



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

**KRONİK NÖTROPENİ HASTALARININ TANI VE İZLEMİNDEKİ
KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Uğur Erkin Zeytinoglu

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2023



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

**KRONİK NÖTROPENİ HASTALARININ TANI VE
İZLEMİNDEKİ KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Uğur Erkin Zeytinoğlu

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şule Ünal Cangül**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince desteğini her zaman hissettiğim, tüm sorularımı içtenlikle yanıtlayan, bilgi, birikim ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan, birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, her yönüyle örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şule Ünal Cangül'e;

Çocuk Hematoloji bölümünde geçirdiğim süre boyunca çalışma fırsatı bulduğum ve bu nedenle de kendimi çok şanslı hissettiğim, engin bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Fatma Gümrük'e;

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, bana hematolojiyi sevdiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya, Prof. Dr. Şevkiye Selin Aytaç Eyüpoğlu, Prof. Dr. Bülent Barış Kuşkonmaz, Prof. Dr. Fatma Visal Okur ve Doç. Dr. Tekin Aksu'ya; asistanlığım süresince iyi bir çocuk hekimi olmam yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Çalışmamıza sağladığı katkılardan ötürü Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümünden Prof. Dr. Ayşe Nurten Akarsu, Dr. Öğr. Üyesi Arda Çetinkaya'ya, Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı öğretim üyelerine ve Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik bölümünden Prof. Dr. Erdem Karabulut'a;

Asistanlığa başladığımda tanıdığım ve sonrasında ailemden birer parça olarak hissettiğim, her zaman yanımda olan kıymetli çekirdek pediatri ailesine; asistanlık hayatımda yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, pediatrideki ailem dediğim tüm çalışma arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca desteğini hissettiren, her başarımda benden daha çok mutlu olan ve hep daha ileriye gitmem için çabalayan, çocukları olduğum için ömrüm boyunca şanslı hissedeceğim babam Mehmet Ali Zeytinoğlu ve annem Handan Zeytinoğlu'na; güler yüzlülüğü ve her zaman pozitifliği ile yeri hep ayrı olan müstakbel meslektaşım canım kardeşim Hatice Duru Zeytinoğlu'na

Tanıştığım ilk günden itibaren sevgisi ve anlayışı ile hayatımı kolaylaştıran, asistanlık süresinde en büyük destekçim olan, sevgisini yanımda her zaman hissettiğim sevgili eşim Gizem Zeytinoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Zeytinoğlu U., Kronik Nötropeni Hastalarının Tanı ve İzlemindeki Klinik ve Laboratuvar Verilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Kronik nötropeni (KrN), nötropenin 3 aydan uzun sürmesi olarak tanımlanır. Çalışmamızda KrN ile takip edilen hastaları sınıflamak ve bir alt grubu olan konjenital nötropeni için risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010-2022 yılları arasında KrN tanısı ile takip edilen 197 hastanın değerlendirildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Geçici nötropeni, hipersplenizm, alloimmün ve sekonder otoimmün neötropeniler, miyelodisplastik sendrom ve hematolojik maligniteler, Fanconi anemisi gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ve edinsel aplastik anemili hastalar dışlanmıştır. Kalan hastalar kronik nötropeniye neden olan kesin tanılarına göre 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup konjenital nötropeni (KN) grubudur (n=64, %32,5) ve KrN dahil tüm genetik durumlar bu başlık altında değerlendirilmiştir. Anti-granülosit antikor pozitifliği olan primer otoimmün nötropeni (pİN) grubu (n=10, %5,1) ikinci grubu oluşturmaktadır. Üçüncü grup, sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni (SKİN) grubudur (n=73, %37,1). Bu grup, pİN'e klinik benzerlik gösteren fakat anti-granülosit antikor testi yapılamayan veya negatif sonuç alınan, nötropenisi 3 aydan uzun süren ancak kendiliğinden düzelen geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. Dördüncü grup, sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni (SKBN) grubu (n=34, %17,3), hafif ve orta derecede nötropeni ile karakterize yaygın bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu gruptaki hastalarda ciddi piyosenik enfeksiyon görülmez ve genetik mutasyon saptanmamıştır ve bu hasta grubunda nötropeni devam etmektedir. Sınıflanmamış konjenital nötropeni (SKN) grubu (n=16, %8,1), genetik testlerinde nötropeniye neden olacak bir mutasyon saptanmayan ancak klinik bulguları KN olduğu düşünülen hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Hastalara yapılan genetik testler, Sanger dizi analizi ile tek gen değerlendirmesinden tüm ekzom dizilemeye (WES) kadar çeşitlilik göstermektedir. Dokuz hasta dışında her hasta için en az bir genetik test yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda nötropeni tespit edildiği yaş ortanca 12 (0-168) aydır. Hastaların %53,8'i erkektir (n=106). Hastaların %34,5'inin anne babası arasında akraba evliliği olduğu ve %18,8'inin ailesinde en az 1 kişinin nötropeni tanısı aldığı belirlenmiştir. *HAX-1* mutasyonu 19 (%29,7) hastada tespit edilmiştir ve KN'ye en sık neden olan genetik defekt olarak bulunmuştur. Diğer yaygın genetik bozukluklar arasında *ELANE* (%18,8), *Schwanman-Diamond Sendromu* (%10,9), *Hermansky Pudlak Sendromu* (%7,8) ve *glikojen depo tipi 1 b* (%6,3) yer almaktadır. *G6PC3* eksikliği, *VPS45* eksikliği, *Barth sendromu* ve *Kabuki Sendromu 2'ser* (%3,1), *ADA2* eksikliği, *Cohen Sendromu*, nötropenili *poikiloderma*, *prolidaz eksikliği*, *CLPB* eksikliği, *Majeed Sendromu*, *GINS4* eksikliği, *retiküler disgenezi*, germline *RUNX1* mutasyonu birer hastada tespit edilmiştir. 38 hasta düzenli olarak *G-CSF* kullanmaktadır ve ortalama *G-CSF* dozu $2,2 \pm 1,59$ (0,35-6,16) $\mu\text{g/kg/gündür}$. Akut miyeloid lösemi 3 hasta gelişmiş olup bu hastaların tümü hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) olamadan kaybedilmiştir. Bu hastalardan ikisi *SDS* olup, bir hasta ise *ELANE* mutasyonuna sahiptir. *HAX-1* mutasyonu olan bir hastaya, non-Hodgkin lenfoma sonrası HLA uyumlu kardeş dönörden HKHN yapılmış olup, hasta hayattadır. HKHN yapılan 7 hasta (%3,6) bulunmaktadır. *ADA2* eksikliği olan bir hasta HKHN sonrası kaybedilmiştir. Toplam 9 hasta (%4,6) eksitus olmuştur. *AML*'den ölen 3 hasta ve *HKHN*'den ölen 1 hasta dışında; *Barth sendromu* olan 1 hasta dilate kardiyomyopatinin sekonder nedenlerine bağlı, *G6PC3* tanısı olan 1 hasta kardiyak cerrahi sonrası operasyona sekonder komplikasyonlar nedeniyle ve 3 hasta (2 *VPS45*, 1 *CLPB*) enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. KN'li ve pİN+SKİN'li hastalar karşılaştırılarak, "KN'yi öngören bir model oluşturabilir miyiz?" sorusuna yanıt aranmıştır. Birçok parametre karşılaştırılarak, istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri ile çoklu değişkenli bir model oluşturulmuştur. KN, anne baba arasında akrabalık olanlarda 6,3 kat, ailesinde nötropeni öyküsü olanlarda 8,9 kat, enfeksiyon nedeniyle 2'den fazla hastaneye yatış olanlarda 4,8 kat ve tekrarlayan oral tutulum olanlarda 4,1 kat daha fazla görülmüştür ($p < 0.05$). KN tanısı alan hastalar, çok faktörlü lojistik regresyon modelinin sonuçlarına göre tahmin edilmiştir. Hastaların model tarafından doğru tespit edilme oranı %88,9'dur. Sonuç olarak, çalışmamız en büyük tek merkezli çalışmalardan birdir ve tüm hastaları kapsayacak şekilde özgün bir sınıflama önerisi sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, kronik nötropeni, konjenital nötropeni, primer otoimmün nötropeni, hematopoietik kök hücre nakli, akut miyeloid lösemi, *HAX-1*, *ELANE*, *Schwanman Diamond Sendromu*, akraba evliliği.

ABSTRACT

Zeytinoglu U., Retrospective Examination of Clinical and Laboratory Data in the Diagnosis and Follow-up of Chronic Neutropenia Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine Pediatric Specialty Thesis, Ankara, 2023. Chronic neutropenia (CrN) is defined as neutropenia lasting longer than 3 months and has various underlying etiologies, including congenital neutropenia (CN). We aimed to determine the underlying etiologies of patients with CrN and define the characteristics at diagnosis suggestive for CN as a final diagnosis. The study included 197 pediatric and adolescent patients who were diagnosed with CrN between 2010 and 2022 in a single-center. Patients with transient neutropenia, splenomegaly, alloimmune, secondary autoimmune, myelodysplastic syndrome and hematological malignancies, other bone marrow failure syndromes such as Fanconi anemia, and aplastic anemia due to CrN were excluded from the study. The patients included in the study were sub-classified into 5 groups according to their final diagnosis. Group 1, patients with CN (n=64, %32.5) included all genetically verified CrN patients. Group 2, patients with primary autoimmune neutropenia (pIN) group (n=10, %5.1) with anti-granulocyte antibody (AGA) positivity. Group 3, patients with unclassified chronic idiopathic neutropenia (UCIN) (n=73, %37.1). Group 3 included patients who had a clinical severity resembling immune neutropenia, but whose AGA testing was either negative or not available; but the CrN resolved during follow-up. Group 4, included the patients with unclassified chronic benign neutropenia (UCBN) (n=34, %17.3) and included the patients with ongoing neutropenia, who do not have a history of serious infections, no underlying genetic cause for neutropenia, no AGA positivity. Group 5, unspecified congenital neutropenia (UCN) group (n=16, %8,1), was defined as the group of patients whose genetic tests did not detect a mutation in genes related to CN, but history reveals severe infections and a possible CN as an underlying cause. Genetic testing of patients varies from single gene evaluation with Sanger sequencing analysis to Whole Exome Sequencing (WES). The median age at diagnosis of neutropenia of the patients included in the study was 12 (0-168) months 53.8% of the patients were male (n=106). There was consanguinity between parents in 34.5% and at least 1 family member was diagnosed with neutropenia in the in 18.8%. Among the patients in Group 1, HAX-1 mutation was detected in 19 (29.7%) patients and it was found to be the most common genetic defect causing CN. Other common genetic disorders include ELANE mutations (18.8%), Shwachman Diamond Syndrome (10.9%), Hermansky Pudlak Syndrome (7.8%) and glycogen storage type 1 b (6.3%). G6PC3 deficiency, VPS45 deficiency, Barth syndrome and Kabuki syndrome in 2 each (3.1%), ADA2 deficiency, Cohen Syndrome, Poikiloderma with neutropenia, Prolidase deficiency, CLPB deficiency, Majeed syndrome, GINS4 deficiency, reticular dysgenesis, germline RUNX1 mutation were detected in 1 patient. There are 3 patients with acute myeloid leukemia and all of them died before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Two of these patients were diagnosed with SDS, and one had ELANE mutation. One patient with the HAX-1 mutation developed non-Hodgkin lymphoma and was treated with HSCT and is still alive. There were 7 patients (3.6%) who underwent HSCT. 9 patients (4.6%) died. Except for 3 patients who died from AML and 1 who died after HSCT; 1 patient with Barth syndrome deceased related to associated dilated cardiomyopathy, Another patient with G6PC3 mutation died after complications of cardiac surgery due to associated cardiac anomaly and 3 patients (2 VPS45, 1 CLPB) died due to infections. Patients in Group1 and Group 2+Group3 were compared, in order to answer the question of "Can we create a model that predicts CN?". Many parameters were compared and a multivariate model was created with statistically significant risk factors. CN was seen 6,3 times more in those with parental consanguinity, 8,9 times in those with a family history of neutropenia, 4,8 times in those with more than 2 hospitalizations due to infection, and 4,1 times more in those with recurrent oral involvement ($p<0.05$). Patients diagnosed with CN were estimated based on the results of the multifactor logistic regression model. The rate of correct identification of the patients by the model is 88.9%. In conclusion, our study is one of the largest single-center studies and suggests a novel classification of CrN patients.

Keywords: Neutropenia, chronic neutropenia, congenital neutropenia, primary autoimmune neutropenia, hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, HAX-1, ELANE, Schwanman Diamond Syndrome, parental consanguinity.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji/Sınıflandırma/Patogenez	4
2.3.1. Geçici Nötropeni	4
2.3.2. Hipersplenizm	6
2.3.3. İmmun Nötropeni	6
2.3.4. Benign Etnik Nötropeni	10
2.3.5. Miyelodisplastik Sendrom ve Kemik İliğini Tutan Neoplaziler	10
2.3.6. Kemik İliği Yetmezliği Sendromları ve Aplastik Anemi	11
2.3.7. Konjenital Nötropeniler	11
2.4. Tanı	35
2.5. Tedavi ve Önlemler	38
2.6. Prognoz ve Hastalık Seyri	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Planı	45
3.2. Çalışma Grubu	45
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi	45
3.4. Çalışma Grubunun Normalliğinin Sınanması	49
3.5. İstatistiksel Analiz	50
3.6. Etik Kurul Onayı	51
4. BULGULAR:	52

4.1. Kronik Nötropenisi Olan Hastaların Genel Özellikleri:	52
4.1.1. Yaş ve Cinsiyet:	52
4.1.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş:	52
4.1.3. Hastaların Tanı , Tanısal Yöntemler ve Nötropeni Durumları:	53
4.1.4. Klinik Bulgular	57
4.1.5. Hematolojik Bulgular	60
4.1.6. Diğer Laboratuvar Parametreleri	62
4.1.7. Kemik İliği Aspirasyon Bulguları	63
4.1.8. Tedavi Özellikleri:	64
4.1.9. KMD Ölçüm Sonuçları	65
4.1.10. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Durumu, Lösemi Gelişimi ve Mortalite	66
4.2. <i>HAXI</i> ve Diğer KN'li Hastaların Karşılaştırması	67
4.3. Nötropenin Devam Edip Etmeme Durumuna Göre Hastaların Karşılaştırılması	70
4.3.1. Nötropeni Devam Durumu ile Özgeçmiş/soy Geçmiş İlişkisi	70
4.3.2 Nötropeni Devam Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi	71
4.3.3 Nötropeni Devam Durumu ile Hematolojik ve Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi	73
4.4. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	75
4.4.1. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Nicel Verilerinin Karşılaştırılması	75
4.4.2. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Özgeçmiş, Soy Geçmiş Özellikleri Karşılaştırılması	76
4.4.3. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	77
4.4.4. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Hematolojik ve Diğer Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	79
4.5. Konjenital Nötropeni ile Primer İmmun Nötropeni+Sınıflandırılmamış İdiyopatik Nötropeni Karşılaştırılması	81
5. TARTIŞMA	85

6. SONUÇLAR	98
7. KAYNAKÇA	103
8.EKLER	122
EK-1. Kronik Nötropeni Takip Formu	122
EK-2. Etik Kurul	Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,5AG6P	: 1,5-anhidroglusitol-6-fosfat
AAA	: Çeşitli hücresel aktivitelerle ilişkili ATPazlar
AA	: Aplastik anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA2	: Adenozin deaminaz 2
AK	: Adenilat kinaz
AKNIR	: Ağır Kronik Nötropeni Uluslararası Sicili
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
AN	: Akut nötropeni
ANA	: Anti nükleer antikor
AP-3	: Adaptör protein 3
ASD	: Atriyal septal defekt
BEN	: Benign etnik nötropeni
BLOC	: Lizozomla ilişkili organel kompleksi biyogenezi
CHS	: Chédiak-Higashi sendromu
CLPB	: Kazeinolitik Peptidaz B
CMV	: Sitomegalovirüs
CS	: Cohen sendromu
CSF3R:	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör 3 Reseptörü
DADA2	: Adenozin deaminaz 2 eksikliği
DC	: Diskeratoz konjenita
DHE	: Depo havuzu eksikliğinin
DNAJC21	: DnaJ 1sı şoku protein ailesi üyesi C21
EKO	: Ekokardiyografi
EİF6	: Ökaryotik başlangıç faktörü 6
ELF1	: Uzama faktörü benzeri 1
ELİSA	: Enzime bağlı immünoassay
ER	: Endoplazmik retikulumdan
FA	: Fanconi anemi

G6P	: Glikoz-6-fosfat
G6Pase- α	: Glikoz-6-fosfataz- α
G6PC3	: Glukoz-6-fosfataz katalitik alt birim 3
GAT	: Granülosit aglütinasyon testi
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GD-Ib	: Glikojen depo hastalığı tip 1b
GİFT	: Granülosit immün floresan testi
GİİFT	: Granülosit indirekt immün floresan testi
GİNS4	: Go-Ichi-Ni-San kompleksi alt birimi 4
GFİ-1	: Büyüme faktörü bağımsızlığı-1
GrB	: Granzim B
GS	: Griscelli sendromu
HAX-1	: Hematopoetik hücreye özgü proteinle ilişkili protein X-1
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLH	: Hemofagositik lenfhistiyositoz
HPS	: Hermansky-Pudlak sendromu
HT	: Hipertansiyon
İNA	: İnsan nötrofil antijenlerine
İTP	: İmmün trombositopeni
Jagn1	: Jagunal homolog 1
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KMML	: Kronik miyelomonositik lösemnin
KrN	: Kronik nötropeni
KN	: Konjenital nötropeni
KPT	: Katlanmamış protein tepkisi
KS	: Kabuki sendromu KS
LGL	: Büyük granüler lenfosit
LRO	: Lizozomla ilişkili organel
LYST	: Lizozomal trafik düzenleyici gen
MAIGA	: Granülosit antijenlerinin monoklonal antikora özgü immobilizasyonu

MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MNS	: Mutlak nötrofil sayısında
MVP	: Mitral valv prolapsusu
NE	: Nötrofil elastaz
NK	: Doğal öldürücü
OİHA	: Otoimmün hemolitik aneminin
OXPHOS	: Oksidatif fosforilasyon
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PFO	: Patent foramen ovale
pİN	: Primer otoimmün nötropeni
PN	: Nötropeni ile giden poikiloderma
RD	: Retiküler disgenezi
RUNX1	: Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 1
SCID	: Şiddetli kombine immün yetmezlik
SERCA	: Sarco/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz
SBDS	: Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu
SDS	: Shwachman- Diamond sendromu
sİN	: Sekonder otoimmün nötropeni
SKBN	: Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni
SKİN	: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni
SKN	: Sınıflandırılmamış konjenital nötropeni
SLPİ	: Salgılan lökosit proteaz inhibitörü
SN	: Siklik nötropeni
SCNIR	: Şiddetli Kronik Nötropeni Uluslararası Kurulu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SRP54	: Sinyal tanıma parçacığı 54
TAZ	: TAFAZZIN
TRAIL	: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptosis indükleyen ligand
USB1	: U6 snRNA biogenesis 1 geni
VSD	: Ventriküler septal defekt
WAS	: Wiskott-Aldrich sendromu
XIAP	: X'e bağlı apoptoz proteini inhibitörü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Akrabalık öyküsü ve nütropeni tanılı aile bireyi yüzde dağılımları	53
4.2. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı	54
4.3. KN tanı dağılımı	55
4.4. Nütropenin ilk tespitine neden olan başvuru yakınması ya da tanı	57
4.5. Enfeksiyon nedenli hastaneye toplam yatış sayılarının dağılımı	59

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
3.1. Normal Dağılım Varsayımının Sınanması	50
4.1. Hastaların yaş parametreleri	52
4.2. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri	53
4.3. Konjenital nötroopenilerin mutasyonları	56
4.4. Nötropenin tespit edildiği başvuru sırasındaki yakınma ya da tanılarının dağılımı	58
4.5. Öykü, muayene ve laboratuvar bulgularında eşlik eden diğer özellikler	60
4.6. Çocuk Hematoloji polikliniğine ilk başvurularında nitel hematolojik parametreler	61
4.7. Hastaların kan sayımı bulguları	62
4.8. Diğer laboratuvar özellikleri	63
4.9. Kemik iliği aspirasyonlarındaki özellikler	64
4.10. G-CSF kullanımı ve hastaneye yatış	64
4.11. G-CSF başlangıç yaşı, kullandığı dozlar ve GCSF aldığı süre	65
4.12. KMD sonuçları	65
4.13. KMD ölçüm sonuçlarının G-CSF kullanım durumlarına göre dağılımı	66
4.14. Kemik mineral dansitesi ölçüm sonuçlarının GCSF başlangıç yaşı, doz ve kullanım süresine göre karşılaştırılması	66
4.15. HKHN, malignite gelişimi ve eksitus olan hastaların dağılımı	67
4.16. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı (1)	68
4.17. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı (2)	69
4.18. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı(3)	70
4.19. Hastaların nötroopeni devam durumu ile özgeçmiş, soygeçmiş ilişkisi	71
4.20. Hastaların nötroopeni devam durumu ile klinik özelliklerinin ilişkisi	72
4.21. Hastaların nötroopeni devam durumu ile klinik özelliklerinin ilişkisi	73
4.22. Hastaların nötroopeni devam durumu ile klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	74
4.23. Nicel verilerin hastaların final tanı gruplarına göre karşılaştırılması	76
4.24. Hastaların final tanıları ile özgeçmiş, soygeçmiş parametrelerinin ilişkisi	77

4.25. Hastaların final tanısı ile klinik özelliklerin ilişkisi 1	78
4.26. Hastaların final tanısı klinik özelliklerin ilişkisi 2	79
4.27. Hastaların final tanısı ile hematolojik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	80
4. 28. Hastaların final tanısı ile KİA özellikleri	81
4.29. Tek faktörlü model sonuçları	82
4.30. Çok faktörlü model sonuçları	83
4.31. Çok faktörlü model sonuçlarına göre hasta dağılımı (1)	83
4.32. Çok faktörlü model sonuçlarına göre hasta dağılımı (2)	84

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının yaşamın ilk haftası için $5000/\text{mm}^3$, sonraki iki hafta ile bir yaş arasında $<1000/\text{m}^3$ ve sonrası için de $<1500/\text{mm}^3$ 'den olduğu bir tıbbi sorundur. Nötropeni, 3 aydan uzun sürdüğünde "kronik nötropeni" olarak kabul edilir ve nötrofillerin üretimini azalması, artmış yıkımın gibi nedenlerden kaynaklanır. Kalıtsal bir bozukluk veya edinsel bir nedene bağlı olabilir.

Genellikle iyi seyirli olan nötropenilerin daha az sıklıkla görülen ve kalıtsal bir nedenin eşlik ettiği bir alt formu olan konjenital nötropeniler, yaşamlarının ilk aylarında başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar ile giden bir alt formdur. Şiddetli konjenital nötropeni, mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ 'den olduğu ağır kronik nötropeniye sebep olan kalıtsal bir hematopoez bozukluğudur. Çoğu bebeğe doğumda tam kan sayımı yapılmamaktadır ve yaşamın erken dönemindeki çoğu nötropeni vakası, enfeksiyona veya immünolojik mekanizmalara atfedilebilmektedir. Bu nedenle şiddetli konjenital nötropeni, tanı konulması zor bir hastalık paterni olup, genellikle tanısı ateş ve yaşamın erken dönemlerinde tekrarlayan enfeksiyonlara ve bu olaylar sırasında aralıklı olarak bakılan tam kan sayımındaki mutlak nötrofil sayısı düşüklüğüne dayanmaktadır. Konjenital nötropeniye sebep olan tanımlanan birçok mutasyon olmasına karşın yeni nesil dizileme ve tüm ekzom dizileme gibi tanı araçları daha yaygın bir şekilde kullanıldıkça, konjenital nötropeni ile ilişkili yeni varyantların tanımlanmasını beklemektedir.

Antibiyotiklerin ve granülosit koloni uyarıcı faktörün bu hasta grubunda kullanıma girmesi ile ciddi nötropenilerin tedavisinde bir atılım meydana gelmiş olup öncesinde ciddi enfeksiyonlara bağlı %90'a varan mortalite ile giden hastalık seyri önemli ölçüde iyileşmiştir.

Çalışmamızda, KrN hastalarının tek merkez deneyiminin retrospektif olarak incelenmesi ile hastaların tanısı destekleyen klinik bulguları, hematolojik bulgularını, özgeçmiş, soy geçmiş özelliklerini, genetik analizlerinin sonuçlarını, tedavi özelliklerinin toplanması hedeflenmiştir. Toplanan veriler ışığında hastaların sınıflandırılması ve hastaların final tanısına yardımcı olacak verilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

İmmün sistemin önemli bir bileşeni olan nötrofillerin en temel görevi bakteri ve mantar kaynaklı enfeksiyonları önlemek ve bu enfeksiyonlara karşı savunma yapmaktır. Nötrofiller doğumda sayıca baskın lökosit alt tipi olmakla beraber yaşamın ilk birkaç gününde hızla azalır. Bebeklik döneminde, nötrofiller dolaşımdaki lökosit popülasyonunun %20-30'unu oluşturur. Bir-beş yaş arasında periferik dolaşımda nötrofil ve lenfosit yüzde dağılımları yakınken; beş yaş sonrası yeniden sayıca baskınlık nötrofillere geçer (1).

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısında (MNS) düşüklük olarak ifade edilir ve MNS, toplam lökosit sayısının segmentli nötrofiller ve çomakların yüzdesi ile çarpılmasıyla hesaplanır. Yaşamın ilk haftası için MNS'nin $5000/\text{mm}^3$, bir hafta ile bir yaş arasında $1000/\text{mm}^3$ ve sonrası için de $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması nötropeni olarak tanımlanır (2). Nötrofil sayısı $1000-1500/\text{mm}^3$ aralığında ise hafif, $500-1000/\text{mm}^3$ aralığında ise orta, $500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ağır nötropeni olarak sınıflandırılır (2).

Akut nötropeni (AN) hızlı nötrofil kullanımının ve baskılanmış nötrofil üretiminin bir sonucudur (1). Sıklıkla viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Kronik nötropeni (KrN) ise üç aydan fazla süredir devam eden MNS'nin $1500/\text{mm}^3$ 'den düşük olması durumudur (3). Yenidoğanda, maternal hipertansiyona ikincil gelişen nötropeniden, kemik iliğinde baskılanmaya yol açan enfeksiyonlara, ilaçlara, toksinlere, immün bozukluklara, malignansilere, vitamin eksikliklerine veya kalıtsal nedenlere kadar birçok nedeni mevcuttur.

Konjenital nötropeni (KN) ise yapısal bir genetik kusur nedeniyle oluşan kronik nötropenik seyir ile karakterize bir alt gruptur (4). Ağır konjenital nötropeni (AKN), nötrofillerin bozulmuş farklılaşması, kemik iliğinden dolaşıma katılmasında sorunlar gibi durumların birçok mekanizmanın neden olduğu MNS'nin $<500/\text{m}^3$ seyrettiği hematolojik durumdur (5). Bu hastalarda omfalit, otit, gingivit, cilt enfeksiyonları, pnömoni, apseler ve sepsis gibi enfeksiyonların riski yenidoğan döneminde başlar ve uygun tedavi edilmezse yaşam boyu devam eder. Ayrıca, AKN'li hastaların bazı alt genotiplerinde lösemi gelişme riski artmıştır (6).

2.2. Epidemiyoloji

Yetişkinlerde, nötropenin Afrikalı olmayan popülasyonun yaklaşık %1'inde ve Afrikalı popülasyonun %5-8'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir. Bu sıklık çocuklarda daha yüksektir (Afrika kökenli olmayan çocukların %4'ü ve Afrika kökenli çocukların %12'si) (7, 8).

Birçok ülkede rutin olarak doğumdan sonra tam kan sayımı bakılmamaktadır ve yaşamın erken dönemindeki çoğu nötropeni vakası, prematürite veya immünolojik mekanizmalara atfedilebilir. Bu nedenle, KN genellikle ateş ve yaşamın erken dönemlerinde tekrarlayan enfeksiyonlara ve bu olaylarla ilişkili kan MNS'sinin ölçülmesine dayanan bir tanıdır (5).

Demografi, epidemiyolojide önemli bir rol oynar. Dünya genelinde bakıldığında otozomal dominant AKN'ler daha yaygın olan genetik formu oluştururken, otozomal resesif kalıtımla geçişi olan genetik defektlere bağlı AKN'ler akraba evliliğin fazla olduğu popülasyonlarda daha sık görülmektedir. Akraba evliliği oranlarındaki farklılıklar, muhtemelen Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika arasında belirli nötropeni ile ilişkili mutasyonların yaygınlığında gözlenen farklılıkları açıklayabilecek ana nedendir (5).

Donadieu ve arkadaşlarının 1995-2017 yılları arasında Fransa'da doğanları içeren çalışmalarında KN'li 3205 hasta incelenmiştir. Kronik nötropeni kriterlerini karşılayan 1109 hastanın 242'sinde idiyopatik nötropeni vardı ve 867 hastanın KN olduğu tespit edilmiş. Çalışmada, 10 milyon kişi için tahmini KN prevalansı 174 olarak bulunmuştur (9). Genetik alt tipler ise %20 *SBDS*, %17 *ELANE* (%8 sıklık, %9 kalıcı), %9 *GATA2*, %7 *SLC37A4*, *TAZ* ve *CXCR4* ve *VPS13B*'nin her biri ~%4-5, diğer alt tipler ise daha da nadirdir. Vakaların %25'i için herhangi bir neden tespit edilememiştir (9).

Akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde ise sıklıkla otozomal resesif geçişli hastalıklar ön plandadır. Karapınar ve arkadaşları tarafından yapılan, Türkiye'ye ait en geniş AKN serisini içeren, 216 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada en sık mutasyon, tüm hastaların %36.1'inde gösterilen homozigot *HAX-1* mutasyonudur. Hastaların %13.4'ünde heterozigot *ELANE* mutasyonu saptanmıştır.

%4.2 *G6PC3*, %2.8 *CSF3R*, %2.3 Glikojen depo tip 1 b(*GSD1b*), %1.4 *SBDS* ve %1 *JAGNI* ise diğer gösterilen mutasyonlardır. Çeşitli genetik analizlere rağmen, kayıtlı hastaların %30.1'inde altta yatan genetik bozukluk tanımlanmamıştır (10).

2.3. Etiyoloji/Sınıflandırma/Patogenez

Nötropeni, süresine göre akut ve kronik nötropeni olarak sınıflandırılır. Üç aydan kısa süren nötropeniye AN denilirken 3 aydan uzun süren nötropeni KrN olarak adlandırılmaktadır.

KrN'lerin sınıflamasında ortak bir konsensüs olmadığından, literatürde birçok farklı sınıflama mevcuttur.

2.3.1. Geçici Nötropeni

Enfeksiyonlar, ilaçlar ve bazı vitamin-mineral eksiklikleri çoğunlukla AN nedeni olmakla birlikte KrN'ye de neden olabilir.

2.3.1.1. Enfeksiyonlar:

Geçici nötropeni, esas olarak enfeksiyonlara, özellikle viral enfeksiyonlara ikincil olarak ortaya çıkar (8). Viral enfeksiyonların dışında akut veya kronik bakteriyel ve bazı paraziter hastalıklardan da kaynaklanabilir. Parvovirus B19 enfeksiyöz hepatit, HIV enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlar, hematopoetik öncü hücrelerin hasarından kaynaklanan ciddi veya uzun süreli nötropeni ve pansitopeniye neden olabilir. Epstein-Barr virüsü enfeksiyonuna bağlı enfeksiyöz mononükleoz, nötropeniye neden olan nispeten yaygın bir viral enfeksiyondur ve geçici nötropeniye sebep olabilir. Rickettsia ve Bartonella gibi diğer ajanlar endotel hücrelerini enfekte edebilir. Bu ajanlar, jeneralize bir vaskülitik sürecin parçası olarak lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve anemiye neden olabilir. Dang humması, kızamık ve diğer viral enfeksiyonlarda değişmiş endotel hücrelerine artan nötrofil yapışması meydana gelebilir (11). Daha çok lenfopeni, trombositopeni ve nötrofil görülen SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında kemik iliği miyeloid olgunlaşma durmasına sekonder gelişen nötropeni de bildirilmiştir (12, 13, 14). Bakteriyel sepsis de çocuklarda daha sık olmak üzere bir nötropeni nedenidir (1).

2.3.1.2. İlaçlar ve Radyoterapi

İlaçlar nötropenin yaygın bir nedenidir. Hafif nötropeniye neden olabilecekleri gibi ağır nötropeniye de sebep olabilirler. İlaça bağlı nötropeni insidansı yaşla birlikte önemli ölçüde artar; vakaların sadece %10'u çocuklar ve genç yetişkinler arasında görülür (1). Antineoplastik tedaviye bağlı nötropenide olduğu şekliyle doz bağımlı olabileceği gibi veya idiosinkratik reaksiyona ikincil de gelişebilir. Antineoplastik ilaçların özellikle hızla çoğalan miyeloid öncüller üzerindeki sitotoksik etkilere ikincil olarak gelişen nötropenide nötropenin derecesi ve süresi enfeksiyon riskini belirler (15). Kemoterapi/radyasyona bağlı nötropenisi ve ateşi olan hastalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerle agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (15, 16, 17).

Birçok ilaç ciddi nötropenin potansiyel nedenleri olarak gösterilmiştir. En sık suçlanan ilaçlar antiepileptikler (örn. valproat, karbamazepin), antipsikotikler (örn. klozapin), anti-tiroid ilaçları, antibiyotikler ve anti-inflamatuvar ilaçlardır (18). Kemoterapi dışı ilaca bağlı agranülositozu olan hastaların İngilizce ve Almanca raporların sistematik bir literatür incelemesinde "karbimazol, klozapin, dapson, dipiron, metimazol, penisilin G, prokainamid, propiltiourasil, rituksimab, sülfasalazin ve tiklopidin" in içinde bulunduğu 11 ilaç kesin veya olası ilaç ilişkisi agranülositoz raporların yüzde 50'sinden fazlasını oluşturmuştur (19). Rituksimab veya anti-TNF gibi biyoterapi ilaçları da KrN'ye neden olabilir (20, 21).

Akut radyasyon hasarı tipik olarak sitopeni yaparak kendini gösterir. Radyoterapi, hematopoetik kök hücrede (HKH) doğrudan hasara ve işlevlerinde azalmaya, çevreleyen kemik iliği stroması ve mikro çevresindeki değişikliklere sebep olur. Fonksiyonel kemik iliği toplam hacmin yaklaşık %60'ı pelvis ve omurgada olduğundan, bu etkiler ve nötropeni büyük olasılıkla pelvis veya omurganın büyük hacimli ışınlanmasında görülür (22).

2.3.1.3. Nutrisyonel Eksiklikler

Çeşitli makro ve mikro besin eksiklikleri, infektif miyelopoezisin bir sonucu olarak nötropeni de dahil olmak üzere sitopenilere neden olabilir (23). Nötropeni, B12 vitamini veya folat eksikliğinden kaynaklanan megaloblastik anemilerin erken bir özelliğidir. Megaloblastik anemiye, malnutrisyon, alkolizm veya malabsorbsiyon sendromlarından kaynaklanan folat eksikliği veya genellikle pernisiyöz anemi

nedeniyle B12 vitamini eksikliği neden olur. Ek olarak trimetoprim/sülfametoksazol gibi folik asit metabolizmasını inhibe eden antibiyotiklerin uzun süreli kullanımından ve ince bağırsakta folat emilimini bozabilecek fenitoin kullanımından veya ince bağırsağın cerrahi rezeksiyonundan da kaynaklanabilir (1). Her iki vitamin eksikliği de aneminin hematolojik belirti ve semptomlarına neden olur; B12 vitamini eksikliği nörolojik semptomlara da neden olur. Kemik iliği incelemesinde displastik özellikler görülebilir (24).

Bakır eksikliği de nötropeniye neden olabilmektedir. Bakır eksikliği olan bireylerin kemik iliğinde normal sayıda progenitör hücre ve düşük düzeyde olgun hücre gözlemleri, bakır eksikliği nedeniyle hücresel farklılaşma sürecinde bir gecikme olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, hücrenin yaşam süresini kısalttığını düşündüren kanıtlar da mevcuttur (25).

Anoreksiya nervozalı veya vitamin desteği olmadan uzun süreli parenteral beslenme alan hastalarda da nötropeni gelişebilmektedir (26, 27).

2.3.2. Hipersplenizm

Hipersplenizmi olan hastalarda hafif nötropeni saptanabilir. Hipersplenizm, enfeksiyon (sıtma ve tüberküloz gibi), çeşitli neoplazmlar, kolajen vasküler hastalık, karaciğer hastalığı ve hemolitik anemi dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Sirozlu hastalarda ileri evrede nötropeni görülebilir. Yaygın olarak diğer sitopenilerle (anemi, trombositopeni veya pansitopeni) birlikte gözlenir ve hipersplenizme yol açan ciddi portal hipertansiyona bağlanabilir (28). Splenektomi, nötrofil sayısını yükseltmek için nadiren endikedir ve nötropeniye eşlik eden inatçı anemi ve/veya trombositopeni olan nadir vakalar için saklanır.

2.3.3. İmmun Nötropeni

2.3.3.1. Allo-İmmun Nötropeni

Yenidoğanın alloimmün nötropenisi, yenidoğanın hemolitik hastalığı ve neonatal alloimmün trombositopeni gibi daha iyi bilinen durumlara benzer mekanizma ile gerçekleşen bir nötrofil yıkım bozukluğudur (29). Antikorların sadece olgun hücrelerin artan tahribatına mı yoksa granülositopoezin inhibisyonuna mı yol açtığı

bilinmemektedir (30). Bu kendi kendini sınırlayan durumdan etkilenen bebekler asemptomatik olabileceği gibi, cilt belirtileri ve mukozitten sepsis ve pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlara kadar çok çeşitli semptomlara sahip olabilir. Başlangıçta şiddetli olan nötropeni, genellikle 3-6 ay sonra normale döner. Fetal nötrofillerde bulunan paternal insan nötrofil antijenlerine (İNA) karşı maternal sensitizasyondan kaynaklanır. IgG immüoglobulin sınıfının anti-İNA antikorları plasenta boyunca taşınır ve fetal nötrofillere bağlanır. Nötrofil antijenlerinin karakterizasyonuna dayalı olarak, 5 sistemle yeni bir terminoloji önerilmiştir. Düşük afiniteli bir IgG reseptörü olan RFcgIIIb'yi kodlayan birinci sistem İNA1, polimorftur ve üç antijen içerir. Bunlar İNA1a, 1b ve 1c'dir. Nötrofillerdeki genetik CD16 eksikliği, annenin izo-immünizasyonuna ve yenidoğanda nötropeniye yol açabilir. İkinci sistem olan İNA-2, nötrofil alt popülasyonlarında bulunan bir antijen olan, İNA-2A içerir. Yenidoğan nötropenisinden sorumlu alloantikorlar, en sık İNA-1 sisteminin antijenlerine ve ikincil olarak İNA-2'ye yöneliktir. Nadir durumlarda, neonatal immün nötropeni, maternal IgG otoantikoruna bağlı olabilir. Teşhis, antijeni eksprese eden panele ait nötrofillerle veya babadan gelen nötrofillerle seçici olarak reaksiyona giren bir maternal antikorun tanımlanmasına dayanır (4).

Ayrıca otoimmün hastalığı olan anneler, neonatal pasif otoimmün nötropeni olarak bilinen geçici nötropenisi olan bebekler doğurabilir. Nötropenin süresi, bebeğin anneden geçen dolaşımdaki IgG antikorunu temizlemesi için gereken süreye bağlıdır. Çoğu durumda birkaç haftadan birkaç aya kadar devam eder. Neredeyse her zaman asemptomatik seyrederek (1).

2.3.3.2. Oto-immün nötropeni

Primer Oto-immün Nötropeni

Primer otoimmün nötropeni (pİN), granülosit spesifik oto-antikorlardan kaynaklanır ve ağırlıklı olarak bebeklik döneminde ortaya çıkar. Ortanca tanı yaşı 8 aydır. Vakaların üçte ikisine 5-15 aylıkken tanı konulur. Hastaların çoğu deri, kulak ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi hafif enfeksiyonlar geçirirken nadiren menenjit, sepsis gibi ağır enfeksiyonlara yakalanabilirler (31). Nötrofil sayıları genellikle 0-1000 /mm³ aralığındadır. Nötropeniye monositoz eşlik edebilir. Kemik iliği normaldir. Miyeloid öncüllerde hiperplazi görülebilir (2). Anti-nötrofil

otoantikörlerinin varlığında nötropeninin şiddetinden bağımsız olarak hastalık şiddetinin farklılık göstermesi; bu antikörlerin, bazen önemli nötropeniye neden olmadan çeşitli fagosit fonksiyonlarını etkileyebilmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalarda, nötrofillerde adezyon, agregasyon, kemotaksis, fagositoz ve metabolik aktivasyon kusurları bildirilmiştir ve anti-nötrofil otoantikörleri, kontrol nötrofillerde benzer kusurları indüklemiştir. (32) Tipik olarak, çocukların %95'inde 7 ila 30 ay içinde nötropeni düzelir (33). Üç yaşından önce başlayan ve 3 yıldan kısa süren klasik ve sık görülen formun, geç başlangıçlı veya 3 yıldan uzun süren formlardan hastalık seyri ve laboratuvar parametreleri açısından farklı olabileceği düşünülmektedir. Klasik pİN ile karşılaştırıldığında bu 2 kategoride, çok daha düşük bir düzelme oranı, daha ağır nötropeni şiddeti, lökopeni, lenfopeni, artan granülosit koloni uyarıcı faktör(G-CSF) ihtiyacı ve hastalık seyri boyunca artan otoimmünite sıklığı göstermiştir (34).

Anti-nötrofil antikörün tespiti her zaman mümkün olmadığı için sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropenisi (SKİN) olan birçok hastanın da aslında pİN olduğu düşünülmektedir.

Anti-nötrofil antikörlerinin saptanması tekrarlanan ölçümler gerektirir (vakaların yaklaşık %75'i ilk testte pozitifdir). En sık ilgili olan, iki ortak baskın alel (İNA-1A ve İNA-1B, eski adıyla NA 1 ve NA 2) tarafından kodlanan gama globulin değişmez fragmanı (FcRgIIIb) veya CD16 reseptörüdür. Enfeksiyöz sonuçlar, muhtemelen kemik iliği rezervlerinin otoimmün süreçten etkilenmemesinden kaynaklanmaktadır (4, 35, 36). Nadiren başka bir otoimmün hastalık veya bir bağışıklık yetmezliği ile ilişkilidir. Viral bir enfeksiyona ikincil olabilir. Yetişkin formu (geç başlangıçlı hastalık), çocukluk formundan daha şiddetli olması nedeniyle farklıdır. Sitolojik çalışmalar bazen granülosit soyunun erken olgunlaşmasının durduğunu gösterir. Özellikle, otoimmün nötropeni, idiyopatik nötropeni ve büyük granüler lenfositlerin (LGL) proliferasyonu ile ilişkili nötropeni arasındaki sınırlar yetişkinlerde hala oldukça belirsizdir.

Sık kullanılan beş temel anti-nötrofil antikör testi vardır (2):

- Granülosit immün floresan testi (GİFT), glutaraldehitte sabitlenmiş hasta nötrofillerinin floresan etiketli anti-insan IgG'sine bağlanmasıyla nötrofil bağlı IgG'yi tespit eder.

- Granülosit indirekt immün floresan testi (GİİFT), hastanın normal nötrofillerinin veya önceden tiplendirilmiş nötrofillerini içeren serumunun, floresan etiketli anti-insan IgG ile inkübasyonunu kullanır.

- Granülosit aglütinasyon testi (GAT), hastanın normal nötrofillerle inkübe edilmiş serumunun, lökoaglütinasyon için mikroskopik değerlendirmesini kullanır.

- Enzime bağlı immünoassay (ELISA), hastanın serumundaki antinötrofil antikorları saptamak için glutaraldehide sabitlenmiş normal nötrofillere sahip mikrotitre plakaları ve enzime konjuge edilmiş anti-insan IgG kullanılır.

- Granülosit antijenlerinin monoklonal antikora özgü immobilizasyonu (MAIGA) bu testler içerisinde en spesifik olanıdır. Tipe özgü nötrofillerin hem hastanın serumu hem de başka bir nötrofil yüzey antijenine yönelik fare monoklonal antikorları ile inkübasyonunu içerir. Karışım, anti-fare IgG antikorları içeren bir afinite kolonundan geçirilir ve daha sonra insan IgG'sinin varlığı açısından tahlil edilir. Bu da antikorun saptanması ve özgüllüğünün tek bir tahlilde bilinmesine olanak verir. GIFT ve GAT otoimmün nötropeniye teşhis etmek için en yaygın kullanılan testlerdir (2).

Sekonder Oto-immün Nötropeni

Çocukluk yaş grubunda daha az görülen sekonder otoimmün nötropeni (sİN) daha çok genç yetişkin ve yetişkinlerde görülür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır (37). Nötropeniye trombositopeni, anemi, monositoz eşlik edebilir. Sıklıkla sistemik otoimmün hastalıklara sekonder olmakla birlikte; enfeksiyonlar, solid veya hematolojik maligniteler, nörolojik hastalıklar, kemik iliği veya kök hücre nakilleri, böbrek nakilleri ve bazı ilaçlara bağlı gelişebilmektedir. En sık sİN ile birlikte görülen sistemik otoimmün hastalıklar, romatoid artrit (yani Felty sendromu) ve sistemik lupus eritematosusdur (SLE). Şiddetli nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar nadirdir. SLE'de nötropeni sık görülür. Sıklıkla monositopeni ve lenfopeni, anemi, trombositopeni ve hafif derecede splenomegali eşlik eder. Nötrofillerin yüzeyinde artan miktarda IgG bulunur ve nötrofillerin içindeki bağışıklık kompleksleri artar. Fas ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptosis indükleyen ligand (TRAIL), sistemik lupus eritematözusta nötrofillerin apoptozu dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların birçok klinik özelliğine aracılık eder (11, 38). İmmün trombositopeni (İTP) ve

otoimmün hemolitik aneminin (OİHA) görüldüğü Evans sendromunda da sİN yetişkinlerde %15 ve çocuklarda %20 oranında tabloya eşlik edebilir (39, 40).

2.3.4. Benign Etnik Nötropeni

Afrika, Karayipler, Orta Doğu ve Batı Hindistan olmak üzere bazı etnik grupların üyeleri, benign etnik nötropeni (BEN) olarak adlandırılan bir durum nedeniyle herhangi bir enfeksiyon riski artışı olmaksızın kronik nötropeniye sahip olabilir. Bu tablonun, *DARC* genindeki tek bir nükleotit polimorfizmi ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Çoğu çalışma, BEN'in olgun granülositlerin kemik iliğinden salınmasındaki bir kusurdan kaynaklandığını ileri sürmektedir; ancak bazı araştırmalar, neden olarak nötrofillerin organlara ve dokulara çıkışında ve göçünde bir artışı desteklemektedir (41).

DARC geni, G-protein-bağlı olmayan bir mekanizma aracılığıyla işlev gören ve pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler için bir reseptör görevi gören glikozile yedi transmembran alan reseptör proteini olan ACKR1/Duffy antijenini kodlar. ACKR-1/Duffy antijeni sadece eritrositlerde, aynı zamanda endotelial hücrelerde, beyin hücrelerinde ve post kapiller venüllerde de eksprese edilir. Eritroid hücrelerde ifade edilen *DARC* genine sahip olanlar Duffy pozitif fenotipe sahipken, eritroid Duffy antijenine sahip olmayanlar Duffy negatif fenotipe sahiptir. Duffy pozitif fenotipi Afrikalıların sadece %0.2'sinde ve Avrupalıların %99.3'ünde bulunur (42). Sıtmanın endemik olduğu Afrika ülkelerinde Duffy null fenotipinin yüksek sıklığı, eritroid hücreye girmek için Duffy antijen reseptörünü kullanan *Plasmodium vivax*'a karşı koruyucu olduğu için büyük olasılıkla bu mutasyon için doğal seçilimden kaynaklanmaktadır (42).

2.3.5. Miyelodisplastik Sendrom ve Kemik İliğini Tutan Neoplaziler

Hematolojik maligniteler ve metastatik solid organ tümörleri, kemik iliğini infiltrate ederek miyelopoezi baskılar ve nötropeniye neden olur (33). Akut lösemi, çocuklarda en sık görülen infiltratif malignitedir. Nöroblastom gibi diğer pediatrik maligniteler kemik iliğine metastaz yapabilir ve lösemiye benzer bir klinik tablo ile ortaya çıkabilir (43). Miyelodisplastik sendrom (MDS), ciddi morbiditeye ve ek olarak lösemik transformasyon riskine yol açan, edinsel sitopenilerle seyreden bir durumdur

(44). Megaloblastoid değişiklikler, atipik megakaryositler, eritroid hiperplazi, miyeloid serilerde kusurlu olgunlaşma ve artan blastlar veya halkalı sideroblastlar olan hiperselüler kemik iliği görülebilir. Periferik kan özellikleri arasında monositoz, Pelger-Huet anomalisi, dolaşımdaki olgunlaşmamış miyeloid veya eritroid hücreler ve makrositoz yer alabilir (45).

2.3.6. Kemik İliği Yetmezliği Sendromları ve Aplastik Anemi

Kemik iliği yetmezliği sendromları, genellikle pediatrik yaş grubunda ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden bir hastalık grubudur (46). Kemik iliği yetmezliği, tek bir sitopeni (örn. eritroid, miyeloid veya megakaryositik) ya da pansitopeni olarak ortaya çıkabilir (2). İzole nötropeni ile giden kemik iliği yetmezliği sendromları konjenital nötropeni sınıfında değerlendirilir. Hipoplastik veya aplastik kemik iliği ile ortaya çıkabilir veya kemik iliğinin neoplastik olmayan (örn. depo hücreleri) veya neoplastik hücreler tarafından istila edilmesinden kaynaklanabilir. Kemik iliği yetmezliği doğuştan veya kazanılmış olabilir. Fanconi anemisi ve diskeratozis konjenita gibi hastalıklar, pansitopeni ile giden kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarına örnektir. Edinsel aplastik anemide hastalarda pansitopeniye görülür ve çoğunlukla multipotent hematopoetik kök hücrelere karşı immün hasara bağlıdır.

2.3.7. Konjenital Nötropeniler

Literatür yakından incelendiğinde "konjenital nötropeni" teriminin homojen bir şekilde kullanılmadığı görülmektedir (8). "Konjenital" terimi teknik olarak doğumda veya doğuma yakın anlamına gelir fakat bu kullanımda KN kalıtsal nedenlerin yanı sıra geçici immün nötropenileri de içerir. Yine kısıtlayıcı bir tanım, "konjenital nötropeni" terimini, immünolojik veya ekstra-hematopoetik anormallikler ile ilişkili olmayan şiddetli formlar için saklı tutar. Daha geniş bir tanım, immünolojik veya ekstra-hematopoetik anormallikler olsun veya olmasın, Kn olan tüm genetik durumları içerir (4).

Bu hastalar; izole nötropeni ile seyreden KN, immün yetmezlik veya disregülasyon ile seyreden KN, kompleks hastalık ile seyreden KN şeklinde 3 grupta sınıflandırılabilir.

2.3.7.1. İzole Nötropeni ile Seyreden KN'ler

ELANE

Otozomal dominant kalıtılan AKN vakalarının yarısından fazlasına ve siklik nötropeni (SN) vakalarının tümüne, nötrofil elastazı (NE) kodlayan gende otozomal dominant kalıtılan *ELANE* veya *ELA2*'nin neden olduğu bilinmektedir. Siklik nötropeni, 19 aylık bir erkek çocukta ateş ve ağız ülserlerinin son derece düzenli aralıklarla tekrarlaması gözlemiyle ilk kez 1910'da tanımlanmıştır (47). İlk kez 1999 yılında SN'si olan hastalarda NE'yi kodlayan *ELANE* geninde mutasyon olduğu tespit edilmiştir (48). Bundan 1 yıl sonra ise AKN fenotipi olan hastalarda *ELANE* mutasyonu tanımlanmıştır (49).

Enfeksiyöz komplikasyonlar genellikle KN'de SN'ye göre daha şiddetlidir. Her iki durumda da bireylerde ateş ve tekrarlayan deri ve orofaringeal enfeksiyonlar (yani, ağız ülserleri, diş eti iltihabı, sinüzit, farenjit ve servikal adenopati) görülür. Hastalarda ishal, pnömoni, karaciğer, akciğer ve cilt altı dokularda derin apseler sık görülür (50). Doğumdan hemen sonraki omfalit ilk belirti olabilir (51). *ELANE* ile ilişkili nötropenisi olan bireylerin, MDS veya akut miyeloid lösemi (AML) geliştirme oranları genel topluma göre daha yüksektir.

ELANE, azurofil granüllerinde depolanan ve nötrofil aktivasyonundan sonra salınan sitotoksik bir serin proteaz olan NE'yi kodlar. NE, promyelosit aşamasında üretilen ve nötrofil granülositleri ve makrofajların granüllerinde depolanan bir serin proteazdır ve hücre yüzeyi proteinleri (G-CSF-Reseptörü, VCAM, c-kit ve CXCR4) dahil olmak üzere çok sayıda protein substratını hidrolize eder (5). *ELANE* mutasyonlarında, promyelositlerde, ER'de biriken ve hücrel strese neden olan ve katlanmamış protein tepkisi (KPT) adı verilen bir mekanizmayı tetikleyen, işlevsel olmayan ve yanlış katlanmış bir NE varyantı sentezlenir (52). ER'den kaynaklanan stres, stresin daha fazla artmasını önlemek için önce onarımı ve azaltılmış protein sentezini amaçlayan mekanizmaları indükleyen moleküler sensörleri tetikler. Bununla birlikte, uzun süreli ER stresi, nihayetinde hücreleri apoptoza sokarak AKN hastalarının kemik iliği aspiratlarında görülen olgunlaşma durmasına neden olur (53). AKN'li hastalarda, promyelositlerde ve plazmada NE'nin doğal inhibitörü olan salgılan lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) seviyeleri azalmıştır. SLPI, mutant NE

tarafından tetiklenen KPT'nin kapsamını düzenleyebilir ve bu nedenle, SLPI'deki bir eksiklik, düşük seviyelerde NE bile nasıl KPT'yi indükleyebileceğini açıklayabilir. Siklik nötropenili hastalarda normal SLPI seviyeleri vardır ve bu, hücreleri KPT'den koruyabilir (5, 54).

ELANE geni beş ekzon içerir (55) ve 200'den fazla farklı *ELANE* mutasyonu tanımlanmış olup, tüm ekzonlara ve ayrıca intron 3 ve 4'e rastgele dağılmıştır. Ağır konjenital nötropeniye neden olan mutasyonlar ile SN'ye neden olan mutasyonlar arasında önemli bir örtüşme vardır, bu da genotiplemenin tek başına klinik tanı koymak için yeterli olmadığını ortaya koymaktadır (5). Bilinen tüm *ELANE* zincir sonlandırma mutasyonları (non-sense veya çerçeve kayması) beşinci ve son ekzonda meydana gelir (55). *ELANE* içindeki zincir sonlandırıcı mutasyonlar, çoğunlukla AKN hastalarıyla sınırlıdır ve SN'de gözlenmez (55). İtron 4'teki bağlayıcı donör bölgesi, mutasyonların meydana geldiği en sık bölgedir. İtron birinci, üçüncü veya beşinci pozisyonundaki baz değişiklikleri, kanonik bölgenin 30 nükleotit yukarısında kriptik bir bağlayıcı donör bölgesinin kullanımını zorlayarak, katalitik siteyi içeren proteinin bir bölgesinden on amino asit kalıntısının silinmesine yol açar (Δ 161-F170) (55). Bu mutasyonlar neredeyse yalnızca SN'li bireylerde bulunur ve SN vakalarında protein kodlaması üzerindeki ortak etkilerine göre ezici bir çoğunlukla en yaygın mutasyonlardır. Son ekzondaki zincir sonlandırıcı mutasyonların neredeyse sadece AKN'li hastalarda bulunmasına ek olarak, oldukça yaygın olarak görülen bir mutasyon olan G815R, özellikle ağır bir seyre sebep olmaktadır. Bu mutasyona sahip bireyler daha düşük nötrofil sayılarına sahip olma eğilimindedir, G-CSF tedavisine dirençlidir ve yüksek sıklıkta MDS ve AML'ye ilerleme riskine sahiptir (55).

CSF3R

Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör 3 Reseptörü (*CSF3R*) geni endotoksin ile uyarılan makrofajlar tarafından üretilen ve inflamatuvar süreç sırasında granülopoezde önemli bir rol oynayan 20-25 kD'lik bir glikoprotein olan granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörünü kodlar. İlk defa 1990'da insan *CSF3R* için cDNA'ları klonlanmış ve karakterize edilmiştir. İşaretili *CSF3* ile yapılan bağlanma çalışmaları, *CSF3R*'nin sadece progenitör ve olgun granülositler tarafından değil, aynı zamanda plasenta

hücreleri, endotelial hücreler ve çeşitli karsinom hücre dizileri gibi hematopoetik olmayan hücreler tarafından da ifade edildiğini göstermiştir (56).

CSF3R genindeki mutasyonlar, reseptörün anormal aktivasyonuna yol açarak düzensiz nötrofil üretimine ve işlevine yol açabilir. Hem *RUNX1* hem de *CSF3R* mutasyonları, yüksek lösemi veya MDS'ye ilerleme riskiyle ilişkilidir (57). Buna paralel olarak AML hastalarında yapılan bir çalışmada 156 de novo AML hastasının 2'sinde (%1.2), AKN'ye sekonder AML'de ise 18 vakada (%78.2) *CSF3R*'de mutasyon saptanmıştır. AKN'de MDS ve AML gelişiminin edinilmiş *CSF3R* mutasyonunun korelasyonunu belgelenmiştir (58).

Başlangıçta *CSF3R* mutasyonlarının AKN'nin bir nedeni olduğu düşünülmekteydi. Ancak sonraki çalışmalar, daha önce bildirilen AKN hastalarında bulunan *CSF3R* mutasyonlarının somatik olduğunu veya etkilenen bireylerin ebeveynlerinden kalıtılmak yerine de novo olduğunu göstermiştir (59). Bu kalıtsal olmayan, heterozigot *CSF3R* mutasyonları tipik olarak G-CSFR'nin sitoplazmik bölgesini etkilemekte olup, kesikli bir varyanta yol açar ve mutasyona uğramış hücrelerde hiperproliferatif bir fenotip ve AKN ile görülen lökomojenik olaylarla ilişkilidir (60). Daha sonra resesif olarak kalıtılan işlev kaybı *CSF3R* mutasyonları, kemik iliğinde tam miyeloid hücre olgunlaşması ve in vivo G-CSF tedavisine dirençlilik ile karakterize edilen yeni bir AKN genetik alt tipi olarak tanımlanmıştır. Bu durumun, kemik iliğinde myeloid duraklama gösteren ve genellikle rhG-CSF tedavisine yanıt veren *ELANE* veya *HAX-1*'deki mutasyonlara sahip AKN'lerin tam tersi bir durum olduğu görülmüştür. Bu hastalarda periferik nötropeni görülmesine rağmen, kemik iliği incelemesi yapılanların hepsinde kemik iliğinde nötrofil granülositlerinin tam olgunlaşması gözlenmiştir (61).

CSF3R mutasyonlarıyla bağlantılı oldukça nadir gözükken bir durum, nötrofillerin aşırı üretimi ile karakterize edilen nadir bir miyeloproliferatif neoplazm olan kronik nötrofilik lösemidir. Bu hastalarda farklı *CSF3R* mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, anormal nötrofil proliferasyonu ve farklılaşmasına yol açan reseptörün aktivasyonu ile sonuçlanır (62).

Somatik olarak edinilmiş mutasyon mekanizması daha karmaşıktır. *CSF3R* aktivasyonu, sinyalleme, endozomal ve lizozomal trafiğinin fizyolojisinin tam

anlamıyla anlaşılması, mutasyona uğramış *CSF3R*'deki anormal işlevi ve bunun bir premalign durumuna katkısının aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

2.3.7.2. İmmün Yetmezlik veya Disregülasyon ile Seyreden KN'ler

X'e Bağlı Nötropeni

İlk kez 1937'de Alfred Wiskott, mikrotrombositopeni, kanlı ishal, egzama, ateş atakları ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları ile karakterize bir durumu olan üç erkek kardeşi tanımlamıştır. Kız kardeşleri etkilenmediği için, bu çocukların idiyopatik trombositopenik purpura değil, yeni bir kalıtsal trombopatiye sahip olduğu sonucuna varmıştır (63). Robert Aldrich, 1954'te incelediği tek bir ailenin altı neslinde kırk erkekten on altısında benzer bir klinik fenotip bildirmiş, ancak dişilerde herhangi bir sorun olmadığını ve bu durumun X'e bağlı bir kalıtım tarzını açıkça gösterdiğini düşünmüştür (64). Bu hastalık, onu tanımlayan iki hekimden sonra Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) olarak adlandırılmıştır (65).

Trombositopeni ve trombositopeniye ek küçük trombositlerin bulunması tipiktir (66). Egzema, lenfopeni, düşük IgA düzeyi eşlik eden diğer bulgulardır. Otoimmün hastalıklar, WAS'lı hastalarda sık bildirilmiş olup, hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, hem küçük hem de büyük damarları tutan vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı ve renal hastalıklar şeklinde bulgu verebilmektedir (67).

Wiskott-Aldrich sendrom proteini (*WASP*) genindeki mutasyonlar, *WASP* proteininin kaybına veya işlev bozukluğuna yol açarak hücre iskeleti yeniden düzenlemelerini ve bağışıklık hücrelerinde sinyal verme süreçlerini bozar. Bu bozulma, hücre göçü, adezyon ve immün sinaps oluşumu dahil olmak üzere birçok hücresel işlevi etkiler. *WASP*'nin yokluğu veya azalmış aktivitesi, kusurlu T-hücresi reseptör sinyaline ikincil gelişen, bozulmuş T-hücresi gelişimi ve işlevi ile sonuçlanır. Ayrıca, antikör üretimini etkileyen ve hümmoral bağışıklık tepkilerini bozan B hücresi sinyalini de bozar. NK hücre disfonksiyonu da gözlenir, bu da enfekte veya malign hücrelere karşı bozulmuş sitotoksositeye yol açar. Ayrıca, *WASP* mutasyonlarının neden olduğu kusurlu hücre iskeleti yeniden düzenlemeleri, trombosit üretimini ve işlevini etkiler. X'e bağlı nötropeni, nötrofilleri birincil olarak etkileyen bir X'e bağlı hastalık olup korunmuş GTPaz bağlama alanını (GBD) kodlayan WAS bölgesindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. İn vitro olarak, mutant protein, doğal tip

proteindeki bir oto-inhibitör alanın bozulması yoluyla yapısal olarak aktive edilir; bu, *WASP* oto-inhibisyon kaybının, X'e bağlı nötropenide önemli bir olay olduğunu gösterir (68).

Hermansky-Pudlak Sendromu

Hermansky-Pudlak sendromu (HPS), 1959 yılında Hermansky ve Pudlak tarafından tanımlanan, okülokutanöz albinizm ve trombosit agregasyon bozukluğu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (69). Görülme sıklığı 500 000'de bir ile 1000000'da bir arasında değişmektedir. Ancak özellikle İsviçre Alpleri ve Porto Riko'da daha sık görülmektedir, bu bölgelerde görülme sıklığı 1800'de bire yükselmiştir (70).

Oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir ve farklı tablolarla karşımıza çıkabilir. Spektrumun bir ucunda ileri derecede okülokutanöz albinizimli hastalar beyaza yakın saç ve mavi gözlere sahipken, diğer uçta tamamen normal saç ve göz rengine sahip bireyler de HPS tanısı alabilir. Açık ten rengi, lentigo ve kirpiklerde hipertrikoz görülebilir. Göz muayenesinde görme keskinliğinde azalma, yatay nistagmus, irise bağlı fotofobi ve fundus hipopigmentasyonu saptanabilir. Kanamanın sıklığı ve şiddeti de değişkenlik göstermektedir. Çocukluk döneminde ekimozlar başlar; burun kanaması, ameliyat sonrası kanama ve dişeti kanaması diğer bulguları oluşturmaktadır. Daha ileri yaşlarda doğum sırasında kanama veya uzamış adet kanamaları görülebilir. Daha az görülen ciddi sorunlar ise pulmoner fibrozis, granümatöz kolit ve nadiren nötropenidir (71, 72).

Sendroma dört protein kompleksinden birindeki bileşenleri kodlayan 11 genin birindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar neden olur. Bu 4 protein kompleksi; adaptör protein 3 (AP-3) ve lizozomla ilişkili organel kompleksi biyogenezi 1, 2 ve 3'tür (BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3) (73).

Dört kompleksin tümü, hücre içi biyogenez, lizozom ve lizozomla ilişkili organellerin (LRO'lar) trafiğini desteklemektedir. LRO'lar, melanozomları, trombosit yoğun gövdeleri (delta granülleri olarak da adlandırılır), tip II pnömositlerin lamelli gövdeleri, sitotoksik, baskılayıcı T hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin granül proteinleridir (73).

HPS-1 en yaygın alt tiptir. Aynı zamanda Porto Rikolu hastaların çoğunda bulunan en yaygın alt tiptir. Porto Rikolu hastaların çoğunda, kromozom10q23'te bulunan *HPS1* geninde homozigot 16 bp'lik bir kopya görülmektedir. Bu genotip, bilinen mutasyonların en şiddetlisini temsil eder ve tümü ölümle sonuçlanabilecek yüksek bir akciğer hastalığı, kanama ve granülomatöz kolit riskinden sorumludur. (72, 74) Nötropeni ve immün bozukluklar, öncelikle *AP3B1* (HPS tip 2) ve *AP3D1*'de patojenik varyantları olan kişilerde ortaya çıkar.

Melanozomların disfonksiyonu, tüm HPS hastalarında bulunan okülokutanöz albinizm ve görme bozukluklarından sorumludur. Trombosit yoğun granüllerin disfonksiyonu, genellikle başvuru şikayeti olan ve belki de patolojik olarak en iyi anlaşılan kanama bozukluğundan sorumludur (74, 75).

HPS hastaları için en büyük risklerden birini temsil eden pulmoner fibrozun patogenezi henüz net olarak anlaşılmıştır. Altta yatan neden, HPS hastalarında sistemik olarak ortaya çıkan seroid lipofusin birikimi gibi görünmektedir. Sürekli seroid birikiminin tip II alveolar hücreleri bozduğu ve kronik enflamasyona ve progresif fibroze yol açtığı ileri sürülmüştür (76).

HPS tip 2, AP-3 kompleksinin beta-3A alt birimindeki (*AP3B1* geni) mutasyonların neden olduğu bir sendromdur. AP-3 kompleksinin tamamının yokluğunun bir sonucudur, bu da majör hematolojik bulgu olarak granül oluşumunda bir kusurla birlikte şiddetli nötropeni ile sonuçlanır (77). Anormal lizozom biyogenezi ve trafiğinin HPS tip 2'de immün yetmezliğe neden olduğu düşünülmektedir.

Retiküler Disgenezi

Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), teşhis veya tedavi edilmezse tipik olarak yaşamın ilk yılında ölümle sonuçlanan anormal B ve T hücre gelişimi ile tanımlanmaktadır. Retiküler disgenezi (RD), adenilat kinaz 2(AK2) eksikliğinin neden olduğu ve sadece lenfopeni ile değil, aynı zamanda ağır nötropeni ile karakterize, nadir fakat özellikle şiddetli bir SCID ve AKN şeklindedir (78).

Hastalığın ilk tanımlanmasından sonra (78), 2009 yılında, AK2 kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı olarak geliştiği anlaşılmıştır (79, 80).

Eritropoizde ve megakaryositlerde, kemik iliği örneklerinde belirgin bir anormallik yoktur. Miyeloid öncülerinin promyelosit aşamasında gelişimsel olarak

durması, hemen hemen tüm RD hastalarında çok temel bir bulgudur. Periferik kanda ortaya çıkan nötropeni çarpıcı bir özelliktir ve hemen hemen tüm hastaların ağır nötropeni kriterlerini karşıladığını bildirmiştir. Kemik iliği aspirasyon örneklerinde, promiyelositler bol miktarda bulunur ve selülarite oldukça normaldir veya azalmak yerine artmıştır (81).

Ciddi şekilde azalan nötrofil sayıları ile RD'li hastaların çoğu doğumdan sonraki birkaç gün içinde hastaneye başvurur. Sepsis en sık görülen klinik tablodur, bunu omfalit ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar izler. İnvaziv kandidiyazis ve konjenital sitomegalovirüs (CMV), ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olan bakteriyel olmayan enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir (82).

AK2, mitokondriyal zarlar arası boşlukta lokalize bir fosfotransferaz enzimidir ve iki ADP molekülü oluşturmak için AMP ve ATP'nin reaksiyonunu katalize eder. ADP daha sonra, oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) ile sentezlenen ATP'yi sitozole veren ADP-ATP taşıyıcıları tarafından mitokondriyal matrikse taşınır. OXPHOS aktivitesi ADP seviyelerine bağlı olduğundan, dengeli ADP üretimi ve taşınması, hücresel enerji dengesi için kritik öneme sahiptir. Çeşitli dokularda dokuz adenilat kinaz izoformu tanımlanmış olsa da, AK2, kemik iliği beyaz kan hücrelerinin pregenitörlerinde tanımlanan tek izoenzimdir ve AK2 eksikliği olan hastalarda immün yetmezliğe yol açar (83). Ayrıca AK2'nin özellikle iç kulağın stria vaskülaris bölgesinde tespiti, hastalardaki sensörinöral sağırlığın açıklamaktadır (80).

Griscelli Sendromu

Griscelli sendromu (GS) ilk olarak 1978 yılında Griscelli ve arkadaşları tarafından farklı derecelerde pansitopeniye eşlik eden parsiyel albinizm olarak tanımlanmıştır (84). GS, otozomal resesif kalıtım, gümüşü gri saç ve açık ten ve ardından güneşe maruz kaldıktan sonra bronz cilt ile karakterizedir. HLH'ye yatkınlık, nörolojik defisit ve immün yetmezlik hastalarda gözlenebilir.(85) Altta yatan genetik bozukluk ve klinik özelliklerine göre şu anda 3 tipi vardır. Hafif nötropeni GS tip 2 hastalarında görülebilir. Ayrıca immünolojik bozukluklar sadece GS tip 2 ile ilişkilidir ve diğer 2 tipte yaygın olan merkezi sinir sistemi bozuklukları bu hastalarda görülmez. Ayrıca, GS'li çoğu hasta, T-lenfositleri ve makrofajlarda kontrolsüz ve hayatı tehdit eden bir aktivasyon geliştirir (86).

GS1, miyozin Va'yı kodlayan MYO5A genindeki varyantlardan kaynaklanır ve nörolojik bozuklukla ilişkilendirilir. GS2, RAB27A'yı kodlayan *RAB27A* genindeki varyantlardan kaynaklanır. İmmün yetmezlik ve HLH ile kendini gösterir. GS3'e, melanofilini kodlayan *MLPH* genindeki varyantlar neden olur. *RAB27A*, protein trafiğinde yer alan bir GTPazdır ve hem melanositlerde hem de lenfositlerde eksprese edilir, ancak beyinde eksprese edilmez. Melanositlerde pigment dağılımı, *RAB27A*'nın miyozin Va ve melanofilin ile etkileşimine bağlıdır; bu, neden 3 tipin de gümüşü gri saç ve benzersiz kümelenmiş pigment dağılımı gösterdiğini açıklar. Sitotoksik lenfositler, miyozin Va veya melanofilini ifade etmez. *RAB27A*, Munc13-4 (ailesel HLH tip 3'ün nedeni) ile etkileşimi yoluyla kenetlenen sitotoksik granüllere dahil olur ve bu, neden sadece GS2'nin (*RAB27A*) immün yetmezlik ve HLH ile ortaya çıktığını açıklar (85).

Chédiak-Higashi Sendromu

Chédiak-Higashi sendromu(CHS), NK, T hücreleri, granülositler ve monositler dahil olmak üzere diğer bağışıklık sistemi kusurlarıyla ilişkili, nötropeninin de görülebildiği nadir bir lizozomal depo bozukluğudur. Bu durum enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılığa neden olur (86). CHS'li hastalarda ayrıca değişken okülökutanöz hipopigmentasyon, kanama diyatezi ve ilerleyici nörolojik defektler görülür (87). Hastalığın subselüler düzeydeki tanısal özelliği, kan hücreleri de dahil olmak üzere tüm hücre tiplerinde genişlemiş lizozom kökenli veziküllerdir (88).

CHS otozomal resesif bir hastalıktır ve lizozomal trafik düzenleyici gen (*LYST*) genindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir. Bu gen tarafından kodlanan CHS proteininin, LRO boyutunu ve hareketini düzenlediği gösterilmiştir ve bu proteinin anormal işleyişi, hücre içi proteinlerin yanlış satılması ve kusurlu ekzositozu ile sonuçlanır. Bu mekanizma, CHS hastalarının NK hücrelerinde ve sitotoksik T hücrelerinde gözlenen bozulmuş kemotaktik tepkilerden ve hücre öldürme kusurlarından sorumlu olabilir. Ancak nötropenideki kesin rolü henüz belirlenmemiştir (86).

P14 Eksikliği

P14 eksikliği, azalmış B hücresi alt grubu ve sitotoksik T hücrelerinin kusurlu işlevi dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerindeki kusurlarla ilişkili

ağır n6tropeni ile karakterize edilen bir imm6n yetmezlik ve AKN nedenidir. N6trofiller tarafından yakalanan bakterilerin 6ld6r6lmesinde bozulma mevcuttur. Kemik iliğinde n6trofil olgunlaşmasının sağlam olduğu g6sterilmiştir ve n6trofillerde apoptoza karşı artan bir duyarlılık g6zlenmemiştir (86).

Bu bozukluğu olan hastaların klinik fenotipinde, ok6lokutan6z hipopigmentasyon, kısa boy, kaba y6z hatları ve tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar vardır.

Bozukluk otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. P14 bir endozomal adapt6r proteindir ve 6zellikle endozomal trafiği ve h6cesel proliferasyonu d6zenlemek i7in gereklidir. Bu proteinin eksikliği, sitotoksik T h6crelerinde, melanositlerde ve n6trofillerde 6zelleşmiş lizozomların anormal olgunlaşmasına ve işlevine yol a7ar. N6tropeniye yol a7an kesin mekanizma hen6z tanımlanmamıştır (86).

WHİM Sendromu

WHİM sendromu, siğiller, hipogammaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve miyelokateksi ile karakterize nadir, otozomal dominant bir primer imm6n yetmezlik sendromudur (89).

Miyelokateksi, n6trofillerin kemik iliğinde (myelo) tutulmasını (kateksi) ifade eder. Bozukluk, belirgin n6trofil morfolojik anormallikleri g6sterir. Myelokateksi, WHİM sendromunun klinik tanısının anahtarıdır. Bu durum G6PC3 eksikliği ve GATA2 eksikliğinde de vardır, fakat her ikisi de genellikle diğer farklı klinik belirtilerle WHİM sendromundan kolayca ayırt edilir (90). Miyelokateksi terimi, literat6rdeki ilk "WHİM benzeri sendrom" raporu olan tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla başvuran 9 yaşındaki bir kız 7ocuğunda kemik iliğindeki miyeloid h6crelerin tamamen olgunlaşmasına rağmen şiddetli KN olması ile tanımlanmıştır (91).

WHİM sendromu miyelokateksi ile karakterize olmasına rağmen, 7oğu hastada hipogammaglobulinemi ile ilişkili lenfopeni de dahil olmak 6zere l6kopeni vardır. Bazı hastalarda imm6noglobulin lokuslarının izotip değiştirmesindeki kusurların yanı sıra aşılara zayıf yanıtlar bildirilmiştir. Bağışıklık sisteminde, CXCR4'6n lenfosit gelişimi, trafiği ve aktivasyonundaki 7eşitli rolleriyle tutarlı olarak, 6zellikle birincil ve ikincil

lenfoid organlarda yüksek oranda eksprese edilir.(90) CXCR4 ve ligandı CXCL12, kemik iliğinde hematopoetik progenitör hücrelerin taşınmasında, gelişmekte olan nötrofillerin kemik iliğinden salınmasında merkezi bir rol oynar. Bu da WHIM'li hastalarda gözlenen miyelokateksi ve nötropeniye açıklayabilir (86).

CD40 Ligand eksikliği

CD40 ligand eksikliği diğer bir adı ile X'e bağlı hiper-IgM sendromu , düşük IgG, IgE ve IgA ve normal ya da yüksek IgM serum seviyeleri ile ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize nadir bir hastalıktır (92, 93).

Tipik olarak, hastalar yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar; ancak bazı hastalarda hastalık yetişkinliğe kadar tanı almayabilir. Solunum ve gastrointestinal yollar genellikle enfeksiyondan etkilenen ilk bölgeleridir. Pnömosistis türleri veya kriptosporidyum gibi fırsatçı mikroorganizmaların sıklıkla görülmesi, CD40L eksikliğinde T hücre eksikliğinin kritik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir. Hastalar kronik organ fonksiyon bozukluğu (bronşektazi, sklerozan kolanjit vb.) ve özellikle karaciğer, pankreas, safra yolları neoplazmaları ve lenfoma gelişimi için risk altındadır (86).

CD40L-CD40 etkileşimi, T hücresine bağımlı B hücresi proliferasyonu ve antikor izotip değişiminde elzemdir. Hastalarda sıklıkla epizodik, siklik veya kronik nötropeni mevcuttur, bu da CD40L-CD40 etkileşiminin yokluğunda anormal nötrofil gelişiminin olduğunu düşündürür. CD40L eksikliği olan hastalardan alınan nötrofiller, in vitro olarak rhIFN- γ ile iyileştirilen ancak çözünür CD40L ile iyileştirilmeyen kusurlu mikrobisidal aktivite sergilemiştir (94).

GATA2 eksikliği

İlk kez 2010 yılında hem bir immün yetmezlik hastalığı hem de bir MDS özelliklerini içeren benzersiz bir hastalık sendromu tanımlandı (95). Sonrasında, 2011 yılında ise hematopoetik transkripsiyon faktörü olan GATA2'yi kodlayan gendeki heterozigot mutasyonların daha önce tanımlanmış 4 klinik sendromun nedeni olduğu belirlendi: monositopeni ve mikobakteriyel enfeksiyonlar sendromu; dendritik hücre, monosit, B ve doğal öldürücü (NK) lenfoid eksikliği; ailesel miyelodisplastik sendromlar (MDS)/akut miyeloid lösemi (AML) ve Emberger sendromu (MDS'li

primer lenfödem) (96, 97, 98, 99). Bu hastalıklar GATA2 eksikliği olarak adlandırılan aynı hastalığın değişik tezahürlerini temsil etmekteydi (100).

GATA2 eksikliğinin klinik belirtileri arasında insan papilloma virüslerine (HPV'ler) ve tüberküloz olmayan mikobakterilere (NTM) karşı belirgin duyarlılığa sahip immün yetmezlik, MDS/AML'ye yatkınlık, pulmoner alveolar proteinoz (PAP) ve konjenital lenfödem vardır. Laboratuvar bulgularında ise ciddi monositopeni, dendritik hücre sitopenisi ve B ve NK lenfosit düşüklüğü mevcuttur (101). Nötropeni genellikle hafif-orta seyreder ve monositopeniden sonra en sık gözüken hematolojik bulgudur(102).

ADA2 Eksikliği

Adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği (DADA2), sistemik inflamasyon, vaskülit, erken başlangıçlı inme, sitopeniler ve immün yetmezlik ile karakterize nadir, otozomal resesif kalıtsal bir otoinflamatuvar hastalıktır. Başlangıçta poliarteritis nodosa'ya (PAN) benzeyen sistemik vaskülitin monojenik bir formu olarak tanınan DADA2, 22q11 kromozomu üzerindeki ADA2 (eski adıyla CECR1) bialelik patojenik varyantlardan kaynaklanır (103, 104). ADA2 enzimi, endotel stabilitesi için gereklidir. Hücre dışı ortamda salgılanan, çoğunlukla monositler ve miyeloid serinin diğer hücreleri tarafından ifade edilen dimerik bir proteindir (105).

DADA2'nin daha yaygın fenotipi vaskülopati ve inmedir. DADA2'nin hematolojik ve immünolojik bulguları arasında Diamond-Blackfan anemisi (DBA) benzeri fenotip, lenfopeni, nötropeni, pansitopeni, Coombs pozitif hemolitik anemi, otoimmün sitopeni, hemofagositik lenfohistiyositoz, hücrel immün yetmezlik ve hipogamaglobulinemi yer alır (106).

2.3.7.3. Kompleks Hastalıklar ile Seyreden KN'ler

HAX-1

Hematopoetik hücreye özgü proteinle ilişkili protein X-1 kısaca *HAX-1*, nörolojik bozukluklar ve kanserde rol oynayan bir apoptoz inhibitörü olup bu gendeki mutasyon, Türkiye'deki en sık KN nedenidir (107). İlk olarak 1956'da Rolf Kostman tarafından infantil genetik agranülositoz olarak geniş bir ailede meydana gelen

otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (108). Bu kalıtsal hastalığa daha sonra *HAX-1* otozomal resesif mutasyonunun sebep olduğu anlaşılmıştır (109).

Otit, gingivitis, pnömoni, enterit, peritonit ve bakteriyemi genellikle yaşamın ilk aylarında başlar. Nötropeniye eşlik eden, monositoz, hafif anemi, trombositoz ve splenomegali olabilir. Karakteristik olarak, kemik iliği erken nötrofil öncüller (miyeloblastlar, promyelositler) mevcuttur, ancak çok az miyelosit veya olgun nötrofil görülür (11). Son genotip-fenotip çalışmaları, transkript A (NM_006118.3) ve B'yi (NM_001018837.1) etkileyen *HAX-1*'deki mutasyonların nörolojik bozukluğu olan AKN fenotipine neden olurken, izoform A'yı etkileyen ancak B'yi etkilemeyen mutasyonların nörolojik anormallikler olmadan AKN'ye yol açtığını göstermiştir. Bu nörolojik bozukluklar; gelişim geriliği, kognitif bozukluk ve epilepsidir (110). İzofrom A'yı etkileyen mutasyonlar daha çok Türkiye ve çevresinde tanımlanan p.W44X iken, izoform A ve B'yi birlikte etkileyen mutasyonlar esas olarak orijinal hastalarda p.Q190X ve Japon hastalarda görülen p.R86X mutasyonlarıdır. İzofrom A'yı etkilen ve Türkiye'de sık gözüken p.W44X mutasyonunun kadın hastalarda primer ovaryen yetmezliğe neden olabileceği ve yumurtalık gelişimi için önemli olabileceği bildirilmiş olup bu olgularda kadın hastaların gonadal fonksiyonlarının takibi ve değerlendirilmesinin gerekliliği önerilmiştir (111). Ayrıca hemfagositik lenfositoz tanısı alıp tedavi edilip daha sonra *HAX-1* mutasyonu tespit edilen vakalar da bildirilmiştir (107).

HAX-1, kalsiyum sinyali, apoptoz ilerlemesi ve mitokondriyal fonksiyon dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçleri düzenleyen, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum (ER) membranlarının sitozolik yüzü ile ilişkili olan, 35-kDa'lık bir proteindir. İmmün sistem hücrelerinin, özellikle nötrofillerin hayatta kalması ve işlevi ile kalp ve nöronal hücrelerin düzgün işlevi için kritik olduğu gösterildiyse de ayrıntılı işlevsel mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır (112). *HAX-1*, apoptozun ana tetikleyicisi olan granzim B'nin (GrB) doğrudan substratıdır. GrB, *Hax-1*'i, mitokondride lokalize olan bir N-terminal fragmanı ve GrB ile işlenmiş mitokondriden salındıktan sonra sitozole lokalize olan bir C-terminal fragmanı olmak üzere iki ana parçaya ayırır. N-terminal *Hax-1* fragmanının ana hücrel etkisi, mitokondriyal polarizasyonun düzenlenmesi üzerindedir (113, 114). Kaspaz-3'ün, *HAX-1*'i Asp127 kalıntısında ayırdığı ve *HAX-1*'in aşırı ekspresyonu, Kaspaz-3'ün katalitik aktivitesini

inhibe ederek apoptozu önlediği gösterilmiş (115). HAX-1'in, X'e bağlı apoptoz proteini inhibitörünün (XIAP) BIR2 ve BIR3 alanlarına, XIAP'ın ise HAX-1'in C-terminal alanına bağlandığını göstermiş. HAX-1-XIAP kompleksinin oluşumunun, XIAP'ın proteozomal bozulmaya karşı stabilitesini artırarak apoptozu inhibe ettiğini göstermektedir (116). Ayrıca çeşitli kanser türlerinde bulunan aşırı HAX-1 ekspresyonu, GrB ve kaspas-3'e dirençle sonuçlanır ve XIAP'ı stabilize eder (117).

HAX-1'in, kalsiyum iyonlarını ER'ye pompalamaktan ve kalsiyum sinyalini düzenlemekten sorumlu bir protein olan SERCA2 (sarco/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz 2) ile etkileşime girdiğini ve stabilize ettiği gösterilmiştir. HAX-1'in SERCA2 protein seviyelerini artırarak ve aktivitesini artırarak hücre sağkalımını desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca HAX-1'in, kalsiyum homeostazının kaybını önleyerek ve ER fonksiyonunu sürdürerek ER stresinin neden olduğu apoptozu karşı hücreyi koruduğu bulunmuştur. Ek olarak, HAX-1'in SERCA2 ile C-terminal alanı aracılığıyla etkileşime girdiği ve bu etkileşimin HAX-1'in anti-apoptotik etkileri için gerekli olduğu tespit edilmiştir. HAX-1/SERCA2 etkileşimlerinin modülasyonunun, bozulmuş kalsiyum sinyali ve ER stres kaynaklı apoptozu içeren hastalıklar için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği de öne sürülmüştür (118).

Gfi1

Büyüme faktörü bağımsızlığı-1 (Gfi1) transkripsiyon faktörü, nöroendokrin hücrelerin, duyu nöronlarının ve beyaz kan hücrelerinin uygun gelişimi için gereklidir. Oldukça nadir gözükten *Gfi1*'de mutasyonları olan hastalarda, AKN veya yetişkinlerde immün olmayan kronik idiyopatik nötropeni tespit edilmiştir (119). Nötropeniye ek olarak hafif lenfopeni de bu hastalarda görülmektedir (4).

Gfi1'i makrofaj gelişimini kontrol eden ve dentritik hücrenin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu ayıran kritik bir transkripsiyon faktörüdür (120). Gfi1 başlangıçta bir fare lösemi modelinde tümörün ilerlemesine aracılık eden bir onkoprotein olarak tanımlanmış olup bununla birlikte, son veriler Gfi1'in hücre tipine bağlı olarak ya bir onkogen ya da bir anti-proliferatif tümör baskılayıcı gen olarak hareket edebileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde Gfi1, bir nöroendokrin tümör olan insan küçük hücreli akciğer kanserinde de ifade edilir ve onkojeniktir (119).

G6PC3

Glukoz-6-fosfataz katalitik alt birim 3'teki (G6PC3) mutasyonların neden olduğu AKN tip 4, ciddi nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Ayrıca yapısal kalp sorunları, ürogenital anormallikler, belirgin yüzeysel venöz genişlemeler, büyüme geriliği ve nadir görülen inflamatuvar barsak hastalıkları dahil diğer ekstra hematopoetik belirtilerle birlikte olabilir. G6PC3'ün homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları AKN4 vakalarından sorumludur (121). Bugüne kadar G6PC3 eksikliği olan tüm bireylerde AKN görülürken, fenotipik spektrum, sendromik olmayandan (izole AKN) klasiğe (ağır konjenital nötropeni+kardiyovasküler ve/veya ürogenital anormallikler) ve şiddetliye (klasik G6PC3 eksikliğine ek olarak miyeloid olmayan hematopoetik hücre tutulumu) kadar değişen bir spektrumdadır (122). Lösemi gelişimi literatürde 1 vakada bildirilmiş olmasına rağmen diğer AKN'lere kıyasla riskin daha düşük olduğu tahmin edilmektedir (123).

G6PC3'teki mutasyonlar, önemli ölçüde azalmış enzim aktivitesi ile sonuçlanmaktadır. G6PC3 eksikliği olan hastaların nötrofilleri ve cilt fibroblastları, TNF- α veya ER stresini indükleyen ajanlarla indüksiyondan sonra artan apoptoz oranlarına sahiptir. Apoptoza iç mitokondriyal yol da kısmen aracılık etmektedir. G-CSF, bu apoptotik araçları modüle etmekte ve nötrofillerde glikoz alımında artışa, glikoz-6-fosfat, laktat ve adenosin-5'-trifosfatın hücre içi düzeylerinde yükselmeye yol açmaktadır. Ek olarak, azalan hücre içi glikoz konsantrasyonu, glikojen sentaz kinaz 3beta'yı aktive ederek indüklenmiş miyeloid lösemi hücre farklılaşması proteini Mcl-1'in fosforilasyonuna ve apoptozun indüklenmesine yol açabilir (124). G6PC3 eksikliğindeki sorunlar, sadece nötrofil işlev bozukluğuna bağlı değildir. Aynı zamanda bozulmuş nötrofil enerji homeostazı ve işlevselliği ile de karakterize edilir. Sendromun makrofaj disfonksiyonu ile de ilişkili olduğu, makrofajlarının kemotaksis, kalsiyum akışı ve fagositik aktivitelerinde bozukluklara sahip olduğunu gösterilmiştir (125).

VPS45 eksikliği

VPS45 geni, 1q21-q22 kromozomunda bulunur ve bu proteinin fonksiyonel olarak ilgili mutasyonları ilk olarak 2013 yılında insanlarda tanımlanmıştır (126). VPS45 eksikliği; yaşamın ilk aylarında G-CSF tedavisine yanıt vermeyen şiddetli nötropeni, gelişim geriliği, nötropeni ile uyumlu enfeksiyonlar, hepatosplenomegali

ile ekstramedüller hematopoeze yol açan kemik iliği yetmezliği ile birlikte miyelofibrozis ve nefromegali varlığında düşünülmelidir (127). Bazı hastalarda (örn: p.E238K) nörolojik ve oftalmolojik semptomlar bildirilmiştir. Bu semptomlar arasında optik sinir hipoplazisi, jeneralize hipotoni, işitme kaybı ve retinal distrofi gibi oftalmolojik problemler ve gelişme geriliği, hipotoni gibi nörolojik defektler mevcuttur. Hemofagositik lenfositler gelişimi de bazı hastalarda gösterilmiştir. Nefromegali genelde bilateraldir. Nedeni net olarak bilinmemekle birlikte ekstramedüller hematopoezden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde hematopoetik kök hücre nakli yapılmadığı sürece genellikle ölümlerle sonuçlanır (128).

VPS45 geni, protein trafiği ve özellikle lökositlerde olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin salınmasında işlev gören hücre zarları ile ilişkili bir proteini kodlamaktadır (126). *Vps45*, *Sec1/Munc18* protein ailesinin bir üyesidir. *Sec1/Munc18* proteinleri, spesifik SNARE komplekslerinin düzenlenmesini düzenler (129). SNARE kompleksi oluşumu, karşıt lipid çift katmanları arasında köprü kurarak, onları birbirine yaklaştırarak ve füzyonlarına aracılık edecek enerjiyi sağlayarak, zar trafiğinin özgüllüğünde kilit bir rol oynar. *VPS45* evrim boyunca korunur ve SNARE proteinlerini düzenleyerek endozomal sistem boyunca zar trafiğini düzenlemeye dahil olur (129).

JAGN1

Jagunal homolog 1 (*JAGN1*), erken salgı yolunda işlev gören endoplazmik retikulumda (ER) yerleşik bir proteindir ve nötrofillerin farklılaşması, hayatta kalması için gerekli bir faktör olarak karşımıza çıkar. *JAGN1* homozigot mutasyonu, granülositlerde yapısal kusurlar, granül azlığı, çoklu proteinlerin anormal N-glikozilasyonu ve artan apoptozu ile karakterize edilir. Ayrıca G-CSF reseptörü aracılı sinyaller için gereklidir (130).

Tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak, boy kısalığı, pilor stenozu, skolyoz, konvülsiyon, kalça displazisi, osteoporoz, kemik anormallikleri, pankreas yetmezliği, ürogenital anomaliler, hipotiroidizm ve aort koarktasyonu gibi ekstra-hematopoetik bulgular hastalarda görülebilir. Ayrıca, CD4+T hücreli lenfopeni ve hipogamaglobulinemi daha nadir olarak bildirilmiştir (130, 131).

G-CSF ile tedavinin, *JAGNI* mutasyonu olan fareleri, *Candida albicans* ilişkili mortaliteden koruduğu; *JAGNI* mutasyonları olan insanlardan alınan kemik iliği hücrelerinin kusurlu fungusidal aktivitesini de düzelttiği gösterilmiştir (132).

Shwachman-Diamond Sendromu

Shwachman-Diamond sendromu (SDS), 1964 yılında kistik fibrozisde öncü olan çocuk doktorları Harry Shwachman ve hematolog Louis K. Diamond ile çocuk doktoru ve anatomist Martin Bodian tarafından tanımlanmıştır (133). Başlangıçta sendromun klinik sunumu, ekzokrin pankreas yetmezliği ve nötropeniyi içermektedir. 1967'de metafizyel kondrodizplazinin iskelet değişiklikleri de tanımlandı ve bulgular üçlüsü tamamlanmış oldu. Bu anormallikler, etkilenen tüm çocuklarda mevcuttu ve SDS olarak da adlandırılan sendromun ayrılmaz bir özelliği olarak gösterilmektedir (134).

SDS nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. SDS, hematolojik bozukluklar, kemik malformasyonları, pankreas yetmezliği ve kognitif bozukluk dahil olmak üzere çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. Kemik iliği yetmezliği sendromu, morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (135). Nötropeni yenidoğan döneminde görülebilir ve hastaların %88-100'ünde meydana gelen en yaygın hematolojik anormalliktir (136). Anemi ve trombositopeni daha az yaygındır (137). Hastalıkta ayrıca artmış MDS/AML'ye dönüşüm riski bulunmaktadır (138). İskelet displazisine ek olarak düşük kemik kütlesi, düşük kemik döngüsü ve vertebral çökme kırıkları ile karakterize edilen daha genel bir kemik hastalığı da eşlik etmektedir. Osteoporoz, kemik metabolizmasındaki birincil bir kusurdan kaynaklanabilir ve kemik iliği işlev bozukluğu ve nötropeni ile ilişkili olabilir (139). Pankreas yetmezliği, hastalığın ayırt edici özelliklerinden biridir ve tipik olarak yaşamın 6-12 ayı içinde başlar ve farklı hastalarda değişen derecelerde şiddet gösterir. Shwachman-Diamond sendromu, kalıtsal ekzokrin pankreas disfonksiyonunun kistik fibrozisten sonra ikinci en yaygın nedenidir. Pankreas tutulumu olan hastalarda asemptomatik olabileceği gibi malabsorpsiyona bağlı steatore ve gelişme geriliği de olabilir. SDS'li hastalarda pankreas yetmezliğinin nedeni, kistik fibrozisli hastalardan farklıdır. SDS'de pankreatik asiner hücreler tükenir ve yerini yağ infiltrasyonu alır; kistik fibrozisli hastalarda ise pankreatik duktal fonksiyon bozukluğu vardır (140). Çoğu hastada farklı

derecelerde bilişsel bozulma gözlenmiştir. Bilişsel bozukluğun aile ortamından, yetersiz beslenmeden ve kronik hastalıklardan bağımsız olduğu bildirilmiştir (138).

Shwachman-Diamond Sendromu multigenik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %90'ında hastalık Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu (*SBDS*) genindeki (lokus 7q11.21) bialelik mutasyonlarla ilişkilidir. SDS'de yer alan diğer nadir genler, DnaJ ısı şoku protein ailesi üyesi C21 (*DNAJC21*) (lokus 5p13.2), uzama faktörü benzeri 1 (*ELF1*) (lokus 15q25.2) ve sinyal tanıma parçacığı 54'tür (*SRP54*) (lokus 14q13.2). *SRP54* dışındaki tüm bu genler, otozomal resesif kalıtım paterni ile ilişkilendirilmiştir. *SRP54*'ün fenotipe neden olan heterozigot durumla birlikte otozomal dominant kalıtıma sahip olduğu bildirilmiştir (140).

SBDS proteini ve GTPaz EFL1, ökaryotik başlangıç faktörü6 (EIF6)'nın ribozomun pre60S alt biriminden çıkarılmasını katalize eder. EIF6'nın çıkarılması, 80S translasyonel olarak aktif ribozom oluşturmak için 40S alt biriminin 60S alt birimine bağlanmasına izin verir. Hastaların çoğunda genetik bozukluk SBDS genindedir ve SBDS proteininin yokluğunda EIF6 pre-60S alt biriminden çıkarılmayacak ve 80S aktif ribozom oluşumu bozulacaktır. *SBDS* ifadesinin kaybı, p53 sinyalinin aktivasyonuna, mTORC1'in aktivasyonuna ve Fas sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. mTORC1 hiperaktivasyonu, STAT3 yolu hiperaktivasyonuna neden olur ve bu hastalarda iskelet değişikliklerinin nedeni olarak kabul edilir. Öte yandan, p53 sinyal yolu aktivasyonu, pankreasın yağlı infiltrasyonuna ve pankreatik asiner hücrelerin atrofisine neden olur. P53 aktivasyonu ve mTORC1-STAT3 hiperaktivasyonları da bu hastalarda MDS/AML gelişimine katkıda bulunabilir. Ek olarak, eşlik eden TP53 mutasyonları ile *SBDS* genotipine sahip olan SDS'li pediatrik hastaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Artan fas sinyal yolu, kemik iliği CD34 pozitif hematopoetik hücrelerin azalmasına ve kemik iliğinde hematopoetik progenitörlerin apoptozunun artmasına neden olarak nötropeniye neden olur (140). SDS patogenezinde yer alan diğer proteinler arasında, *DNAJC21*, DnaJ ailesinden bir koşaperondur ve ribozomların 60S öncesi alt biriminden olgunlaşma faktörlerinin salınmasından sorumludur ve ribozom biyogenezinde yer alır (138). Hastaların %90'ında fenotiden *SBDS* gen mutasyonları sorumludur, geri kalanı hastaların %1'inden azında *DNAJC21*, *ELF1* ve *SRP54*'te mutasyonlara sahiptir. Vakaların %5-10'unda SDS fenotipine yol açan altta yatan genetik defekt bilinmemektedir (141).

SMARCD2 Eksikliği

SMARCD2 geni, özellikle miyeloid hücreler olmak üzere hematopoetik farklılaşma sırasında transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı HKH'lerde ve diğer hematopoetik hücrelerde bir bileşen SWI/SNF kromatin yeniden modelleme kompleksini kodlar (142).

SMARCD2 eksikliği, değişken nütropeni, spesifik granül eksikliği ve miyelodisplazi ile karakterizedir. Hastalar göbek kordonunun gecikmiş ayrılması şikayeti ile yenidoğan döneminde başvururlar. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, parazitoz veya kronik ishal geliştirmeye eğilimlidirler. Ekstra-hematopoetik bulgular arasında hafif ile orta derecede gelişimsel gecikme ve dismorfik özellikler (yüz asimetrisi, displastik dişler ve tamamlanmamış amelogenesis imperfekta), parmak tırnaklarında uzunlamasına çizgiler ve kırılğan tırnaklar, sandal boşluğu / artan interdigital boşluk D1-D2, brakimetatarsi ve şiddetli osteopeni yer alır. Nötrofillerde displastik veya iki loblu çekirdek mevcuttur. Hastaların kemik iliğinde hiperselülarite, nötrofil granülositlerinin azlığı, displastik özellikler ve ilerleyici miyelodisplazi gelişimi görülmektedir (117, 142).

SMARCD2'nin kusurlu ifadesi, AML'de insan promiyelositik hücrelerinde transkripsiyonel değişikliklere ve kromatin değişikliklerine yol açar, ancak kusurlu kromatin yeniden modellemesinin sonuçları oldukça karmaşıktır. SMARCD2, miyelopoezde yeni ortaya çıkan bir anahtar faktördür ve lösemide potansiyel bir tümör baskılayıcıdır (117).

Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b

Glikojen depo hastalığı tip 1b (GD-Ib), beslenme arasında glikoz homeostazını korumak için karaciğer, böbrek, bağırsak ile sınırlı glikoz-6-fosfataz- α (G6Pase- α) ile çalışan glikoz-6-fosfat(G6P) taşıyıcısındaki (G6PT, SLC37A4 olarak da bilinir) bir eksikliğin neden olduğu otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (143).

Hastalar, hipoglisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi ve hiperüriseminin neden olduğu metabolik semptomlar, büyüme geriliği, hepatomegali, nefromegali, osteopeni ve sıklıkla inflamatuvar barsak hastalığı ile karakterize edilen karmaşık bir fenotip gösterirler. Nütropeni bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluştursa da bu hastalarda metabolik sorunlar hayatı daha fazla tehdit etmektedir (86).

Öğünler arasında, kan glukoz homeostazı, G6P G6Pase- α aracılı hidrolizi yoluyla glukoneogenez ve glikojenolizin terminal adımlarında üretilen glukoz ile sağlanır. G6PT eksikliği GD1b'ye; G6Pase- α eksikliği GD1a'ya neden olur (143). Her iki proteindeki mutasyon diğerinin verimli bir şekilde işlev görmesini engeller ve glikoz ve lipid profillerindeki değişikliklerle kendini gösteren bozulmuş glikoz homeostazının ortak bir metabolik fenotipine yol açar. G6Pase- α , miyeloid hücrelerde eksprese edilmese de GSD-1b hastaları nötropeni ve nötrofil disfonksiyon semptomları gösterirler. Nötrofiller, artan annexin V bağlanması ve kaspaz-3 aktivasyonu ile karakterize edilen apoptoz sergiler (143). G6PT, nötrofillerde biriken ve glikoz fosforile edici enzim heksokinazın güçlü inhibisyonuna neden olan fosforile edilmiş bir glikoz analogu 1,5-anhidroglusitol-6-fosfat'ın (1,5AG6P) metabolizmasında görevlidir. G6PT eksik olduğunda, nötrofillerde 1,5AG6P birikir ve nötropeniye sebep olur (144).

Barth Sendromu

Peter Barth, kendi adını taşıyan sendromu ilk kez 1983'te X'e bağlı dilate kardiyomiyopati (DKMP), iskelet miyopatisi ve nötropeniden oluşan yüksek mortaliteye sebep olan bir sendrom olarak bildirdi (145). Barth sendromu (BS), Xq28 kromozomu üzerindeki TAFAZZIN (*TAZ*) genindeki mutasyonların neden olduğu, nadir görülen, X'e bağlı bir genetik bozukluktur (146). Klinik özellikler kardiyomiyopati, iskelet miyopatisi, nötropeni, büyüme geriliği ve tekrarlayan enfeksiyonları içerir. Kardiyomiyopati, hastaların %70'inde yaşamlarının ilk yılında teşhis edilen başlıca klinik özelliktir. Şiddetli DKMP'li hastalarda kalp nakli gerekmektedir (147, 148).

TAZ geni, eksikliği iç mitokondriyal membran fosfolipidlerinin, özellikle kardiyolipinin kusurlu yeniden modellenmesine neden olan, evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş bir açıltransferazı kodlar. Bu hastalıkta nötropeninin etiyolojisi tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Araştırmalar, mitokondriyal anormalliklerin, miyeloid öncüllerinin ve nötrofillerin artan apoptozuna yol açabileceğini öne sürmektedir (149). Bu hastalıkta nötropeninin, mitokondriyal membran potansiyelinin artan dağılımına, anormal sitokrom c salınımına, kaspaz-3

aktivasyonuna ve miyeloid progenitör hücrelerin hızlandırılmış apoptozuna bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (150).

Kazeinolitik Peptidaz B Eksikliği

İlk defa 2015 yılında, Kazeinolitik Peptidaz B (CLPB) eksikliğinin (3-metilglutakonik asidüri tip 7) ilerleyici beyin atrofi ile prenatal ensefalopatiden hareket bozukluğuna kadar nörolojik bir spektruma sahip çoklu sistem tutulumu yapan bir hastalık olduğu tespit edilmiş (151).

CLPB eksikliği, şiddetli ile hafif arasında değişebilen nörolojik tutulum ve nötropeni ile karakterizedir. Şiddetli CLPB eksikliğinde, önemli neonatal nörolojik tutulum (hiperekpleksi veya istemli hareketlerin yokluğu, hipotoni veya hipertoni, yutma sorunları, solunum yetmezliği ve epilepsi) ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla ilişkili ciddi nötropeni nedeniyle ölüm genellikle birkaç aylıkken ortaya çıkar. Orta derecede CLPB eksikliği olan bireyler, bebeklik döneminde hipotoni ve beslenme sorunları gibi nörolojik anormallikler gösterir ve spastisite, ilerleyici bir hareket bozukluğu (ataksi, distoni ve/veya diskinezi), katarakt, epilepsi ve zihinsel yetersizlik geliştirir. Nötropeni değişkendir, ancak yaşamı tehdit edici değildir. Hafif CLPB eksikliği olanlarda nörolojik tutulum yoktur, zeka normaldir, nötropeni hafif ve aralıktır ve yaşam beklentisi normaldir (152).

Otozomal resesif ve dominant kalıtım gösterebilir. *CLPB*'deki tüm heterozigot mutasyonlar hastalığa neden olmaz. ATP bağlama cebinde bulunan yüksek oranda korunmuş mutasyonların patojenik olduğu tahmin edilen bir model desteklenmektedir. İnsanda işlevi az bilinen bir mitokondriyal protein olan CLPB, DNA replikasyonu ve onarımı, protein ayrışması ve yeniden katlanması gibi çeşitli işlemlerde yer aldığı düşünülmektedir. CLPB'nin protein yeniden katlanmasında yer aldığı gösterilmiştir (153). Ayrıca mitokondride lokalize olur ve mitokondriyal fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir (154).

Cohen Sendromu

Cohen sendromu (CS) ilk olarak 1973'te M. Michael Cohen Jr. tarafından etkilenen iki kardeşte ve bir izole vakada tanımlanmış ve daha sonra obezite, hipotoni, zihinsel yetersizlik ve kraniyofasiyal, oküler ve ekstremiteler anomalileri dahil olmak

üzere Cohen tarafından tanımlananlara benzer özelliklere sahip dört hastada Carey ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (155, 156).

Hastalarda gelişim geriliği, trunkal obezite, erken başlangıçlı hipotoni, yaşamın ilk yılında gelişen mikrosefali, orta-derin psikomotor gerilik, ilerleyici retinokoroidal distrofi ve yüksek miyopi, birçoğunda nötropeni, bazılarında tekrarlayan enfeksiyonlar ve aftöz ülserler, eklem hipermobilitesi ve karakteristik yüz hatları mevcuttur (157). Lökopeni, özellikle nötropeni, Cohen sendromunun ortak bir özelliğidir. Nötropeni genellikle doğumdan itibaren mevcuttur ve hafif ile orta derecededir, sıklık değildir ve ölümcül değildir. Hastalar bakteriyel enfeksiyonlara nötrofilik lökositoz ile yanıt verebilir. Hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonlar görülmeyebilir, ancak tekrarlayan enfeksiyonlar, aftöz ülserler ve kronik veya tekrarlayan diş eti iltihabı olabilir. Kemik iliği selüleritesi genellikle normaldir veya artmıştır (157, 158).

Cohen Sendromu, *COHI* olarak da adlandırılan *VPS13B* genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. *VPS13B* geni, 8q22–q23 kromozomunda yer alır ve 4022 amino asitlik bir transmembran proteini kodlayan 62 ekzondan oluşur (159). *VPS13B*, hücre içindeki proteinlerin vezikül aracılı taşınmasında ve sınıflandırılmasında işlev gördüğü, gözün, hematolojik sistemin ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve işlevinde rol oynadığı düşünülen bir transmembran proteini kodlar (157, 159).

Nötropeni ile Seyreden Poikiloderma (Clericuzio Sendromu)

Nötropeni ile giden poikiloderma (PN), ilk kez 1991 yılında Clericuzio tarafından, çoğunluğu tekrarlayan pnömoni geçiren nötropenik hastalarda tanımlanan, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır (160).

Hastalık, enflamatuvar ekzematöz döküntü (6-12 aylık) ve ardından inflamasyon sonrası poikiloderma (>2 yaş) ve tipik olarak yaşamın ilk iki yılında tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve (sıklıkla) bronşektazi ile ilişkili kronik siklik olmayan nötropeni ile karakterizedir. MDS/AML riski genel popülasyona göre artmıştır. Diğer ektodermal bulgular tırnak distrofisi ve palmar, plantar hiperkeratozu içerir. Etkilenen bireylerin çoğunda ayrıca reaktif hava yolu hastalığı vardır ve bazılarında boy kısalığı, hipogonadotropik hipogonadizm, orta yüz retrüzyonu, kalsinozis kutis ve iyileşmeyen deri ülserleri görülebilir (161). Hastalık, Rothmund-Thomson sendromu ve

diskeratozis konjenita ile klinik bir örtüşme gösterir ve Rothmund-Thomson sendromu ve diskeratozis konjenita hasta alt grubunda USB1 mutasyonları tespit edilmiştir. Bu durum genodermatozlarda ortak yollar olduğunu düşündürür (162).

GİNS4 Eksikliği

Go-Ichi-Ni-San kompleksi alt birimi 4 (GİNS4) eksikliği son yıllarda tanımlanmış olup nötropeni ve NK hücre eksikliği ile giden nadir bir hastalıktır. Bu hastalık eksik veya işlevsiz NK hücrelerini içeren birincil immün yetmezliktir. Etkilenen bireylerden alınan hücrelerde, uygunsuz DNA sentezi veya artan replikasyon stresi belirtileri olmaksızın gecikmiş hücre döngüsü ilerlemesi gösterilmiştir. NK hücrelerini in vitro olarak ayırt etmede kısmi GİNS4 tükenmesini modelleyerek, genotip ile NK hücre fenotipi arasındaki nedensel ilişkinin yanı sıra NK hücre gelişiminde hücre özünde bir kusur olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, GİNS4'teki bialelik kısmi fonksiyon kaybı mutasyonlar, nötropeni ve NK eksikliğinin altında yatan yeni bir hastalığın nedeni olarak tanımlanmıştır (163).

Kabuki Sendromu

Kabuki sendromu(KS) ilk olarak 1981'de Niikawa ve Kuroki tarafından tanımlanmış ve zamanla iyi tanınan bir çoklu konjenital anomali ve zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği bir sendromdur (164, 165). Hastalığın bulguları dismorfik yüz özellikleri (alt göz kapağının lateral üçte birinin içe dönük olduğu uzun palpebral çatlaklar; yan üçte birinde çentik veya seyreklik gösteren kemerli ve geniş kaşlar; büyük, çıkıntılı veya çukur kulaklar; ve basık burun ucu ile kısa kolumella), iskelet anomalileri (brakimesofalanji, brakidaktili V, omurga anormallikleri ve beşinci parmak klinodaktili), dermatoglifik anormallikler (en yaygın olarak kalıcı parmak ucu yastığı) ve zihinsel yetersizliktir (tipik olarak hafif ile orta aralıkta)(166). Ayrıca enfeksiyonlara ve otoimmün bozukluklara karşı artan duyarlılık, nöbetler, endokrinolojik anormallikler (kadınlarda izole erken telarş), beslenme sorunları ve işitme kaybı da eşlik edebilir. Nötropeni genellikle bozulmuş bağışıklık tepkisi ve otoimmün anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (167).

RUNXI

Somatik runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 1 (*RUNXI*) mutasyonları, MDS ve AML gibi çeşitli hematolojik malignitelerde en sık görülen mutasyonlardır. Kalıtsal mono-alelik *RUNXI* mutasyonları, yaşam boyu artmış AML riski ile ilişkili kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği sendromuna ve ailesel trombosit bozukluğuna neden olabilir (168). Çeşitli hematolojik malignitelerde *RUNXI* mutasyonlarının oluşumu ve sıklığı iyi belgelenmiştir (169). Somatik *RUNXI* mutasyonlarının, Fanconi anemisi ve AKN gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarına ikincil gelişen MDS/AML'de ve radyasyonla ilişkili MDS/AML'de sık saptandığı anlaşılmıştır (57, 170, 171). İkincil MDS/AML'nin (sMDS/AML) bu formları, tedaviye dirençlilik nedeniyle olumsuz bir prognoz ile karakterize edilir (171).

Prolidaz Eksikliği

Prolidaz, prolinden zengin proteinlerin metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir enzimdir(172). Prolidaz eksikliği olan hastalarda, cilt lezyonları (tipik olarak alt ekstremitelerde şiddetli, kronik, inatçı ve ağrılı deri ülserleri ve yüz ve ellerde telenjektaziler), tekrarlayan enfeksiyonlar (özellikle deri ve solunum yolu), dismorfik yüz özellikleri, değişken zihinsel yetersizlik ve yüksek karaciğer enzimleri ile organomegali (tipik olarak splenomegali, ancak bazen hepatomegali ile ilişkili) görülür. Etkilenen bireylerin küçük bir kısmında iskelet anomalileri, kronik pulmoner hastalık, anemi, trombositopeni ve hipokomplementemi de görülebilir (173). Ayrıca, yüksek IgG seviyeleri ve azalmış nötrofil kemotaksisi de daha önce tespit edilmiştir (174). Prolidaz eksikliği ile otoimmün durumlar, özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Prolidaz eksikliğinde görülen nötropeni, splenomegaliye, otoimmün durumlara veya hastalığın henüz tanımlanmamış farklı bir patojenik özelliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Majeed Sendromu

Majeed sendromu, kronik multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoietik anemi ile kendini gösteren, insanları etkileyen multi-sistem inflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofilik dermatoz da hastalığa eşlik edebilir. Hastalık, fosfatidik asit fosfataz

LIPIN2'yi kodlayan gen olan *LPIN2*'deki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Son derece nadir görülen bir hastalıktır (175). Nötropeni, hastalarında çok nadiren bildirilmiştir. Bununla birlikte, anemi veya nötropenin mekanizması bilinmemektedir (176).

2.4. Tanı

Nötropenin tam kan sayımında tespit edilmesi çok kolaydır ve nötropeni nispeten sık görülen bir bulgudur. İzole nötropenilerin büyük çoğunluğu geçicidir, çoğunlukla viral veya bakteriyel bir enfeksiyona sekonderdir ve daha az yaygın olarak malign hematolojik hastalığa sekonderdir (8). Nötropenisi olan hastaların değerlendirilmesinde dikkatli tıbbi öykü ve aile öyküsü ilk adımlardır. Hastalığın sıklığını, ateşin ve diğer semptomların şiddetinin, oral inflamasyonun (ağız ülserleri, diş eti iltihabı, periodontitis, diş kaybı ve replasmanı) ve diğer yaygın enfeksiyöz problemlerin (selülit, sinüzit, otit, farenjit, pnömoni, gastrointestinal semptomlar, perirektal enfeksiyonlar ve sepsis veya derin doku enfeksiyonlarının kanıtı) varlığının bilinmesi önemlidir. Viral enfeksiyon öyküsü, immün yetmezliği düşündüren diğer semptomlar ve genel sağlık, büyüme ve gelişme de çok önemlidir (3). Ağır konjenital nötropeni, genellikle erken çocukluk döneminde teşhis edilir. Yenidoğanlarda, yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilen akut ve ciddi bir omfalit tanısall bir ipucu olabilir. Yaşamın ilk haftalarında, çocukta pnömoni belirtileri de dahil olmak üzere solunum semptomlarıyla ilişkili ateşler görülmeye başlayabilir. Birkaç hafta veya ay sonra selülit veya derin doku apseleri ortaya çıkabilir. İlk iki yıl içinde şiddetli diş eti iltihabı ve periodontit gelişebilir (5). Perirektal ve anal bölgeler de dikkatle incelenmelidir çünkü ciddi nötropenisi olan hastalarda bu bölgede clostridial türler ve diğer anaerobik organizmalarla enfeksiyona bağlı olarak nekrotizan selülit de dahil olmak üzere selülit gelişebilir (3).

Nötropeni için aynı genetik nedene sahip ailelerde hastalığın ciddiyetinin değişebileceğini ön görmek de önemlidir. Çok şiddetli nötropenisi olan hastaların akrabalarında hafif nötropeni olabilir, görece daha az semptom olabilir. Enfeksiyon ilişkili bebek ölümleri kalıtsal bir nötropeniye işaret ediyor olabilir (3).

G-CSF tedavisi olmaksızın MNS'nin $> 500 /\text{mm}^3$ olması *ELANE*, *HAX* mutasyonu olan hastalarda ağır enfeksiyon sırasında bile oldukça nadir görülürken,

otoimmün nütropenisi olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sırasında MNS > 1000/mm³ olabilir (31). *SBDS* mutasyonları olan hastalar başlangıçta normal MNS'lere sahip olabilirken, zamanla MNS'leri düşebilir (177). Nütropenin ciddiyetini ve süresini belirlemek için, üç ay boyunca en az üç ölçüm yapılması önerilmektedir. Siklik nütropeni düşündürülen enfeksiyon öyküsü, değişken geçmiş nötrofil sayıları veya düzenli olarak tekrarlayan ateş veya ağız ülserleri olan hastalarda 4-6 hafta boyunca haftada en az 2-3 kez tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (3).

Nütropenik hastalarda, periferik yayma örneğinin incelemesi oldukça değerlidir. Nütropenin doğrulanması, nötrofil ve diğer tam kan elemanlarının morfolojilerinin, sayılarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Olası lösemi tanısı için ipucu verir.

Kronik nütropenin teşhisinde yardımcı olabilecek diğer laboratuvar testleri, beslenme eksikliklerinin (örn. B12 vitamini, folat, bakır), immun yetmezliklerin (örn. kantitatif immünoglobulinler) ve romatolojik bozuklukların (örn. anti-nükleer antikor ve diğer testler) değerlendirilmesini içerir (3). IgG seviyeleri, enfeksiyondan bağımsız olarak hastaların çoğunda yükselmiştir. Aşılardan sonra spesifik bağışıklık yanıtı normaldir. Kan biyokimyası, elektrolitlerde, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde genellikle bir bozulma tespit edilmez (6).

Tüm KrN olan hastalarda birinci basamak araştırma olarak anti-nötrofil antikor testi önerilir. GIFT, referans laboratuvarlarında birinci basamak test olarak yapılmaktadır. Laboratuvar testleri ve klinik tablo ile birlikte pozitif bir GIFT, pİN teşhisini destekleyebilir, ancak diğer nütropeni tiplerinin teşhisini dışlamaz. Negatif GIFT olan hastalarda, pİN'nin klinik şüphesi yüksek kalırsa GIFT birkaç kez tekrarlanmalıdır (178).

Kemik iliği değerlendirilmesi özellikle AKN düşünülen durumlarda oldukça faydalı ve yapılması önerilen bir incelemedir. İlk muayenede biyopsi ve aspirasyon örnekleri, lösemi, aplastik anemi veya MDS'yi dışlamaya (veya doğrulamaya) yardımcı olur. Kemik iliği yayması, nütropeniye neden olan miyelopoezdeki kusurun tipini belirlemek için özellikle yararlıdır. PİN ve ilaca bağlı nütropeniler dışında ağır ve orta derecede KrN'si olan pediatrik hastalarda kemik iliği değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanısal inceleme sırasında yapılmazsa, MDS/AML'yi dışlamak için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisinden önce ve malign

transformasyon riskini izlemek için bir temel olarak kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Ayrıca uzun sürmüş hafif KrN'si olan hastalarda da yapılması düşünülebilir. G-CSF ile tedaviden bağımsız olarak KN sendromları için yıllık kemik iliği incelemesi (aspirasyon, biyopsisi ve sitogenetik değerlendirme) önerilir (178). Sınıflandırılmamış ancak G-CSF tedavisi gerektiren KrN için de yıllık takip düşünülebilir.

ELANE veya *HAX-1* mutasyonlarına bağlı AKN'si olan hastalarda kemik iliği incelemelerinde genellikle çok sayıda promiyelosit ancak yalnızca birkaç olgun miyeloid hücre ile "olgunlaşma duraklaması" vardır. Diğer uçta, miyelokateksi hastalarında kemik iliğinde bol miktarda "hipermatür" nötrofil bulunur, çünkü hücreler kemik iliğinden çıkıp kana girmekte zorlanırlar. Siklik nötropenili hastalarda, iliğin selülaritesi, örneğin alındığı andaki nötrofil döngüsündeki zamanlamaya bağlıdır. Çoğu hastada, miyeloid hücrelerin morfolojisi nötropeninin nedenini göstermede yeterli olmaz. Tanı anında sonuç neredeyse her zaman normal olmasına rağmen, KN'li hastalarda ilk kemik iliği örneğinde kromozomal anormallikleri dışlamak için sitogenetik testler yapılması önerilmektedir (3, 5). Bu hastalarda, kemik iliği sitogenetiği, hastalığın seyri sırasında değişebilir; monozomi 7, anormal sitogenetik sonuçların yaklaşık %50'sinde en sık görülen anomalidir. Normal sitogenetikten bir anormalliğin ortaya çıkmasına kadar geçen süre genellikle birkaç yıldır. Anormal sitogenetik genellikle kemik iliğinde MDS veya lösemi gelişimini gösteren morfolojik değişikliklerle ilişkilidir ve sitopenilerin gelişmesi veya G-CSF tedavisine dirençlilik ile ortaya çıkabilir (6).

Genetik testler, ciddi konjenital nötropeni tanısında giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Testlerin çeşitliliği, güvenilirliği, fiyatları gibi konular akılcı bir yaklaşım sunmayı gerektirmektedir. Hastanın kliniği ile eşleşen bir sendroma işaret eden ipuçları, önce hangi genin test edilmesi gerektiğini belirlemeye yardımcı olabilir. Örneğin, gastrointestinal semptomlar, boy kısalığı ve gelişme geriliği de gösteren nötropenili bir bebekte öncelikle *SBDS* Sanger sekanslanması yapılabilir. Benzer şekilde, nötropenisi, nefes darlığı ve kalp yetmezliği semptomları olan genç bir erkek çocuğa öncelikle *TAZ* Sanger sekanslanması veya ciddi nötropenisi, yüzeysel damarlarda belirginlik, ürogenital veya kalp deformiteleri olan bir hasta *G6PC3* için Sanger sekanslanması yapılabilir (5). Ağır nötropeni ile başvuran ve kemik iliği incelemesinde

duraklama gözlenen hastalar için standart yaklaşım, AKN ile ilişkili aday genlerin analiz edilmesidir. Dünyada en yaygın AKN nedeni olan *ELANE* veya Türkiye’de en yaygın AKN nedeni olan *HAX-1* içeren bir panel kullanılabilir (10, 179). Bu testler de negatifse, nötropeni ile ilişkili genlerin bir panelinin dizilenmesi veya tüm ekzom dizileme önerilir. Panel dizileme yaklaşımı, ilk tercih olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır ve çoklu gen mutasyonlarını da ortaya çıkarabileceğinden sonuçta daha ucuz ve daha bilgilendirici olabilir (5). Tüm ekzom dizileme ise daha çok geni tarayıp daha nadir nedenleri göstermede ve olası yeni mutasyonların belirlenmesine de olanak sağlaması nedeniyle günümüzde gittikçe daha sık olarak kullanılır hale gelmektedir.

Monojenik KN’lerin önemli bir kısmı, hastanın günlük yaşamı üzerinde bazen büyük etkisi olan ciddi hastalıklardır. Bu nedenle, önceden bilinen hastalık öyküsü olan ailelerde genetik danışmanlık ve gereklilik durumunda prenatal tanı son derece önemlidir (4).

2.5. Tedavi ve Önlemler

Birçok aile yaşam alanlarını dezenfektanlarla sterilize etmeye çalışsa da basit sabun ve el yıkama gibi önlemler nötropenik hastaların enfeksiyonlardan korunması için daha değerlidir. Aslında nötropenik hastalardaki çoğu enfeksiyonun kaynağı kendi cilt ve bağırsak florasıdır. Nötropeni viral enfeksiyonlara karşı savunmayı bozmasa da çok kalabalık alanlardan veya enfekte kişilerle yakın temastan kaçınmak, febril nötropeni veya ikincil bir bakteriyel enfeksiyon için giriş sağlamak üzere virüs kaynaklı mukozal yırtılmaları azaltarak hastane yatışlarını azaltır. Nötropenik hastalar invaziv mantar enfeksiyonunu önlemek için rutubetli, tozlu ev ortamı veya inşaat alanları, kuş veya hayvan atıkları gibi yüksek derecede kontamine kaynaklardan da kaçınmalıdır. Kronik diş eti iltihabını ve diş kaybını en aza indirmek için diş hijyeni de önemlidir (3). Bununla birlikte, profilaksi endikasyonu, enfeksiyon riskinin kişisel olarak değerlendirilmesine, kişisel geçmişe ve nötropenin boyutu ve tipine bağlıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (günde bir kez ağızdan 6 mg/kg/gün trimetoprim dozunda alınan sülfametoksazol/trimetoprim) potansiyel bir seçenektir. Bununla birlikte, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sürekli kullanımı, dirençli bakterilerin ortaya çıkması açısından endişe yaratmaktadır (8).

Ağır n6tropenide ateş, geniş spektrumlu antibiyotiklerle acil tedavi gerektiren tıbbi bir acil durumdur. MNS'si $200/\text{mm}^3$ 'ten az olan hastalar, antibiyotik duyarlılıklarına bağlı olarak ilaç seçimi ile birlikte, IV antibiyotik tedavisi için neredeyse her zaman hastaneye yatırılmaları gerekmektedir. Ancak n6trofillerin enfeksiyon b6lgelerine nispeten iyi bir şekilde iletildiği, otoimm6n n6tropeni gibi daha iyi huylu n6tropeni formları için ayaktan tedavi tercih edilebilir. G-CSF tedavisi alan $\text{MNS} > 1000\text{-}1500/\text{mm}^3$ olan KırN tanılı bireyler, n6tropenik olmayan herhangi bir hasta gibi değerlendirilebilir ve tedavi edilebilir. $\text{MNS} 500\text{-}1000/\text{mm}^3$ arasında olan hastalar vaka bazında değerlendirmeye ihtiyaç duyar (3).

G-CSF, AKN tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. G-CSF tedavisinin n6trofillerin sadece sayısını değil ayrıca fonksiyonlarını artıracak birçok etkisi vardır. Fagositoz ile ilişkili oksidatif fonksiyonu uyararak bakterisidal g6lerini arttırır ve bir dizi n6trofil antibakteriyel proteinin üretimini uyarır. B6ylece n6trofillerin fonksiyonel aktivitesinde net bir artışa aracılık eder (180). AKN'deki semptomlar genellikle MNS ile ters orantılıdır. G-CSF, dolaşıma daha fazla n6trofil sokarak enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini, antibiyotik kullanımını, sepsis ve hastaneye yatış riskini azaltır. Bununla birlikte yaşam kalitesini y6kseltir ve hayatta kalma şansını artırır (53). Başlangıç dozu tipik olarak 14 g6nl6k bir s6re boyunca g6nde bir kez $3\text{-}5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'dır. İdame dozu klinik ve biyolojik cevaba g6re ayarlanır. Cevap durumunda, aralık 3 g6nde bir kadar uzatılabilir. Klinik yanıtın zayıf olması durumunda, klinisyenin dozu artırması gerekebilir. Değerikliklerin etkinliği en az 2 hafta sonra değerlendirilmelidir. Kemik ağrısı meydana gelirse, doz hızla azaltılmalıdır. G-CSF yanıtının ve toleransının gerçek belirleyicileri yoktur, ancak edinilmiş nedenler (otoimm6n veya idiyopatik n6tropeni) genellikle çok k66k dozlara yanıt verirken, genetik nedenler genellikle daha y6ksek dozlar gerektirir. Gerekli G-CSF dozu $>50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{g6n}$ ise hasta yanıt vermeyen, G-CSF dozu $10\text{-}50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{g6n}$ arasındaysa y6ksek eşikli yanıt veren olarak kabul edilir. Tedavinin amacı, yeterli n6trofil sayısını ($>1000/\text{mm}^3$) ve hastanın normal bir yaşam s6rmesine izin veren tatmin edici bir klinik durumu s6rd6rmektir. Hasta için uygun doza ulaşıldıktan sonra 4 ayda bir (yılda 3 kez) tam kan sayımı ile izlem yapılabilir. En sık g6r6len yan etkiler, ařırđ kemik iliği stim6lasyonundan kaynaklanan kemik ağrısı, miyalji ve baş ağrısıdır. G-CSF sadece miyeloid h6creler 6zerinde etkilidir ve bu nedenle hematolojik olmayan ko-morbiditeleri hafifletmez.

Tanımlanmış KN sendromları olan hastalar, belirgin MDS veya AML geliştirme riski altındadır. En sık ELANE nötropeni, HAX-1, SDS ile GATA2 sendromunda gösterilmiştir. Bu risk, yüksek dozlarda G-CSF kullanımı ile ağırlaşabilir. Bu nedenle, yeterli bir yaşam kalitesi için gereken minimum dozda G-CSF kullanılması tavsiye edilir. Klonal aşırı büyüme ve MDS/AML riski göz önüne alındığında, klonal genetik mutasyonların (ve/veya kromozomal anormalliklerin) görünümünü dışlamak için tekrarlayan aralıklarla kemik iliği incelemesi tavsiye edilir (8).

Son yıllarda hastalıklara özel tedavilerde gelişme eğilimdedir. WHİM sendromunda bir CXCR4 antagonisti olan pleriksafurun, miyelofibroz, lökopeni, anemi ve trombositopeniyi düzelttiği, siğil yükü ve enfeksiyon sıklığını azalttığı ve yaşam kalitesi belirgin şekilde arttırdığı görülmüştür (181). Ayrıca oral bir ajan olan mavoriksafor ile faz çalışmaları bulunmaktadır (182).

GD-Ib ve G6PC3 hastalıklarında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu hastalıkların her ikisinde de nötropeninin mekanizması yakın zamanda aydınlatılmıştır. Nötrofillerde, taşıyıcı G6PT ve fosfataz G6PC3, bu hastalardan nötrofillerde biriken ve glikoz fosforile edici enzim heksokinazın güçlü inhibisyonuna neden olan fosforile edilmiş bir glikoz analogu 1,5AG6P'yi metabolize etmek için birlikte çalışır. G6PT (GD-Ib hastaları) veya G6PC3 (G6PC3 eksikliği olan hastalar) eksik olduğunda, nötrofillerde 1,5AG6P birikir. Tip 2 diyabetes mellitusu tedavi etmek için antidiyabetik ilaç olarak kullanılan empagliflozin veya dapagliflozin gibi SGLT2 inhibitörleri, SGLT2 taşıyıcısını ve dolayısıyla 1,5-AG'nin yeniden emilimini inhibe eder ve böylece vücuttaki toksik metabolit konsantrasyonunu azaltır (144). G-CSF tedavisine tam yanıt vermeyen 4 GSD-Ib hastasında empagliflozin kullanımı, 1 ay içinde serum 1,5AG ve nötrofil 1,5AG6P düzeylerini düşürdüğü, klinik olarak, sık görülen enfeksiyonlar, mukozal lezyonlar ve inflamatuvar barsak hastalığı semptomları düzelttiği, 2 hastada G-CSF kesilip diğer 2 hastada sırasıyla %57 ve %81 doz azaltılabildiği gösterilmiştir. Bu süreçte hastaların hiçbirinde hipoglisemi gelişmemiştir (183).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) AKN'ler için tek küratif tedavi olarak görülmektedir. HKHN'den kaynaklanan toksisite ve ölüm riski ile AKN'den kaynaklanan ölüm riskinin iyi değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Konjenital nötropenide HKHN için, G-CSF'ye yanıtızsızlık, AML/MDS gelişimi, lösemi öncesi bir

durumun moleküler veya sitogenetik kemik iliği kanıtı, refrakter pansitopeni oluşumu, onaylanmış endikasyonlardır (3, 8, 184, 185, 186). Literatüre bakıldığında da G-CSF'ye zayıf yanıt veren yüksek dozlarda G-CSF kullanan hastalarda da nakil önerilmekte olup G-CSF dozu hakkında fikir birliği yoktur. Connelly ve arkadaşları $>8 \mu\text{g/kg/gün}$ kullanımını zayıf yanıt olarak değerlendirmişlerdir ve naklin bu doz için kuvvetle düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca *ELANE* geninde Gly185Arg mutasyonunu bulunduran hastaların da mevcut en iyi donörle HKHN'nin şiddetle düşünülmesi gerektiğini savunmuşlardır (186). Rotulo ve arkadaşlarının *ELANE* mutasyonu olan hastalar ile yaptığı çalışmada HKHN endikasyonunu $<15 \mu\text{g/kg/gün}$ G-CSF alan hastalara genişletildiğinde 2005 yılından bu yana lösemi geliştiren hasta olmadığı görülmüştür. Bu yüzden nakil için $>15 \mu\text{g/kg/gün}$ G-CSF dozu önermişlerdir (8, 184). Choi ve arkadaşları ise sepsis ve lösemi nedeniyle devam eden ölüm riskleri göz önüne alındığında, uygun kardeş donörü olan hastalar bu kriterleri karşılamıyorsa bile HKHN düşünülmesini önerilmiştir (187).

Ekstra-hematopoetik tutulumlar hastalıkların seyri için oldukça önemlidir. Shwachman Diamond sendromu ve Cohen hastalığında gözlenen nörogelişimsel bozukluklar; Barth sendromunda gözlenen kardiyak disfonksiyon buna örnek olarak verilebilir. Bu hastaların ilgili branşlar tarafından düzenli takip edilmesi hastalık prognozu açısından önem arz etmektedir.

Nötropenide aşılamanın güvenliğini ve etkinliğini ele alan neredeyse hiçbir çalışma bulunmamakla birlikte, uzman görüşleri "fagositik hücre kusurları" olan nötropenik hastalarda bağışıklama politikası hakkında bilgi vermektedir. Nötropenide inaktive aşılar için herhangi bir kontrendikasyon yoktur (188). Canlı viral aşılar da dahil olmak üzere aşılardan çoğu, kompleks immün yetmezlik ile ilişkili nadir nötropeniler dışında, KırN hastalarının çoğunda kullanılabilir (8, 189). Fakat canlı viral aşılar uygulanmadan önce adaptif bağışıklıktaki önemli kusurları dışlamak için immünooglobulin seviyelerini değerlendirmeyi ve majör lenfosit alt popülasyonları için düşük maliyetli bir akım sitometri testi yapması önerilmiştir. Tüm canlı bakteriyel aşılar ise ağır nötropenide kontrendikedir (BCG, canlı tifo aşısı gibi) (188).

2.6. Prognoz ve Hastalık Seyri

AKN'si olan hastalar, yaşamlarının ilk aylarından itibaren tekrarlayan, genellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yatkındır. AKN olan hastaların mortalitesinin antibiyotik öncesi dönemde %90'lardayken (190), antibiyotiklerle bile hastaların >%80'i ciddi bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle ölmektedir (191). Rekombinant G-CSF kullanılması ile bakteriyel enfeksiyon sıklığında ve enfeksiyon kaynaklı mortalitede belirgin düşüş izlenmiştir (192). 1988'den beri G-CSF'nin mevcudiyeti, bu hastaların medikal yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir, ancak özellikle G-CSF'ye zayıf yanıt veren veya uyumsuzluğu olan hastalarda ölümcül bakteriyel enfeksiyonlar hala bildirilmektedir (193). Bununla birlikte, kronik oral tutulumu yönetmek hala oldukça zordur (194). Ayrıca enfeksiyon riski sadece nötropeni ile ilişkili olmayabilir: en iyi örnek, lenfopeni, hipogamaglobulinemi ve insan papillovirüs enfeksiyonlarına karşı çok yüksek duyarlılığı birleştiren WHIM sendromudur (195).

İlk defa 1997'de, AKN'li bir dizi hastada yüksek oranda kemik mineral kaybı tanımlanmış olup, o zamandan beri, kemik yoğunluğu ölçümleri yapılan çocuk ve yetişkin AKN hastalarının %47.9'unda farklı derecelerde osteoporoz ve osteopeni bildirilmiştir. Bunların yarısından fazlasında osteoporozun klinik belirtileri (patolojik kırıklar ve/veya sırt ağrısı) gözlenmiştir (196, 197). AKN'de osteoporozun patogenezi, osteoklastlar tarafından artan kemik rezorpsiyonu ile ilişkili gibi görünse de belirsizliğini korumaktadır (198).

AKN'li hastalarda AML M0, M1 veya M4 geliştiği, ancak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve kronik miyelomonositik lösemi (KMML) de görülebildiği bildirilmiştir (193, 199, 200, 201). SCNIR'in Avrupa biriminin derlemesinde, *ELANE* mutasyonu taşıyan 118 hastanın 17'sinde (%11) ve *HAX-1* mutasyonu taşıyan 41 hastanın 6'sında (%12.7) lösemi geliştiği bildirilmiştir. Shwachman-Diamond sendromlu 88 hastanın 7'sinde (%9) lösemi gelişir. Bununla birlikte, KN'li hastaların diğer birçok genetik alt grubundaki hasta sayısı, lösemi riski hakkında güvenilir bir açıklama yapmak için çok azdır (5).

G-CSF ile tedavi, dolaşımdaki nötrofil seviyesini arttırdığı ve enfeksiyona bağlı mortaliteyi azalttığı için AKN için standart tedavidir. Gerçekten de G-CSF'nin yaygın kullanımından bu yana, AKN'deki başlıca ölüm nedeni enfeksiyonlardansa,

AML ve MDS gelişimine kaymıştır (202). Fransız Nötropeni Kayıt Çalışması, 20 yaşındaki AKN'li hastalarda kümülatif MDS veya AML insidansını %10.8 olarak bildirmiştir (200). Ağır Kronik Nötropeni Uluslararası Siciline (AKNIR) kayıtlı uzun süreli G-CSF kullanan AKN hastaların prospektif bir çalışması, AKN tanılı G-CSF kullanan hastalarda 10 yıldan sonra kümülatif AML/MDS gelişme insidansını %21 olarak göstermiştir (193).

AKN'li hastalarda gelişen AML/MDS, de novo AML/MDS ile karşılaştırıldığında farklı moleküler özelliklerle ilişkilidir. AKN'li hastalarda sekonder AML/MDS sıklıkla monozomi 7 ve kromozom 21 anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir (202). Lösemi veya MDS geliştiren 31 KN hastasında yeni nesil dizileme kullanılarak lösemi ile ilişkili mutasyonların edinim kalıpları araştırıldığı bir çalışmada 31 hastanın 20'sinde (%64.5) *RUNX1*'de mutasyon, *RUNX1* mutasyonları olan hastaların çoğunda (%80.5) aynı zamanda edinilmiş *CSF3R* mutasyonları da tespit edilmiştir (57). Lösemi veya MDS geliştiren KN hastalarındaki yüksek sıklıklarının aksine, *RUNX1* mutasyonları de novo pediatrik AML'li hastaların sadece %2.9'unda olduğu görülmüştür (57). Hem *RUNX1* hem de *CSF3R* mutasyonlarının tespitinin, lösemi veya MDS'ye ilerleme riski yüksek olan KN hastalarını belirlemek için bir belirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (57).

Rekabetçi bir avantaj sağlayan somatik mutasyonlar edinen HKH'ler, klonal olarak genişleyebilir ve bu da sağlıklı bireylerde klonal hematopoezin varlığına neden olabilir. Hastalarda bulunan çok yüksek G-CSF seviyesinin (endojen üretim veya farmakolojik uygulama yoluyla) *CSF3R* mutasyonları taşıyan HKH'lerin genişlemesini yönlendirdiği bir lökomogenez modelini düşündürmektedir. KN'li hastalar sıklıkla tekrarlayan enfeksiyona maruz kalırlar, bu da klonal hematopoez gelişimine katkıda bulunabilecek G-CSF dahil inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır. HKH'lerde mutasyonların birikme hızını artıran faktörler, klonal hematopoez ve nihayetinde MDS/AML sıklığını artırabilir (202).

SDS'li hastaların belirgin bir MDS veya AML geliştirme eğilimi vardır. Fransız Şiddetli Kronik Nötropeni Çalışma Grubu, SDS'li 55 hastadan oluşan bir kohorta dayalı olarak, 20 yılda %18.8 ve 30 yılda %36.1'lik bir AML/MDS'ye dönüşüm oranı bildirmiştir (200). Kanada'da, SDS'li 40 hastada yapılan çalışmada hastaların 9'unda AML/MDS veya klonal bir sitogenetik anormallik geliştiği bildirmiştir (203). Daha

önce belirtildiği gibi, SDS vakalarının büyük çoğunluğunda bulunan *SBDS* mutasyonları, bozulmuş ribozom biyogeneziyle sonuçlanır. Ribozom biyogenez stresinin p53 ekspresyonunu indüklediğine ve bunun da büyümenin durmasına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. HKH'lerde TP53 mutasyonlarının, SDS'li hastalarda seçici genişlemelere yol açarak bu büyüme durmasını hafiflettiği tahmin edilmektedir. TP53 mutasyona uğramış HKH'lerde devam eden ribozom biyogenez stresinin, ikinci TP53 alelini etkisiz hale getiren HKH'lere klonal bir avantaj sağlayacağını öngörmektedir. TP53 mutasyonlarının erken birikiminin, SDS'li hastalarda MDS/AML gelişme riskinin artmasının ana nedeni olduğunu düşünülmektedir (202). Bu sonuçla tutarlı olarak başka bir çalışmada SDS ortamında ortaya çıkan MDS vakalarının %100'ünde TP53 mutasyonları taşıdığını göstermiştir (204). Başka bir çalışmada AML/MDS veya klonal sitogenetik anormalliği olmayan SDS'li hastaların 27'sinden 13'ünde (%48) TP53 mutasyonlarına bağlı klonal hematopoez olduğu, buna karşılık, sağlıklı kontrollerde veya AKN'li hastalarda TP53 mutasyonu saptanmadığı gösterilmiştir (205).

AML/MDS gelişimi, konjenital nötropeni olan hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. AML/MDS geliştiğinde, potansiyel olarak iyileştirici tek tedavi, HKHN'dir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 15 Aralık 2020-31 Haziran 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010-2021 yılları arasında KrN tanısı ile izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. KrN nedeni geçici nötropeni (enfeksiyon, ilaçlara ve vitamin-mineral eksiklikleri), hipersplenizm, alloimmun ya da sekonder otoimmün, miyelodisplastik sendrom ve kemik iliğini tutan neoplaziler, Fanconi anemisi gibi kemik iliği yetmezliği sendromları ve aplastik anemi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

2010-2021 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda KrN tanısı ile izlenmekte olan 197 hastanın hikâye, klinik, laboratuvar bulguları ve hastalık seyri retrospektif olarak incelenmiş ve "Kronik Nötropeni hasta izlem formu"na kaydedilmiştir.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyeti vb), özgeçmiş ve soy geçmişleri, merkezimize başvuru, tanı, ilk enfeksiyon yaşları, boy ve kiloları, tanıları, genetik test sonuçları, geçirdiği enfeksiyonlar, hastane yatışları, kullandığı tedaviler ve dozları, klinik özellikleri, hematolojik parametreleri ve diğer laboratuvar test sonuçları, kemik iliği aspirasyon (KİA) özellikleri, HKHN durumu, lösemi/malignite gelişimi ve hastanın hayatta olup olmadığı, hastane elektronik veri tabanından ve hasta arşiv dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Ayrıca tüm hasta aileleri tek tek aranarak enfeksiyon sıklıkları sorgulanmış, aranma tarihine kadar geçirilen enfeksiyon sayısı ve tipleri, hastaların son durumları kaydedilmiştir.

Kronik nötropenilerin sınıflandırılmasında konsensüs olmamakla birlikte literatürde birçok farklı sınıflama mevcuttur. Biz bu çalışmamızda kronik nötropeni

literatüründen yararlanarak gruplandırılmayan hasta bırakmayacak şekilde yeni bir sınıflandırma oluşturduk ve nötropeniye neden olan final tanılarını 5 gruba ayırdık.

Birinci grup konjenital nötropeni (KN) grubudur ve K_rN dahil tüm genetik durumlar bu başlık altında değerlendirilmiştir. Anti-granülosit antikor pozitifliği olan primer otoimmün nötropeni (pİN) grubu diğer bir grubu oluşturmaktadır. Sınıflanmamış konjenital nötropeni (SKN) grubu, genetik testlerinde nötropeniye neden olacak bir mutasyon saptanmayan ancak klinik bulguları KN olduğu düşünülen hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni (SKIN) grubu, pİN'e klinik benzerlik gösteren fakat anti-granülosit antikor testi yapılamayan veya negatif sonuç alınan, nötropenisi 3 aydan uzun süren ancak kendiliğinden düzelen geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni (SKBN) grubu, genellikle hafif ve orta derecede nötropeni ile karakterize yaygın bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu gruptaki hastalarda ciddi piyojenik enfeksiyon görülmez ve genetik mutasyon saptanmamıştır, bu hasta grubunda nötropeni devam etmektedir.

Konjenital nötropeniler (KN) heterojen bir hastalık grubudur (8). Literatür incelendiğinde KN teriminin homojen bir şekilde kullanılmadığı görülmektedir. "Konjenital" terimi teknik olarak doğumda veya doğuma yakın anlamına gelir fakat bu kullanımda KN kalıtsal nedenlerin yanı sıra geçici immün nötropenileri de içerir. Yine kısıtlayıcı bir tanım, KN terimini, immünolojik veya ekstra hematopoetik anormallikler ile ilişkili olmayan şiddetli formlar için saklı tutar. Daha geniş bir tanım, immünolojik veya ekstra hematopoetik anormallikler olsun veya olmasın, kronik nötropeni içeren tüm genetik durumları içerir (4). Biz de çalışmamızda KN'yi bu şekilde tanımladık.

Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni (SKIN), 3 aydan uzun sürmüş fakat kendiliğinden düzelmiş, enfeksiyonlara, ilaçlara veya nutrisyonel eksikliklerle ilişkisi olmayan, genellikle ağır enfeksiyona neden olmayan geniş bir hastalık grubunu olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda herhangi bir genetik mutasyon tespit edilmemiştir.

Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni (SKBN), piyojenik enfeksiyon riskinde artışa yol açmayan daha çok hafif ile orta derecede nötropeni ile karakterize edilen bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. Bu grup hastalarda herhangi bir genetik

mutasyon tespit edilmemiştir. Hastaların nütropeni düzelmemiştir. Spontan remisyonlar sıklıkla görülmekte birlikte remisyon olması halinde tanı SKİN olarak değişmektedir. SKBN sporadik olabileceği gibi ailesel de olabilir. Nispeten düşük ciddi enfeksiyon riski nedeniyle, hastalar genellikle herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bu gruptaki hastaların genelde ciddi enfeksiyon geçirme ve bu nedenle hastaneye yatma öyküleri yoktur.

Sınıflandırılmamış konjenital nütropeni (SKN) grubundaki hastalar; sık hastanede yatma, ağır enfeksiyon geçirme, G-CSF kullanma, dismorfik özellikler, ailede nütropeni öyküsü olması, anne baba arasındaki akrabalık olması gibi özelliklerin birkaçını içermektedir. Bu özellikleri nedeniyle hastalarda nütropeniye neden olan genetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hastaların nütropenileri devam etmektedir. Bu hastaların ileri genetik çalışmalara alınması, henüz tespit edilemeyen KN genlerinin tespit edilmesi ve KN yolaklarının aydınlatılmasında önem arz etmektedir.

Bu 5 grup kendi arasında değerlendirilip, daha sonra kesin tanısından emin olunan KN grubu ile pİN + SKİN grubu kendi içinde karşılaştırılmıştır. Ayrıca nütropenin devam edip etmemesine etki eden faktörler kıyaslanarak istatistiksel olarak yorumlanmıştır.

Hastaların özgeçmiş ve soy geçmişlerinde; doğum haftası 37 ve altı olanlar preterm; 37-42 hafta arası term; 42 hafta ve üstü post-term olarak değerlendirilmiştir. Doğum ağırlığı doğum haftasına göre değerlendirilmiş olup <10p olan bebekler SGA, >90p olanlar LGA, 10-90p aralığındakiler AGA olarak değerlendirilmiştir. Ebeveyn akrabalıkları, ailede nütropeni öyküleri kaydedilmiştir.

Hastaların nütropeni durumlarının nasıl tespit edildiği, hastanemizde tespit edildiyse hastane kayıtlarına bakarak, başka bir merkezde tespit edildiği ise ailenin o merkeze başvuru şikâyeti sorularak öğrenilmiştir. Nütropeni tepitine neden olan hastane başvuruları arasında sarılık, kabızlık ve iştahsızlık nedeni ile alınan kan örnekleri de olduğundan ve bu durumlar nütropeni ile sebep-sonuç ilişkisi bakımından ilişkisiz olduğu için daha sonra rastlantısal + sarılık + kabızlık + iştahsızlık tek grupta, diğer nedenler ayrı bir grupta değerlendirilmiştir.

Hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar değerlendirilmiştir. Abse, pnömoni, sepsis, selülit, omfalit geçirmeleri ve diğer ağır enfeksiyonları (Port-kateter

enfeksiyonu, lenfadenit, miyokardit, apandisit, menenjit, septik artirit-osteomyelit, özefajit) geçirip geçirmediikleri değerlendirilmiştir. Daha sonra lenfadenit, port-kateter enfeksiyonu, miyokardit, apandisit gibi nötropenik olmayan popülasyonda da görülebilecek enfeksiyonlar dışlanarak; nötropenik olmanın yatkınlığı artırdığı düşünülen “abse, pnömoni, sepsis, selülit, omfalit, septik artirit-osteomyelit, menenjit” tanılarında en az birini geçirip geçirmediğine göre ve kaç tanesini geçirdiğine göre gruplandırılmıştır.

Tekrarlayan ishal (SDS’ye işaret edebileceğinden ayrı bir başlık olarak alınmıştır), işitme kusuru, epilepsi öyküsü, anormal ekokardiyografi (EKO) bulgusu, inmemiş testisin olup olmaması kaydedilmiştir. Daha sonra bu morbiditeler tek bir grupta birleştirilerek, bulgulardan birini geçirmesi ve toplam kaçını geçirdiği değerlendirilmiştir. EKO bulgularından olan patent foramen ovale (PFO) normal toplumda da sık gözüken bir durum olduğundan birleştirilmiş değerlendirilmede sadece PFO’su olan hastaların EKO sonucu anormal kabul edilmemiştir.

Kognitif gerilik öyküsü ilk 6 yaş çocuklarda Denver testinin sonucunun anormal olması (gelişim geriliği), 6 yaştan büyük çocuklar için ise poliklinikte değerlendiren hekimin ve hastanın ailesinin değerlendirilmesine göre karar verilmiştir. Altı yaş üstü hastalar için objektif bir test yapılmamıştır.

Tedavide profilaktik antibiyotik kullanımları değerlendirilmiştir. G-CSF kullanımı ve dozları kaydedilmiştir. Düzenli kullananlar, önceden kullanıp şu an kullanmayanlar, enfeksiyon durumunda (episodik) kullananlar olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların boyu ve kilosu değerlendirilirken hastanenin elektronik sisteminde veya hasta dosyasında olması halinde hastaneye ilk başvurusundaki, bu veri yoksa herhangi bir muayenesinde bakılan boyu ve kilosu, bu da yoksa telefon ile aranarak öğrenilen mevcut boy ve kilosu temel alınmıştır. İki yaş altı hastalarda Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi’nin (CDC), 2 yaş üstü hastalarda ise Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yaşa göre boy-kilo persentil eğrileri kullanılarak bakılmış, <3 persentil olması kiloda düşüklük ve boyda kısalık olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji polikliniğine ilk muayenelerindeki hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil değerleri sayısal olarak

değerlendirilmiştir. Ayrıca en düşük nötrofil, G-CSF sonrası ilk kontroldeki nötrofil ve son kontroldeki nötrofil sayıları kaydedilmiştir.

Anemi değeri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğindeki ilk muayenesindeki yaşa göre hemoglobinin değerine bakılarak değerlendirilmiştir (206). Trombositopeni için $150.000/\text{mm}^3$ altı değerler kabul edilmiştir (206).

Lenfopeni için yaşa göre lenfosit değerleri baz alınmıştır (207). Eosinofili absolu eozinofil sayısının $500/\text{mm}^3$ üstü olması, monositoz, absolu monosit sayısının $>1000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmıştır. Ayrıca monosit sayısı $>1500/\text{mm}^3$ olan grup, daha önceki yayınlar da özellikle vurgulandığından ayrıca analiz edilmiştir (208).

Anti nükleer antikor (ANA) testi için 1/100 ve üstü değerler pozitif kabul edilmiştir. Anti-granülosit antikor, granülosit indirekt immün floresan testi (GİİFT) yöntemi ile çalışılmıştır. Üniversitemiz laboratuvarında bakılamaması ve pahalı bir tetkik olması nedeniyle çalışılan hastalarda en fazla bir defa çalışıldığı görülmüştür.

Çölyak taraması için doku transglutaminaz IgA ve total IgA değerlendirilmesi yapılmıştır. Total IgA'sı düşük olan hastalarda ise Doku transglutaminaz IgG veya Anti EMA IgG bakılmıştır. Immunglobülin seviyeleri yaşa göre değerlendirilmiştir.

Hastalara yapılan genetik testler çeşitlilik göstermektedir. Bunlar; tek genin Sanger dizi analizi ile değerlendirilmesi, sık görülen KN nedenlerinin NGS paneli ve Tüm Ekson Dizilemedir (WES) şeklinde değişkenlik göstermektedir. Hastaların KİA örneklerinden boyanarak mikroskopik değerlendirmeler ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile çalışılan MDS panelleri ve sitogenetik analizlerin yapıldığı görülmüştür.

Kemik mineral dansitometrisi (KMD) hastalarda DEXA ile bakılmıştır. Bakılan hastalarda L1-L4 vertebra Z skorlarına göre değerlendirilmiş olup $-1 <$ değerler normal, -1 ile -2 arası değerler osteopeni, <-2 osteoporoz olarak kabul edilmiştir (209).

3.4. Çalışma Grubunun Normalliğinin Sınanması

Nicel değişkenlerden (sayısal veriler) elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin $+3$ ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir

(Hopkins ve Weeks, 1990). Sonuçlara göre ölçümlerden bazılarının (ilk enfeksiyon yaşı, G-CSF maksimum doz, trombosit, nötrofil sayıları) normal dağılımı sağlamadığı tespit edilmiştir (Çarpıklık/Basıklık katsayıları sınırlar dışında). Bu nedenle analizlerde parametrik (normal dağılım sağlanma) ve parametrik olmayan (normal dağılım sağlanmama) yöntemler kullanılmıştır (210) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Normal Dağılım Varsayımının Sınanması

	n	Çarpıklık	Basıklık
Hastanın yaşı(ay)	197	0,755	0,194
Nötropeni düzelme yaşı(ay)	76	1,252	1,573
Başvuru yaşı(ay)	197	1,760	2,636
İlk enfeksiyon yaşı(ay)	173	4,115	26,719
Nötropeni saptandığı yaş(ay)	184	2,220	5,362
G-CSF başlangıç yaşı (yaş)	61	1,206	0,997
G-CSF başlangıç dozu	52	1,292	2,261
G-CSF almakta olduğu doz	34	0,962	0,403
G-CSF maksimum doz	53	2,351	5,761
G-CSF aldığı süre	48	1,012	0,932
G-CSF sonrası nötrofil sayısı	57	2,220	7,420
Hemoglobin (tanı anında)	197	0,266	2,776
Trombosit (tanı anında)	197	1,645	5,750
Tanı anında lökosit sayısı	197	1,202	2,236
Tanı anı nötrofil sayısı	197	1,383	1,507
En düşük nötrofil sayısı	197	1,360	1,418
Son nötrofil sayısı	197	2,099	8,651

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Ölçümler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm ss$), minimum, maksimum, medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Çalışmada ölçümlerin belirlenen gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney/bağımsız gruplar t, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA, gruplu değişkenlerin ilişkisinde Kikare testi, final tanısına göre risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik Regresyon testi kullanılmıştır. Ayrıca grup içi karşılaştırmalarda Post Hoc testleri kullanılmıştır. Mann Whitney/bağımsız gruplar t; sayısal bir ölçümün 2 gruplu bir değişkene göre karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA; sayısal bir ölçümün ikiden fazla gruplu bir değişkene göre karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. İkiden fazla gruplu karşılaştırmalı testlerde anlamlı bulunan ölçümlerde Mann Whitney ve Tukey testleri

ile grup içi farklar incelenmiştir. Gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde ise grup içi farklar Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

Lojistik regresyon; bağımlı değişkenin kategorik sonuç değişkeni olduğu risk (bağımsız) faktörlerin hem kategorik hem de sürekli değişkenlerin alınabildiği regresyon model türüdür. Lojistik regresyonda kategorik değişkenli bir sonuç değişkeni ele alınarak ODDS oranı ile risk katsayıları hesaplanır. Tek faktörlü model ise risk faktörleri modele tek tek atılırken çok faktörlü model ile tek faktörlü modelde anlamlı olan faktörler modele dahil edilir. Normal dağılım sonuçlarına göre normal dağılımı sağlayan ölçümlerde t, ANOVA, sağlamayan ölçümlerde Mann Whitney, Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Proje önerisi, Hacettepe Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.01.2022 tarihinde gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. (Proje No: GO 21/1333, Karar No: 2022/02-56)

4.BULGULAR:

4.1. Kronik Nötropenisi Olan Hastaların Genel Özellikleri:

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerini sağlayan 197 KrN'li hasta dahil edilmiştir.

4.1.1. Yaş ve Cinsiyet:

Nötropeni ilk tespit edildiği yaş 0-168 ay arasında değişmektedir. Ortanca nötropeni tanı yaşı 12 ay olup, ortalama 24 ± 31 aydır. Retiküler disgenezi ve CLBP eksikliği olan hastalarda tanı yenidoğan döneminde olduğundan ve bu hastalıkların KrN'ye neden olduğu bilindiğinden, KrN tanımı olan 3 aydan uzun sürme koşulunu sağlamasına gerek duyulmamıştır (Tablo 4.1.).

Hastaların ilk enfeksiyon yaşı 0-72 ay arasında değişmektedir. Ortanca ilk enfeksiyon yaşı 6 ay olup, ortalama ilk enfeksiyon yaşı 7.1 ± 8.1 aydır (Tablo 4.1.).

Tüm hastaların %53,8'inin erkektir. Erkek:kadın oranı 1,16:1 olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut yaşları ortanca 96 ay, ortalama 107 ± 62 ay olup 1-300 ay arasında değişmektedir. İzlemde nötropenisi düzelen KrN'li hastalarda ortanca düzelme yaşı 37 ay, ortalama düzelme yaşı 44 ± 29 (aralık 12-148 ay). Hastaların ilk enfeksiyon yaşı 0-72 ay arasında değişmektedir. Ortanca ilk enfeksiyon yaşı 6 ay olup, ortalama ilk enfeksiyon yaşı 7.1 ± 8.1 aydır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların yaş parametreleri

	n	Min-Maks (M)	Ort±ss
Nötropeni tespit edildiği yaş(ay)	184	0-168 (12)	24±31
İlk enfeksiyon yaşı(ay)	173	0-72 (6)	7,1±8,1
Hastanın mevcut yaşı(ay)	197	1-300 (96)	107±62
Düzeldiyse düzelme yaşı(ay)	76	12-148 (37)	44±29

M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma

4.1.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş:

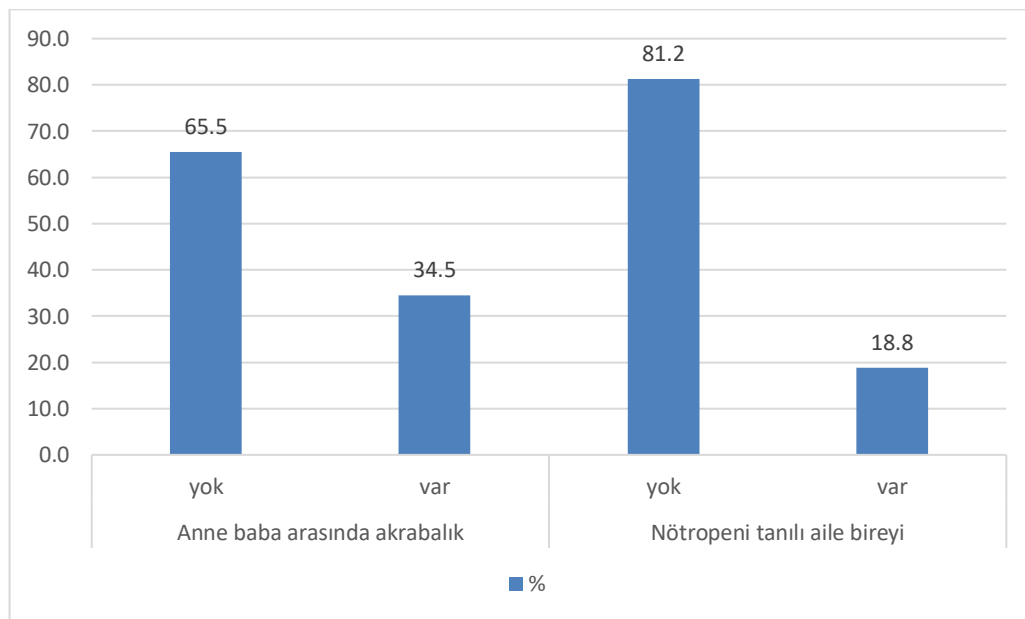
Hastaların 152'si (%77,2) term doğum haftasında doğmuştur. Geri kalanı preterm (n=40; %20,3) veya postterm (n=5; %2,5) doğum haftasında doğmuştur.

Hastaların 164'ü (%84,5) doğum kilosuna ve haftasına göre AGA kategorisinde yer almaktadır. Öte yandan hastaların %14,4'ü SGA ve %1'i LGA'dır (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

		n (%)
Gestasyonel doğum haftası	Term	152 (77,2)
	Preterm	40 (20,3)
	Posterm	5 (2,5)
Doğum ağırlığı	Aga	164 (84,5)
	Sga	28 (14,4)
	Lga	2 (1)
Anne baba arasında akrabalık	Yok	129 (65,5)
	Var	68 (34,5)
Nötropeni tanılı aile bireyi	Yok	160 (81,2)
	Var	37 (18,8)

Hastaların 68'inde (%34,5) anne baba arasında akrabalık olduğu belirlenmiştir ve 37 hastada (%18,8) aile öyküsünde nötropeni tanısı alan en az 1 kişi bulunmaktadır (Şekil 4.1.).

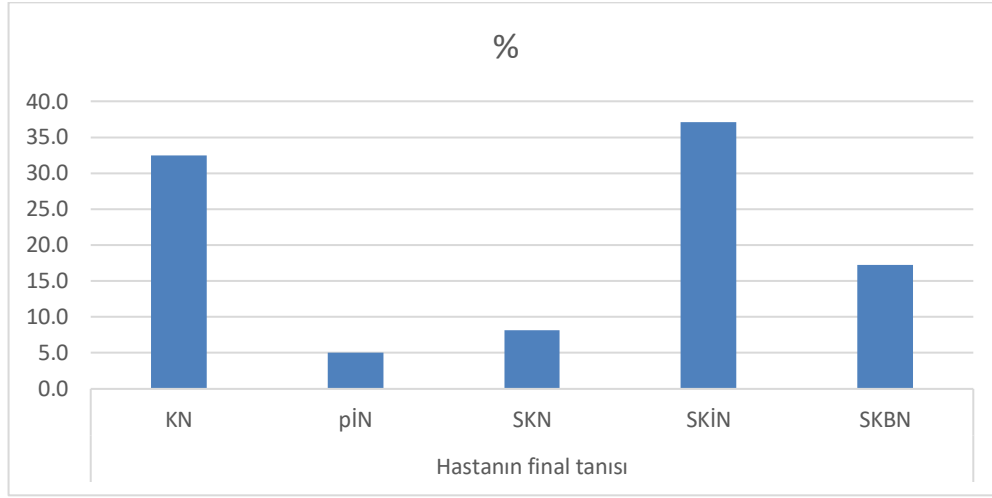


Şekil 4.1. Akrabalık öyküsü ve nötropeni tanılı aile bireyi yüzde dağılımları

4.1.3. Hastaların Tanı , Tanısal Yöntemler ve Nötropeni Durumları:

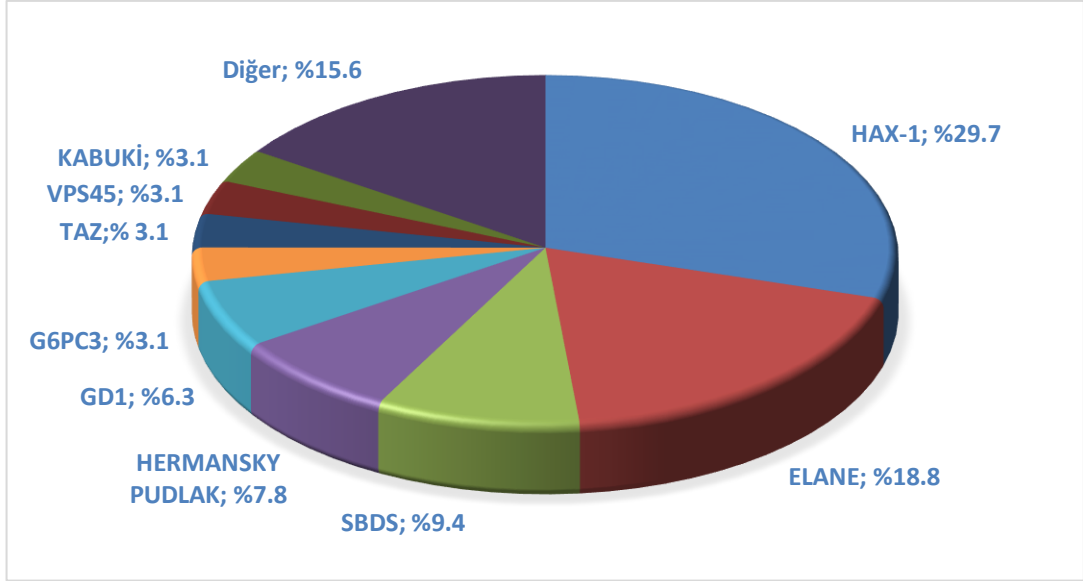
KrN tanılı hastaların 121'inde (%61,4'ünde) bu tez raporlandığı sırada nötropeni devam etmektedir. Hastaların final tanısı Gereç ve Yöntem kısmında tariflenen gruplamaya göre sınıflandırıldığında, 64 hasta (%32,5) KN tanısı alırken;

73 hasta (%37,1) SKİN; 34 hasta (%17,3) SKBN; 16 hasta (%8,1) SKN ve 10 hasta (%5,1) pİN tanısı gruplarına düşmüştür (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların tanı gruplarına göre dağılımı

Hastalara yapılan genetik testler çeşitlilik göstermektedir. Bunlar; tek genin Sanger dizi analizi ile değerlendirilmesi, sık görülen KN nedenlerinin NGS paneli ve Tüm Ekson Dizilemedir (WES) şeklinde değişkenlik göstermektedir. Dokuz hasta dışında her hastaya en az 1 genetik test yapılmıştır. Bu 9 hastanın final tanısı sınıflandırmamızda 5 hasta SKİN, 3 hasta SKBN, 1 hasta pİN grubunda yer almaktadır. Hastaların %32,5'inde (n=64) genetik bir neden tespit edilmiştir. Bu KN hastalarından 19'unda (%29,7) *HAX-1* mutasyonu saptanmış olup, KN'ye neden olan en sık genetik bozukluk olarak bulunmuştur. Diğer sık görülen genetik defekt ya da hastalıklar arasında *ELANE* (n=12; %18,8) ve *SBDS* (n=7; %10,9) yer almaktadır. *HPS* 5 (%7,8), *GD-1b* 4 (%6,3) hastada izlenirken; *G6PC3*, *VPS45* eksikliği, Barth Sendromu ve Kabuki Sendromu ikişer hastada (herbiri %3,1); *ADA2* eksikliği, Cohen Sendromu, nötropeni ile giden poikiloderma, prolidaz eksikliği, *CLPB* eksikliği, Majeed Sendromu, *GINS4* eksikliği, retiküler displazi, germline *RUNX1* mutasyonu birer hastada (herbiri %1,6) tespit edilmiştir. *ELANE* mutasyonu olan hastaların 9'ü ağır konjenital, 3'ü siklik nötropeni kliniğine sahiptir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. KN tanı dağılımı

Hastaların mutasyonlarına bakıldığında; *HAX-1* homozigot mutasyonu olan mutasyonu kaydedilmiş hastaların %92,8'i PW44X mutasyonudur. Onbir hastanın mutasyonu hasta dosyalarında kaydedilmemiştir, ailelere sorularak da rapora ulaşılamamıştır. Bu hastaların 5'inde HAX1, 4'ünde GD-1b 1'inde HSP, 1'inde de G6PC3 mutasyonu vardır (Tablo 4.3.).

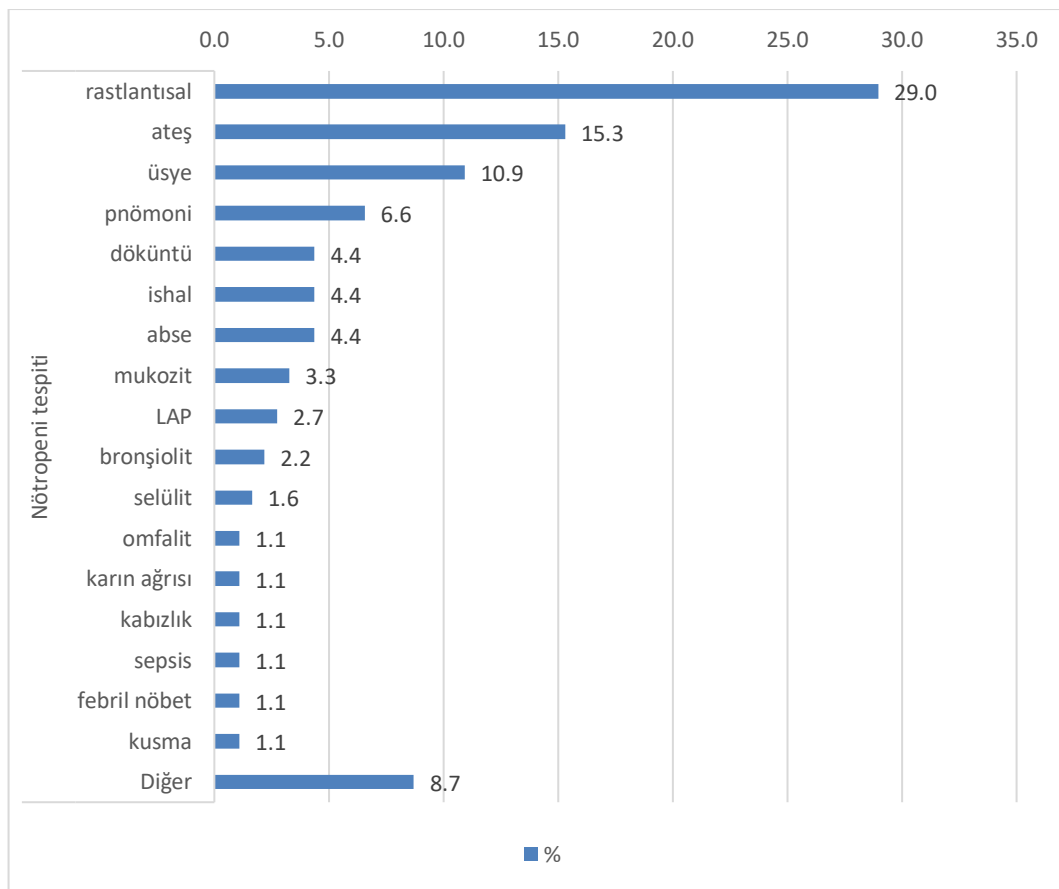
Tablo 4.3. Konjenital nötropenilerin mutasyonları

HASTALIK	MUTASYON	HASTA SAYISI
HAX1	Hom c.130_131insA (PW44X) Hom c.286dupG p.(Val96GlyfsX5) Kaydedilmemiş	13 1 5
ELANE	Konjenital Het c.597+1G>A(IVS4+1G>A) Het IVS4+5G>A Het p.A57V(c.170c>t) Het p. P139L(C.416 c>t) Het p. P257L (c.770C>T) Het 377C>T(p.S126L) Siklik Het p.v1861(c.556G>A) Het c597 + 5G>C Het Q122R(c.365G>A)	4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Schwachman-Diamond Sendromu (SBDS, DNAJC21, EFL1)	SBDS Hom c258+2T>C Komp. Het. c.183_184delinsCT(p.Lys62*)/ c258+2t>c(p.84Cfs*3) Komp. Het. c.258+2T>C // c.184A>T (p.Lys62Ter) DNAJC21 Hom c.983+1G>A EFL1 Hom. c.3284G>A(p.Arg1095Gln)	2 2 1 1 1
Hermansky Pudlak Sendromu (AP3B1, HPS1)	Hermansky Pudlak Sendromu Tip 2 (AP3B1) Hom. C.787-1g>T Hermansky Pudlak Sendromu Tip 1 (HPS1) Hom. P.Leu588Pro (c.1763T>C) Kaydedilmemiş	2 2 1
Glikojen Depo Tip 1 (SLC37A4)	Kaydedilmemiş	4
Kabuki Sendromu (KMT2D)	Hom. C6313C>T, p. R210C	2
Barth Sendromu (TAZ)	Hem. c.220GZAp. D74N Hem. P. R94H (c.281G>A)	1 1
G6PC3	Hom. p.P44L(c.131C>t) Kaydedilmemiş	1 1
VPS45	Hom. p.E238K (c712g>A)	2
Cohen Sendromu (VPS13B)	Hom. p. Leu21Ter (c.62T>6)	1
Kazeionilit Peptidaz B (CLBP) Eksikliği	Hom. c.797A>T, p. (Asn266Ile)	1
Retiküler Disgenezi (AK2)	Hom. c453delC (p. Tyr152ThfsTer12)	1
Poikiloderma ile Giden Nötropeni (usb1)	Hom. c.368T>C(p.Leu123P)	1
ADA2 Eksikliği (ADA2)	Hom. p.M465fsX	1
GİNS4 Eksikliği (GINS4)	Hom. p.Val171Met	1
Germline RUNX1 Mutasyonu	Het. C.593_596delATGG (p.Asp198fs)	1
Prolidaz Eksikliği (PEPD)	Hom. c.580delG(p.Val194PheFsTer16)	1
Majeed Sendromu (LPIN2)	Hom. c.589c>t	1

Hem: Hemizigot; Het: Heterozigot; Hom: Homozigot

4.1.4. Klinik Bulgular

Hastalarda nötropeni en sık rastlantısal olarak saptanmıştır (n=53; %29). En sık klinik bulgunun ise izole ateş (n=28; %15,3) olduğu görülmektedir. Bunu üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE, n=20; %10,9), pnömoni (n=12; %6,6), abse (n=8; %4,4), döküntü (n=8; %4,4), ishal (n=8; %4,4), mukozit (n=6; %3,3) ve lenfadenopati (n=5; %2,7) takip etmektedir. Diğer nötropeni saptanma anındaki klinik yakınma ya da tanımlar arasında paronşi (n=1 ; %0,5), omfalit (n=2 ; 1,1%), menenjit (n=1 ; %0,5), selülit (n=3 ; %1,6), bronşiolit (n=4 ; %2,2), karın ağrısı (n=2 ; %1,1), kabızlık (n=2 ; %1,1), sepsis (n=2 ; %1,1), suçiçeği (n=1 ; %0,5), febril nöbet (n=2 ; %1,1), iştahsızlık (n=1 ; %0,5), iye (n=, ; %0,5), septik artirit (n=1 ; %0,5), uyku hali (n=1 ; %0,5), tüberküloz (n=1 ; %0,5), COVID-19 (n=1 ; %0,5), sarılık (n=1 ; %0,5), kusma (n=2 ; %1,1), aile öyküsü nedeniyle bakılmış olma (n=1 ; %0,5), artralji (n=1 ; %0,5) ve göbek bağının geç düşmesi (n=1 ; %0,5) bulunmaktadır (Şekil 4.4.).



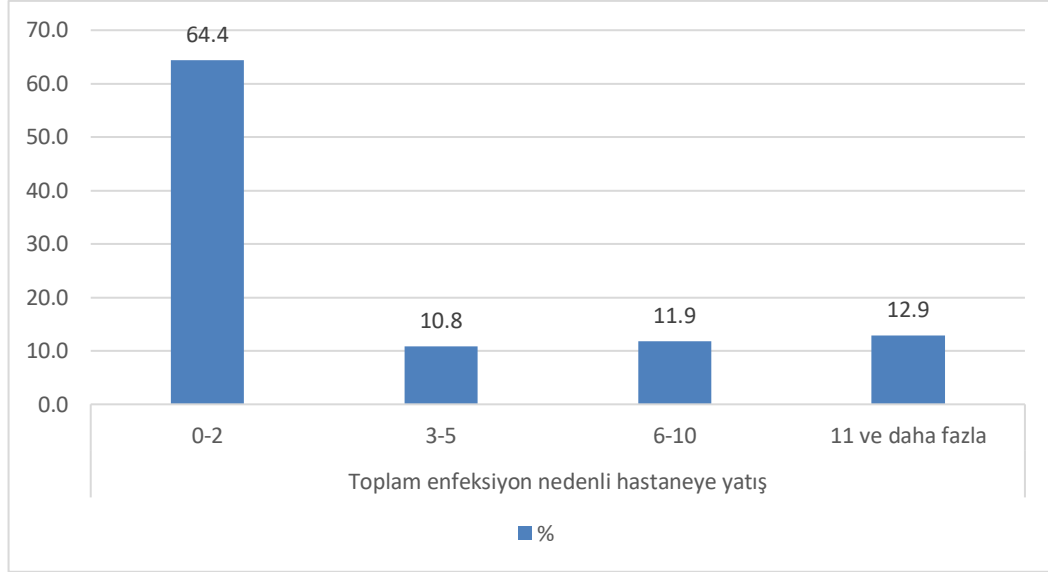
Şekil 4.4. Nötropenin ilk tespitine neden olan başvuru yakınması ya da tanı

Retrospektif olarak enfeksiyon öyküleri dosya incelemeleri ve ailelere telefon açılarak sorgulandığında, hastaların 58'inin (%29,6) pnömoni, 37'sinin (%18,8) abse, 15'inin (%7,6) sepsis, 15'inin (%7,6) selülit ve üçünün (%1,5) omfalit geçirdiği görülmüştür. Hastaların geçirdiği diğer ağır enfeksiyonlar lenfadenit septik artirit-osteomyelit, port-kateter enfeksiyonu, miyokardit, apandisit, menenjit ve özefajit olarak bulunmuştur. Hastaların %39,6'sında (n=78) tekrarlayan mukozit, aft, gingivitis gibi durumları içeren oral tutulum olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4.).

Üç hastanın hastaneye toplam kaç defa yattığı verisine ulaşılamamıştır. Hastaların çoğunda (n=125 ; %64,4) toplamda 0-2 kez hastaneye enfeksiyon nedeniyle yatmıştır. Kalan hastalar ise 3-5 defa (n=21; %10,8), 6-10 defa (n=23; %11,9) ve 11 ve daha fazla (n=25; %12,9) hastaneye enfeksiyon nedeniyle yatmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Nötropenin tespit edildiği başvuru sırasındaki yakınma ya da tanılarının dağılımı

		n (%)
Abse öyküsü	Yok	160 (81,2)
	Var	37 (18,8)
Pnömoni geçirme	Yok	138 (70,4)
	Var	58 (29,6)
Sepsis geçirme	Yok	182 (92,4)
	Var	15 (7,6)
Selülit geçirme	Yok	182 (92,4)
	Var	15 (7,6)
Omfalit geçirme	Yok	193 (98,5)
	Var	3 (1,5)
Geçirdiği ağır enfeksiyon türü	Port-kateter enfeksiyonu	3
	Lenfadenit	7
	Miyokardit	1
	Apandisit	1
	Menenjit	1
	Septik artirit-osteomyelit	2
	Özefajit	1
Tekrarlayan oral tutulum	Yok	119 (60,4)
	Var	78 (39,6)
Toplam enfeksiyon nedeni hastaneye yatış	0-2	125 (64,4)
	3-5	21 (10,8)
	6-10	23 (11,9)
	11 ve daha fazla	25 (12,9)



Şekil 4.5. Enfeksiyon nedenli hastaneye toplam yatış sayılarının dağılımı

Tekrarlayan ishal öyküsü olan hastaların oranı %9,6'dır (n=19). İşitme sorunu olan 12 hasta (%6,1) olup işitme kaybının nedenleri sensörinöral işitme kaybı, tekrarlayan otite bağlı işitmede azalma gibi nedenleri içermektedir. Epilepsi öyküsü olan hastaların oranı %3,6 (n=7) kognitif gerilik olan hastaların oranı ise %8,6'dır (n=17). Hastaların %39,1'ine EKO yapılmış olup, EKO sonucu değerlendirilen hastalar arasında normal sonuçlar 47 hastada (%61) ve anormal sonuçlar 30 hastada (%39) bulunmaktadır. EKO'sunda bir patoloji olan hastalar arasında en yaygın bulgu izole atriyal septal defekt (ASD) (%26,7, 8 hasta) olup buna PFO (%16,7, 5 hasta), ventriküler septal defekt (VSD) (%6,7, 2 hasta), DKMP (%6,7, 2 hasta) ve pulmoner darlık (%6,7, 2 hasta) olarak belirtilmiştir. Diğer patolojiler arasında mitral valv prolapsusu (MVP), aort koarktasyonu, aort kapak anomalisi, pulmoner hipertansiyon (HT), patent duktus arteriyozus (PDA), ASD+VSD, VSD+PFO, VSD+pulmoner HT, PFO+pulmoner HT, PDA+pulmoner HT yer almaktadır. Hastaların %15,2'sinde (30 hasta) kilo düşüklüğü tespit edilmiştir, %14,7'sinde (29 hasta) boy kısalığı tespit edilmiştir. Hastaların %4,1'inde (8 hasta) inmemiş testis mevcuttur (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Öykü, muayene ve laboratuvar bulgularında eşlik eden diğer özellikler

		n (%)
Tekrarlayan ishal öyküsü	Yok	178 (90,4)
	Var	19 (9,6)
İşitme sorunu	Yok	185 (93,9)
	Var	12 (6,1)
Epilepsi öyküsü	Yok	190 (96,4)
	Var	7 (3,6)
Kognitif gerilik	Yok	180 (91,4)
	Var	17 (8,6)
Kilo düşüklüğü(<3p)	Yok	167 (84,8)
	Var	30 (15,2)
Boy kısalığı(<3p)	Yok	168 (85,3)
	Var	29 (14,7)
İnmemiş testis	Yok	189 (95,9)
	Var	8 (4,1)
EKO patolojisi	ASD	8 (26,7)
	VSD	2 (6,7)
	Dkmp	2 (6,7)
	PFO	5 (16,7)
	MVP	2 (6,7)
	Aort koarktasyonu	1 (3,3)
	Aort kapak anomalisi	1 (3,3)
	Pulmoner HT	0 (0)
	Pulmoner darlık	2 (6,7)
	PDA	0 (0)
	ASD+VSD	2 (6,7)
	VSD+PFO	1 (3,3)
	VSD+pulmoner HT	2 (6,7)
	PFO+pulmoner HT	1 (3,3)
	PDA+pulmoner HT	1 (3,3)

ASD: Atriyal septal defekt; DKMP: Dilate kardiyomiopati; HT: Hipertansiyon; MPV: Mitral valve prolapsusu; PDA: Patent duktus arteriyozus PFO: Patent foramen ovale; VSD: Ventriküler septal defekt

4.1.5. Hematolojik Bulgular

Hastaların Çocuk Hematoloji polikliniğine ilk başvurularında %29,9'unda (n=59) anemi, %6,1'inde (n=12) trombositopeni, %19,8'inde (n=39) lökopeni, %9,6'sında (n=19) lenfopeni, %8,6'sında (n=17) eosinofili tespit edilmiştir. Hastaların %47,7'ünde (n=94) monositoz tespit edilmiş olup; 52 hastada monosit sayısı 1000-1500/mm³ arasında (%26,4) ve 42 hastada ise 1500/mm³ üzerinde (%21,3) bulunmaktadır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Çocuk Hematoloji polikliniğine ilk başvurularında nitel hematolojik parametreler

		n (%)
Anemi	Yok	138 (70,1)
	Var	59 (29,9)
Trombositopeni	Yok	185 (93,9)
	Var	12 (6,1)
Lökopeni	Yok	158 (80,2)
	Var	39 (19,8)
Lenfopeni	Yok	178 (90,4)
	Var	19 (9,6)
Eosinofili	Yok	180 (91,4)
	Var	17 (8,6)
Monositoz	Yok	103 (52,3)
	Var 1000-1500/mm ³	52 (26,4)
	Var 1500/mm ³ ten fazla	42 (21,3)

Örnekleme dahilindeki hastaların Çocuk Hematoloji polikliniğine ilk başvurularında hemogloblin değerleri 5.6-18.1 g/dl arasında değişmektedir. Medyan hemogloblin değeri 11g/dl'dir. Ortalama hemogloblin değeri 11.3±1.57g/dl'dir. Hastaların tanı anındaki trombosit değerleri 38.000-1.152.000/mm³ arasında değişmektedir. Ortanca trombosit değeri 342.000/mm³'tür. Ortalama trombosit değeri 358.880±154.470/mm³'tür. Tanı anında hastaların lökosit sayıları 400-19100/mm³ arasında değişmektedir. Ortanca lökosit sayısı 5700/mm³ ve ortalama lökosit sayısı 6162±2906/mm³ 'tür. Hastaların en düşük nötrofil sayıları 0-1200/mm³ arasında değişmektedir. Ortanca en düşük nötrofil sayısı 200/mm³'tür. Ortalama en düşük nötrofil sayısı 246±252/mm³'tür. Tanı anında hastaların nötrofil sayıları 0-3100/mm³ arasında değişmektedir. Nötrofil sayısı 3100/mm³ olan hasta DNAJ mutasyonu olan hasta olup tanısı diğer klinik özellikleri ile konulmuş olup takibinde KrN geliştirmiştir. Ortanca tanı anı nötrofil sayısı 400/mm³'tür. Ortalama tanı anı nötrofil sayısı 460±409.29/mm³'tür. Hastaların son kontroldeki nötrofil sayıları 0- 4000/mm³ arasında değişmektedir. Ortanca son kontroldeki nötrofil sayısı 1800/mm³'tür. Ortalama son kontroldeki nötrofil sayısı 2414±2339/mm³'tür. G-CSF tedavisi sonrası hastaların nötrofil sayıları 0-22300/mm³ arasında değişmektedir. Ortanca G-CSF sonrası nötrofil sayısı 2600/mm³ ve ortalama nötrofil sayısı 4383±4897/mm³'tür (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hastaların kan sayımı bulguları

	n	Min-Maks (Ortanca)	Ortalama±SS
Hemoglobin değeri (g/dl)	197	5,6-18,1 (11)	11,32±1,57
Trombosit değeri(/ml)	197	38.000-1.152.000 (342)	358.880±154.470
Tanı anında lökosit sayısı (/mm ³)	197	400-19100 (5700)	6162,97±2906,55
Tanı anı nötrofil sayısı (/mm ³)	197	0-3100 (400)	460,66±409,29
Şu anki nötrofil sayısı (/mm ³)	197	0-14000 (1900)	2414,11±2339,67
En düşük nötrofil sayısı (/mm ³)	197	0-1200 (200)	246,45±252,11
Gcsf sonrası nötrofil sayısı (/mm ³)	57	0-22300 (2600)	4383,68±4897,82

G-CSF: Granulosit koloni stimüle edici faktör; M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma

4.1.6. Diğer Laboratuvar Parametreleri

ANA için 1/100 ve daha yüksek değerler pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Hastaların 78'inde (%39,8) ANA negatif bulunmuştur. Öte yandan 40 hastada (%20,4) hastada ANA testi pozitif bulunmuş olup, 78 hastada da (%39,8) ANA testi bakılmamıştır. Hastaların 162'sinde (%82,2) anti-granülosit antikör testine bakılmamıştır. Anti-granülosit antikör testi yapılan hastaların %71,4'ünde (n=25) negatif sonuç, %28,6'sında (n=10) pozitif sonuç elde edilmiştir. Anti-TPO testi yapılan 23 hastanın hastaların 2 tanesinde pozitif sonuç elde edilmiştir. 1 hastanın çölyak taraması pozitif sonuçlanmıştır (Tablo 4.8.).

Serum IgA-G-M düzeyi bakılan hastaların çoğunluğunda (sırası ile %71,1, 140 hasta-%71,1, 140 hasta-%71,1, 140 hasta) bu Ig'ler normal düzeyde bulunmuştur. Hastaların 22'sinde (%11,2) hastada IgA düşük, 19 hastada (%9,6) hastada yüksek bulunmuştur. Hastaların 24'ünde (%12,2) hastada IgG düşük, 17 hastada (%8,1) yüksek bulunmuştur. Hastaların 31'inde (%15,7) IgM düşük, 9'unda (%4,6) hastada IgM yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Diğer laboratuvar özellikleri

		n (%)
ANA	Negatif	78 (39,8)
	Pozitif	40 (20,4)
	Bakılmamış	78 (39,8)
Anti-granülosit antikor	Negatif	25 (12,7)
	Pozitif	10 (5,1)
	Bakılmamış	162 (82,2)
Anti-TPO	Negatif	21 (10,7)
	Pozitif	2 (1)
	Bakılmamış	173 (88,3)
Çölyak seolojisi	Negatif	43 (22,2)
	Pozitif	1 (0,5)
	Bakılmamış	150 (77,3)
IgA	Düşük	22 (11,2)
	Normal	140 (71,1)
	Yüksek	19 (9,6)
	Bakılmamış	16 (8,1)
IgG	Düşük	24 (12,2)
	Normal	140 (71,1)
	Yüksek	16 (8,1)
	Bakılmamış	17 (8,6)
IgM	Düşük	31 (15,7)
	Normal	140 (71,1)
	Yüksek	9 (4,6)
	Bakılmamış	17 (8,6)

ANA: Anti nükleer antikor; Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

4.1.7. Kemik İliği Aspirasyon Bulguları

Hastaların %78,2'sinde (n=154) KİA alınmıştır. KİA yapılan 8 hastanın değerlendirilme raporunda hücre sayımı ve duraklama bilgisi yazılmamış veya bilgiye ulaşılamamıştır. Hastaların ilk yapılan KİA'larının %11'inde (n=16) myeloid maturasyonda duraklama tespit edilmiştir. İki hastada duraklama var şeklinde raporlanıp hücre sayımı sonucuna ulaşılamamıştır ve hangi evrede duraklama olduğunun belirtilmediği görülmüştür. Kia duraklaması tespit edilen ve duraklama evresi belirtilen hastalar arasında en yaygın olarak metamiyelosit evresinde (n=10; %71,4) duraklama belirlenmiştir. Diğer duraklama evreleri arasında myelosit (n=3; %21,4) ve promiyelosit (n=1; %7,1) bulunmaktadır. Hastaların %12,6'sında (n=18) herhangi bir seride displazi tespit edilmiştir. MDS paneli yapılan hastaların tamamında (n=55) normal sonuçlar elde edilmiştir. Sitogenetik test sonucu anormal olan 9 hasta (%4,6) vardır. Bu anormallikler monozomi 7 gibi MDS ilişkili nedenler ya da AML tanımlayıcı sitogenetiklerden biri olmayıp, tekrarlayan analizlerde sebat etmedikleri gösterilmiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Kemik iliği aspirasyonlarındaki özellikler

		n (%)
KİA alınma durumu	Yok	43 (21,8)
	Var	154 (78,2)
KİA'da duraklama	Yok	130 (89)
	Var	16(11)
Duraklama tespit edilen evre	Metamiyelosit	10 (71,4)
	Miyelosit	3 (21,4)
	Promiyelosit	1 (7,1)
Displazi	Yok	125 (87,4)
	Var	18 (12,6)
MDS paneli sonucu	Normal	55 (27,9)
	Bakılmamış	142 (72,1)
Sitogenetik sonucu	Negatif	67 (34)
	Anormal	9 (4,6)
	Bakılmamış	121 (61,4)

KİA: Kemik iliği aspirasyonu; MDS: Miyelodisplastik sendrom

4.1.8. Tedavi Özellikleri:

Hastaların 133'ü (%68,2) G-CSF kullanmamaktadır. İki hastanın G-CSF kullanma verisine ulaşılamamıştır. Düzenli olarak G-CSF kullanan 38 hasta (%19,5), daha önce kullanan şu an düzenli kullanmayan 17 hasta (%8,7) ve epizodik olarak enfeksiyon dönemlerinde kullanan 7 hasta (%3,6) bulunmaktadır. Düzenli G-CSF kullananların, G-CSF öncesi ve sonrası hastaneye yatış sayıları değerlendirildiğinde 2 hasta için yatış sayısı verisine ulaşılamamıştır. Düzenli G-CSF kullanan 36 hastanın G-CSF öncesi dönemde, %75'inin (n=27) 2 defadan daha fazla hastanede yattığı görülmektedir. G-CSF sonrası hastane yatış sayıları genellikle daha kısa olup, hastaların %86,1'inin (n=31 hasta) 0-2 kez hastaneye yatışmış olduğu görülmüştür (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. G-CSF kullanımını ve hastaneye yatış

		n (%)
G-CSF kullanımı	Kullanmıyor	133 (68,2)
	Düzenli kullanıyor	38 (19,5)
	Daha önce kullanmış	17 (8,7)
	Epizodik	7 (3,6)
G-CSF öncesi hastane yatışı	0-2	9 (25)
	3-5	10 (27,7)
	6-10	3 (8,3)
	11 ve daha fazla	14 (39)
G-CSF sonrası hastane yatışı	0-2	31 (86,1)
	3-5	3 (8,3)
	6-10	0 (0)
	11 ve daha fazla	2 (5,6)

G-CSF: Granulosit koloni stimule edici faktör

G-CSF başlangıç yaşı 0.06-180 ay arasında değişmektedir. Ortanca başlangıç yaşı 30 aydır. Ortalama başlangıç yaşı 48 ± 45 aydır. G-CSF başlangıç dozu 0.57-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ arasında değişmektedir. Ortanca başlangıç dozu 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. Ortalama başlangıç dozu 3.67 ± 2.16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. G-CSF alan hastaların son kontrolde almakta olduğu doz 0,35-6.16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ arasında değişmektedir. Ortanca almakta bulunan son kontrol dozu 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. Ortalama almakta olduğu doz 2.2 ± 1.59 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. G-CSF maksimum dozu 0.57-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ arasında değişmektedir. Ortanca maksimum doz 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. Ortalama maksimum doz 4.88 ± 4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür. G-CSF aldığı süre 0.4-216 ay arasında değişmektedir. Ortanca G-CSF kullanım süresi 59 aydır. Ortalama aldığı süre 60 ± 50 aydır (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. G-CSF başlangıç yaşı, kullandığı dozlar ve GCSF aldığı süre

	n	Min-Maks (M)	Ort±ss
Gcsf başlangıç yaşı(yaş)	61	0,06-180 (30)	48±45
Gcsf başlangıç dozu	52	0,57-10 (3)	3,67±2,16
Gcsf almakta olduğu doz	34	0,35-6,16 (2)	2,2±1,59
Gcsf maksimum doz	53	0,57-20 (4)	4,88±4,2
Gcsf aldığı süre(ay)	48	0,4-216 (59)	60±50

G-CSF: Granulosit koloni stimule edici faktör; M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma

Hastaların %22,4'ü (43 hasta) profilaktik antibiyotik kullanmıştır. Bir hasta amoksisilin, 1 hasta trimetoprim/sülfametoksazol, asiklovir, nitrofurantoin ve 1 hasta da trimetoprim/sülfametoksazol ile vorikonazol kullanmış olup diğer hastalar sadece trimetoprim/sülfametoksazol kullanmıştır.

4.1.9. KMD Ölçüm Sonuçları

Hastaların %10,2'sinde (n=20) KMD ölçümü yapılmış olup KMD yapılan hastaların %50'sinde (n=10) normal sonuç, %25'inde (n=5) osteopeni ve %25'inde (n=5) osteoporoz saptanmıştır (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. KMD sonuçları

	n (%)
Kemik mineral dansitesi ölçümü	Var
	Yok
Kemik mineral dansitesi ölçüm sonucu	Normal
	Osteopenik
	Osteoporoz

KMD bakılan hastaların 13'ü düzenli G-CSF kullanan ve G-CSF yan etkisi olarak osteopeni/osteoporoz izlemi yapılması planlanan hastalardır. 6 hasta daha önce G-CSF kullanma öyküsü vardır. Bir hasta ise hiç G-CSF kullanmamıştır başka bir endikasyonla KMD bakılmıştır (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. KMD ölçüm sonuçlarının G-CSF kullanım durumlarına göre dağılımı

		Kemik mineral dansitesi ölçüm sonuç		
		Normal	Osteopenik	Osteoporoz
G-CSF kullanımı	Kullanmıyor	0 (0)	1 (20)	0 (0)
	Düzenli kullanıyor	6 (60)	3 (60)	4 (80)
	Daha önce kullanmış	4 (40)	1 (20)	1 (20)

G-CSF: Granulosit koloni stimule edici faktör

G-CSF kullanımını özellikleri ile KMD bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise G-CSF başlangıç yaşı osteoporoz gelişen grupta daha düşük (ortanca:48, Ortalama 50±25 ay), başlangıç dozu daha yüksek (ortanca 5 µg/kg/gün, Ortalama 4,04±1,35 µg/kg/gün), maksimum doz daha yüksektir (ortanca:5, Ortalama 4,75±0,5 µg/kg/gün) (Tablo 4.14.). Fakat bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0,05).

Tablo 4.14. Kemik mineral dansitesi ölçüm sonuçlarının GCSF başlangıç yaşı, doz ve kullanım süresine göre karşılaştırılması

	Kemik mineral dansitesi ölçüm sonuç						p
	Normal		Osteopenik		Osteoporoz		
	M	Ort±ss	M	Ort±ss	M	Ort±ss	
G-CSF başlangıç yaşı(yaş)	63	71±54	77	64±40	48	50±25	0,389
G-CSF başlangıç dozu	2	2,53±1,33	3	3,04±1,8	5	4,04±1,35	0,369
G-CSF almakta olduğu doz	1	1,44±1,15	2	1,81±0,45	1	1,1±0,53	0,127
G-CSF maksimum doz	3	2,93±1,43	3	3,41±1,33	5	4,75±0,5	0,122
G-CSF aldığı süre	72	75±30	80	84±29	72	81±50	0,999

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

G-CSF: Granulosit koloni stimule edici faktör

4.1.10. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Durumu, Lösemi Gelişimi ve Mortalite

HKHN yapılan toplam 7 hasta (%3,6) vardır (Tablo 4.15.). Bu hastaların 4'ü *HAX-1* mutasyonu, biri retiküler disgenezi, biri *ELANE* mutasyonu olan ve biri de

ADA2 eksikliği olan hastalardır. HKHN yapılan hastalardan sadece ADA2 eksikliği olan 1 hasta eksitus olmuştur.

İzlemde AML geliştiren 3 hasta vardır (Tablo 4.15.) ve bunların hepsi HKHN yapılmadan eksitus olmuştur. Bu hastalardan 2'si SDS tanılıdır, 1 hastanın ise *ELANE* mutasyonu vardır. *HAX-1* mutasyonu olan bir hasta non-Hodgkin lenfoma (NHL) geçirmiş HLA uyumlu kardeşinden HKHN ile tedavi edilmiştir ve hayattadır.

Kronik nötropeni tanılı hastaların 9'u (%4,6) eksitus olmuştur (Tablo 4.15.). AML'den eksitus olan 3 hasta ve HKHN sonrası eksitus olan 1 hasta dışında; 1 hasta Barth sendromu olup DKMP'ye ikincil nedenlerle, 1 hasta G6PC3 tanılı olup VSD'si nedeniyle geçirdiği kalp operasyonu sonrası operasyona ikincil komplikasyonlar nedeniyle, 3 hasta da (2 VPS45, 1 CLPB) enfeksiyonlar nedeniyle eksitus olmuştur.

Tablo 4.15. HKHN, malignite gelişimi ve eksitus olan hastaların dağılımı

		n (%)
HKHN yapılma	Hayır	190 (96,4)
	Evet	7 (3,6)
Malignite geliştirme	Hayır	193 (98)
	AML	3 (1,5)
	NHL	1 (0,5)
Eksitus durum	Yok	188 (95,4)
	Var	9 (4,6)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

4.2. *HAX1* ve Diğer KN'li Hastaların Karşılaştırması

HAX1 mutasyonu Türkiye'de en sık görülen KN nedenidir (10). Diğer mutasyonlarla kıyasladığımızda anne baba arasındaki akrabalığın *HAX1* mutasyonu olanlarda (%84,2) olmayanlara göre (%57,8) belirgin fazla olduğu görülmektedir. Yine *HAX1* mutasyonu olanların yarısından fazlasında (%52,6) ailede nötropenik birey öyküsü bildirilmiştir. *HAX1* mutasyonu bir AKN nedeni olup 0-2 hastane yatışı olan sadece 3 hasta (%16,7) vardır. Abse hastaların %73,7'sinde (n=14) olup en sık görülen ciddi enfeksiyondur. Oral tutulum da hastaların %73,7'sinde (n=14) görülmektedir. Epilepsi 1 hastada (%5,3) görülmüştür. Kognitif gerilik ise hiçbir hastada görülmemiştir (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı (1)

		Hastanın genetik test sonucu n(%)	
		HAX-1	Diğer
Cinsiyet	Kadın	7 (36,8)	18 (40)
	Erkek	12 (63,2)	27 (60)
Anne baba arasında akrabalık	Yok	3 (15,8)	19 (42,2)
	Var	16 (84,2)	26 (57,8)
Nötropeni tanıli aile bireyi	Yok	9 (47,4)	30 (66,7)
	Var	10 (52,6)	15 (33,3)
Toplam enfeksiyon nedenli hastaneye yatış	0-2	3 (16,7)	15 (34,1)
	3-5	5 (27,8)	7 (15,9)
	6-10	4 (22,2)	10 (22,7)
	11 ve daha fazla	6 (33,3)	12 (27,3)
Absesi olma	Yok	5 (26,3)	33 (73,3)
	Var	14 (73,7)	12 (26,7)
Pnömoni geçirme	Yok	10 (52,6)	24 (53,3)
	Var	9 (47,4)	21 (46,7)
Sepsis geçirme	Yok	19 (100)	35 (77,8)
	Var	0 (0)	10 (22,2)
Selülit geçirme	Yok	14 (73,7)	41 (91,1)
	Var	5 (26,3)	4 (8,9)
Omfalit geçirme	Yok	18 (94,7)	42 (95,5)
	Var	1 (5,3)	2 (4,5)
Tekrarlayan oral tutulum varlığı	Yok	5 (26,3)	19 (42,2)
	Var	14 (73,7)	26 (57,8)
Tekrarlayan ishal öyküsü	Yok	15 (78,9)	33 (73,3)
	Var	4 (21,1)	12 (26,7)
İşitme sorunu	Yok	17 (89,5)	40 (88,9)
	Var	2 (10,5)	5 (11,1)
Epilepsi öyküsü	Yok	18 (94,7)	42 (93,3)
	Var	1 (5,3)	3 (6,7)
İnmemiş testis	Yok	18 (94,7)	40 (88,9)
	Var	1 (5,3)	5 (11,1)
EKO	Normal	5 (26,3)	10 (22,2)
	Anormal	3 (15,8)	14 (31,1)
	Bakılmamış	11 (57,9)	21 (46,7)
EKO patoloji sonuç	ASD	1 (33,3)	3 (21,4)
	VSD	0 (0)	1 (7,1)
	DKMP	0 (0)	2 (14,3)
	PFO	0 (0)	1 (7,1)
	MVP	1 (33,3)	0 (0)
	Aort kapak anomalisi	0 (0)	1 (7,1)
	Pulmoner HT	0 (0)	0 (0)
	Pulmoner darlık	0 (0)	2 (14,3)
	ASD+SD	1 (33,3)	0 (0)
	VSD+PFO	0 (0)	1 (7,1)
	VSD+pulmoner HT	0 (0)	1 (7,1)
	PFO+pulmoner HT	0 (0)	1 (7,1)
	PDA+pulmoner HT	0 (0)	1 (7,1)
	Kognitif gerilik	Yok	19 (100)
Var		0 (0)	10 (22,2)
Kilo düşüklüğü	Yok	14 (73,7)	30 (66,7)
	Var	5 (26,3)	15 (33,3)
Boy kısalığı	Yok	15 (78,9)	29 (64,4)
	Var	4 (21,1)	16 (35,6)

EKO:Ekokardiyografi

Anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni beklendiği gibi hiçbir HAX1 olan hastada görülmemiştir. Tanı anında monositoz ise hastaların çoğunda (%89,5) bulunmaktadır. Yine IgA ve IgG yüksekliği (sırası ile %52,6 ve %42,1) diğer KN grubuna kıyasla HAX1'de sık görülen bir özelliktir. Altı hastada kemik iliğinde

duraklama tespit edilmiştir. 2'sinde metamiyelosit, 2'sinde miyelosit, 1'i promiyelosit evrededir (Tablo 4.17.). Bir hastadaki duraklama evresi raporuna yazılmamıştır.

Tablo 4.17. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı (2)

		Hastanın genetik test sonucu n(%)	
		HAX-1	Diğer
Anemi	Yok	8 (42,1)	21 (46,7)
	Var	11 (57,9)	24 (53,3)
Trombositopeni	Yok	19 (100)	36 (80)
	Var	0 (0)	9 (20)
Lökopeni	Yok	19 (100)	31 (68,9)
	Var	0 (0)	14 (31,1)
Lenfopeni	Yok	19 (100)	36 (80)
	Var	0 (0)	9 (20)
Eosinofili	Yok	17 (89,5)	41 (91,1)
	Var	2 (10,5)	4 (8,9)
Monositoz	Yok	2 (10,5)	25 (55,6)
	Var 1000-1500/mm ³	3 (15,8)	8 (17,8)
	Var 1500/mm ³ üstü	14 (73,7)	12 (26,7)
IgA	Düşük	0 (0)	1 (2,2)
	Normal	7 (36,8)	33 (73,3)
	Yüksek	10 (52,6)	5 (11,1)
	Bakılmamış	2 (10,5)	6 (13,3)
IgG	Düşük	0 (0)	4 (8,9)
	Normal	9 (47,4)	29 (64,4)
	Yüksek	8 (42,1)	5 (11,1)
	Bakılmamış	2 (10,5)	7 (15,6)
IgM	Düşük	0 (0)	6 (13,3)
	Normal	12 (63,2)	30 (66,7)
	Yüksek	5 (26,3)	2 (4,4)
	Bakılmamış	2 (10,5)	7 (15,6)
KİA duraklama	Yok	9 (60)	30 (93,8)
	Var	6 (40)	2 (6,3)
Duraklama tespit edilen evre	Metamiyelosit	2 (40)	1 (100)
	Miyelosit	2 (40)	0 (0)
	Promiyelosit	1 (20)	0 (0)
Displazi	Yok	12 (80)	27 (87,1)
	Var	3 (20)	4 (12,9)
MDS paneli sonucu	Normal	3 (15,8)	10 (22,2)
	Bakılmamış	16 (84,2)	35 (77,8)
Sitogenetik sonucu	Negatif	6 (31,6)	10 (22,2)
	Pozitif	0 (0)	5 (11,1)
	Bakılmamış	13 (68,4)	30 (66,7)

KİA: Kemik iliği aspirasyonu; MDS: Miyelodisplastik sendrom

G-CSF kullanımı diğer KN'lere göre HAX1'de daha yaygındır ve G-CSF sonrası hastaneye yatış sıklığı belirgin olarak azalmıştır (G-CSF öncesi 0-2 yatış %23,5 iken, G-CSF sonrası %88,2). Profilaktik antibiyotik kullanımı diğer KN'lerle benzerdir. Lösemi MDS hiçbir hastada gelişmemiş olup, 1 hastada NHL görülmüştür. Hiçbir hasta eksitus olmamıştır (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Demografik, Klinik Özelliklerin Genetik Sonuca göre Dağılımı(3)

		Hastanın genetik test sonucu n(%)	
		HAX-1	Diğer
Gestasyonel doğum haftası	Term	17 (89,5)	37 (82,2)
	Preterm	2 (10,5)	7 (15,6)
	Posterm	0 (0)	1 (2,2)
Nötropeni tespiti birleşik	Rastlantısal+sarılık vb. ^a	3 (20)	10 (27)
	Diğer	12 (80)	27 (73)
G-CSF kullanımı	Kullanmıyor	0 (0)	20 (45,5)
	Düzenli kullanıyor	14 (73,7)	17 (38,6)
	Daha önce kullanmış	4 (21,1)	4 (9,1)
	Episodik	1 (5,3)	3 (6,8)
G-CSF öncesi hastane yatışı	0-2	4 (23,5)	6 (30)
	2>	13 (76,5)	14 (70)
G-CSF sonrası hastane yatışı	0-2	15 (88,2)	13 (68,4)
	2>	2 (11,8)	6 (31,6)
KMD sonucu	Normal	3 (37,5)	2 (28,6)
	Osteopenik	3 (37,5)	2 (28,6)
	Osteoporoz	2 (25)	3 (42,9)
Profilaktik antibiyotik kullanımı	Yok	13 (72,2)	30 (71,4)
	Var	5 (27,8)	12 (28,6)
Lösemi gelişme	Hayır	18 (94,7)	42 (93,3)
	Aml	0 (0)	3 (6,7)
	Diğer	1 (5,3)	0 (0)
Eksitus durumu	Yok	19 (100)	36 (80)
	Var	0 (0)	9 (20)

G-CSF: Granulosit koloni stimüle edici faktör; KMD: Kemik mineral dansitometrisi

^a Gereç ve Yötem kısmında rastlantısal ve diğer neden sonuç ilişkisi bulunmayan başvuru nedenlerinin bir grup altında ifade edildiği belirtilmiştir.

4.3. Nötropenin Devam Edip Etmeme Durumuna Göre Hastaların Karşılaştırılması

Nötropeni devam eden ve etmeyen hastaları karşılatırılarak, nötropenin devam edip etmeyeceğini ön görebileceğimiz bir parametrenin varlığı hakkında bilgi sahibi olmak hedeflenmiştir.

4.3.1. Nötropeni Devam Durumu ile Özgeçmiş/ Soy Geçmiş İlişkisi

Hastaların nötropeni devam durumu ile anne-baba arasında akrabalık, nötropeni tanılı aile bireyi varlığı, toplam enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış sayıları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.19.).

Anne baba arasında akrabalık olması, nötropeni devam eden hastalarda (%47,9) nötropeni devam etmeyen hastalara (%13,2) olarak bulunmuştur. Nötropeni tanıli aile bireyi olması, nötropeni devam eden hastalarda (%26,4) nötropeni devam etmeyen hastalara (%6,6) göre daha yaygındır. Toplam enfeksiyon nedenli hastaneye yatış sayısının 0-2 arasında olması, nötropeni devam etmeyen hastalarda (%86,7) nötropeni devam eden hastalara (%50,4) göre daha yaygındır. Nötropeni devam eden hastalar arasında 3-5 (%13,4), 6-10 (%15,1) ve 11'den fazla (%25) enfeksiyon nedenli hastaneye yatışlar daha yüksek bir yüzde dağılımına sahiptir (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Hastaların nötropeni devam durumu ile özgeçmiş, soygeçmiş ilişkisi

		Nötropenin devam etmesi		p
		Hayır	Evet	
Hastanın cinsiyeti	Kadın	38 (50)	53 (43,8)	0,396
	Erkek	38 (50)	68 (56,2)	
Anne baba arasında akrabalık	Yok	66 (86,8)	63 (52,1)	0,000*
	Var	10 (13,2)	58 (47,9)	
Nötropeni tanıli aile bireyi	Yok	71 (93,4)	89 (73,6)	0,001*
	Var	5 (6,6)	32 (26,4)	
Gestasyonel doğum haftası	Term	54 (71,1)	98 (81)	0,253
	Preterm	19 (25)	21 (17,4)	
	Posterm	3 (3,9)	2 (1,7)	
Nötropenin tespit edildiği başvuru	Rastlantısal+sarılık+kabızlık+iştahsızlık	21 (27,6)	36 (33,6)	0,482
	Diğer	55 (72,4)	71 (66,4)	
Toplam enfeksiyon nedenli hastaneye yatış	0-2	65 (86,7)	60 (50,4)	0,000*
	3-5	5 (6,7)	16 (13,4)	
	6-10	5 (6,7)	18 (15,1)	
	11 ve daha fazla	0 (0)	25 (21)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

4.3.2 Nötropeni Devam Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

Hastaların nötropeni devam durumu ile absesi olma, pnömoni geçirme, menenjit septik artirit gibi diğer ağır enfeksiyonları geçirme, tekrarlayan oral tutulum (Tablo 4.20.), ishal varlığı, kognitif gerilik, kilo düşüklüğü, boy kısalığı, inmemiş testis durumları (Tablo 4.21.) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Nötropeni devam eden hastalarda abse öyküsü %28,1; pnömoni geçirme %38,3; diğer ağır enfeksiyonları geçirme %41,3; tekrarlayan oral tutulum %50,4 oranında görülmüş olup nötropenisi düzelen hastalara göre daha siktir (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Hastaların nötropeni devam durumu ile klinik özelliklerinin ilişkisi

		Nötropeni devam etmesi		p
		Hayır	Evet	
Abse öyküsü	Yok	73 (96,1)	87 (71,9)	0,000*
	Var	3 (3,9)	34 (28,1)	
Pnömoni geçirme	Yok	64 (84,2)	74 (61,7)	0,001*
	Var	12 (15,8)	46 (38,3)	
Sepsis geçirme	Yok	73 (96,1)	109 (90,1)	0,207
	Var	3 (3,9)	12 (9,9)	
Selülit geçirme	Yok	74 (97,4)	108 (89,3)	0,070
	Var	2 (2,6)	13 (10,7)	
Omfalit geçirme	Yok	76 (100)	117 (97,5)	0,284
	Var	0 (0)	3 (2,5)	
Geçirdiği diğer ağır enfeksiyonlar	Yok	60 (78,9)	71 (58,7)	0,003*
	Var	16 (21,1)	50 (41,3)	
Tekrarlayan oral tutulum	Yok	59 (77,6)	60 (49,6)	0,000*
	Var	17 (22,4)	61 (50,4)	

Tekrarlayan ishal öyküsü %22,4 ve kognitif gerilik %13,2 oranında görülmüş olup nötropenisi düzelen hastalara göre daha sıktır (Tablo 4.21.).

Hastaların nötropeni devam etme durumu ile selülit, abse, omfalit, pnömoni, sepsis, menenjit, septik artirit-osteartirit (P-S-O-A-S-M-S-O) birini geçirme ve kaçını geçirdiğinin sayısı; tekrarlayan ishal, işitme kusuru, epilepsi öyküsü, anormal EKO bulgusu, inmemiş testisten (İ-İ-İ-E-E) herhangi birine sahip olma ve kaçına sahip olduğu durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.21.).

P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme oranı nötropeni devam edenlerde daha yüksektir (%54,5). İki veya daha fazlasını geçirme sayısı olarak en yüksek oran yine nötropeni devam eden gruptadır (%24,8) (Tablo 4.21.).

İ-İ-İ-E-E'den herhangi birinin olması oranı nötropeni devam edenlerde daha yüksektir (%33,9). 2 ya da daha fazlasını geçirme sayısı olarak daha yüksek oran yine nötropeni devam eden gruptadır (%10,7) (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Hastaların nötropeni devam durumu ile klinik özelliklerinin ilişkisi

		Nötropeni devam etmesi		p
		Hayır	Evet	
Tekrarlayan ishal öyküsü	Yok	75 (98,7)	103 (85,1)	0,004*
	Var	1 (1,3)	18 (14,9)	
İşitme sorunu	Yok	74 (97,4)	111 (91,7)	0,134
	Var	2 (2,6)	10 (8,3)	
Epilepsi öyküsü	Yok	75 (98,7)	115 (95)	0,253
	Var	1 (1,3)	6 (5)	
Kognitif gerilik	Yok	75 (98,7)	105 (86,8)	0,008*
	Var	1 (1,3)	16 (13,2)	
EKO	Normal	18 (23,7)	29 (24)	0,551
	Anormal	9 (11,8)	21 (17,4)	
	Bakılmamış	49 (64,5)	71 (58,7)	
İnmemiş testis	Yok	76 (100)	113 (93,4)	0,024*
	Var	0 (0)	8 (6,6)	
P-S-O-A-S-M-S-O birini geçirme	Yok	56 (73,7)	55 (45,5)	0,000*
	Var	20 (26,3)	66 (54,5)	
P-S-O-A-S-M-S-O kaç tanesini geçirdiği	0	56 (73,7)	55 (45,5)	0,000*
	1	19 (25)	36 (29,8)	
	2-3	1 (1,3)	30 (24,8)	
İ-İ-İ-E-E birine sahip olma	Yok	67 (88,2)	80 (66,1)	0,001*
	Var	9 (11,8)	41 (33,9)	
İ-İ-İ-E-E kaç tanesini sahip olduğu	0	67 (88,2)	80 (66,1)	0,001*
	1	8 (10,5)	28 (23,1)	
	2-3	1 (1,3)	13 (10,7)	
Kilo düşüklüğü	Yok	73 (96,1)	94 (77,7)	0,001*
	Var	3 (3,9)	27 (22,3)	
Boy kısalığı	Yok	74 (97,4)	94 (77,7)	0,000*
	Var	2 (2,6)	27 (22,3)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

İ-İ-İ-E-E: Tekrarlayan ishal, işitme kusuru, epilepsi öyküsü, anormal EKO bulgusu, inmemiş testis; EKO: Ekokardiyogram; P-S-O-A-S-M-S-O: Pnömoni, sepsis, menenjit, septik artirit-osteoartrit

4.3.3 Nötropeni Devam Durumu ile Hematolojik ve Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

Hastaların nötropeni devam durumu, anemi, lökopeni, lenfopeni, IgA, IgG yükseklikleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 4.22.).

Nötropeni devam eden hastalarda anemi %42,1, lökopeni %28,9, lenfopeni %14 oranında görülmüş olup nötropeni devam etmeyen hastalara göre daha sıktır (Tablo 4.22.).

Serum IgA düzeyinin yüksek çıkması, nötropeni devam eden hastalarda (%14,9) nötropeni devam etmeyen hastalara (%1,3) göre daha yaygındır. Normal çıkması ise bu iki grupta benzerdir (%73,7-%69,4). Serum IgG düzeyinin normal aralıkta bulunması, nötropeni devam eden ve etmeyen hastalarda aynı (%71,1)

dağılıma sahiptir. Nötropeni devam edenlerde serum IgG düzeyi yüksek çıkması oranı daha yüksektir (%6,6) (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Hastaların nötropeni devam durumu ile klinik ve laboratuvar özelliklerin ilişkisi

		Nötropeni devam etmesi		p
		Hayır	Evet	
Anemi	Yok	68 (89,5)	70 (57,9)	0,000*
	Var	8 (10,5)	51 (42,1)	
Trombositopeni	Yok	74 (97,4)	111 (91,7)	0,134
	Var	2 (2,6)	10 (8,3)	
Lökopeni	Yok	72 (94,7)	86 (71,1)	0,000*
	Var	4 (5,3)	35 (28,9)	
Lenfopeni	Yok	74 (97,4)	104 (86)	0,011*
	Var	2 (2,6)	17 (14)	
Eosinofili	Yok	70 (92,1)	110 (90,9)	0,976
	Var	6 (7,9)	11 (9,1)	
Monositoz	Yok	48 (63,2)	71 (58,7)	0,126
	Var 1000-1500/mm ³	17 (22,4)	19 (15,7)	
	Var 1500/mm ³ üstü	11 (14,5)	31 (25,6)	
ANA	Negatif	34 (45,3)	44 (36,4)	0,431
	Pozitif	13 (17,3)	27 (22,3)	
	Bakılmamış	28 (37,3)	50 (41,3)	
Anti-granülosit antikor	Negatif	10 (13,2)	15 (12,4)	0,913
	Pozitif	3 (3,9)	7 (5,8)	
	Bakılmamış	63 (82,9)	99 (81,8)	
Anti-TPO	Negatif	6 (7,9)	15 (12,5)	0,392
	Pozitif	0 (0)	2 (1,7)	
	Bakılmamış	70 (92,1)	103 (85,8)	
Çölyak serolojisi	Negatif	11 (14,5)	32 (27,1)	0,051
	Pozitif	0 (0)	1 (0,8)	
	Bakılmamış	65 (85,5)	85 (72)	
IgA	Düşük	12 (15,8)	10 (8,3)	0,009*
	Normal	56 (73,7)	84 (69,4)	
	Yüksek	1 (1,3)	18 (14,9)	
	Bakılmamış	7 (9,2)	9 (7,4)	
IgG	Düşük	14 (18,4)	10 (8,3)	0,011*
	Normal	54 (71,1)	86 (71,1)	
	Yüksek	1 (1,3)	15 (12,4)	
	Bakılmamış	7 (9,2)	10 (8,3)	
IgM	Düşük	16 (21,1)	15 (12,4)	0,156
	Normal	52 (68,4)	88 (72,7)	
	Yüksek	1 (1,3)	8 (6,6)	
	Bakılmamış	7 (9,2)	10 (8,3)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

ANA: Anti nükleer antikor; Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

4.4. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların final tanıları olarak 5 gruba ayrılmıştır. KN, pİN, SKN, SKİN, SKBN olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırılmıştır. İstatiksel olarak anlamlı fark olan parametreler ($p<0,05$) tabloların sol tarafında grup numaraları olarak belirtilmiştir.

4.4.1. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Nicel Verilerinin Karşılaştırması

Tanısı farklı olan hastalar arasında hastanın mevcut yaşı(ay), başvuru yaşı(ay), ilk enfeksiyon yaşı(ay), nötropeni saptandığı yaş(ay), hemoglobin değeri, en düşük nötrofil sayısı, şu anki nötrofil sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.23.).

Hastanın yaş ortalaması SKN grubunda en yüksek (141 ay), pİN grubunda en düşüktür (37 ay). Hastanın başvuru yaş ortalaması SKBN grubunda en yüksek (58 ay), SKİN grubunda en düşüktür (31 ay). Hastanın ilk enfeksiyon geçirme yaş ortalaması SKBN grubunda en yüksek (9,1 ay), KN grubunda en düşüktür (4 ay). Hastanın nötropenisinin tespit edildiği yaş ortalaması SKBN grubunda en yüksek (42 ay), SKİN grubunda en düşüktür (17 ay) (Tablo 4.23.).

Hastaların hemoglobin değeri ortalaması SKBN grubunda en yüksek (11,96gr/dl), SKN grubunda en düşüktür (10,96gr/dl). Hastanın en düşük nötrofil ortalaması SKBN grubunda en yüksek ($353/\text{mm}^3$), KN grubunda en düşüktür ($172/\text{mm}^3$). Bunların dışındaki diğer ölçümlerde fark anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.23.).

Tablo 4.23. Nicel verilerin hastaların final tanı gruplarına göre karşılaştırılması

	Hastanın final tanısı										p	Post Hoc
	KN		pİN		SKN		SKİN		SKBN			
	M	Ort±ss	M	Ort±ss	M	Ort±ss	M	Ort±ss	M	Ort±ss		
Hastanın yaşı(ay)	125	121±74	55	58± 20	155	141±60	92	93± 32	86	106± 77	0,001 *	1-2 1-3 1-4 2-3 2-4 3-4 3-5
Başvuru yaşı(ay)	17	37±43	21	30±24	25	35±35	12	21± 23	36	58±56	0,000 *	4-5
İlk enfeksiyon yaşı(ay)	2	4±4,6	9	9±4,9	6	6,1±4,9	7	8,9± 10,9	9	9,1± 5,1	0,000 *	1-2 1-3 1-4 1-5
Nötropeni saptandığı yaş(ay)	11	21±26	16	25± 21	12	33±39	10	17± 21	20	42±46	0,035 *	5-4 5-4
Hemogloblin değeri (gr/dl)	11	10,9±2,02	12	11,4±1,22	11	10,96± 1,15	12	11,47± 1,32	12	11,96±1,1	0,017 *	1-5 4-5
Trombosit değeri(ml)	339.000	363.520± 193.600	261.000	274.800± 70.030	374.000	401.690± 188.730	351.000	360.620 ± 134.010	321.000	351.000± 101.490	0,187	
Tanı anında lökosit sayısı (/mm ³)	5900	6633,33± 3565,33	3835	4020± 1656	5000	5830,60± 33368,97	6100	6379,17 ± 2269,39	5100	5620,2± 2553,68	0,062	
En düşük nötrofil sayısı (/mm ³)	100	169±216	190	260± 255	100	173± 159	200	278± 259	250	353± 288	0,000 *	1-4 1-5 3-4 3-5
Tanı anı nötrofil sayısı (/mm ³)	260	424±518	275	316± 217	500	506± 385	400	469± 331	500	530± 380	0,107	
Şuanki nötrofil sayısı (/mm ³)	1205	1662± 1874	850	1493± 1412	830	1443± 1691	3500	4058± 2504	945	1027±707	0,000 *	4-1 4-2 4-3 4-5 3-5

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; ANOVA/Kruskal Wallis testi

KN: Konjenital nötropeni M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötropeni; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni; SKİN: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötropeni

4.4.2. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Özgeçmiş, Soy Geçmiş Özellikleri Karşılaştırılması

Hastaların final tanı grupları ile anne-baba akrabalığı, nötropeni tanılı aile bireyi durumu, nötropeni tespiti arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.24.).

Anne baba arasında akrabalık olmaması durumunun en yüksek yüzde dağılımı (%86,3) SKİN grubunda görülmektedir; olması durumunun ise KN grubunda yüksek yüzdeli bir dağılımı (%65,6) mevcuttur. Nötropeni tanılı aile bireyi olmaması durumunda en yüksek yüzdeli dağılımı (%94,1) SKBN grubunda görülmektedir; olması durumunun ise KN grubunda yüksek yüzdeli bir dağılımı (%39,1) mevcuttur. Nötropenin tespit edildiği başvuru nedeni, "rastlantısal + sarılık + kabızlık + iştahsızlık" olmasının en yüksek yüzde dağılımı (%56,3) SKNB grubunda görülmüştür; en düşük yüzde ise SKN grubunda (%18,8) mevcuttur (Tablo 4.24.). Diğer değişkenler ile hastanın final tanısı ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 4.24. Hastaların final tanıları ile özgeçmiş, soygeçmiş parametrelerinin ilişkisi

		Hastanın final tanısı					p	Post Hoc
		KN	pİN	SKN	SKİN	SKBN)		
Hastanın cinsiyeti	Kadın	25 (39,1)	6 (60)	7 (43,8)	36 (49,3)	17 (50)	0,632	
	Erkek	39 (60,9)	4 (40)	9 (56,3)	37 (50,7)	17 (50)		
Nötropeni devam etmesi	Hayır	0 (0)	3 (30)	0 (0)	73 (100)	0 (0)	X	
	Evet	64 (100)	7 (70)	16 (100)	0 (0)	34 (100)		
Anne baba arasında akrabalık	Yok	22 (34,4)	10 (100)	9 (56,3)	63 (86,3)	25 (73,5)	0,000*	1-2 1-4 1-5
	Var	42 (65,6)	0 (0)	7 (43,8)	10 (13,7)	9 (26,5)		3-2 3-4 3-5
Nötropeni tanı aile bireyi	Yok	39 (60,9)	10 (100)	11 (68,8)	68 (93,2)	32 (94,1)	0,000*	1-2 1-4 1-5
	Var	25 (39,1)	0 (0)	5 (31,3)	5 (6,8)	2 (5,9)		3-2 3-4 3-5
Gestasyonel doğum haftası	Term	54 (84,4)	8 (80)	13 (81,3)	52 (71,2)	25 (73,5)	0,801	
	Preterm	9 (14,1)	2 (20)	3 (18,8)	18 (24,7)	8 (23,5)		
	Posterm	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	3 (4,1)	1 (2,9)		
Doğum ağırlığı	Aga	49 (79)	8 (80)	14 (87,5)	63 (87,5)	30 (88,2)	0,527	
	Sga	13 (21)	2 (20)	2 (12,5)	8 (11,1)	3 (8,8)		
	Lga	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	1 (2,9)		
Nötropenin tespit edildiği başvuru	Rastlantısa						0,022*	5-1 5-2
	I+sarılık+k abızlık+işt ahsızlık	13 (25)	2 (20)	3 (18,8)	21 (28,8)	18 (56,3)		
	Diğer	39 (75)	8 (80)	13 (81,3)	52 (71,2)	14 (43,8)		
G-CSF kullanımı	Kullanmıyor	20 (31,7)	9 (90)	7 (43,8)	67 (91,8)	30 (90,9)	X	
	Düzenli Kullanıyor	31 (49,2)	0 (0)	7 (43,8)	0 (0)	0 (0)		
	Daha Önce Kullanmış	8 (12,7)	1 (10)	1 (6,3)	5 (6,8)	2 (6,1)		
	Episodik	4 (6,3)	0 (0)	1 (6,3)	1 (1,4)	1 (3)		
Toplam enfeksiyon nedeni hastaneye yatış	0-2	18 (29)	9 (90)	4 (25)	62 (86,1)	32 (94,1)	X	
	3-5	12 (19,4)	0 (0)	2 (12,5)	5 (6,9)	2 (5,9)		
	6-10	14 (22,6)	1 (10)	3 (18,8)	5 (6,9)	0 (0)		
	11 Ve Daha Fazla	18 (29)	0 (0)	7 (43,8)	0 (0)	0 (0)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

G-CSF: Granulosit koloni stimüle edici faktör; KN: Konjenital nötropeni M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötropeni; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni; SKİN: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötropeni

4.4.3. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların final tanı grupları ile abse öyküsü, pnömoni geçirme, sepsis geçirme, selülit geçirme, ağır enfeksiyon geçirme, tekrarlayan oral tutulum, ishal öyküsü, kognitif gerilik, kilo düşüklüğü, boy kısalığı ve inmemiş testis öyküsü olması durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Kilo düşüklüğü olan hastaların en yüksek yüzde dağılımı (%31,3) KN ve SKN'de görülmektedir. Boy kısalığı olan hastaların en yüksek yüzde dağılımını

(%31,3) KN ve SKN'de görülmektedir. Primer otoimmün nötrojeni tanılı hastalarda ise boy kısalığı hiçbir hasta tespit edilmemiştir (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Hastaların final tanısı ile klinik özelliklerin ilişkisi 1

		Hastanın final tanısı					p	Post Hoc
		KN	pİN	SKN	SKİN	SKBN		
Absesi olma	Yok	38 (59,4)	9 (90)	11 (68,8)	70 (95,9)	32 (94,1)	0,000*	1-2 1-4 1-5 3-2 3-4 3-5
	Var	26 (40,6)	1 (10)	5 (31,3)	3 (4,1)	2 (5,9)		
Pnömoni geçirme	Yok	33 (52,4)	7 (70)	7 (43,8)	61 (83,6)	30 (88,2)	0,000*	1-2 1-4 1-5 3-2 3-4 3-5
	Var	30 (47,6)	3 (30)	9 (56,3)	12 (16,4)	4 (11,8)		
Sepsis geçirme	Yok	54 (84,4)	10 (100)	14 (87,5)	70 (95,9)	34 (100)	0,024*	1-2 1-4 1-5 3-2 3-4 3-5
	Var	10 (15,6)	0 (0)	2 (12,5)	3 (4,1)	0 (0)		
Selülit geçirme	Yok	55 (85,9)	10 (100)	12 (75)	71 (97,3)	34 (100)	0,003*	1-2 1-5 3-2 3-4 3-5
	Var	9 (14,1)	0 (0)	4 (25)	2 (2,7)	0 (0)		
Omfalit geçirme	Yok	60 (95,2)	10 (100)	16 (100)	73 (100)	34 (100)	0,252	
	Var	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Geçirdiği ağır enfeksiyon	Yok	32 (50)	7 (70)	6 (37,5)	57 (78,1)	29 (85,3)	0,000*	1-4 1-5 3-2 3-4 3-5
	Var	32 (50)	3 (30)	10 (62,5)	16 (21,9)	5 (14,7)		
Tekrarlayan oral tutulum	Yok	24 (37,5)	6 (60)	7 (43,8)	56 (76,7)	26 (76,5)	0,000*	1-4 1-5 3-4 3-5
	Var	40 (62,5)	4 (40)	9 (56,3)	17 (23,3)	8 (23,5)		
Tekrarlayan ishal öyküsü	Yok	48 (75)	10 (100)	14 (87,5)	72 (98,6)	34 (100)	0,000*	1-4 1-5
	Var	16 (25)	0 (0)	2 (12,5)	1 (1,4)	0 (0)		
İşitme sorunu	Yok	57 (89,1)	10 (100)	15 (93,8)	71 (97,3)	32 (94,1)	0,346	
	Var	7 (10,9)	0 (0)	1 (6,3)	2 (2,7)	2 (5,9)		
Epilepsi öyküsü	Yok	60 (93,8)	10 (100)	15 (93,8)	72 (98,6)	33 (97,1)	0,444	
	Var	4 (6,3)	0 (0)	1 (6,3)	1 (1,4)	1 (2,9)		
Kognitif gerilik	Yok	54 (84,4)	10 (100)	13 (81,3)	72 (98,6)	31 (91,2)	0,009*	1-4 1-5 3-4
	Var	10 (15,6)	0 (0)	3 (18,8)	1 (1,4)	3 (8,8)		
Eko	Normal	15 (23,4)	3 (30)	6 (37,5)	17 (23,3)	6 (17,6)	0,135	
	Anormal	17 (26,6)	0 (0)	1 (6,3)	9 (12,3)	3 (8,8)		
	Bakılmamış	32 (50)	7 (70)	9 (56,3)	47 (64,4)	25 (73,5)		
İnmemiş testis	Yok	58 (90,6)	9 (90)	16 (100)	73 (100)	33 (97,1)	0,027*	1-4 1-5
	Var	6 (9,4)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)		
Kilo düşüklüğü	Yok	44 (68,8)	10 (100)	11 (68,8)	70 (95,9)	32 (94,1)	0,000*	1-4 1-5 3-4 3-5
	Var	20 (31,3)	0 (0)	5 (31,3)	3 (4,1)	2 (5,9)		
Boy kısalığı	Yok	44 (68,8)	10 (100)	11 (68,8)	71 (97,3)	32 (94,1)	0,000*	1-4 1-5 3-4 3-5
	Var	20 (31,3)	0 (0)	5 (31,3)	2 (2,7)	2 (5,9)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

EKO: Ekokardiyografi; KN: Konjenital nötrojeni M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötrojeni; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötrojeni; SKİN: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötrojeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötrojeni

Hastaların final tanı durumu ile P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme ve kaçını geçirdiğinin sayısı; İ-İ-İ-E-E'den herhangi birine sahip olma ve kaçının bulunduğu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$) (Tablo 4.26.).

P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme durumu için en çok görülme yüzdesi SKN grubunda iken (%81,3), SKBN grubunda en düşüktür (%14,7). Birden fazlasını

geçirme sayısında en yüksek yüzde KN tanı grubunda görülmüş iken (%39,1), SKBN ve pİN grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (Tablo 4.26.).

İ-İ-İ-E-E'den herhangi birine sahip olma oranı en yüksek KN grubunda (%48,4), en düşük ise pİN grubundadır (%10). İki ve daha fazlasına sahip olma sayısı olarak en yüksek oran KN grubundayken (%18,8), SKBN ve pİN grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Hastaların final tanısı klinik özelliklerin ilişkisi 2

		Hastanın final tanısı					P	Post Hoc
		KN	pİN	SKN	SKİN	SKBN		
P-S-O-A-S-M-S-O birini geçirme	Yok	20 (31,3)	6 (60)	3 (18,8)	53 (72,6)	29 (85,3)	0,000*	1-4 1-5
	Var	44 (68,8)	4 (40)	13 (81,3)	20 (27,4)	5 (14,7)		3-4 3-5 3-2
P-S-O-A-S-M-S-O kaçını geçirmiş?	0	20 (31,3)	6 (60)	3 (18,8)	53 (72,6)	29 (85,3)	0,000*	1-2 1-4 1-5
	1	19 (29,7)	4 (40)	8 (50)	19 (26)	5 (14,7)		3-4 3-5
	2	25 (39,1)	0 (0)	5 (31,3)	1 (1,4)	0 (0)		2-3
İ-İ-İ-E-E birine sahip olma	Yok	33 (51,6)	9 (90)	13 (81,3)	64 (87,7)	28 (82,4)	0,000*	1-2 1-3 1-4 1-5
	Var	31 (48,4)	1 (10)	3 (18,8)	9 (12,3)	6 (17,6)		
İ-İ-İ-E-E kaçına sahip?	0	33 (51,6)	9 (90)	13 (81,3)	64 (87,7)	28 (82,4)	0,000*	1-2 1-3 1-4 1-5
	1	19 (29,7)	1 (10)	2 (12,5)	8 (11)	6 (17,6)		
	2-3	12 (18,8)	0 (0)	1 (6,3)	1 (1,4)	0 (0)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

İ-İ-İ-E-E: Tekrarlayan ishal, işitme kusuru, epilepsi öyküsü, anormal EKO bulgusu, inmemiş testis; KN: Konjenital nötrojeni M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötrojeni; P-S-O-A-S-M-S-O: Pnömoni, sepsis, menenjit, septik artirit-osteoartirit; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötrojeni; SKİN: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötrojeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötrojeni

4.4.4. Final Tanı Gruplarına Göre Hastaların Hematolojik ve Diğer Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların final tanı grupları ile anemi, lökopeni, monositoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Anemisi olan hastaların en yüksek yüzdeleri dağılımı (%54,7) KN grubunda iken benzer bir yüzde ile (%50) SKN grubu, KN grubunu takip etmektedir. Lökopeni tespit edilen hastaların dağılımı pİN (%30), SKN(%37,5) ve SKBN'de (%35,3) benzerdir. SKİN grubunda ise en düşük yüzde dağılımı (%5,5) görülmektedir. Monositoz 2 gruba ayrılmış olup, $1500/\text{mm}^3$ üstü gruba bakıldığında en yüksek yüzde dağılımı %40,6 ile

KN grubudur. Diğer gruplarda $1500/\text{mm}^3$ üstü monositoz görece düşük kalmıştır (Tablo 4.27.).

Serum IgG ve IgA değerlerinin yüksekliği KN'de ve SKN'de diğer gruplarına göre daha yüksek yüzde ile dağıldığı görülmektedir. Fakat bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Hastaların final tanısı ile hematolojik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi

		Hastanın final tanısı					p	Post Hoc
		SKN	pİN	SKN	SKİN	SKBN		
Anemi	Yok	29 (45,3)	8 (80)	8 (50)	65 (89)	28 (82,4)	0,000*	1-4 1-5
	Var	35 (54,7)	2 (20)	8 (50)	8 (11)	6 (17,6)		3-4 3-5
Trombositopeni	Yok	55 (85,9)	10 (100)	16 (100)	71 (97,3)	33 (97,1)	0,065	
	Var	9 (14,1)	0 (0)	0 (0)	2 (2,7)	1 (2,9)		
Lökopeni	Yok	50 (78,1)	7 (70)	10 (62,5)	69 (94,5)	22 (64,7)	0,000*	4-3 4-5
	Var	14 (21,9)	3 (30)	6 (37,5)	4 (5,5)	12 (35,3)		
Lenfopeni	Yok	55 (85,9)	9 (90)	13 (81,3)	71 (97,3)	30 (88,2)	0,055	
	Var	9 (14,1)	1 (10)	3 (18,8)	2 (2,7)	4 (11,8)		
Eosinofili	Yok	58 (90,6)	10 (100)	14 (87,5)	67 (91,8)	31 (91,2)	0,912	
	Var	6 (9,4)	0 (0)	2 (12,5)	6 (8,2)	3 (8,8)		
Monositoz	Yok	27 (42,2)	9 (90)	10 (62,5)	46 (63)	24 (79,4)	0,000*	1-2 1-3
	Var 100-1500	11 (17,2)	1 (10)	4 (25)	16 (21,9)	4 (11,8)		1-4 1-5
	Var 1500üstü	26 (40,6)	0 (0)	2 (12,5)	11 (15,1)	3 (8,8)		
ANA	Negatif	31 (25)	2 (20)	10 (62,5)	34 (47,2)	16 (47,0)	0,059	
	Pozitif	16 (23,4)	3 (30)	3 (18,8)	12 (16,7)	7 (20,6)		
	Bakılmamış	33 (51,6)	5 (50)	3 (18,8)	26 (36,1)	11 (32,4)		
Anti-granülosit antikor	Negatif	3 (4,7)	0 (0)	1 (6,3)	10 (13,7)	11 (32,4)	x	
	Pozitif	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	Bakılmamış	61 (95,3)	0 (0)	15 (93,8)	63 (86,3)	23 (67,6)		
Anti-TPO	Negatif	8 (12,7)	2 (20)	3 (18,8)	5 (6,8)	3 (8,8)	0,409	
	Pozitif	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)		
	Bakılmamış	54 (85,7)	8 (80)	13 (81,3)	68 (93,2)	30 (88,2)		
Çölyak serolojisi	Negatif	16 (26,2)	4 (40)	7 (43,8)	10 (13,7)	6 (17,6)	x	
	Pozitif	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)		
	Bakılmamış	45 (73,8)	6 (60)	8 (50)	63 (86,3)	28 (82,4)		
IgA	Düşük	1 (1,6)	1 (10)	2 (12,5)	11 (15,1)	7 (20,6)	x	
	Normal	40 (62,5)	8 (80)	11 (68,8)	54 (74)	27 (79,4)		
	Yüksek	15 (23,4)	0 (0)	3 (18,8)	1 (1,4)	0 (0)		
	Bakılmamış	8 (12,5)	1 (10)	0 (0)	7 (9,6)	0 (0)		
IgG	Düşük	4 (6,3)	1 (10)	2 (12,5)	13 (17,8)	4 (11,8)	x	
	Normal	38 (59,4)	8 (80)	12 (75)	52 (71,2)	30 (88,2)		
	Yüksek	13 (20,3)	0 (0)	2 (12,5)	1 (1,4)	0 (0)		
	Bakılmamış	9 (14,1)	1 (10)	0 (0)	7 (9,6)	0 (0)		
IgM	Düşük	6 (9,4)	2 (20)	4 (25)	14 (19,2)	5 (14,7)	x	
	Normal	42 (65,6)	6 (60)	12 (75)	51 (69,9)	29 (85,3)		
	Yüksek	7 (10,9)	1 (10)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)		
	Bakılmamış	9 (14,1)	1 (10)	0 (0)	7 (9,6)	0 (0)		

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

ANA: Anti nükleer antikor; Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz; KN: Konjenital nötrojeni M: Ortaanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötrojeni; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötrojeni; SKİN. Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötrojeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötrojeni

Kemik iliği aspirasyonunda duraklama en sık SKN (n=3; %18,8) ve KN (n=8; %17) grubunda tespit edilmiştir. Primer immün nötropeni grubunda ise duraklama tespit edilmemiştir (Tablo 4.28.).

Tablo 4. 28. Hastaların final tanısı ile KİA özellikleri

		Hastanın final tanısı					p	Post Hoc
		KN	pİN	SKN	SKİN	SKBN		
KİA alınma	Yok	9 (14)	4 (40)	0 (0)	24 (32,9)	6 (17,6)	x	
	Var	55 (86)	6 (60)	16 (100)	49 (67,1)	28 (82,4)		
KİA duraklama	Yok	39 (83)	6 (100)	13 (81,3)	44 (89,8)	28 (100)	x	
	Var	8 (17)	0 (0)	3 (18,8)	5 (10,2)	0 (0)		
Duraklama tespit edilen evre	Çomak	3 (50)	0 (0)	2 (66,7)	5 (100)	0 (0)	x	
	Metamyelosit	2 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)		
	Myelosit	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Displazi	Yok	39 (84,8)	6 (100)	9 (64,3)	47 (94)	24 (88,9)	x	
	Var	7 (15,2)	0 (0)	5 (35,7)	3 (6)	3 (11,1)		
MDS paneli sonucu	Normal	13 (20,3)	2 (20)	5 (31,3)	16 (22)	19 (55,9)	x	
	Bakılmamış	51 (79,7)	8 (80)	11 (68,8)	57 (78)	15 (44,1)		
Sitogenetik sonucu	Negatif	16 (25)	3 (30)	7 (43,8)	25 (34,2)	16 (47,1)	x	
	Pozitif	5 (7,8)	0 (0)	1 (6,3)	2 (2,7)	1 (2,9)		
	Bakılmamış	43 (67,2)	7 (70)	8 (50)	46 (63)	17 (50)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

KİA: Kemik iliği aspirasyonu KN: Konjenital nötropeni M: Ortanca; Ort±SS: Ortalama±Standard sapma; pİN: primer otoimmün nötropeni; SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign nötropeni; SKİN: Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nötropeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital nötropeni

4.5. Konjenital Nötropeni ile Primer İmmün Nötropeni+Sınıflandırılmamış İdiyopatik Nötropeni Karşılaştırılması

Genetik tanısı olan hastalar yani KN'ler ile KrN öyküsü olan fakat nötropeni geçmiş olup KN ihtimali ortadan kalkan ve anti-granülosit antikor testi pozitif olup kliniğinin de pİN'e uygun olan hastalar kıyaslandı ve "KN'yi ön gören bir model oluşturabilir miyiz?" sorusuna cevap arandı. Gruplar arasındaki değerlendirme sonuçları ve sonuçları istatistiksel anlamlı olması temel alınarak 12 maddeli bir liste oluşturuldu. Kognitif gerilik objektif testler ile değerlendirilemediği için bu tabloya alınmadı. Geçirdiği enfeksiyonlar ve ko-morbiditeler toplu şekilde ele alındı.

Modelde "KN" bağımlı değişken alınmıştır (KN=1 , pİN+SKİN=0). Belirlenen klinik değişkenler bağımsız risk faktörleri olarak alınmıştır. KN üzerinde anne-baba akrabalığı, nötropeni tanılı aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum, kilo düşüklüğü, boy kısalığı, anemi, monositoz, P-S-O-A-S-

M-S-O birini geçirme, İ-İ-İ-E-E herhangi birine sahip olma, ilk enfeksiyon yaşı faktörleri anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.29.).

Anne-baba akrabalığı olanlarda 13,936 kat, nötropeni tanılı aile bireyi olanlarda 10 kat, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı 2’den fazla olanlarda 15,778 kat, tekrarlayan oral tutulum olanlarda 4,921 kat, kilo düşüklüğü olanlarda 12,121, boy kısalığı olanlarda 18,409 kat, anemi olanlarda 8,810 kat, monositoz düzeyi 1500/mm³ üstü olanlarda 4,478 kat, P-S-O-A-S-M-S-O’dan birini geçirenlerde 5,408 kat, İ-İ-E-E ‘den herhangi birini birinin olması 6,858 kat daha fazla KN’de görülmüştür İlk enfeksiyon yaşı arttıkça, final tanının KN olma olasılığı azalmaktadır ($B=-0,151<0$). Nötropeni tespit edilme yaşı anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Tek faktörlü model sonuçları

	B	sh	p	ODDS	95% ODDS	
					Alt	Üst
Anne baba arasında akrabalık(Var)	2,635	0,428	0,000 *	13,936	6,026	32,229
Nötropeni tanılı aile bireyi(Var)	2,303	0,528	0,000 *	10,000	3,555	28,130
Toplam enfeksiyon nedeni hastaneye yatışın 2’den fazla olması	2,759	0,428	0,000 *	15,778	6,818	36,513
Tekrarlayan oral tutulum(Var)	1,593	0,361	0,000 *	4,921	2,425	9,987
Kilo düşüklüğü(Var)	2,495	0,647	0,000 *	12,121	3,411	43,077
Boy kısalığı(Var)	2,913	0,765	0,000 *	18,409	4,111	82,436
Anemi(Var)	2,176	0,420	0,000 *	8,810	3,865	20,084
Monositoz(1500üstü)	1,499	0,412	0,000 *	4,478	1,998	10,038
Selülit, abse, omfalit, pnömoni, sepsis,menenjit,septikartiritten birini geçirme (Var)	1,688	0,362	0,000 *	5,408	2,658	11,004
İshal iştme epilepsi eko inmemiş testisten herhangi birini geçirme(Var))	1,925	0,420	0,000 *	6,858	3,012	15,615
İlk enfeksiyon yaşı(ay)	-	0,044	0,001 *	0,860	0,789	0,937
Nötropeni tespit edildiği yaş(ay)	0,005	0,007	0,479	1,005	0,991	1,020

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Lojistik regresyon

Model “Konjenital nötropeni” bağımlı değişken alınmıştır (KN=1 , Yok=pİN + SKİN=0). Belirlenen klinik değişkenler bağımsız risk faktörleri olarak alınmıştır. Tek faktörlü modelde anlamlı risk faktörleri ile yeni bir model kurulmuştur. Konjenital nötropeni üzerinde anne-baba akrabalığı, nötrofil tanılı aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum varlığı anlamlı olarak etkilidir

($p < 0,05$). Anne-baba akrabalığı olanlarda 6,314 kat, ailesinde nütropeni tanımlı birey olanlarda 8,920 kat, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı 2'den fazla olanlarda 4,779 kat, tekrarlayan oral tutulum olanlarda 4,165 kat daha fazla KN görülmüştür. Diğer faktörlerin etkisi anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Çok faktörlü model sonuçları

	B	sh	p	ODDS	95% ODDS	
					Alt	Üst
Anne baba arasında akrabalık(Var)	1,843	0,716	0,010*	6,314	1,552	25,685
Nütropeni tanımlı aile bireyi(Var)	2,188	0,901	0,015*	8,920	1,526	52,156
Toplam enfeksiyon nedenli hastaneye yatış(2>)	1,564	0,725	0,031*	4,779	1,154	19,793
Tekrarlayan oral tutulum varlığı(Var)	1,427	0,696	0,040*	4,165	1,065	16,296
Kilo düşüklüğü(Var)	0,943	1,017	0,354	2,568	0,350	18,837
Boy kısalığı(Var)	1,529	1,193	0,200	4,615	0,446	47,784
Anemi(Var)	0,320	0,763	0,675	1,377	0,309	6,139
Monositoz(1500üstü)	0,591	0,727	0,416	1,806	0,434	7,511
Selülit, abse, omfalit, pnömoni, sepsis,menenjit,septikartiritten birini geçirme (Var)	0,678	0,745	0,362	1,970	0,458	8,481
İshal işitme epilepsi eko inmemiş testisten herhangi birini geçirme(Var)	1,177	0,778	0,130	3,244	0,706	14,908
İlk enfeksiyon yaşı(ay)	-	0,078	0,181	0,925	0,825	1,037

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Lojistik regresyon

Çok faktörlü lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre KN tanımlı hastalar tahmin edilmiştir. Modelin "konjenital nütropeni" tespit ettiği hastaların %91,1'i gerçekte de KN tanımlıdır. Modelin "Konjenital nütropeni olmayan" tespit ettiği hastaların ise %87,5'i gerçekte pİN veya SKİN grubundadır. Modelin hastaları doğru tespit edebilme oranı %88,9'dur (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. Çok faktörlü model sonuçlarına göre hasta dağılımı (1)

		Hastanın final tanısı konjenital		Toplam
		pİN+SKİN	KN	
Model tahmini	Konjenital nütropeni olmayan	77	11	88
	Konjenital nütropeni	5	51	56
	Toplam	82	62	144

KN: Konjenital nütropeni; pİN: primer otoimmün nütropeni; SKİN. Sınıflandırılmamış kronik idiyopatik nütropeni

Bu modeli kullanarak KN olarak düşündüğümüz fakat genetik mutasyon tespit etmediğimiz hastalar yani SKN grubu ile genetik mutasyon tespit edilmemiş nütropenisi devam eden fakat klinik olarak KN'e benzemeyen SKBN grubu karşılaştırılıp modelin güvenilirliği kendi örneklemimizdeki hastalar üzerinde test edilmiştir.

Modelin ‘‘Konjenital n6tropeni’’ grubunda tespit ettiği hastaların %83,3’ünü gerçekte biz de SKN grubuna dahil etmiştik. ‘‘Konjenital n6tropeni olmayan’’ tespit ettiği hastaların %88,9’unu biz de SKBN tanı grubuna dahil etmiştik. Kendi tahminlerimiz ile modelin değerlendirilmesi hastaların %87,2’sinde benzer bulunmuştur (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. Çok fakt6rl6 model sonuçlarına g6re hasta dağılımı (2)

		Hastanın final tanısı konjenital		Toplam
		SKN	SKBN	
Model tahmini	Konjenital n6tropeni olmayan	3	24	27
	Konjenital n6tropeni	10	2	12
	Toplam	13	26	39

SKBN: Sınıflandırılmamış kronik benign n6tropeni; SKN: sınıflandırılmamış konjenital n6tropeni

5. TARTIŞMA

Üç aydan uzun süre MNS'nin $1500/\text{mm}^3$ 'den düşük olması ile tanı konulan KrN çoğunlukla iyi seyirli bir durum olup yenidoğan dönem itibaren ağır bakteriyel enfeksiyonlar ile seyreden ve genetik bir nedenin eşlik ettiği KN'ler, KrN bir alt grubudur. Rolf Kostman infantil genetik agranülositoz olarak tanımladığı KN'lerde genetik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte birçok mutasyon tespit edilmiştir.

Dale ve ark.'nın (196) yaptığı pediatrik ve erişkin popülasyonu içeren 2003 yılındaki çalışmasında konjenital, siklik ve idiyopatik nötropenileri içeren hastaların ortanca yaşı 15, ortalama yaşı ise $20,5 \pm 17,8$ olarak gösterilmiştir. Konjenital nötropeniler için ortanca yaşın 12,9, ortalama yaşın $11,3 \pm 9,5$ olduğu idiyopatik nötropeniler içinse ortanca yaşın 29,9, ortalama yaşın ise $24,9 \pm 22,2$ olduğu görülmüştür. Türkiye'de yapılan en geniş çalışma özelliğinde olan Karapınar ve ark. (10)'nın yapmış olduğu 2017 tarihli çalışmada ise ortanca yaşı 12,9 yıl (aralık, 5 ay-36 yıl) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastaların yaşları 1-300 ay (0,08-25 yıl) arasında değişmektedir. Ortanca yaş 8 yıldır. Ortalama yaş 107 ± 62 aydır ($8,9 \pm 5,1$ yıl). Konjenital nötropeniler için ortanca yaş 125 ay (10,4yıl), ortalama yaş ise 121 ± 74 aydır (10,1-6,2 yıl). Literatüre göre hastaların yaşlarının daha küçük olmasını yeni genetik tanı yöntemleri ile daha çok hastaya KN tanısı koyulabilmesine ve eskiye nazaran artık hastaların sağlık hizmetine ulaşımı daha kolay ulaşabilmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca Dale ve ark. çalışmasının erişkin hastaları da içermekte olması doğal olarak örneklem yaş ortalamasını arttırmaktadır.

Primer otoimmün nötropenili hastaların değerlendirildiği Bux ve ark. (31)'nin çalışmasında pİN tanısında ortalama yaş 8 ay, Wang ve ark. (211)'nin çalışmasında 9,8 ay, Farruggia ve ark. (212)'nin çalışmasında ise 13 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda pİN tanılı 10 hasta olup bu gruptaki hasta sayısı oldukça düşüktür. Anti-granülosit antikor testleri hastanemizde yapılmadığından ve dünyada da sayılı merkezlerde yapıldığından, bu test özel bir laboratuvarlarda çalıştırılmış ve numuneler bu özel laboratuvar aracılığıyla yurt dışına gönderilmiştir ve bu nedenlerle oldukça maliyetli testlerdir. pİN tanılı hastalarımızda tanı yaşı literatürdekinden daha geç olup ortanca 16 ay olarak bulunmuştur. pİN tanılı hastaların hastaneye başvurduğu ilk enfeksiyon yaşlarına bakıldığında ise ortanca 9 ay olduğunu görmekteyiz. Ülkemizde

rehberlerin önerildiği şekilde sağlıklı bebeklere, tarama amaçlı hemogram testi 9-12. aylar arasında bakılmaktadır ve ortanca enfeksiyon yaşı 9 ay olan çalışma grubumuzdaki pİN hastalarında enfeksiyon sırasında nötrofil değerleri yüksek bulunabildiğinden geçici yükselmeleri sırasında ölçümler normal bulunmuş olabilir. Öte yandan enfeksiyon durumunda nötrofil düşüklüğü viral baskılanmaya ikincil düşünülüp ileri tetkik edilmemiş olabilir. Bu iki nedenle pİN hastalarının tanısı gecikmiş olabileceğini düşünmekteyiz. pİN olup nötropenisi düzelmiş olan 3 hastamız mevcuttur. Takip edilen diğer 7 hastanın en büyüğü 3 yaşındadır. Bu 3 hastanın nötropenisinin düzelleme yaşı sırasıyla 36ay, 45ay ve 84 ay olarak bulunmuştur. Literatüre pİN'de düzelleme yaşına bakıldığında ortanca 22,5-26 ay arasında olduğu görülmüştür (31, 211, 212). Bux ve ark. (31)'nin çalışmasında nötropeninin 1-38 ay içinde düzeldiği görülürken, Wang ve ark. (211)'lerinin çalışmasında nötropeni düzelleme yaşları 13-44 ay arasında gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta sayısı bu çalışmalar ile karşılaştırılmak ve bir ortalama değer vermek için oldukça azdır.

Genel olarak kronik nötropenin kız ve erkeklerde görülme sıklıkları benzerdir. Dale ve ark (196)'nın çalışmasında erkekler %44,2, kızlar %55,8 oranında bulunmuştur. Karapınar ve ark (10)'nın çalışmasında erkeklerde %46,8, kızlarda %53,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise erkekler %53,8, kızlar %46,2 oranındadır. İdiyopatik nötropeniler ve otoimmün nötropeniler ise erişkin popülasyonda literatürde kızlarda daha sık bildirilmiştir. Fontbrune ve ark. (213)'nin yapmış olduğu erişkin çalışmasında hastaların %78,7'si kadın olarak bulunmuştur. Fakat çalışmalardaki hastaların yaşları azaldıkça oranlar birbirine yaklaşmaktadır. Fattizzo ve ark (7)'nin pediatrik ve erişkin popülasyonu içeren çalışmasında kadınların oranı %67 olarak bulunmuştur. Dale ve ark. (196)'nın pediatrik ve erişkin popülasyonu içeren çalışmada kadınların oranı %69 ile Fattizzo'nun çalışmasına (7) benzer bulunmuştur. Fakat pediatrik küçük yaş grubu hastalar ile yapılan çalışmalarda ve pİN tanılı hastaları içeren çalışmalarda kızların oranı %45,4-54'e değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise pİN ve SKİN olan hastaları içeren popülasyonda kızlar %51,7, erkekler %49,3 oranında bulunmuştur ve oranların çok yakın olduğu görülmüştür. Bu durum erişkinlerdeki immun-idiyopatik nötropeni ile çocuk hastalardaki immun-idiyopatik nötropeni mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Dale ve ark. (214)'nin çalışmasında yetişkinlerde immun-

idiyopatik nötropenide kadınların hakimiyetinin olduğu ve kadın/erkek oranının 8:1 kadar yüksek olduğu tahmin edildiği, buna karşılık, çocuklarda kadın erkek oranı daha düşüktür ve çocuklarda ve yetişkinlerde idiyopatik ve otoimmün nötropenin farklı antiteler olduğunu düşündürdüğünü ön görmüşlerdir.

Kronik nötropenilerin dağılımına bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerinde 1994'ten 2020'ye kadar tutulan kayıtlarda KN %38, siklik nötropeni (SN) %15 ve otoimmün/idiyopatik nötropeni %47 oranında bulunmuştur (215). Çalışmamızda 3 hasta (%1,5) SN tespit edilmiştir ve bu 3 hasta mutasyonu pozitif olduğundan KN tanı grubuna alınmıştır. SN nötropeni daha çok *ELANE* mutasyonu ile ilişkili olup *ELANE* ABD verilerinde en sık karşılan mutasyon olması nedeniyle sık görülüyor olabilir. Ayrıca *ELANE* negatif bazı hastalar ABD verisinde SN tanısı altında incelenmiş olabilir fakat biz bu hastaları SKBN grubuna dahil ettik. KN verimizde %32,5 hastada mevcuttu, buna SKN'yi de eklersek %40,6 olduğunu göreceğiz ve bu durum literatür ile benzerdir.

Konjenital nötropenilerin dünyadaki dağılımında bölgeden bölgeye belirgin farklılıklar olduğunu bilinmektedir. Bu dağılımı etkileyen birçok neden mevcuttur. AKNIR Avrupa grubunun 2022 yılında yayınladığı Türkiye'den de hastaların dahil edildiği kayıtlı 579 hastanın bulunduğu çalışmada, SKN 121 hasta (%20,9) çıkarılınca kalan 458 genetik tanısı belli hastada en sık görülen mutasyon otozomal dominant kalıtım gösteren *ELANE* (%33,8) olduğu görülmüştür (216). *ELANE*'i takiben sırası ile SDS (%26,2), *HAX-1* (%15,5), GD-1b (%7,6), *G6PC3*(%3,2) tespit edilmiştir (216). AKNIR ABD grubunun 2022 yılında yayınladığı kayıtlı 483 genetik tanılı hastanın bulunduğu çalışmada çok daha büyük bir yüzde ile en sık görülen mutasyon *ELANE* (%68,9), daha sonra SDS (%5,3), *TAZ* ve GD-1b (%5,1), Cohen sendromu (%3,9), *G6PC3* (%0,8) bulunduğu görülmüştür (215). *HAX-1* mutasyonu olan sadece 1 hasta (%0,2) tespit edilmiştir (215). 2020 yılında yayınlanan AKNIR Fransa grubunun çalışmada ise 868 hasta çalışmaya alınmış, bu hastaların 217'sinde (%25) mutasyon tespit edilmemiş olup mutasyon tespit edilen 651 hastadan en sık otozomal resesif kalıtılan SDS (%24) tespit edilmiş olup SDS'yi takiben, *ELANE* (%22,4), *GATA2*(17,3), GD-1b (%5,8), Barth sendromu (%5), *HAX-1* ise sadece 6 hastada (0,09) görülmüştür (9). Karapınar ve ark (10)'ı tarafından çok merkezli olarak yürütülen çalışmaya 264 hasta dahil edilmiş olup, 132 hastada (%50) mutasyon tespit

edilmiş. Hastaların %59,1'inde *HAX-1* mutasyonu olduğu gösterilmiştir olup *HAX-1*'i takiben *ELANE* (%21,9), *G6PC3* (%6) ve *CSFR3* (%4,5) oranında bulunmuştur. Alizadeh ve ark. (217)'nin İran'da yaptıkları çalışmada da *HAX-1* mutasyonun Türkiye'ye benzer şekilde hastaların çoğunluğu oluşturduğu (%40,7) görülmüştür. Çalışmamızda ise toplam 80 hasta KN ve SKN olarak değerlendirilmiş olup bunların 16'sında (%20) genetik mutasyon tespit edilemeyip SKN tanısı almıştır. Bu oran diğer yurt çalışmaları ile benzerdir. Karapınar ve arkadaşlarının çalışmasındaki farka ise çalışmanın 2019 yapılması ve o çalışmada daha çok 3-5 geni içeren NGS panellerinin kullanılması bizim çalışmamızda ise WES gibi veya daha çok geni içeren NGS panellerinin kullanılmış olmasının neden olduğu düşünülmektedir. Mutasyon tespit edilen hastalarda en sık otozomal resesif *HAX-1* (%29,7) mutasyonudur. *HAX-1*'i takiben Avrupa ve ABD'de de sık görülen *ELANE* (%18,8) ve *SDS* (%10,9) tespit edilmiştir. Otozomal resesif kalıtım paternine sahip hastalıklar ülkemizde sık görülmektedir ve bunun en büyük nedeninin akraba evliliklerinin Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kıyasla oldukça fazla olmasıdır. Fakat çoğunlukla KN neden olan hastalıkların otozomal resesif kalıtılması (*G6PC3*, *SDS*, *VPS4* vb.) ve otozomal resesif kalıtılan hastalıkların yüzdesinin de bölgeden bölgeye değişiklik göstermesi bu durumun sadece akraba evliliği ile açıklanamayacağını ayrıca coğrafi ve etnik polimorfizmlerin ülkelerdeki dağılımda bu durumda etkili olduğu düşündürmektedir. 2018 yılında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda Türkiye'de akraba evlili oranı %24 olarak bulunmuştur (218). Çalışmamızda tüm popülasyonda bu oran %34,5 olarak bulunmuştur. Bu oran KN grupta %65 olup Türkiye ortalamasının da oldukça üzerindedir. Akraba evliliği yüzdesi SKN'de %43, SKİN'de %13,7, pİN'de ise 0'dır. Ayrıca bu gruplar arasında akraba evliliği olup olmamasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$).

Enfeksiyonlar nötrojenik hastaların hayat kalitesini düşüren, çeşitli morbiditelere ve mortaliteye neden olan durumlardır. Literatürdeki enfeksiyon sıklıkları ve ölüm oranları değişkenlik göstermektedir. Karapınar ve ark. (10)'nın çalışmasında en sık görülen enfeksiyonlar, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ($n = 148$, %68,5) ve ağız ülserleri ($n = 135$, %62,5) olarak bildirilmiştir ve 17 hastada (%7,9) sepsis bildirilirken, 2 hastanın (%1) da enfeksiyona ikincil eksitus olduğu görülmüştür (10). Rotulo ve ark. (219)'nin *ELANE* mutasyonu olan

AKN ve SN hastalarıyla yaptıkları çalışmada %47,4 selülit, %34,4 pnömoni, %9.3 sepsis, %4 omfalit, %1.3 osteit/artirit olduğu gösterilmiştir. Ayrıca en az 1 defa olan oral tutulum da hastaların %74,8'inde görülmüştür. Hastaların %2'si sepsis nedeniyle eksitus olmuştur. Fransız serisinde (200) AKN grubunda sepsis ilişkili ölümler %5,9, İtalyan serisinde (220) ise AKN grubunda sepsis ilişkili %8,6 olarak bulunmuş. İsveç serisinde ise hiç sepsis nedeni ölüm bildirilmemiştir (221). Fioredda ve ark. (222)'nin KrN popülasyonu içeren çalışmada ise bu oran %1,4 olarak bulunmuştur. Literatürdeki AKN'leri içeren diğer çalışmada enfeksiyon nedeni ölüm oranının %8,7-15 arasındadır (220, 222, 223). Çalışmamızda da en sık bildirilen ağır enfeksiyon %29,6 ile pnömonidir. Sepsis % 7,6, omfalit %1,5 oranında görülmüştür. Enfeksiyon nedeni ölüm KN'li grupta %4,6 (3 hasta) tüm KrN'li popülasyonda %1,5 olarak bulunmuştur. Literatürdeki bu farklılıkların genetik çeşitlilikten kaynaklandığını düşünmekteyiz. Enfeksiyon nedeni eksitus olan hastalarımızın genetik tanılarına bakıldığında 2 hastanın *VPS45* mutasyonu olan hastalar, 1'nin ise *CLPB* eksiliği olduğunu görmekteyiz ve bu iki mutasyonun da çok ağır ekstra-hematolojik klinikle seyrettiği, G-CSF dirençliliğinin sık olduğu bilinmektedir.

Yaşamın ilk aylarında G-CSF tedavisine yanıt vermeyen şiddetli nötropeni, gelişim geriliği, miyelofibrozis, ağır enfeksiyonlar ve nefromegali ile bulgu veren *VPS45* eksikliği otozomal resesif kalıtım paternine sahip bir AKN nedenidir. Literatürde mutasyonlar değiştikçe hastalık bulguları arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Hastalarımızdan ikisi de *p.E238K* homozigot mutasyonu olup, daha önce literatürde aynı mutasyon ile bildirilen hastalarda nötropeni, kemik iliği yetmezliği, sepsis, mastoidit, gelişim geriliği, kısa boy, optik sinir hipoplazisi tespit edilmiş olup HKHN ile tedavi edilmiştir (127). Daha önce bildirilmiş olan hastalarımızdan birinde retinal koroidal atrofi, makula distrofisi, atriyal septal defekt, abdominal ultrasonografide hepatosplenomegali ve normal böbrek boyutları tespit edilmiştir. (128). Ayrıca boy kısalığı, global gelişim geriliği de mevcuttur. Hastanede yatış sürecinde lökopeni ve nötropeni saptanmış, ileri tetkiklerde matür miyeloid hücre oranının düşük olduğu ve kemik iliği aspirasyon mikroskopisinde matürasyon arresti olduğu görülmüştür. Ateş, splenomegali, pansitopeni ve ferritin yüksekliği nedeniyle defalarca hastaneye yatırılmış ve üç kez hemofagositik lenfositariosis (HLH) şüphesiyle tedavi görmüştür. HKHN planlanan hasta, İnsan lökosit antijeni (HLA)

uygun aile içi donörü bulunamamış ve eşleşen akraba dışı donör taraması başlatılmıştır. Fakat hasta bu süreçte enfeksiyon nedeniyle eksitus olmuştur. Diğer hastada da aynı mutasyon olup hipotoni, epilepsi, korneamegali, nefromegali olup büyüme ve global gelişme geriliği mevcuttur. HLH tanısı alıp tedavisi gören, pnömoni, sepsis, kateter enfeksiyonu geçiren hasta HKHN planlandığı sırada intraabdominal apse ve sonrasında gelişen sepsis nedeniyle eksitus olmuştur.

Yakın zamanda *CLPB/HAX-1* ekseninin, uygun mitokondriyal fonksiyon için çok önemli olan mitokondriyal protein sentezi dengesini kontrol ettiği gösterilmiştir ve *CLPB* mutasyonları olan hastaların bir alt grubunun da beyin fonksiyon bozukluğu ile konjenital nötropeninin karakterize edilmesi de bunula ilişkilendirilmiştir (224). İlerleyici beyin atrofisi ile prenatal ensefalopatiden hareket bozukluğuna kadar nörolojik bir spektruma sahip olan *CLPB* eksikli otozomal resesif ve dominant kalıtım gösterebilmektedir. Hastalık çok ağır seyredebileceği gibi ileriki yaşta ortaya çıkan hafif semptomlarda da kendini gösterebilir. Çalışmamızda 1 adet otozomal resesif mutasyonu olan *CLPB* eksikliği hastamız mevcuttur. Ağır nötropenisi, hiperekpleksi, yutma disfonksiyonu, epilepsisi olup 15 günlükken sepsis ve pnömoniye ikincil solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur. Bu hastaya tanı klinik özelliklerine bakılarak konulmuş, organik asit profili ile desteklenmiş, hasta eksitus olduktan sonra çıkan genetik sonucuyla doğrulanarak aileye genetik danışmanlık verilmiştir.

G-CSF'in KN'ler için rutin kullanılmaya başlamasıyla birlikte enfeksiyon kaynaklı ölümler oldukça azalmıştır (225). Hastaların kullanmakta olduğu G-CSF dozlarına bakıldığında; ABD kayıtlarında 18 yaşından küçük hastalar için ortalama 4.8 µg/kg/gün, ortalama 10,8±1,04 µg/kg/gün olara bulunmuştur (215). Karapınar ve ark çalışmasında MNS 500/mm³'ten büyük olması iyi sonuç olarak kabul edilmiş. Ortalama tüm popülasyonda 2.1 µg/kg/gün, *HAX-1* olan popülasyonda 2,9 µg/kg/gün olduğu görülmüştür (10). Dale ve ark (225)'nin çalışmasında ise iyi yanıtın 1500/mm³ ve üstü MNS değerleri olarak kabul edilmiş ve idiyopatik nötropenisi olan hastalarda tedaviye ilk yanıt anında medyan günlük dozlar 3,45 µg/kg/gün, siklik nötropeni 5,75 µg/kg/gün ve konjenital nötropeni 11,50 µg/kg/gün bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan ve Avrupa'daki *HAX-1* mutasyonu sıklığı ve hastalık özelliklerini içeren çalışmada, 72 *HAX-1* mutasyonu olan hastanın tümü ortalama 3,59 µg/kg/gün (0,24–21,29) dozlardan G-CSF almaktaymış (216). ELANE hastalarını içeren İtalya

çalışmasında G-CSF medyan 5 (4.9–9.45) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ aldığı görülmüştür (219). Çalışmamızda ise hastaların hastalara G-CSF başlangıç dozu ortalama $3,67 \pm 2,16$, maksimum aldıkları doz $4,88 \pm 4,2$, şu an aldıkları doz ise $2,2 \pm 1,59$ (0,35-6,16) olduğu görülmüş. Hax-1 mutasyonu olan hastaların ise ortalama $2,18 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (0,7-6,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) aldıkları görülmüştür. Merkezimizin G-CSF verme stratejisi genellikle hastane yatışını ve ağır enfeksiyon sıklığını azaltmaya yönelik olmuştur. Literatüre göre daha düşük G-CSF dozların kullanılması buna bağlı olabilir. Ayrıca *HAX* ve *ELANE* mutasyonu olup da $>10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ üzeri değerlere çıkılması gereken hastamız olmamıştır. Hastaların yaşları ilerledikçe de günlük kullandıkları dozların azaldığı ve kullanma sıklıklarının haftalık dozlara hatta bazı hastalarda epizodik kullanıma geçtikleri görülmektedir. Başlangıç dozunun, şu an aldıkları dozdan düşük olması düzenli G-CSF kullanan hastaların tamamının KN ve SKN gruplarında olmasına fakat daha önce kullanan fakat şu an kullanmayan hastaların hafif klinikle giden pİN, SKİN, SKBN gruplarında olmasına ve bu hastalara daha çok haftalık düşük dozlar başlama stratejimizle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca ilk doz sonrası bakılan G-CSF sonrası ortanca nötrofil değeri $2600/\text{mm}^3$ olduğu tespit edilmiş ve literatüre göre daha yüksek olduğu görülmüştür (215). Bu da başlangıç dozlarını literatürde önerdiği dozlarda (3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) başlayıp hastanın kliniği ve MNS'ye göre kademeli düşme stratejimizle ilişkilidir (8).

G-CSF kullanmış olan hastalar arasın G-CSF öncesi 0-2 arası yatışı olan hasta oranı %25 iken G-CSF sonrası bu oran %86'ya kadar çıkmıştır. G-CSF sonrası hastaneye yatış sıklığının belirgin azaldığı görülmüştür. Bu durum beklendiği şekilde literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (10, 215, 216).

KN'de osteoporozun patogenezini, osteoklastlar tarafından artan kemik rezorpsiyonu ile ilişkili gibi görünse de belirsizliğini korumaktadır. Literatürde hastaların %47,9-50'sinde osteoporoz/ostepeni olduğu bildirilmiştir (196, 197). Çalışmamızda ise 20 hastanın KMD'si değerlendirilmiştir ve literatüre benzer şekilde 5 hastada osteoporoz, 5 hastada osteopeni tespit edilmiştir (%50). Çalışmamızda G-CSF dozları ve kullanım süresi ile anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen G-CSF başlangıç yaşı osteoporoz gelişen grupta daha düşük, başlangıç dozu ve maksimum doz daha yüksekti. Hasta sayısının azlığının anlamlı bir sonuç çıkmasını engellemiş olabileceği düşünülmüştür.

AML/MDS gelişimi KrN'de korkulan bir durum olup, Dale ve ark. (226)'nın çalışmasında KN ve SN'yi içeren grupta AML/MDS yüzdesi %7,8, idiopatik nötropeni grubunda ise %1,7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda pİN, SKİN, SKBN grubuna hiç AML/MDS bildirilmemiş olup, KN ve SKN grubunda %3,75 oranındadır. Literatürdeki diğer çalışmalarda malignite geçiren hastalar %2,3-4,9 arasında bildirmiş olup çalışmamıza benzerdir (10, 200, 219, 223).

Çalışmamızda HKHN yapılan 7 hasta (%3,5) vardır. ADA2 eksikliği olan 1 hasta dışında HKHN yapılan 6 hasta (%85,7) hayattadır. Connelly ve ark. (186)'nın literatürdeki 18 yayını derledikleri çalışmalarında malignitesi olmayan 65 hastadan 58'inin(%89), AML/MDS gelişen 18 hastanın 8'inin (%44,4) hayatta olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da malign dönüşüm olmadan HKHN olan 6 hasta olup 5'i (%83,3) hayattadır ve literatürle benzerdir. Malign dönüşüm olup HKHN yapılan 1 hasta olup bu hastada nakil öncesi NHL gelişmiştir ve nakil sonrası hayattadır.

Çalışmamızda AML gelişen 3 hasta, NHL gelişen 1 hasta mevcuttur. KN olup da NHL geçiren literatürde 1 hasta bildirilmiş olup onun da mutasyonu belli değildir (215).

AML gelişen hastaların 1'inin, tekrarlayan oral aftı olan, 1 defa enfeksiyon nedeni ile hastane yatışı olup farklı merkez başvurularında nötropenisi olduğu görülen fakat ileri tetkiki olmayan başka bir merkeze pansitopeni genel durum bozukluğu ile başvurup AML tanısı almış ve AML tanısı sonrası kısa sürede eksitus olduğu öğrenilmiştir. Hastanın merkezimize başvuran kardeşinde nötropeni saptanması üzerine WES analizi yapılmış ve *ELANE* geni heterozigot *IVS4+IG>A* mutasyonu kardeşinde tespit edilmiştir. AML'ye dönerek başka merkezde eksitus olan kardeşinin DNA'sı olmadığından *ELANE* mutasyonu onda gösterilememiştir. Ancak kardeşi nedeniyle onun da aynı mutasyona sahip olduğu düşünülmüştür.

AML gelişen diğer 2 hasta ise SDS tanılıdır. Çalışmamızda toplam 7 hasta SDS tanısı almıştır. Bu sayı KrN hastalarının %3,5'ini ve mutasyon tespit edilen KN hastalarının ise %10'unu temsil etmektedir. Bunların 5'inde klasik *SBDS* geninde mutasyon varken, 1'inde *EFL1* geninde, 1'inde de *DNAJC21* geninde homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda ABD serisinde (215) %5,3 bulunduğu, Fransız serisinde (9) %20 ile en sık KN nedeni olduğu, Avrupa serisinde (216)ise %20,7 ile *ELANE*'den sonra en sık görülen 2. en sık KN nedeni olduğu

görülmektedir. Bu çalışmalardaki farkın daha önce de belirttiğimiz gibi coğrafi ve etnik polimorfizmler olduğu düşünülmektedir. Öte yandan bir çok hastada SDS'nin klasik triadı birarada olmayabilir ve bazı hastalarda tanı yüksek klinik şüphe ve genetik analizleri gerektirmektedir. En geniş Türkiye verisinde SDS olan hastalar %1,4 oranında olduğu görülmüştür (10). Bu farkın ise hem merkezimizin Türkiye içinde SDS hastaları için referans merkez olması hem de diğer çalışmanın daha eski yıllara ait olması ve daha az gen taranması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. İki hasta gelişen AML'ye ikincil eksitus olmuşlardır. Bunlardan biri SBDS geninde homozigot *p.84Cfs*3* mutasyonu olan 170 aylık erkek, diğeri ise *EFL1* geninde *p.Arg1095Gln* mutasyonu olan 20 aylık kız hastadır. HKNH hiçbir hastaya yapılmamıştır. Cesaro ve ark. (227)'nin çalışmasında SDS hastalarında AML/MDS ve ağır ağır kemik iliği yetmezliği oranı %9,8 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oran %28 olup bunun nedenleri merkezimizin SDS genetik analizlerini yapabiliyor olması, HKHN yapılabilen bir tersiyer merkez olmamız ve komplike vakalar açısından referans merkezi olmamız olabilir.

Diğer eksitus olan hastalara bakıldığında; Barth Sendromu nötropeni ile DKMP'nin genellikle birlikte görüldüğü X' bağlı kalıtılan dolayısıyla erkeklerde sık görülen bir hastalıktır. Çalışmamızdaki 2 hasta da erkek cinsiyette olup, 1'i kardiyomiyopatiye ikincil gelişen kalp yetmezliği sonucundan ECMO'ya girip 150 gün kadar kalp nakli için beklemiş, ECMO komplikasyonları nedeniyle eksitus olmuştur. Diğer hastada hayattadır ve DKMP mevcuttur fakat ağır kalp yetmezliği yoktur. Literatüre bakıldığında da hastaların büyük çoğunluğunda DKMP görüldüğü (%90-96) ve ölümlerin nedenin daha çok kalp yetmezliği ilişkili olduğu, sepsisin ise 2. sıklıkla ölüm nedeni olduğu görülmektedir (228). G6PC3 tanılı olan VSD'si nedeniyle geçirdiği kalp operasyonu sonrası operasyona ikincil komplikasyonlar nedeniyle kaybedilen hastada ise kardiak cerrahi sonrası kaybedilmiştir.

HAX-1 mutasyonu çalışmamızda en sık bildirilen mutasyon olup sonuçlarımız en geniş Türkiye serisi olan Karapınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdir. Çalışmamızda mutasyonu bilinen *HAX-1*'lerin %92,8'i *PW44X* varyantı iken 1 hastamızda *Val96GlyfsX5* mevcuttur. 5 hastamızın ise *HAX-1* olduğunun kaydı olup ayrıntılı mutasyon analizi raporlarına ulaşamamıştır. Literatürde de en sık bildirilen mutasyon %76,4-87,2 ile *PW44X* mutasyonudur (10, 216). Pogozhykh ve ark.

(216)'larının çalışmasında ortalama yaş 10,4 olup hastaların %54,22i erkektir. Çalışmamızda da hastaların mevcut yaşlarına bakıldığında 11 yaş 6 ay olup erkek cinsiyet (%63,2) az da olsa daha fazladır ve bu bulgular benzerdir. Hastaların kullandığı ortalama G-CSF dozları Karapınar ve ark. (10)'nın çalışmasında 2,9 µg/kg/gün, Pogozhykh ve ark. (216)'nın çalışmasında 3,59 µg/kg/gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise bu doz 2,18 µg/kg/gündür.

Yalnız izoform A'yı etkileyen *PW44X* mutasyonu olan grupta nörolojik bulgular beklenen bir özellik değildir. Bizim de sadece 1 hastamızda (%5,3) epilepsi olup, kognitif gerilik/gelişim geriliği olan hastamız yoktur. Benzer şekilde literatürde Karapınar ve ark. çalışmasında 4 hasta (%5,1) epilepsisi olan hasta bildirilmiştir (10). Pogozhykh ve ark'larının çalışmasında ise *PW44X* olan 55 hastadan 4'ünde(%7,2) epilepsi görülmüştür (216). Çalışmamızda 1 hastada izole ASD, 1 hastada ASD+VSD ve 1 hastada MVP mevcut olup Pogozhykh ve ark. (216)'nın çalışmasında ise *PW44X* olan popülasyonda 3 kapak yetmezliği, 1 VSD bildirilmiştir. Pogozhykh ve ark. (216)'nın çalışmasında boy kısalığı olan *PW44X* mutasyonuna sahip 4 hasta varken, Karapınar ve ark. (10)'nın çalışmasında 1 hasta vardır. Bizim çalışmamızda ise 4 hasta bulunup oransal olarak 2 çalışmadan da fazladır. Bu hastalardan 3'ü 10 yaşından büyük olup geç tanı almışlardır ve hastaneye yatış, geçirdiği ağır enfeksiyon sayısı fazla olan hastalardır. Kronik inflamasyona ikincil bir boy kısalığı olduğu düşünülmektedir. Pogozhykh ve ark. (216)'nın çalışmasında abse sıklıkla görülmektedir ve G-CSF öncesi hastaların %61'inde görülmüştür. Çalışmamızda ise hastaların %73,7'sinde abse görülmüştür ve benzerdir.

KrN, nötropeninin 3 aydan uzun sürdüğü durumdur ve her zaman uzun süreler devam etmez. Çalışmamız "KrN ile gelen hastada acaba nötropeni uzun süre devam edecek mi?" sorusuna yanıt aramakta olup bu konu ile ilgili literatürdeki tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Hastaların %38,6'sında (n=76) nötropeni devam etmezken, %61,4'ünde (n=121) nötropeni devam etmektedir. Anne-baba akrabalık, nötropeni tanılı aile bireyi olması ile nötropeninin devam etmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Beklenildiği gibi akraba evliliği ve ailede nötropeni tanılı bir kişinin olması genetik hastalık riskini arttıran bir durumlardır. Bu yüzden bu iki grupta nötropeninin devam etmesi şaşırtıcı değildir. Enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış sayıları ve P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme ile nötropeninin devamı arasında

istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Nötropenin devam etmediği durumlar daha çok immun süreçlerle ilişkilendirilmiştir ve çoğunlukla kemik iliği sağlıklıdır. Bu yüzden de ağır bir enfeksiyon genellikle bu hastalarda görülmez. Bu ilişki de beklenen bir ilişkidir. İ-İ-İ-E-E'den herhangi birinin olması, boy kısalığı ve kilo düşüklüğü nötropeni devam edenlerde daha yüksek olarak bulunmuş olup nötropeni devam eden hastaların büyük bir kısmı KN grubundadır ve bu gruptaki çoğu hastalığın ekstra-hematopoetik tutulumları mevcuttur. Bu nedenle bu ilişki de anlamlıdır. Sık enfeksiyon geçiren hastalarda kronik inflamasyona ikincil kronik hastalık anemisi gelişebilir, ayrıca sık enfeksiyon geçiren hastalarda IgA ve IgG değerleri yüksek çıkabilir. Bu nedenle nötropeni devam eden popülasyonda bu durumlar arasında anlamlı ilişki bulunmuş olabilir. Lenfopeninin nötropeni devam eden grupta sık görülmesinin nedeni immun yetmezlikler ile giden bir KN nötropeni grubunun olması olabilir.

Çalışmamızda genetik tanısı olan hastalar yani KN'ler ile KrN öyküsü olan fakat nötropeni geçmiş olup KN ihtimali ortadan kalkan ve anti-granülosit antikör testi pozitif olup kliniğinin de pİN'e uygun olan hastalar kıyaslanmıştır ve "KN'yi ön gören bir model oluşturabilir miyiz?" sorusuna cevap aranmıştır. Literatürdeki bu konu hakkındaki tek çalışma Bejjani ve ark. (208)'nin konjenital olan ve konjenital olmayan rastgele seçilmiş 120 hasta (61 hasta KN, 59 hasta KN değil) ile yaptıkları 2017 çalışmasıdır. Çalışmada ailede nötropeni veya akrabalık öyküsü, tanı anında stomatit veya gingivit olması, ciddi enfeksiyon varlığı, monositoz ($>1500/\text{mm}^3$), trombositopeni ve anemi (hemoglobin <90 g/l) olması parametrelerini KN grubu için; tanı yaşının 3-12 ay arası olması da KN olmayan grup için anlamlı özellikler olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki parametreler, final tanı grupları arasındaki değerlendirme sonuçlarının post-hoc testi ile değerlendirildiği ve orada istatistiksel anlamlı çıkan sonuçlar temel alınarak oluşturulmuştur. Kognitif gerilik parametresi objektif testlerle değerlendirilmediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. KN üzerinde anne-baba akrabalığı, nötropeni tanılı aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum, kilo düşüklüğü, boy kısalığı, anemi, monositoz, ağır enfeksiyon geçirme öyküsü (P-S-O-A-S-M-S-O'dan biri), eşlik eden morbiditenin olması (İ-İ-E-E 'den herhangi birini birinin), ilk enfeksiyon yaşı faktörleri anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p<0,05$). Tek faktörlü modelde anlamlı risk faktörleri ile yeni

bir model kurulmuştur. Konjenital nütropeni üzerinde anne-baba akrabalığı, nütropeni tanıli aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum varlığı anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Konjenital nütropeni üzerinde anne-baba akrabalığı, nütropeni tanıli aile bireyi, tekrarlayan oral tutulum Bejjani ve ark.(208)'larının çalışmasına benzerdir. Çok faktörlü lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre KN tanıli hastalar tahmin edilmiştir. Modelin "konjenital nütropeni" tespit ettiği hastaların %91,1'i gerçekte de KN tanılidir. Modelin "Konjenital nütropeni olmayan" tespit ettiği hastaların ise %87,5'i gerçekte pİN veya SKİN grubundadır. Modelin hastaları doğru tespit edebilme oranı %88,9'dur. KN olup testin saptayamadıklarından 3'ü SN tanıli, 2'si KN tanıli *ELANE* mutasyon olan, 1'i Cohen sendromu olan, 1'i germline *RUNXI* mutasyonu olan hastalardı. Modelin saptayamadığı hastaların takip süreleri ortalama 47 (11ay-82ay) aydır.

Çalışmamızda değinmek istediğimiz diğer önemli hastalara gelirsek 1 hastamız prolidaz eksiliği tanısı almıştı. Prolidaz eksikliğinde anemi ve trombositopeni gibi sitopeniler görülebilmektedir (172). Ayrıca azalmış nötrofil kemotaksisi de gösterilmiştir (173). Çalışmamızdaki hastada, ağır seyreden fakat enfeksiyon dönemlerinde yükselen nütropenisi mevcuttu. Nütropeni prolidaz eksikliğinde daha önce literatürde gösterilmemiş olup, splenomegaliye, otoimmün durumlara veya hastalığın henüz tanımlanmamış farklı bir patojenik özelliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. 2 kardeşle Kabuki Sendromu mevcuttu. Belirgin yüz deformitesi olmayan hastaların nütropenisi ve hipogamaglobülinemisi gösterilmişti ve İVİG tedavisi almaktalardı. Ayrıca büyük olan kız hastada VSD, puberte prekoks ve hipotiroidi mevcuttu. Nütropeni Kabuki Sendromunda genellikle bozulmuş bağışıklık tepkisi ve otoimmün anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (167). Germline *RUNXI* mutasyonları, yaşam boyu artmış MDS/AML riski ile ilişkili kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği sendromuna ve ailesel trombosit bozukluğuna neden olabilen bir durum olup yakın takip edilmesi ve MDS/AML gelişmesi halinde ise ivedilikle HKHN düşünülmesi gereken bir gruptur. Çalışmamızda da germline *RUNXI* mutasyonu olan 1 hastamız mevcuttu. Literatürde nütropeni bu hastalarda bildirilmemekle birlikte KN grupta somatik mutasyon ile maligniteye dönüşüm oldukça sık gözükten bir durumdur. Fakat hastamızda periferik doku örneklerinden mutasyonun germline olduğu kesinleştirilmiştir. Trombosit düzeyleri $130.000-160.000/mm^3$, nötrofil değerleri ise

100-1300/mm³ arasın seyretmekteydi. Kanama öyküsü yoktu. KİA örnekleri 6 ayda bir değeriendirilen hastanın hiçbir örneğinde displazi tespit edilmemişti. Trombosit değeriilerinin literatür ile benzer olduğu görüldü (229).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 1-300 ay arasında değişmektedir. Medyan yaş 96 aydır. Ortalama yaş 107 ± 62 aydır. Nötropeni düzelme yaşı 12-148 ay arasında değişmektedir. Medyan düzelme yaşı 37 aydır. Ortalama düzelme yaşı 44 ± 29 aydır. Hastaların Hacettepe Üniversite Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuru yaşı 0-182 ay arasında değişmektedir. Hastanın yaş ortalaması SKN grubunda en yüksek (141ay), pİN grubunda en düşüktür (37ay). Hastanın başvuru yaş ortalaması SKBN grubunda en yüksek (58ay), SKİN grubunda en düşüktür (31ay).
2. Hastaların %53,8'inin erkek (106 hasta) ve %46,2'sinin kadın (91 hasta) olduğunu göstermektedir. Hastaların %34,5'inde (68 hasta) anne baba arasında akrabalık olduğu belirlenmiştir. Hastaların %18,8'inin (37 hasta) ailesinde nötropeni tanısı alan en az 1 kişi bulunmaktadır.
3. Hastaların %32,5'ine (64 hasta) KN tanısı konulmuştur. Diğer tanılar arasında SKN (%8,1), SKİN (%37,1), SKBN (%17,3) ve pİN (%5,1) bulunmaktadır.
4. Hastaların %32,5'inde (64 hasta) genetik bir neden tespit edilmiştir. HAX-1 mutasyonu 19 (%29,7) hastada tespit edilmiş olup KN neden olan en sık genetik bozukluk olarak bulunmuştur. Diğer sık görülen genetik bozukluklar arasında ELANE (%18,8) ve SBDS (%10,9) yer almaktadır. HPS 5 (%7,8), GD-1b 4 (%6,3), G6PC3, VPS45 eksikliği, Barth sendromu ve Kabuki sendromu 2'ser (%3,1) hastada, ADA2 eksikliği, Cohen sendromu, Nötropeni ile giden poikiloderma, Prolidaz eksikliği, CLPB eksikliği, Majeed sendromu, GİNS4 eksikliği, RD, RUNX mutasyonu 1 hastada tespit edilmiştir.
5. Nötropenin nasıl tespit edildiği sorusuna en yaygın cevap rastlantısal nedenlerdir (%29). En sık klinik bulgunun ise izole ateş (%15,3) olduğu görülmektedir.
6. Hastaların 58'i (%29,6) pnömoni, 37'si (%18,8) abse, 15'i (%7,6) sepsis, 15'i (%7,6) selülit ve 3'ü (%1,5) omfalit geçirmiştir.
7. Tekrarlayan ishal öyküsü olan hastaların %9,6 (19 hasta), işitme sorunu %6,1 (12 hasta), epilepsi öyküsü %3,6 (7 hasta), kognitif gerilik ise %8,6'sında (17 hasta) görülmektedir. Hastaların %39,1'ine EKO bakılmış olup, EKO sonucu

değerlendirilen hastalar arasında normal sonuçlar 47 hastada (%61) ve anormal sonuçlar 30 hastada (%39) bulunmaktadır. Hastaların %15,2'sinde (30 hasta) kilo düşüklüğü, %14,7'sinde (29 hasta) boy kısalığı tespit edilmiştir. Hastaların %4,1'inde (8 hasta) inmemiş testis mevcuttur.

8. Hastaların %29,9'unda (59 hasta) anemi, %6,1'inde (12 hasta) trombositopeni, %19,8'inde (39 hasta) lökopeni, %9,6'sında (19 hasta) lenfopeni, %8,6'sında (17 hasta) eosinofili tespit edilmiştir. Hastaların %47,7'ünde (94 hasta) monositoz tespit edilmiş olup; bazı hastalarda monosit sayısı 1000-1500 arasında (%26,4, 52 hasta) ve bazılarında ise 1500 üzerinde (%21,3, 42 hasta) bulunmaktadır. Hemoglobin değerleri 5.6-18.1g/dl arasında değişmektedir. Medyan hemoglobin değeri 11g/dl'dir. Ortalama hemoglobin değeri 11.3 ± 1.57 g/dl'dir. Hastaların trombosit değerleri 38.000-1.152.000/mm³ arasında değişmektedir. Medyan trombosit değeri 342.000/mm³'tür. Ortalama trombosit değeri 358.880 ± 154.470 /ml'dir. Tanı anında hastaların lökosit sayıları 400-19100/ml arasında değişmektedir. Medyan lökosit sayısı 5700/mm³'tür. Ortalama lökosit sayısı 6162 ± 2906 /mm³ 'tür. Tanı anında hastaların nötrofil sayıları 0-3100/mm³ arasında değişmektedir. Medyan nötrofil sayısı 400/mm³'tür. Ortalama nötrofil sayısı 460 ± 409.29 /mm³'tür.
9. Anti-granülosit antikör testi 35 hastaya yapılmış olup yapılan hastaların %71,4'ünde (25 hasta) negatif sonuç, %28,6'sında (10 hasta) pozitif sonuç elde edilmiştir.
10. G-CSF başlangıç yaşı 0.06-180 ay arasında değişmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 48 ± 45 aydır. GCSF başlangıç dozu 0.57-10 µg/kg/gün arasında değişmektedir. Ortalama başlangıç dozu 3.67 ± 2.16 µg/kg/gün'dür. GCSF alan hastaların son kontrolde almakta olduğu doz 0,35-6.16 µg/kg/gün arasında değişmektedir. Ortalama almakta olduğu doz 2.2 ± 1.59 µg/kg/gün'dür. GCSF aldığı süre 0.4-216 ay arasında değişmektedir. Ortalama aldığı süre 60 ± 50 'dir.
11. Hastaların %10,2'sinde (20 hasta) KMD ölçümü yapılmıştır. Kemik mineral dansitesi ölçümü yapılan hastalar arasında %50'sinde (10 hasta) normal sonuçlar, %25'inde (5 hasta) osteopenik ve %25'inde (5 hasta) osteoporoz saptanmıştır. GCSF kullanımı özellikleri ile KMD bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise GCSF başlangıç yaşı osteoporoz gelişen grupta daha düşük

- (M:48, Ort±ss: 50±25 ay), başlangıç dozu daha yüksek (M:5, Ort±ss:4,04±1,35), maksimum doz daha yüksektir (M:5, Ort±ss: 4,75±0,5). Fakat diğer gruplarla karşılaştırılınca istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p<0,05).
12. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan toplam 7 hasta (%3,6) vardır. Bu hastaların 4'ü HAX-1 mutasyonu, 1'i RD, 1'i ELANE mutasyonu olan ve 1'i de ADA2 eksikliği olan hastalardır. Hastalardan sadece ADA2 eksikliği olan 1 hasta eksitus olmuştur.
13. AML olan 3 hasta vardır ve tamamı eksitus olmuştur. Bu hastalardan 2'si SDS tanılıdır, 1 hastanın ise ELANE mutasyonu vardır. HAX-1 mutasyonu olan bir hasta NHL geçirmiş olup literatürde KrN olup NHL geçiren sadece 1 vaka bildirilmiştir.
14. Dokuz hasta (%4,6) eksitus olmuştur. AML'den eksitus olan 3 hasta ve HKHN sonrası eksitus olan 1 hasta dışında; 1 hasta Barth sendromu olup DKMP'ye ikincil nedenlerle, 1 hasta G6PC3 tanılı olup VSD'si nedeniyle geçirdiği kalp operasyonu sonrası operasyona ikincil komplikasyonlar nedeniyle, 3 hasta da (2 VPS45, 1 CLPB) enfeksiyonlar nedeniyle eksitus olmuştur.
15. Çalışmamız "KrN ile gelen hastada acaba nötropeni uzun süre devam edecek mi?" sorusuna yanıt aramakta olup bu konu ile ilgili literatürdeki tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Hastaların %38,6'sında (n=76) nötropeni devam etmezken, %61,4'ünde (n=121) nötropeni devam etmektedir. Anne-baba akrabalık, nötropeni tanılı aile bireyi olması, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış sayıları, P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme, İ-İ-İ-E-E'den herhangi birinin olması, boy kısalığı, kilo düşüklüğü, IgA ve IgG değerlerinde yükseklik, lökopeninin ve lenfopeni olması ile nötropenin devam etmesi arasında anlamlı istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05).
16. Anne baba arasında akrabalık olmaması durumunun en yüksek yüzde dağılımı (%86,3) SKIN grubunda görülmektedir; olması durumunun ise KN grubunda yüksek yüzdeli bir dağılımı (%65,6) mevcuttur. Nötropeni tanılı aile bireyi olmaması durumunda en yüksek yüzdeli dağılımı (%94,1) SKBN grubunda görülmektedir; olması durumunun ise KN grubunda yüksek yüzdeli bir dağılımı (%39,1) mevcuttur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p>0,05).

17. Hastaların final tanı grupları ile abse öyküsü, pnömoni geçirme, sepsis geçirme, selülit geçirme, ağır enfeksiyon geçirme, tekrarlayan oral tutulum, ishal öyküsü, kognitif gerilik, kilo düşüklüğü, boy kısalığı ve inmemiş testis öyküsü olması durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).
18. P-S-O-A-S-M-S-O'dan birini geçirme durumu için en çok görülme yüzdesi SKN grubunda iken (%81,3), SKBN grubunda en düşüktür (%14,7). Birden fazlasını geçirme sayısında en yüksek yüzde KN tanı grubunda görülmüş iken (%39,1), SKBN ve pİN grubunda hiçbir hastada görülmemiştir. İ-İ-İ-E-E'den herhangi birini geçirme oranı KN grubundayken (%48,4), pİN grubunda en düşüktür (%10). Birinden fazlasını geçirme sayısı olarak en yüksek oran KN grubundayken (%18,8), SKBN ve pİN grubunda hiçbir hastada görülmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p>0,05$).
19. Hastaların final tanı grupları ile anemi, lökopeni, monositoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).
20. Genetik tanısı olan hastalar yani KN'ler ile K_rN öyküsü olan fakat nötropeni geçmiş olup KN ihtimali ortadan kalkan ve anti granülosit antikor testi pozitif olup kliniğinin de pİN'e uygun olan hastalar kıyaslandı ve "KN'yi ön gören bir model oluşturabilir miyiz?" sorusuna cevap arandı. Tek faktörlü yapısal modelde KN üzerinde anne-baba akrabalığı, nötropeni tanılı aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum, kilo düşüklüğü, boy kısalığı, anemi, monositoz, P-S-O-A-S-M-S-O birini geçirme, İ-İ-İ-E-E herhangi birini geçirme, ilk enfeksiyon yaşı faktörleri anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p<0,05$).
21. Tek faktörlü modelde anlamlı risk faktörleri ile yeni bir model kurulmuştur. Konjenital nötropeni üzerinde anne-baba akrabalığı, nütrofil tanılı aile bireyi, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı, tekrarlayan oral tutulum varlığı anlamlı olarak etkilidir ($p<0,05$). Anne-baba akrabalığı olanlarda 6,314 kat, ailesinde nötropeni tanılı birey olanlarda 8,920 kat, enfeksiyon nedeniyle toplam yatış sayısı 2'den fazla olanlarda 4,779 kat, tekrarlayan oral tutulum olanlarda 4,165 kat daha fazla KN görülmüştür.

22. Çok faktörlü lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre KN tanılı hastalar tahmin edilmiştir. Modelin ‘konjenital nötropeni’ tespit ettiği hastaların %91,1’i gerçekte de KN tanılıdır. Modelin ‘Konjenital nötropeni olmayan’ tespit ettiği hastaların ise %87,5’i gerçekte pİN veya SKİN grubundadır. Modelin hastaları doğru tespit edebilme oranı %88,9’dur
23. Bu modeli kullanarak KN olarak düşündüğümüz fakat genetik mutasyon tespit etmediğimiz hastalar yani SKN grubu ile genetik mutasyon tespit edilmemiş nötropenisi devam eden fakat klinik olarak KN’e benzemeyen SKBN grubu karşılaştırılıp modelin güvenilirliği kendi örneklemimizdeki hastalar üzerinde test edilmiştir. Modelin konjenital nötropeni grubunda tespit ettiği hastaların %83,3’ünü SKN grubundadır. ‘Konjenital nötropeni olmayan’ tespit ettiği hastaların %88,9’unu SKBN tanı grubundadır. Kendi tahminlerimiz ile modelin değerlendirilmesi hastaların %87,2’sinde benzer bulunmuştur.
24. Otozomal resesif kalıtım paternine sahip hastalıkların ülkemizde sık görülmektedir ve bunun en büyük nedeninin akraba evliliklerinin fazla olmasıdır. Fakat çoğunlukla KN neden olan hastalıkların otozomal resesif kalıtılması (*G6PC3*, *SDS*, *VPS4* vb.) ve otozomal resesif kalıtılan hastalıkların yüzdesinin de bölgeden bölgeye değişiklik göstermesi bu durumun sadece akraba evliliği ile açıklanamayacağını ayrıca coğrafi ve etnik polimorfizmlerin ülkelerdeki dağılımda bu durumda etkili olduğu düşündürmektedir.
25. Çalışmamız en büyük tek merkezli çalışmalardan biri olup tüm hastaları kapsayacak şekilde yeni özgün bir sınıflama sunmaktadır.
26. Bulgularımız literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekte ve çalışmalarını desteklemektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Thomas F. Michniacki and Kelly J. Walkovich, Nelson Textbook of Pediatrics, 21th ed, Chapter 157, 1141-1147.e1.
2. Bonilla MA. Disorders of white blood cells. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky, 6th edition, Amsterdam, Elsevier, 2016, PPP:211-222.
3. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206.
4. Donadieu et al, Congenital neutropenia: diagnosis, molecularbases and patient management, *Orphanet Journal of Rare Diseases*2011,6:26.
5. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17032.
6. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2006;43(3):189-95.
7. Fattizzo B, Zaninoni A, Consonni D, Zanella A, Gianelli U, Cortelezzi A, et al. Is chronic neutropenia always a benign disease? Evidences from a 5-year prospective study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(8):611-5.
8. Donadieu J, Frenz S, Merz L, Sicre De Fontbrune F, Rotulo GA, Beaupain B, et al. Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? *Expert Rev Hematol.* 2021;14(10):945-60.
9. Donadieu J, Beaupain B, Lapillonne H, Fenneteau O, Sicre de Fontbrune F, Bertrand Y, et al. How Many Patients Have Congenital Neutropenia? a Population-Based Estimation from the Nationwide French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):40-1.
10. Yilmaz Karapinar D, Patisroglu T, Metin A, Caliskan U, Celkan T, Yilmaz B, et al. Homozygous c.130-131 ins A (pW44X) mutation in the HAX1 gene as the most common cause of congenital neutropenia in Turkey: Report from the Turkish Severe Congenital Neutropenia Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):e27923.
11. David C. Dale; Karl Welte, Williams Hematology, Chapter 65: Neutropenia and Neutrophilia.
12. Bouslama B, Pierret C, Khelfaoui F, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J, Heritier S. Post-COVID-19 severe neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28866.

13. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-E4.
14. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1(Suppl 1):11-8.
15. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004;100(2):228-37.
16. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect.* 2015;71 Suppl 1:S27-35.
17. Sung L, Johnston DL. Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting. *Paediatrics & Child Health.* 2007;12(1):19-21.
18. Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 1999;19(3):299-305.
19. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of internal medicine.* 2007;146(9):657-65.
20. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis care & research.* 2010;62(6):764-9.
21. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH, editors. Rituximab-associated neutropenia. *Seminars in hematology*; 2010: Elsevier.
22. Prabhu RS, Cassidy RJ, Landry JC. Radiation therapy and neutropenia. *Current Problems in Cancer.* 2015;39(5):292-6.
23. Frater JL. How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2020;42:121-32.
24. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2020;87(3):153-64.
25. Percival SS. Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutrition reviews.* 1995;53(3):59-66.
26. Pramyothin P, Kim DW, Young LS, Wichansawakun S, Apovian CM. Anemia and leukopenia in a long-term parenteral nutrition patient during a shortage of parenteral trace element products in the United States. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013;37(3):425-9.

27. Devuyst O, Lambert M, Rodhain J, Lefebvre C, Coche E. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: a case-control study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1993;86(12):791-9.
28. Marks PW, editor *Hematologic manifestations of liver disease. Seminars in hematology*; 2013: Elsevier.
29. Prasath A, Grafius A, Bonanno M, Ambrusko S, Nair J. Alloimmune Neutropenia in a Neonate: Case Report and Review of Literature. *Antibodies*. 2022;11(4):63.
30. Porcelijn L, de Haas M. Neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2018;45(5):311-6.
31. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(1):181-6.
32. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(5):1-7.
33. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatrics in Review*. 2013;34(4):173-84.
34. Fioredda F, Rotulo GA, Farruggia P, Dagliano F, Pillon M, Trizzino A, et al. Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: an analysis from the Italian Neutropenia Registry. *Blood advances*. 2020;4(22):5644-9.
35. Taniuchi S, Masuda M, Hasui M, Tsuji S, Takahashi H, Kobayashi Y. Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison with congenital neutropenia. *Acta Paediatrica*. 2002;91(11):1179-82.
36. Bruin MC, von dem Borne AEK, Tamminga RY, Kleijer M, Buddelmeijer L, de Haas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(5):1797-802.
37. Fioredda F, Farruggia P, Beccaria A, Trizzino A, Notarangelo L, Lanza T, et al. Secondary Autoimmune Neutropenia: Data from the Italian Neutropenia Registry. *Blood*. 2019;134:3585.
38. Starkebaum G, editor *Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.
39. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(15):3167-72.

40. Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' syndrome: from diagnosis to treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):3851.
41. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood reviews*. 2019;37:100586.
42. Reich D, Nalls MA, Kao WL, Akyzbekova EL, Tandon A, Patterson N, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS genetics*. 2009;5(1):e1000360.
43. Thomas AE, Simpson LA. A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(11):511-6.
44. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *ASH Education Program Book*. 2002;2002(1):136-61.
45. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(10):4841-51.
46. Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(6):556-70.
47. Leale M. Recurrent furunculosis in an infant showing an unusual blood picture. *Journal of the American Medical Association*. 1910;54(23):1854-5.
48. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nature genetics*. 1999;23(4):433-6.
49. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(7):2317-22.
50. Dale DC, Makaryan V. ELANE-related neutropenia. 2018.
51. Shim YJ, Kim H-J, Suh JS, Lee KS. Novel ELANE gene mutation in a Korean girl with severe congenital neutropenia. *Journal of Korean Medical Science*. 2011;26(12):1646-9.
52. Xia J, Link DC. Severe congenital neutropenia and the unfolded protein response. *Current opinion in hematology*. 2008;15(1):1-7.
53. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:149-62.
54. Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, Ünalán M, Kandabarau S, Gigina A, et al. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in

granulocytic differentiation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(8):1239-49.

55. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematology/Oncology Clinics*. 2013;27(1):19-41.

56. Fukunaga R, Seto Y, Mizushima S, Nagata S. Three different mRNAs encoding human granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(22):8702-6.

57. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(14):2229-37.

58. Aref S, El-Ghonemy M, Abouzeid T, El-Sabbagh A, El-Baiomy M. Prevalence and impact of colony stimulating factor 3 receptor (CSF3R) mutations among Egyptian acute myeloid leukemia patients. *Leukemia Research*. 2014;38(6):722-5.

59. Tidow N, Pilz C, Teichmann B, Muller-Brechlin A, Germeshausen M, Kasper B, et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(7):2369-75.

60. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: results of a long-term survey. *Blood*. 2007;109(1):93-9.

61. Triot A, Järvinen PM, Arostegui JI, Murugan D, Kohistani N, Dapena Diaz JL, et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(24):3811-7.

62. Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. *American journal of hematology*. 2018;93(4):578-87.

63. Wiskott A. Familiärer, angeborener morbus werlhofli. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1937;68:212-6.

64. ALDRICH RA, STEINEBERG AG, CAMPBELL DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics*. 1954;13(2):133-9.

65. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285(1):26-43.

66. Andres O, Henning K, Strauß G, Pflug A, Manukjan G, Schulze H. Diagnosis of platelet function disorders: a standardized, rational, and modular flow cytometric approach. *Platelets*. 2018;29(4):347-56.
67. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, Suri D, Singh S. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: updated perspectives. *The Application of Clinical Genetics*. 2021:363-88.
68. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nature genetics*. 2001;27(3):313-7.
69. Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. *Blood*. 1959;14(2):162-9.
70. Witkop CJ, Rao G, Gaudier F, Summers C, Shanahan F, Harmon K, et al. Albinism and Hermansky-Pudlak syndrome in Puerto Rico. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*. 1990;82(8):333-9.
71. Özdemir N, Çelik E, Başlar Z, Celkan T. A rare cause of thrombocyte dysfunction: Hermansky-Pudlak syndrome. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49(2):163.
72. Hurford MT, Sebastiano C. Hermansky-pudlak syndrome: report of a case and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2008;1(6):550.
73. Bowman SL, Bi-Karchin J, Le L, Marks MS. The road to lysosome-related organelles: Insights from Hermansky-Pudlak syndrome and other rare diseases. *Traffic*. 2019;20(6):404-35.
74. Wei ML. Hermansky–Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment cell research*. 2006;19(1):19-42.
75. Di Pietro SM, Dell'Angelica EC. The cell biology of Hermansky–Pudlak syndrome: recent advances. *Traffic*. 2005;6(7):525-33.
76. Pierson DM, Ionescu D, Qing G, Yonan AM, Parkinson K, Colby TC, et al. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Respiration*. 2006;73(3):382-95.
77. de Boer M, van Leeuwen K, Geissler J, van Alphen F, de Vries E, van der Kuip M, et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 2: Aberrant pre-mRNA splicing and mislocalization of granule proteins in neutrophils. *Human Mutation*. 2017;38(10):1402-11.
78. Janardan SK, Pencheva B, Ross A, Karpen HE, Rytting H, Batsuli G. Reticular Dysgenesis: A Rare Immunodeficiency in a Neonate With Cytopenias and Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2021;148(6).

79. Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump E-M, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nature genetics*. 2009;41(1):101-5.
80. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nature genetics*. 2009;41(1):106-11.
81. Hoenig M, Pannicke U, Gaspar HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *British Journal of Haematology*. 2018;180(5):644-53.
82. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(21):2928-38.
83. Ghaloul-Gonzalez L, Mohsen A-W, Karunanidhi A, Seminotti B, Chong H, Madan-Khetarpal S, et al. Reticular dysgenesis and mitochondriopathy induced by adenylate kinase 2 deficiency with atypical presentation. *Scientific Reports*. 2019;9(1):15739.
84. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *The American journal of medicine*. 1978;65(4):691-702.
85. Castaño-Jaramillo LM, Lugo-Reyes SO, Cruz Munoz ME, Scheffler-Mendoza SC, Duran McKinster C, Yamazaki-Nakashimada MA, et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021;93(6):e13034.
86. Rezaei N, Moazzami K, Aghamohammadi A, Klein C. Neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *International Reviews of Immunology*. 2009;28(5):335-66.
87. Ward D, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Current molecular medicine*. 2002;2(5):469-77.
88. Zhao H, Boissy YL, Abdel-Malek Z, King RA, Nordlund JJ, Boissy RE. On the analysis of the pathophysiology of Chediak-Higashi syndrome. Defects expressed by cultured melanocytes. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1994;71(1):25-34.
89. Erdős M, Maródi L. WHIM syndrome. *Orvosi Hetilap*. 2007;148(25):1173-9.
90. Majumdar S, Murphy PM. Adaptive immunodeficiency in WHIM syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2018;20(1):3.

91. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyk Jr JR. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *American journal of medical genetics*. 2000;91(5):368-76.
92. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodeficiency reviews*. 1992;3(2):101-21.
93. Leite L, Máximo T, Mosca T, Forte WCN. CD40 ligand deficiency. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020;48(4):409-13.
94. Cabral-Marques O, França TT, Al-Sbiei A, Schimke LF, Khan TA, Feriotti C, et al. CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN- γ . *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(5):1571-88. e9.
95. Vinh DC, Patel SY, Uzel G, Anderson VL, Freeman AF, Olivier KN, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(8):1519-29.
96. Mansour S, Connell F, Steward C, Ostergaard P, Brice G, Smithson S, et al. Emberger syndrome—Primary lymphedema with myelodysplasia: Report of seven new cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152(9):2287-96.
97. Hahn CN, Chong C-E, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li X-C, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nature genetics*. 2011;43(10):1012-7.
98. Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, Wang X-N, Dickinson R, McGovern N, et al. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208(2):227-34.
99. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(10):2653-5.
100. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nature genetics*. 2011;43(10):929-31.
101. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(6):809-21.
102. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, de Fontbrune FS, Caye A, Ouachee M, et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *haematologica*. 2018;103(8):1278.

103. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):921-31.
104. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zaviyalov AV, Toro C, Zaviyalov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):911-20.
105. Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):1-16.
106. Özen S, Batu ED, Taşkiran EZ, Özkara HA, Ünal Ş, Güleray N, et al. A monogenic disease with a variety of phenotypes: deficiency of adenosine deaminase 2. *The Journal of rheumatology*. 2020;47(1):117-25.
107. Karapınar TH, Yılmaz Karapınar D, Oymak Y, Ay Y, Demirağ B, Aykut A, et al. HAX 1 mutation positive children presenting with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2017;177(4):597-600.
108. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis (agranulocytosis infantilis hereditaria) a new recessive lethal disease in man. *Acta paediatrica*. 1956;45(3):309-10.
109. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature genetics*. 2007;39(1):86-92.
110. Boztug K, Ding X-Q, Hartmann H, Ziesenitz L, Schäffer AA, Diestelhorst J, et al. HAX1 mutations causing SCN and neurological disease lead to microstructural abnormalities revealed by quantitative MRI. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152(12):3157.
111. Cekic S, Saglam H, Gorukmez O, Yakut T, Tarim O, Kilic SS. Delayed puberty and gonadal failure in patients with HAX1 mutation. *Journal of Clinical Immunology*. 2017;37:524-8.
112. Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 1997;158(6):2736-44.
113. Han J, Goldstein LA, Hou W, Froelich CJ, Watkins SC, Rabinowich H. Dereglulation of mitochondrial membrane potential by mitochondrial insertion of granzyme B and direct Hax-1 cleavage. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(29):22461-72.
114. Simmen T. Hax-1: a regulator of calcium signaling and apoptosis progression with multiple roles in human disease. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2011;15(6):741-51.

115. Lee AY, Lee Y, Park YK, Bae K-H, Cho S, Park BC, et al. HS 1-Associated Protein X-1 Is Cleaved by Caspase-3 During= Apoptosis. *Molecules & Cells* (Springer Science & Business Media BV). 2008;25(1).
116. Kang YJ, Jang M, Park YK, Kang S, Bae K-H, Cho S, et al. Molecular interaction between HAX-1 and XIAP inhibits apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;393(4):794-9.
117. Maximilian Witzel MDaCK, M.D Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes, Chapter 16, p. 225-2572021.
118. Vafiadaki E, Arvanitis DA, Pagakis SN, Papalouka V, Sanoudou D, Kontrogianni-Konstantopoulos A, et al. The anti-apoptotic protein HAX-1 interacts with SERCA2 and regulates its protein levels to promote cell survival. *Molecular biology of the cell*. 2009;20(1):306-18.
119. Kazanjian A, Gross EA, Grimes HL. The growth factor independence-1 transcription factor: new functions and new insights. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006;59(2):85-97.
120. Rathinam C, Geffers R, Yücel R, Buer J, Welte K, Möröy T, et al. The transcriptional repressor Gfi1 controls STAT3-dependent dendritic cell development and function. *Immunity*. 2005;22(6):717-28.
121. Maroufi SF, Shaka Z, Mojtabavi H, Sadeghalvad M, Rayzan E, Sedighi I, et al. Novel G6PC3 Mutations in Patients with Congenital Neutropenia: Case Reports and Review of the Literature. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2021;21(9):1660-8.
122. Banka S. G6PC3 Deficiency Synonym: Ubiquitous Glucose-6-Phosphatase Deficiency.
123. Desplantes C, Fremond ML, Beaupain B, Harousseau JL, Buzyn A, Pellier I, et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of 14 cases with G6PC3 mutations from the French severe congenital neutropenia registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1):1-15.
124. Banka S, Newman WG. A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by G6PC3 mutations. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:1-17.
125. Jun HS, Cheung YY, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Glucose-6-phosphatase- β , implicated in a congenital neutropenia syndrome, is essential for macrophage energy homeostasis and functionality. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(17):4047-55.
126. Vilboux T, Lev A, Malicdan MCV, Simon AJ, Järvinen P, Racek T, et al. A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):54-65.

127. Shadur B, Asherie N, Newburger PE, Stepensky P. How we approach: severe congenital neutropenia and myelofibrosis due to mutations in VPS45. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(1):e27473.
128. Karaatmaca B, Cagdas D, Tan Ç, Aytaç S, Özbek B, Üner A, et al. A rare form of congenital neutropenia: VPS45 deficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;91(5):e12871.
129. Shanks SG, Carpp LN, Struthers MS, McCann RK, Bryant NJ. The Sec1/Munc18 protein Vps45 regulates cellular levels of its SNARE binding partners Tlg2 and Snc2 in *Saccharomyces cerevisiae*. *PloS one*. 2012;7(11):e49628.
130. Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W, et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nature genetics*. 2014;46(9):1021-7.
131. Baris S, Karakoc–Aydiner E, Ozen A, Delil K, Kiykim A, Ogulur I, et al. JAGN1 deficient severe congenital neutropenia: two cases from the same family. *Journal of clinical immunology*. 2015;35:339-43.
132. Wirnsberger G, Zwolanek F, Stadlmann J, Tortola L, Liu SW, Perlot T, et al. Jagunal homolog 1 is a critical regulator of neutrophil function in fungal host defense. *Nature genetics*. 2014;46(9):1028-33.
133. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw K-T. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *The Journal of pediatrics*. 1964;65(5):645-63.
134. Levin TL, Mäkitie O, Berdon WE, Lachman RS. Shwachman–Bodian–Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia. *Pediatric radiology*. 2015;45:1066-71.
135. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nature genetics*. 2003;33(1):97-101.
136. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(7):892-901.
137. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *The Journal of pediatrics*. 1999;135(1):81-8.
138. Bezzerra V, Cipolli M. Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular Mechanisms and Current Perspectives. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(2):281-90.
139. Toiviainen-Salo S, Mayranpaa MK, Durie PR, Richards N, Grynepas M, Ellis L, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone*. 2007;41(6):965-72.

140. Unal S. Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes, Chapter 14, p. 191-2002021.
141. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(4):687-700.
142. Witzel M, Petersheim D, Fan Y, Bahrami E, Racek T, Rohlf M, et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nature Genetics.* 2017;49(5):742-52.
143. Kim SY, Jun HS, Mead PA, Mansfield BC, Chou JY. Neutrophil stress and apoptosis underlie myeloid dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2008;111(12):5704-11.
144. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, Defour J-P, Paczia N, Ferster A, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019;116(4):1241-50.
145. Barth P, Scholte H, Berden J, Van der Klei-Van Moorsel J, Luyt-Houwen I, Veer-Korthof ETVT, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *Journal of the neurological sciences.* 1983;62(1-3):327-55.
146. Bolhuis P, Hensels G, Hulsebos T, Baas F, Barth P. Mapping of the locus for X-linked cardioskeletal myopathy with neutropenia and abnormal mitochondria (Barth syndrome) to Xq28. *American journal of human genetics.* 1991;48(3):481.
147. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, Veevers J, Fang X. Barth syndrome cardiomyopathy: An update. *Genes.* 2022;13(4):656.
148. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, et al. Barth syndrome. *Orphanet journal of rare diseases.* 2013;8(1):1-17.
149. Steward CG, Groves SJ, Taylor CT, Maisenbacher MK, Versluys B, Newbury-Ecob RA, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteristics, risks and management. *Current opinion in hematology.* 2019;26(1):6.
150. Makaryan V, Kulik W, Vaz FM, Allen C, Dror Y, Dale DC, et al. The cellular and molecular mechanisms for neutropenia in Barth syndrome. *European journal of haematology.* 2012;88(3):195-209.
151. Wortmann SB, Ziğtkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *The American Journal of Human Genetics.* 2015;96(2):245-57.
152. Wortmann SB, Wevers RA, de Brouwer AP. CLPB deficiency. 2016.

153. Snider J, Thibault G, Houry WA. The AAA+ superfamily of functionally diverse proteins. *Genome Biol.* 2008;9(4):216.
154. Warren JT, Cupo RR, Wattanasirakul P, Spencer DH, Locke AE, Makaryan V, et al. Heterozygous variants of CLPB are a cause of severe congenital neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2022;139(5):779-91.
155. Cohen Jr MM. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *Journal of Pediatrics.* 1973;83(2):280-4.
156. Carey JC, Hall BD. Confirmation of the Cohen syndrome. *The Journal of Pediatrics.* 1978;93(2):239-44.
157. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen syndrome: review of the literature. *Cureus.* 2018;10(9).
158. Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *British journal of haematology.* 1997;98(2):308-11.
159. Duplomb L, Duvet S, Picot D, Jegou G, El Chehadeh-Djebbar S, Marle N, et al. Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects. *Human Molecular Genetics.* 2014;23(9):2391-9.
160. Clericuzio C, Hoyme H, Aase J, editors. Immune deficient poikiloderma-a new genodermatosis. *American Journal of Human Genetics*; 1991: UNIV CHICAGO PRESS 5720 S WOODLAWN AVE, CHICAGO, IL 60637.
161. Wang L, Clericuzio C, Larizza L. Poikiloderma with neutropenia. 2017.
162. Mroczek S, Krwawicz J, Kutner J, Lazniewski M, Kuciński I, Ginalski K, et al. C16orf57, a gene mutated in poikiloderma with neutropenia, encodes a putative phosphodiesterase responsible for the U6 snRNA 3' end modification. *Genes & development.* 2012;26(17):1911-25.
163. Conte MI, Poli MC, Tagliabatella A, Leuzzi G, Chinn IK, Salinas SA, et al. Partial loss-of-function mutations in GINS4 lead to NK cell deficiency with neutropenia. *JCI insight.* 2022;7(21).
164. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *The Journal of pediatrics.* 1981;99(4):570-3.
165. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of pediatrics.* 1981;99(4):565-9.
166. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *Journal of medical genetics.* 2019;56(2):89-95.

167. Almécija AC, Pérez V, Baro M, Guerra-García P, Vivanco JL. Atypical autoimmune hematologic disorders in a patient with Kabuki syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2019;41(2):e114-e5.
168. Illango J, Nair AS, Gor R, Fernando RW, Malik M, Siddiqui NA, et al. A Systematic Review of the Role of Runt-Related Transcription Factor 1 (RUNX1) in the Pathogenesis of Hematological Malignancies in Patients With Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Cureus*. 2022;14(5).
169. Chen CY, Lin LI, Tang JL, Ko BS, Tsay W, Chou WC, et al. RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome—the mutation can be detected early at diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome. *British journal of haematology*. 2007;139(3):405-14.
170. Quentin S, Cucuini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pagès M-P, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(15):e161-e70.
171. Olofsen PA, Touw IP. RUNX1 mutations in the leukemic progression of severe congenital neutropenia. *Molecules and cells*. 2020;43(2):139.
172. Spodenkiewicz M, Spodenkiewicz M, Cleary M, Massier M, Fitsialos G, Cottin V, et al. Clinical genetics of prolidase deficiency: an updated review. *Biology*. 2020;9(5):108.
173. Rossignol F, Wang H, Ferreira C. Prolidase deficiency. 2022.
174. Lopes I, Marques L, Neves E, Silva A, Taveira M, Pena R, et al. Prolidase deficiency with hyperimmunoglobulin E: a case report. *Pediatric allergy and immunology*. 2002;13(2):140-2.
175. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed Syndrome: A review of the clinical, genetic and immunologic features. *Biomolecules*. 2021;11(3):367.
176. Cuceoglu MK, Batu ED, Yildiz AE, Akca UK, Atalay E, Sener S, et al. Two siblings with Majeed syndrome and neutropenia. *Archives of Rheumatology*. 2022;37(4):638.
177. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, Wong TE, Jones AT, Harris RE, et al. Variable clinical presentation of Shwachman–Diamond syndrome: update from the North American Shwachman–Diamond syndrome registry. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):866-70.
178. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almeida A, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. *HemaSphere*. 2023;7(4).

179. Dale DC, Bolyard AA, Steele LA, Zeidler C, Welte K, Registry SCNI. Registries for Study of Non-Malignant Hematological Diseases: The Example of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Current opinion in hematology*. 2020;27(1):18.
180. Allen RC, Stevens PR, Price TH, Chatta GS, Dale DC. In vivo effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil oxidative functions in normal human volunteers. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(5):1184-92.
181. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, Pittaluga S, Velez D, Cho E, et al. Plerixafor for the treatment of WHIM syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(2):163-70.
182. Dale DC, Firkin F, Bolyard AA, Kelley M, Makaryan V, Gorelick KJ, et al. Results of a phase 2 trial of an oral CXCR4 antagonist, mavoxixafor, for treatment of WHIM syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(26):2994-3003.
183. Wortmann SB, Van Hove JL, Derks TG, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(9):1033-43.
184. Rotulo GA, Beaupain B, Riolland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, et al. HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before–after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplantation*. 2020;55(8):1614-22.
185. Fioredda F, Iacobelli S, Van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(16):1885-92.
186. Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2012;19(1):44.
187. Choi SW, Levine JE. Indications for hematopoietic cell transplantation for children with severe congenital neutropenia. 2010.
188. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Bąbol-Pokora K, Paśnik J, Zeman K, Młynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia—review of recommendations and a practical approach. *Central European Journal of Immunology*. 2020;45(2):202-5.
189. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases*. 2014;58(3):e44-e100.
190. Chown G, Gelfand AS. Agranulocytosis. *Can Med Assoc J*. 1933; 29:128–134.

191. Gilman PA, Jackson DP, Guild HG. Congenital Agranulocytosis: Prolonged Survival and Terminal Acute Leukemia. *Blood*. 1970;36(5):576-85.
192. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, Kernan NA, Brochstein JA, Abboud M, et al. Effects of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Neutropenia in Patients with Congenital Agranulocytosis. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(24):1574-80.
193. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The Incidence of Leukemia and Mortality from Sepsis in Patients with Severe Congenital Neutropenia Receiving Long-Term G-CSF Therapy. *Blood*. 2005;106(11):669.
194. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, et al. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *Journal of Periodontology*. 2006;77(4):744-51.
195. Tassone L, Notarangelo LD, Bonomi V, Savoldi G, Sensi A, Soresina A, et al. Clinical and genetic diagnosis of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome in 10 patients. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1170-3. e3.
196. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93.
197. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C, Bishop NJ, Reiter A, Hirt A, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *the Journal of Pediatrics*. 1997;131(4):592-7.
198. Borzutzky A, Reyes ML, Figueroa V, García C, Cavieres M. Osteoporosis in children with severe congenital neutropenia: bone mineral density and treatment with bisphosphonates. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006;28(4):205-9.
199. Germeshausen M, Schulze H, Kratz C, Wilkens L, Repp R, Shannon K, et al. An acquired G-CSF receptor mutation results in increased proliferation of CMML cells from a patient with severe congenital neutropenia. *Leukemia*. 2005;19(4):611-7.
200. Donadieu J, Leblanc T, Meunier BB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *haematologica*. 2005;90(1):45-53.
201. Germeshausen M, Ballmaier M, Schulze H, Welte K, Flohr T, Beiske K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in a patient with acute lymphoblastic leukemia secondary to severe congenital neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(3):829-30.
202. Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2019;26(1):34.

203. Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, et al. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2015;100(5):633.
204. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(6):536-47.
205. Xia J, Miller CA, Baty J, Ramesh A, Jotte MR, Fulton RS, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(4):408-16.
206. Dallman PR. Blood and blood-forming tissue. In: Rudolph A, editor. *Pediatrics*. 16th edition. Norwalk, Conn, USA: Appleton-Century-Crofts; 1977.
207. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(5):973-80.
208. Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J. How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12).
209. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-onset osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2022;110(5):546-61.
210. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for normality and measures of skewness and kurtosis: Their place in research reporting. *Educational and psychological measurement*. 1990;50(4):717-29.
211. Wang LY, Wang CL, Chu CC, Lee HL, Ho HT, Liang DC, et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. *Transfusion*. 2009;49(5):1003-6.
212. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *American journal of hematology*. 2015;90(12):E221-E2.
213. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B, Suarez F, Galicier L, Socie G, et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(14):1643-50.
214. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2017;24(1):46.
215. Dale DC, Bolyard AA, Shannon IV JA, Connelly JA, Link DC, Bonilla MA, et al. Outcomes for patients with severe chronic neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Advances*. 2022;6(13):3861-9.

216. Pogozhykh D, Yilmaz Karapinar D, Klimiankou M, Gerschmann N, Ebetsberger-Dachs G, Palmblad J, et al. HAX1-related congenital neutropenia: Long-term observation in paediatric and adult patients enrolled in the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR). *British Journal of Haematology*. 2023.
217. Alizadeh Z, Fazlollahi MR, Houshmand M, Maddah M, Chavoshzadeh Z, Hamidieh AA, et al. Different pattern of gene mutations in Iranian patients with severe congenital neutropenia (including 2 new mutations). *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013;86-92.
218. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü TCCSvBBT, Ankara, Türkiye.
219. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, Blanche S, Moushous D, Sicre de Fontbrune F, et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. *Br J Haematol*. 2021;194(5):908-20.
220. Fioredda F, Calvillo M, Lanciotti M, Cefalo MG, Tucci F, Farruggia P, et al. Lethal sepsis and malignant transformation in severe congenital neutropenia: report from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(6):1110-2.
221. Carlsson G, Fasth A, Berglöf E, Lagerstedt-Robinson K, Nordenskjöld M, Palmblad J, et al. Incidence of severe congenital neutropenia in Sweden and risk of evolution to myelodysplastic syndrome/leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;158(3):363-9.
222. Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T, Koren A, Levin C, Kaplinsky C, et al. Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015;62(1):103-8.
223. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *British journal of haematology*. 2010;150(2):196-9.
224. Fan Y, Murgia M, Linder MI, Mizoguchi Y, Wang C, Łyszkiewicz M, et al. HAX1-dependent control of mitochondrial proteostasis governs neutrophil granulocyte differentiation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(9).
225. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. 1993.
226. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. *Support Cancer Ther*. 2006;3(4):220-31.

227. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L, Lucidi V, Montemitro E, Corti P, et al. A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. *J Pediatr*. 2020;219:196-201 e1.
228. Rigaud C, Lebre A-S, Touraine R, Beaupain B, Ottolenghi C, Chabli A, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):1-13.
229. Kanagal-Shamanna R, Loghavi S, DiNardo CD, Medeiros LJ, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. Bone marrow pathologic abnormalities in familial platelet disorder with propensity for myeloid malignancy and germline RUNX1 mutation. *Haematologica*. 2017;102(10):1661.

8.EKLER

EK-1. Kronik Nötropeni Takip Formu

Demografik Bilgiler:

Dosya Numarası:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Öz ve Soygeçmiş:

Ebeveyn Akrabalığı:

Kardeş Sayısı:

Nötropeni Tanılı Diğer Aile Bireyleri:

Gestasyonel Doğum Haftası

Doğum Ağırlığı:

Başvuru Bilgileri:

Kayıt Tarihi:

Başvuru Tarihi

Tanı Tarihi:

Bulgular:

Tekrar Enfeksiyonlar (Gingivitis, aft ağız yarası, folikülit, apse, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşiolit, mononükleozis, diğer enfeksiyonlar, hayatında kaç kere/ yılda kaç kere)

Enfeksiyon Nedeniyle Hastane Yatışı (Var ise kaç defa, kaç gün, hangi ilacı kullandı, yatışındaki ANS değeri, yattığı sırada GCSF kullanıyor muydu, yatışında GCSF aldı mı):

Omfalit Öyküsü:

Tekrarlayan İshal Öyküsü:

Enfeksiyon Döneminde Nötrofil Sayısı Yükselmesi (Var/Yok):

İlk Enfeksiyon (Hastaneye başvurduğu):

Epilepsi Öyküsü:

Kognitif Gerilik Mevcudiyeti:

Ekokardiyogram Sonucu:

Fizik Muayene:

Vücut Ağırlığı:

Boy:

Tanıda Anormal Fizik Muayene Bulguları:

Takibinde Ortaya Çıkan Anormal Fizik Muayene Bulguları:

İnmemiş Testis Öyküsü:

Cilt Bulgusu:

Laboratuvar Bulguları:

Tanı Anındaki Hemoglobin Değeri ve Tarihi:

Tanı Anındaki Lökosit Sayısı:

Tanı Anındaki Nötrofil Sayısı:

Tanı Anındaki Lenfosit Sayısı:

Tanı Anındaki Trombosit Sayısı:

En Yüksek Hemoglobin Değeri ve Tarihi:

En Yüksek Lökosit Sayısı ve Tarihi:

En Yüksek Nötrofil Sayısı ve Tarihi:

En Yüksek Lenfosit Sayısı ve Tarihi:

En Yüksek Trombosit Sayısı ve Tarihi:

En Düşük Hemoglobin Değeri:

En Düşük Lökosit Sayısı ve Tarihi:

En Düşük Nötrofil Sayısı ve Tarihi:

En Düşük Lenfosit Sayısı ve Tarihi:

En Düşük Trombosit Sayısı ve Tarihi:

ANA:

Anti-Granülosit antikor:

Anti TPO:

Çölyak Taraması:

Direkt Coombs:

İgA:

İgG:

İgM:

Kemik İliği İncelemesi:

Var/Yok:

Toplam Kİ alınma sayısı.

İlk Kİ Tarihi

Kİ'de Duraklama

Hangi Safhada Duraklama Mevcut:

Displazi:

Son Kİ Tarihi:

Mds Paneli:

Var/Yok:

SİTOGENETİK SONUCU:

Genetik Tanı:

Var/Yok:

Var ise sonuu:

Kemik Minarel Dansitesi Ölçümü:

Var/Yok:

Son KMD Tarihi:

Var ise Sonucu:

Kroniknötropeni Dışında Tanı Alan Hastalıkları:

Tedavi(Başlanma Tarihi/Sıklığı/Dozu):

Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör:

Profilaktik Antibiyotik: