

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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ'NDE İZLENEN DIAMOND BLACKFAN
ANEMİ HASTALARINDA KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULAR**

Dr. Gülare SOLTANOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2018**

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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ'NDE İZLENEN DIAMOND
BLACKFAN ANEMİ HASTALARINDA KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULAR**

Dr. Gülare SOLTANOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında ve her konuda desteğini ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL 'e ,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Elif ÖZMERT'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK, Prof. Dr. Mualla ÇETİN, Prof. Dr. Duygu UÇKAN, Prof. Dr.Ş.Selin AYTAÇ , Prof. Dr. Barış KUŞKONMAZ ve Doç. Dr. Fatma VİSAL OKUR 'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarım, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi sevgili hocam Prof. Dr. Hülya DEMİR'e,

Bu verilerin toplanması sırasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Nurten AKARSU ve Beren KARAOSMANOĞLU'na, hastaların dismorfoloji muayenelerini yapan Doç. Dr. Özlem Pelin ŞİMŞEK KİPER'e, bize bu nadir hastalığa sahip hastalarını gönderen Türkiye'deki çok değerli hematolog hocalarım ve en önemlisi takiplerine gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarımıza,

Uzman hekimlere ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm hastane personeline ,

Bu günlere gelmemde en büyük emeği olan ve karşılığını asla ödeyemeceğim sevgili aileme ve arkadaşım İgbal Safarov'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülare SOLTANOVA

Ankara 2018

ÖZET

SOLTANOVA G. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde izlenen Diamond Blackfan anemi hastalarında klinik ve laboratuvar bulgular. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Bu tez çalışmasında; 1983 ile 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı konulan ya da Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi'ne başka merkezlerde tanı alarak refere edilen Diamond Blackfan anemili (DBA) hastaların kesitsel olarak klinik ve laboratuvar bulgularının detaylı analiz edilmesi ve tedavi yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi özellikleri, tedavi komplikasyonları, tedavi yanıtları standard bir veri toplama formu kullanılarak kaydedilmiştir. Hasta refere eden merkezlerden de aynı formları doldurmaları istenmiştir. Hastaların dismorfolojik muayeneleri Genetik Bilim Dalı'nda iskelet displazileri konusunda tecrübeli bir dismorfolog tarafından yapılmış, ayrıca hastalardan ekokardiografi ve batin ultrasonografisi istenerek kardiyak ve renal anomalilerin bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Çalışmaya toplam 45 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 27'si (%60) kız ve 18'i (%40) erkek cinsiyette idi. Hastaların çalışmaya alınma sırasındaki ortalama yaşı $10,6 \pm 8,2$ yıl (1.4-34.2), ortalama tanı yaşı ise $7,3 \pm 13,8$ ay, ortanca tanı yaşı 3 ay, (0-72 ay) olduğu, hastaların 39'unun (%86.7) bir yaş altında, altısının (%13.3) bir yaş üstünde tanı aldığı görülmüştür. Hastalığın önemli bulgusu olan aneminin ilk saptandığı yaş açısından incelendiğinde hastaların %77.6'sının hayatının ilk 6. ayında, %24.4'ünün ise hayatının ilk ayında anemi saptandığı görülmüştür. Hastaların soygeçmişleri akrabalık açısından değerlendirildiğinde 45 hastanın 14'ünün (%31.1) anne-babası arasında akrabalık olduğu, iki hastada (%4.4) kardeş ölüm öyküsü, beş hastada (%11.1) ise ailede DBA öyküsü olduğu görülmüştür. Yenidoğan dönemindeki özellikleri incelendiğinde hastalarda normale göre düşük doğum ağırlığı sık bir bulgu olarak izlenmiştir. Dismorfi bulguları detaylı olarak dismorfolog tarafından yapılmış, hastalara ekokardiografik ve batına yönelik ultrasonografik incelemeler yapılmıştır. Hastaların %86.6'sında dismorfik bulgu izlenmiştir. Kraniofasiyal anomalilerin en sık anomali

tipi olduğu ve ikinci sıklıkta kas-iskelet sistemi anomalilerin olduğu görülmüştür. Hastaların ilk anemi saptandığındaki hemoglobin değerleri ile doğumsal anomali sayı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=0.647). Hastaların ilk anemi saptandığındaki yaşları ve doğumsal anomali sayısı arasında ilişki analiz edildiğinde anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=0.532). Doğumsal anomalisi olan ve olmayan hastaların anemi saptanma yaşı ve anemi saptandığı yaştaki hemoglobin değerleri analiz edildiğinde anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=0.748). Çalışmaya alınan hastaların 26'sında (%59,1) steroid yanıtı olmuştur. Glukokortikoid tedavisine cevap alınamayan 18 hastada transfüzyon programına alınmıştır. Transfüzyon programındaki bir hasta izlemde hematopoetik kök hücre nakline alınmıştır. Tüm çalışma grubundan 11 hasta (%24.4) halen steroid almaktadır. Tüm hasta grubunun 17'si (%37.8) halen transfüzyon altında izlenmektedir. Çalışmamızdaki hastaların takibinde toplam 15 hastada (%33.4) spontan remisyona geçilmiş olup, remisyona giren hastaların biri baştan steroide dirençli olup transfüzyon grubunda iken, diğer tüm remisyona giren hastalar steroid yanıtı olan hasta grubundandır. Remisyona giren hasta grubu incelendiğinde 12 hastada (%70.6) remisyona ≤ 10 yaşta, beş hastada ise 10 yaşından sonra remisyona girme gerçekleşmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında serimizde remisyona giren oranları, literatüre göre daha yüksek bulunmuştur (%20 vs %33.3). Steroid cevabı bir yaş altında steroid başlanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (p=0.025). Ayrıca steroid tedavisi bir yaş altında başlanmasına rağmen hastalarda bakılan aşılarda aşı cevabında azalma izlenmemiştir. Bir yaş altında steroid başlamanın final boyu üzerine de etkisi istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p=0.375). Serimizde hastaların hiçbirinde malignite izlenmemiştir. Bu tez çalışması Türkiye verisinin toplanması ve dünyada değerlendirmelerin tek merkezde yapıldığı geniş bir seri olması bakımından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Diamond Blackfan anemisi, saf eritroid aplazisi, *RPS19*, glukokortikoid, steroid

ABSTRACT

Clinical and laboratory findings of SOLTANOVA G. about Diamond Blackfan anaemia patients at Hacettepe University, Faculty of Medicine Pediatric Hematology Unit. Pediatrics Thesis at Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and Disease. Ankara, 2018. The objective of this study is to investigate clinical and laboratory findings and treatment responses of patients with Diamond Blackfan anaemia (DBA) in a cross-sectional manner. The study group included patients who were diagnosed at Hacettepe University Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, between 1983 and 2017 and those patients who were referred to Hacettepe University Center for Fanconi Anemia and other Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. For this purpose, the clinical and laboratory characteristics, treatment characteristics, treatment responses and treatment complications of patients were recorded using a standard data collection form. Physicians who refer their patients to our center were also requested to fill the relevant data collection form. Dysmorphological examinations of the patients were performed by an experienced dysmorphologist. Department of Genetics and also echocardiography and ultrasonography were performed to patients in order to figure out cardiac and renal anomalies. A total of 45 patients were included in the study. Twenty seven (60%) patients were female and 18 (40%) patients were male. The mean age of the patients was $10,6 \pm 8.2$ years (1.4-34.2), mean age of diagnosis was 7.3 ± 13.8 months, median age at diagnosis was 3 months (0-72 months). Thirty nine patients (86.7%) were under one year of age at diagnosis, 6 of them (13.3%) were diagnosed after one year of age. Majority of patients (n = 34 (77.6%)) developed anemia before 6 months of age and almost one fourth developed anemia in the newborn period. The family history revealed that there was consanguinity between parents in 14 (31.1%) out of 45 patients and two patients (4.4%) had a sibling's death history and five patients (11.1%) had a family member with DBA diagnosis. When the features of newborn period were examined, low birth weight was found as a common characteristic. Dysmorphological examination by an experienced dysmorphologist, echocardiographic and abdominal ultrasonography revealed the dysmorphic findings among DBA patients as high as 86.7%. Craniofacial anomalies accounted for the most common of the congenital

anomalies and followed by musculoskeletal anomalies ($p=0.647$). There was no significant correlation between haemoglobin values at diagnosis and the number of congenital anomalies ($p=0.532$). Also there was no correlation between the age of anemia development and number of congenital anomalies ($p=0.748$). Additionally, the patients were grouped according to presence and absence of congenital anomalies and there was no difference between two groups in terms of age of anemia development and Hb levels at anemia diagnosis. Of the 44 patients who were initiated steroid treatment 26 (59,1%) was steroid responder. The 18 patients who were unresponsive to steroid treatment were put on transfusion programme. One of these 18 patients underwent hematopoietic stem cell transplantation. Eleven patients of the all study group is currently on steroid treatment (24.4%), whereas 17 (37.8%) are currently on transfusion programme. Fifteen patients (33.4%) developed spontaneous remission. One of these patients who spontaneously remitted was in the transfusion group and the remaining were in the steroid receiving patients. Remission was achieved in the first decade in 12 of the patients (70.6%). Compared to literature, our study revealed a higher remission rate (%20 vs %33.3). Steroid response rate was higher among patients who were initiated treatment before one year of age ($p=0.025$). Additionally, steroid use before one year of age did not interfere with vaccine responses. Initiation of steroid treatment before one year of age also did not affect the final height of these patients, compared to those who were initiated after one years of age ($p=0.375$). None of the patients developed malignancy during the follow-up. This study is important since reveals the national in Turkey and also important for revealing evaluations from one center.

Key words: Diamond Blackfan anaemia, pure erythroid aplasia, *RPS19*, glucocorticoid, steroid

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patofizyoloji ve genetik	4
2.4. Klinik bulgular-Anemi	8
2.5. Klinik bulgular-Konjenital anomaliler	8
2.6. Laboratuvar bulguları	11
2.7. Tanı kriterleri	12
2.8. Ayırıcı tanı	13
2.9. Tedavi	16
2.9.1. Glukokortikoid tedavisi	16
2.9.2. Transfüzyon tedavisi	19
2.9.3. Hemopoetik kök hücre nakli	22
2.9.4. Alternatif tedaviler.	22
2.10. Prognoz ve spontan remisyon	23
2.11. Diamond Blackfan anemi hastalarında gebelik	23
2.12. Kansere yatkınlık	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
4.1. Hastaların Genel ve Demografik Özellikleri	27
4.2. Hastaların Yenidoğan Dönemindeki Özellikleri	31
4.3. Hastaların Klinik Özellikleri	333

4.4. Laboratuvar bulguları	38
4.5. Hastalarda Tedavi ve Yanıt Bulguları	43
4.6. Hastalarda İzlem ve Tedaviye bağlı komplikasyonlar	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	
EK-1	

KISALTMALAR

25(OH)D	: 25-hidroksi vitamin D
6- MP	: 6 - merkaptourin
ADA	: Adenozin deaminaz aktivitesi
AML	: Akut myeloid lösemi
ASD	: Atrial septal defekt
AY	: Aort kapak yetmezliği
BFU-E	: <i>erythroid burst-forming unit</i>
C/S	: Sezaryen
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CFU-E	: <i>erythroid colony-forming unit</i>
ÇÇGE	: Çocukluk çağı geçici eritroblastopeni
DBA	: Diamond Blackfan anemisi
DC	: Diskeratozis konjenita
EPO	: Eritropoetin
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FA	: Fankoni anemisi
GATA1	: Eritroid transkripsiyon faktörü
GM-CSF	: Granulosit-monosit koloni stimüle edici faktör
Hb	: Hemoglobin
Hb F	: Fetal hemoglobin
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: <i>Human leukocyte antigen</i>
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IUGR	: <i>Intrauterin growth retardation</i>
IVF	: <i>in vitro</i> fertilizasyon
KKDG	: Kırmızı küre dağılım genişliği
LBW	: <i>Low birth weight</i>
m TOR	: <i>mechanistic target of rapamycin</i>
MDM2	: <i>Murine double minute 2</i>

MDS	: Myelodisplastik sendrom
MVP	: Mitral kapak prolapsusu
MY	: Mitral kapak yetmezliği
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
OD	: Otozomal baskın
OEH	: Ortalama eritrosit hacmi
OR	: Otozomal çekinik
PFO	: Patent foramen ovale
PGD	: Preimplantasyon genetik tanı
r DNA	: Ribozomal deoksiribonukleik asit
r RNA	: Ribozomal ribonukleik asit
Rh	: <i>Rhesus</i>
RNA	: Ribonukleik asit
RP	: Ribozomal protein
RPL	: Ribozomal protein <i>large</i>
RPS	: Ribozomal protein <i>small</i>
SDS	: Shwachman Diamond sendromu
SGA	: <i>Small gestational age</i>
T ₂ *MRG	: T ₂ * magnetik rezonans görüntüleme
TP53	: Tümör protein 53
TRP53	: Transformasyon ilişkili protein 53
TSR2	: Ribozom maturasyon faktörü
TY	: Triküspit kapak yetmezliği
VLBW	: <i>Very low birt weight</i>
VSD	: Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Ribozom biyogenezini gösteren aşamalar	5
2.2.	Sağlıklı insanda eritroblastlarda ribozom ve p53 degradasyonu	6
2.3.	DBA hastasında eritroblastlarda ribomal defekt sonucu p53 aktivasyonu ve apoptozis	6
2.4.	Ribozom biyogenezinin etkilendiği hastalıklar	14
2.5.	Glükokortikoidlerin etki mekanizması	17
4.1.	Hastaların aneminin saptandığı yaş bakımından dağılımı	28
4.2.	Hastaların gebelik süreleri	29
4.3.	Hastaların doğumdaki vücut ağırlığı özellikleri	29
4.4.	Çalışma hasta grubunda konjenital anomali sıklığı	34
4.5.	Hastaların son vizitteki vücut ağırlığı persentil aralıkları	37
4.6.	Hastaların son vizitteki boy persentil aralıkları	38
4.7.	Hastaların başvurudaki Hb (gr/dl) düzeyleri ile konjenital anomali sayı arasında ilişki	40
4.8.	Hastaların başvurudaki Hb (gr/dl) düzeyleri ile anemi saptanma yaşı arasındaki ilişki	41
4.9.	Hastaların tedaviye yanıt ve remisyon oranı	45
4.10.	Hastaların izlem ve takip şeması	46
4.11.	Glükokortikoid tedavisine bağlı gelişen komplikasyon sıklığı	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Diamond Blackfan anemisinde görülen konjenital anomaliler	10
2.2.	Diamond Blackfan anemisinde tanı kriterleri	13
2.3.	Çocukluk Çağının Geçici Eritroblastopeninin DBA'dan ayırd etmede kullanılabilir klinik ve laboratuvar bulgular	15
2.4.	Glukokortikoid tedavisine bağlı yan etkiler	19
4.1.	Genel özellikler	30
4.2.	Hastaların natal ve yenidoğan dönemindeki özellikleri	32
4.3.	Hasta grubunda doğumsal konjenital dismorfik bulgular	35
4.4.	Hastaların anemi ile başvurduğundaki laboratuvar bulgular	39
4.5.	Transfüzyon sayısı ile serum ferritin (mg/dl) arasında ilişki	43
4.6.	Hastaların aldığı tedaviler ve remisyona girme oranları	44
4.7.	HKHN yapılan iki hastanın klinik özellikleri	46
4.8.	Glukokortikoid tedavisi başlama yaşı, tedavi yanıtı ve komplikasyonları	47
4.9.	Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda tedavi başlama yaşı ile aşı yanıtı arasında ilişki	49

1. GİRİŞ ve AMAC

Konjenital eritroid hipoplastik anemi olarak da bilinen Diamond-Blackfan anemisi (DBA), genellikle, erken çocukluk döneminde teşhis edilen kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Diamond-Blackfan anemisi fenotipik ve genotipik olarak heterojen bir hastalıktır. Kemik iliğinde eritroid öncüllerin azalması veya yokluğu, değişken konjenital anomaliler ve malignite geliştirme riskinin arttığı bir hastalık olan DBA etnik ve cins farkı olmaksızın çok nadir görülmektedir (1).

Diamond-Blackfan anemisi, sıklıkla otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır, hastaların çoğunda mutasyon de-novo olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca nadir olarak X'e bağlı kalıtılan *GATA1* mutasyonlarının da DBA'ya yol açtığı bilinmektedir. Hastalık bir ribozomopati olup, hastaların %25'inde ribozomal proteinlerden *RPS19*'daki germline mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Karakteristik olarak purin metabolizmasındaki kritik enzim olan adenozin deaminaz düzeyi eritrositlerde yükselmiştir (1,2). Klasik olarak, hastalık erken çocukluk çağında makrositer veya normositik anemi, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritroid öncüllerin azlığı veya yokluğu ile görülmektedir. Çoğunlukla hastalarda tanı 1 yaşından önce konulmakta ve çok ender olarak intrauterin (non-immün hidrops fetalis) veya geç çocukluk döneminde anemi bulguları görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 8 haftadır. Ayrıca hastalığa neden olan genotipi taşıyan sessiz bireyler olabilmekte, bu hastalar erken çocukluk dönemindeki ağır anemiyi geliştirmeyip, bazen sadece boy kısalığı ya da fiziksel anomaliler gibi spesifik olmayan bulgulara sahip olabilmekte ya da ileri yaşlarda direkt malign hastalıklar geliştirebilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği ve fiziksel anomaliler görülmektedir. Konjenital malformasyonlar değişken sıklıkta ve çeşitlilikte görülmektedir. Kısa boy konjenital anomalilerle birlikte görülse de, hedef boy tedavide kullanılan glukokortikoid, demir yükü ve kronik anemiden etkilenmektedir.

Trombosit sayımı genellikle normal veya hafif artmış, beyaz küre sayı genellikle normal veya yaşa göre azalmış olarak görülmektedir. Nadir olarak hastalarda pansitopeni gelişebilmektedir. Ayrıca hastaların akut myeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS), osteosarkom, kolon kanseri gibi maligniteleri geliştirme riski artmıştır (2).

Hastaların yaklaşık %80'i steroid tedavisine cevap verir. Steroid cevabı olmayan, steroide yüksek dozlarda cevap veren hastalar ve pansitopeni ya da MDS, AML gelişmesi durumunda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonu vardır.

Nadir hastalıklardaki bilgimiz, ancak olgu sayısının fazla olduğu hasta serileri ile mümkün olabilmektedir. Ülkemiz akraba evliliği oranı ve doğum hızının yüksek bir ülke olması nedeniyle otozomal resesif (OR) hastalıkların sık görüldüğü bir ülkedir. Ancak sıklıkla otozomal dominant (OD) kalıtılan bir hastalık olan DBA için ülkemiz verisi bulunmadığı gibi, dünyada da bu nadir hastalık ile ilgili klinik veri serileri sınırlı sayıda hasta içermektedir. Ayrıca hastalığın heterojen genotip ve fenotipinin olması, OD ve kısmi penetrans gösteriyor olması tanıyı zorlaştırabilmektedir (1,2).

Bu tez çalışmasında; 1983 ile 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde tanı konulan ya da Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi'ne refere edilen başka merkezlerde tanı alan DBA hastaların retrospektif ve prospektif olarak klinik ve laboratuvar bulgularının detaylı analiz edilmesi ve tedavi yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Konjenital kemik iliği yetmezlik sendromları bir grup genetik hastalık olup, yetersiz kan hücreleri üretimi ile karakterizedir (1). Klinikte izole sitopeni (saf eritroid hücre aplazisi, nötropeni veya trombositopeni) veya pansitopeni ile karşımıza çıkabilmektedir. Genetik anormallikler sonucu doğumsal defektler ve ektrahemopoetik bulgular sıklıkla kemik iliği yetmezliği gelişmeden önce görülmektedir. Kemik iliği yetmezliği doğumda (konjenital) veya hayatın geç döneminde gelişebilmektedir. Konjenital kemik iliği yetmezlik sendromları her zaman kalıtsal olmayıp, erken embriyogenezde oluşan *de-novo* mutasyonlar sonucu da gelişebilmektedir. Bu grup hastalıklarda malignite riski artmıştır (2).

Konjenital kemik iliği yetmezlik sendromlarının prevalansı net olarak bilinmemektedir. Öncelikle, çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülmektedir. Bu hastalık grubunun zamanında ve doğru teşhis edilmesi kazanılmış kemik iliği yetmezliklerinden farklı klinik izlem ve tedavi yönetimi ve diğer aile bireyleri açısından da önemlidir (2).

Diamond Blackfan anemisi (DBA), konjenital eritroid hipoplastik anemi olarak da bilinen, genellikle, yaşamın ilk aylarında bulgu veren ve süt çocukluğu döneminde teşhis edilen, izole sitopeni ile görülen, nadir kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromudur (2,3-5). Hastalık ilk kez 1936'da bildirilmiş (6), 1938'de Bostonlu iki çocuk hematoloğu Louis K. Diamond ve Kenneth D. Blackfan tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (7).

Diamond Blackfan anemisi hem genetik, hem de fenotipik olarak heterojen bir hastalıktır (2,8). Diğer herediter kemik iliği yetmezlik sendromları gibi konjenital anomaliler ve malignitelere yatkınlık ile karakterizedir (2,3-5,9).

Familial ve sporadik olarak görülmektedir. Vakaların çoğu sporadik olarak görülse de, en az %10 hastada pozitif aile öyküsü vardır (10). Genel olarak DBA hastaları erken çocukluk döneminde ağır makrositer ya da normositer anemi, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritroid öncülerinin azalması ya da yokluğu ile tanı almaktadır (2,4,5,9).

2.2. Epidemiyoloji

Hastaların %90'ı hayatının ilk yılında, %35'i ise hayatının ilk ayında teşhis edilmektedir (2-5,8). Daha nadir olarak, intrauterin dönemde ya da hayatın ilk bir yılından sonra da ilk bulgular görülebilmektedir (11,12). Tanıda ortalama yaş 8 haftadır (2,4). Etnik ve cins farkı olmaksızın 1/ 2.000.000-7.000.000 canlı doğumda rastlanmaktadır (2,13,14).

2.3. Patofizyoloji ve genetik

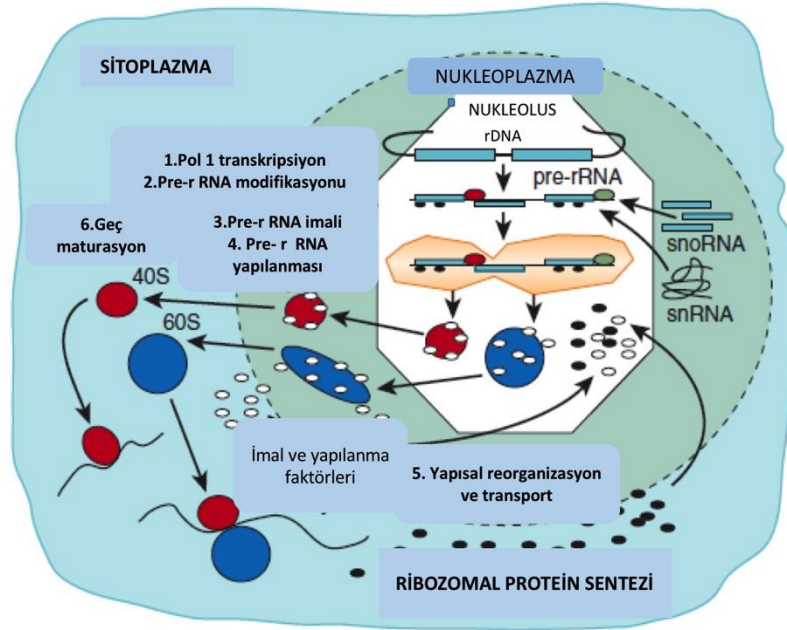
Diamond Blackfan anemisi, sıklıkla ribozom sentezini etkileyen genetik mutasyonlar sonucu oluşan bir ribozomopatidir (2,15,16). Tümör supressor yolağında p53 stabilizasyonu ve aktivasyonun gerçekleşmesinin klinik bulgulara ve bozulmuş eritropoeze yol açtığı düşünülmektedir (2,15,16).

Ribozomlar, RNA (ribozomal RNA) ve protein (ribozomal proteinler) içeren 200 Å^o çapında intraselüller organellerdir. Ribozomlar protein sentez ve messenger RNA moleküllerinin translasyonundan sorumlu olan organellerdir.

Ribozomların 40S ve 60S altüniteleri bulunmaktadır. Her altünite rRNA ve ribozomal protein içermektedir. 40S altünitesi, 18S rRNA ve 33 ribozomal proteinlerden, 60S altünitesi ise 28S rRNA, 5S rRNA, 5.8S rRNA ve 47 ribozomal proteinden oluşmaktadır. Her insan ribozomu minimum 80 protein içermektedir. Ribozomal proteinler olgun rRNA'ların üretimi için gerekli olan bir dizi endonükleolitik ve ekzonükleolitik bölünmeyi kolaylaştırmada, rRNA öncülerinin matürasyonunda ve bununla ribozomun düzgün yapılanmasında önemli role sahiptir (2).

Ribozom biyogenezi yeni ribozom üretimi süreci olup, ökaryotik hücrelerde nükleusun bir kompartmanı olan nukleolusta gerçekleşmektedir. Ribozom biyogenezi büyük pre ribozomal RNA sentezi ile başlayan, kontrollü ve komplike bir süreçtir (2).

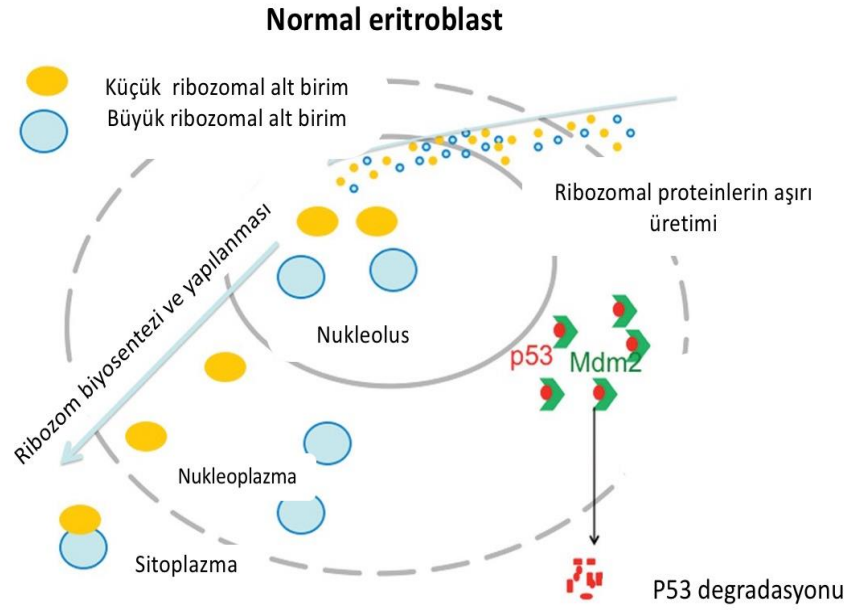
Son olarak ribozomal subunitlerin birleşmesi ve matür ribozom oluşumu sitoplazmada gerçekleşmektedir (2,15-19). Şekil 2.1'de normal ribozom biyogenezi sunulmuştur.



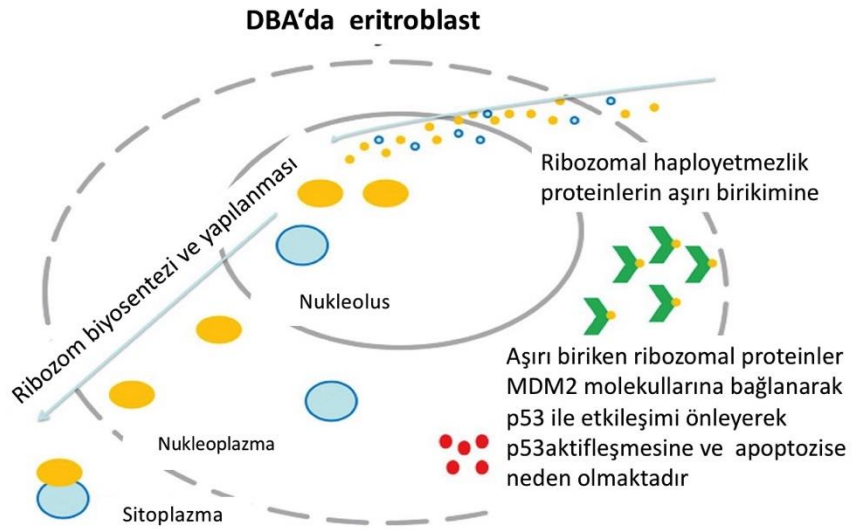
Şekil 2.1. Ribozom biyogenezini gösteren aşamalar (2).

Diamond Blackfan anemisi hastalarında her iki altüniteyi içeren ayrı ayrı ribozomal proteinlerin ekspresyonunun mutasyon sonucu azalması 18S rRNA molekülünün sentezinin azalmasına, pre-18S rRNA moleküllerinin birikmesine, 40S ribozomal altünitesinin azalmasına, ribozomun yetersiz matürasyonuna, yetersiz translasyon kapasitesine ve ribozomal strese neden olup hastalığın patogenezinden sorumlu olduğu bilinse de, neden tüm hücreler için önemli olan bu prosesin, özellikle, eritropoezi etkilediği tam bilinmemektedir. Ribozomal stres sonucu defektif translasyonun neden olduğu spesifik bir proteinin eritropoez için kritik role sahip olduğu düşünülmektedir (2, 15-19).

Diğer hipoteze göre, normal hücrelerde p53'ün degradasyonuna neden olan *murine double minute 2* protein (MDM2) ve *E3 ubiquitin* ligaz kontrol sisteminin DBA hastalarında nukleoplazmada olan serbest ribozomal proteinler ile birleşmesi sonucu bloke olup, p53 proteinlerinin aktive olması ve eritroid öncüllerinde apoptozise yolaçmasıdır (2). Başka bir hipotez ise eritroid öncüllerinin aktive p53 düzeyinin artmasına hipersensitivitesidir (20-22). Şekil 2.2 ve 2.3'te sağlıklı bireyde ve DBA hastasındaki eritroblastlarda ribozom ve p53 fonksiyonları gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Sağlıklı insanda eritroblastlarda ribozom ve p53 degradasyonu (2).



Şekil 2.3. DBA hastasında eritroblastlarda ribomal defekt sonucu p53 aktivasyonu ve apoptozis (2).

İkilenme zamanı 12-24 saat olan eritroid progenitör hücrelerin proliferasyon hızının yüksek olması ribozomal biyogenezin ve ribozomal aktivitenin çok hızlı olmasını gerektirmektedir. Ribozomal disfonksiyonun, özellikle, eritroid seriyi

etkilemesinin nedeninin proliferasyon hızının bu hücrelerde yüksek olması ile açıklanabileceği de düşünülmektedir (23).

Diğer alternatif hipoteze göre, ribozomal stres sonucu globin sentezinin yetersiz olması hem moleküllerinin hücreiçi toksik birikimine neden olmaktadır (24,25).

Yaklaşık %45 vakanın familial, genellikle, otozomal dominant kalıtımla geçtiği bilinmektedir (2). Bazı sporadik vakaların da yapılan genetik testler sonucu familial olduğu görülmektedir. Nadir de olsa, otozomal ressesif kalıtım da rapor edilmiştir (2). Son yıllarda tanımlanan, *GATA1* (eritroid transkripsiyon faktörünü kodlar) ve *TSR2* (ribozom matürasyon faktörünü kodlar) mutasyonlarının X'e bağlı kalıtım sonucu saf eritroid aplaziye neden olduğunu bildiren yayınlar da vardır (26-31). Ayrıca otozomal resesif (OR) kalıtım paterni gösteren ve ADA2 enzim eksikliğine neden olan biallelik ya da bileşik heterozigot *CECRI* gen mutasyonlarında DBA fenotipine yol açtığı bildirilmiştir (32).

Tanımlanan RP mutasyonlar her iki küçük ve büyük altünitenin yapısında olan ribozomal proteinleri etkileyebilmektedir. 40S subunitin yapısındaki ribozomal proteinleri kodlayan genler RPS, 60S subunitin yapısındaki ribozomal proteinleri kodlayan genler RPL olarak tanımlanmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar heterozigot olup, kısa ve uzun delesyon, kromozomal translokasyon, "missense", "nonsense", çerçeve kayması ya da "splice site" mutasyonları şeklinde olabilir (2,33-41).

Şimdiye kadar her iki altünitenin yapısını içeren ribozomal haployetmezlik ile sonuçlanan 19 ribozomal gen mutasyonu (*RPS7*, *RPS10*, *RPS15A*, *RPS17*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPS28*, *RPS29*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL15*, *RPL18*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPL35*, *RPL35A*), ribozomal maturasyon faktörü *TSR-2*'i kodlayan gen mutasyonu, eritropoez için önemli olan eritroid transkripsiyon faktörü *GATA1* gen mutasyonu DBA ve *CECRI* geninde mutasyonlar DBA'lı hastalarda tanımlanmıştır. (32-39).

Ribozomal protein s19'u kodlayan, 19q13.2 kromozomda lokalize olan *RPS19* gen mutasyonu, ilk tanımlanan ve en sık görülen DBA mutasyonu olup, tüm DBA hastalarının yaklaşık %25'de hastalıktan sorumludur (2).

DBA'daki kemik iliği yetmezlik ağırlığı ile gen mutasyonu arasında çarpıcı bir korelasyon bulunamamıştır (2). Aynı gen mutasyonu olan hastalar ve hatta aynı aileden etkilenen üyeler arasında bile hastalık şiddeti oldukça değişkendir. Bununla birlikte, fiziksel anomalilerin ve boy kısalığı açısından net bir fenotip-genotip korelasyonu

vardır. Fenotipik anomalileri olmayan hastalar, sıklıkla, *RPS19* gen mutasyon taşıyıcıları veya *GATA1* mutasyonları olan hastalardır. *RPL5* mutasyonlu hastalarda başparmak, yarı damak ve konjenital kalp defekti, *RPL11* mutasyonlu hastalarda başparmak anomalileri (trifalangeal) sık görülür. Başparmak anomalileri yine *RPS19* gen mutasyonları olan hastalarda daha sık bulunmamaktadır (2). *RPL5* mutasyonları olan hastalar kraniofasiyal malformasyonlar ile daha sık etkilenirken, *RPL 11* mutasyonları olan hastalar daha sık el anomalilerine sahiptir. *RPS26* mutasyonları olan hastalarda mikrosefali, Sprengel deformitesi, Klippel-Feil sendromu veya kaburga anomalileri de dahil olmak üzere iskelet anomalileri daha sık görülür. Son zamanlarda *truncating RPL 15* gen mutasyonu olan çok ağır veya erken başlanğıçlı anemi (çoğunda hidrops fetalis) ile prezente olan hasta grubu da bildirilmiştir (34).

Eritropoetin üretimi DBA hastalarında normal olup, eritropoetine karşı antikolar saptanmamıştır. Interlökin-3 (*IL-3*) , *GM-CSF* gibi diğer eritropoez regülatörlerinde her hangi kanıtlanabilen anormallik gösterilememiştir (42). Karyotip analizi, genellikle normaldir (2).

2.4. Klinik bulgular-Anemi

Anemi geliştiğinde hastalar, genellikle, solukluk ve beslenme sorunları gibi şikayetlerle doktora başvurmaktadır. Organomegali, tanı sırasında beklenen bir bulgu olmayıp, komplikasyonlar sonucu görülmektedir. (2). Genellikle, hastalar 1 yaşından önce tanı almaktadır (2-5,8,43,44).

Çok ender de olsa, bazı hastalarda ağır aneminin intrauterin dönemde başlaması ve bunun sonucu hidrops fetalis görülmektedir (5,45,46). Bazı hastalar da doğumdan sonra solukluk, kalp yetmezliği, hepatosplenomegali ve ödem gibi semptomlarla prezente olmaktadır (2).

2.5. Klinik bulgular-Konjenital anomaliler

Diamond-Blackfan anemili hastaların yaklaşık %50'inde konjenital anomaliler görülmektedir (Tablo1). Bazı hastalarda ise fiziksel anomaliler hastalığın tek klinik bulgusu olmaktadır. Konjenital anomalilerden kraniofasiyel, üst ekstremiteler, kardiyovasküler, genitoüriner sistem anomalileri sık görülmektedir. Daha az sıklıkta ise göz, boyun anomalileri ve öğrenme güçlüğü izlenmektedir (2,44,47,48). Kraniofasiyel

anomaliler en yaygın olup, konjenital anomalilerin %50'sini oluşturmaktadır (2,43,44). Baş parmak anomalileri %9-19 hastada tanımlanmıştır (49). Tablo 2.1'de DBA'da görülebilen konjenital anomaliler sunulmuştur.

DBA hastalarında, bazen Treacher-Collins sendromu benzeri, klasik DBA yüzü adı verilen hipertelorizm, burun kökü basıklığı, kulak anomalileri ve yüksek-yarık damak gibi karakteristik fasiyel bulgular izlenebilir (50). Fiziksel anomaliler hematolojik hastalık göstergesi olmayıp, DBA genotipi ile ilişkilidir. Renal ve kardiyak malformasyonların DBA hastalığı ile birlikteliği nedeni ile renal ultrasonografi ve ekokardiografi ile değerlendirme önerilmektedir (2).

Tablo 2.1. Diamond Blackfan anmsinde görülen konjenital anomaliler

1. Kraniyofasiyel anomaliler	Hipertelorizm yarık damak-dudak yüksek damak mikrosefali mikrognati mikrotia düşük kulak düşük saç çizgisi epikantal katlantı pitozis burun kökü basıklığı
2. Üst ekstremitte, baş parmak anomalileri	trifalangeal, dupleks veya bifid, hipoplastik başparmak <i>thenar eminence</i> düzleşmesi sindaktili radial arter yokluğu
3. Genitoüriner malformasyonlar	renal agenezi atnalı böbrek duplike üriner sistem hipospadias
4. Kardiyak anomaliler	Ventriküler septal defekt (VSD) Atrial septal defekt (ASD) aort koarktasyonu Mitral valv prolapsusu (MVP) kompleks kardiyak anomaliler
5. Oftalmolojik anomaliler	konjenital glokom konjenital katarakt strabismus
6. Boyun anomalileri	kısa boyun yele boyun Klippel Feil sendromu Sprengel deformitesi
7. Kas-iskelet	boy kısalığı büyüme geriliği sindaktili
8. Nöromotor	öğrenme güçlüğü

Literatürde DBA olan bir kız hastada, multiple malformasyonlar – eksternal kulak yolunda atrezi, yarık damak, ventriküler septal defekt, sol taraflı tam füzyone renal ektopi ve sağ taraflı karaciğerin evantre olduğu *Morgagni* hernisi- rapor edilmiştir (41).

Pre- ve postnatal büyüme geriliği, boy kısalığı ribozomopati sonucu konstitüsyonel olarak sıklıkla (%47) görülmektedir

Intrauterin gelişme geriliği yaklaşık %20 hastada raporlandığı literatürde bildirilmiştir (2). Boyun yaşa göre 3p ve altında olması yaklaşık %30 hastada

bildirilmiştir (2). Postnatal büyüme geriliği sadece hastalık ilişkili olmayıp, uygulanan glukokortikoid tedavisi, kronik anemi, demir birikimi ve buna bağlı endokrin komplikasyonlar nedeni ile olabilir.

2.6. Laboratuvar bulguları

Anemi, makrositoz, retikülositopeni ve kemik iliği incelemesinde eritroid progenitörlerin az olması veya yokluğu majör DBA kriterleri olan laboratuvar bulgulardır (45,51-53). Hastalar tanı sırasında sıklıkla ağır anemiktir. İki aydan küçük hastalarda tanıda ortalama hemoglobin düzeyi 6,5gr/dl, iki aydan sonra tanı alan hastalarda olanlarda ise 4gr/dl'dir. Sessiz mutasyon taşıyıcılarında ise hemoglobin tamamen normal ya da hafif düşük olabilir.

Makrositozun fark edilmesi ilk 2 ayda zor olup, tanı sırasında %80 hastada yaşa göre ortalama eritrosit hacmi (OEH) yüksekliği görülmektedir. Demir eksikliği veya talasemi trait olanlarda makrositozda maskelenme bilinmektedir (2,51).

Retikülosit sayısı kemik iliğindeki eritroid öncüllerin yokluğunun yansıması olarak çok düşüktür. Diamond Blackfan anemili hastalarda eritrositler fetal karakterde olup, perzistan 'i' antijeni ve hemoglobin F düzeyinde artış DBA'lı hastalarda bulunabilmektedir (2,4).

Makrositoz ve fetal hemoglobin artışı ise stress eritropoezi yansıtmaktadır. Transfüzyon alan hastalarda makrositoz, eritrosit ADA yüksekliği, fetal hemoglobin artışı ve eritrositlerde i antijeni ekspresyonu gibi laboratuvar bulgular maskelenebilmektedir (2,4).

Purin sentez yolağındaki kritik enzim olan adenozin deaminaz (ADA) düzeyinin eritrositlerde artışı da diğer laboratuvar bulgu olup, Glader ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastaların %90'ında ve onların ebeveynlerinin %17'de ADA artışı gösterilmiştir (52). Eritrositlerdeki ADA artışı sağlıklı insan eritrositlerinde veya kord kanı eritrositlerinde veya diğer kemik iliği yemezlilik sendromlarında olmayıp, DBA için kullanılan tanısal kriter özelliğindedir. Sessiz mutasyon taşıyıcısı DBA'lı aile bireylerinde de eritrositlerde ADA düzeyinde artış görülebildiğinden aile bireylerinin taranmasında kullanılabilir, ancak normal bulunması hastalığı dışlamaz (2, 53). Fargo ve ark. eADA yüksekliğinin diğer kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ile karşılaştırıldığında DBA'ya özgü olduğunu göstermiştir (54). Öte yandan kartilaj-saç

hipoplazisi, MDS, paroksizmal noktrunal hemoglobinuri ve AIDS vakalarında da eADA yükseklikleri bildirilmiştir (55-57).

Diamond Blackfan anemisinde periferik yayma tanısız olmamaktadır. Eritrositler makrositikir, ancak hipersegmente nötrofiller veya diğer megaloblastik değişiklikler görülmez. Trombosit sayısı, genellikle normal veya hafif artmış olarak görülse de trombositopeni olan vakalar da rapor edilmiştir. Beyaz küre sayısı da genellikle normal bazı hastalarda ise yaşa göre düşük seyretmektedir (2). Nadir vakalarda ağır aplastik anemi kliniğine kadar da progrese olmaktadır (2,4).

Kemik iliği incelemesi %90 vakada normosellüler olup, myeloid ve megakaryositer seri hücreleri normaldir (2,41). Eritroid öncüllerde ise karakteristik olarak azalma görülmektedir. Çocuklardan farklı olarak erişkin hastalarda kemik iliği incelemesi hiposellüler olarak görülebilmektedir. Hastalığın erken döneminde kemik iliği incelemesinde diseritropoetik değişiklikler izlenebilir (2, 58).

Ferrokinetik çalışmalarla DBA hastalarında plazma demir klerensinin ve eritrositlerin utilizasyonunun düşük olduğu, anemi nedeni ile bağırsaktan demir absorpsiyonunun ve eritropoetin (EPO) düzeyinin yüksek olduğunu literatürde bildirilmiştir (2).

2.7. Tanı kriterleri

Tanısal ve destekleyici kriterler Tablo 2’de gösterilmiştir. Kriterlere göre hastalık ‘klasik’ ve ‘klasik olmayan’ DBA olarak ayrılmaktadır. Klasik DBA hastalarında tüm majör kriterler vardır. Klasik olmayan DBA hastalarında ise en az üç tanısal kriter ve bir majör veya iki minör destekleyici; iki tanısal kriter ve iki majör veya üç minör destekleyici kriter ; veya iki majör destekleyici kriter vardır (8).

DBA hastalarında RP gen mutasyonu kesin tanı kriteri olup, pahalı bir yöntem olduğu için ayrıca hastalığın genetik heterojenitesi nedeniyle zor olması nedeniyle, tanı koymak için her hastada yapılması gerekmemektedir.

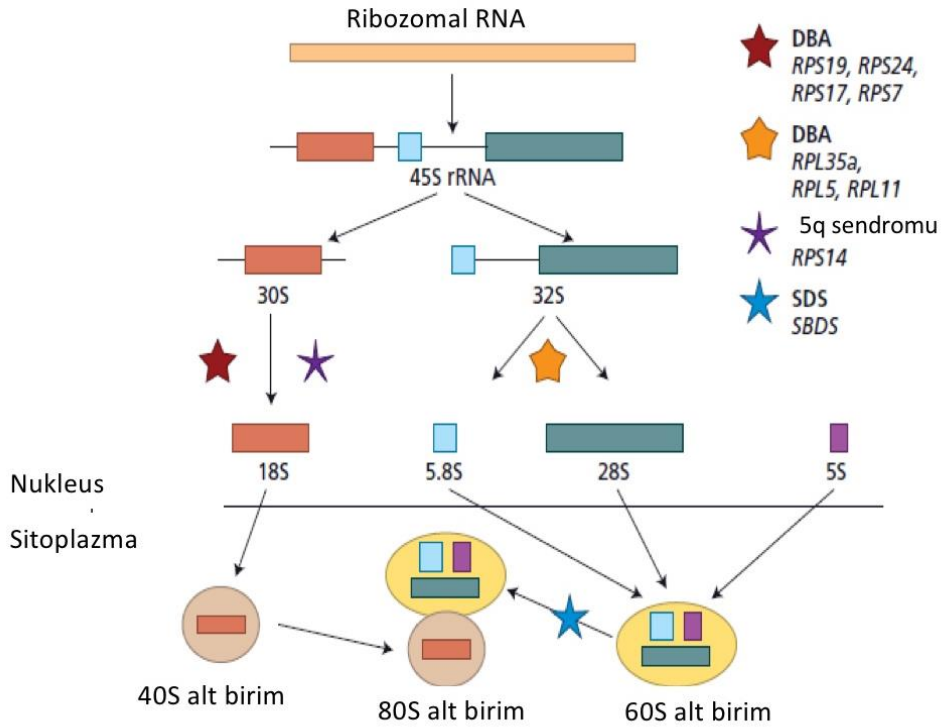
Tablo 2.2. Diamond Blackfan anemisinde tanı kriterleri (2).

Tanı kriterleri	Destekleyici kriterler	
	Major kriterler	Minör kriterler
< 1 yaş	Patojenik mutasyon	Eritrositlerde ADA yüksekliği
Makrositer anemi	Pozitif aile öyküsü	Konjenital anomali varlığı
Retilüositopeni		Fetal hemoglobin düzeyinde artış
Kemik iliği eritroid öncüllerinin azlığı/yokluğu		Diğer kemik iliği yetmezlik sendrom bulgusunun olmaması

Yeni bir çalışmada genetik tanı konulamayanlarda veya anemi olmadan malformasyonların olduğu veya erişkin yaşta bulgu veren hastalar gibi atipik seyirli durumlarda tanı için akım sitometri kullanılmıştır. Eritroid seri belirteçleri *CD34* (kök hücre belirteci), *CD71* (transferrin reseptör 1- eritrosit farklılaşması sırasında hemoglobin sentezi için demirin tutulmasını sağlar) ve *CD235a* (glikoforin A- eritroid öncüllerinin taşıdığı eritroid spesifik belirteç) DBA'lı hastalarda apoptozise uğramış hücreleri tanımlayabildiğini gösteren, sağlıklı kontrol grubu ve DBA olmayan hematolojik hastalığı olan grupla karşılaştırıldığında DBA olan hastalarda periferik kandan bu belirteçlerle immünofenotip çalışılmıştır. *CD34* pozitif ve *CD71* düşük olan hücre popülasyonu DBA hastalarında daha düşük saptanmış ve bu durum *BFU-E*'nin düşük olmasıyla açıklanmıştır. Daha kolay, hızlı ve invazif olmayan bir işlem olması nedeni ile kullanılmasının atipik olgularda genotip tayinine ve kemik iliği incelenmesine üstünlükleri olabilese de, kesin tanı da kullanılabilmesini öerecek veri yoktur (59).

2.8. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi (ÇÇGE), diğer kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları (Fanconi anemisi (FA), Shwachman Diamond sendromu (SDS), Diskeratozis konjenita (DC)), konjenital parvovirus B19 enfeksiyonu, 5q delesyon sendromu düşünülmelidir. Ribozom biogenezinin etkilendiği hastalıklar Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Ribozom biyogenezinin etkilendiği hastalıklar (59)

Çocukluk Çağının Geçici Eritroblastopenisi, genellikle 6 ay ve 4 yaş aralığında görülmektedir. Normokrom, normositer anemi, bazen de, trombositoz ve kemik iliğinde eritroblastopeni ile birlikteliği olan ÇÇGE’de sıklıkla tanıdan 1-2 ay sonra tam iyileşme görülmekte ve bazı hastalarda 1-2 eritrosit transfüzyonu gerekebilmektedir. Makrositoz, fetal hemoglobin ve eritrositlerde ADA artışının olmaması ÇÇGE’ni DBA’dan ayırmada kullanılmaktadır. Diamond Blackfan anemisinden farklı olarak ÇÇGE’de konjenital anomalilere rastlanmamaktadır. Tablo 3’te ÇÇGE ve DBA’yı ayırtmede kullanılabilecek klinik ve laboratuvar özellikleri özetlenmiştir. Çocukluk Çağının Geçici Eritroblastopenisinin patofizyolojisi net bilinmemekle, postenfeksiyöz ya da otoimmün ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vakaların çoğu sporadik ve kazanılmış görülsede, ailesel ÇÇGE vakaları da rapor edilmiştir (2,59).

Tablo 2.3. Çocukluk Çağının Geçici Eritroblastopeninin DBA'dan ayırd etmede kullanılabilecek klinik ve laboratuvar bulgular

BULGULAR	ÇÇGE	DBA
Sıklık	Yaygın (? artmakta)	Nadir (5-10/10 000 000 canlı doğumda)
Etyoloji	Kazanılmış (viral, idiopatik)	Genetik
Tanı yaşı	6 ay- 4 yaş	%90 <1 yaş, %25 doğumda veya ilk 2ay içinde
Aile	Yoktur	Evet (vakaların en az %10-20' de)
Önceki öykü	Viral hastalık	Yok
Konjenital anomaliler	Yoktur	Yaklaşık %50 vakada (kalp, böbrek, kas-iskelet sistemi)
Gidişat	Haftalar ve aylar içinde iyileşme	Uzun, %20 vakada remisyon
Transfüzyon bağımlılığı	Bağımlılık yok	Transfüzyon veya steroid bağımlı
OEH yüksekliği		
Tanıda	%20	%80
İyileşme sürecinde	%90	%100
Remisyonunda	%0	%100
Hemoglobin F yüksekliği		
Tanıda	%25	%100
İyileşme sürecinde	%100	%100
Remisyonunda	%0	%85
Remisyonunda i antijeni	Genellikle, normal	Yüksek
Eritrosit ADA	Normal	Yüksek (yaklaşık %85 vakada)
Tedavi	Gerektiğinde eritrosit transfüzyonu	Eritrosit transfüzyonu Steroid Kök hücre nakli

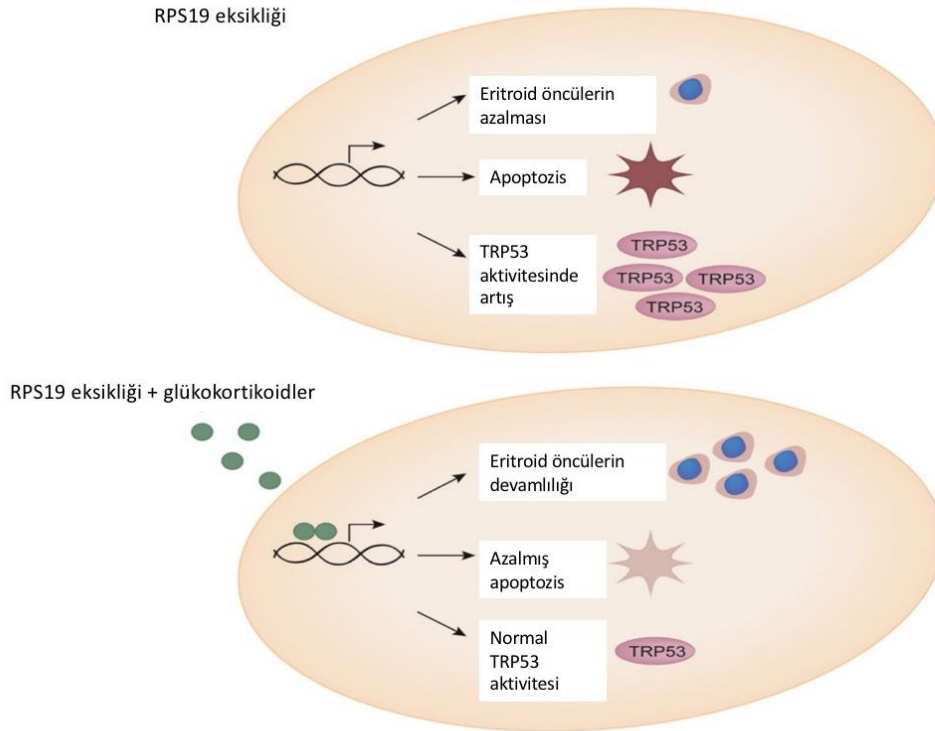
2.9. Tedavi

Diamond Blackfan anemisi hastalarında tedavinin temel kısmını glukokortikoid tedavisi ve eritrosit transfüzyonu oluşturmaktadır(2,60). Hastalar bir yaşına kadar transfüzyon programına alınır, aşıları tamamlanır. 1 yaşından sonra glukokortikoid tedavisi başlanır. Özellikle büyüme üzerine yan etkileri nedeniyle ve aşı cevaplarını baskılayabileceğinden, 1 yaşından önce, özellikle de ilk 6 ayda glukokortikoid tedavisi başlanması önerilmemektedir (2).

2.9.1. Glukokortikoid tedavisi

Glukokortikoid tedavisinde, genellikle, prednizon (veya prednizolon) 2 mg/kg/gün dozunda başlanılır. Yanıt, genellikle, ilk bir ay içinde görülür. Yanıt alınırsa doz azaltımına gidilir ve hemogloblin düzeyini 8-9 gr/dl de tutacak şekilde minimum etkin doz hedeflenir. İdame doz maksimum 0.5 mg/kg/gün veya gūnaşırı <1mg/kg prednizon olmalıdır. Minimum etkin doz çok değişken olup, bazı hastalarda çok az doz yeterli olup, yıllarca bu dozda devam edebilmektedir. Steroid dozu azaltılırken Hb düzeyi yakın takip edilmelidir. Tedavinin başlangıcında %80 hastada yanıt olsa da, hastaların sadece %60-70'i transfüzyona bağımlılıktan kurtulurlar (8,44). Bir ay içinde steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalar steroid dirençli kabul edilir ve yeniden transfüzyon programına alınır. Steroide yanıtızsız vakalarda tekrar steroid başlanmasında yanıtın olması çok nadiren gösterilmiştir (2).

Yarım yüzyıldan fazladır kullanılmasına rağmen, glukokortikoidlerin DBA'lı hastalardaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve hala tedavide ilk tercih edilen ilaç grubudur. Eritropoezde progenitör hücrelerin yenilenmesi ve diferansiasyonu için EPO ve kök hücre uyarıcı faktörlerin rol aldığı, glukokortikoidlerin gerekmediği bilirse de; bazı çalışmalarla DBA hastalarında *CFU-E* ve *BFU-E*'nin koloni uyarıcı kapasitesinin azaldığını ve glukokortikoidlerin *CFU-E* ve *BFU-E*'yi uyararak, eritroid progenitörlerin prematür diferansiasyonunu ve apoptozisi azaltarak, TRP53 aktivasyonunu normalize ederek kanama veya akut anemi durumlarındaki gibi stres eritropoeze destek olduğunu göstermiştir (Şekil 2.5) (60,61).



Şekil 2.5. Glukokortikoidlerin etki mekanizması (60)

Erken çocukluk döneminde aneminin olması ve steroidin uzun süreli kullanımındaki yan etkiler bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Uzun süreli kullanımda endokrin, sıvı elektrolit, kardiyovasküler, gastrointestinal, kasiskelet sistemi üzerinde yan etkiler görülmektedir (Tablo 4) (2,7,9).

Hastalığın bulgusu olarak da boy kısalığı görülebilse de, glukokortikoid tedavisinin en önemli komplikasyonu olan büyüme geriliği açısından, özellikle, büyüme hızının arttığı bebeklik ve pubertal dönemde yakın takip edilmelidir. Steroid dozu bu dönemlerde etkin olan en düşük dozda devam edilmelidir. Büyüme gerliği olan hastalarda steroide ara verilip, kısa dönem transfüzyon programına alınabilir. Boy kısalığı olan vakalarda büyüme hormonu başarılı şekilde kullanılabilmesine rağmen, osteosarkom riskinin de arttığı bu hastalarda tedavi ve dozu hasta bazında değerlendirilmelidir.

Steroid dozunun aniden kesilmesi sekonder adrenal yetmezlik nedeni ile tehlikeli olup, sepsis, travma, ameliyat ve diğer acil durumlarda almakta olduğu ve

geçmişte kullandığı steroid dozu kontrol edilmelidir. Avasküler nekroz, özellikle femur başını etkiler ve eklem ağrısı ve eklem kısıtlılığında mutlaka dışlanmalıdır.

Steroid tedavisi alan, özellikle, bebek DBA hastalarda *Pnömosistis jiroveci* pnömonisine bağlı ölüm vakaları bildirilmiştir (60,61). İki mg/kg/gün'den daha yüksek dozlarda steroid alan tüm hastalarda, >1 mg/kg/gün dozunda uzun süreli steroid kullanan ve immunsupresif tedavi alan hastalarda Pnömosistis pnömonisi profilaksisi için sulfametoksazol –trimetoprim haftada 3 gün 5mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozda tercih edilmelidir (2).

Yüksek doz steroid tedavisi başlanan bebek DBA'lı hastalarda canlı aşılarda potansiyel enfeksiyon nedeni ile uygulanmayıp, bazı sınırlamalar konulmuştur. Canlı aşılarda vücut ağırlığı >10kg olan <2mg/kg/gün veya <20mg/gün dozunda prednizon alan hastalara verilmekte, bununla beraber suçiçeği enfeksiyonu steroid alan hastalarda fatal seyredebileceğinden aşının yapılması önerilmektedir (62).

Tablo 2.4. Glukokortikoid tedavisine bağlı yan etkiler

Kozmetik	Hirsutizm aydede yüzü yüzde eritem akne strialar kilo artışı
Endokrin	sekonder adrenal yetmezlik diyabetes mellitus hiperglisemi diyabetes insipitus glükoz tolerans bozukluğu menstrüel düzensizlikler
Sıvı-elektrolit	Hipokalemi hipokalsemi hipertansiyon
Kas iskelet	özellikle, proksimal kasları etkileyen myopati osteopeni osteoporoz avasküler nekroz kırık
Büyüme	özellikle, pubertede bozulmuş büyüme hızı
Göz	Katarakt
Nörolojik	psödötümör serebri
Kardiyovasküler	Hipertansiyon
Gastrointestinal	Gastrit pankreatit perforasyon
İmmüsupresif	Varisella enfeksiyonu pneumosistis pnömonisi kandida enfeksiyonları
Davranışsal	Hiperaktivite depresyon psikoz

2.9.2. Transfüzyon tedavisi

Eritrosit transfüzyonu steroide dirençli, steroid toksitesi olan vakalarda ve erken dönemde (ilk 1 yaş) tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sensitizasyon ve transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonu (ES) 3-6

hafta aralıklarla büyüme ve gelişmenin normal devam etmesi için hemoglobin düzeyini > 9 gr/dl'de tutacak şekilde verilir (2). Aile bireyleri potensiyel hemopoetik kök hücre nakli (HKHN) donorü oldukları için allosensitizasyonu önlemek amacı ile kan transfüzyonu gerektiğinde kan vericisi olmamalarına ayrıca dikkat edilmelidir.

Organlarda demir birikimi, ES transfüzyonuna bağlı gelişebilecek birinci majör komplikasyon olup, mortalite ve morbiditeyi artırarak, DBA hastalarında en sık ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Transfüzyon programında olan hastalarda demir yetersiz eritropoez nedeni ile kullanılamamakta, eksreksiyonu için spesifik mekanizma olmaması nedeni ile aşırı demir birikerek kalp, karaciğer, pankreas, tiroid, hipofiz bezi ve diğer organların fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Hastalarda endokrin organlarda birikim sonucu diyabetes mellitus, büyüme geriliği, gecikmiş puberte ve hipotiroidi oluşmaktadır. İnefektif eritropoezi olan talasemili hastalara göre DBA hastalarında demir birikimi çok daha erken gelişmektedir ve bu hastalarda demir birikimi için monitorizasyona mümkün olabilen en erken yaşta başlanması önerilmektedir. Buna göre talasemi hastalarında kalp karaciğer için demir monitorizasyonuna 8-10 yaşlarda başlanması önerilirken DBA'lı hastalara daha erken T2* manyetik rözenans görüntüleme (T2* MRG) incelemesi yapılması önerilmektedir. Ancak hastalara bu yaşta MRG çekilmesi anestezi gerekliliği gibi zorlukları da beraberinde getirmektedir (63-65).

Optimal şelasyon tedavisi için artmış demir depolarının uygun değerlendirilmesi önemlidir. Serum ferritini demir dengesinin ölçülmesinde kullanışlıdır ancak demir depolarının hassas bir şekilde öngörülmesinde yeterli değildir. Enfeksiyon, enflamasyon ve vitamin C eksikliğinde serum ferritin düzeyi etkilenmektedir. Sadece serum ferritini ölçülerek değerlendirilen hastalarda tahmini artmış demir depolarının fazla veya az tedavisi söz konusu olabilir.

Demir birikimini değerlendirmek için karaciğer biyopsi örneğinde demir miktarının ölçülmesi ise altın standart olarak kabul edilmiştir. Karaciğer demir konsantrasyonu > 15 mg/gr karaciğer dokusu kuru ağırlığı kardiyak hastalık ve ölüm riski ile ilişkilidir. İnvazif olmayan yöntem olarak MRG uygulanmaktadır. T2*MRG'nin karaciğer biyopsisi yerine tercih edilmesinin nedenlerinden biri karaciğerdeki demir miktarının kalpteki demirin kümülatif etkilerini tam olarak yansıtmaması, bu nedenle kalp T2*MRG'nin mutlaka istenmesi gerekliliğidir.

Hastalarda güvenli düzeyde bir karaciğer demir ölçücü varken kardiyak demir birimi çok artmış olabilir (66,67).

- Kardiyak T2* > 20 ms olması kardiyak demir birikimi için güvenli bir eşik değeri olup;
- Kardiyak T2* 10-20 ms hafif kardiyak demir birikimini
- Kardiyak T2* 6-10 ms orta kardiyak demir birikimini
- Kardiyak T2* <6 ms ağır kardiyak demir birikimini gösterir (66,67)

Demir birikimi olduğunda uygun şelasyon tedavisi başlanmalıdır. Sıklıkla serum ferritin >1000 mg/dl, hepatik demir >6-7 mg/gr kuru ağırlık ve >20 kez ES alan hastalarda şelasyon tedavisi başlanır. Şelatörlerin iki yaş altında güvenlik verisi olmamakla birlikte DBA'lı hastalarda şelasyon gereksinimi iki yaşından önce gelişebilmektedir (64,66,67).

Demir şelasyonu amacıyla desferoksamin, deferipron ve deferasiroks etken maddeli ilaçlar kullanılabilir. Desferoksamin yaklaşık 45 yıldır kullanımda olan ilk demir şelatörüdür. Oral biyoyararlılığının kötü olması nedeni ile 8-24 saatlik parenteral veya subkutan infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Şelatör dozuna göre demir düzeyi kısmen düşük olan hastalarda odyolojik ve oftalmolojik toksisite yaygın görülmektedir (68). Bu nedenle desferoksamin alan hastalar düzenli oftalmolojik ve odyolojik muayeneler ile takip edilmelidir. Benzer olarak, metafiziyel displazi gibi kemik bulguları demir düzeyi düşük olanlarda yaygındır. Bu nedenle yüksek dozlarda şelasyon kullanımında dikkatli olunmalıdır. Uygulamanın ağırlı olması nedeni ile subkutan infüzyon tedavisi alan hastaların şelasyon tedavisine uyumu düşük olabilmektedir (66-68).

Oral şelatörlerin geliştirilmesi sonucunda şelasyon tedavisine uyum artmıştır. Günümüzde iki oral demir şelatörü kullanılmaktadır: deferasiroks ve deferipron.

Deferasiroks oral demir şelatörü olup, 20-40 mg/kg/gün dozunda kullanımının etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Deferasiroksa bağlı toksisite hafif ve genellikle geçicidir. Bu hastalarda döküntü, bulantı, abdominal yakınmalar, kreatinin yükselmesi, nadiren proteinüri ve transaminaz yüksekliği görülebilmektedir (68).

Deferipron artrit, nötropeni gibi ciddi etkileri ve tedavi edilen DBA hastalarında agranülositoza neden olduğunu bildiren raporlar vardır (69). Bu nedenle deferipron dünya genelinde ilk tercih olarak kullanılmamaktadır.

2.9.3. Hematopoetik kök hücre nakli

Diamond Blackfan anemisinde tek küratif tedavi kemik iliği naklidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) AML, MDS gelişimini de azaltmaktadır. Transfüzyona bağımlı veya pansitopeni, AML, MDS gelişen DBA hastalarında HLA uygun kardeş donör varlığında HKHN endikasyonu vardır (70-72). Ancak akraba donörlerden nakil yapıldığında, donörde de genetik testlerle DBA araştırılmalıdır.

Donörün tipi DBA hastalarında HKHN başarısını önemli düzeyde etkilemektedir. Kardeştan tam uygun kemik iliği nakillerinde nakil hasta 10 yaşından küçükken yapılırsa sağkalım daha iyidir (73). Preimplantasyon genetik tanı (PGD) ile *in vitro* fertilizasyon ile (IVF) yöntemi kullanılarak doğan HLA-uygun RP mutasyonu göstermeyen kardeş de donör olabilir.

Doku grubu uygun kardeş yoksa uygun alternatif donörlerde HKHN uygulanabilir. Allosensitizasyon gibi transfüzyona bağlı komplikasyon geliştiğinde veya demir şelatör intoleransı olduğunda akrabası HKHN hastalarında değerlendirilmelidir (72).

Hematopoietik kök hücre nakli, genellikle, henüz az transfüzyon almış yaşlı küçük hastalarda daha başarılı olmaktadır (2,71-73).

2.9.4. Alternatif tedaviler.

Eritropoetin, androjenler, *IL-3*, metoklopramid, lenolinamid, immünglobulin, anti-timosit globulin, valproik asit, siklosporin, yüksek doz steroid, siklosporin ve steroid, 6-merkaptüürin (6-MP), siklofosfamid, vinkristin, stem cell faktör ve L-lösin gibipek çok tedavi alternatif tedavi olarak denenmiştir (74-78).

Bazı steroide dirençli hastalarda siklosporin ve steroid kombinasyonu uygulandığında başarı elde edilmiştir (2). Bazı vakalarda *IL-3* tedavisi ile remisyona sağlansa da, yan etkileri nedeni ile klinik kullanımdan çıkarılmıştır (2).

Küçük seri araştırmalar, lösin tedavisinin bazı DBA hastalarında faydalı olduğunu göstermiştir (76-78). Lösin, dallanmış zincirli bir amino asit olup, aynı

zamanda protein sentezi için bir substrattır. Fare ve zebra balığı DBA modelleri üzerinde yapılan araştırmalar lösin amino asitin mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) yolağı ile RPS19 eksik eritroblastlarda hücre proliferasyonunu artırdığı, eritroid farklılaşma sağladığı düşünölmektedir (77). Tedavide lösin kullanımı ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

2.10. Prognoz ve spontan remisyon

Hastaların yaklaşık %40'ı transfüzyon bağımlı, %40'ı steroid bağımlı ve %20'sinin remisyonla girdiği bildirilmektedir (2,8,44). Glukokortikoid veya diğer tedavileri almadan, transfüze edilmeden Hb değerinin en az 6 ay fizyolojik aralıktaki olması spontan remisyon olarak kabul edilmektedir (2). Steroid yanıtlı hastalarda, genellikle, hematolojik remisyon hayatın ilk veya ikinci dekadında görölmektedir. Spontan hematolojik remisyonun moleküler nedenleri tam anlaşılmış değildir. Steroide yanıtız çok küçük hasta grubunda da uzun süreli transfüzyon sonrası remisyon görölmüştür.

2.11. Diamond Blackfan anemi hastalarında gebelik

Diamond Blackfan anemili kadınlarda gebelik sırasında, preeklampsi, fetus kaybı, intrauterin ölüm, prematüre doğum, intrauterin büyüme geriliği ve konjenital anomaliler gibi anne ve çocukta komplikasyon sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonların plasental- vasküler kaynaklı olduğu ve bazı duumlarda aspirin ile tedavinin yarar sağladığı bildirilmiştir. Gebelik sürecinde hastaların yaklaşık yarısında anemide geçici kötüleşme görölmektedir. Annedeki anemi bebekte intrauterin büyüme geriliğine, preterm eyleme veya fetal distrese yol açabileceği için annenin Hb düzeyi 9-10 gr/ dL üzerinde tutulmalıdır (2,79).

Gebelik planan her hastada kan yoluyla bulaşan hastalıklar, aşırı demir yüklenmesi ve bunlarla ilgili diabetes mellitus, hipotiroidizm ve kardiyomiyopati açısından değerlendirilmelidir. Demir şelasyon tedavisi gebelik sırasında kontrendikedir. Hamilelik planlandığında veya teyit edildiğinde şela tör kesilmelidir.

2.12. Kansere yatkınlık

DBA hastalarında malignite gelişme riski ile ilgili bilgiler şimdiye kadar kısıtlı olup, literatürde ve bazı çalışmalarla bu hastalarda MDS, AML, akut lenfoblastik lösemi (ALL), osteosarkom, yumuşak doku sarkomu, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, gastrik karsinom, kolon karsinomu, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, melanoma, vajinal melanoma ve fibröz histiyositoma geliştiği bildirilmiştir. Genetik defekt ve gelecekte kanser gelişme riski arasındaki ilişki henüz aydınlatılabilmemiş değildir (2,80).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında DBA hastalarında MDS ve kolon adenokarsinom sıklığı artmıştır (80). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada bu hastalarda genel toplumla karşılaştırıldığında daha gençken malignite geliştiği, ortalama yaşın 15 yaş (1- 43 yaş) olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle genel topluma göre malignite tarama DBA hastalarında daha erken yaşlarda başlatılmalıdır (80). Öte yandan Fanconi anemili hastalarla karşılaştırıldığında kanser DBA'lı hastalarda daha geç dönemde gelişmektedir. Özellikle solid tümör riski 30 yaş civarında artış göstermektedir (2,80). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada bu hastalarda sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında malignite riski (MDS hariç) 5.4 kat artmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kolon adenokarsinom riski 36.2 kat, osteojenik sarkom riski 32,6 kat, kadın genital organ malignite riski 12 kat (serviks 11.27 kat, uterus 14.2 kat, vajen 270.81 kat), AML riski 27.9 kat arttığı bildirilmiştir. Daha az oranda non-Hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomu, melanoma, akciğer, testis, ağız boşluğu ve meme kanseri riski bildirilmiştir (80).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde 1983 - 2017 yılları arasında tanı almış ve Türkiye'nin diğer hastaneleri'nde tanı alıp ileri tetkik ya da tedavi görüşü alınmak üzere Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi'ne yönlendirilmiş toplam 53 DBA hastası dahil edilmiştir. Merkezimize DBA hastalarının gönderilmesi bilgisi Türk Hematoloji Derneği ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği aracılığıyla duyurulmuştur. Merkezimize tanı alan hastaların dosyaları, elektronik dosyaları ve hastaların beyanları gözönüne alınarak EK-1 deki DBA veri formları doldurulmuştur. Refere edilen hastalarda DBA veri formları hastaların tanı verilerine ulaşılması açısından refere eden doktor tarafından doldurulmuştur. Veriler kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Özellikle eski yıllarda tanı alan hastalardan dosyasına ulaşamayan ve hastaya da telefon ile ulaşılacak istenmesine rağmen ulaşılması mümkün olmayan sekiz hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, çalışma 45 DBA'lı hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Merkezimizde DBA tanımlı mutasyonu çalışılmış olup pozitif saptananlar, mutasyonu çalışılmamış ya da negatif olsa da DBA tanı kriterleri esas alınarak (2,60) tanı konulan hastalar DBA olarak kabul edilmiş ve çalışmaya alınmıştır. Yıllar içinde tanı almasına rağmen takipten çıkan hastalara da telefonla ulaşılarak kliniğimize çağırılmış ve son durumları öğrenilmiş, eksik verileri tamamlanmıştır.

Her hastanın medikal kayıtlarına göre EK-1'deki form doldurulmuştur. yaş, cinsiyet, dermografik veriler, doğum bilgileri (doğum ağırlığı, boyu ve başçevresi [intrauterin gelişme geriliği, düşük/çok düşük doğum ağırlığı, SGA], prematürite, doğum şekli), yenidoğan dönemi (sarılık, fototerapi, ABO ve/veya Rh uyumsuzluğu öyküsü), ameliyat ve ek hastalık öyküsü, ilk anemi saptandığı yaşı, tanı yaşı, anemi saptandığı dönemdeki laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, retikülosit, fetal hemoglobin (HbF), eritrosit adenozin deaminaz aktivitesi (ADA), i RBC antijeni, direkt antiglobulin testi, kemik iliği aspirasyon değerlendirme sonucu, soygeçmişi (anne-baba arasında akrabalık, aynı köyden olma, ailede DBA öyküsü), fizik muayene bulguları (antropometrik ölçümler, konjenital anomaliler, dismorfik bulgular, tedavi komplikasyonlarına bağlı bulgular), son gelişteki serum ferritin, tiroid fonksiyon testi,

serum immunglobulin (Ig) A, IgG, IgM düzeyleri, lenfosit altgrupları, aşı yanıtları için serolojik testler (anti-HBs, kızamık antikor (1 yaş altında hastalarda anti-HBs)), işitme testi, ekokardiyografik, ultrasonografik (batın), magnetik rezonans görüntülemeleri (kraniyal, T2* kardiyak ve T2* karaciğer), aldığı tedavi ve komplikasyonlar (boy kısalığı, kemik mineral dansitometreleri (KMD), glikolize hemoglobin, 25-(OH) vitamin D düzeyi, spot idrarda kalsiyum kreatinin oranı, demir birikimi) açısından değerlendirildi. Hastalardan erken doğum öyküsü olan hastalarda ilk aneminin saptandığı yaş ve tanı yaşı değerlendirilirken düzeltilmiş yaş dikkate alınmıştır. Hastaların aşı kartları istenmiştir.

Kemik mineral dansitometreleri lumbar ve femoral olarak iki bölgeden beş ve üzeri yaştaki hastalara yapıldı.

Hastaların aldıkları mutlak ES sayıları refere eden hekimlerin bilmemesi ya da hastaların hatırlamaması nedeniyle kullanılmadı. Bu hastalarda ES sayıları ≤ 5 , ≤ 10 , >10 ve >20 olarak gruplandı.

Hastaların dismorfi muayeneleri özellikle iskelet displazileri konusunda tecrübeli bir dismorfolog olan Genetik Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper tarafından yapılmıştır.

Sonrasında dijital veri tabanına işlenen veriler, "Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0 for Windows" paket programına aktarıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel analizler yapıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı *Shapiro-Wilk* veya *Kolmogorov-smirnov* testi ile incelendi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Fisher exact* testi, sayısal değişken içeren 2 grubun karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U*, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis* testi, kullanıldı. *p* değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel fark anlamlı olarak kabul edildi. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (aralık) olarak verildi.

Bu çalışmanın etik kurul onayı, çalışma öncesinde Hacettepe Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 29.03.2017 tarihinde alınmıştır (Karar no: GO 17/288 -12) Bu çalışma için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

4. BULGULAR

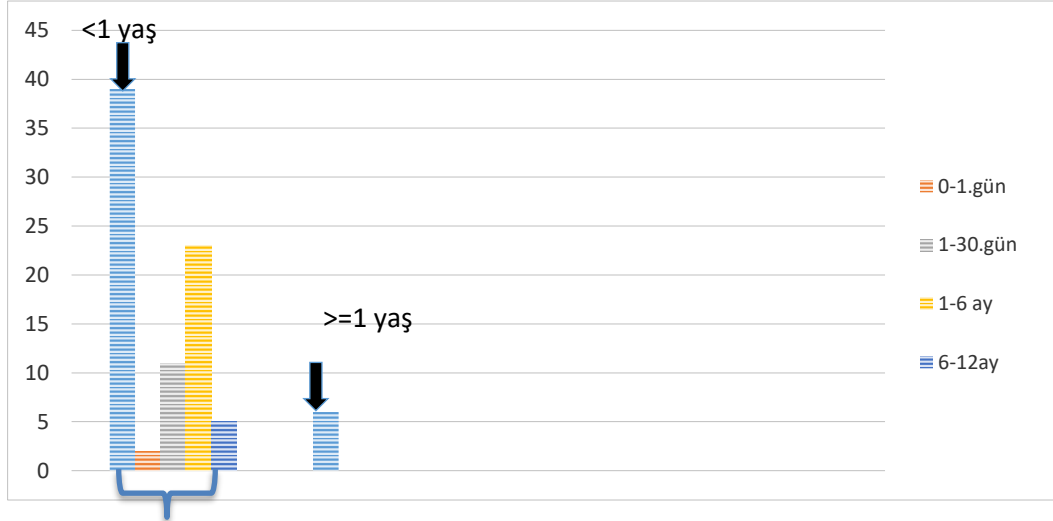
Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde 1983 - 2017 yılları arasında tanı almış ve Türkiye'nin diğer hastaneleri'nde tanı alıp ileri tetkik ya da tedavi görüşü alınmak üzere Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi'ne yönlendirilmiş, verilerine ulaşılan 45 hastanın klinik ve laboratuvar verileri incelenmiştir.

4.1. Hastaların Genel ve Demografik Özellikleri

Hastaların tamamı hekime solukluk ve halsizlik yakınmaları ile başvurmuştur. Hastaların tamamında bu yakınmalar ile başvurduklarında anemi saptanmıştır.

Çalışma grubundaki 45 hastanın 27'si (%60) kız, 18'i (%40) erkek olup kız/erkek oranı 1.5/1 olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alınma sırasındaki yaş ortalaması 10.6 ± 8.2 yıl, ortanca çalışmaya alınma yaşı 8.5 yıldır (1.42-34.17). Ortalama ve ortanca tanı yaşı ise sırasıyla 7.3 ± 13.8 ay ve 3 aydır (0-72 ay. Hastaların 39'unda (%86.7) tanının bir yaş altında, 6'sında (%13.3) bir yaş üstünde konulduğu görülmüştür.

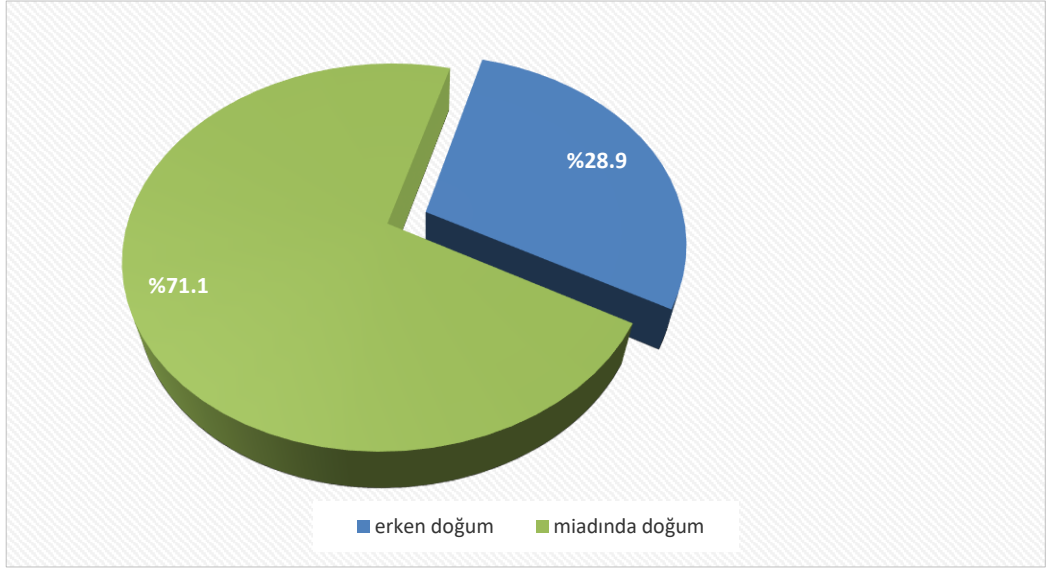
Aneminin ilk saptandığı yaş açısından değerlendirildiğinde 45 hastadan 11'inde (%24.4) anemi yenidoğan döneminde, 23 hastada (%53.2) 1-6. ay arasında, beş hastada (%11,1) 6-12. ay arasında, altı (%13.3) hastada ise bir yaş üzerinde saptandığı görülmüştür (Şekil 4.1). Yenidoğan döneminde anemi saptanan 11 hastadan (%24.4) üçünün hayatının ilk 10 gününde, ikisinin ise hayatının ilk gününde aneminin tespit edildiği görüldü.



Şekil 4.1. Hastaların aneminin saptandığı yaş bakımından dağılımı

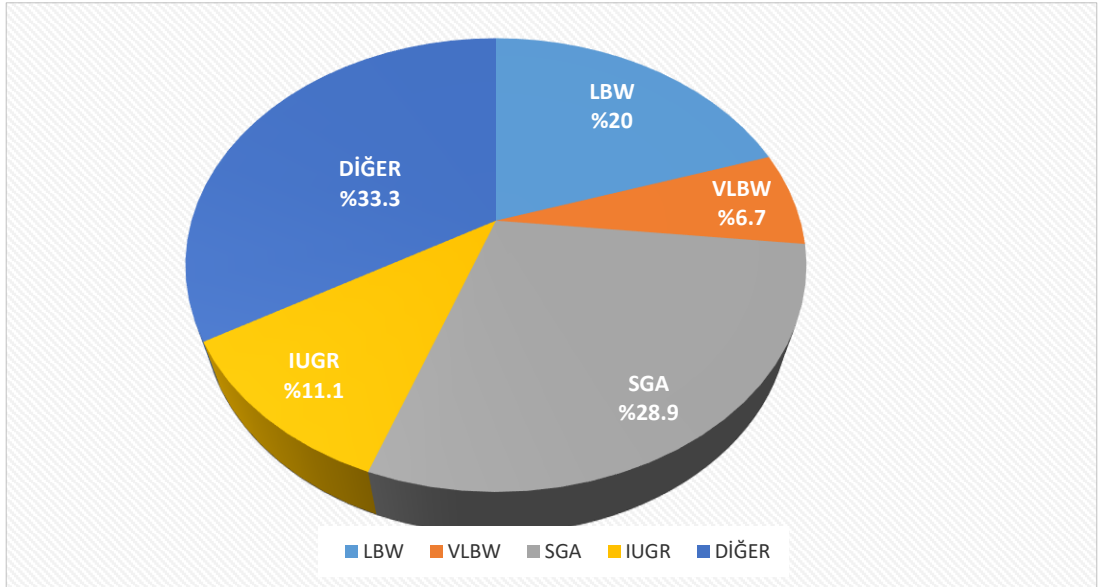
Hastaların soygeçmişleri akrabalık açısından sorgulandığında 31 hastada (%68.9) anne-baba arasında akrabalık olmadığı, 14 hastanın (%31.1) anne-babası arasında akrabalık olduğu, iki hastada (%4.4) kardeş ölüm öyküsü, beş hastada (%11.1) ise ailede DBA öyküsü olduğu görüldü. Kardeş ölüm nedenlerinin bir hastada erken doğum (24 hafta), bir hastada da kordon dolanması olduğu öğrenildi. Ailede DBA öyküsü olan beş hastadan ikisi bu çalışmaya alınmıştır. Bu ailedeki hasta bireylerden üçü çalışmaya alınamamıştır (ikisi aile öyküsü sırasında öğrenilmiş ancak çağırılmasına rağmen kontrole gelmemiştir. Bir hasta ise sessiz mutasyon taşıyıcısı olan anne olup çalışmaya girmeyi kabul etmemiştir).

Hastaların 13'nün (%28.9) öyküsünde erken doğum (<37 hafta) varken, 32'sinde (%71.1) hastanın zamanında (37-40 hafta) doğduğu görüldü (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların gebelik süreleri

Hastaların doğum şekilleri incelendiğinde 25 hastanın (%55.6) sezeryan ile (C/S); 20 hastanın ise (%44.4) normal vajinal yolla doğduğu; 9 (%20) hastada düşük doğum ağırlığı (<2000 gr), 3 (%6.7) hastada çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr), 13 (%28.9) hastada *gebelik haftasına göre küçük olma durumu (SGA)*, 5 hastada (%11.1) hastada intrauterin gelişme geriliği olduğu görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların doğumdaki vücut ağırlığı özellikleri

Çalışma grubundaki 45 hastadan 4'ünde (%8.9) ek olarak eşlik eden hastalık saptandı. (epilepsi, n=2 ve kronik hepatit B enfeksiyonu, n=2). Onüç hastada (%28.9) hastada ameliyat öyküsü bulunmaktaydı. Ameliyat nedenleri konjenital katarakt (n=1), yarık damak-dudak (n=4), kriporşidizm(n=2), *genus valgum*(n=1), *pilonidal sinüs* (n=1), inguinal herni (n=4), Fallot tetralojisi (n=1)olarak izlendi. Hastalardan %89'unun (n=40) aşılarının Türkiye aşı takvimine uygun olarak tam uygulandığı öğrenildi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'te özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Genel özellikler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	
erkek	18 (40)
kız	27 (60)
Akrabalık öyküsü	14 (31.1)
Ailede DBA öyküsü	5 (11.1)
Kardeş ölüm öyküsü	2 (4.4)
Doğum ağırlığı:	
<2000gr	9(20)
<1500gr	3(6.7)
SGA	13(28.9)
IUGR	5(11.1)
Erken doğum (≤ 37 hafta)	13(28.9)
Sarılık	21 (46.7)
Fototerapi	8 (13.4)
Anemi öyküsü	45 (100)
Aneminin saptandığı yaş	
< 1 yaş	39 (86.7)
0-30.gün	11 (24.4)
1-6. ay	23 (51.2)
6-12. ay	5 (11.1)
>1 yaş	6 (13.3)
Tanı yaşı	
< 1 yaş	39 (86.7)
>1 yaş	6 (13.3)
Ek hastalık öyküsü	4(8.9)
Ameliyat öyküsü	13 (28.9)
Tam aşılama	40 (89)

4.2. Hastaların Yenidoğan Dönemindeki Özellikleri

Hastaların yenidoğan dönemindeki özellikleri incelendiğinde, 45 hastadan 21'inde (%46.7) yenidoğan döneminde sarılık geliştiği, sekiz hastada (%13.4) fototerapi uygulandığı öğrenildi. Sarılık gelişen hastaların sekizinde (%38.1) Rh uyuşmazlığı, 11'inde (%52.4) ABO uyuşmazlığı, altısında (%28.1) düşük doğum ağırlığı (<2000 gr), üçünde (%14.3) çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr), sekizinde (%38.1) SGA, dördünde (%19) intrauterin gelişme geriliği, 10'nda (%47.6) erken doğum öyküsü olduğu öğrenildi.

Yenidoğan döneminde anemi saptanan 11 hastanın soygeçmişi ayrıntılı incelendiğinde on bir hastada ebeveynleri arasında akrabalık olmadığı, iki hastada (%18.2) ailede DBA öyküsü, 1 (%9) hastada kardeş ölüm öyküsü olduğu görüldü.

Doğum antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde doğum ağırlığının ortalama 2809 ± 715 gr (ortanca 2840; dağılım 1100-4285), doğum boyunun ortalama 49.25 ± 1.70 cm (ortanca 49,5; dağılım 45-52), doğum baş çevresinin ortalama $35,25 \pm 1.76$ cm (ortanca 35; dağılım 32-38) olduğu görüldü. Hastaların natal ve yenidoğan dönemindeki özelliklerinin özeti Tablo 4.2' de sunulmuştur.

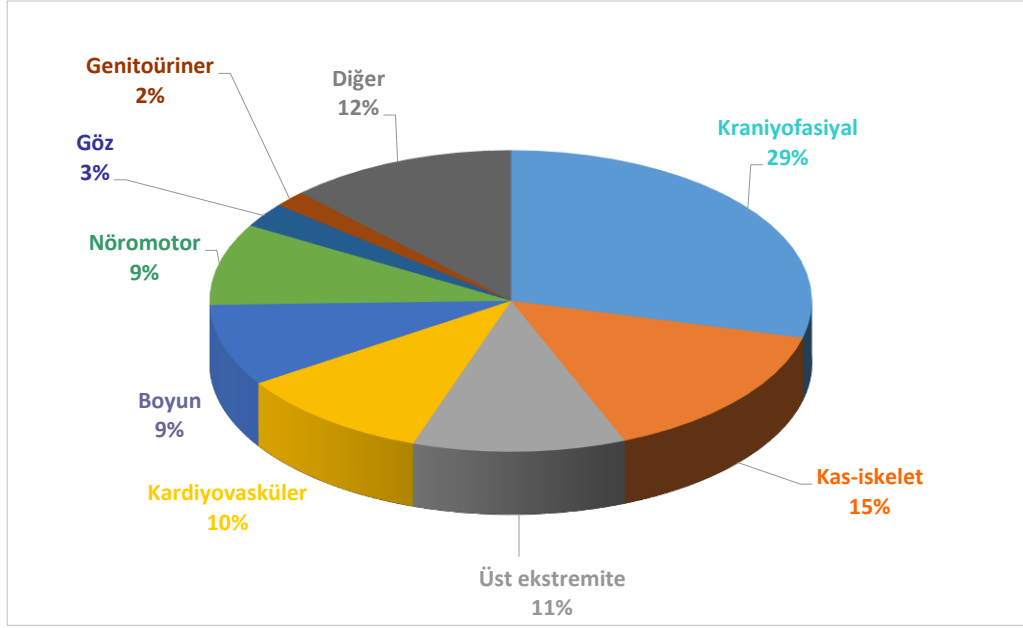
Tablo 4.2. Hastaların natal ve yenidoğan dönemindeki özellikleri

Özellik		Hasta sayısı (%)
Doğum şekli	C/S	25 (55.6) ^A
	NSVY	20 (44.4) ^A
Doğum haftası	≤ 28- 37 hafta	13 (28.9) ^A
	≥ 38- 40 hafta	32 (71.1) ^A
Akrabalık		0 (0.00) ^B
Ailede DBA öyküsü		2 (18.2) ^B
Kardeş ölüm öyküsü		1 (9.0) ^B
Doğum ağırlığı	< 2000gr	9 (20) ^A
	<1500gr	3(6.7) ^A
	SGA	13 (28.9) ^A
	IUGR	5 (11.1) ^A
Sarılık		21 (46.7) ^A
	RH uyumsuzluğu	8 (17.8 ^A /38.1 ^C)
	ABO uyumsuzluğu	11 (24.4 ^A /52.4 ^C)
	Subgrup uyumsuzluğu	0 (0.00)
	LBW	6 (13.4 ^A /28.6 ^C)
	VLBW	3 (6.66 ^A /14.3 ^C)
	SGA	8 (17.8 ^A /38.1 ^C)
	IUGR	4 (8.88 ^A /19.0 ^C)
	Erken doğum	10 (22.2 ^A /47.6 ^C)
	Fototerapi	8 (13.4 ^A /38.1 ^C)
Yenidoğan döneminde anemi saptanan hastalarda anemi tespiti zamanı		11 (24.4) ^A
	ilk gün	2 (4.44 ^A /18.2 ^B)
	ilk 10 gün	3 (6.66 ^A /27.3 ^B)
	10—28 gün	6 (13.3 ^A /54.5 ^B)
Antropometrik ölçümler		
Doğum	Ortalama ± SD	Ortanca (dağılım)
ağırlığı (gr)	2809 ±715	2840 (1100-4285)
boyu (cm)	49.25 ± 1.70	49.5 (45-52)
baş çevresi (cm)	35.25 ± 1.76	35 (32-38)

^A Toplam hasta sayısı n=45;^B 0-28.gün anemi saptanan hasta sayısı n=11;^C Sarılık gelişen hasta sayısı n=21;

4.3. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların 39'unda (%86.7) dismorfik bulgu ya da doğumsal anomali saptandı. Altı hastada (%13.3) dismorfik bulgu saptanmadı. Kırk beş hastadan 13'ünde (%29) kraniyofasiyal (mikrosefali, mikrognati, prognati, retrognati, sivri çene, mikrostomi, hipertelorizm, malar hipoplazi, orta yüz basıklığı, orta yüz hipoplazisi, sinorfi, derin yerleşimli gözler, aşağı/yukarı eğilimli palpebral aralık, epikantal katlantı, burun kökü genişliği, tubuler/ belirgin burun köprüsü yapısı, belirgin columella, kısa / uzun filtrum, yuvarlak/ kaba yüz görünümü, düşük saç çizgisi, düşük kulak, antevvert heliks, heliks anomalisi, yüksek damak, yarık damak-dudak, ince üst dudak, geniş /dar/ yüksek alın, alında *overriding*) izlendi. Anomalisi olan hastaların %33.3'ünde anomali kraniyofasiyal anomali şeklinde olup en sık anomali şekli olarak izlendi. Hastaların %15'inde kas-iskelet sistemi anormallikleri (pes planus, cubitus valgus, genu valgum, dar omuz, metakarp kısalığı, ekstremitelerde hafif kısalık, belirgin topuk, ayak parmaklarında sindaktili / klinodaktili / brakidaktili), %11'inde üst ekstremitte anomalisi (proksimal çıkışlı / rudimentar / hipoplastik başparmak, sindaktili, oligodaktili, kamptodaktili, klinodaktili, *thenar eminence* düzleşmesi, parmaklarda distal incelme), %10'unda kardiyovasküler (ASD, subaortik VSD ya da VSD, PFO, MVP, Fallot tetralojisi, bisüspit/ displastik aorta, triküspit kapak anomalisi, hafif pulmoner stenoz, dilate kardiyomyopati), %9'unda boyun (kısa / yele boyun), %9'unda nöromotor bozukluk (öğrenme güçlüğü, zihinsel yetersizlik), %3'ünde göz problemleri (konjenital katarakt, strabismus), %2'sinde genitoüriner sistem (hipospadias, bilateral renal pelvis dilatasyonu) anomalisi saptandı. Kırk beş hastadan %12'sinde diğer (cilt, saç anomalisi, tırnak displazisi, inguinal herni, kriptorşidizm, sakral gamze, pilonidal sinus gibi) konjenital anomaliler saptandı. Komplikasyonlara bağlı gelişim geriliği, boy kısalığı gibi fizik muayene bulgusu bu grupta doğumsal anomali gibi değerlendirilmemiştir. Konjenital anomalilerin sıklığı Şekil 9'da, dağılımları ve dismorfik bulguların çeşitliliği Tablo 4.3'te ayrıntılı sunulmuştur.



Şekil 4.4. Çalışma hasta grubunda konjenital anomali sıklığı

Tablo 4.3. Hasta grubunda doğumsal konjenital dismorfik bulgular

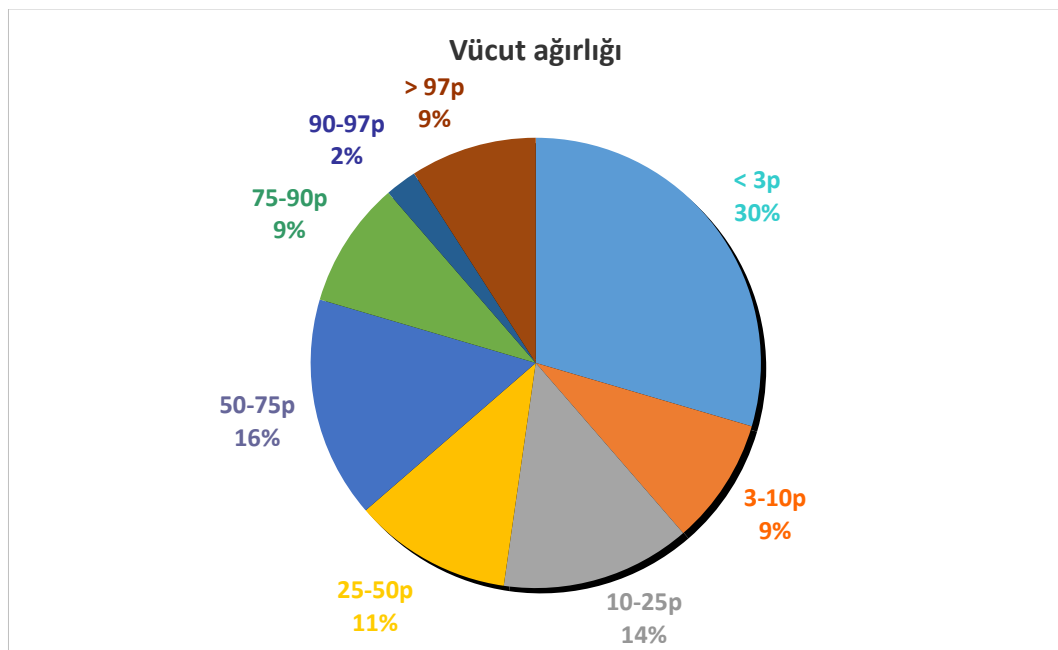
	Konjenital anomali	n(%)	
Kraniyofasiyal	burun kökü genişliği	10(22,2)	
	tübüler burun köprüsü	6(13,3)	
	belirgin burun köprüsü	3(6,6)	
	belirgin <i>columella</i>	3(6,6)	
	yarık damak-dudak	4(8,9)	
	yüksek damak	5(11,1)	
	epikantal katlantı	8(17,8)	
	palpebral aralık aşağı eğilimli	12(26,7)	
	palpebral aralık yukarı eğilimli	3(6,6)	
	derin yerleşimli gözler	5(11,1)	
	hipertelorizm	1(2,22)	
	düşük kulak	5(11,1)	
	antevert heliks	7(15,6)	
	<i>heliks</i> anomalisi	2(4,44)	
	düşük saç çizgisi	4(8,9)	
	mikrosefali	8(17,8)	
	mikrognati	6(13,3)	
	mikrostomi	1(2,22)	
	retrognati	5(11,1)	
	prognati	1(2,22)	
	sivri çene	1(2,22)	
	sinorfi	6(13,3)	
	<i>malar</i> hipoplazi	1(2,22)	
	geniş alın	12(26,7)	
	yüksek alın	8(17,8)	
	dar alın	2(4,44)	
	alında <i>overriding</i>	1(2,22)	
	kısa filtrum	2(4,44)	
	uzun filtrum	1(2,22)	
	ince üst dudak	3(6,66)	
	orta yüz hipoplazisi	1(2,22)	
	orta yüz basıklığı	2(4,44)	
	kaba yüz	3(6,66)	
	yuvarlak yüz	4(8,9)	
	Üst ekstremitte	proksimal çıkışlı başparmak	5(11,1)
		rudimentar başparmak	1(2,22)
		hipoplastik başparmak	1(2,22)
		sindaktili	1(2,22)
		oligodaktili	1(2,22)
		klinodaktili	2(4,44)
kamptodaktili		1(2,22)	
brakidaktili		1(2,22)	
<i>thenar eminence</i> düzleşmesi		1(2,22)	
parmak distalinde incelme		2(4,44)	

Kardiyopulmoner sistem	ASD	3(6,66)
	VSD/ subaortik VSD	2(4,44)
	MVP, eser MY	1(2,22)
	PFO	5(11,1)
	hafif PS	1(2,22)
	Fallot tetralojisi	1(2,22)
	biküspit aort kapağı, AY	1(2,22)
	displastik aort kapağı, AY	1(2,22)
	triküspit kapak anomalisi, TY	1(2,22)
	dilate kardiyomiopati	1(2,22)
Kas-iskelet sistemi	pes planus	4(8,9)
	cubitus valgus	4(8,9)
	genu valgum	1(2,22)
	ayak parmaklarında :	
	sindaktili	3(6,66)
	klinodaktili	4(8,9)
	brakidaktili	1(2,22)
	belirgin topuk	1(2,22)
	metakarp kısalığı	1(2,22)
	ekstremitelerde hafif kısalık	1(2,22)
dar omuz	1(2,22)	
Genitoüriner sistem	Hipospadias	1(2,22)
	bilateral renal pelvis dilatasyonu	1(2,22)
Göz	konjenital katarakt	1(2,22)
	strabismus	2(4,44)
Boyun	kısa boyun	10(22,2)
	yele boyun	1(2,22)
Nöromotor	öğrenme güçlüğü	10(22,2)
	zihinsel yetersizlik	5(11,1)
Diğer	cilt:cafe-au-lait lekeleri	8(17,8)
	hipopigmentason	1(2,22)
	multipl nevus	1(2,22)
	pigmentar mozaizm	1(2,22)
	<i>skin tag</i>	1(2,22)
	hipertrikozis (lokal)	3(6,66)
	ayak tabanı/avuçığı çizgilenme artışı	2(4,44)
	saç anomalisi	3(6,66)
	tırnak displazisi	2(4,44)
	inguinal herni	4(8,9)
	kriptorşidizm	3(6,66)
	sakral gamze	2(4,44)
	pilonidal sinus	1(2,22)

n =45 hasta üzerinden hesaplanmıştır

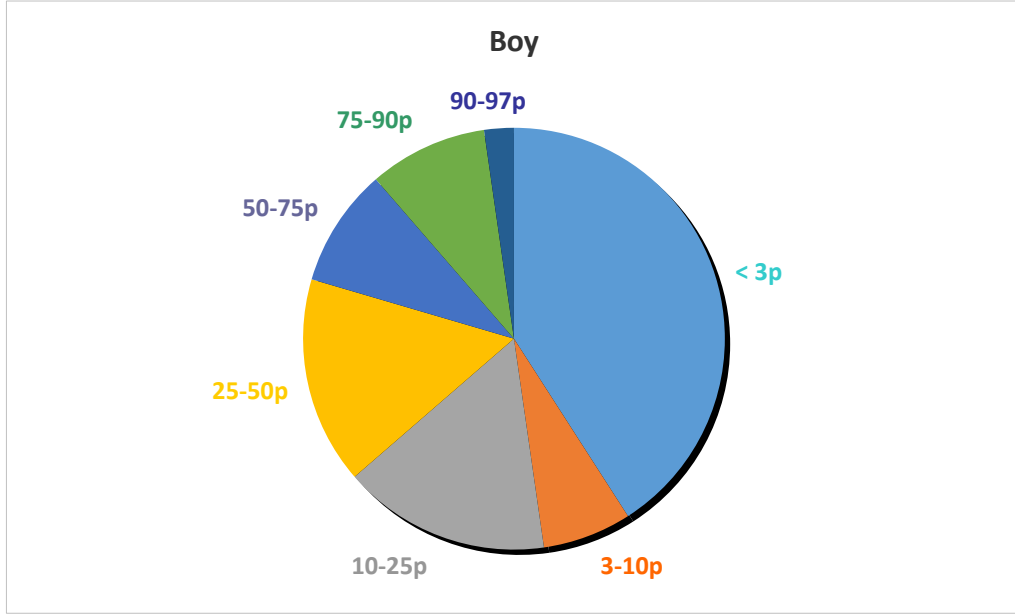
Son başvuruda antropometrik açıdan değerlendirilen kırk dört hastadan %29.6'sının (n=13) vücut ağırlığı <3p, %40.9'ünün (n=18) boy kısalığı (<3p), %18.2(n=8) hastada mikrosefali (<3p, < (- 2SD)) olduğu görüldü.

Son muayenedeki vücut ağırlığı değerlendirilebilen 44 hastanın 13'ünün (%29,6) <3p, 4 hastanın (%9,1) 3-10p, 6 hastanın (%13,6) 10-25p, 5 hastanın (%11,2) 25-50p, 7 hastanın (%16) 50-75p, 4 hastanın (%9,1) 75-90p, 1 hastanın (%2,3) 90-97p, 4 hastanın (%9,1) >97p olduğu görüldü (Şekil 10). Vücut ağırlığı >97 p olan dört hastanın ikisi (%50) steroid kullanmış, ikisi (%50) kullanmaktaydı.



Şekil 4.5. Hastaların son vizitteki vücut ağırlığı persentil aralıkları

Kırk dört hasta boy açısından değerlendirildiğinde 18 hastanın (%40,9) <3p, 3 hastanın (%6,8) 3-10p, 7 hastanın (%15,9) 10-25p, 7 hastanın (%15,9) 25-50p, 4 hastanın (%9,1) 50-75p, 4 hastanın (%9,1) 75-90p, 1 hastanın (%2,3) 90-97p olduğu görüldü (Şekil 11). Boy persentili <3 p olan hastaların 12'si (%66.7) steroid kullanmış, altısı (%33.3) kullanmaktaydı. Bu hastalardan 11'i steroid yanıtı olan hastalardı. Üç persentilin altında boya sahip hastalardan steroid yanıtı olanlarda ortanca steroid kullanma süresi 74 ay (dağılım 22-115) olarak bulundu.



Şekil 4.6. Hastaların son vizitteki boy persentil aralıkları

Kırk beş hastadan 32 hastanın baş çevresi bilgilerine ulaşıldı. Otuz iki hastadan 20 hasta <3 yaş, 12 hasta >3 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve yaş aralığına uygun baş çevre ölçümleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi (Şekil 12). Üç yaşından küçük 20 hastadan oluşan grupta baş çevresinin beş hastada <3p (%25), bir hastada 3-10p (%5), üç hastada 10-25p (%15), bir hastada 25-50p (%5), yedi hastada 50-75p (%35), üç hastada 75-90p (%15) olduğu, üç yaşından büyük 12 hastadan oluşan grupta ise üç hastanın -2SD'nin altında (%25), bir hastanın +2SD'nin üzerinde olduğu görüldü (%8,4).

4.4. Laboratuvar bulguları

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımında hemoglobinin düzeyinin ortalama değeri 4.36 ± 1.95 gr/dl (1-8.4), ortanca değeri 4.0 g/dl, ortalama eritrosit hacminin (OEH) ortalama değeri 93.4 ± 12.9 fl (76-130), ortanca değeri 91, kırmızı küre dağılım genişliğinin (KKDG) ortalama değeri 16.4 ± 3.0 (12-22), ortanca 16.8, lökosit ortalama değeri $8.2 \pm 4.5 \times 10^9/l$ (2.8-20), ortanca değeri $4.2 \times 10^9/l$, absolü nötrofil sayısı ortalama değeri $2.85 \pm 3.45 \times 10^9/l$ (0.1-14), ortanca değeri $1.9 \times 10^9/l$, trombosit ortalama değeri $407 \pm 188 \times 10^9/l$ (165-766), ortanca değeri $345 \times 10^9/l$, retikülosit ortalama değeri 0.47 ± 0.54 (0.05-2.7), ortanca değeri 0.29, eritrosit ADA aktivitesi ortalama değeri 25.43 ± 19.95 U/l (3.8-75.1), ortanca değeri 15, hemoglobin F düzeyi ortalama değeri 2.64 ± 2.85 (0-9.9), ortanca değeri 2.15 olarak saptanmıştır. Hemoglobin F düzeyi

>%3 olan 11 hastanın anemi saptanma yaş ortalama değeri 13.2 ay, ortanca değeri 6 ay (1.3-30) saptanmıştır. Hastalarda başvuru anındaki hemogram, eritrosit ADA ve hemoglobin F düzeyleri Tablo 4.4a'da sunulmuştur.

Tablo 4.4a Hastaların anemi ile başvurduğundaki laboratuvar bulgular

Laboratuvar bulgusu		
	Ortalama \pm SD	Ortanca (dağılım)
Hemoglobin (gr/dl)	4.36 \pm 1.95	4.0 (1- 8.4)
Lökosit ($\times 10^9/l$)	8.2 \pm 4.5	4.2 (2.8-20)
Trombosit ($\times 10^9/l$)	407 \pm 188	345 (165-766)
Absolü nötrofil sayısı ($\times 10^9/l$)	2.85 \pm 3.45	1.9 (0.1-14)
OEH (fL)	93.4 \pm 12.9	91 (76-130)
KKDG (%)	16.4 \pm 3.0	16.8 (12-22)
Retikülosit (%)	0.47 \pm 0.54	0.29 (0.05-2.7)
eADA (U/l)	25.43 \pm 19.95	15 (3.8-75.1)
Hemoglobin F (%)	2.64 \pm 2.85	2.15 (0-9.9)

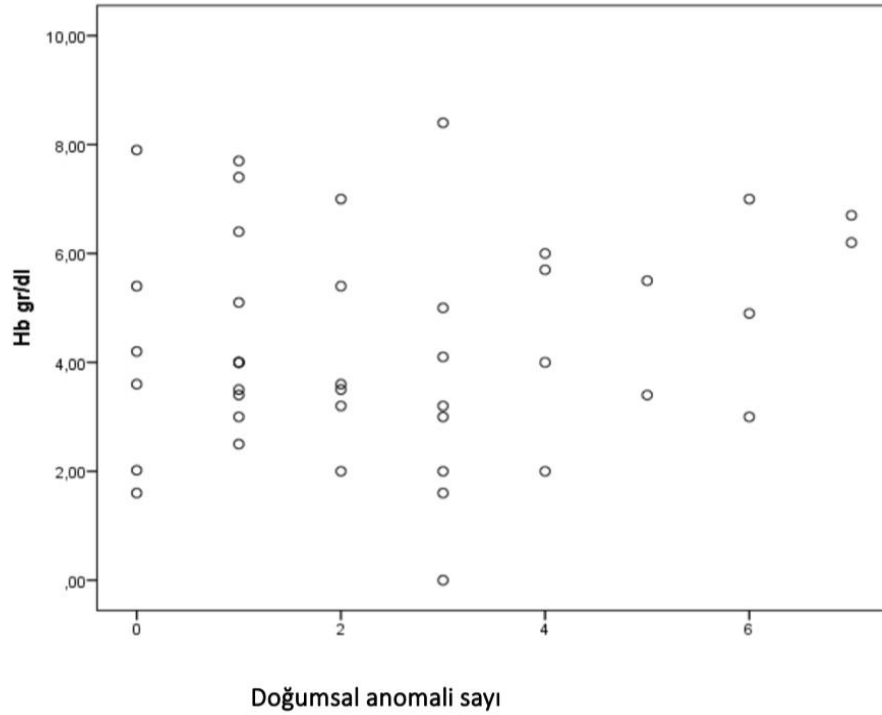
Tablo 4.4b Hastaların anemi ile başvurduğundaki OEH (fL) ve Hb Fdeğerlerinin yaşa göre gruplandırılması

Yaş	Değer	OEH (fL)	HbF (%)
0-1 ay	Ortalama	110.7	1.7
	Ortanca(dağılım)	112.4 (95-130)	2.2 (0-2.5)
1-3 ay	Ortalama	94.7	2.7
	Ortanca(dağılım)	92.8 (89-110)	2.3 (0-7.4)
>3 ay	Ortalama	84.7	2.8
	Ortanca(dağılım)	84 (76-94.7)	1.2 (0-9.9)

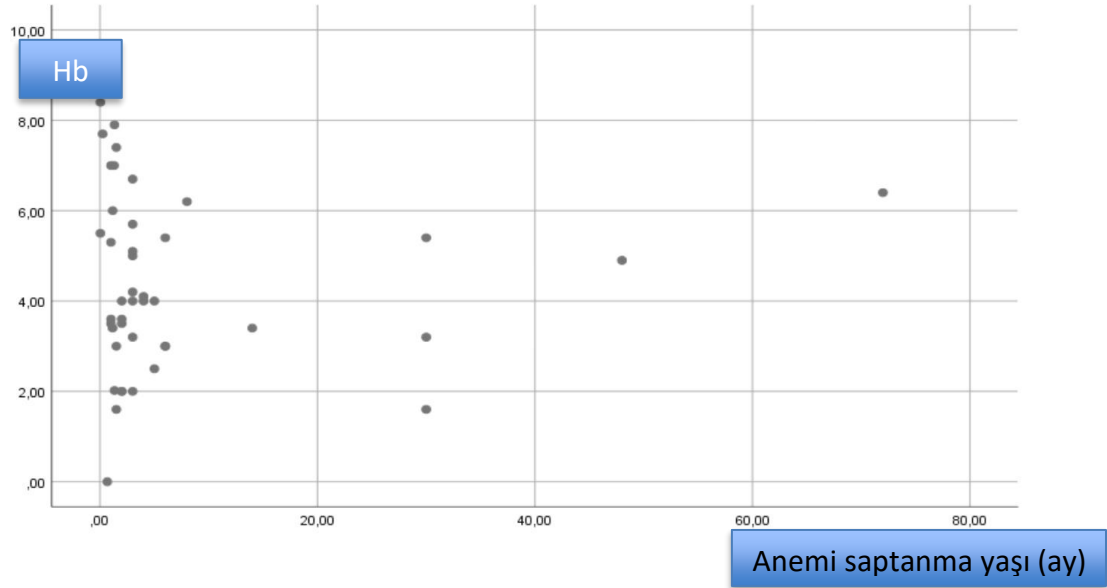
Hastaların ilk anemi saptandığı tam kan sayımındaki hemoglobin değerleri ile konjenital anomali sayısı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gösterilememiştir (Şekil 4.7) ($p=0.647$).

Hastaların ilk anemi saptandığındaki yaşları ve doğumsal anomali sayısı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0.532$). Anemi saptanma yaşı ve anemi saptandığı yaşı ve başvurudaki hemoglobin değerleri analiz edildiğinde anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0.748$) (Şekil 4.8).

Serimizde bir hastada tanı anında bisitopeni (anemi ve nötropeni) mevcuttur. Bu hasta izlemde pansitopeniye ilerlemiştir. Diğer bir hastada ise bisitopeni (anemi ve nötropeni) izlem sırasında gelişmiştir.



Şekil 4.7. Hastaların başvurudaki Hb(gr/dl) düzeyleri ile konjenital anomali sayı arasında ilişki



Şekil 4.8. Hastaların başvuru Hb(gr/dl) düzeyleri ile anemi saptanma yaşı arasındaki ilişki

Kemik iliği değerlendirilmesi açısından incelendiğinde 45 hastadan altısının (%13.3) tanıdaki kemik iliği rapor bilgilerine ulaşamadı. Bu hastalar merkezimize refere edilen hasta grubunda bulunmaktaydı. Kemik iliği raporu olan 39 hastanın tamamında (%100) kemik iliğinde eritroid öncüllerin ≤ 5 olarak izlendiği görüldü.

Hastaların kantitatif Ig ve lenfosit altgrup düzeyleri incelendi. Kırk beş hastadan otuz iki hastada (%71) kantitatif immünglobulin sonuçlarına ulaşıldı. Bu düzeyler yaş normallerine göre değerlendirildiğinde 14 hastada (%43.8) immünglobulinlerde düşüklük saptandı. İki hastada (%6.25) IgA, üç hastada (%9.4) IgM, dört hastada (%12.5) IgG, bir hastada (%2.2) IgA ve IgM, bir hastada (%3.1) IgA ve IgG, üç (%6.7) hastada IgA, IgM ve IgG eksikliği izlendi. Kırk beş hastadan yirmi sekizinde (%62) lenfosit altgrupları sonuçlarına ulaşıldı. Buna göre altı (%21.4) hastada CD19'un, dört hastada (%14.3) CD16-56'nın yaşa göre düşük olduğu görüldü. Serideki 45 hastanın beşinde *CECRI* gen mutasyonu (*ADA2* eksikliği) saptandı. *CECRI* gen mutasyonu olan beş hastanın dördünde (%80) Ig düşüklüğü, üçünde (%60) lenfosit alt gruplarında bozukluk izlendi.

Hastaların tamamında ES alma öyküsü bulunmaktadır. Çalışma grubundaki hastaların son kontroldeki serum ferritin düzeyleri ortalama 1103.86 ± 1558.17 ng/ml,

ortanca değeri 512.5 (19.8-6839) ölçüldü. Transfüzyon sayına göre hastalar 4 gruba ayrılarak incelendi. Transfüzyon sayısı ≤ 5 kez, ≤ 10 kez, > 10 kez, ≥ 20 kez olan hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Beş ve daha az kez ES alan hastaların serum ferritin ortalama değeri 154.13 ± 198.54 mg/dl (19.8-461), ortanca 32; ≤ 10 kez ES alan hastaların ferritin düzeyi ortalama değeri 149.64 ± 149.07 mg/dl (23-421), ortanca değeri 100; >10 kez ES alan hastaların serum ferritin düzeyi ortalama 616.97 ± 565.84 mg/dl (31.7-1658), ortanca 409; ≥ 20 kez ES alan hastaların serum ferritin düzeyi ortalama 2306.06 ± 1947.76 mg/dl (455-6839), ortanca 1562 saptanmıştır. Hastaların aldığı ES transfüzyon sayısı ile serum ferritin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında transfüzyon sayısı arttıkça serum ferritin düzeyinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0,00$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Transfüzyon sayısı ile serum ferritin (mg/dl) arasında ilişki

Eritrosit transfüzyon sayısı	n	Ortalama	SD	Ortanca	Dağılım	P
≤ 5 kez	6	154,133	198,5480	32,000	19,8-461,0	0,00
≤ 10 kez	7	149,640	149,0774	100,000	23,0-421,0	0,00
> 10 kez	12	616,975	565,8436	409,000	31,7-1658,0	0,00
≥ 20 kez	16	2306,063	1947,7617	1562,000	455,0-6839,0	0,00

Kırk bir hastada tiroid fonksiyon testlerine bakıldı ve iki hastada (%4.4) hastada hipotiroidi saptandı. Hipotiroidinin primer olduğu görüldü. Bu hastalara tiroid hormon tedavisi başlandı.

Hastalar işitme açısından değerlendirildiğinde 45 hastada DBA ilişkili olabilecek işitme sorunu olmadığı görüldü. Bir hasta otite bağlı olarak gelişen sağ işitme azlığı nedeniyle izlemdeydi.

Kırk beş hastadan 19'una beyin MRG incelemesi yapıldı. Dört hastada (%21) beyin MRG'de pozitif bulgu saptandı. İki hastada korpus kallozumda incelleme, bir hastada solda etmoid selüllerde 12 mm çapında retansiyon kisti, bir hastada ise sağda 9 mm çapında koroid pleksus kisti ve serebral atrofi saptandı.

Kognitif gerilik hastaların dördünde (%8.9) mevcuttu.

4.5. Hastalarda Tedavi ve Yanıt Bulguları

Hastaların tamamında ES alma öyküsü bulunmaktadır.

Kırk beş hastadan 44'üne (%97.8) hayatın her hangi bir döneminde glukokortikoid (prednizolon (n=14), metilprednizolon (n=30)) tedavisi uygulanmıştır. Bir hasta çalışmaya alınması sırasında bir yaşından küçük olduğu için transfüzyon programına alınmış olup, henüz glukokortikoid tedavisine başlanmamıştır. Hastalarda glukokortikoid başlangıç dozu 14 hastada (%31.8) 1 mg/kg/gün, 30 hastada (%68.2) 2mg/kg/gün'dür. Hastaların ikisinde steroid yüksek doz dozlarında verilmiştir (ortanca 20mg/kg/gün (10-30)). Steroid cevabı olan hastalar izlemde aşamalı olarak minimal etkin doza kadar düşürülmüştür. Steroid cevabı olmayan hastaların steroid tedavisi kesilmiştir. Glukokortikoid tedavisi alan 44 hastadan 26'sı (%59.1) tedaviye cevap verirken, 18'i (%40.9) glukokortikoid tedavisine yanıt vermemiştir. Bu hastalar transfüzyon programına alınmıştır. Glukokortikoid tedavisi altında remisyona steroid altındaki 26 hastadan 14'ünde (%53.8) görülmüştür. Transfüzyon altında remisyona 1/18

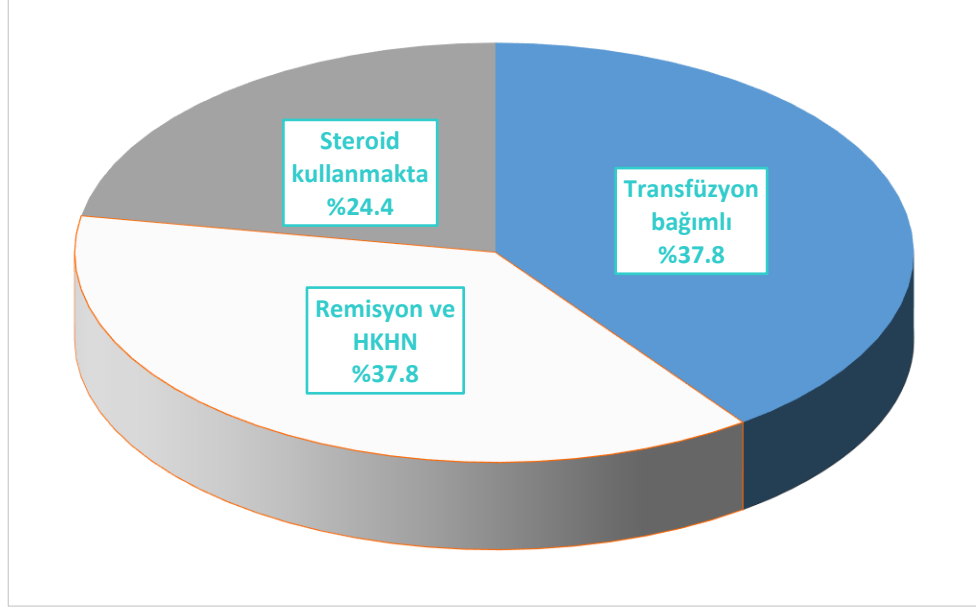
(%5.6) hastada olmuştur (Şekil 4.9). Çalışmamızdaki tüm hastaların izleminde remisyona geçen 15 hastadan 14'ü steroid tedavisi altında, bir hastada ise steroid kesilip transfüzyon programına alındıktan sonra remisyona geçtiği görülmüştür. Spontan remisyona (HKHN dışlandığında) hastaların 15/43'ünde (%34.9) izlenmiştir. Remisyona giren hasta grubu incelendiğinde 12 hasta (%70.6) ≤ 10 yaşta, 5 hasta (%29.4) >10 yaşta remisyona girmiştir.

Glukokortikoid başlanan hastaların 18'ine (%40.9) glukokortikoid tedavisi bir yaş altında, 26'sına (%59.1) ise bir yaştan büyükken başlanmıştır. Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubu tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde, bir yaşıdan önce glukokortikoid tedavisi başlanan 18 hastadan 15'i (%83.4) tedaviye yanıtı iken; bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan 26 hastadan 11'i (%42.3) tedaviye yanıt vermiştir ($p=0.025$). Hastaların aldığı tedaviler ve remisyona girme oranları Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların aldığı tedaviler ve remisyona girme oranları

Hastaların aldığı tedavi	
Glukokortikoid	44 (97.8)
Alternatif tedavi	3 (6.7)
HKHN	2 (4.4)
Eritrosit transfüzyon öyküsü (≥ 1 kez)	45 (100)
Şelasyon tedavisi uygulanan hastalar	16 (35.6)
Remisyon	17 (37.8)
≤ 10 yaş	12 (26.6)
> 10 yaş	5 (11.2)

Glukokortikoid tedavisine cevap alınamayan 18 hastadan bir hastaya HKHN yapılmış, bir hastada ise steroid kesilip transfüzyon programına alındıktan sonra remisyona geçmiştir. Tüm çalışma grubundan 11 hasta (%24.4) halen steroid almaktadır. Tüm hasta grubunun 17'si (%37.8) halen transfüzyon altında izlenmektedir. Bu hastalardan sadece biri bir yaş altında ve transfüzyon programındadır, hiç steroid almamıştır.



Şekil 4.9. Hastaların tedaviye yanıt ve remisyon oranı

Üç hastada (%6.7) alternatif tedavi yöntemleri olarak metokloperamid uygulanmış ancak yanıt alınamamıştır.

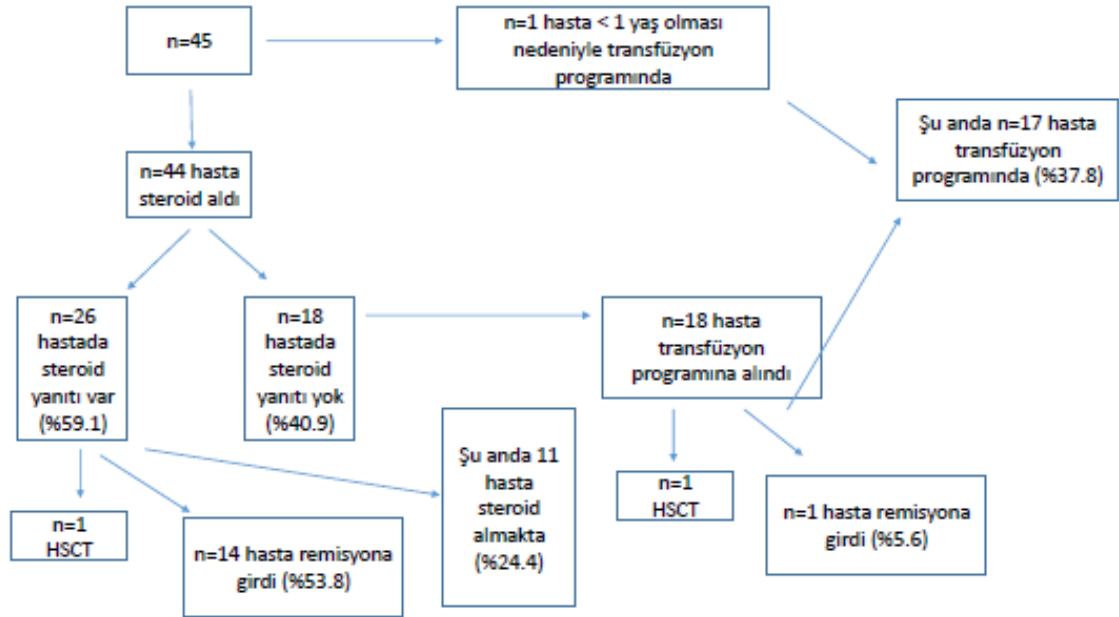
Kırk beş hastadan ikisine (%4.44) HKHN yapılmıştır. Her iki hastada hayatta olup takip edilmektedir. Hastalardan birinin donörü HLA 10/10 uygunlukta baba diğeri ise 9/10 uygunlukta hala kızıdır. Nakil sonrası bir hastada kronik graft *versus* host hastalığı (GvHH) gelişmiştir. HKHN yapılan hastalarla ilgili bilgiler **Tablo 4.7**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. HKHN yapılan iki hastanın klinik özellikleri

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	Anemi	Transfüzyon	Glükokortikoid	Alternatif tedavi	HKHN
1.	4,5 yaş/Kız	6 aylık Hb 3gr/dl	>20 kez HKHN öncesinde 1,5 yıl deferasiroks kullanımı	2 yaşında 1mg/kg/g dozunda prednizolon başlanmış, 1 yıl kullanmış, cevap yok	Metokloperamid, cevap yok	10/10 uyumlu babadan yapılmış.
2.	24,5 yaş/Erkek	6 aylık Hb 5,4gr/dl	>10 kez -	6ay-2 yaş arası 1mg/kg/g dozunda metilprednizolon kullanmış, 10 yıl tedavisiz dönem, 12 yaşında tekrar başlanmış, steroid bağımlı	-	9/10 uyumlu hala kızından yapılmış

4.6. Hastalarda İzlem ve Tedaviye bağlı komplikasyonlar

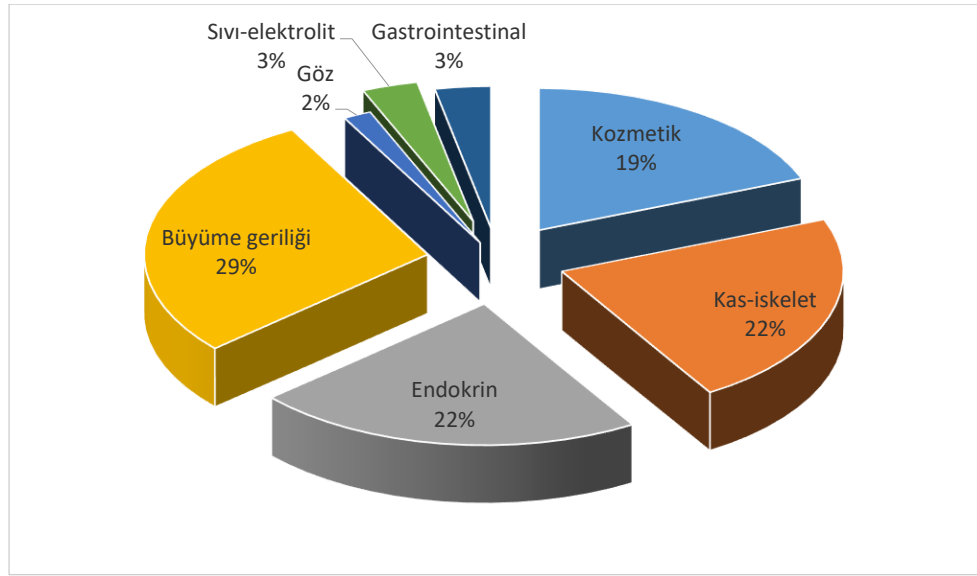
Hastaların izlem ve tedavi ilişkili komplikasyonları Şekil 4.10, Şekil 4.11, Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

**Şekil 4.10.** Hastaların izlem ve takip şeması

Tablo 4.8. Glukokortikoid tedavisi başlama yaşı, tedavi yanıtı ve komplikasyonları

GLUKOKORTİKÖİD TEDAVİSİ		Hasta sayısı*
Başlama yaşı	<1yaş	18(%41)
	≥1yaş	26(%59)
Tedaviye yanıt durumu	Var	26(%59.1)
	Yok	18(%40.9)
Kullanılan ilaç ve doz	Prednizolon (1-2 mg/kg/g)	16(%36.4)
	Metilprednizolon (1-2 mg/kg/g)	28(%63.6)
TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİ		30(%71,4)*
Kozmetik	Hirsutizm	5(%11.9)
	Aydede yüz	1(%2.4)
	Bufalo hörgücü	1(%2.4)
	Kilo artışı	4(%11.9)
	Stria	1(%2.4)
Endokrin	Hiperglisemi	6(%14.3)
	Sekonder adrenal yetmezlik	4(%9.5)
	Santral obezite	4(%9.5)
Sıvı-elektrolit	Hiperkalsiüri	2(%4.7)
Kas-iskelet	Osteopeni	5(%11.9)
	Osteoparoz	6(%14.3)
	Avasküler nekroz	1(%2.4)
	Proksimal miyopati	2(%4.7)
Büyüme-gelişme geriliği	Boy kısalığı	18(%42.9)
Göz	Katarakt	1(%2.4)
Gastrointestinal	Kanama	1(%2.4)
	İrritasyon	1(%2.4)

* Glukokortikoid tedavisi başlanan 44 hastadan 42'si (%95.5) yan etki açısından takip edilmiştir.



Şekil 4.11. Glukokortikoid tedavisine bağlı gelişen komplikasyon sıklığı

Glukokortikoid tedavisi başlanan 44 hastadan 42'si (%95.5) yan etki açısından takip edildi. Otuz hastada (%71,4) yan etki gelişti (%29 büyüme geriliği, %22 kas-iskelet sistemi, %22 endokrin sistemi, %19 kozmetik, %3 gastrointestinal, %3 sıvı-elektrolit ve %2 göz). En sık yan etki olarak büyüme geriliği görüldü . En ağır yan etki olarak 1 hastada aseptik nekroz ve 1 hastada katarakt gelişti.

Günümüzde bir yaş altında glukokortikoid tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine negatif etkisinden dolayı başlanmamaktadır. Çalışmamızda daha eski tarihlerde bir yaş altında ve günümüzde bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubu bu açıdan değerlendirilmiştir. Bir yaş altında glukokortikoid tedavisi başlanan grupta son muayenede %44.4 hastada boy <3p, %33,3 hastada vücut ağırlığı <3p; bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan grupta %38.5 hastada boy <3p, %26,9 hastada vücut ağırlığı <3p olduğu görüldü. İki grup boy ve vücut ağırlığına göre karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark gösterilememiştir (p=0.375).

Glukokortikoid tedavisi başlanan kırk dört hastadan 24 (%54.6) hastada aşı yanıtı bakıldı. Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubu aşı yanıtı açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0.907) (Tablo 4.9). Bir yaş altında glukokortikoid tedavisi başlanan hastalardan 11'inde, bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan hastalardan 13'ünde aşı yanıtına bakıldı. Bir yaş altında glukokortikoid tedavisi başlanan hasta

grubundan %63.6 hastada (n=7) tam aşı yanıtı olduğu, %27.3 hastada (n=3) kısmi aşı yanıtı, %9.1 hastada (n=1) aşı yanıtı olmadığı görülmüştür. Bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan hasta grubunda %69.2 hastada (n=9) aşı yanıtı olduğu, %15.4 hastada (n=2) kısmi aşı yanıtı olduğu görülmüştür, %15.4 hastada (n=2) aşı yanıtı olmadığı görülmüştür.

Beş yaş üzerinde hastalara glukokortikoid yan etkisi açısından değerlendirmek için KMD yapıldı. Glukokortikoid kullanan 44 hastadan 13 hasta < 5 yaş olduğu için tetkik yapılamadı. Beş yaş üzerinde diğer 31 hastadan 21 hastaya KMD yapılabildi. Yirmibir hastadan 10'unda (%47.6) normal, beşinde (%23.8) osteopeni, altısında (%28.6)'da osteoporoz olduğu görüldü.

Tablo 4.9. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda tedavi başlama yaşı ile aşı yanıtı arasında ilişki

Glukokortikoid tedavisi alan hastaların aşı yanıtı						
Aşı yanıtı		Yanıt yok	Yanıt mevcut	Kısmi yanıt	Hasta sayısı	P
İlaç başlama yaşı	<1 yaş	1(%9.1)	7(%63.6)	3(%27.3)	11	0.907
	>1 yaş	2(%15.4)	9(%69.2)	2(%15.4)	13	0.907

Çalışmamızda 18 hasta (%40) transfüzyon bağımlı olarak takip edilmiştir. Bu hasta grubundan bir hasta <1 yaş olduğu için halen transfüzyon ile izlenmekte, diğer 17 hasta glukokortikoid tedavisine yanıt alınamadığı için transfüzyon programında bulunmaktadır. Demir yüklenmesini tayin edebilmek amacıyla 13 hastada T2 * MRG ile kalp ve karaciğer demir birikimi değerlendirilmiş, dört hastada (%30.8) normal, sekiz hastada (%61.5) karaciğerde (n=4 orta derece, n=2 orta-ileri derece, n=2 ileri derece), birinde (%7.7) ise kalpte (minimal derece) demir birikimi saptanmıştır. Karaciğer T2* MRG ortanca değerleri 8.7 ms (1.36-30); kalp T2* MRG ortanca değeri 28.4 ms (12-41) ölçülmüştür. MRG'de karaciğerde demir birikimi saptanan sekiz hastanın beşi (%62.5) transfüzyon alan grupta, üçü (%37.5) glukokortikoid alan gruptadır.

Hastalardan onaltısına (%35.6) deferasiroks ile şelasyon tedavisi başlanmış ve takipte iki hastada şelasyon kesilmiştir.

Hastaların hiç birinde hematolojik malignite ya da solid tümör gelişmemiştir.

Hastaların tamamı hayattadır.

5. TARTIŞMA

Diamond Blackfan anemisi ilk kez 1936 yılında Josephs tarafından bildirilmiş (6), 1938'de Bostonlu iki çocuk hematoloğu Louis K. Diamond ve Kenneth D. Blackfan tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (7). Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromu olan DBA hem fenotipik, hem genotipik olarak heterojen bir ribozomopatidir (1-5).

Kemik iliğinde eritroid progenitörlerin azalması veya yokluğu, değişken konjenital anomaliler ve malignite geliştirme riskinin arttığı bir hastalık olarak etnik ve cins farkı olmaksızın çok nadir görülmektedir (2-5). Çalışmamızdaki hastaların kız/erkek oranı 1.5/1 olduğu görülmüştür.

DBA insidansı yaklaşık 1/2000000-7000000 olarak bildirilmektedir (2,13,14). Şimdiye kadar Türkiye'de DBA sıklığını bildiren bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Türkiye'de DBA tanısıyla takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi ayrıca tedavi yanıtı, tedaviye bağlı komplikasyonlar üzerine etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Literatüre bakıldığında hastaların %90'ı hayatının ilk yılında, %35'i ise hayatının ilk ayında tanı aldığı görülmektedir (2-8). Hastalık çok nadir olarak, intrauterin veya hayatın geç döneminde de rastlanmaktadır. Ortalama teşhis 8 haftalıkken konulmaktadır (2,4,5,9). Çalışmamızdaki 45 hastanın tanı yaşının ortanca 3 ay olduğu, ortalama 7.25 ay olduğu, hastaların % 86,7'nin bir yaş ve bir yaş altında (%28,2'nin ilk bir ayda), %13,3'nün ise bir yaş üstünde tanı aldığı görülmüştür. Dünya verisine göre ülkemizde hastalık tanısının rölatif olarak daha geç konulduğu anlaşılmaktadır. Bunun nedenleri ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle otozomal resesif geçişli genetik anemilerin öncelikli tanıda düşünülüyor olması ya da ülkemizde çocuk hekiminden hematolog hekime ulaşımında gecikmelerin yaşanıyor olması ya da hekimlerin DBA tanısı koymada ya da kemik iliği incelemesi yapmada gecikmeleri olabilir.

Hastalık familial ya da sporadik olarak görülmektedir. Vakaların çoğu sporadik olarak görülse de, en az %10 hastada pozitif aile öyküsü vardır (10). Bizim

çalışmamızda %11.1 hastada ailede DBA öyküsü olup bu oran literatürle benzerlik göstermiştir.

Diamond-Blackfan anemisi, sıklıkla otozomal dominant bir hastalık olup hastaların çoğunda mutasyon de-novo olarak ortaya çıkmaktadır. Otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım olduğunu gösteren genetik geçiş de mümkündür (2). Türkiye'de de akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki hastaların %31.1'inde anne ve baba arasında akrabalık olduğu görülmüştür. Bu nedenle hasta grubumuzda otozomal resesif kalıtımla DBA benzeri kliniğe neden olan *CECR1* gen mutasyonlarının (ADA2 eksikliği) daha yüksek olması beklenebilir. Nitekim başka bir proje kapsamında (EuroDBA) merkezimizde DBA hastalarınaa genetik analiz yapılmaktadır ve çalışması tamamlanan hastaların beşinde (%17) *CECR1* biallelik mutasyon saptanmıştır (*sunulmamış veri*). Bu nedenle ülkemizde *CECR1* mutasyonlarının hastalığa yol açma oranlarının akraba evliliği oranlarının yüksek olması nedeniyle daha yüksek olabileceği söylenebilir.

Pre- ve postnatal büyüme geriliği ribozomopati sonucu konstitüsyonel olarak sıklıkla görülmektedir (2). Çalışmamızda %20 hastada düşük doğum ağırlığı, %6.7 hastada çok düşük doğum ağırlığı, %28,9 hastada gebelik haftasına göre küçük olma, %11.1 hastada intrauterin gelişme geriliği olduğu görülmüştür.

Diamond-Blackfan anemili hastaların yaklaşık %50'inde konjenital anomaliler görüldüğü raporlanmıştır (Tablo 1) (2). Bazı hastalarda ise fiziksel anomaliler hastalığın tek klinik bulgusu olmaktadır. Konjenital anomalilerden kraniofasial, üst ekstremiteler, kardiyovasküler, genitoüriner sistem anomalileri sık görülmektedir. Göz, boyun anomalileri ve öğrenme güçlüğü daha az sıklıkta görülmektedir (2,8). Çalışmamızda hastaların %86.7'sinde dismorfik bulgu ya da doğumsal anomali olduğu, %29'unda kraniofasial, %15'inde kas-iskelet sistemi, %10'unda kardiyovasküler, %9'unda boyun, %9'unda nöromotor, %2'sinde genitoüriner sistem, %12'de diğer konjenital anomaliler olduğu görülmüştür. Literatür bilgilerinde kraniofasial anomaliler en yaygın dismorfik bulgular olup, konjenital anomalilerin %50'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm dismorfik bulgulara bakıldığında literatüre göre daha yüksek oranda görülmüştür. Bunun nedeni hastaların dismorfi muayenelerinin deneyimli bir genetik uzmanı tarafından yapılmış olması olabilir. Yine literatürle aynı şekilde en yüksek sıklıktaki konjenital dismorfi bulguları kraniofasial ilişkili olup tüm

anomalilerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Kraniofasiyel anomali veya dismorfik bulgulardan en sık burun kökü genişliği, palpebral aralıkların aşağı eğilimli olması, epikantal katlantı ve mikrosefali çalışmamızdaki hastalarda daha sık görülmüştür. Literatürde ikinci sıklıkta üst ekstremité anomalileri, çalışmamızda ise ikinci sıklıkta kas-iskelet sistemi anomalileri görülmüştür.

Pre- ve postnatal büyüme geriliği, boy kısalığı ribozomopati nedeniyle gelişen bozulmuş protein sentezine bağlı olarak konstitüsyonel olarak görülmekle birlikte, glukokortikoid ve transfüzyon tedavisine bağlı gelişen komplikasyonların antropometrik ölçümleri etkilemesi nedeni ile çalışmamızda dismorfik bulgu gibi değerlendirilmemiş ve %29.6 hastada vücut ağırlığının <3p, %40.9 hastada boy ölçümünün <3p olduğu görülmüştür. Özellikle boy kısalığı DBA'lı hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda lösin tedavisinin özellikle boy kısalığını düzeltmede etkili olduğuna dair yayınlar vardır ve prospektif çalışma devam etmektedir (76-78).

Anemi, makrositöz, retikülositopeni ve kemik iliği incelemesinde eritroid progenitörlerin az olması veya yokluğu DBA tanısında kullanılan majör kriterlerdir. Hastalar tanı sırasında, genellikle, derin anemik olmaktadır. Çalışmamızda hemoglobinin düzeyinin ortalama değerinin tanı anında 4.36 gr/dl olduğu görülmüştür. Hastaların ilk anemi saptandığındaki hemoglobin değerleri ile doğumsal anomali sayı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Klasik olmayan DBA hastalarında ise, genellikle, hafif anemi görülmektedir. Makrositözün fark edilmesi ilk 2 ayda zor olup, tanı sırasında %80 hastada yaşa göre OEH (ortalama eritrosit hacmi) yüksekliği görülmektedir. Çoğunlukla, demir eksikliği veya talasemi trait olanlarda makrositöz maskelenebilmektedir.(51) Çalışmamızda OEH' nin ortalama değerinin 93.4 fL olduğu görülmüştür. Retikülosit sayısı azalmış veya yoktur. Hastalarımızda retikülosit ortalama değeri %0.47 saptanmıştır. Özellikle ilk 1 yaşta retikülositopeninin eşlik ettiği ağır makrositer anemi DBA tanısını düşündürmeli ve kemik iliği alınarak tanı doğrulanmalıdır. Bu hastalarda parvovirus B19 varlığı serolojik ya da tercihen moleküler testlerle kontrol edilmelidir. Nadir olarak HIV enfeksiyonu da saf eritroid aplazisine neden olmaktadır ancak bu durum özellikle HIV enfeksiyonunun daha ileri evrelerinde gelişmektedir.

DBA hastalarında eritrositler fetal karakterde olup, persistan ‘i’ antijeni ve hemoglobin F düzeyinde artış laboratuvar bulgu olarak da görülmektedir (2,60). Çalışma grubu hastalarımızda ‘i’ antijeni bakılmamış, hemoglobin F düzeyi ortalama değerinin %2.64 olduğu görülmüştür. Ancak HbF değerlerinin transfüzyonla etkilenebileceği ve pre-transfüzyon HbF değerlerinin alınması gerektiği unutulmamalıdır. Özellikle dış merkezden refere edilen hastalarda kayıt formunda pre-transfüzyonel HbF değerleri istenmekle beraber, bize gönderilen dolu formlarda hastaların pre-transfüzyonel HbF değerleri mi sunulduğu net olarak bilinmemektedir. Bu HbF değerleri açısından çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Purin sentez yolağındaki kritik enzim olan adenozin deaminaz (ADA) düzeyinin eritrositlerde artışı da diğer laboratuvar bulgu olup, Glader ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastaların %90’da ve onların ebeveynlerinin %17’de ADA artışı gösterilmiştir (52). Eritrositlerdeki ADA artışı DBA için minör tanısal kriter özelliğindedir. Çalışmamızda, 31 hastada ADA bakılmış ve 14 hastada yüksek saptanmıştır ki, 14 hastadan 3’ünde tetkik öncesi 3 ay içinde eritrosit süspansiyonu ile transfüze olduğu bilinmektedir. Bu 3 hasta dışlanarak serimizde ADA yüksekliğinin hastaların %39.2’sinde olduğu söylenebilir. Serimizde genetik çalışması tamamlanan 30 hastadan 5’inin (%17) *CECRI* gen mutasyonlarına bağlı ADA2 eksikliği olduğu sonuçlar kısmında belirtilmiştir. *CECRI* gen mutasyonu ile giden DBA’lı hastalarda eritrosit ADA düzeylerinin normal olduğu bilinmektedir (32). Bizim serimizde eritrosit ADA yüksekliğinin literatüre göre daha yüksek çıkması, otozomal resesif DBA’ya neden olan *CECRI* mutasyonlarına bağlı fenotipin ülkemizde hastalıktan sorumlu fenotipin yaklaşık beşte birini oluşturması olabilir. Eritrosit ADA düzeyinin DBA’lı hastalarda neden arttığı bilinmemektedir.

Bazı hastalarda DBA bulgusu olarak sadece makrositöz veya eritrositlerde ADA yüksekliği görülmektedir. Bazı hastalarda ise anemi geçici olup, makrositöz ve eritrositlerdeki ADA yüksekliği ise sıklıkla persiste olmaktadır (2).

Hastaların önemli bir kısmında izole makrositer anemi DBA fenotipinde hakim tablo iken nadir olarak hastaların bir kısmında bisitopeni ya da pansitopeni görülebilir (2). Serimizde bir hastada tanı anında bisitopeni (anemi ve nötropeni) mevcuttur. Bu hasta izlemde pansitopeniye ilerlemiştir. Diğer bir hastada ise bisitopeni (anemi ve nötropeni) izlem sırasında gelişmiştir. Bisitopeni ya da pansitopeni DBA’lı hastalarda

tanıda ya da izlemde gelişebilir. Bisitopeni ya da pansitopeni varlığı özellikle ilk tanıdan beri diğer sitopenisi olan hastalarda DBA tanısını düşündürmeyi geciktirebilir.

DBA'lı hastalarda moleküler inceleme yapılması mutlaka tanının bir parçası olarak önerilmemektedir (34). Özellikle klasik DBA'lı hastalarda bir yaşından önce başlayan retikülositopeni ve kemik iliğinde eritroid öncüllerin yokluğu ya da azlığı ile karakterize makrositer anemili hastalarda bu bulgular DBA tanısının konulması için yeterli olmaktadır. Ancak klasik olmayan DBA'lı bireylerde moleküler tanı önerilebilir. Hastalığın sıklıkla otozomal dominant kalıtıldığı bilinmektedir ve otozomal dominant hastalıklarda tam penetrans olamayabilir. Bu nedenle klasik DBA'lı bir çocuğun babası DBA mutasyon taşıyıcısı olmakla beraber tek bulgusu boy kısalığı olabilir. Ancak bu babada da malignite riski bulunduğundan bu klasik olmayan DBA'ların tanınması takip için önemlidir. Bu nedenle bu klasik olmayan DBA'lı bireylerin saptanması için moleküler analiz yararlı olacaktır. Her DBA'lı hastanın ebeveyninde mutasyon bulunmadığı, hastaların önemli bir kısmında de-novo mutasyon olduğu; ayrıca halen hastaların %30 kadarında sorumlu genin bilinmediği de akılda tutulmalıdır.

Diamond Blackfan anemili hastalarda immün statusu değerlendirilen kısıtlı sayıda bilgi vardır (81). Çalışmamızda hastaların %43.8'inde Ig'lerde düşüklük saptanmıştır. Bu yüksek oranlar hastaların almakta olduğu steroid tedavisi ile ilgili olabilir. Yine *CECRI* gen mutasyonu oranlarının çalışmamızda yüksek olması nedeniyle immünolojik bozukluklar serimizde daha yüksek bulunmuş olabilir. *CECRI* gen mutasyonları ile giden fenotipte immüne yetmezlik bulguları, Ig düşüklükler ya da lenfosit alt grubu bozuklukları bildirilmiştir (32).

DBA hastalarında tedavinin temel kısmını glukokortikoid tedavisi ve eritroist transfüzyonu oluşturmaktadır. Eski yıllarda tanı alan hastalarda tedaviye doğrudan steroid ile başlanmakla birlikte son yıllarda ilk bir yılda transfüzyonla gidilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni hızlı büyümenin gerçekleştiği ve aşuların uygulandığı ilk bir yaşta glukokortikoid kullanımından kaçınılmasıdır (2). Hastalarda steroid tedavisine yanıt genellikle, ilk bir ay içinde görülür. İlk 1 ay içinde yanıt alınmayan hastalarda steroid tedavisi kesilerek hasta transfüzyon programına alınmalıdır. Yanıt alınan hastalarda ise doz yavaş yavaş azaltılarak minimum etkin doz bulunmaya çalışılmalıdır. Minimum etkin doz çok değişken olup, bazı hastalarda çok az doz yeterli olup, yıllarca bu dozda devam edebilmektedir.

Çalışmamızda, hastaların %40.9'unda bir yaş altında, %59.1'inde ise bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisine başlanmıştır. Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubunun tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde bir yaş altında glukokortikoid tedavisi başlanan hastaların %83.4'ü steroid tedavisine yanıt verirken, bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan hastaların %42.3'ünde steroid yanıtı olmuştur. Bir yaş altında steroid tedavisi başlanması durumunda steroid yanıtı çalışmamızın sonuçlarına göre daha başarılı olmaktadır.

Öte yandan bir yaş altında glukokortikoid başlanan grupta %44.4 hastada final boy <3p, bir yaş üzerinde glukokortikoid başlanan grupta %38.5 hastada final boy boy <3p olarak izlendi. İki grup boy ve vücut ağırlığına göre karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark gösterilememiştir (p=0.375).

Glukokortikoid tedavisi başlanan kırk dört hastadan 24 hastada aşı yanıtı bakıldığında, bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubu aşı yanıtı açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Transfüzyon almanın da aşı cevapları üzerine etkisi bilinmektedir. Bu nedenle DBA'lı hastalarda daha geniş serilerde bir yaş altında ve üstünde steroid başlanmasının aşı cevaplarına etkisinin değerlendirilmesi gerekir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre bir yaşın altında steroid başlanması steroide cevap verme oranlarını artırırken literatürde belirtilenin aksine aşı yanıtlarında belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır (8).

Hastaların şu anda %37.8'i transfüzyon programında, %24.4'ü steroid altında ve %37.8'inin spontan remisyon (n=15) ya da HKHN sonrası (n=2) tedavisiz izlendiği görülmüştür. Glukokortikoid veya diğer tedavi almadan, transfüze edilmeden Hb değerinin en az 6 ay fizyolojik aralıkta olması remisyon olarak kabul edilmektedir. Steroid yanıtı hastalarda, genellikle, hematolojik remisyon hayatın ilk veya ikinci dekadında sık görülüp ve hematolojik açıdan stabil olmaktadır. Spontan hematolojik remisyonun moleküler nedenleri tam anlaşılmış değildir. Steroide yanıtı çok küçük hasta grubunda da uzunsürelili transfüzyon sonrası remisyon görülmüştür (2,60-63). Çalışmamızdaki hastaların takibinde toplam %33.4 hastada spontan remisyon gerçekleşmiş olup, bir hastada transfüzyon programındayken, diğer hastalarda steroid altındayken remisyon gerçekleşmiştir. Remisyona giren hasta grubu incelendiğinde

hastalarımızdan remisyona girenlerin %70.6'sının hayatlarının ilk on yılında remisyona girdiği görülmüştür.

Glukokortikoid tedavisine cevap alınamayan 18 hastadan bir hastaya HKHN yapılmıştır. Bir hastada ise steroid tedavisine yanıt olmakla beraber başka bir merkezde HKHN yapılmıştır. Nakil yapılan iki hasta da hayattadır. Literatürde DBA hastalarına HKHN tedavisinin 10 yaşından önce yapılması durumunda transplant başarısının daha iyi olduğu bildirilmektedir (73). Hastalarımızdan 10 yaş altında nakil yapılan hastada transplant ilişkili herhangi bir sorun yaşanmadığı halde, 10 yaşından sonra nakil yapılan verici ile HLA uyumu 9/10 olan hastada kronik GvHD gelişmiştir. Diamond Blackfan anemili hastalarda nakil öncesinde yeterli şelasyon ile transplant başarısının artırıldığına dair veriler mevcuttur (71-73).

Uzun süreli glukokortikoid kullanımında endokrin, sıvı elektrolit, kardiyovasküler, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi üzerinde yan etkiler görülmektedir. Hastalık bulgusu olarak boy kısalığı görülen bu hastalarda glukokortikoid tedavisinin en önemli komplikasyonu olan büyüme geriliği açısından, özellikle, büyüme hızının arttığı bebeklik ve pubertal dönemde yakın takip şarttır. Steroid dozu bu dönemde en düşük dozda devam edilmelidir. Büyüme geriliği olan hastalar steroide ara verilip, kısa dönem transfüzyon programına alınabilir. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmada steroid alan hastaların %22'sinde patolojik fraktür, %12'sinde katarakt geliştiği rapor edilmiştir. Bizim serimizde de glukokortikoid tedavisi başlanan hastalar yan etki açısından takip edildiğinde %71.4'ünde yan etki geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda, hastaların %29'unda büyüme geriliği, %22'sinde kas-iskelet sistemi, %22'sinde endokrin sistem, %19'unda kozmetik, %3'ünde gastrointestinal, %3'ünde sıvı-elektrolit ve %2'sinde katarakt gibi komplikasyonlar geliştiği görülmüştür. Literatüre uygun olarak en sık yan büyüme geriliği olarak izlenmiştir. Ayrıca bir hastada aseptik nekroz ve bir hastada katarakt izlenmiştir.

Çalışmamızdaki boy kısalığı olan %40 (n=18) hasta transfüzyon sıklığı açısından analiz edildiğinde %53.4 (n=8) hastada transfüzyon sayısının 20 kez üzerinde olduğu görülmüştür. (toplam 18 hasta boy <3p, bunlardan 8 hastada \geq 20 kez, 4 hastada \geq 10 kez, 3 hastada <5kez, 3 hastada \leq 10 kez)

Sonuç olarak, DBA nadir bir kemik iliği yetmezliği olarak tanı konulması bazı hastalarda kolay, bazı hastalarda klasik fenotip olmadığından zor olabilen bir hastalıktır.

Hastaların yarısında doğumsal anomaliler ya da dismorfi bulguları olabilir, ancak bunların hiçbirisi hastalığa spesifik değildir. Hastaların hem geç dönemde görülebilecek malignite riskleri nedeniyle, hem de gerek glukokortikoid, gerekse transfüzyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle yakın ve yaşam boyu izlenmesi gerekir. Henüz moleküler defektin bilinmediği ve pek çok gen tarafından kalıtılan bu hastalıkta moleküler analizler hem zor, hem de her zaman fikir verici olmamaktadır. Hastalığın kesin tedavisi HKHN olsa da transplant ilişkili morbidite ve mortalitenin yüksek olabilmesi nedeniyle her hastaya yapılamaktadır. Özellikle glukokortikoid direnci olan, MDS ya da AML geliştiren ya da pansitopenisi olan DBA'lı hastalar için önerilmektedir. Çalışmamız Türkiye verisini sunması, dünya verisinden farklı yönleri olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda dismorfik bulgular çok detaylı incelendiğinden literatür verisine göre daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan bir yaş altında glukokortikoid başlanmasının steroid tedavi cevabı üzerine olumlu etkileri olup, yan etkisinin zannedildiği gibi bir yaş üzerinde başlananlardan daha fazla olmadığı görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki hastaların kız/erkek oranı 1.5/1 olduğu görülmüştür.
2. Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşının ortanca 3 ay olduğu, ortalama 7.25 ay olduğu, hastaların % 86.7'sinin bir yaş ve bir yaş altında (%28.2'nin ilk bir ayda), %13,3'nün ise bir yaş üstünde tanı aldığı görülmüştür. Dünya verisine göre ülkemizde hastalık tanısının rölatif olarak dah geç konulduğu anlaşılmaktadır.
3. Hastalık familial ya da sporadik olarak görülmektedir. Vakaların çoğu sporadik olarak görülse de, en az %10 hastada pozitif aile öyküsü vardır . Çalışmamızda %11.1 hastada ailede DBA öyküsü olup bu oran literatürle benzerlik göstermiştir.
4. Türkiye'de de akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki hastaların %31.1'inde anne ve baba arasında akrabalık olduğu görülmüştür.
5. Çalışmamızda %20 hastada düşük doğum ağırlığı, %6.7 hastada çok düşük doğum ağırlığı, %28,9 hastada gebelik haftasına göre küçük olma, %11.1 hastada intrauterin gelişme geriliği olduğu görülmüştür.
6. Çalışmamızda hastaların %86.7'sinde dismorfik bulgu ya da doğumsal anomali olduğu, %29'unda kraniyofasiyal, %15'inde kas-iskelet sistemi, %10'unda kardiyovasküler, %9'unda boyun, %9'unda nöromotor, %2'sinde genitoüriner sistem, %12'de diğer konjenital anomaliler olduğu görülmüştür.
7. Çalışmamızda dismorfik bulgu gibi değerlendirilmemiş ve %29.6 hastada vücut ağırlığının <3p, %40.9 hastada boy ölçümünün <3p olduğu görülmüştür.
8. Çalışmamızda hemoglobinin düzeyinin ortalama değerinin tanı anında 4.36 gr/dl olduğu görülmüştür. Hastaların ilk anemi saptandığındaki hemoglobin değerleri ile doğumsal anomali sayı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gösterilememiştir.
9. Serimizde bir hastada tanı anında bisitopeni (anemi ve nötropeni) mevcuttur. Bu hasta izlemde pansitopeniye ilerlemiştir. Diğer bir hastada ise bisitopeni (anemi ve nötropeni) izlem sırasında gelişmiştir.
10. Çalışmamızda OEH' nin ortalama değerinin 93.4 fL olduğu görülmüştür. Retikülosit sayısı azalmış veya yoktur ki, hastalarımızda retikülosit ortalama değeri %0.47 saptanmıştır.

11. Çalışmamızda hastaların %42.2'sinde parvovirus B19 PCR bakılmış ve tamamında negatif olduğu görülmüştür.
12. Çalışma grubu hastalarımızda 'i' antijeni bakılamamış, hemoglobin F düzeyi ortalama değerinin %2.64 olduğu görülmüştür.
13. Çalışmamızda, 31 hastada ADA bakılmış ve 14 hastada yüksek saptanmıştır ki, 14 hastadan 3'ünde tetkik öncesi 3 ay içinde eritrosit süspansiyonu ile transfüze olduğu bilinmektedir. Bu 3 hasta dışlanarak serimizde ADA yüksekliğinin hastaların %39.2'sinde olduğu söylenebilir.
14. Serimizde genetik çalışması tamamlanan 30 hastadan 5'inin (%17) *CECRI* gen mutasyonlarına bağlı ADA2 eksikliği olduğu sonuçlar kısmında belirtilmiştir.
15. Çalışmamızda hastaların %43.8'inde Ig'lerde düşüklük saptanmıştır. Bu yüksek oranlar hastaların almakta olduğu steroid tedavisi ile ilgili olabilir. Yine *CECRI* gen mutasyonu oranlarının çalışmamızda yüksek olması nedeniyle immunolojik bozukluklar serimizde daha yüksek bulunmuş olabilir.
16. Çalışmamızda, hastaların %40.9'unda bir yaş altında, %59.1'inde ise bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisine başlanmıştır. Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubunun tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde bir yaş altında glukokortikoid tedavisi başlanan hastaların %83.4'ü steroid tedavisine yanıt verirken, bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan hastaların %42.3'ünde steroid yanıtı olmuştur. Bir yaş altında steroid tedavisi başlanması durumunda steroid yanıtı çalışmamızı sonuçlarına göre daha başarılı olmaktadır. Öte yandan bir yaş altında glukokortikoid başlanan grupta %44.4 hastada final boy <3p, bir yaş üzerinde glukokortikoid başlanan grupta %38.5 hastada final boy <3p olarak izlendi. İki grup boy ve vücut ağırlığına göre karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark gösterilememiştir (p=0.375).
17. Glukokortikoid tedavisi başlanan kırk dört hastadan 24 hastada aşı yanıtı bakıldığında, bir yaş altında ve bir yaş üzerinde glukokortikoid tedavisi başlanan iki hasta grubu aşı yanıtı açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Transfüzyon almanın da aşı cevapları üzerine etkisi bilinmektedir. Bu nedenle DBA'lı hastalarda daha geniş serilerde bir yaş altında

ve üstünde steroid başlanması aşısı cevaplarına etkisinin değerlendirilmesi gerekir.

18. Çalışmamızın sonuçlarına göre bir yaşın altında steroid başlanması steroidde cevap verme oranlarını artırırken literatürde belirtilenin aksine aşısı yanıtlarında belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır
19. Remisyona giren hasta grubu incelendiğinde hastalarımızdan remisyona girenlerin %70.6'sının hastanın ilk on yılında remisyona girdiği görülmüştür.
20. Bizim serimizde de glukokortikoid tedavisi başlanan hastalar yan etki açısından takip edildiğinde %71.4'ünde yan etki geliştiği görülmüştür.
21. Hastaların şu anda %37.8'i transfüzyon programında, %24.4'ü steroid altında ve %37.8'inin spontan remisyon (n=15) ya da HKHN sonrası (n=2) tedavisiz izlendiği görülmüştür.
22. Çalışmamızda, hastaların hiç birinde hematolojik malignite ya da solid tümör gelişmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Shimamura, A., Alter, B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010;24: 101–122.
2. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nanthan DG, Oski's HS, editors. *Hematology of infancy and childhood*, 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2015. pp.161-254
3. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:377-382.
4. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:558-564.
5. Dunbar AE 3rd, Moore SL, Hinson RM. Fetal Diamond-Blackfan anemia associated with hydrops fetalis. *Am J Perinatol.* 2003;20:391-394.
6. JOSEPHS, H.W. Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936;15:307–451
7. Diamond, L., Blackfan, K. Hypoplastic anemia. *Am. J. Dis. Child.* 1938;56:464–467
8. Vlachos, A., Ball, S., Dahl, N., Alter, B.P., Sheth, S., Ramenghi, U., et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br. J. Haematol.* 2008;142:859–876.
9. Vlachos, A., Muir, E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010;116:3715–3723
10. Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K, et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2004;79:22-30
11. Balaban EP, Buchanan GR, Graham M, Frenkel EP. Diamond-Blackfan syndrome in adult patients. *Am J.* 1985;78:533-538.
12. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica.* 2004;89:480-489.
13. Bresters D, Bruin MC, van Dijken PJ. [Congenital hypoplastic anemia in The Netherlands (1963-1989).] *Tijdschr Kindergeneeskd.* 1991;59:203-210.
14. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol.* 1996;94:645-653.
15. Dianzani, I., Loreni, F. Diamond-Blackfan anemia: a ribosomal puzzle. *Haematologica* 2008;93:1601–1604.
16. Leger-Silvestre, I., Caffrey, J.M., Dawaliby, R., Alvarez-Arias, D.A., Gas, N., Bertolone, S.J., et al., Specific role for yeast homologs of the diamond blackfan

- anemia-associated Rps19 protein in ribosome synthesis. *J. Biol. Chem.* 2005;280:38177–38185.
17. Granneman S, Baserga SJ. Ribosome biogenesis: of knobs and RNA processing. *Exp Cell Res.* 2004;296:43-50.
 18. Fatica A, Tollervey D. Making ribosomes. *Curr Opin Cell Biol.* 2002;14:313-318.
 19. Fromont-Racine M, Senger B, Saveanu C, Fasiolo F. Ribosome assembly in eukaryotes. *Gene.* 2003;313:17-42.
 20. Barak Y, Gottlieb E, Juven-Gershon T, et al. Regulation of mdm2 expression by p53: alternative promoters produce transcripts with nonidentical translation potential. *Genes Dev* 1994;8:1739–1749.
 21. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, et al: Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997;387:296–299.
 22. Lai Z, Ferry KV, Diamond MA, et al: Human mdm2 mediates multiple mono-ubiquitination of p53 by a mechanism requiring enzyme isomerization. *J Biol Chem* 2001;276:31357–31367.
 23. Zhang Y, Lu H. Signaling to p53: ribosomal proteins find their way. *Cancer Cell* 2009;16:369–377.
 24. Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, et al: Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell* 2004;118:757–766.
 25. Keel SB, Doty RT, Yang Z, et al: A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* 2008;319:825–828.
 26. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al: Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest* 2012;122:2439–2443.
 27. Hollanda LM, Lima CS, Cunha AF, et al: An inherited mutation leading to production of only the short isoform of GATA-1 is associated with impaired erythropoiesis. *Nat Genet* 2006;38:807–812.
 28. Kadri Z, Shimizu R, Ohneda O, et al: Direct binding of pRb/ E2F-2 to GATA-1 regulates maturation and terminal cell division during erythropoiesis. *PLoS Biol* 2009;7:e1000123.
 29. Klar, J., Khalfallah, A., Arzoo, P.S., Gazda, H.T., Dahl, N. Recurrent GATA1 mutations in Diamond-Blackfan anaemia. *Br. J. Haematol.* 2014;166: 949–951.
 30. Wegman-Ostrosky, T., Savage, S.A. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br. J. Haematol.* 2017;177: 526–542.
 31. Parrella, S., Aspesi, A., Quarello, P., Garelli, E., Pavesi, E., Carando, A., et al. Loss of GATA-1 full length as a cause of Diamond-Blackfan anemia phenotype. *Pediatr. Blood Cancer* 2014;61:1319–1321.
 32. Enikoe Amina Szvetnik Christian Klemann, Ina Hainmann, Marie-Francoise O-Donohue, Tamás Farkas, Marena Niewisch, Regine Grosse, Gabriele Escherich, MD, Sule Unal, Naz Guleray, Muge Gokce, Lydie Da Costa, Thierry LeBlanc, Hélène

- Dollfus, Eusebia Lara-Villacanas, Thomas Wiesel, Victor Pastor Loyola, Sushree Sangita Sahoo, Doris Steinemann, Myriam Lorenz, Klaus Schwarz, Stephan Ehl, Michael Hershfield, Pierre-Emmanuel Gleizes, Charlotte M. Niemeyer, Alyson W. MacInnes and Marcin W. Wlodarski, et al. Diamond-Blackfan Anemia Phenotype Caused By Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *Blood*. 2017.130;874
33. Boria, I., Garelli, E., Gazda, H.T., Aspesi, A., Quarello, P., Pavesi, E., et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan Anemia: mutation and database update. *Hum. Mutat.* 2010;31:1269–1279.
 34. Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, Unal S, Ramenghi U, Leblanc T, Dianzani I, Tamary H, Bartels M, Gleizes PE, Wlodarski M, MacInnes AW., et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan Anemia: the EuroDBA Experience. *Eur J Med Genet.* 2017 Oct 26. pii: S1769-7212(17)30505-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017.
 35. Gazda, H.T., Preti, M., Sheen, M.R., O'Donohue, M.F., Vlachos, A., Davies, S.M., et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum. Mutat.* 2012;33:1037–1044.
 35. Mirabello, L., Macari, E.R., Jessop, L., Ellis, S.R., Myers, T., Giri, N., et al. Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multicase Diamond-Blackfan anemia families. *Blood* 2014;124:24–32.
 36. Landowski, M., O'Donohue, M.F., Buros, C., Ghazvinian, R., Montel-Lehry, N., Vlachos, A., et al. Novel deletion of RPL15 identified by array-comparative genomic hybridization in Diamond-Blackfan anemia. *Hum. Genet.* 2013;132:1265–1274.
 37. Farrar, J.E., Quarello, P., Fisher, R., O'Brien, K.A., Aspesi, A., Parrella, S., et al. Exploiting pre-rRNA processing in Diamond Blackfan anemia gene discovery and diagnosis. *Am. J. Hematol.* 2014;89:985–991.
 38. Wang, R., Yoshida, K., Toki, T., Sawada, T., Uechi, T., Okuno, Y., et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br. J. Haematol.* 2015;168:854–864.
 39. Gripp, K.W., Curry, C., Olney, A.H., Sandoval, C., Fisher, J., Chong, J.X., et al. Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. *Am. J. Med. Genet.* 2014;Part A 164a: 2240–2249.
 40. Draptchinskaia, N., Gustavsson, P., Andersson, B., Pettersson, M., Willig, T.N., Dianzani, I., et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in DiamondBlackfan anaemia. *Nat. Genet.* 1999;21: 169–175.
 41. Nathan DG, Clarke BJ, Hillman DG, et al. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia. *J Clin Invest* 1978;61:489–498.

42. Ruggero, D., Shimamura, A. Marrow failure: a window into ribosome biology. *Blood* 2014;124:2784–2792.
43. Ball, S.E., McGuckin, C.P., Jenkins, G., Gordon-Smith, E.C. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br. J. Haematol.* 1996;94:645–653.
44. Chen S, Warszawski J, Bader-Meunier B, et al. Diamond-Blackfan anemia and growth status: the French registry. *J Pediatr* 2005;147:669– 673.
45. Van Hook JW, Gill P, Cyr D *et al.* Diamond–Blackfan anaemia as an unusual cause of nonimmune hydrops fetalis: A case report. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1995; 40: 850–4.
46. Scimeca PG, Weinblatt ME, Slepowitz G, Harper RG, Kochen JA. Diamond–Blackfan syndrome: an unusual cause of hydrops fetalis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 241–3.
47. van Dooijeweert B, van Ommen CH, Smiers FJ, Tamminga RYJ, Te Loo MW, Donker AE, Peters M, Granzen B, Gille HJJP, Bierings MB, MacInnes AW, Bartels M. Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: An overview of clinical characteristics and underlying molecular defects. *Eur J Haematol.* 2018;100:163-170.
48. Carlston CM, Afify ZA, Palumbos JC, Bagley H, Barbagelata C, Wooderchak-Donahue WL, Mao R, Carey JC. Variable expressivity and incomplete penetrance in a large family with non-classical Diamond-Blackfan anemia associated with ribosomal protein L11 splicing variant. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2622-2627.
49. Aase JM, Smith DW. Congenital anaemia and triphalangeal thumbs: a new syndrome. *J Pediatr* 1969; 74: 471–4.
50. McFarren A, Jayabose S, Fevzi Ozkaynak M, Tugal O, Sandoval C. Cleft palate, bilateral external auditory canal atresia, and other midline defects associated with Diamond-Blackfan anemia: case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 May;29(5):338-40.
51. Tavil B, Cetin M, Kuşkonmaz B, Gümrük F. et al: Diamond-Blackfan anemia associated with beta-thalassemia trait. *Am J Hematol.* 2006 Mar;81(3):214-5.
52. Glader BE, Backer KL, Da Costa L, et al.. Elevated red cell adenosine deaminase activity: a marker of disordered erythropoiesis in Diamond-Blackfan anaemia and other haematologic diseases. *European Journal of Medical Genetics Br. J. Haematol.* 1988;68:165–168.
53. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, et al: Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:558–564.
54. Fargo JH, Kratz CP, Giri N, Savage SA, Wong C, Backer K, Alter BP, Glader B. Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2013;160(4):547-54.

55. Sanchez-Corona J, Garcia-Cruz D, Medina C, Cantu JM, Ramos-Zepeda R, Rivas F. Increased adenosine deaminase activity in a patient with cartilage-hair hypoplasia. *Annales De Genetique*. 1990;33:99–102
56. di Marco P, Tinnirello D, Tambone-Reyes M, Tedesco L, Luna S, Citarella P. Biologic relevance of elevated red cell adenosine deaminase activity in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Tumori*. 1992;78:370–373.
57. Cowan MJ, Brady RO, Widder KJ. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83:1089–1091.
58. Glader BE: Diagnosis and management of red cell aplasia in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:431–447.
59. A Victor Hoffbrand, Daniel Catovsky, Edward GD Tuddenham, Anthony R Green, editors. *Postgraduate Haematology*, 7th edition. 2011. pp186-205
60. Sara E. Sjögren, Kavitha Siva, Shamit Soneji, Ameer J. George, Marcus Winkler, Pekka Jaako, Marcin Wlodarski, Stefan Karlsson, Ross D. Hannan, Johan Flygare, et al: Glucocorticoids improve erythroid progenitor maintenance and dampen *Trp53* response in a mouse model of Diamond–Blackfan anaemia. *Br J Haematol*. 2015; 171: 517–529.
61. Hsiang-Ying Lee, Xiaofei Gao, M. Inmaculada Barrasa, Hu Li, Russell R. Elmes, Luanne L. Peters, Harvey F. Lodish Nature, et al: Author manuscript; PPAR α and glucocorticoid receptor synergize to promote erythroid progenitor self-renewal. Available in PMC 2015 Dec 25. Published in final edited form as: *Nature*. 2015; 522: 474–477.
62. Gensler LS. Glucocorticoids Complications to Anticipate and Prevent. *Neurohospitalist*. 2013; 3: 92–97.
63. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, et al. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol* 2009;84:729–732.
64. Bonanomi S, Harrington Y, Fuente Jdl: Iron load can be severe and presents early in DBA patients even when receiving adequate chelation treatment. Atlanta, 2012, Annual Meeting of the American Society of Hematology. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 1268.
65. Evans K, Goldin R, Fuente Jdl: Diamond Blackfan anaemia patients have a higher rate of hepatic iron accumulation than thalassaemia major patients leading to fibrosis. Atlanta, 2012, Annual Meeting of the American Society of Hematology. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 997.
66. Brittenham GM: Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;364:146–156.

67. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD: How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120:3657–3669.
68. Stumpf JL: Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:606–616.
69. Henter JI, Karlen J: Fatal agranulocytosis after deferiprone therapy in a child with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2007;109:5157–5159.
70. Aghalar J, Atsidaftos E, Lipton J, et al: Improved outcomes in Diamond Blackfan anemia treated via stem cell transplantation since the year 2000. Orlando, Florida, 2009, Annual Meeting of the American Society of Hematology. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts).
71. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant* 2007;11:601–607.
72. Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, et al: Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica* 2011;96:134–141.
73. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, Ripaldi M, Ramenghi U, Locatelli F, Prete A. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*. 2014;165:673-81.
74. Nawel G, Fethi M, Kouki R, et al: Successful treatment of Diamond Blackfan anemia with metoclopramide. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:728.
75. Leblanc TM, Da Costa L, Marie I, et al: Metoclopramide treatment in DBA patients: no complete response in a French prospective study. *Blood* 2007;109:2266–2267.
76. Pospisilova D, Cmejlova J, Hak J, et al: Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine. *Haematologica* 2007;92:e66–e67.
77. Boulwood J, Yip BH, Vuppusetty C, et al: Activation of the mTOR pathway by the amino acid (L)-leucine in the 5q⁻ syndrome and other ribosomopathies. *Adv Biol Regul* 2013;53:8–17.
78. Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al: L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood* 2012;120:2214–2224.
79. Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, et al: High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica* 2006;91:530–533.
80. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al: Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012;119:3815–3819.

81. Giri N., Alter BP., Penrose K., Falk RT., Pan Y., Savage SA., Williams M., Kemp TJ., Pinto LA., et al: Immun status of patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Am J Hematol.* 2015 Aug ;90(8):702.

8. EKLER

EK-1

HACETTEPE UNİVERSİTESİ FANCONİ ANEMİSİ VE KONJENİTAL KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ TANİ TEDAVİ VE ARASTIRMA MERKEZİ DIAMOND BLACKFAN ANEMİSİ TAKİP FORMU

HASTANIN ADI-SOYADI : CİNSİYETİ : ERKEK
KIZ
DOĞUM TARİHİ : DOSYA NUMARASI :
TELEFON:
ADRES:

ÖRNEK ALINMA TARİHİ :
ÖRNEĞİ GÖNDEREN HASTANE / DOKTOR/ DOKTOR TELEFONU
/ELEKTRONİK POSTA :

ANNE-BABA ARASINDA AKRABALIK: VAR YOK AYNI BÖLGEDEN
OLMA (founder etki)varsa açıklayınız.....
ÖLEN KARDEŞ HİKAYESİ: VAR YOK
AİLEDE DİAMOND-BLACKFAN ANEMİ ÖYKÜSÜ: VAR YOK (varsa
belirtiniz.....)
ETNİSİTE: TÜRK KÜRT ARAP DİĞER GÖÇMEN (yer ve tarih
belirtiniz).....
DOĞUM AĞIRLIĞI/BOYU/BAŞ ÇEVRESİ :.....
PREMATÜRİTE IUGR SGA NSVY C/S
YENİDOĞAN SARILIĞI FOTOTERAPİ EXCHANGE TRANSFÜZYON
HDNF
KAN GRUBU (hasta/anne):.....Rh/ABO/SUBGRUP
UYGUNSUZLUĞU
GEÇİRİLMİŞ AMELİYAT ÖYKÜSÜ: VAR YOK varsa
belirtiniz.....
AŞILAMA DURUMU: (aşı kartınızı gösteriniz)

HEMATOLOJİK DEĞERLENDİRME

ANEMİ ÖYKÜSÜ: VAR YOK
ANEMİNİN İLK TESPİT EDİLDİĞİ YAŞ :.....

YENİDOĞAN DÖNEMİ <6 AY 6 AY-1YAŞ >1 YAŞ DİĞER (yaş belirtiniz.....)

ANEMİ TANISI SIRASINDA TAM KAN SAYIMI BULGULARI :

HB gr/dl.....MCV fL.....RDW%.....RETİKÜLOSİT%.....

BEYAZ KÜRE SAYISI 10⁹/L..... NÖTROFİL SAYISI 10⁹/L.....TROMBOSİT SAYISI 10⁹/L.....

HEMOGLOBİN F DÜZEYİ% (HPLC).....

(tetkik öncesi 3 ay içinde eritrosit tx yapılmışsa, belirtiniz: VAR YOK)

eADA (SERUM /ERİTROSİT /RETİKÜLOSİT).....

(tetkik öncesi 3 ay içinde eritrosit tx yapılmışsa, belirtiniz: VAR YOK)

i RBC antijen VAR YOK)

DAT :

AŞILAMA İÇİN TİTRELER (MMR, hepatit

A,B,C,Varicella):.....

KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON /BİOPSİ DEĞERLENDİRİLMESİ

(TARİH, METOD (KONVANSİYONEL/FİSH/RT-PCR) VE DEĞERLENDİREN MERKEZİ BELİRTİNİZ):

.....
.....

TANIYA YÖNELİK ÇALIŞILAN MOLEKÜLER TETKİKLER (DBA yönelik mutasyon analizi, DEB yada MMC testi, mitokondrial DNA delesyon testi, telomeraz çalışması vb...)

Varsa

belirtiniz.....

.....

FİZİK MUAYENE BULGULARI

BOY:..... cm(.....p) VÜCUT AĞIRLIĞI.....kg (.....p) BAŞ

ÇEVRESİ:.....cm (.....p) BMI%.....(.....p)

DERİ-MUKOZA

Hyperpigmentasyon hypopigmentasyon saç anomalisi

Cafe-au-lait lekeleri (sayı ve büyüklük belirtiniz) Tırnak distrofileri
lökoplaki

BAŞ-BOYUN

Mikrosefali Yarık dudak/damak Mikrognati

Mikrotia Düşük kulak Epikantus Pitoz Yüksek damak Kısa boyun Yele boyun

Sprengel deformitesi Klippel-Feil deformitesi DİĞER (varsa belirtiniz.....)

GÖZ

Konjenital katarakt Konjenital glokom Strabismus DİĞER (varsa belirtiniz.....)

BATIN/GASTROİNTESTİNAL/KAS-İSKELET SİSTEMİ

İshal (varsa nitelik,sıklık ve süre belirtiniz)

Hepatomegali Splenomegali Aspleni/polispleni

Kısa boyun baş parmak (hipoplastik duplex yada bifid trifalangeal)

Sindaktili tenar eminens düzleşmesi DİĞER (varsa belirtiniz.....)

KARDİAVASKÜLER SİSTEM

VSD ASD aort koartasyonu patent foramen ovale

falot tetralojisi kompleks kardiyak anomaliler DİĞER (varsa belirtiniz.....)

ÜROGENİTAL SİSTEM

Böbrek yokluğu Atnalı böbrek Hipospadias

Duplike toplayıcı sistem DİĞER (varsa belirtiniz.....)

DİĞER SİSTEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EKOKARDİYOĞRAFİ (tarih, sonuç ve ejeksiyon fraksiyon belirtiniz)

ABDOMİNO-RENAL-PELVİK USG:

KEMİK MİNERAL DENSİTESİ (tarih ve Z skoru belirtiniz).....

25-OH VİTAMİN DÜZEYİ..... İDRAR KALSİYUM/KRATİNİNE ORANI.....

HbA1c%.....

LENFOSİT SUBSET:

(BAKILDIGI TARİH):

IG A:

IGG:

IGM:

(BAKILDIGI TARİH):

ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ VAR YOK

Hipoiroidizm VAR YOK

TEDAVİ

TRANSFÜZYON VAR YOK

Son transfüzyon sonrası geçen süre ve sıklık

.....

Pre-transfüzyon hemoglobin..... ferritin..... ünite/hacim (ml/kg).....

Şelasyon durumu VAR YOK (varsa, ilaç adı ve dozu belirtiniz).....

MRG (T2*/R2* KALP/KC)(tarih ve sonuç belirtiniz) :

LİC (tarih ve sonuç belirtiniz) :

STEROİD VAR YOK

Başlama yaşı, ilaç müztahtar adı ve dozu :

Doz değişikliği: VAR YOK

(tarihleri ve artış-azalış oranlarını belirtiniz):

Yan etki: VAR YOK

hişşutizm akne hipertansiyon hipokalemi hipokalsemi osteopeni avasküler nekroz sekonder hiperglisemi DM miyopati hipotiroidi adrenal yetmezlik pitüiter yetmezlik büyüme geriliği obesite katarakt diabetes insibitus gastritis alt GİS kanaması DİğER (varsa belirtiniz.....)

KULLANDIğI EK İLAÇ VAR YOK

PPI yada H2R İNHİBİTÖRÜ BİFOSFANATLAR D-VİTAMİNİ

TPM-SMZ yada PENTAMİDİN PROFİLAKSİSİ FOLİK ASİT G-CSF DİğER

Şelasyonun / mg/kg/gun olarak dozu :

Varsa belirtiniz (adı,dozu,kullanma süresi)

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU VAR YOK

Varsa belirtiniz

.....

MSD : VAR YOK ALTERNATİF DÖNOR TARAMASI: VAR YOK

ALTERNATİF TEDAVİ VAR YOK

(Androjen yüksek doz kortikosteroid eritropoetin lösin CSA valproik asit)

Metoklopropamid

Varsa belirtiniz (adı,dozu,kullanma

süresi).....

GENETİK BOLUMUNDEN DOÇ. DR.PELİN OZLEM SIMSEK KIPER HASTAYI GORDU MU? :

EVET HAYIR