

Kemik İliği Yetmezlikli Çocuklarda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneyimi

Ondokuz Mayıs University Experience in Children with Bone Marrow Failure

Dr. Fatih SARI,^a
Dr. Emel ÖZYÜREK,^b
Dr. Feride DURU,^b
Dr. Tunç FIŞGIN,^b
Dr. Canan ALBAYRAK,^b
Dr. Gönül OĞUR,^c
Dr. Davut ALBAYRAK^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bHematoloji BD,
^cTıbbi Genetik AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 10.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 06.04.2011

*Bu çalışma, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği,
7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi
(24-27 Mayıs 2009, Ankara)'nde poster olarak
bildirilmiştir (Türk Çocuk Hematoloji Dergisi
2009;3(2):139).*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Emel ÖZYÜREK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
heozyurek@omu.edu.tr

ÖZET Amaç: Kemik iliği yetmezliği sendromları (KİYS), için çeşitli kayıt ve araştırma merkezleri kurulmuş olup, çoğu uluslararası çalışmakta ve sonuçları periyodik olarak yayınlamaktadırlar. Türkiye'de en sık görülen Fanconi aplastik anemisi ile ilgili çalışmalar sınırlı olup, diğer kemik iliği yetmezlikleri ile ilgili veriler yetersizdir. Çalışmamızda bölümümüzde KİYS tanısıyla izlenen hastalarımızla ilgili deneyimimizi sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde 01.01.1995-30.05.2008 tarihleri arasında KİYS tanısıyla izlenen tüm hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Malign infiltrasyon, kemoterapi ve radyoterapiye sekonder KİYS hastaları ile kayıtlarında eksiklik olup yeterli bilgiye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 41 hastanın, 24 (%58.5)'ü erkek, 17 (%41.5)'si kızdı. Hastaların bölümümüze ilk başvuru yaşı ortalama 5.9 ± 4.8 yıl, takip süreleri ortalama 3.6 ± 3.1 yıldır. Hastaların 15 (%36.6)'inde Fanconi aplastik anemisi, 7 (%17)'sinde non-fanconi konjenital aplastik anemi, 5 (%12.2)'inde diskeratozis konjenita, 5 (%12.2)'inde saf eritrositer aplazi, 5 (%12.2)'inde edinsel aplastik anemi, 3 (%7.3)'ünde osteopetrozis, 1 (%2.4)'inde ağır konjenital nötropeni vardı. **Sonuç:** Sonuç olarak, bölgemizde en sık görülen KİYS, Fanconi anemisi olmakla birlikte diğer KİYS'de azalan sıklıkta görülmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi bu hasta grubunun tanı ve takibinde eksiklikler vardır. Bu sorunların aşılabilmesi için ülkemizde konuyla ilgili ulusal çalışmalar ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fanconi anemisi; anemi, aplastik; anemi, diamond-blackfan; diskeratozis konjenita; osteopetroz; kırmızı hücre aplazisi, saf; çocuk

ABSTRACT Objective: There are different registry and research centers for every bone marrow failure syndromes (BMFS), and most of these centers work internationally and give their results periodically. In Turkey, studies about BMFS are limited to Fanconi aplastic anemia, and the data about other BMFS are limited. In this study, we aimed to document our experience about the children with BMFS. **Material and Methods:** We retrospectively evaluated the medical records of the children with BMFS followed in our clinic, in between January 1, 1995 and May 30,2008. We discarded the patients with aplastic anemia secondary to malign infiltrative diseases, chemotherapy and radiotherapy together with patients who did not have enough data in their medical records. **Results:** Among 41 patients who enrolled to the study, 24 (58.5%) of them was boy, and 17(41.5%) of them was girl. Their age at the time of diagnosis was 5.9 ± 4.8 year, and they were followed up for 3.6 ± 3.1 year. There were 15 (36.6%) Fanconi aplastic anemia, 7 (17%) non-Fanconi aplastic anemia, 5 (12.2%) dyskeratosis congenita, 5 (12.2%) pure red cell aplasia, 5 (12.2%) acquired aplastic anemia, 3 (7.3%) osteopetrozis, and 1 (2.4%) severe congenital neutropenia. **Conclusion:** In conclusion, the most frequent BMFS seen in children in this part of Turkey is Fanconi aplastic anemia, and other BMFS are seen in decreasing frequency. There are some sort of insufficiencies about the diagnosis and follow up of this patient group as seen in our study. To overcome these problems, we need national multicenter studies about this diseases.

Key Words: Fanconi anemia; anemia, aplastic; anemia, diamond-blackfan; dyskeratosis congenita; osteopetroz; red-cell aplasia, pure; child

Kan hücrelerinin yaşam süreleri çok kısa olduğundan, sayılarının sabit tutulabilmesi için devamlı olarak üretilmeleri gerekir. Kemik iliğinde etkin kan hücresi üretiminde yetersizlik gelişince, çevre kanında sitopenilerle giden “kemik iliği yetmezliği sendromları (KİYS)” ortaya çıkar.¹ Bu sendromların %70 kadarının nedeni belli olmayıp, ailede benzer hastalık hikâyesi ya da başka somatik anomaliler mevcut olanlar “konstitüsyonel veya herediter” olarak adlandırılır. Bu grubun insidansı tam olarak bilinmemektedir.²

Kemik iliği yetmezliği hastaları tanı ve özellikle tedavi açısından da zor bir gruba oluşturmaktadır. Bu konuda Avrupa ve Amerika’da her hastalık için ayrı kayıt ve araştırma merkezleri kurulmuş olup, çoğu uluslararası çalışmakta ve sonuçlarını da yayınlamaktadırlar. Ülkemizde akraba evliliği sık olduğundan bu hastalıkların görülme oranınının diğer ülkelerden daha yüksek olduğu kanısı yaygındır. Ancak Türkiye’de bunu net olarak ortaya koyan geniş çaplı bir kemik iliği yetmezliği çalışması yoktur. Türkiye’de en sık görüleni Fanconi aplastik anemisi olup, bu hastalıkla ilgili çalışmalar olmasına karşın, diğer KİYS ile ilgili veriler yetersizdir.³⁻⁷ Özellikle bölgemizde daha önceden bu konuyla ilgili bir çalışma yoktur. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, başta Samsun olmak üzere Ordu, Sinop, Amasya ve Tokat illerine hitap eden Karadeniz Bölgesi’nin en önemli sevk merkezi durumundadır. Bu çalışma aynı zamanda bu bölgenin de verilerini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda, bölümümüzde KİYS tanısıyla izlenen hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile klinik seyri, verilen tedavilere cevap ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 01.01.1995-30.05.2008 tarihleri arasında KİYS tanısıyla izlenen tüm hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Malign infiltrasyon, kemoterapi ve radyoterapiye sekonder KİYS hastaları ile kayıtlarında eksiklik olup yeterli bilgiye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kemik iliği yetmezliği tanısıyla izlenen toplam 46 hastanın 41’i çalışmaya alındı. Bir hastanın ve-

rileri KİYS tanımına uymadığından, diğer 4 hastanın kayıtlarında yeterli veriye ulaşılamadığından çalışmaya alınmadı.

Hastaların kayıtlarından tanı sırasındaki, yaş, cinsiyet, ilk başvuru yakınma ve süresi, şikâyetler başlamadan önceki ay içinde geçirdiği enfeksiyon, ilaç kullanımı ve toksik ajana maruz kalma hikâyesi, soygeçmişi, tanıdaki fizik inceleme bulguları, tam kan sayımı, kan biyokimyası, hemoglobin F (Hb F) değeri, vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri, viral [Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV), hepatit A, B ve C, rubella ve parvovirüs] ve bakteriyel (salmonella, brusella, toksoplazma) serolojileri, kantitatif immünoglobulinler, antinükleer antikor, anti çift sarmallı antikor, kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsi değerlendirmeleri, sitogenetik bulguları, kromozom kırık testi, ekokardiyografi, radyolojik grafiler ile ilgili bilgiler çıkarıldı. Ayrıca hastalara verilen tedaviler ve sonuçları hakkında bilgi edinildi. Kromozom kırık testi için, tüm hastalarda diepoksibütan (DEB) kullanılmıştı.

TANIMLAMALAR

İlk başvurudaki hematolojik bulgularının değerlendirilmesinde, hemoglobinin 11 g/dL altında olması anemi, beyaz kürenin (BK) 4000/mm³ün altında olması lökopeni, mutlak nötrofil sayısı (MNS)’nin 1500/mm³ün altında olması nötropeni ve trombosit sayısının 100.000/mm³ten düşük olması trombositopeni olarak değerlendirilmiştir.³

HEREDİTER APLASTİK ANEMİ

Aplastik anemi, makrositoz, yüksek HbF ve konjenital anomalilerin varlığında herediter aplastik anemi tanısı düşünülür. Bakılan kromozom kırık testi [DEB, mitomisin c (MMC) gibi ajanlarla] pozitifse Fanconi aplastik anemisi (FAA), negatifse non-Fanconi aplastik anemi (NonFAA) tanısı konulur. Aplastik anemisi olan, hiçbir konjenital anomalisi olmayan fakat kromozom kırık testi pozitif olan hastalar da FAA tanısı alır.^{3,8}

Konjenital aplastik anemi tanısı alıp da DEB testi yapılamamış olan hastalar, Auerbach ve ark.nın çalışmasında kullanılan klinik bulguların skorlanmasına göre FAA veya non-FAA sınıfına

dahil edildi.⁷ Toplam skor -2 ile +6 arasında değişmektedir. Toplam skorun +4 ve üzerinde olması FAA lehine, daha düşük skorlar ise non-FAA lehine kabul edilmektedir.⁸ Çalışmamızda FAA hastalarının ilk başvurusundaki KİYS bulguları, ilk başvurudaki hemoglobin (Hb), MNS ve trombosit sayısına göre daha önce bildirildiği gibi hafif, orta derecede ve ağır kemik iliği yetmezliği olarak sınıflandırılmaktadır.⁹

Edinsel aplastik anemi, diskeratozis konjenita, saf eritrositer aplazi, ağır konjenital nötropeni, osteopetrozis tanıları daha önce belirlenen ölçülere göre yapıldı.¹⁰⁻¹⁴

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aplastik anemilerde tedavi yanıtına karar vermek için en az 6 ay takip gerektiğinden, 6 aydan kısa süre izlenen hastalar bu değerlendirmeye alınmadı. Daha uzun süre izlenip takipten çıkan hastalar için ise, son görüldüğü tarihteki durumuna göre sonuç belirtildi.^{9,15} Buna göre toplam 41 hastanın beşinin klinik izlem ve sonucu hakkında yorum yapılamadı.

Hastalarda tedavi sonrası tam ve parsiyel remisyon kriterleri de şu şekilde belirlendi:

Aplastik Anemi İçin (Edinsel veya Herediter)

Tam remisyon, 11 g/dL üzeri Hb, 1500/mm³ üzeri MNS ve 100.000/mm³ üzeri trombosit sayısı olması; parsiyel remisyon, 8-11 g/dL arası Hb, 500-1500/mm³ arası MNS ve 20.000-100.000/mm³ arası trombosit sayısı olması; hastanın transfüzyon ihtiyacının olması ise remisyonda olmadığına göstergesi olarak alındı.^{10,15,16}

Saf Eritrositer Aplazi İçin

Yaşa göre Hb değerinin normal olması tam remisyon, Hb değeri düşük olsa da transfüzyon bağımlılığının olmaması parsiyel remisyon olarak alındı.¹³

Ağır Konjenital Nötropeni İçin

Mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³ üzerinde olması tam remisyon, 500-1000/mm³ arası olması parsiyel remisyon olarak kabul edildi.¹⁷

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındı (Karar no: 2008/159).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uyan sayısal veriler “ortalama ± standart sapma (SS)” olarak, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ise “ortanca (en düşük değer-en yüksek değer)” şeklinde belirtildi. Frekans analizlerinde sayısal veriler yanında yüzde değerler de verildi. Fanconi aplastik anemisi ile non-FAA’li hastaların bazı verileri arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif analizlerde kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı. Tüm istatistik değerlendirmeler için SPSS (“Statistic Package for Social Science”, versiyon 15.0, Chicago, ABD) hazır programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 41 hastanın, 24 (%58.5)’ü erkek, 17 (%41.5)’si kızdı. Erkek/kız oranı 1.41’di. Hastaların 37 (%90.2)’si hastanemizde, 4 (%9.8)’ü bir dış merkezde tanı almıştı. Hastaların KİYS tanılarına göre dağılımı Tablo 1’de verilmektedir.

Hastaların bölümümüze ilk başvuru yaşı ortalama 5.9 ± 4.8 yıl olup, 1 ay ile 17.6 yıl arasında değişmekteydi. Takip süreleri ortalama 3.6 ± 3.1 yıldır. Bu süre 3 gün ile 13.3 yıl arasında değişiyordu. Fakültemizde tanı alan 37 hastanın tanı yaşı ortalama 5.25 yıldır (1 ay-17.6 yıl).

HEREDİTER APLASTİK ANEMİLİ HASTALARIN (FAA VE NONFAA) BULGULARI

Fanconi aplastik anemisi tanılı 15 hastanın 9 (%60)’u kız, 6 (%40)’sı erkekti. Üç aileden ikişer

TABLO 1: Kemik iliği yetmezliği hastalarının tanılarına göre dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı	%
Fanconi aplastik anemisi	15	36.6
Non-Fanconi konjenital aplastik anemi	7	17.1
Diskleratozis konjenita	5	12.2
Saf eritrositer aplazi	5	12.2
Edinsel aplastik anemi	5	12.2
Osteopetrozis	3	7.3
Ağır konjenital nötropeni	1	2.4
Toplam	41	100.0

TABLO 2: Fanconi ve non-FAA'lı hastaların ilk başvurudaki bazı bulguları.

	FAA (n= 15)	Non-FAA (n= 7)	p
Erkek/kız oranı	0.66	1.33	0.77
İlk başvuru yaşı (yıl)	7.5 (2-14)	3.7 (1.5-13)	0.25
Takip süresi (yıl)	2.7 (0.008-6.7)	2.9 (1.3-7)	0.30
İlk başvuru yakınmalarının süresi (gün)	180 (3-730)	90 (4 -550)	0.96
İlk başvuru şikâyetleri [n (%)]*			-
Halsizlik	6 (40)	2 (28)	
Gelişme geriliği	3 (20)	2 (28)	
Kanama	2 (13)	1 (14)	
Ateş	2 (13)	1 (14)	
Kemik ağrısı	1 (0.07)	-	
Yok	1 (0.07)	1 (14)	
Anne-baba arasında akrabalık (%)*	73	0 **	-
Ailede benzer hastalık öyküsü (%)	66	17**	0.11#

* İstatistik değerlendirme yapılamadı.

** Bir hasta evlat edinildiği için bilgi alınamadı.

Bilgi alınamayan bir hasta çıkarılarak yapılan istatistik analiz.

kardeş vardı. İlk başvuru yakınmalarının süresi ortalama 6 ay olup, 3 gün ile 2 yıl arasında değişmekteydi. Non-Fanconi aplastik anemili hastaların 4 (%57)'ü erkek, 3 (%43)'ü kızdı. İlk başvuru yakınmalarının süresi ortalama 90 (4-550) gündü. Fanconi aplastik anemili ve nonFAA'lı hastaların ilk başvurudaki bazı bulguları Tablo 2'de özetlenmektedir. Cinsiyet, ilk başvuru yaşı, ilk başvuru yakınmalarının süresi, hasta takip süresi ve ailede benzer hastalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Fanconi ve non-FAA'lı hastaların ilk başvurudaki fizik ve radyolojik inceleme bulguları Tablo 3'te verilmektedir. Non-Fanconi aplastik anemi grubundaki bir hastada mevcut olan splenomegalinin etiyojisi aydınlatılamamıştır. Fanconi aplastik anemi grubunda 1 (%7) hastanın hiçbir patolojik bulgusu olmayıp anne-baba akrabalığı ve ailede benzer hastalık öyküsü de yoktu. Makrositer anemi ve trombositopeni nedeniyle başvurmuş, DEB testi pozitifliği sonucu tanı konulmuştu.

Fanconi ve non-FAA'lı hastalarının ilk başvurudaki hematolojik parametreleri, DEB testi sonuçları Tablo 4'te görülmektedir. İki grubun ilk başvurusundaki kan sayımı ve Hb F değerleri kar-

şılaştırıldığında, Hb, trombosit ve HbF düzeyleri non-FAA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (sırasıyla p değerleri: 0.047; 0.020; 0.035). Beyaz küre sayısı, MNS ve ortalama korpüsküler hacim (OKH) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İlk başvuru sırasında hematolojik bulgularına göre, FAA'lı hastalarımızın 1 (%7)'i hafif, 10 (%70)'u orta derece ve 4 (%23)'ü ağır derece KİYS bulgularına sahipti. Hastaların tamamının kemik iliği aspirasyonu hiposellüler özellikteydi. İki gruptaki toplam 22 hastanın hepsinde tanı sırasında kan biyokimyası normaldi. Non-FAA'lı hastaların birinde tanı öncesi serum vitamin B12 düzeyi <150 pg/ml (N: 198-860) ancak serum homosistein düzeyi 10.5 µmol/L (N: 5-14) olarak ölçülmüştü. Vitamin B12 tedavisine de yanıt vermemişti. FAA'lı hastaların 7 (%46)'sine, non-FAA'lı hastalarının 3 (%43)'üne periferik kan kromozom analizi yapılabilmişti ve hepsi normaldi.

DEB testi yapılamayan toplam 12 hasta klinik skorlama sistemine göre FAA ve non-FAA grubuna ayrıldı. Bu hasta grubumuzun ve DEB testi ile tanısı kesinleşmiş olan hastalarımızın klinik skorlamaları Tablo 5'te özetlenmektedir. Buna göre, DEB testi pozitif hastalar içinde FAA'lı 6 hastanın yarı-

TABLO 3: Fanconi ve non-FAA'lı hastaların ilk başvurudaki fizik ve radyolojik inceleme bulguları.*

Bulgular	FAA (n= 15)	non-FAA (n= 7)	P**
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı	11 (73)	5 (71)	0.95
Doğum lekesi (cafe au lait)	12 (80)	-	-
Hiperpigmentasyon	2 (13)	2 (28)	-
Hipopigmentasyon	5 (33)	-	-
Başparmak ve radius anomalileri	10 (67)	1 (14)	-
Diğer iskelet sistemi anomalileri	3 (20)	2 (28)	-
Mikrosefali	8 (53)	3 (43)	0.88
Mikroftalmi	13 (87)	1 (14)	-
Üriner sistem anomalileri	7 (47)	3 (43)	0.92
Genital anomaliler	1 (7)	2 (28)	-
Kardiyak anomaliler	1 (7)	1 (14)	-
Mental retardasyon	2 (13)	2 (28)	-
Hiperaktif DTR	2 (13)	-	-
Strabismus	-	2 (28)	-
Nistagmus	-	1 (14)	-
Splenomegali	-	1 (14)	-
Hiçbir bulgusu olmayan hasta	1(7)	-	-

* Bir hasta birden fazla bulgu taşıyabilir.

** Hasta sayısı yeterli olmayan verilerde istatistik analiz yapılamamıştır.

DTR: Derin tendon refleksi.

TABLO 4: Fanconi ve non-FAA'lı hastaların ilk başvurudaki hematolojik parametreleri, DEB testi sonuçları.

	FAA (n= 15)	Non-FAA (n= 7)	p
Hb (g/dL)	6.9 ± 2.8	5.4 ± 3.1	0.047
OKH (fL)	100 ± 5.5	101 ± 12.6	0.716
BK (/mm ³)	3.500 (380-9.350)	3.500 (1.500-7.300)	0.508
MNS (/mm ³)	1.550 (160-6.400)	1000 (500-4.500)	0.940
Trombosit (/mm ³)	37.500 (18.000-113.000)	17.000 (4.900-40.000)	0.020
HbF (%)	17 (1.6-35.5)	6.6 (1.6-29.5)	0.035
DEB testi [n (%)]*			-
Pozitif	6 (40)	-	
Negatif	-	4 (57)	
Test yapılmayan	9 (60)	3 (43)	

* İstatistik analiz yapılamadı.

BK: Beyaz küre sayısı, MNS: Mutlak nötrofil sayısı, Trombosit: Trombosit sayısı, HbF: Fetal hemoglobin, DEB: Diepoksibütan.

sı +4'ün altında klinik skora sahipken, non-FAA'lı 4 hastanın birinin skoru da +4 idi. Bu gruplardaki hasta sayımızın azlığından dolayı istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamasına rağmen, düşük klinik skoru olup DEB pozitifliği ile FAA tanısı alan hastalarımızın, yüksek klinik skora rağmen non-FAA tanısı alan hastamızın da olduğunu görmekteyiz (Tablo 5).

On beş FAA'lı hastanın 1 (%7)'ine hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanmış, diğer 14 (%93)'ü ise ilaç tedavisi almıştı. İlaç tedavisi oksimetolon ya da oksimetolon + prednizolon şeklindeydi. Ortanca 32.5 (0.1–80.5) ay izlem süresi sonunda, 1 (%7) hasta remisyonda, 4 (%27) hasta parsiyel remisyonda, 2 (%13) hasta halen transfüzyon bağımlıydı. Remisyonda olan bir has-

TABLO 5: DEB testi olmayan FAA ve non-FAA'lı hastaların klinik skorlaması.

Skor	DEB testi olmayan (n= 12)		DEB testi pozitif (n= 10)	
	FAA (n= 9)	Non-FAA (n= 3)	FAA (n= 6)	Non-FAA (n= 4)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 2	-	-	-	-
- 1	-	-	-	-
0	-	1 (33)	-	-
+1	-	-	1 (17)	1 (25)
+2	-	-	1 (17)	2 (50)
+3	-	2 (67)	1 (17)	-
+4	3 (33)	-	-	1 (25)
+5	6 (67)	-	1 (17)	-
+6	-	-	2 (32)	-

DEB: Diepoksibütan, FAA: Fanconi aplastik anemisi, non-FAA: Non-Fanconi aplastik anemisi.

ta HKHT uygulanan hastaydı. Bu hasta da HKHT uygulanana dek 4.2 yıl boyunca ilaç tedavisi aldı. Üç (%20) hasta altı aydan kısa süre izlenerek takipten çıktı. Daha uzun süre izlenip takipten çıkan 2 (%13) hasta da, takipten çıktıklarında tranfüzyon bağımlıydılar. Ancak bunlardan birine daha sonra başka merkezde HKHT yapıldığı ve halen hayatta olduğu öğrenildi. On beş FAA'lı hastanın 3 (%20)'ü kaybedildi. Ölüm nedenleri birinde intrakraniyal kanama ve ikisinde ise akut myelositer lösemi (AML) idi (Tablo 6).

Non-Fanconi aplastik anemi grubundaki yedi hastanın 6 (%86)'sı ilaç tedavisi alırken, 1 (%14) hasta önerilmesine rağmen ilaç tedavisini kullanmadığından (sosyal nedenlerden dolayı) sadece hastanemize başvurduğu dönemlerde kan ürünü desteği almaktaydı. Ortanca 2.9 (1.3-7) yıl izlem süresi sonucu, 1 (%14)'i remisyonunda, 2 (%28)'si parsiyel remisyondayken 2 (%28)'si de transfüzyon bağımlıydı. Altı aydan uzun süre izlenip takipten çıkan 2 (%28) hastanın, biri parsiyel remisyonunda, biri ise transfüzyon bağımlıydı (Tablo 6).

DiĞER KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ SENDROMLARI

Diskeratozis konjenita (DK) tanılı beş hasta 3 üç ailedendi. Hastaların izlem süresi ortalama 65 ± 33.6 aydı. Ailelerin üçünde de anne-baba arasında akrabalık vardı. Ancak ailede benzer hastalık öyküsü sadece iki ailede vardı. Hastalarımızın sadece biri mukokütanöz triadın tüm bulgularını içermektey-

TABLO 6: Fanconi ve non-FAA'lı hastaların tedavi ve klinik izlem sonuçları.

n (%)	FAA (n= 15)	non-FAA (n= 7)
Tedavi		
HKHT	2 (13)	-
İlaç tedavisi*	13 (87)	6 (86)
Sadece kan ürünü desteği	-	1 (14)
Sonuç		
Remisyonunda	1 (7)	1 (14)
Parsiyel remisyonunda	4 (27)	3 (43)
Transfüzyon bağımlı	4 (27)	3 (43)
Yetersiz izlem	3 (20)	-
Eksitus	3 (20)	-

HKHT: Hematopoetik kök hücre nakli.

*İlaç tedavisi oksimetolon ya da oksimetolon + prednizolon kombinasyonudur.

di. Hastaların kemik iliği aspirasyon değerlendirmelerinde selülarite üç hastada normal, iki hastada azalmıştı. Hastaların üçünde periferik kan kromozom analizi normaldi (Hasta no 2, 3 ve 5). Bir aileden iki kardeşin, X'e bağlı geçtiği bilinen diskerin gen mutasyonları da negatifti (Hasta no 1 ve 2). Hastalarımızın bazı bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Saf eritrositer aplazisi olan beş hastanın ailelerinin ikisinde anne baba arasında akrabalık (Hasta no 8 ve 10) vardı. Hiçbirinin son bir ayda ilaç kullanımını, enfeksiyonu ya da toksik ajana maruz kalma öyküsü yoktu. Kemik iliği aspirasyonu tüm hastalarda eritrositer seri öncüllerinin belirgin azlığı dı-

Hasta no	Hastalık	Başvuru yaşı (ay)/Cinsiyet	Fizik ve radyolojik anomaliler	Hb (g/dL)	OKH(fL)	BK (mm ³)	MNS (mm ³)	Trom (mm ³)	HbF (%)	DEB Testi	Tedavi	Sonuç
1 ¹	DK	168/K	Boy kısalığı; ciltte pigmentasyon, kuruluk, keratoz; ağzıda lökoplaki; dışıerde bulguları; tırnaklarda distrofi; TBT'de akciğerde kronik değişiklikler; hepatosplenomegali.	10.4	70	2000	840	87000	1.9	TY	Oksimetolon → Oksimetolon + G-CSF	PR
2 ¹	DK	105/E	Ciltte pigmentasyon, kuruluk, keratoz; tırnaklarda distrofi; TBT'de akciğerde kronik değişiklikler.	9.5	69	5200	3600	536000	0.3	TY	Tedavisiz izlem	R
3 ²	DK	86/E	Boy kısalığı; ciltte pigmentasyon, keratoz; tırnaklarda distrofi; TBT'de akciğerde bronşektazi.	11.7	68	2800	1000	171000	0.9	Negatif	Danazol → Tedavisiz izlem	PR
4 ²	DK	4/E	Ciltte pigmentasyon, keratoz; tırnaklarda distrofi.	10.5	85	4600	570	137000	2.3	TY	Tedavisiz izlem	PR
5	DK	112/K	Boy kısalığı; mikrotftalmi, nistagmus, strabismus; dış bulguları, kalıcı dişlerin çıkmaması; tırnaklarda distrofi; TBT'de akciğerde değişiklikler; ASD, VSD, mental retardasyon; ataksi; MPGN.	10.4	92	2200	900	100000	18.9	Negatif	Oksimetolon	PR
6	DBA	1/K	-	3.9	115	11000	3000	723000	-	TY	Steroid	R
7	SEA ³	2/E	hipospadias	3.4	92	10900	4500	322000	0.8	negatif	IVIG, Steroid	TB
8	SEA ⁴	37/E	-	2	74	4400	2700	270000	9	negatif	Steroid, IVIG, danazol	R
9	DBA	7/K	Yarık dudak ve damak; bilateral başparmak hipoplazisi	3.5	95	5600	3000	370000	8.3	TY	Steroid → HKHT	R ⁵
10	DBA	4.5/E	-	4.5	76	6400	2300	612000	0.6	TY	Steroid	PR
11	EAA	189/E	-	13.3	85	2400	1500	3300	2.5	negatif	ATG + steroid + danazol + G-CSF + CSA	R
12	EAA	134/E	-	7	88	2700	1700	66000	6.2	TY	Destek tedavisi	TÇ
13	EAA	48/E	-	8.5	88	2700	850	2000	0.9	TY	Steroid + G-CSF	R
14	EAA	72/E	-	4.4	89	1000	500	15000	5.2	TY	ATG + CSA + G-CSF	R
15	EAA	211/E	-	4.5	104	1700	400	14000	2.3	TY	ATG + CSA + G-CSF	PR
16	OP	1.7/K	Büyüme geriliği, görme ve işitme kaybı, hepatosplenomegali, mental retardasyon, osteoskleroz.	10.3	91	27900	9700	230000	12	TY	Destek tedavisi	TÇ
17	OP	2/E	Büyüme geriliği, görme ve işitme kaybı, hepatosplenomegali, osteoskleroz	6.3	90	4150	790	120000	6	TY	Destek tedavisi, steroid	TÇ
18	OP	4/E	Büyüme geriliği, görme ve işitme kaybı, ASD, hepatosplenomegali, mental retardasyon, osteoskleroz, raşitizm.	7.6	78	17300	6500	78000	13.5	TY	Destek tedavisi	TÇ
19	AKN	28/ E	Tekrarlayan otit, ağır nötropeni	11	70	5200	200	254000	-	TY	G-CSF	TÇ

¹Kardeş hastalar. ²Kardeş hastalar. ³DBA ya da konjenital parvovirüs enfeksiyonu olabileceği düşünülmektedir. ⁴Etiyolojisi net değildir. ⁵HKHT öncesi gelişen kronik hepatit B enfeksiyonu mevcut. E: erkek, K: kız, DK: Diskeratozis konjenita, DBA: Diskeratozis konjenita, SEA: Saf eritrositler aplazisi, EAA: Edinsel aplastik anemi, OP: Osteopetrozis, AKN: Ağır konjenital nötropeni, TBT: Toraks bilgisayarlı tomografisi, ASD: Atrial septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit, Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre sayısı, OKH: Ortalama korpusküler hacim, MNS: Mıllak nötrofil sayısı, Trom: Trombosit sayısı, HbF: Fetale hemoglobin, DEB: depreksibütan, TY: Test yapılmadı, G-CSF: Granülosit koloni oluşturan faktör, ATG: Anti timosit globülin, CSA: Siklosporin, R: Remisyonunda, PR: Parsiyel remisyonunda

şında normaldi. Serum adenozin deaminaz düzeyi (ADA) bakılan iki hastadan (Hasta no 6 ve 7) birinde (Hasta no 6) yüksekti. Aynı zamanda bu hastadan bakılan serum eritropoetin düzeyi de yüksekti (Hasta no 6). Bir hastada (Hasta no 7) ise kemik iliğinden bakılan parvovirüs-B19 PCR testi pozitif. Ancak bu hastanın parvovirüs B19 eradikasyonu için verilen yüksek doz intravenöz immüno globulin tedavisine hematolojik yanıt vermediği görüldü. Kemik iliğinde parvovirüs B19 PCR testi tekrarlanamadı. Bu hastada bakılan serum ADA testi sonucunun normal gelmesine karşın, DBA ya da konjenital parvovirüs enfeksiyonu olabileceği düşünüldü. Tüm bu tetkikler sonunda üç hasta DBA, bir hasta parvovirüs B19'a bağlı saf eritrositer aplazi ya da DBA tanısı aldı. Bir hastanın (Hasta no 8) başvuru yaşının yüksek olması, laboratuvar tetkiklerinin yetersizliği ve anemisinin geçici olmaması nedeniyle etiyojisi kesinleştirilemedi. İki hastaya (Hasta no 7 ve 9) HKHT yapıldı.

Edinsel aplastik anemili beş hastanın (Tablo 7) izlem süreleri ortanca 6 (1-150) aydı. Hiçbir ailede anne baba arasında akrabalık ve ailede benzer hastalık yoktu (Tablo 7). Hiçbirinde başvurmadan önceki 1 ay içinde ilaç kullanma ya da enfeksiyon öyküsü yoktu. Bir hasta (Hasta no 15) endüstri meslek lisesi mobilyacılık bölümünde okuduğu için toksik ajana maruz kalmış olabileceği düşünüldü. Kemik iliğinden kromozom analizi bakılan iki hastanın test sonuçları (Hasta no 14 ve 15) normaldi. Tanı sırasında iki hastanın (Hasta no 11 ve 14) AST ve ALT değerleri belirgin yüksek olup (sırasıyla AST: 1135 IU/L, 650 IU/L; ALT: 1854 IU/L, 1300 IU/L) viral serolojileri negatifti. Bu hastalarda seronegatif hepatit olduğu kanısına varıldı.

Osteopetrozisi (Tablo 7) olan üç hastanın ikisinde (Hasta no 17 ve 18) anne baba arasında akrabalık vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü, birinde (Hasta no 17) mevcuttu. İlk geliş yakınması olmayan iki hasta, rutin kontrollerinde anemi ve hepatosplenomegali saptandığı için hastanemize sevk edilmişti. Üçünün de periferik yayma incelemesinde kemik iliğindeki öncü hücrelerin görüldüğü lökoeritroblastik tablo mevcuttu. Hastalardan hiçbirine tek küratif seçenek olan HKHT yapılamadı. Bu yüzden her üç hastada da sadece gerektiğinde

kan ürünü transfüzyonu ve varsa enfeksiyon tedavisi almaktadır.

Ağır konjenital nötropenili bir hastamız vardı (Tablo 7). Hastamızın başvurusunun öncesinde biri akciğer enfeksiyonu, ikisi otit nedeniyle olmak üzere 3 kez hastanede yatırılmıştı. İki aylıktan beri sık otit nedeniyle dış merkezde takipli olan hastaya 1.5 ve 2 yaşlarında tüp takılmış, sonra allerji nedeniyle çıkarılmıştı. Kemik iliği aspirasyonu, miyeloid seride promiyelositten miyelosite geçiş evresinde olgunlaşmada duraklamayı göstermekte ve diğer seri elemanları normal görülmekteydi. Kemik iliği sitogenetik incelemesi normaldi. Aile hastayı kendi isteğiyle başka bir merkeze götürdüğü için sadece 15 gün izlenip takipten çıktı. Bir ay sonra gittiği merkezde de aynı tanı düşünülerek G-CSF başlandığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Kemik iliği yetmezlikleri, çoğu çocukluk yaş grubunda bulgu veren, tanı ve tedavisi zor bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Yapılan pek çok çalışmaya rağmen halen hastaların ~%70'inde neden bilinmemektedir. Konstitüsyonel veya herediter olarak adlandırılan grupta ise, ailede benzer hastalık hikâyesi olması veya hastada herediter tiplerde görülen somatik anomalilerin görülmesiyle tanı düşünülmesine rağmen, Türkiye'de çoğu zaman bu tanıyı destekleyen genetik analizlerin yapılmasında zorluklar yaşanmaktadır.² Türkiye'de bu hasta grubuyla ilgili geniş çalışmalar da mevcut olmadığından, hastaların ülkemizdeki durumuyla ilgili bilgilerimiz de sınırlıdır.

Alter'in yaptığı iki çalışmada bildirilen herediter KİYS'li hastaların tanılarına göre dağılımı şu şekildeydi: %42 FAA, %19 DBA, %10 DK, %11 Schwahmann Diamond sendromu, %6 trombositopeni radius yokluğu sendromu (TAR), %9 ağır konjenital nötropeni, %2 konjenital amegakaryositik trombositopeni ve %1 Pearson sendromu.^{1,12} Çalışmamızda 13.4 yıllık sürede KİYS tanısıyla izlenen 41 hastanın 15 (%36.6)'i FAA, 7 (%17.1)'si non-FAA, 5 (%12.2)'i DK, 5 (%12.2)'i saf eritrositer aplazi, 5 (%12.2)'i edinsel aplastik anemi, 3 (%7.3)'ü osteopetrozis ve 1'i de ağır konjenital nötropeni tanısıyla izlenmektedir. Diğer çalışmalarda da çalış-

mamızda olduğu gibi en sık görülen herediter KİYS FAA'sıydı.^{3,4,7,8} Alter'in çalışmasında ikinci sıklıkta bildirilen DBA'lı hasta sayısı ise, bizim çalışmamızda daha azdı.^{1,12} Bu durumun, çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Türkiye'den yapılan çalışmalardaki nonFAA olarak nitelendirilen gruba karşın, uluslararası İFAR'ın çalışmalarında ve İsrail'de yapılan çalışmada, hastaların giderek artan oranlarda moleküler genetik testler yapılarak sınıflandırıldığı dikkati çekmektedir.^{12,18,19} Tamary ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, hastaların %40'ına uygulanan moleküler genetik analizlerle, sınıflandıramayan hastaların sayısının (%1.5) çok düşük rakamlara indirilebildiği görülmektedir.¹⁹ Ancak ülkemizde FAA'lı hastaların genetiğinin bildirildiği bir araştırma dışında, diğer KİYS'lerinin moleküler genetik analizleri yapılamamaktadır.²⁰ Bu nedenle sınıflandıramadığımız ve nonFAA tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızı halen ülkemizden yapılan çalışmalarda görmemiz mümkündür. Bu sorunu çözmek için çok-merkezli ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde daha önceden yapılan çalışmalarda da, çalışmamızda olduğu gibi, ebeveynler arasında akrabalık hikâyesi FAA'lı hastalarda %52-80 arasında; nonFAA'lı hastalarda ise %46 ve %42.3 olarak rapor edilmektedir.³⁻⁶ Çalışmamızdaki diğer herediter KİYS'lerinde ise bu oran %76.9'du. Yine aynı ailede benzer hastalık hikâyesi de çalışmamızda olduğu gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir.³ Herediter KİYS'li hastaların anne-babası arasında akrabalık ve ailede benzer hastalık öyküsü oranlarının ülkemizde oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun Türkiye'de akraba evlilik oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Başvuru sırasında FAA'lı hastalarımızın hepsinde KİYS bulguları olmasına karşın, Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda FAA'lı hastaların tanı sırasında %80-91'inde KİYS bulunmaktadır.^{3,5} Uluslararası Fanconi anemisi kayıtlarına göre ise ilk başvuruda KİYS bulguları FAA'lı hastaların %80'inde mevcuttu.¹⁸ Altay ve ark. ile İFAR çalışmalarında %20 FAA'lı hastanın KİYS bulguları

ortaya çıkmadan tanı aldığı görülmektedir. Bu grup hastalar ya konjenital malformasyonları nedeniyle, ya erken dönemde ortaya çıkan ortalama eritrosit hacmi değerindeki yükseklik nedeniyle ya da prenatal tanı nedeniyle FAA tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Özellikle konjenital malformasyonları saptanan hastaların genetik klinikleri tarafından da değerlendirilmesinin önemi burada ortaya çıkmaktadır.

Fanconi aplastik anemisi ve non-FAA ayrımını yapacak tanısal testler bazı hastalarda yapılamıyorsa, HbF gibi ya da Auerbach ve ark.nın önerdiği gibi klinik skorlamalardan faydalanılabilir.⁸ Bu çalışmada görüldüğü gibi, Altay ve ark.nın çalışmasında da bu klinik skorlama sistemi ile DEB testi sonuçlarının uyuşmadığı hastalar mevcuttu.³ Diğer yayınlarda da tek bir komplemantasyon grubunda dahi klinik skorların farklı olduğu işaret edilmektedir.^{21,22} Ayrıca, çalışmamızda HbF değerleri FAA ve non-FAA'lı hastaları ayırt edebilecek bir bulgu gibi görünmesine karşın, Altay ve ark.nın çalışmasında HbF değerleri iki grup arasında farklı değildi. Bu hastaları gruplandırmak için kullandığımız yöntemlerin hassasiyet ve özgüllüklerinin DEB testinden düşük olduğu açıktır. Bu nedenle çalışmamızda DEB testi yapılamayan hastaların gruplandırması etkilenmiş olabilir. Hastalarımızda FAA tanısında özgüllüğü yüksek olarak bildirilen hücre siklus analizi ve serum alfa-fetoprotein düzeyi ölçümü de yapılmamıştı.^{20,23,24}

FAA'lı hastaların ilk tedavisinin oksimetolon gibi adrojen analogları olduğu bilinmektedir. Bu tedaviye yanıt vermeyen ve transfüzyon bağımlı hale gelen, hematolojik malignite gelişen hastalarda HKHT'ye gidilmektedir.^{9,12} Çalışmamızda olduğu gibi, Türkiye'den yapılan diğer yayınlarda da ilaç tedavisi oranlarının çok yüksek, HKHT sayısının ise düşük olduğu görülmektedir.³ Yurt dışından bildirilen verilerde ise FAA'lı hastalar için HKHT oranı %29'dur.¹⁸ Bunda, HKHT'ye karar verilen hastalarda uygun verici bulunamaması ve özellikle bu tedaviyi yapacak merkez sayısının ülkemizde az olmasının etkili olduğu bildirilmektedir.⁵

Uluslararası bir çalışmada FAA'lı hastalarda mortalite %38 olup, çalışmamızdakinden ve Tür-

kiye'de diğer merkezlerden bildirilenlerden daha yüksekti.^{3,18} Ayrıca, bu çalışmada FAA'lı hastaların %16'sında hematolojik malignite ve %10'unda solid tümörlerin geliştiği bildirilmektedir. Ülkemizde 31 yıllık deneyimin bildirildiği bir çalışmada FA'lı çocuklarda akut miyeloid lösemi gelişme oranının %10 olduğu bildirilmektedir.²⁵ Bu çalışmanın dışında, uluslararası çalışmalarda malignite gelişme sıklıkları ülkemizden bildirilen oranların çok üstündedir.¹⁸ FAA'lı hastalarda malignite yıllar içinde ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ve Türkiye'den bildirilen diğer çalışmalarda takip sürelerinin kısalığının bunda rolü olabilir. Bu nedenle, ülkemizdeki hastaların uzun süreli takiplerinin sonuçları konusundaki bilgilerimiz henüz yetersizdir.

FAA dışındaki KİYS sendromları daha az görülmektedir. Bunu bildirilen hasta sayılarından da anlamak mümkündür. Ülkemizde Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin Kemik İliği Yetmezliği Alt Komitesinin 19 merkezden toplam 181 KİYS hasta-

sını bildirdiği çalışmasında, bunların 68 (%38)'inin FAA, 71 (%39)'inin edinsel KİYS, 20 (%11)'sinin izole nötrojeni, 13 (%7)'ünün DBA, 3 (%1.7)'ünün osteopetrozis, 2'sinin ağır konjenital nötrojeni ve 1 hastanın da DK olduğu belirtilmektedir.⁷ Çalışmamızdaki FAA ve nonFAA'lı hastalarını çıkardığımızda, diğer KİYS tanısı konulan, toplam 19 hasta vardı. Yukarıda da bildirildiği gibi, çok-merkezli çalışmalarda daha yüksek sayıda hastaların incelenmesi mümkün olabilmektedir.²⁶⁻³² Ülkemizde de KİYS'li hastaların bilgilerinin toplanabildiği ulusal bir veri tabanının oluşturulması ile hastalarımız hakkında daha ayrıntılı inceleme yapma olanağına sahip olacağımızı düşünüyoruz.

Sonuç olarak, bölgemizde çocuklarda en sık görülen KİYS, FA olmakla birlikte diğer KİYS'de azalan sıklıkta görülmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizde bu hasta grubunun tanı ve takibinde eksiklikler vardır. Bu sorunların aşılabilmesi için ülkemizde konuyla ilgili ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Alter BP. Bone marrow failure syndromes in children. *Pediatr Clin N Am* 2002;49(5):973-88.
- Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2008;22(3):141-53.
- Altay C, Alikışifoglu M, Kara A, Tunçbilek E, Ozbek N, Schroeder-Kurth TM. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): Hacettepe experience. *Clin Genet* 1997; 51(5):296-302.
- Ilgın H, Akarsu AN, Bökesoy FI. [Cytogenetic and phenotypic findings in Turkish patients with Fanconi's anemia]. *Turk J Med Sci* 1999; 29(2):151-4.
- Yalman N, Anak S, Biner B, Gökşan B, Bilgen H, Can E, et al. [Problems in the follow up and treatment of patients with Fanconi aplastic anemia]. *Turk Arch Ped* 2002;37(3):144-9.
- Balaban I, Yaralı N, Özkasap S, Kara A, Tunç B. [Fanconi aplastic anemia: evaluation of 21 patients]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17(1):15-21.
- Erduran E. [Presentation of bone marrow failure subcommittee of the Turkish Society of Pediatric Hematology]. *Journal of Turkish Pediatric Hematology* 2008;2(1):148.
- Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 1989;73(2):391-6.
- Shimamura A. Treatment of hematologic abnormalities in FA. In: Owen J, Frohnmayer L, Eiler ME, eds. *Fanconi Anemia. Standards for Clinical Care*. 2nd ed. Eugene: Fanconi Anemia Research Fund Inc; 2003. p.17-36.
- Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96(6):2049-54.
- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976;48(1):63-70.
- Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:29-39.
- Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996;87(11):4831-8.
- Shapiro F. Osteopetrosis. *Current clinical considerations. Clin Orthop Relat Res* 1993; (294):34-44.
- Bacigalupo A, Brocchi G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995;85(5):1348-53.
- Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992;79(10):2540-6.
- Zeidler C, Schwinger B, Welte K. Congenital neutropenias. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7(1):72-83.
- Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR): clinical observations, interventions, and therapeutic trials. *Blood* 2003; 101(4):1249-56.

19. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T, et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica* 2010;95(8): 1300-7.
20. Aslan D, Gümrük F, Alikasıfoğlu M, Altay C. Serum α -fetoprotein level in Fanconi's anemia: evaluation of 33 Turkish patients. *Am J Hematol* 2002;71(4):275-8.
21. Verlander PC, Lin JD, Udono MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, et al. Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. *Am J Hum Genet* 1994;54(4):595-601.
22. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993;91(6):1116-20.
23. Schindler D, Kubbies M, Hoehn H, Schinzel A, Rabinovitch PS. Confirmation of Fanconi's anemia and detection of a chromosomal aberration (1Q12-32 triplication) via BrdU/Hoechst flow cytometry. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9(2):172-7.
24. Miglierina R, Le Coniat M, Gendron M, Berger R. Diagnosis of Fanconi's anemia by flow cytometry. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990;32(6): 391-3.
25. Gözdaşoğlu S, Ertem M, Uysal Z, Babacan E, Yüksel M, Bökesoy I, et al. Acute myeloid leukemia in Turkish children with leukemia. One center experience in the period between 1964-1995. *Turk J Hematol* 2009;26(3):118-22.
26. Atkinson JC, Harvey KE, Domingo DL, Trujillo MI, Guadagnini JP, Gollins S, et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Dis* 2008;14(5):419-27.
27. Marrone A, Sokhal P, Walne A, Beswick R, Kirwan M, Killick S, et al. Functional characterization of novel telomerase RNA (TERC) mutations in patients with diverse clinical and pathological presentations. *Haematologica* 2007;92(8):1013-20.
28. Knight S, Vulliamy T, Copplesstone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998;103(4): 990-6.
29. 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(4):645-53.
30. El-Beshlawy A, Ibrahim IY, Rizk S, Eid K. Study of 22 Egyptian patients with Diamond-Blackfan anemia, corticosteroids, and cyclosporin therapy results. *Pediatrics* 2002;110(4): e44.
31. Pongtanakul B, Das PK, Charpentier K, Dror Y. Outcome of children with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):52-7.
32. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggeiro M, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88(4):723-30.