarda %24'e kadar çıktığı bildirilmiştir (52). EBMT çalışmasında graft başarısızlığı oranının %11 olduğu rapor edilmiştir (40). Fludarabin bazlı rejim kullanıldığında bu riskin oldukça düştüğü rapor belirtilmiştir (13, 40). Bu çalışmada fludarabin bazlı hazırlık rejimi kullanan 25 hastanın hepsinde (%100) nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlanırken (bu hastaların birinde daha sonra zayıf graft fonksiyonu

gelişmiştir), diğer rejimleri kullanan hastalarda nötrofil engraftmanı 8/9 (%88.9), trombosit engraftmanı 7/9 (%77.8) oranında görülmüştür.

Akut GVHH, transplantasyon yapılan FA hastalarında en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (8). Aynı zamanda GVHH sekonder kanser gelişimi için major risk faktörüdür (40). Fludarabin bazlı rejimlerde GVHH riskinin azaldığı bildirilmiştir. EBMT çalışmasında multivaryant analizler sonucunda, GVHH gelişimi için bağımsız risk faktörünün, akraba dışı donörden transplantasyon yapılması olduğu bulunmuştur (40). Bu EBMT çalışmasında fludarabin içeren hazırlık rejiminin GVHH'dan koruyucu etkisi olduğu, ≥ 3 malformasyon bulunmasının GVHH gelişmesi üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda da GVHH gelişimi ile kullanılan hazırlık rejimi, hasta yaşı, transplantasyon öncesi transfüzyon sayısı, donörün HLA tam uyumlu kardeş olup olmaması, kök hücre kaynağı, CD 34 seleksiyonu yapılıp yapılmaması, hasta ve donör cinsiyetleri ve CMV serolojik durumu, GVHH profilaksisi, kan grubu uygunsuzluğu bulunup bulunmaması gibi çeşitli faktörlerin ilişkisi incelenmiş ve bunun sonucunda fludarabin içeren hazırlık rejimi kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde GVHH oranının düşük olduğu bulunmuş, diğer faktörlerin GVHH gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde VOH gelişiminin fludarabin içeren hazırlık rejimi kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptanmış, hasta yaşı, androjen kullanımı, transplantasyon öncesi transfüzyon sayısı, donörün HLA tam uyumlu kardeş olup olmaması, kök hücre kaynağı, hasta ve donör cinsiyetleri ve CMV serolojileri gibi incelenen diğer etkenler ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

Yaşamın ilk 10 yılında ve lösemi gelişmemiş FA hastalarında, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan transplantasyonlar ile başarılı sonuçlarının elde edildiği bildirilmiştir (8). Özellikle HLA tam uyumlu kardeşten deneyimli merkezlerde yapılan nakillerde hematopoetik düzelme vakaların %85'inden fazlasında ve yaşam %75'inden fazlasında sağlanmaktadır 57, (49-61). EBMT'nin 150 merkezde, Mayıs 1972 ve Ocak 2010 yılları arasında transplantasyon yapılan ve 795 hastayı içeren (HLA uygun kardeş donör sayısı 471, HLA uyumlu kardeş dışı donör sayısı: 324) FA hastalarındaki HKHT sonuçlarının verildiği, 2013 yılında yayınlanan kapsamlı çalışmasında, ortanca 5 yıllık yaşamın %65, 15 yıllık yaşamın %52, 20 yıllık

yaşamın %36 olduğu bildirilmiştir (40). Bu yayında 2000 yılından sonra nakil yapılanlarda ve HLA tam uyumlu kardeşten yapılan transplantasyonlarda yaşam oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40). 2000 yılından sonra HLA uyumlu kardeşten nakil yapılanlarda 1 yıllık toplam yaşamın %83, 5 yıllık toplam yaşamın %76, HLA uyumlu akraba dışı nakillerde bu oranların sırası ile %68 ve %64 olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalar için yaşam oranının %79.4 olduğu, bu oranın fludarabin içeren hazırlık rejimi alan hastalarda (%92.0), fludarabin almayan hastalara göre (%44.4) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.007).

Fanconi anemisi hastalarında yapılan transplantasyonlarda, hasta yaşının, organ fonksiyonlarında bozulma olup olmadığının, donörün tam uyumlu kardeş olup olmamasının, GVHD profilaksisin, CMV serolojik durumunun, kök hücre dozunun, Karnosky puanının, malformasyon sayısının (≥ 3 bölge), androjen kullanımının, donörün kadın olmasının, fludarabin içermeyen hazırlık rejimi kullanımının prognostik öneme sahip olduğu bildirilmektedir (8, 41, 60, 62). Yukarıda bahsedilen EBMT çalışmasında transplantasyon sırasında 10 yaşından büyük olanlarda, tanı-transplantasyon arası sürenin 12 aydan uzun olduğu durumlarda, donör CMV serolojisinin negatif ve hasta CMV serolojisinin pozitifliğinde, HLA tam uygun kardeş donöre göre akraba dışı donörden nakil yapılanlarda, transplantasyon öncesi AML-MDS geliştiren hastalarda, fludarabin bazlı rejim kullanmayanlarda, kronik GVHD geliştirenlerde ve sekonder kanser geliştirenlerde ölüm oranının istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda hasta yaşının 10'dan büyük olması, malformasyon sayısı, androjen kullanımı, transplantasyon öncesi transfüzyon sayısı, donörün HLA tam uyumlu olup olmaması, donör ve hasta cinsiyeti, kök hücre kaynağı, hastaya verilen CD 34 pozitif kök hücre sayısının $2 \times 10^6/\text{kg}$ 'ın üzerinde olup olmaması, CD 34 seleksiyonu yapılıp yapılmaması, hasta ve donör kan gruplarının uyumlu olup olmaması, hasta ve donör CMV serolojileri ile yaşam oranı arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi incelenen parametrelerden, sadece hazırlık rejiminde fludarabin kullanımı ile yaşam arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Fanconi anemisindeki transplantasyonlarda, fludarabin içeren azaltılmış yoğunlukta rejim kullanımı, destekleyici bakımda iyileşme ve daha iyi HLA tiplendirmesi yapılması ile engraftman oranı artmış, akut GVHH ve rejim ilişkili toksisitede azalma olmuş ve sonuçta yaşam oranı artırmıştır (8, 40). Bununla birlikte ilerlemiş MDS (\geq %5 blast), sitogenetik klonu ve lösemisi olan FA hastalarının tedavisi konusunda tecrübeler kısıtlıdır (8,9). Transplantasyon öncesi blast sayısının azaltılması için kemoterapi verilmesi konusunda kesin bir öneri olmasa da, blast yükü çok olan hastalarda mini FLAG gibi azaltılmış yoğunlukta kemoterapi kullanılabileceğini bildiren yayınlar bulunduğu gibi, (11, 63) toksisite riskinin yüksek olacağı ve kemoterapiden fayda görüleceği konusunda net bir verinin olmaması nedeni ile bu hastaların en kısa sürede transplantasyona alınmasını ve daha yoğun hazırlık rejimi verilmesini öneren yayınlar da bulunmaktadır (8). Bu tip hastaların tedavi şansı çok düşük olduğu için tüm FA hastalarının ilerlemiş MDS ve AML gelişimi açısından belirli aralıklara kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi, sitogenetik analizler ile yakından izlemi önemlidir (6). Bizim hastalarımız içerisinde transplantasyon öncesi AML geliştiren iki hasta bulunmaktaydı. Birine transplantasyon öncesi azaltılmış dozda kemoterapi içeren miniFLAG verilmiş, hazırlık rejimi olarak da busulfan, siklofosfamid, TBI, ATG kullanılmış, diğerine herhangi bir kemoterapi verilmeden fludarabin içeren hazırlık rejimi uygulanarak transplantasyon yapılmış fakat sonuçta her iki hasta da kaybedilmişti.

EBMT çalışmasında, (40) transplantasyon yapılan FA hastalarında başlıca üç ölüm nedeninin GVHD (%34), enfeksiyon (%27) ve sekonder kanserler (%10) olduğu yayınlanmıştır. Bu verilere paralel olarak, bizim hasta grubumuzda da en sık ölüm sebebinin GVHD olduğu (n=3; %42.9), birer hastanın (%14.3) zayıf graft fonksiyonu, VOH, AML relapsı, donör kaynaklı ALL ile kaybedildiği, enfeksiyöz nedenlerin de hastaların ölümlerine katkıda bulunduğu saptanmıştır.

Transplantasyonun FA hastalarındaki uzun dönem yan etkileri, kanser riskinde artış büyüme geriliği, endokrinolojik fonksiyonlarda bozukluk olarak sayılabilir (13). Özellikle radyasyon içerenler başta olmak üzere hazırlık rejimleri, immünsüpresif tedavi, GVHH ve enfeksiyonlar kanser riskini artırmaktadır (11). Transplantasyon yapılan FA hastalarında yapılmayanlara göre solid tümör riski 4.4 kat artmıştır (5) aynı zamanda daha genç yaşta bu

kanserler ortaya çıkmaktadır (64). EBMT çalışmasında transplantasyon yapılan hastaların izlemlerinde aynı yaşta transplantasyon yapılmamış FA hastalarına göre, skuamoz hücreli kanser gelişim riskinin 4.4 kat arttığı ve 15 yıllık izlemde skuamoz hücreli kanser oranının %24 olduğu saptanmıştır (40). Yaşın onun üzerinde olması, transplantasyon endikasyonunun klonal değişiklik olması, kronik GVHH, kök hücre kaynağı olarak PKH kök hücre kullanımının transplantasyonlarda sekonder kanser gelişiminde risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (40). Şimdiye kadar bizim hastalarımızda kanser gelişimi gözlenmemiş, üç hastamızda çeşitli endokrinolojik komplikasyonlar gözlenmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif olması, hasta sayısının düşük olması (fludarabin içermeyen hasta sayısı dokuzdu), fludarabin içeren ve içermeyen hazırlık rejimleri karşılaştırıldığında, her ne kadar sonuçları üzerinde etkileri gösterilmemiş de olsa transplantasyon öncesi androjen kullanan ve trasfüzyon sayısı 20'nin üzerinde olan hasta sayısının fludarabin içermeyen grupta daha fazla olması olarak sayılabilir. Fludarabin içeren rejimlerin 2004'den sonra yapılan transplantasyonlarda kullanılması fludarabin içermeyen hazırlık rejimlerinin ise hemen hemen tamamının daha önceki yıllarda yapılan transplantasyonlarda kullanılması, destek tedavilerindeki son yıllardaki gelişmelerin iki grup arasındaki transplantasyon sonuçları farklılığına katkıda bulunup bulunmadığını akla getirmiştir.

6. SONUÇLAR

- Nisan 2004'e kadar transplantasyon yapılan sekiz hastada fludarabin içermeyen rejim kullanılırken, sonrasında transplantasyon yapılan 26 hastanın biri dışında, hepsinde hazırlık rejiminin fludarabin içerdiği görülmüştür
- Hastaların önemli bir kısmında nötrofil (%97.1) ve trombosit engraftmanı (%94.1) sağlanmıştır.
- Graft versus host hastalığı vakaların %21.2'sinde gelişmiştir. Fludarabin içeren hazırlık rejimi alanlarda GVHH (%8.0), fludrabin içermeyen gruba göre (%62.5) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur.
- Venooklüzif hastalık oranı tüm hastalar için %23.5 olarak bulunmuştur. Bu komplikasyon oranı fludarabin içeren hazırlık rejimi alanlarda (%12) almayanlara göre (%55.6) daha düşük olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır
- Kronik GVHD hastaların sadece %6.5'inde gelişmiştir
- Yaşam oranı genel olarak %79.4 oranında bulunmuş, transplantasyon öncesi AML gelişen iki hasta da kaybedilmiş, bu iki hasta değerlendirme dışı bırakıldığında yaşam oranının %84.4 olduğu görülmüştür
- Hazırlık rejiminde fludarabin bulunan hastalarda yaşam oranı %92, bulunmayanlarda %44.4 olmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Transplantasyon öncesinde AML geliştiren iki hasta değerlendirme dışında tutulduğunda yaşam oranı yine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hazırlık rejimi fludarabin içerenlerde (%95.8) içermeyenlere göre (%50) daha yüksek bulunmuştur
- Transplantasyon sonuçları ile ilişkili olabilecek, hazırlık rejiminin fludarabin içerip içermemesi dışındaki diğer faktörler de değerlendirilmiş; tranplantasyon sonuçları ile bu faktörler arasında bir ilişki saptanmamıştır.
- Yukarıda da belirtildiği gibi transplantasyon öncesi AML geliştiren iki hasta da kaybedilmiştir
- Kaybedilen yedi hasta içerisinde en başta gelen ölüm sebebinin akut GVHH (3 hasta; %42.9) olduğu görülmüştür
- Hastaların transplantasyon sonrası izlemleri boyunca hiçbirinde sekonder kanser gelişmemiş, üç hastada (%8.8) çeşitli endokrinolojik komplikasyonlar izlenmiştir.

Sonuç olarak FA hastalarında HKHT ile başarılı sonuçlar elde edildiği, hazırlık rejimi fludarabin içeren hastalarda yaşam oranının daha yüksek, GVHH ve VOD sıklığının daha düşük olduğu, literatür ile uyumlu olarak transplantasyon öncesi AML gelişen hastaların prognozlarının kötü olduğu, izlemleri süresince şimdilik hastaların hiçbirinde sekonder kanser gelişmediği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1249-56. Epub 2002 Sep 26.
2. Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol*. 2013; 97: 20-29.
3. Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 492-497.
4. Garaycochea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood*. 2014; 123: 26-34.
5. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010; 24: 101-122.
6. MacMillan ML, Hughes MR, Agarwal S, et al. Cellular therapy for fanconi anemia: the past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(1 Suppl): 109-114.
7. Alter BP1, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol Syndromol*. 2013;4: 87-93.
8. MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *Br J Haematol*. 2010; 149: 14-21.
9. Mehta P, Locatelli F, Stary J, et al. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 147-170.
10. Lobitz S, Velleuer E. Guido Fanconi (1892-1979): a jack of all trades. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 893-898.
11. Smith AR, Wagner JE. Current clinical management of Fanconi anemia. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5: 513-522.
12. Parikh S, Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes.

- Curr Opin Pediatr. 2012; 24: 23-32.
13. Chirnomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(6): 1291-1310.
 14. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 2012; 122(11): 3799-3806.
 15. Hucl T, Gallmeier E. DNA repair: exploiting the Fanconi anemia pathway as a potential therapeutic target. *Physiol Res.* 2011;60(3):453-65.
 16. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol.* 2010; 150: 179–188.
 17. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2000; 117: 125–131.
 18. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41 (Suppl 2): 112-117
 19. Kitao H, Takata M. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response. *Int J Hematol.* 2011; 93: 417-424
 20. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, et al. Why are there regional differences in stem cell transplantation activity? An EBMT analysis. *Bone Marrow Transplantation.* 2008; 42 (Suppl 1): 7-10
 21. Locatelli F, Giorgiani G, Di-Cesare-Merlone A, et al. The changing role of stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41 (Suppl 2): 3-7
 22. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in

- children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41 (Suppl 2):112-117
23. Copelan EA. Haematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813–1826.
 24. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Mar 17. doi: 10.1038/bmt.2014.55. [Epub ahead of print]
 25. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Curr Opin Hematol.* 2013; 20: 485-93
 26. Cetin M, Etem M. Çocukluk Çağı Hastalıklarında Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 540-550.
 27. The EBMT Handbook. 5th Edition, Paris. 2008. Larghero J, Garcia J, Gluckman E. Sources and Procurement of Stem Cells. 112-127.chapter 5.
 28. The EBMT Handbook. 5th Edition, Paris. 2008. Grathwohl A. Principles of Conditioning. 128-145. Chapter 6.
 29. Yaniv I, Stein J; EBMT Paediatric Working Party. Reduced-intensity conditioning in children: a reappraisal in 2008. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41 (Suppl 2):18-22.
 30. Çetin M. Kemik İliği Transplantasyonunda Temel İlkeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 551-561.
 31. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007; 109: 4119-4126.
 32. The EBMT Handbook. 5th Edition, Paris. 2008. Devergie A. Graft Versus Host Disease. 218-235. Chapter11.
 33. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.*

- 2007; 2: 35.
34. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 215-221.
 35. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease, I: Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 945-956.
 36. Miano M, Faraci M, Dini G et al. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* (2008) 41, 39–S42.
 37. Krimmel T, Williams LA. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum.* 2008; 35: 37-9.
 38. The EBMT Handbook. 5th Edition, Paris. 2008. Early complications after HSCT. Carreras E. 180-196.chapter 9.
 39. Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Shamschiri AR, et al. Continuous bladder irrigation prevents hemorrhagic cystitis after allogeneic Urol Oncol. 2008; 26 : 43-46.
 40. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience.*Blood.* 2013; 122: 4279-4286.
 41. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2000 15; 95: 422-429.
 42. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of

- the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39: 89-99.
43. Locatelli F, Zecca M, Pession A, et al. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica*. 2007; 39: 89-99
 44. A. Bacigalupo. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus, *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 691–696.
 45. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, 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: 1455-1460.
 46. Larocca A, Piaggio G, Podestà M, et al. Boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006; 9: 935-940.
 47. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer*. 2001; 92: 684-90.
 48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute.
 49. Gluckman E, Devergie, A, Schaison, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology*. 1980; 45: 557–564.
 50. Gluckman E, Devergie, A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application

- to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*. 1983 54; 431–440.
51. Gluckman E, Berger R, Dutreix, J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Seminars in Hematology*. 1984; 21: 20–26.
 52. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*. 1995; 86: 2856-2862.
 53. Medeiros C, Zanis-Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24: 849-852.
 54. Socie G, Devergie A, Girinski T, 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: 249-255
 55. Ayas M, Solh H, Mustafa MM, et al. Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracaabdominal radiation and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27: 139-143.
 56. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood*. 1994; 84: 2050-2054.
 57. Farzin A, Davies SM, Smith FO, et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Hematol*. 2007; 136: 633-640.
 58. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP et al. Higher mortality after allogeneic Peripheral blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the

- Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4872–4880.
59. Eapen M, Logan BR, Confer DL et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 1461–1468
 60. Wagner J, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 2007; 109: 2256–2262.
 61. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *British Journal of Haematology.* 2001; 112: 796–805.
 62. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies, et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *British Journal of Haematology.* 2000; 109: 121–129.
 63. Mehta PA, Ileri T, Harris RE et al. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007; 48: 668–672.
 64. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105: 67–73.

