

Fanconi aplastik anemisi olgularında takip ve tedavide karşılaşılan sorunlar

Treatment results of Fanconi aplastic anemia cases

Nevin Yalman(*), Sema Anak(**), Betül Biner(***), Beyhan Göksan(****), Hülya Bilgen(****)
Emine Can(****), Semra Özgenç(****), Ayhan Deviren(*****), Ömer Devecioğlu(**)
Leyla Ağaoğlu(**), Gündüz Gedikoğlu(*****)

Özet

1990-1999 yılları arasında tanı yaşı ortalaması altı olan 33 Fanconi aplastik anemili çocuğun (19 E/14 K) altı buçuk yıllık takip ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Tüm hastalarda tanı, periferik lenfosit kültüründe nitrojen mustard ve/veya diepoksibütan ile endüklenmiş kromozom kırıkları gösterilerek doğrulandı. Olguların %51.5'inde akraba evliliği, %22.2 ailede birden fazla çocukta hastalık saptandı. Altı aileye sekiz defa prenatal tanı uygulandı. Doku grupları uygun vericilerden yapılan allojenik kemik iliği nakli (KİT) ile 14 olgudan onunda başarılı rekonstitüsyon ile %71.4 oranında iki yıllık sağkalım sağlandı. İki olguda KİT öncesi, beş olguda ise KİT sonrası, primer sitomegalovirus enfeksiyonu veya reaktivasyonuna bağlı pnömoni, hepatit, ansefalit gibi komplikasyonlar gelişti. Kemik iliği nakli uygulanamayan 19 olgu steroid ve/veya oksimetolon ile ve gereğinde kan ürünleri ile desteklenerek tedavi edildi. Üç olgu enfeksiyon ve intrakranyal kanama ile kaybedildi. Bir olguda akut miyeloid lösemi, birinde ise KİT yapıldıktan beş yıl sonra ağız içinde yassı epitel hücreli karsinom gelişti.

Anahtar kelimeler: fanconi aplastik anemisi, kemik iliği transplantasyonu, malignite

Summary

Treatment results of 33 children (19F/14 M) with Fanconi aplastic anemia (FAA) treated and followed up for six and the half years between 1990 and 1999 were analysed. The diagnosis of all patients were confirmed by nitrogen mustard and/or diepoxybutane induced chromosomal breakages in peripheral lymphocyte cultures. There were consanguineous marriages in 51.5% of the families, 22.2% of the families had more than one affected children. Prenatal diagnosis was performed eight times in six families. Fourteen cases with HLA identical donors received allogenic bone marrow transplantation (BMT) with two years survival of 71.4%. Serious complications of cytomegalovirus infection occurred in seven patients. Nineteen patients were treated with steroid and/or oxymetholone and received supportive therapy with blood products. Three of them died with infection or intracranial bleeding. Two patients developed malignancy, one had acute myeloid leukemia prior to BMT and the other developed squamous cell cancer of the oral cavity five years after BMT. Fanconi aplastic anemia is a difficult disease but the success rate is high with HLA identical BMT with a close follow-up for secondary malignancies.

Key words: fanconi aplastic anemia, bone marrow transplantation, malignancy

(*) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Doç.Dr.

(**) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Prof.Dr.

(***) Trakya Üniversitesi Trakya Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.

(****) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Uz.Dr.

(*****) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik ve Teratoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Doç.Dr.

(*****).İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Doç.Dr. Betül Biner, Talatpaşa Cad. Selvi Apt. No: 90/9 Ayşekadın-Edirne

Giriş

Fanconi aplastik anemisi (FAA) ilerleyici pansitopeni, değişik doğumsal anomaliler ve maligniteye eğilim ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren konstitüsyonel bir anemidir (1). Hastalığın patogenezi, DNA hasarına yol açan ajanlara karşı hücrel hipersensitivite, kromozom kırıklarında beklenenden daha fazla artış ve oksidan strese karşı duyarlılık artışı oluşturur. Kesin tanı için periferik lenfosit kültüründe diepoksibütan (DEB) veya mitomisin-C gibi mitojenlerle kromozom kırıklarındaki artışın gösterilmesi gereklidir (1-4).

Fanconi aplastik anemisi olgularının doğumda kan sayımları normal olup, 5-10 yaş arasında pansitopeni gelişir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu (KIT) kesin tedavi şeklidir, ancak doku grubu uygun vericisi olmayan hastalarda konvansiyonel olarak steroid ve androjen tedavisi ile gereğinde eritrosit ve trombosit transfüzyonu desteği uygulanmaktadır. Tedavisi zor olan bu hastalığın prenatal tanı olanağı vardır.

Kemik iliği nakli öncesi verici seçiminde, aynı aileden olması nedeniyle donörün de kromozom kırığı yönünden incelenmesi gereklidir. Bunun nedeni FAA olgularının yaklaşık %30'unda fiziksel anomali görülmemesi ve % 10 olguda tanının 16 yaşından sonra konulabilmesidir (1,5,6). Pretransplant hazırlık rejiminde FAA'lı hastaların alkilleyici ajanlara aşırı hassas olmaları nedeniyle, siklofosamid (Cy) dozu düşük tutulmuştur. Bu çalışmada 9 yıl içinde takip ettiğimiz 33 FAA olgusunun tedavi ve izlemleri ile ilgili deneyimlerimiz bildirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

1990-1999 yılları arasında Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve tedavi edilen 33 FAA olgusu çalışmaya alındı. Fanconi aplastik anemisi tanısı, birlikte görülen doğumsal malformasyonların varlığına ve aplastik anemi veya lösemi gibi hematolojik bulgulara dayanarak yapılan kemik iliği aspirasyonu- biyopsisi ile kondu. Otuzüç olgunun kesin tanısı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik ve Teratoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (GETAM) lenfosit kültürlerinde nitrojen mustard ve/veya DEB ile endüklenen kromozom kırığı çalışmasıyla doğrulandı. Prenatal ta-

nı için amniyosentez ve kordosentez uygulanarak İngiltere Guy's Hospital'da değerlendirildi.

Tüm FAA'lı hastalara, kardeşlerinde, ebeveynlerinde, gereğinde birinci derece akrabaları ile Türkiye ve dünya panelinde doku grubu uygun verici arayışı İ.Ü.İ.T.F. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Doku grubu uygun vericisi bulunan 14 hastaya (12 kardeş, 2 anne) allojenik KIT uygulandı. Kemik iliği nakli öncesi verici seçiminde, aynı aileden olması nedeniyle donörün de kromozom kırığı yönünden incelenmesi gerekti. Bunun nedeni FAA olgularının yaklaşık %30'unda fiziksel anomali görülmemesi ve % 10 olguda tanının 16 yaşından sonra konulabilmesidir (1,5,6). Pretransplant hazırlık rejiminde FAA'lı hastaların alkilleyici ajanlara aşırı hassas olmaları nedeniyle, siklofosamid (Cy) dozu düşük tutulmuştur. Hazırlık rejimi olarak 6 olguya Cy (20mg/kg) + total lenfoid ışınlama (TLI) 750 cGy; 5 olguya Cy (20mg/kg) + TLI 750 cGy + antitimosit globulin (ATG,10mg/kg); 2 olguya, Cy (140 mg/kg); 1 olguya Cy (20mg/kg) + ATG (10mg/kg) + busulfan (10mg/kg) uygulandı. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi olarak siklosporin A kullanıldı. Graft versus host hastalığı gelişmesi durumunda steroid eklendi.

Doku grubu uygun verici bulunamadığı durumda hastalara steroid ve/veya androjen, antioksidan (A, C, E vitaminleri, çinko) kan ve kan ürünleri ile semptomatik destek tedavisi uygulandı. Nötropenik olgulara trimetoprim-sulfametoksazol ve ketokonazol başlandı. Hastalar kan değerleri, enfeksiyon, hepatit ve malignite yönünden takip edildiler.

Bulgular

Çalışmaya alınan 33 FAA olgusunun yaşı 4-19 yaş arasında değişmekte olup (ortalama: 11.5 ± 3 yaş) 19'u erkek, 14'ü kızdı (erkek/kız oranı 1.35). Ortalama tanı yaşı 6 ± 2.5 yaş (1-11 yaş) olarak saptandı. Olguların ortalama izlem süresi 6.5 ± 1.5 yıl (2.5-9) idi. Hastaların ailelerinin 17'sinde (%51.5) akraba evliliği, 27 FAA'lı ailenin 6'sında (%22.2) birden fazla çocukta hastalık vardı.

Fanconi aplastik anemisi olgularında bulunan doğumsal malformasyonların sıklığı Tablo I'de gösterilmektedir. Olguların hepsinde hematolojik bulgu vardı; başvuru anında 30 hastada (%90.9) pansiti-

topeni saptandı. Toplam 33 olgudan, doku grubu uygun vericisi bulunan (12 kardeş, 2 anne) 14 FAA olgusuna allojenik KİT uygulandı. Kemik iliği nakli uygulananlardan 10 hasta sağlıklı olarak izlenmektedir; 2 yıllık sağkalım oranı %71.4'tür. Bir olguda KİT sonrası engraftman sağlanamadı. Kemik iliği transplantasyonu uygulanan ve kaybedilen üç olgudan ikisinde yaklaşık 3 ayda rejeksiyon gelişti. Bu hastalar sepsis ve kanama ile kaybedildi. Diğer olguda ise KİT sonrası engraftman sağlandı, ancak KİT öncesi sitomegalovirus (CMV) pnömonisi geçirmiş ve CMV antijeni negatifleşmiş olan hasta CMV reaktivasyonuna bağlı jeneralize hastalık ile kaybedildi.

Kemik iliği nakli sonrası 5 olguda CMV enfeksiyonuna bağlı pnömoni, hepatit veya ansefalit gelişti. Doku grubu uygun vericisi bulunan ve KİT planlanan bir diğer FAA olgusunda ise, KİT öncesi hazırlık döneminde CMV pnömonisi ve sepsisi gelişti. Gansiklovir ve CMV hiperimmunglobulin tedavisi sonrası 4. haftada akut miyeloblastik lösemi (AML Mo) tanısı kondu. Remisyon endüksiyon protokollerini iyi tolere etmesine karşın remisyona girmeyen hasta kaybedildi.

Kemik iliği nakli yapılmayan 19 FAA olgusundan tedavi olarak onunda steroid (4-8 mg/gün veya gūnaşırı metilprednizolon p.o) + oksimetolon (2 mg/kg/gün p.o), beşinde steroid (4-8 mg/gün veya gūnaşırı metilprednisolon p.o), birinde oksimetolon (2 mg/kg/gün p.o) kullanılmaktadır. İlaç kullanılmayan 3/19 olgunun ikisi KİT hazırlık döneminde. Üçüncü olgu ise hematolojik değerleri

Tablo 1: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Pediatrik Hematoloji-Onkoloji B.D'da izlenen 33 FAA olgusundaki doğumsal malformasyonların sıklığı.

	N	%
Büyüme geriliği	18	(54.5)
Hiperpigmentasyon	17	(51.5)
Renal anomali	12	(36.3)
Ekstremitte anomalisi	11	(33.3)
Mikrosefali	10	(30.3)
Mikroftalmi	10	(31.3)
Hipogonadizm	4	(12.1)
Kardiyak anomali	2	(6.0)
Kulak deformitesi	2	(6.0)

normal değerlere yakın seyrettiğinden, ilaçsız izlenmektedir.

Oksimetolon tedavisi sırasında bir olguda, karaciğer biyopsisi ile pelyozis hepatika tanısı kondu ve oksimetolona bağlı olduğu düşünülerek ilaç kesildi. Kemik iliği nakli yapılamayan 19 FAA olgusundan ikisi steroid tedavisi altındayken intrakranyal kanama ile, üçüncüsü de akciğer enfeksiyonu ve solunum yetersizliği ile kaybedildi.

Uygun donör arayışının önemi de göz önüne alınarak, FAA'lı çocuğa sahip 6 anne adayına 8 defa prenatal tanı (koryon villus biyopsisi ve/veya amniyosentez) uygulandı. Bunlardan, FAA saptanan iki gebelikte medikal abortus yapıldı, dördünde de hastaliksız doğum gerçekleşti. Daha önce medikal abortus yapılmış olan annenin sonraki gebeliğinde ikiz bebek beklenirken, 16. gebelik haftasında yapılan amniyosentezde FAA saptanmadı. Ancak bunu doğrulamak için 22. gebelik haftasında uygulanan kordon kanı alınmasını takiben 24 haftalık gebelik spontan abortus ile sonlandı. Birinci gebeliği FAA nedeniyle tıbbi abortus yapılan diğer annenin ikinci gebeliğine prenatal tanı uygulandı, FAA saptanmadı. Şu anda anne 8 aylık hamile olup, doğum sırasında göbek kordon kanı toplanması planlanmaktadır.

Steroid kullanan FAA'li olgularda enfeksiyonlar sık olup, beşinde hospitalizasyon gerektiren ağır mukozit, pnömoni ve enterit gibi enfeksiyonlar görüldü. İki hastamızda malignite gelişti; bir olguda KİT hazırlık döneminde kemoterapötik ilaçlara rezistan AML, diğerinde KİT'ten 5 yıl sonra ağız içinde sol ikinci alt molar diş hizasındaki jinvivada yassı epitel hücreli karsinom tanısı kondu. Cerrahi girişim ile kısmi mandibula rezeksiyonu ve boyun lenf diseksiyonu uygulandı.

Tartışma

Fanconi aplastik anemisi tanısı komplike kalıtsal bir hastalıktır. Tanıyı zorlaştıran faktörlerden biri, FAA'de görülen doğumsal anomalilere, genetik olan veya olmayan diğer bazı hastalıklarda da rastlanmasıdır. Diskeratozis konjenita, TAR sendromu, nörofibromatozis, VACTERL asosiyasyonu ile örtüşen klinik belirtileri vardır (7,8,9). Fanconi aplastik anemisi artmış kromozom frajilitesi, mutajenik kimyasal maddelere karşı hücrel hipersensitivite ve

aynı zamanda doğumsal anomalilerle birliktelik gösteren hastalıklardan bir tanesidir. Ataksi-Telenjiktazi, Bloom sendromu gibi hastalıklar da artmış spontan kromozom değişiklikleri gösterir.

Fanconi aplastik anemisi olgularındaki spontan kromozom kırılmalarını diğerlerinden ayıran tanı koydurucu özelliği, DEB gibi DNA cross-linking ajanların klastojenik etkisine karşı hipersensitivite göstermesi ve bu değişikliklerin endüklenebilmesidir (10). Diepoksibüton testi tanıda çok önemli olmasına karşın, taşıyıcıların tanınmasında yardımcı olmamaktadır. Ayrıca %33 oranında doğumsal malformasyonları bulunmayan FAA olguları olması nedeniyle, aplastik anemi tanısı alan bütün hastalardan DEB testi istenmektedir (6).

Tanı konan yaşla FAA olgularındaki malformasyon sıklığı değişmekte olup, erken yaşta tanı konan olgularda majör anomali sıklığı daha fazladır (11). Doğumsal malformasyon oranları değerlendirilen 955 FAA olgusunun %28'inde fiziksel anomali saptanmamıştır (11). Olgularımızda ise fiziksel olarak normal olan olgu yoktu. Ekstremitte anomalisi ve renal anomali %48 ve %23 olarak bulunmuştur, olgularımızda ise bu oranlar sırasıyla %33 ve %36 idi. Diğer anomalilerin sıklığı birbirine benzerdi.

Literatürde olguların %10-20'sinin ailesinde akraba evliliği olduğu, ailelerin %30'unda da aynı ailede iki FAA olan çocuğun bulunduğu bildirilmiştir (1,11,12). Türkiye'de akraba evliliği oranının Avrupa ülkelerine göre yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda olgularımızın ailelerinde de akraba evliliği sıklığı %51.5 ve aynı ailede birden fazla hasta çocuk %22.2 olarak bulunmuştur. Altay ve ark.'nın (13) 52 vakalık serilerinde bu oran %78'dir ve ailelerden üçünün iki çocuğunda da FAA saptanmıştır.

Fanconi aplastik anemisinin prenatal tanısı mümkün olmakla birlikte örneklerin yurt dışına gönderilmesi gerektiği için maliyeti yüksek olmaktadır. Buna rağmen FAA olan bir çocuğa sahip olmanın aileye ve topluma olan maddi ve manevi yükü göz önüne alındığında, aile öyküsü olan bütün hastalarda prenatal tanı uygulanmalıdır. Fanconi aplastik anemili hastalarımızda KİT için uygun donör arayışı da sorun olduğundan, sağlıklı kardeş beklentisine neden olmaktadır.

Fanconi aplastik anemili hastaların hematolojik sorunları olan kanama, anemi ve enfeksiyon için des-

tek tedavisi uygulanmaktadır. Eritrosit ve trombosit replasman tedavisi sırasında özellikle viral enfeksiyonlar sorun yarattığından, FAA olgularının hepatit aşılı ile aşılması gerekmektedir. Hastalarımızdan FAA'lı iki kardeş kronik hepatit B virüsü taşıyıcısı durumundadır. Kan ürünleriyle CMV bulaşmasını engellemek için lökosit filtresi kullanılması gereklidir. Ayrıca tekrarlayan eritrosit ve trombosit transfüzyonları alloimmünizasyona yol açmakta ve KİT sırasında rejeksiyona neden olabilmektedir.

Fanconi aplastik anemisi olgularında %20 oranında kanser gelişmektedir (11). Özellikle AML ve hepatoselüler karsinom riski bilinmektedir (1,11,14). Kemik iliği nakline hazırlandığı sırada bir hastamızda AML Mo gelişti ve remisyona gir-meyerek kaybedildi. Oksimetolon kullanımının da hepatoselüler karsinom gelişiminde etkisi bilin-mekle birlikte (14), 33 vakalık serimizde böyle bir sorunla karşılaşmadık.

Fanconi aplastik anemisinde esas tedavi allojenik KİT olmakla birlikte donör seçimi ve hazırlık rejimi sorun yaratmaktadır (15,16). Donör olacak kardeşlerin ve aile bireylerinin DEB'li ortamda kromozom analizi yapılarak FAA olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. Donörü bulunmayanlara akraba olmayan uygun donörden KİT yapılmaktadır. Bu şekilde KİT uygulanan 69 FAA olgusunda üç yıllık sağkalım %33 olarak bildirilmiştir (17). Gluckman ve ark'ı (18) ise kordon kanından kök hücre nakli yapmaktadır. Bu uygulama için iki hastamızın kardeşinden kordon kanı toplanmış fakat doku grupları uymadığı için kordon kanından nakil yapılamamıştır.

Fanconi aplastik anemisi olgularının kemoterapötik ilaçlara hassas olması nedeniyle KİT hazırlık rejiminde siklofosamid düşük doz kullanılmaktadır (19). Buna TLI ve/veya ATG ilavesi ile daha iyi engraftman sağlanmaktadır. Ancak son yıllarda hazırlık rejiminde uygulanan TLI'nın nakilden 3-5 yıl sonra yassı epitel hücreli karsinoma neden olduğu ileri sürülmekte ve bu nedenle TLI önerilmemektedir. Bizim de 5 sene evvel TLI ile KİT uyguladığımız bir olguda yassı epitel hücreli karsinom gelişmesi bu durumu desteklemektedir.

Gluckman ve ark.'nın (20) önerdikleri Cy 20 mg/kg ve 5 Gy torakoabdominal ışınlama hazırlık rejimiyle transplantasyon yapılan 71 FAA de sağkalım oranı %75 olarak bildirilmiştir (11). Kemik ili-

ği nakli yapılan olgulardaki sağkalım sonuçlarımız 10/14 (%71.4) olup, yüz güldürücüdür. Türkiye'de KİT yapılan diğer merkezlerin FAA sonuçları özetlenecek olursa; Akdeniz Ü. Tıp Fakültesinde KİT yapılan üç olgudan biri yaşamakta, biri AML diğeri GVHD ile kaybedilmiştir; Hacettepe Tıp Fakültesi Pediatrik KİT Ünitesi'nde altı FAA hastasına KİT yapılmış, dört olgunun sonuçları yayınlanmıştır ikisi yaşamaktadır (21); Tepecik SSK Hastanesi'nde üç FAA hastasına KİT uygulanmış, bir olgu yaşamakta, ikisi ise sepsisle kaybedilmiştir; Ankara Tıp Fakültesi'nde KİT yapılan iki FAA olgusundan biri yaşamaktadır, diğeri fungal enfeksiyon ile kaybedilmiştir; Çukurova Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi KİT merkezlerinde birer FAA olgusuna KİT uygulanmış ve sırasıyla GVHD ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir (22). Kemik iliği nakli yapılamayan olgularda ise steroid ve/veya oksimetolon tedavisi tek seçenektir. Fanconi aplastik anemisi hastalarının ileri yaşlardaki izleminde büyüme-gelişme geriliği, endokrin problemler, doğumsal malformasyonlar ve mental gerilik büyük sorun oluşturmaktadır. Olgularımıza yaptığımız zeka testlerinin ortaya koyduğu gibi, mental retardasyon ön planda değildir. Hastalarımızın çoğunda IQ 90 düzeyinde olup, okula devam edebilmekte ve günlük yaşamlarını yardımsız sürdürebilmektedirler. Ayrıca KİT sonrası FAA olgularının normal büyümeyi yakalamaları da söz konusu olup, bir hastamız KİT sonrası puberteye girmiş ve menstruasyonları düzenli sürmektedir. Sonuç olarak, doku grubu uygun donörü olan FAA olgularında KİT tercih edilebilecek bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Ayrıca bu hastaların izleminde multidisipliner bir yaklaşım ile hematoloji, kardiyoloji, nefroloji, endokrin, genetik- prenatal tanı, ortopedi ve plastik cerrahi bilim dallarının işbirliği gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone Inc, 1995: 84-9.
2. Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Fanconi anemia : Constitutional aplastic anemia. Semin Hematol 1991; 28:104-12.
3. Kupfer GM, Naf D, D'Andrea AD. Molecular biology of Fanconi anemia. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11:1045-60.
4. Özkul Y, Patıroğlu T, Cücer N. Fanconi anemisinde sitogenetik ve klinik bulgular. THOD 1995; 5: 91-6.
5. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi anemia registry : Relation to clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. Blood 1989; 73: 391-6.
6. Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations : An international fanconi anemia registry study. Am J Med Gen 1997; 68: 58-61.
7. Alter BP. Arms and the man or hands and the child; congenital anomalies and hematologic syndromes. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 287-91.
8. 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: 1116-20.
9. D' Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. Blood 1997; 90: 1725-36.
10. Auerbach AD. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. Exp Hematol 1993; 21: 731-3.
11. Alter BP, Young NS, Nathan DG, Oski FA. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 4 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993 : 216-316.
12. Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F. Formal genetics of Fanconi's anemia. Hum Genet 1976; 32: 257-88.
13. Altay Ç, Alikashifoğlu M, Kara A, Tunçbilek E, Özbek 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: 296-302.
14. Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, Gilly J, Philippe N. Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. Eur J Pediatr 1993; 152: 691-3.

15. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Blood 1995; 86: 2856-62.
16. Zanis-Neto J, Ribeiro RC, Medeiros C, et al. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: a study of 24 cases from a single institution. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 293-8.
17. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I et al. Outcome of 69 allogenic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95: 422-9.
18. Gluckman E, Broxmeyer H, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling. N Engl J Med 1989; 321: 1174-8.
19. Yabe M, Yabe H, Matsuda M, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia: Adjustment of the dose of cyclophosphamide for preconditioning. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15: 377-82.
20. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. Br J Haematol 1983; 54: 431-40.
21. Tezcan I, Tuncer M, Uçkan D, et al. Allogenic bone marrow transplantation in Fanconi anemia from Turkey : a report of four cases. Pediatr Trasplant 1998; 2: 236-9.
22. Anak S. Türkiye KİT sonuçları. III. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi ;17-20 Ekim 2001, Ankara. Program ve Özet kitabı s.12.

Europediatrics 2003

Türk Pediatri Kurumu'nun katkılarıyla

19-23 Ekim 2003 tarihlerinde Prag'da

(Çek Cumhuriyeti) gerçekleşecek

Ayrıntılı bilgi için: info@turkpediatri.org.tr

0212 632 86 33