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

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖTROPENİLERİNİN KLİNİK İZLEMİ, ETİYOLOJİK VE PROGNOSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ŞEYMA ÖZEL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖTROPENİLERİNİN KLİNİK İZLEMİ, ETİYOLOJİK VE PROGNOSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ŞEYMA ÖZEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. ÖMER DOĞRU

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca bilgisi, sabrı ve tecrübesiyle her aşamada bana destek olan değerli danışmanım Uzm. Öğretim Üyesi Dr. Ömer Doğru'ya, ilgisini ve önerilerini paylaşmaktan kaçınmayan, insani ve ahlaki değerlerini örnek edindiğim Sayın Prof. Dr. Ahmet Koç ve Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç hocama teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsü, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle yanımda olan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Perran Boran olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmeyi öğrenmemde mesleki tecrübeleri ile hep destek olan tüm uzman hekimlerimize ve beraber çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda olup, beni benden çok düşünen kıymetli annem ve babama da sonsuz teşekkür ederim.

DR. ŞEYMA ÖZEL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET iv
ABSTRACT vi
KISALTMALAR VE SİMGELER viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ x
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Kalıtsal Nötropeniler 3
2.1.1. Benign etnik nötropeni 3
2.1.2. X'e bağlı agamaglobulinemi ilişkili nötropeni 3
2.1.3. Otozomal resesif agamaglobulinemi ilişkili nötropeni 3
2.1.4. Kıkırdak – saç hipoplazisi ile ilişki immuün yetmezlikte nötropeni 4
2.1.5. Yaygın değişken immün yetmezlik ilişkili nötropeni 4
2.1.6. Metabolik hastalık ilişkli nötropeni 4
2.1.7. Glikojen depo hastalığı tip 1 b 5
2.1.8. Barth sendromu 5
2.1.9. Selektif IgA eksikliğine bağlı nötropeni 5
2.1.10. Dubowitz sendromu ile ilişkili nötropeni 5
2.1.11. Hiper IgM ilişkili nötropeni 5
2.1.12. Kemik iliği hastalıkları ilişkili nötropeni 6
2.1.13. Ağır konjenital nötropeni ve Kostmann sendromu 6
2.1.14. Siklik nötropeni: 9
2.2. Kazanılmış Nötropeniler 9
2.2.1. İlaç ilişkili nötropeniler 9
2.2.2. Yenidoğanın alloimmün–otoimmün nötropenisi 10
2.2.3. Otoimmün nötropeniler 11
2.2.3.1. Primer otoimmün nötropeniler 11
2.2.3.2. Sekonder otoimmün nötropeniler 12
2.2.4. Enfeksiyon ilişkili nötropeni: 12
2.2.5. Hipersplenizm 13
2.2.6. Kronik benign nötropeni 13

2.2.7. Nutrisyonel nötropeni 13
2.3. Nötropenik Hastaya Yaklaşım.....13
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....18
a. Çalışma Grubu 18
b. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....18
c. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri 18
d. Hasta Verilerinin Toplanması 18
e. İstatistiksel Analiz 20
4. BULGULAR.....21
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 39
7. KAYNAKLAR 41
8. EKLER 46

ÖZET

Giriş ve Amaç: Mutlak nötrofil sayısının yaşa göre normal değerlerin altında olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Tesadüfen yapılan kan sayımlarında saptanıp tamamen benign seyirli olabileceği gibi, sık ve ağır enfeksiyon geçiren hastalarda, immün yetmezlik tanısı olanlarda, çeşitli malign hastalıklarda, aplastik anemide, kemoterapi veya radyoterapi almış hastalarda saptandığında ve ateş eşlik ettiğinde acil durum olarak kabul edilir.

Nötropeninin doğruluğundan emin olunduktan sonra hastanın fenotipi, geçirdiği enfeksiyon öyküsü, aile öyküsü, başka sitopenilerin eşlik edip etmediği, organomegali varlığı, periferik yaymada atipik hücre olup olmadığı değerlendirilmeli ileri tetkiklere ya da takibe hastanın kliniğine göre karar verilmelidir.

Yöntem: Çalışmamızda Kasım 2013 - Kasım 2018 arasında hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğine başvuran, yaşına göre nötrofil sayısı normal değerler altında olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Malign hastalık, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi sebebiyle nötropenik olan hastalar ve tanı almadan takibi bırakan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Bulgular: Değerlendirilmeye alınan 172 hastanın 63'ü (%36,6) postenfeksiyöz nötropeni, 61'i (%35,4) kronik benign nötropeni, 24'ü (%13,9) konjenital nötropeni, 11'i (%8,6) nutrisyonel nötropeni, 10'u (%5,8) immün yetmezlik ilişkili nötropeni, 3'ü (%1,7) ilaca bağlı nötropeni tanısı aldı.

Konjenital nötropeni tanılı hastaların %83,3'ü immün yetmezlik ilişkili nötropeni tanılı hastaların %70'i, nutrisyonel nötropeni tanılı hastaların %45,4'ü ilaca bağlı nötropeni tanılı hastaların %33,3'ü ağır veya çok ağır nötropeni ile başvurmuşlardır. Kronik benign nötropeni tanılı hastaların %62,3'ü, postenfeksiyöz nötropeni tanılı hastaların %50,8'i ağır veya çok ağır nötropeni sebebiyle başvurmalarına rağmen postenfeksiyöz tanılı hastaların hiçbirinin hastane yatış gereksinimi olmamış ve tamamı remisyona girmiştir. Kronik benign nötropeni tanılı hastaların ise %37,7'si spontan remisyona girmiş, geri kalanın takibine devam edilmektedir. Takibe devam eden hastaların tanı anından çalışmamıza kadar geçen süre ortancası 48 hafta olup hepsi 6 yaşın altındadır.

Genetik mutasyon saptanan 14 hastanın 7'sinde (%50) HAX-1, 3'ünde (%21,42) ELANE/ELA2, 2'sinde (14,28) JAG1N, 1'inde (7,14) STAT 1, 1'inde (7,14) G6PC3 mutasyonu saptanmıştır. Konjenital nötropeni tanısı alan hastalarda en sık saptanan mutasyon HAX-1 geni olmuştur. Otozomal resesif geçiş göstermesi sebebiyle akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde beklenen bir sonuçtur.

Anahtar kelimeler: Konjenital nötropeni, Kronik benign nötropeni, HAX-1, ELANE/ELA2

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Neutropenia is defined as abnormally low absolute number of neutrophils in the blood for a specific age. The clinical spectrum in nuetropenic patients varies widely. It can be detected incidentaly by a complete blood count test and may be completely benign. Whereas in some cases neutropenia may be associated with frequent and severe infections, accompanying immunodeficiencies, various malignant diseases or aplastic anemia. In patients recieving chemotherapy or radiotherapy, neutropenia in combination with fever is a medical emergency.

After confirming the accuracy of neutropenia, the patient's phenotype, history of infection, family history, presence of other cytopenias, presence of organomegaly, presence of atypical cells in peripheral blood smear should be evaluated and further evaluation or decision should be made according to the patient's clinical findings.

Method: In this study, patients with neutropenia admitted to our pediatric hematolgy and oncology clinic between November 2013 and November 2018 were eveluated retrospectively. Patients with neutropenia due to malignant disease, aplastic anemia, chemoterapy or radioterapy and patients who were discontinued without diagnosis were excluded from this study.

Results: Of the 172 patients included in this study, 63 (36,6%) were diagnosed as post-infectious neutropenia, 61 (35,4%) with chronic benign neutropenia, 24 (13,9%) with congenital neutropenia, 11 (8,6%) with nutritional neutropenia, 10 with immunodeficiency related neutropenia and 3 (1,7%) were diagnosed with drug-induced neutropenia.

83,3 % of patients with congenital neutropenia, 70% of patients with immunodeficiency related neutropenia, 45,4% of patients with nutritional neutropenia, 33,3% patients of drug- induced neutropenia presented with severe or very severe neutropenia.

Although 62,3% of patients with chronic benign neutropenia and 50,8% of patients with post-infectious neutropenia were admitted for severe or very severe neutropenia, none of the patients with post-infectious disease required hospitalization

and all were in remission. 37.7% of the patients with chronic benign neutropenia were in spontaneous remission and the rest is being followed. The median time from diagnosis up to the start of this study was 48 weeks and all patients were under 6 years of age.

Of the 14 patients with genetic mutations, 7 had (%50) HAX-1, 3 had (%21,42) ELANE/ELA2, 2 had (14,28) JAG1N, 1 had (7,14) STAT 1, 1 had (7,14) G6PC3 mutation. HAX-1 (%50) gene was the most common mutation in patients diagnosed with congenital neutropenia. This is an expected outcome in our country, where consanguineous marriages are common and it has an autosomal recessive transmission patern.

Keywords: Congenital neutropenia, Chronic benign neutropenia, HAX-1, ELANE / ELA2, post-infectious neutropenia

KISALTMALAR VE SİMGELER

AKN	:	Ağır konjenital nötropeni
AML	:	Akut miyeloid lösemi
BTK	:	Bruton Tirozin Kinaz
CMV	:	Sitomegalovirüs
CXCR4	:	C-X-C kemokin reseptörü 4
EBV	:	Epstein Barr virüs
ELA2/ELANE	:	Nötrofil elastaz
G-CSF	:	Granülosit koloni stimülan faktör
G-CSF	:	Granülosit koloni stimülan faktör
GFI-1	:	Bağımsız büyüme faktörü 1
G6PC3	:	Glukoz 6 fosfataz katalitik alt birim 3
HAX-1	:	HS-1 ilişkili protein X-1
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
HSP	:	Henoch-Scöenlein purpurası
HPV	:	İnsan papilloma virüs
IVIG	:	İntravenöz immünglobulin
ITP	:	İmmün trombositopenik purpura
JAG1N	:	Jagged 1 proteinini kodlayan gen
MDS	:	Miyelodisplastik sendrom
MNS	:	Mutlak nötrofil sayısı
PPD	:	Purified protein derivative
SLE	:	Sistemik lupus eritromatosus
WHIM	:	Siğiller, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar ve miyelokatheksis
TAZ	:	Tafazzin proteinin kodlayan gen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nötropeniye yaklaşım (5) 15

Şekil 2. Hastaların tanılarının dağılımı (n=172).....22

Şekil 3. Hastaların yaş ortancalarının tanıya göre dağılımı 23

Şekil 4. Genetik analiz yapılma durumu ve tanı İlişkisi (%) 23

Şekil 5. GSF kullanımı ve tanı ilişkisi 25

Şekil 6. G-CSF kullanımı ve hastanede yatış durumu (%) 25

Şekil 7. Önceki kan sayımlarında normal nötrofil değeri varlığı ve tanı ilişkisi.....27

Şekil 8. Kemik iliği aspirasyonu yapılma durumu ve tanı ilişkisi (%) 27

Şekil 9. Kemik iliği aspirasyon sonucu ve tanı ilişkisi (%) 28

Şekil 10. Aile öyküsü ve tanı ilişkisi (%).....29

Şekil 11. Hastanede yatışın olması ve tanı İlişkisi (%).....29

Şekil 12. Antibiyotik profilaksisi alma durumu ve tanı ilişkisi (%) 30

Şekil 13. Yaş ve remisyon ilişkisi.....31

Şekil 14. Kemik iliği transplantasyonu yapılma durumu ve tanı ilişkisi (%) 32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yaşa göre normal toplam beyaz küre ve nötrofil değerleri 3

Tablo 2. Ağır konjenital nötropeni etkeni olan genlerin kalıtım özellikleri ve sıklığı 7

Tablo 3. Nötropeniye sebep olabilen ilaçlar.....10

Tablo 4. Hastalara ait genel özellikler 21

Tablo 5. Tanılara göre nötropeni şiddeti.....22

Tablo 6. Genetik mutasyonu olan hastaların analiz sonuçları.....24

Tablo 7. Saptanabilen viral enfeksiyon etkenleri 24

Tablo 8. G-CSF kullanan hastaların dozlarının dağılımı 25

Tablo 9. G-CSF kullanımı ile bakteriyel ve viral enfeksiyon geçirme sayılarının karşılaştırılması.....26

Tablo 10. Kemik iliği aspirasyon sonuçları 28

Tablo 11. Hastalık tanıları ile bakteriyel ve viral enfeksiyon geçirme sayılarının karşılaştırılması.....30

Tablo 12. Hastalık tanıları ile remisyon süresinin karşılaştırılması 31

Tablo 13. Tanı ve remisyon durumu.....32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nötrofiller konak savunmasında ve akut enflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nötrofil sayısı azaldığında enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir. Nötropeni mutlak nötrofil sayısının 1500/mm^3 (2-12 ay arasında 1000/mm^3) altına inmesi olarak tanımlanmaktadır ve etiyopatogenezinde birçok farklı mekanizma rol oynamaktadır. Nötropeni, nötrofil sayısına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflanırken, mekanizmasına göre kazanılmış veya doğuştan olarak sınıflanabilmektedir. Ağır konjenital nötropeni ve immün yetmezlikle ilişkili nötropenili hastalarda genellikle profilaktik antibiyotik kullanımı gereklidir. Klinik yelpazesi oldukça geniştir. Altta yatan nedene bağlı olarak ölümcül olabilecek enfeksiyonlar görüldüğü gibi asemptomatik sadece tesadüfen laboratuvar tanısı alan vakalar da görülebilmektedir.

Nötropenik hastaların enfeksiyon duyarlılığı için tek referans değer nötrofil sayısı değildir. Kronik benign nötropenili bir çocukta enfeksiyon sıklığı ve şiddeti ağır konjenital nötropenili veya immün yetmezlik ilişkili nötropenili bir çocukla aynı değildir. Nötropenik hastaların hangi grubunda etiyolojik enfeksiyöz ajanların araştırılması, olası nutrisyonel sebeplerin incelenmesi, genetik inceleme, eşlik eden immün yetmezlik veya otoimmün hastalıkların araştırılması, kemik iliği değerlendirilmesi gerektiği, genetik tanı şüphesine rağmen mutasyonları negatif seçili hastalarda tüm ekzon dizi analizi yapılması gibi tanısal işlemlerin gerekliliği, hangi sıralama ile yapılması gerektiği henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bu sorunları aydınlatmada yardımcı olmak amacıyla kliniğimizde izlenen nötropenik hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda son 5 yıl içerisinde hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğine başvurmuş olan nötropenik hastaların etiyoloji, enfeksiyon ağırlığı ve sıklığı, klinik izlem ve prognoz açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) yaşa göre normal değerlerin altında olması nötropeni olarak tanımlanır. Yaşa göre normal nötrofil değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Fonksiyonel olan çomak ve nötrofillerin yaklaşık %51'i kemik iliğinde, %3-5'i kan dolaşımında olduğundan kan sayımı ile ancak %3-5 kadarı değerlendirilmekte olup önemli olan enfeksiyon bölgesindeki nötrofil sayısıdır. Bu yüzden mutlak nötrofil sayısı enfeksiyon duyarlılığını göstermede tek başına yetersizdir. Nötropeni kronik veya geçici olabilir.

Üç aydan uzun süren nötropeni kronik nötropeni olarak tanımlanır. Yapımda azalma ya da yıkımda artma kronik nötropeninin sebebi olabilir. Nötropeniler kalıtımsal veya kazanılmış olarak da sınıflanabilir. Psödonötropeni, toplam nötrofil sayısı normal olmasına rağmen marjinasyon ile enflamasyon bölgelerinde toplanmaları sebebiyle kanda dolaşan sayısının azalmış olarak ölçülmesidir, kemik iliği fonksiyonları normaldir. Marjinasyon yapan nötrofil sayısı epinefrin enjeksiyonu ile azaltılabilmektedir. Nötrofil fonksiyonları normaldir ve genellikle kan sayımı ile tesadüfen fark edilmektedir. Nötropeni şiddetine göre 3 gruba ayrılır:

- Hafif nötropeni: MNS=1000- 1500 / mm^3
- Orta şiddette nötropeni: MNS=500 – 1000 / mm^3
- Ağır nötropeni: MNS <500/ mm

Ağır nötropenisi olan hastalarda kendi bakteriyel floraları ile (ağız, orofarenks, gastrointestinal sistem florası) endojen enfeksiyon riski artmıştır. Bu sebeple gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar ve *Stafilococcus Aureus* enfeksiyonları sık görülmektedir. Enfeksiyon gelişme riski MNS sayısı ile ters oranlıdır.

Hafif nötropenide stomatit, gingivit ve selülit görülürken, MNS<500/mm^3 olduğunda perirektal abse, kolit, sepsis, pnomoni sık görülür. Nötropeni eğer kemoterapiye bağlı ya da immün yetmezlik komponenti değil ise parazitik, fungal ve viral enfeksiyonlara yatkınlık beklenmez.

Tablo 1. Yaşa göre normal toplam beyaz küre ve nötrofil değerleri

Yaş	Toplam beyaz küre	MNS**	% nötrofil (Yaklaşık)
Fetus>30 hafta	7710 (2720- 12,700)		23
Doğum	18,100 (9000- 30,000)	11,000 (6000-26,000)	61
24 saat	18,900 (9000- 34,000)	11,500 (5000- 21,000)	61
1 hafta	12,200 (5000-21,000)	5500 (1500- 10,000)	45
1 ay	10,800 (5000- 19,500)	3800 (1000- 9000)	35
1 yaş	11,400 (6000- 17,500)	3500 (1500- 8500)	31
10 yaş	8100 (4500-13,500)	(1800- 8000)	54

*birimler hücre/mm^3 olarak belirtilmiştir. ** MNS: Mutlak nötrofil sayısı

2.1. Kalıtsal Nötropeniler

2.1.1. Benign etnik nötropeni

Bazı popülasyonlarda (Yemen, Batı Hindistan, Afrika, Etiyopya yahudileri) MNS: 1000 / mm^3 normal kabul edilmektedir, enfeksiyon riskinde artış yoktur.

2.1.2. X'e bağlı agamaglobulinemi ilişkili nötropeni

X'e bağlı resesif kalıtılan primer humoral immün yetmezliktir, Brutons tirozin kinaz (BTK) geninde mutasyon sonucu gelişir. BTK B hücrelerinin tüm gelişim aşamaları ve miyeloid seri maturasyonu için gereklidir. Ciddi hipogamaglobulinemi ve enfeksiyonlara artmış yatkınlık vardır. Hastaların çoğu 5 yaşından önce tanı alır. %15-25'inde ciddi nötropeni eşik eder (ciddi enfeksiyonlar sırasında, hızlı nötrofil üretimi gerektiğinde). Bu grup hastalar daha çok *Pnomosistitis jiroverci* ve fungal enfeksiyona yatkınlık taşır. Laboratuvarda IgG, IgA, IgM seviyelerinde ve B hücrelerde ciddi düşüklük saptanır ancak T hücre sayı ve fonksiyonları normaldir. IVIG (intravenöz immün globülin) tedavisi ve enfeksiyon durumunda yoğun antibiyoterapi uygulanır. Düşük doz G-CSF (granülosit koloni stimülan faktör) tedavisinin faydalı olduğunu gösteren bazı yayınlar olmakla birlikte henüz kanıta dayalı veriler yoktur.

2.1.3. Otozomal resesif agamaglobulinemi ilişkili nötropeni

Klinik olarak X'e bağlı agamaglobulinemi ile aynıdır. Gama ağır zincir, hafif zincir ve immunglobulin alfa genini kodlayan genlerde mutasyon hastaların %85-90'ında vardır.

2.1.4. Kıkırdak – saç hipoplazisi ile ilişki immuün yetmezlikte nötropeni

Nadir, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Mitokondrial ribonükleaz genindeki mutasyon sorumludur. Kısa ekstremiteli cücelik, ince saçlar, orta – ağır nötropeni ve bozulmuş hücresel immünite ile karakterizedir. Çocuklarda özellikle sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlık, erişkinlerde iste lösemi / lenfoma insidansında artış görülür. Hematolojik olarak lenfopeni, makrositer anemi, immün trombositopenik purpura (ITP), nötropeni ve otoimmün hemolitik anemi görülür. Tedavide allojenik kök hücre nakli kullanılır, düşük doz G-CSF rutin olarak önerilmemekle birlikte bir vaka serisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (1, 2).

2.1.5. Yaygın değişken immün yetmezlik ilişkili nötropeni

B ve T lenfositlerin etkilendiği heterojen bir grup hastalıktır. Klinik Bulgular:

- Ig G-M-A düzeylerinin yaşa göre normal değerlerin altındadır.
- Diğer immun yetmezliklerin yokluğunda, aşıya karşı yeterli yanıt olmaz.
- Genellikle tanı yaşı 20-30 yaşlar arası olmasına rağmen nadiren çocukluk çağında da tanı alabilmektedir.
- Sinopulmoner ve gastrointestinal hastalıklara yatkınlık mevcuttur, akciğer, cilt, bağırsak ve diğer organlarda granülom oluşabilir.
- Çeşitli otoimmün hastalıklara yatkınlık vardır (ITP, Sistemik lupus eritramatosus, Romatoid artrit, Haşimato tiroidit).
- Otoimmün bir zeminde oluştuğu düşünülmektedir.
- G-CSF, IVIG (intravenöz immün globülin) ve gerektiğinde antibiyotiklerle tedavi edilir.

2.1.6. Metabolik hastalık ilişkli nötropeni

Yenidoğan döneminde kusma, letarji, büyüme gelişme geriliği, ketoz ve dehidratasyon başvuru sebebidir. Bu hastalarda kemik iliğinde miyelopoez azalmış ve kemik iliğinde hipoplazi vardır.

2.1.7. Glikojen depo hastalığı tip 1 b

Otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır, hepatosplenomegali, hipoglisemi, büyüme–gelişme geriliği, nöbet kliniği görülür. Glukoz 6 fosfat translokaz enziminin eksikliği sebebiyle glukoz hemostazında problem vardır. Nötropeni veya nötrofil fonkisyon bozukluğu sebebiyle sıklıkla perirektal, cilt, kulak ve üriner sistemde bakteriyel enfeksiyonlar görülür, hayatı tehtid eden enfeksiyonlar nadirdir. Nötropeni sebebi apopitozun artması ve kandan dokuya geçişin artmasıdır. G-CSF tedavisi nötrofil sayısını artırıp, kemotaksisteki defekti düzenleyerek enfeksiyonlara karşı korur.

2.1.8. Barth sendromu

Kardiyomiyopati, ekstremitelerde proksimal miyopati, hafif nötropeni, büyüme geriliği ile karakterize X e bağlı resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. TAZ (Tafazzin) geninde görülen mutasyonlar lipid metabolizmasındaki defektten sorumludur. Nötropeni hafif, ağır, siklik olabilir ya da hiç görülmeyebilir ancak enfeksiyon geliştiğinde asıl mortalite sebebi kardiyomiyopatidir. Tedavide G-CSF ve profilaktik antibiyotikler kullanılır.

2.1.9. Selektif IgA eksikliğine bağlı nötropeni

En sık görülen immun yetmezlik türüdür. Enfeksiyonlar gastrointestinal ve respiratuvar ağırlıklıdır. Tedavide G-CSF kullanımının faydasını gösteren yeterli yayın yoktur (1).

2.1.10. Dubowitz sendromu ile ilişkili nötropeni

Dismorfik yüz, egzema, tekrarlayan nötropeni atakları mikrosefali ve büyüme gelişme geriliği ile karakterize otozomal resesif bir sendromdur.

2.1.11. Hiper IgM ilişkili nötropeni

İmmünglobulin sınıf değişiminde anormallik sonucu IgM normal ya da yüksek, diğer immünglobulin alt gruplarının düşük düzeyde olduğu heterojen bir grup hastalıktır. Kalıtımsal veya kazanılmış (konjental rubella, t-hücreli maligniteler,

fenitoin kullanımı) olabilir. En sık mutasyon CD40 L kodlayan TNFS5F genindedir, X'e bağlı resesif olarak kalıtılır. Anormal hücresel immünite ve fırsatçı enfeksiyonların gelişimine sebep olur. Nötropeni sık görülür, siklik nötropeni %5, kronik nötropeni sıklığı %50 olarak saptanmış olup nötropeni mekanizması henüz bilinmiyor. Tedavide nötropeni için G-CSF, enfeksiyonlardan korunmak için IVIG ve CD40 L mutasyonu olanlar için kemik iliği transplantasyonu yapılabilir.

2.1.12. Kemik iliği hastalıkları ilişkili nötropeni

- Aplastik anemi (konjenital: Fanconi Aplastik Anemisi, Diskeratosis Konjenita, kazanılmış: idiopatik veya sekonder)
- Osteopetrozis
- İnfiltratif hastalıklar: Depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick)
- Neoplastik hastalıklar (lösemiler, nöroblastom)

2.1.13. Ağır konjenital nötropeni ve Kostmann sendromu

Kostmann sendromu 1950 yılında İsveçli bilim adamı Kostmann tarafından infantil genetik agranülositoz olarak tanımlanmıştır. 1975 yılında 10 vaka daha tanımlamış ve 2000 li yıllara doğru AKN (ağır konjential nötropeni) / Kostman sendormu olarak anılan hastalık grubu ortaya çıkmıştır. Daha sonra 2000 yılında ELA 2 mutasyon siklik nötropenilerde ve ağır konjenital nötropenilerde saptanmıştır. 2003 yılında GFI1, 2006' Wiskott- Aldrich proteinini kodlayan gende mutasyon saptanmış, 2007 yılında ise otozomal resesif geçiş gösteren Kostmann vakalarında HAX-1 geni saptanmış, 2008 yılında G6PC3 geni tanımlanmıştır (3).

Mutasyon saptanan genler

Tablo 2'de gösterilmektedir. Bu mutasyonların bazılarının özellikleri:

- HAX-1 mutasyonu: Ağır büyüme gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, konvülziyonlar.
- ELANE/ELA2 mutasyonu:

- Glukoz 6 fosfataz katalitik subunit (G6PC3) sendromu: Kardiak, ürolojik ve nörolojik, cilt ve vasküler malformasyonlar.

- GFI1 mutasyonu: GFI1, ELANE geninin bir reseptörü olduğundan ELANE mutasyonu gibi kliniği olur ama daha hafiftir.

- JAGN1 mutasyonu: Otozomal resesif kalıtılır.

- MonoMac (GATA 2 mutasyonu): Otozomal dominant kalıtılır ve kalıcı ve ciddi monositoz eşlik eder.

- WHIM (Siğiller, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, miyelokateksiz) sendromu (CXCR4 mutasyonu): Otozomal dominant kalıtılır, siğil, hipogamaglobulinemi, HPV (human papilloma virüs) enfesiyonu, myelokateksis ile karakterizedir. Hafif splenomegali eşlik edebilir.

Klinik ve laboratuvar bulguları

Yaşamın ilk bir yılında omfalit, üst solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, pnomoni ve kültürde pseudomanas, stafilokok, streptokok ve mantar üremelerinin olduğu cilt ve karaciğer abseleri görülür. Mutlak nötrofil sayısının 200 hücre/mm^3 altında, kompanse etmek için eosinofili ve monositozun eşlik ederek toplam lökosit sayısının normal sınırda tutulduğu bir kan sayımı saptanır. Bulgulara hafif anemi ve trombositoz eşlik edebilmektedir. Kemik iliği incelemesine promiyelosit ve miyelosit evresinde maturasyon duraksaması, olgun nötrofil sayısında azalma, monosit, plazma hücreleri, eosinofil ve makrofajlarda atış görülür.

Tablo 2. Ağır konjenital nötropeni etkeni olan genlerin kalıtım özellikleri ve sıklığı

Gen	Sıklık	Lokus	Kalıtım	Gen ürünü
ELANE	%60	19p13.3	O.D.	Nötrofil elastaz
HAX1	nadir	1q21.3	O.R.	HAX1
G6PC3	nadir	17q21.31	O.R.	G6PC3
GFI1	nadir	1p22	O.D	GFI1
WASP	nadir	Xp11.4-p11.21	X.R.	WASP
JAGN1	nadir	3p21.3	O.D.	JAGN1
GATA2 (MonoMac sendromu)	nadir	3q21.3	O.D.	GATA2
CXCR4(WHIM sendromu)	nadir	2q22.1	O.D.	CXCR4

Tedavi:

G-CSF: Tedavinin amacı mutlak nötrofil sayısını 1000- 1500 hücre/mm^3 arasında tutmak ve hastayı enfeksiyonlardan koruyabilmektir. 5mcg/kg /gün dozudan başlanır, ilk 7-10 gün içinde yanıt alınır. Hedef sayılara ulaşmak için 1-2 hafta aralıklarla doz artırma veya azaltılma yapılabilir. Hastaların %95'i G-CSF tedavisine yanıt verir. Bu tedavinin olası yan etkileri; kemik ağrısı, hepatomegali, splenomegali, trombositopeni, osteoproz / osteopeni, HSP (Henoch-Schönlein purpurası) benzeri immün kompleks aracılı vaskülit ve glomerülonefrit olarak sayılabilir. Tedavi öncesi kemik iliğinden bazal sitogenetik örneklemesi gönderilmelidir. İlk örneklemede negatif gelmesine rağmen zamanla klonal anomaliler saptanır (%50'si monosomi7).

Ağır konjenital nötropeni tanılı hastaların yaklaşık %12 inde AML (akut miyeloid lösemi) veya MDS (miyelodisplastik sendrom) geliştiği bilindiğinden perdiodik olarak kemik iliği örneklemesi yapılarak, morfolojik ve sitogenetik olarak incelenmelidir. G-CSF ihtiyacı 8 mcg/kg/gün ve üzerinde olan hastaların MDS veya AML geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur (10 yıllık tedavide %11 yerine %44 risk) (2).

AKN hastalarında G-CSF reseptörleri normaldir. Ancak bazı hastalarda reseptörün sitoplazmik kısmında somatik mutasyon gelişir, bu mutasyonlar ve artmış G-CSF ihtiyacı, lösemi ve MDS (miyelodisplastik sendrom) gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. AML gelişmiş AKN hastalarının %80'inde G-CSF reseptör mutasyonu saptanmıştır (4).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Nakil endikasyonları:

- MDS veya lösemi gelişimi,
- G-CSF'e yanıtsızlık,
- G-CSF dozu 8 mcg /kg/gün üzerine çıkılmak zorunda kalınmış olup MDS AML (akut miyeloid lösemi) ve enfeksiyon riski artmış olmasıdır.

HLA (insan lökosit antijeni) uyumlu kardeşi olan tüm hastalarda yapılabilirken, yabancı ve HLA uyumlu olanlar yüksek riskli hastalarda

düşünülmelidir.

AKN hastalarında ölümler enfeksiyonlardan ya da AML/MDS gelişiminden olur.

2.1.14. Siklik nötropeni:

Tekrarlayan nötropeni sebebiyle gelişen ateş, enfeksiyon, oral ülserler, lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. Ağır konjenital nötropeniden sorumlu mutasyonlardan biri olan nötrofil elastaz genindeki mutasyon siklik nötropeniden de sorumludur. Artmış apopitoz sonucunda nötrofil sayısı azalır. Nötropeni atakları ortalama 21 günde (14-42gün) bir tekrar eder. Nötropeni geliştiği zaman monosit artşı olur. Nötropeni düzelirken de monosit sayısı azalır. Ataklar 3-6 gün sürer ve aralarda hastalar asemptomatiktir. Genellikle yaşamın ilk yılında bulgu verir. Hastalığın şiddeti asemptomatikten, gram negatif sepsise kadar değişir. Ağır olan tablolar genellikle peritonit ve pnömonidir. Uygun tedavi edilmediği taktirde mortalite %10'dur. Tanı için siklik patern gösterilmelidir, bu amaçla en az 6 hafta boyunca haftada 3-4 gün kan sayımı yapılmalıdır. Düşük doz G-CSF' den fayda görmektedir (2).

Tedavi ile ataklar arasındaki süre uzar, nötropeni süresi kısalır (5, 6). Enfeksiyon sırasında uygun anitbiyoterapi ile tedavi edilirler. Konjenital nötropenide olduğu gibi zamanla MDS/AML riskinde artış siklik nötropenide gösterilmemiştir (6).

2.2. Kazanılmış Nötropeniler

2.2.1. İlaç ilişkili nötropeniler

İlaç kullanımına sekonder çeşitli mekanizmalarla nötropeni gelişmesidir. Maruziyetten günler sonra veya aylar sonra gelişebilir.

- Nadiren idiosenkrotik reaksiyon sonucu kemik iliğinde miyeloid serinin etkilenmesi (metisilin, novobiosin, sulfonamidler, antidiyabetikler (tolbutamid, klorpopamid), antirioid ilaçlar (PTU, metimazol), antihipertansifler (alfamet, klorotiazid) ve bazı antihistaminikler.

- Doz bağımlı miyeloid supresyon yapan sitotoksik ilaçlar (6-merkaptopurin, metotreksat, nirojen mustard).

- Toksik ilaçların etkileri kişinin o ilacı metabolize edebilme kapasitesine göre değişiklik göstermektedir (fenotiyazin, tiourasil)

- İlaç – hapten ilişkili hastalıkta ilaç-lökosit kompleksine karşı antikor üretimi vardır. Ateş, döküntü, pnomoni, lenfadenomegali ve hepatit oluşabilir. Fenobarbital, sulfapridin, klorpropamid örnek verilebilir.

- Tedavide sebep olan ilaç acilen kesilmelidir. Ciddi enfeksiyon gelişimi veya uzun süreli nötropeni varsa G-CSF başlanabilir.

- Tablo 3'de nötropeniye sebep olan bazı ilaçlar gösterilmiştir (2).

Tablo 3. Nötropeniye sebep olabilen ilaçlar

Gastrointestinal ilaçlar	Sulfosalazin, h2 reseptör blokörleri
Kardiyovasküler ilaçlar	Antiaritmik ilaçlar(prokoinamid, flekainid, tokainid) tiklodipin, digoksin, propranolol, ACE inhibitörleri, dipiridamol
Dermatolojik ilaçlar	Dapson, isotiretionin
Diüretikler	Furosemid, tiazid, spirinolakton, asetolozamid
Anti-tiroid ilaçlar	Metimazol, karbimazol, propiltiourasil
Anti-inflamatuar ilaçlar	NSAİ, altın tuzları, penisilamin, fenasetin, dipiron, sulfosalazin
Anti-konvulzan ilaçlar	Fenitoin, valproat, karbamazepin, etosuksimid
Antibiyotikler	Sulfonamidler, tirmetoprim-sulfometeksazol, makrolidler, vankomisin, kloramfenikol, sefalosporinler, semisentetik penisilinler
Antifungal ilaçlar	Amfoterasin B, flusitozin
Antimalaryal ilaçlar	Kinin, klorokin, amodiakin
Psikotrop ilaçlar	Eroin-kokain, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, fenotiyazin, klozepin, meprobamat
Demir şelatörleri	Deferipron

2.2.2. Yenidoğanın alloimmün–otoimmün nötropenisi

Alloimmün nötropeni babadan kalıtılan epitoplara (HNA 1a, HNA1b, HNA1c) karşı gelişen alloantikorlar ile karakterizedir. Otoimmün nötropeniden ise otoimmün bir hastalığı olan anneden (örneğin SLE) plesenta aracılığı ile geçen otoantikorlar sorumludur.

Kemik iliği hiperselülerdir. Nötropeni orta veya ağır olabilir. Genellikle 2 aya kadar düzelir ancak bazen 6 aya kadar uzayabilir. Yenidoğan döneminde sepsis, pnömoni, omfalit görülebilir. Tedavide antibiyotikler ve enfeksiyon şiddetli ise G-CSF

kullanılabilir.

2.2.3. Otoimmün nötropeniler

Primer veya sekonder olabilir. Lökositlere karşı gelişmiş otoantikorlar nötropeniden sorumludur. Mekanizması otoimmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi ile benzerdir. Anti nötrofil antikorlar nötrofil sayı ve fonksiyonunu etkileyerek enfeksiyon riskinde artışa sebep olur. Ayrıca miyeloid kök hücrelere karşı antikor varsa daha ciddi nötropeniye sebep olabilmektedir.

2.2.3.1. Primer otoimmün nötropeniler

Lökositlere karşı gelişmiş otoantikorlar nötropeniden sorumludur. Tanı yaşı 3-30 ay arasında değişmekle birlikte median değer 8 aydır. Nötropeni hafif – orta veya ağır olabilir. Fizik muayenede nadiren hafif splenomegali saptanabilir. Hastaların %90'ında cilt – üst solunum yolları veya otitis media gibi standart tedavilere yanıt veren, şiddetli olmayan enfeksiyonlar görülebilir. Tanı anında nötrofil sayısı 0-1000 hücre/mm^3 arasında saptanır. Monositoz sıklıkla eşlik eder. Kemik iliği normal veya hafif miyeloid hiperplazisi ile birlikte matürasyonda son basamak olan segmente nötrofillerde antikorlar sebebiyle yıkım olduğundan belirgin azalma vardır. Epinefrin veya hidrokortizon enjenksiyonu sonrası nötrofil sayısında artış gözlenir. Enfeksiyonlar sırasında da normal değerlere kadar yükselebilen nötrofil sayıları görülebilir.

Anti nötrofil antikorlar her zaman saptanamayabilir, immünoassay yöntemi lökoaglutinasyona göre daha güvenilirdir. Anti HNA 1 ve anti HNA2 antikorları hastaların sadece bir kısmında saptanır. Birkaç ay ya da yıl içerisinde remisyon olur, ortalama olarak 30 ayda iyileşme görülmekte olup 4 yaşına kadar hastaların %95'i normale döner.

Enfeksiyon şiddeti nötrofil sayısıyla korele olmayıp genellikle standart antibiyotiklere yanıt veren hafif enfeksiyon geçirirler. Ancak ağır nötropenisi olan bazı hastalar ciddi ve tekrar eden enfeksiyonlar geçirebilmektedir. Bu durumda hastalara uygun antibiyoterapi verilmeli ve sonrasında profilaktik antibiyoterapi başlanmalıdır (trimetoprim / sulfometaksazol gibi). Oral ülserler ve jinjiviti önlemek amacıyla ağız hijyenine dikkat edilmesi gerekmektedir. Ciddi enfeksiyon olması durumunda MNS

sayısı 1000 hücre/mm^3 üzerine tutulması amacıyla G-CSF (1-2 mcg/kg/gün) verilebilir, gerekirse doz daha da azaltılıp gün aşırı hale geçilebilir.

2.2.3.2. Sekonder otoimmün nötropeniler

Çocukluk çağından ziyade erişkin ve adolesanlarda sıklıkla görülmekterdir, altta yatan immün sistem hastalığı ile ilişkilidir. Kronik immün nötropenisi olan hastalarda altta yatan immünite hastalıkları araştırılmalıdır. Sebep olan bazı hastalıklar:

- Romatoid artrit,
- Evans sendromu,
- Otoimmün hemolitik anemi,
- Otoimmün trombositopeni,
- Haşimato tiroidit,
- İnsülin bağımlı diyabetes mellitus,
- Yaygın değişken immün yetmezlik,
- Sistemik lupus eritromatosus,

Altta yatan hastalığın tedavisi gerekir, ağır enfeksiyon durumunda düşük doz G-CSF kullanılabilir.

2.2.4. Enfeksiyon ilişkili nötropeni:

Enfeksiyon etkenlerinin hemen hepsi nötropeniye sebep olabilir. Virüsler 24-48 saat içinde (viremi dönemi), 3-6 gün süren nötropeniye sebep olur. Nötropeni gelişimi, artmış nötrofil tüketimi ve dolaşımdaki nötrofillerin dokuya geçmesi nedeniyle olur. Tüm virüsler nötropeni yapabilir ancak en sık karşılaşılan etkenler, EBV (Epstein Barr virüs), CMV (Sitomegalovirüs), influenza A ve B, hepatit A ve B, kızamık, RSV (respiratuvar sinsitiyal virüs), suçiçeğidir. Bakterilerden tifo, paratifo, brusella, sıtma, tuleremi nötropeniye sebep olabilmektedir. Sepsis durumunda nötrofillerin destrüksiyonu artar, kemik iliği rezervleri de tükendiğinden nötropeni görülebilir. Bahsedilen enfeksiyonlara nötropeni eşlik ettiğinde 6 hafta boyunca haftada bir kan sayımı yapılır, bu süreçte altta yatabilecek diğer hastalıklar da araştırılır. Nötropeni düzelirse postenfeksiyöz nötropeni olarak kabul edilir ancak 6

hafta sonunda halen düzelmediyse kemik iliği incelemesi yapmak gerekir (7).

2.2.5. Hipersplenizm

Hipersplenizmde eritrosit ve trombositlerde olduğu gibi granülositlerde de splenik sekestrasyon görülür. Kemik iliğinde normal maturasyonlu miyeloid hiperplazi görülür. Herhangi bir splenomegali sebebi (talasemi, depo hastalığı, portal hipertansiyon, inflamasyon, neoplazi) hipersplenizme yol açabilir. Tedavide altta yatan hastalık düzeltilmelidir. Nadiren sebebi bilinmeyen şekilde nötropeni ve splenomegali olduğunda hastalar splenektomiden fayda görür.

2.2.6. Kronik benign nötropeni

Altı yaş altındaki çocuklarda, enfeksiyon öyküsü olmayan durumlarda nötropeninin en sık sebebidir. MNS 200-500 hücre/mm^3 arasında olup, ağır nötropeni durumunda bile şiddetli enfeksiyon gözlenmez. Hastaların bir kısmında anti-nötrofil antikorlar pozitiftir. 5-6 yaşlarında nötropeni tamamen düzelir. Nadiren G-CSF ihtiyacı olur.

2.2.7. Nutrisyonel nötropeni

B12 vitamini ve folat eksikliği anemiye sebep olabildiği gibi nötropeniye de sebep olabilir. Tanıda vitamin düzeylerinin yanı sıra homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri de bakılmalıdır. Bakır eksikliği ve seruloplazmin düşüklüğü de izole nötropeniye veya pansitopeniye yol açabilir.

2.3. Nötropenik Hastaya Yaklaşım

Hastada nötropeni saptadığında incelemeye başlamadan önce nötropenin doğruluğu araştırılmalıdır. Uygun koşullarda alınıp nitelikli bir otomasyon cihazıyla tekrar çalışılmalı ve periferik yayma yapılarak nötrofil sayısı doğrulanmalıdır. Periferik yayma incelenirken aynı zamanda çeşitli özgül tanılar açısından da dikkatli olunmalıdır, örneğin blast varlığında lösemi, çekirdekli eritrosit varlığında kan kaybı, şistositlerin varlığında hemolitik anemi, hipersegmente nötrofiller B12 vitamini ve folat eksikliği, piknotik nükleusu olan nötrofiller görüldüğünde miyelokatheksis düşünülmelidir.

Çocukluk çağında nötropeni kararı yaşa uygun standart sapmalar hesaplanarak hazırlanmış tablolara bakılarak desteklenmelidir. Viral enfeksiyona sekonder geçici nötropeniyi dışlamak için tekrarlayan kan sayımları yapılmaldır. Nötrofil sayısını sadece kanda ölçebildiğimiz için kemik iliği dalak ve damar duvarında yoğunlaşmış olması periferik kanda düşük olarak ölçülmesine sebep olabilir. Bu durumda nötropeniden emin olmak için yapılacak 2 tetkik vardır (5,8,9).

1)Damar Duvarı Nötrofil Rezervi:

Epinefrin Testi: 1/1000 adrenalin, 0,1 cc/ kg subkütan olarak verilir. 0-5-10-15. ve 30.dakikalarda MNS ölçülür, normalin 2 katı ve üzerine çıkması nötrofillerin damar duvarına yapıştığının göstergesidir.

2)Kemik İliği Nötrofil Rezervi:

a) Kortizon Uyarı Testi: (5 mg/kg, i. v): 6saat boyunca saate bir MNS ölçülür, nötrofil sayısında 2000 hücre/mm^3 artış beklenir.

b) Tifoid Uyarı Testi: (0,5 ml aşı, s. c.) (artık çok kullanılmamaktadır)

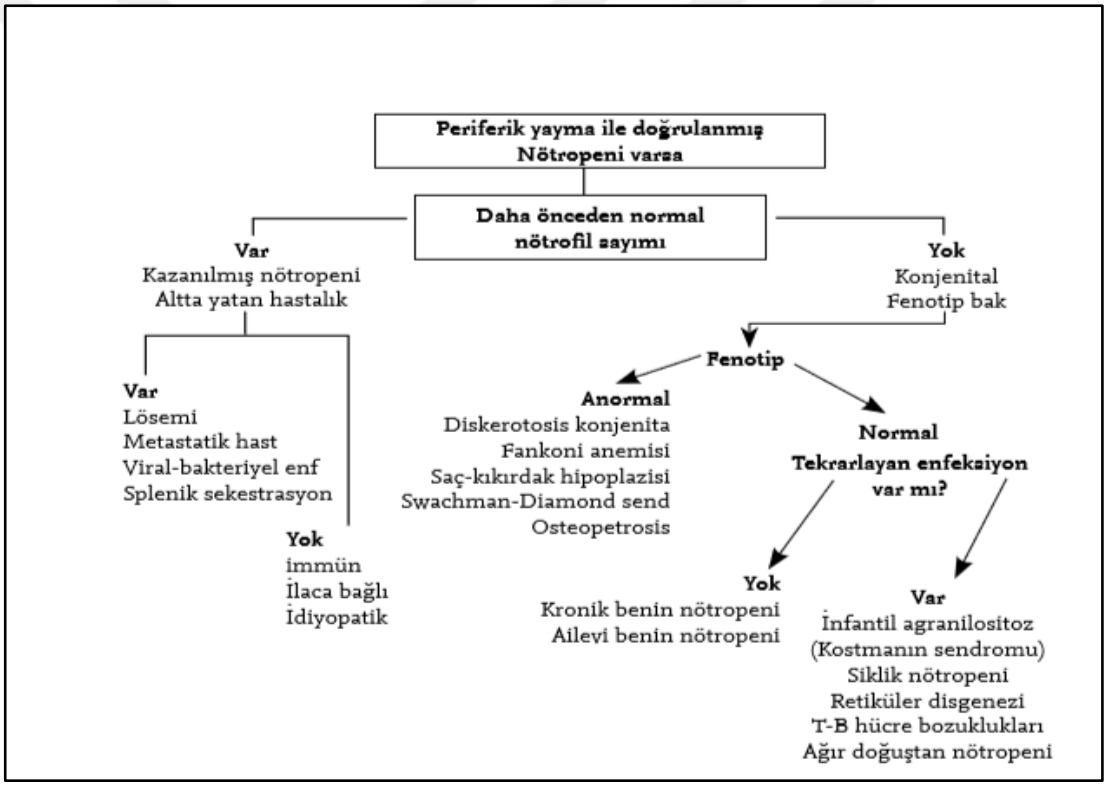
Uygulama sonrası nötrofil sayısı 3, 6,12 ve 24. Saatlerde ölçülür. MNS'nin en az 3-4 kat artması normaldir (2, 5). Periferik yayma ile de doğrulama yapıldıktan sonra hasta nötropenik kabul edildiğinde anamnez, fizik muayene, bulgular ve var ise eski kan sayımları ile Şekil 3 teki algoritma izlenerek tanıya gidilebilir.

Anamnez: Öykü alırken nötropeninin başlama zamanı, daha önce olup olmadığı, enfeksiyon varlığı ve sıklığı, kullandığı ilaçlar, ailede ani bebek ölümü, akrabalık, immun yetmezlik gibi özellikler mutlaka sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene: Enfeksiyon odağı ve organomegali açısından dikkatli inceleme, fenotipik anomaliler ve büyüme gelişme değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle de muköz membranlar, jinjiva, perianal bölge, timpan membranlar, dişler, cilt, tırnak yatakları dikkatli şekilde incelenmeli ve ebeveynlere bu bölgelerin kontrolü öğretilmelidir. Cilt inspeksiyonunda peteşi-purpura varlığında trombositopeni veya romatolojik hastalıklardan şüphe edilerek ek romatolojik bulgu varlığı araştırılmalıdır.

Laboratuvar:

Nötropenin başlangıç zamanı ve şiddeti laboratuvar çalışmalarının kapsamını belirleyen en önemli faktörüdür. Örneğin viral enfeksiyon sırasında veya sonrasında yapılan kan sayımında nötropenik bulunmuşsa 2-4 hafta içerisinde kontrol kan sayımı yapılmalıdır. Çoğunlukla kontrolde nötropeni düzelir ve daha ileri tetkiklere gerek kalmaz. Ancak nötropeniye sekonder ağır enfeksiyon geçiren, hastane yatışı gereken hastalıklarda ileri tetkikler gerekir. Ağır enfeksiyon geçiren hastalarda daha önce kan sayımı da yoksa, nötropeni mi enfeksiyona sebep oldu, enfeksiyon mu nötropeniye sebep oldu başlangıçta anlaşılamayabilir. Nötropeniye klinik yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir (5).



Şekil 1. Nötropeniye yaklaşım (5)

Ağır konjenital nötropeni ve siklik nötropeni ayrımını yapabilmek için 6 hafta boyunca haftada 2-3 gün kan sayımı yapılması gerekir. Ayırıcı tanıda lösemi ve MDS' yi dışlamak, sitogenetik göndermek ve miyeloid maturasyonu incelemek için kemik iliği örneği alınmalıdır.

Büyüme gelişme geriliği, malabsorbsiyon, anemi ve vitamin eksiklikleri eşlik eden hastalarda Swachman–Diamond sendromu akılda tutularak incelenmelidir. Beslenme eksikliği düşünülen veya büyüme geriliği olan hastalarda B12 vitamini ve folat düzeyi, ateş, döküntü, artrit gibi romatolojik bulguları olanlarda ANA düzeyi bakılmalıdır. Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar, hastane yatışları, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü gibi durumlarda, immün yetmezlik tetkikleri de yapılmalıdır. Hastada öğrenme güçlüğü, epilepsi, büyüme gelişme geriliği varsa HAX-1 geni gönderilmelidir (10, 11).

Nötropeni saptandığında tetkik istemek için acele edilmemelidir. Tetkik istem ve zamanına klinik bulgularla karar verilir. Örneğin ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonları olan bir hastada ileri tektiler hızla istenirken, genel durumu iyi olan enfeksiyona sekonder olduğunu düşündüğümüz hastalarda acele etmemek gerekir. İlaç kullanım öyküsü iyi sorgulanmalı ve mümkünse tüm ilaçlar en az 2 ay süre ile kesilmelidir. Nötropeni düzeldikten sonra da hemen takipten çıkarılmamalı, uzun dönemde MDS – lösemi gelişim açısından takibe alınmalı ancak bu durum aileyle çok ayrıntılı şekilde paylaşılmamalıdır. Aksi taktirde her gün kan sayımı için hastaneye başvurmalarına ve endişelenmelerine sebep olabiliriz (2, 5).

Laboratuvar:

1. Kan sayımı, retikülosit, periferik yayma
2. Haftada 3 kez kan sayımı (6-8 hafta boyunca)
3. Kemik iliğinde granülositer seride olgunlaşma evreleri ve duraklamaya dikkat edilmeli, eritrositer ve trombositer seriler de iyice incelenmelidir.
4. Kemik iliği örneklemesinden MDS ve lösemi gelişme riski açısından karyotip ve FISH çalışılmalıdır (özellikle monozomi 7 ve 5q).
5. Elektron mikroskop çalışması
6. Anti nötrofil antikor tayini
   a) Granülosit immünofluoresans testi (GIFT)
   b) Granülosit indirekt immünofluoresans testi (GIIFT)
   c) Granülosit agglutinasyon testi (GAT)
   d) Enzim bağlı immunoassay (ELISA)
   e) Granülosit antijenlerinin monoklonal antikorlara spesifik immobilizasyonu (MAIGA)

7. İmmünolojik testler
8. İmmünglobulinler (IgA, IgG, IgM, IgE), hücresel immünite (lenfosit alt grupları T hücre proliferasyonu, T hücre alt grup incelemesi, NK sayı ve işlevleri deri testleri, purified protein derivative (PPD) testi), antinükleer antikorlar, C3, C4, CH50
9. Metabolik hastalık taraması: Plazma ve idrar aminoasit taraması, serum B12 vitamini, folik asit ve bakır düzeyleri
10. Pankreatik hastalık bulguları: Ekzokrin pankreas yetersizlik bulguları: dışkıda yağ, pankreatik enzim tayini, serum tripsinojen ve isoamilaz düzeyleri, bilgisayarlı tomografi ile pankreasın lipomatozis açısından değerlendirilmesi,
11. Kromozom kırık tayini (Fanconi anemisini belirler),
12. Kemik grafileri (kıkırdak-saç hipoplazisi, Shwacman–Diamond sendromu, Fanconi anemisi),
13. Serum muramidaz düzeyi (etkin olmayan miyelopoezi gösterir),
14. Akım sitometri incelemesi CD55 ve CD59 (PNH hastalığı).(5)

3. HASTALAR VE YÖNTEM

a. Çalışma Grubu

Kasım 2013- Kasım 2018 arasında hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğine yaşına göre normal değerlerin altında nötrofil sayısı olan hastalar çalışmaya alınarak retrospektif olarak değerlendirildi.

b. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 0-18 yaş arasında olan
- MNS<1500/mm^3 olarak saptanan
- Maligniteye, aplastik anemiye veya kemoterapiye sekonder olmayan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

c. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 18 yaş üzerinde olan
- Malignite, aplastik anemi, kemoterapi veya radyoterapi alan
- Kesin tanı alamadan takibi bırakan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

d. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışma grubuna alınan hastaların demografik bulgularının yanı sıra başvuru sırasındaki nötropeni derecesi (hafif, orta, ağır şiddette), daha önce normal nötrofil değerinin olup olmadığı, bakılmışsa viral seroloji ya da nazofarengial aspirat sonuçları, B12 vitamini düzeyi, ilaç kullanım öyküsü, organomegali eşlik edip etmediği, hastane yatışı varlığı, aile öyküsü, geçirilen viral ve bakteriyel enfeksiyon sayıları, bakılmışsa genetik ve kemik iliği incelemesinin sonuçları, remisyon durumu ve süresi, G-CSF profilaktik antibiyotik kullanımı ve kemik iliği transplantasyonu yapılıp yapılmadığı değerlendirilerek kaydedildi.

Nötropeni şiddeti:

- Hafif şiddette nötropeni: 1000-1500 hücre/mm^3
- Orta şiddette nötropeni: 500 – 1000 hücre/mm^3
- Ağır şiddette nötropeni: 200-500 hücre/mm^3
- Çok ağır şiddette nötropeni: <200 hücre/mm^3 olarak sınıflandı.

B12 vitamini düzeyi hastanemiz laboratuvarındaki referans aralığına uygun olarak <180 pg / ml: düşük, >180 pg / ml normal olarak değerlendirildi. Kullanılan G-CSF dozu ise 0-5 mcg/kg, 5-20 mcg/kg ve >20 mcg/kg olarak 3 gruba ayrıldı. Tanılar ise kronik benign nötropeni , postenfeksiyöz nötropeni , konjenital nötropeni ,ilaca bağlı nötropeni , immun yetmezlik ilişkili nötropeni ve nutrisyonel olarak 6 gruba ayrıldı . Anti nötrofil antikorların spesifitesinin düşük olması sebebiyle tanılar içerisine otoimmün nötropeni alınmadı.

Kronik benign nötropeni: Altı yaş altındaki çocuklarda, enfeksiyon gösterilemeyen vakalardaki en sık nötropeni nedenidir. MNS: 200- 500 hücre/mm^3 arasındadır. Nötrofil sayısı düşük olmasına rağmen klinik olarak iyi seyirlidir. Altı yaş civarında hemen bütün hastalarda nötropeni düzelir. G-CSF ihtiyacı nadiren olur. Kronik benign nötropenili hastaların çoğu otoimmün nötropenidir. Ancak anti-nötrofil antikor testinin özgüllüğünün ve duyarlılığın düşük olması, antikor pozitifliğin uzun süreli devam etmemesi otoimmün nötropeni tanısını güçleştirmekte ve bu hastaların kronik benign nötropeni grubu altında değerlendirlmesine sebep olmaktadır.

Postenfeksiyöz nötropeni: Virüslerden İnfluenza, CMV, EBV, varisella, kızamık, rubella, adenovirüs, RSV, hepatit virüsleri, HIV (insan immün yetmezlik virüsü), parvovirus 9, bakterilerden tuberküloz, salmonella, brusella, pertusis, tularemi nötropeniye neden olabilir. Nötropeni genelde 24-48 saat içinde ortaya çıkar ve genelde 3-8 gün sürer, ancak bazı enfeksiyonlarda 6 aya kadar devam edebilir.

Nutrisyonel nötropeni: B12 vitamini ve folik asit eksikliği anemi ve nötropeniye yol açabilir. Tanı için B12 vitamini ve folik asit düzeyinden ziyade, metilmalonik asit ve homosistein bakılması önerilir. Bakır eksikliği ve eşlik eden seruloplazmin düşüklüğü pansitopeniye ve nötropeniye sebep olabilir.

İlaca bağlı nötropeni: Nötropeni gelişmeden 4 hafta önceye kadar başlanan ilaçlar sorgulanmalıdır. İmmünolojik, toksik veya hipersensitiviteye bağlı olarak ağır nötropeniye yol açabilmektedir. Etken olduğu düşünülen ilaç mümkünse kesilmelidir, ilacın kesilmesine rağmen nötropeni devam ediyor ve klinik olarak bulgu veriyorsa G-CSF başlanabilir.

e. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerden, % değerleri, sürekli verilerde ise medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher testi kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

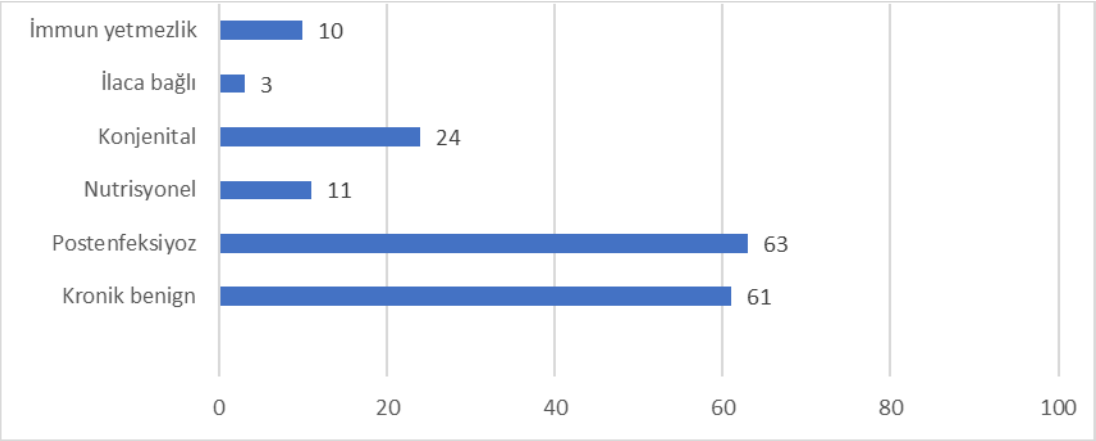
Çalışmaya 96 (%55.8) erkek ve 76 (%44.2) kız olmak üzere toplam 172 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 2.34±3.81 yaş olarak tespit edilmiştir. Hastaların özgeçmişleri ile ilgili çeşitli özellikleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Hastaların, %31,4'ünde ağır nötropeni, %28,5'inde çok ağır nötropeni, %27,3'ünde orta şiddette nötropeni ve %12,8'inde hafif nötropeni saptanmıştır.

Tablo 4. Hastalara ait genel özellikler

Özellikler	**Sayı**	**%**
ÜSYE öyküsü		
Var	77	44.8
Yok	95	55.2
Aile öyküsü		
Var	3	1.7
Yok	169	98.3
Hastaneye yatış		
Var	58	33.7
Yok	114	66.3
Predispozan ilaç kullanma		
Var	3	2.3
Yok	168	97.7
Antibiyotik profilaksisi		
Var	32	18.6
Yok	140	81.4
B12 Vitamini düzeyi		
<180	18	10.5
≥180	154	89.5
Kemik iliği transplantasyonu		
Yapılmış	9	5.2
Yapılmamış	163	94.8
Daha önceki kan sayımında normal nötrofil değeri varlığı		
Var	99	57.6
Yok	73	42.4
Tanı anı nötrofil sayısı		
<200 (çok ağır)	49	28.5
200-500 (ağır)	54	31.4
500-1000 (orta)	47	27.3
1000-1500 (hafif)	22	12.8

Hastaların tanı dağılımları değerlendirildiğinde en fazla postenfeksiyöz (%36,6) ve kronik benign nötropeni tanısı tespit edilmiştir (%35,4). Diğer tanılar sırasıyla konjenital nötropeni (%13,9), nutrisyonel nötropeni (%8,6), immün yetmezlik ilişkili nötropeni (%5,8), ilaca bağlı nötropeni (%1,7) olmuştur (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**).



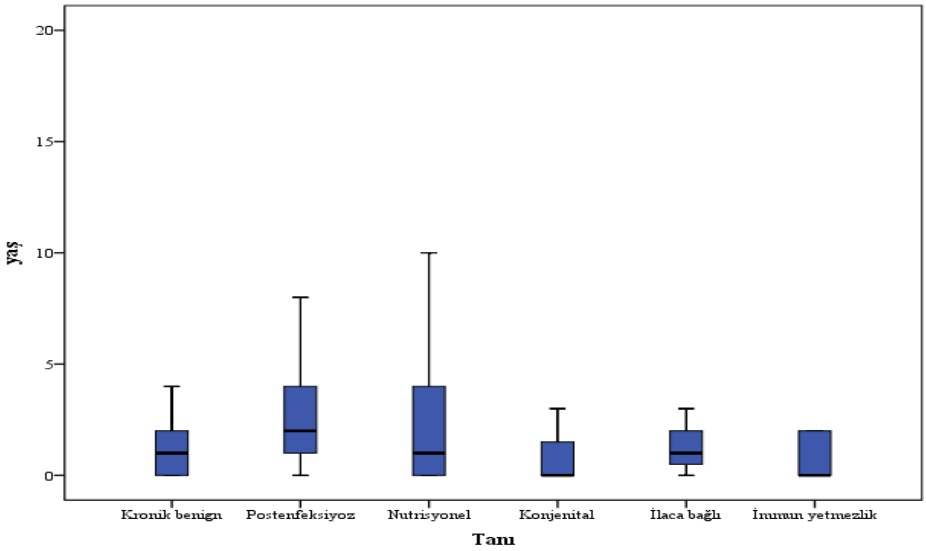
Şekil 2. Hastaların tanılarının dağılımı (n=172)

Kronik benign nötropeni tanılı 61 hastadan 15'i çok ağır nötropeni, 23'ü ağır nötropeni, 16'sı orta şiddette nötropeni, 7'si hafif düzeyde nötropeni postenfeksiyöz nötropeni tanılı 63 hastanın 10'u çok ağır nötropeni, 22'si ağır nötropeni, 22'si orta düzeyde nötropeni, 9'u hafif nötropeni, nutrisyonel nötropeni tanılı 11 hastanın 3'ü çok ağır nötropeni, 2'si ağır nötropeni, 2'si orta şiddette nötropeni, 4'ü hafif nötropeni, ilaca bağlı gruptaki 3 hastanın biri çok ağır nötropeni, 2'si hafif nötropeni, immün yetmezlik tanılı 10 hastanın 3'ü çok ağır nötropeni, 4'ü ağır nötropeni ve 3'ü orta şiddette nötropeni olarak saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 5. Tanılara göre nötropeni şiddeti

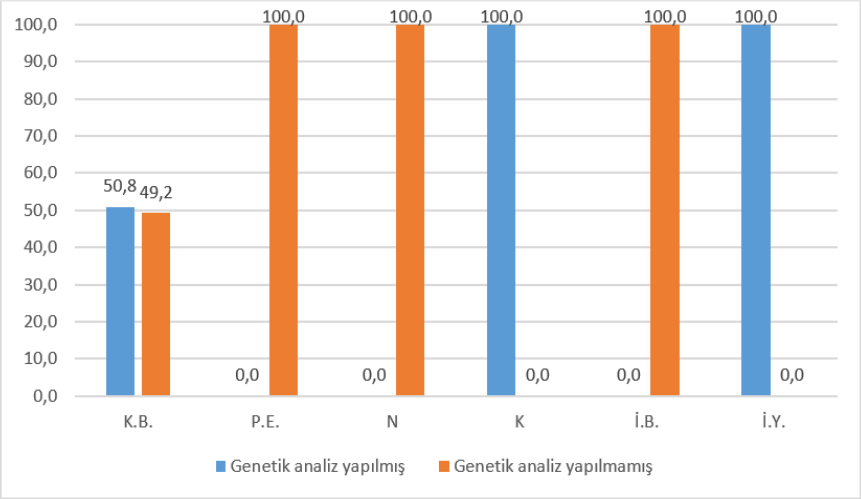
Nötropeni düzeyi	Kronik benign	Post enfeksiyoz	Nutrisyonel	Konjenital	İlaca bağlı	İmmün yetmezlik
Çok ağır	15(%24,6)	10(%15,8)	3(%27,3)	17(%70,8)	1(%33,3)	3(%30)
Ağır	23(%37,7)	22(%35)	2(%18,1)	3(%12,5)	0(%0)	4(40)
Orta	16(%26,3)	22(%35)	2(%18,1)	4(16,6)	0(%0)	3(%30)
Hafif	7(%11,4)	9(%14,2)	4(%36,5)	0(%0)	2(%66,6)	0(%0)

Konjenital nötropeni tanılı hastalar ile postenfeksiyoz nötropeni tanılı hastalar karşılaştırıldığında yaş ortancası konjenital nötropenili hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($p<0.01$) Konjenital nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastaların tamamı yaşamın ilk yılında tanı almış olup en büyük tanı yaşı ise 12 yaş ile nutisyonel nötropeni grubunda olmuştur. (Şekil 3)



Şekil 3. Hastaların yaş ortancalarının tanıya göre dağılımı

En fazla konjenital nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastalara genetik analiz yapılmış olmakla birlikte ($p<0.001$), kronik bengin nötropeni sınıfındaki hastaların da %50,8'inde genetik analiz çalışılmış ve tamamı negatif sonuçlanmıştır.



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 4. Genetik analiz yapılma durumu ve tanı İlişkisi (%)

Hastaların 65 (%37,8)'inde genetik analiz yapılmıştır. Genetik analiz yapılan hastaların yalnızca 14'inde pozitif sonuç çıkmıştır, en sık saptanan genetik mutasyon HAX-1 olmuştur. HAX-1 mutasyonu 7 hastada, ELANE/ELA2 mutasyonu 3 hastada, JAGN1 mutasyonu hastada, STAT1 mutasyonu 1 hastada, G6PC3 mutasyonu 1 hastada saptanmıştır. (Tablo 6) Hastaların hiçbirinde MDS / lösemi gelişimi görülmemiştir.

Tablo 6. Genetik mutasyonu olan hastaların analiz sonuçları

Genetik Analiz Sonucu	Sayı	%
HAX-1	7	50
ELANE/ELA2	3	21.42
JAGN1	2	14.28
STAT1	1	7.14
G6PC3	1	7.14

Hastaların 144 (%83,7)'ünde serolojik çalışma yapılmış olup bunların sadece 8 (%5,6)'inde bir enfeksiyöz etken saptanmıştır. (Tablo 4) Serolojik olarak EBV, CMV, hepatit A, hepatit B, hepatit C, HIV, toxoplazma IgM ve IgG çalışılmıştır. CMV IgM pozitif hastaların hepsinde PCR da pozitif çıkmış ve bu hastaların tamamının immün yetmezlik olduğu saptanmıştır. Hepsi hastane yatışı yapılarak gansiklovir tedavisi almıştır.

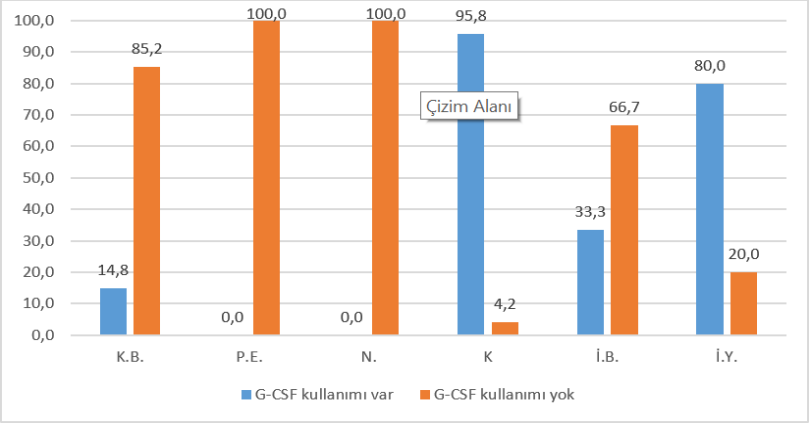
Tablo 7. Saptanabilen viral enfeksiyon etkenleri

Seroloji Sonucu	Sayı	%
CMV*	5	62.5
HIV**	1	12.5
Suçiçeği	1	12.5
İnfluenza B	1	12.5

*CMV: Sitomegalovirüs **HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

İmmün yetmezlik tanısı olan 10 hastadan 3'ü hiperimmünglobulin M sendromu, 2'si hipogamaglobulinemi, 2'si ise immün disregulasyon, 1 tanesi Bloom sendromu, 1 tanesi hiperimmünglobulin E sendromu, 1 tanesi ataksi-telenjiektazi ile ilişkili bulunmuştur.

G-CSF kullanımı en çok %95,8 oran ile konjenital nötropeni grubunda olup ($p<0.01$), 2.sırada %80 ile immün yetmezlik tanısı gelmektedir. Kronik benign nötropeni grubunda da %14,8 hastada G-CSF ihtiyacı gelişmiştir. (Şekil 5)



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

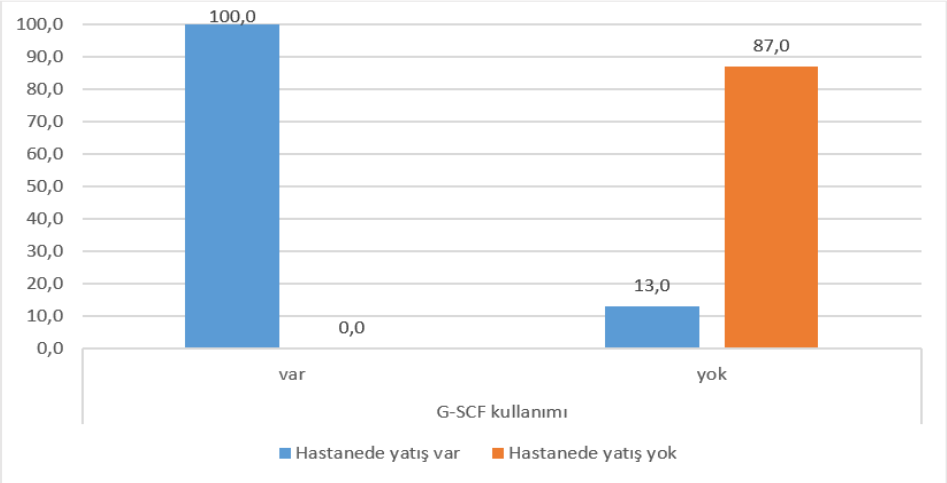
Şekil 5. GSF kullanımı ve tanı ilişkisi

Hastaların 41 (23,8)'i G-CSF kullanmış, 29 hasta düşük doz GSF tedavisine yanıt vermiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. G-CSF kullanan hastaların dozlarının dağılımı

G-CSF dozu	Sayı	%
0-5mcg	29	67.4
5-20mcg	12	27.9
>20mcg	2	4.7

En az bir kez hastane yatışı olan grupta G-CSF kullanımı daha fazla görülmüştür (p<0.001) (Şekil 6).



Şekil 6. G-CSF kullanımı ve hastanede yatış durumu (%)

G-CSF ihtiyacı olan hastaların hem bakteriyel hem de viral enfeksiyon geçirme ortancaları kullanmayanlardan anlamlı derecede fazla bulunmuştur (p<0.001).

Hastaların 100 (%58.1)'ünde bakteriyel enfeksiyon varlığı bulunmuştur. Bakteriyel enfeksiyon geçirenlerin enfeksiyon sayısı ortalama 2.16±1.81 olarak bulunmuştur. Hastaların 166 (%96.5)'sında viral enfeksiyon varlığı tespit edilmiştir. Viral enfeksiyon geçirenlerin enfeksiyon sayısı ortalama 1.88±1.32 olarak bulunmuştur. Bakteriyel veya viral enfeksiyon ayrımı herhangi bir üreme ile değil, hastanın klinik bulgularına ve antibiyoterapi başlanıp başlanmadığına göre yapılmıştır.

G-CSF kullanımı ile bakteriyel ve viral enfeksiyon geçirme sayılarının karşılaştırılması

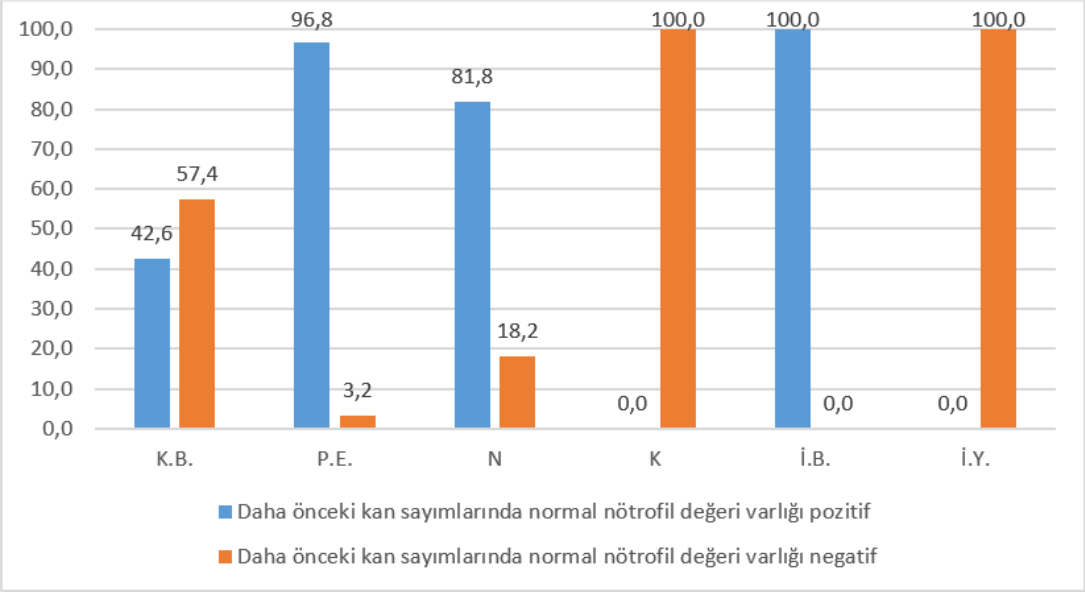
Tablo 9. G-CSF kullanımı ile bakteriyel ve viral enfeksiyon geçirme sayılarının karşılaştırılması

	Bakteriyel enfeksiyon sayısı			**Viral enfeksiyon sayısı**		
G-CSF kullanımı	**Ortanca**	**IQR**	**p***	**Ortanca**	**IQR**	**p***
Var	2	2-4	**<0.001**	2	2-4	**<0.001**
Yok	1	1-2		1	1-2	

*Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile range

Hastaların 56'sında (%32,6) nötropeniye ek sitopeni varlığı tespit edilmiştir. Bu hastaların da 39'unda (%69,6) anemi, 6'sında (%10,8) trombositopeni ve 11'inde (%19,6) pansitopeni tespit edilmiştir. Anemi görülen 39 hastanın 14'ü kronik benign nötropeni, 14'ü postenfeksiyöz nötropeni, 6'sı nutrisyonel nötropeni, 4'ü konjenital nötropeni, 1'i immün yetmezlik ilişkilidir. Trombositopeni tanılı 6 hastanın 4'ü post enfeksiyoz, 1'i kronik benign, 1'i ilaca bağlı nötropeni grubundadır. Pansitopeni saptanan 11 hastanın 3'ü kronik benign, 3'ü konjenital nötropeni, 3'si postenfeksiyöz nötropeni ve 2'si immün yetmezlik grubundandır. Nötropeniye ek tüm sitopenilerin çalışma süresinde normale döndüğü gözlemlenmiştir.

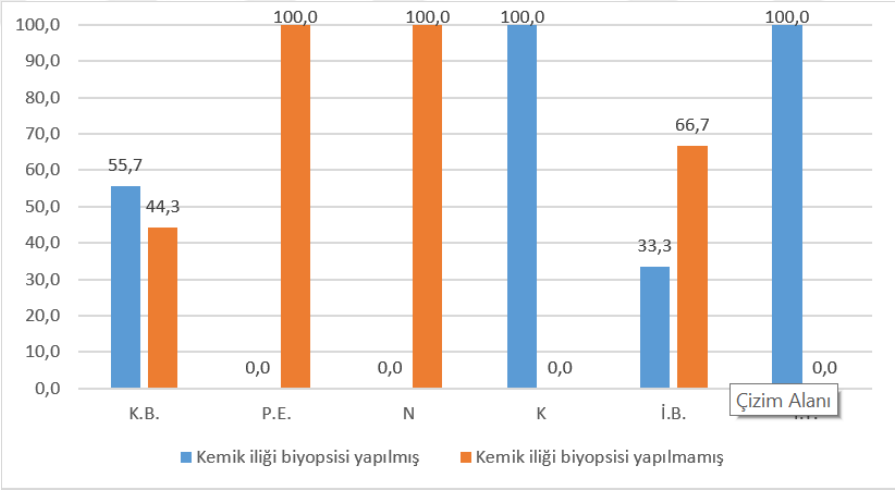
Konjential nötropeni ve immün yetmezlik tanılarında daha önce normal nötrofil sayısı olmaması beklenen bir bulgu olmakla birlikte, kronik benign, nutrisyonel ve postenfeksiyöz nötropeni tanı grubunda 1 yaş altındaki hastalarda daha önce kan sayımı yapılmamış olması sebebiyle normal nötrofil değerleri saptanmamıştır. (Şekil 7)



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 7. Önceki kan sayımlarında normal nötrofil değeri varlığı ve tanı ilişkisi

Kemik iliği aspirasyonu, konjenital nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastaların tamamına yapılmış olup, ilaca bağlı grubun %33,3'üne ve kronik benign nötropeni grubundan %55,7'sine yapılmıştır.



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün

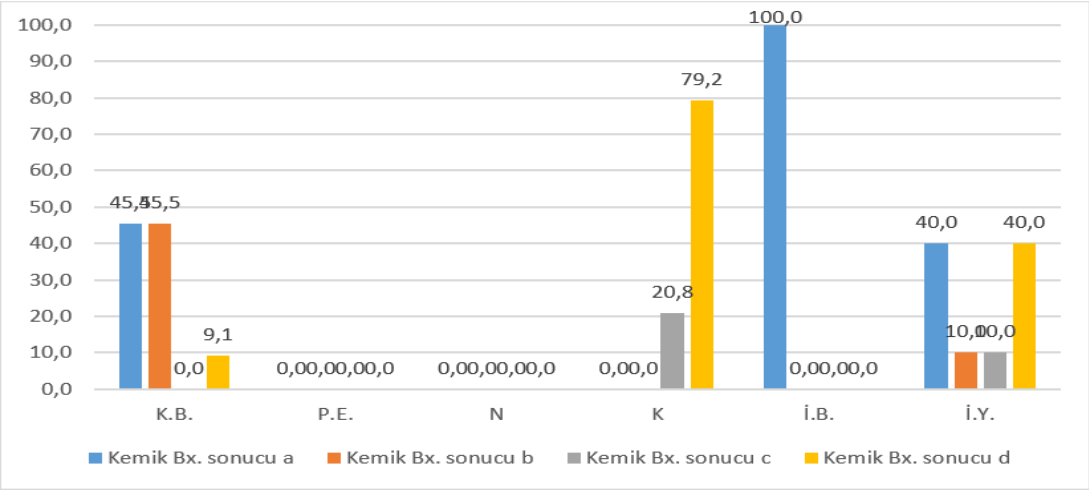
Şekil 8. Kemik iliği aspirasyonu yapılma durumu ve tanı ilişkisi (%)

Hastaların 69 (%40,1)'una kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır, bu hastaların 26'sında (%37,7) miyelositer seride maturasyon duraksaması, 20'sinde (%29) granülositer seride azalma,16'sında (%23,2) normal kemik iliği bulguları, 6'sında(%8,7) dismofik değişiklikler saptanmıştır. Bir hastanın kemik iliği örneklemesi ise inceleme için yetersiz bulunmuştur.

Tablo 10. Kemik iliği aspirasyon sonuçları

KİA Sonucu	Sayı	%
Maturasyon duraksaması var	26	37.7
Granülositer seride azalma	20	29.0
Normosellüler	16	23.2
Dismorfik değişiklikler	6	8.7
Yetersiz numune	1	1.4

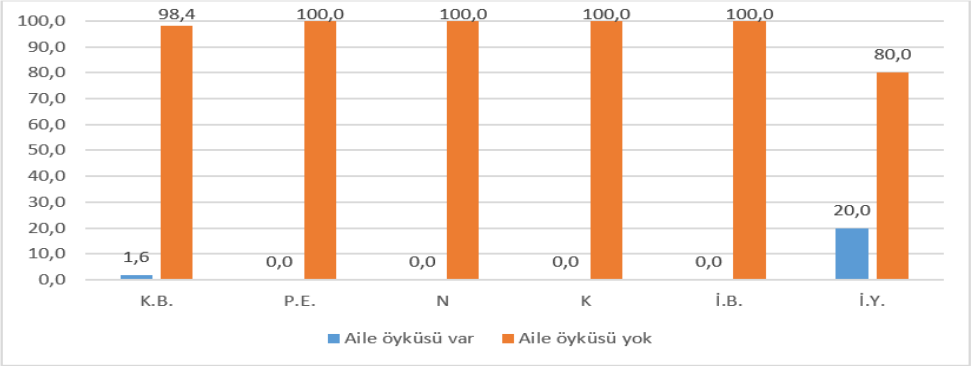
Kemik iliği aspirasyon sonucunda kronik benign nötropenili hastalarda en fazla granülosit seride azalma veya normosellüler kemik iliği bulguları görülmüştür. Konjenital nötropeni tanılı hastalarda en fazla maturasyon duraksaması bulgusu görülmüştür. İmmün yetmezlik tanısında granülosit seride azalma ve maturasyon duraksaması bulgusu eşit oranlarda görülmüştür. İlaca bağlı nötropeni tanısında bir hastaya kemik iliği örneklemesi yapılmış ve granülosit seride azalma bulgusu görülmüştür.



a: Granülosit seride azalma, b: normosellüler, c: Dismorfik değişiklikler, d: Maturasyon duraksaması. KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 9. Kemik iliği aspirasyon sonucu ve tanı ilişkisi (%)

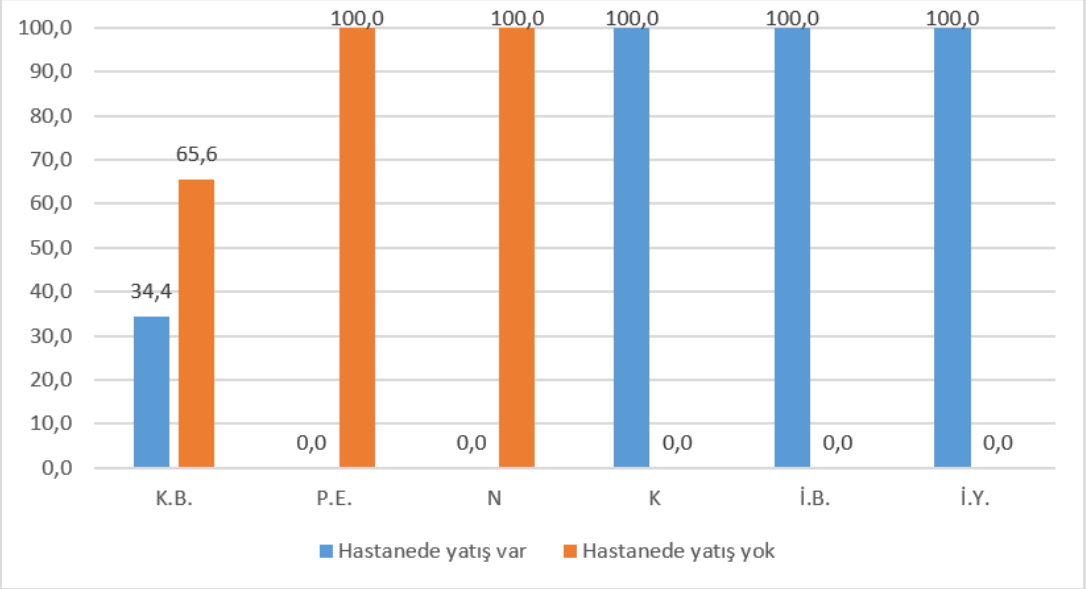
En fazla İmmün yetmezlik tanılı grupta aile öyküsü bulunmuştur ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(p=0.219) (Şekil 10)



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 10. Aile öyküsü ve tanı ilişkisi (%)

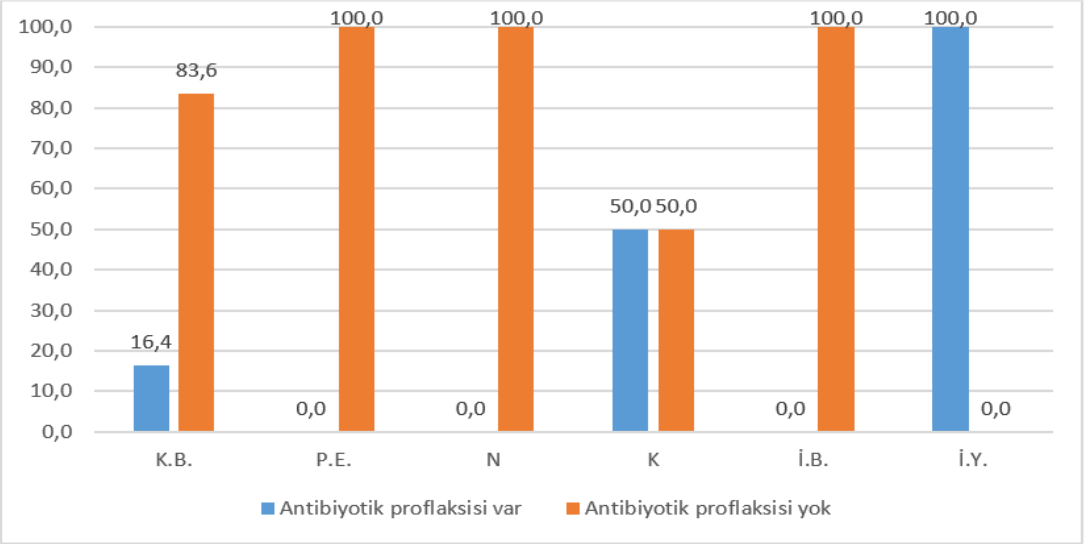
En fazla immün yetmezlik, ilaca bağlı ve konjenital nötropeni tanılı gruplarda hastanede en az bir kez hastanede yatış görülmüştür (p<0.001) (Şekil 11). Postenfeksiyöz nötropeni ve nutrisyonel nötropeni tanısında iste hastane yatışı saptanmamıştır.



KB: Kronik Benign, PE: Postenfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 11. Hastanede yatışın olması ve tanı İlişkisi (%)

En fazla immün yetmezlik tanılı grupta antibiyotik profilaksisi alındığı görülmüştür (p<0.001) (Şekil 12). Konjential nötropeni tanı grubunun %50'sinde ve kronik benign nötropeni grubunun %16,4'ünde profilaksi kullanımı olmuştur.



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 12. Antibiyotik profilaksisi alma durumu ve tanı ilişkisi (%)

Hastaların tanıları ile tanı sonrası 6 aylık sürede hem bakteriyel hem de viral enfeksiyon geçirme sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımı üreme ile değil, hastanın kliniği ve antibiyotik başlanıp başlanmamasına göre yapılmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlar en sık immün yetmezlik tanılı hastalarda, viral enfeksiyon iste en sık immün yetmezlik ve konjenital nötropeni tanılı hastalarda görülmüştür. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastalık tanıları ile bakteriyel ve viral enfeksiyon geçirme sayılarının karşılaştırılması

	Bakteriyel enfeksiyon sayısı			**Viral enfeksiyon sayısı**		
Tanılar	**Ortanca**	**IQR**	**p***	**Ortanca**	**IQR**	**p***
K.B.	1	1-2	**<0.001**	2	1-2	**<0.001**
P.E.	1	1-1		1	1-1	
N.	1	1-1		1	1-2	
K.	2	1-4[#]		2	2-4[α]	
İ.B.	1	1-2		1	1-3	
İ.Y.	4	2-5[#]		2	2-3[α]	

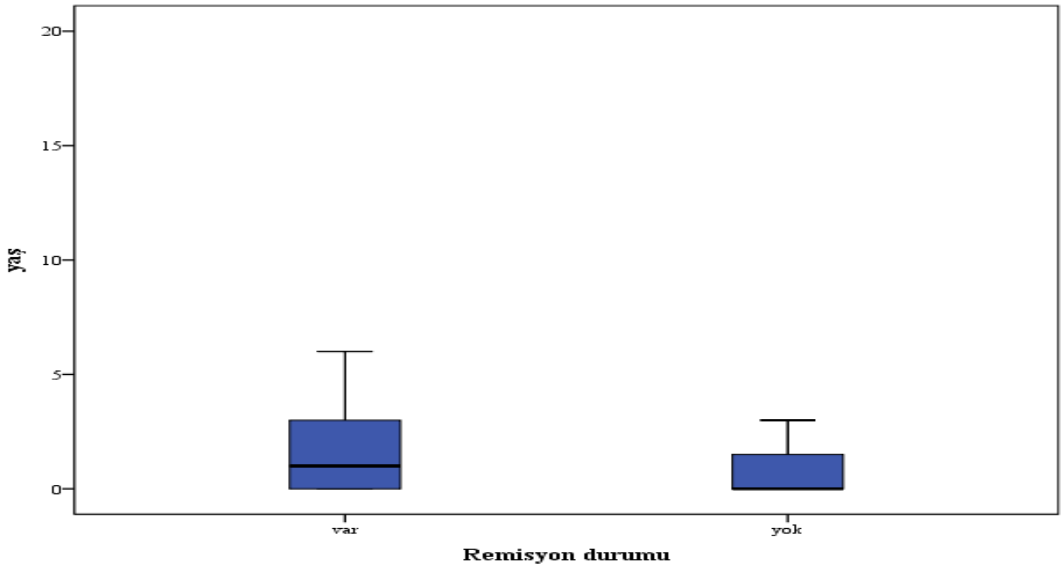
*Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile range, [#] Bakteriyel enfeksiyon sıklığı
[α] Viral enfeksiyon sıklığı KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün

Hastaların tanıları ile remisyon süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu farkın postenfeksiyöz ile kronik benign, postenfeksiyöz ile immün yetmezlik ve kronik benign ile nutrisyonel tanılarından kaynaklandığı görülmüştür (Tablo 12). Hastaların 108 (%62,8)'unda remisyon sağlanmıştır. Remisyon sağlanan hastaların ortalama remisyon süresi 30.38±56.28 hafta olarak bulunmuştur. Konjential nötropeni grubu en uzun remisyon süresine sahiptir. Konjential ve immün yetmezlik tanılı hastalarda kemik iliği transplantasyonu ile remisyon sağlanmıştır.

Tablo 12. Hastalık tanıları ile remisyon süresinin karşılaştırılması

	Remisyon süresi (hafta)		
Tanılar	**Ortanca***	**IQR**	**p****
K.	130	104-260	
İ.Y.	104	52-208	**<0.001**
K.B.	52	24-104	
İ.B.	12	12-12	
P.E.	4	2-4	
N.	4	2-4	

*Süreler hafta cinsinden ifade edilmiştir.
**Kruskal Wallis testi, IQR: Interquartile range
KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün



Şekil 13. Yaş ve remisyon ilişkisi

Remisyon olmayan hastaların yaş ortancalarının daha düşük olma sebebi hem halen takibe devam etmekte olmaları, hem de konjenital nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastaların tanı yaşının daha küçük olmaları sebebiyledir (Şekil 13).

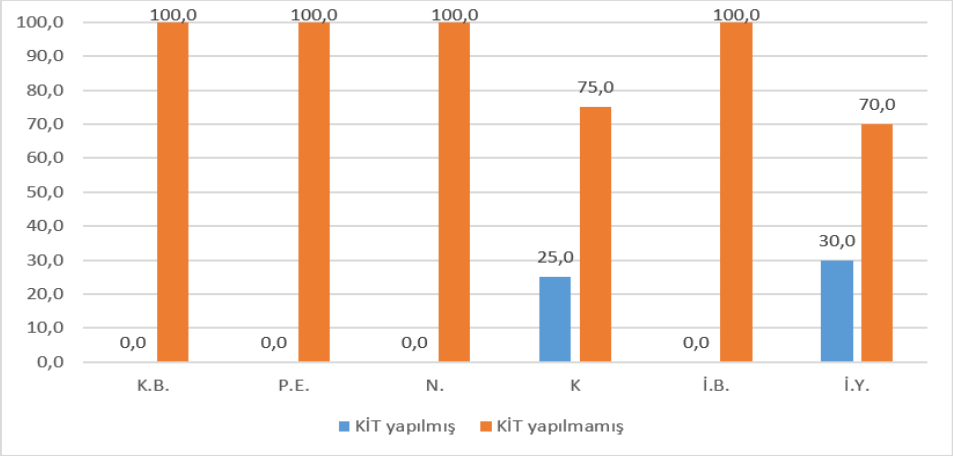
Postenfeksiyöz ve nutrisyonel nötropeni tanı grubundaki hastaların tamamında remisyon gözlenmiş olup, kronik benign nötropeni grubunun %37,7'sinde remisyon gözlenmişken %62,3'ünde remisyon gözlenmemiştir. Remisyona girmeyen kronik benign nötropeni hastalarının takibine devam edilmekte olup tanı anından çalışmamıza kadar olan takip sürelerinin ortancası 48 haftadır ve hastaların tamamı 6 yaşın altındadır. Konjenital nötropeni grubundan 6 hastaya ve immün yetmezlik grubundan 3 hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılarak remisyon sağlanmıştır. (Tablo 13)

Tablo 13. Tanı ve remisyon durumu

	Hastalık tanısı n (%) *						
Remisyon	K.B.	P.E.	N	K	İ.B.	İ.Y.	p
Var	23(37,7)	63(100)	11(100)	6(25)	2(66,7)	3(30)	<0.01
Yok	38(62,3)	0(0)	0(0)	18(75)	1(33,3)	7(70)	

*KB: Kronik Benign, PE: Postenfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Kemik iliği transplantasyonu oran olarak en fazla immün yetmezlik tanı gurunda yapılmıştır (p<0.001), yapılan 3 hastanın hepsi hiper IgM sendromu tanılıdır. İkinci sıklıkta %25 ile konjenital nötropeni tanı grubu gelmektedir.



KB: Kronik Benign, PE: Post enfeksiyoz, N: Nutrisyonel, K: Konjenital, İ.B: İlaca bağlı, İ.Y: İmmün yetmezlik

Şekil 14. Kemik iliği transplantasyonu yapılma durumu ve tanı ilişkisi (%)

5. TARTIŞMA

Nötrofiller konak savunmasında ve akut enflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nötrofil sayısı azaldığında enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir. Periferik kanda toplam nötrofil sayısının yaşa göre normal sınırlar altında olması nötropeni olarak tanımlanmakla birlikte, kemik iliği rezervi enfeksiyon riskini belirlenmesinde esas etkendir. Malignite, aplastik anemi, kemoterapi ve radyoterapi gibi esas olarak kemik iliği rezervlerini etkileyen sebepler dışındaki nötropenilerin etiyoloji, sınıflama, tetkik, tedavi ve prognoz açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Nötropenilerin sınıflanması konusunda bir uzlaşı bulunmamakta olup hastalar benzer klinik seyirler ve etiyolojilere göre post enfeksiyoz, kronik benign, ilaca bağlı, nutrisyonel, konjenital ve immün yetmezlik ilişkili olarak gruplanmıştır.

Çocukluk çağı kronik nötropenilerinin en sık saptanan sebeplerinden biri otoimmün nötropenidir. Lalezari P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik nötropenisi olan 121 hastanın 119 tanesi süt çocuğunun otoimmün nötropenisi tanısını almış, hastaların tanı yaşı ortancası 8 ay (3-30 ay) olup 5 yaşına kadar hepsi normal nötrofil sayısına ulaşmıştır. Nötrofil oto antikorları sadece nötropenin saptandığı ilk zamanlarda pozitif saptandığından hastaların sadece %10'unda anti-nötrofil antikor pozitif saptanmıştır (NA1 ve NA2 ye karşı antikorlar). Hastaların kemik iliği incelemesinde tamamında matür granülositlerin azaldığı miyeloid hiperplazi saptanmıştır. Epinefrin ve hidroksikortizon stimulasyonu ile hastaların %90'ında yanıt sağlanamamıştır. Hastalar ateş ve enfeksiyon atakları geçirmelerine rağmen bu enfeksiyonlar kendini sınırlayan tarzda olmuş ve bir tanesi hariç (6,5 yaş) tüm hastalar 5 yaşına kadar normal nötrofil sayısına ulaşmıştır. Tedavide verilen IVIG kısa sadece kısa süreli remisyon sağlamıştır. Bu sebeple konservatif olarak yaklaşılmıştır (12).

İnfantil otoimmün nötropeni tanısında anti-nötrofil antikorların sadece başlangıç aşamasından pozitif saptanabilmesi ve yeterince sensitif olmaması sebebiyle hastalarımızda otoantikor bakılmamış, otoimmün nötropeni tanısı yerine tümü kronik beningn nötropeni adı altında toplanmıştır.

Çalışmamızda kronik benign nötropeni tanı grubu 61 hasta ile bütün hastaların %35,5'ini oluşturmakta olup tanı alma yaşı ortanca 1 yaş (0-2 yaş) arasındadır. Bu hastaların %37,3'sinde remisyon saptanmış, %62,3 ünde remisyon saptanmamıştır.

Henüz remisyon olmayanların hepsi 6 yaş altındadır. Remisyon süreleri ortancası 48 hafta (24-104 hafta) arasında değişiklik göstermektedir. Tanı anından 6 ay içerisinde 1-3 kez viral enfeksiyon, 1-2 kez bakteriyel enfeksiyon geçirdikleri görülmüş, %34,4 ünde en az bir kez hastane yatışı yapılmıştır. Kronik benign nötropenili hastaların %42,6'sında daha önce normal nötrofil sayılarının olduğu görülmüş, %42,6'sında daha önce yapılmış kan sayımları olmadığından normal nötrofil sayısı görülememiştir, daha önce kan sayımı olmayan hastaların hepsi 1 yaş altındadır.

Daha önce normal nötrofil sayısı olmayan hastalardan genetik analiz gönderilmiş ancak hepsi negatif saptanmıştır. Kronik benign nötropeni grubundaki hastaların %55,7 sinde kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve sonuçlarda en sık karşılaşılan bulgular, normoselüler kemik iliği (%45,4), granülositer seride azalma, (%45,5), miyeloid seride maturasyon duraksaması (%9,1) olarak değerlendirilmiştir. %13.1'inde B12 vitamini düşüklüğü olup tedavi sonrasında da nötropeninin düzelmemesi üzerine bu grupta değerlendirilmişlerdir. Tekrarlayan enfeksiyonlar sebebiyle %16,4'ünde profilaktik antibiyotik, %11,1'inde düşük doz G-CSF kullanılmış ve yanıt alınmıştır. Bu hastalarda da henüz saptanamayan genetik bir mutasyon olabileceği, konjenital nötropeni veya immün yetmezlik tanısı alabileceklerini düşündürmektedir. Kemik iliği transplantasyonu gerekliliği olmamıştır. Hastaların %61'i ağır veya çok ağır nötropeni ile başvurmalarına rağmen görülen enfeksiyonların hepsi kendini sınırlayan karakterde olup, hiçbirinde ağır bakteriyel enfeksiyon veya ölüm görülmemiştir.

Konjenital nötropeni grubuna alınan 24 (%14) hastada saptanan genetik mutasyonlar; HAX1 (7 hasta), ELANE/ELA2 (3 hasta), JAGN1 (2 hasta), G6PC3 (1 hasta) saptanmıştır. Genetik mutasyonların sıklığında etnik olarak değişkenlik olduğu düşünülmektedir. Mutasyon saptanmayan hastalardan birinde tekrar genetik analiz yapılıp p.Trp44Ter mutasyonu saptanmış, o hasta da HAX-1 mutasyonu grubuna dahil edilmiştir. Örneğin 2008 yılında Rosenberg ve arkadaşlarının Kuzey Amerikada 82 konjenital nötropeni tanılı hastada yaptığı çalışmada %63'ünde ELANE mutasyonu saptanmıştır (13).

Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada iste %35'inde ELANE mutasyonu saptanmıştır. Yine Kuzey Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada 162 konjenital

nötropeni tanılı hastadan 90 tanesinde ELANE mutasyonu saptanırken, sadece 1 tanesinde G6PC3, B1 tane WAS mutasyonu saptanmış, HAX-1 mutasyonu hiç saptanmamıştır. Tüm konjenital nötropeni düşünülen hastalarda ilk önce ELANE geni gönderilmesini önermekteler (14). Ege Üniversitesinde konjenital nötropeni ön tanılı 10 hastada yapılan bir çalışmada 3 hastada HAX1, 1 hastada ELANE/ELA2 mutasyonu saptanmış, bir hastada ise herhangi genetik mutasyona rastlanmamıştır. Diğer 5 hastanın ise spontan olarak nötropeniden çıktığı görülmüştür. HAX gen mutasyonu saptanan 3 hastanın aile aileden olduğu bildirilmiştir (15).

Hastanemiz çocuk allerji ve immünoloji kliniğinde yapılan bir çalışmada 6 konjenital nötropeni tanılı hasta genetik olarak incelenmiş, 4'ünde HAX-1 mutasyonu, 2'sinde G6PC3 mutasyonu saptanmıştır. HAX-1 mutasyonu olan hastaların aileleri de genetik olarak incelenmiş, tüm anne ve babalar taşıyıcı, kardeşlerin bir kısmı da taşıyıcı olarak saptanmıştır (16). Akraba evliliklerinin ülkemizde sık olması sebebiyle otozomal resesif geçiş gösteren HAX-1 geninin konjenital nötropeni şüphesi olan hastalarda öncelikle istenmesi ve mutasyon saptanan olguların ailelerinin de genetik olarak incelenmesi ve genetik danışma verilmesi önerilir.

Çalışmamızda en sık saptanan enfeksiyöz etken CMV olmuştur, ancak enfeksiyon öyküsü olan hastaların hepsinden viral seroloji ve nazofarengial aspirat alınmamış olması postenfeksiyöz nötropeni tanılı hastalarda saptanmamış başka enfeksiyöz ajanların olduğunu düşündürmektedir. Nazofarengial aspirat (RSV, influenza, adenovirus) sadece 4 hastada bakılmış olup, bir tanesinde influenza B saptanmıştır. Anamnez alırken geçirilmiş enfeksiyon öyküsü kliniği ve fizik muayenesi ile beraber değerlendirildiğinde postenfeksiyöz nötropeni açısından takibe alınıp, seroloji veya nasofarengial aspirat alınması gerekli görülmemiş olabilir.

Entesar H. Husein ve arkadaşlarının 2009- 2010 yılları arasında Kuveyt'te 3.basamak bir hastanede geçici nötropenilerin enfeksiyöz etiyolojilerine yönelik yaptığı çalışmalarda en sık saptanan ajan %30 oran ile HHV-6 (Human herpes virüs-6) olmuştur. Çalışmaları prospektif olarak yapılmış ve hastaların hepsinde n nasofarengial aspirat ve seroloji, alınmış, ayrıca bizim çalışmamıza ek olarak enterovirüs ve HHV6 PCR ile çalışılmıştır.

HIV ile enfekte hastalarda nötropeni ve miyelosupresyon sık görülen bulgular

arasındadır. Başvuruları nötropeni sebebiyle olabilir, tanı aldıktan sonra antiretroviral tedaviler ile CD4 + lenfosit sayıları düzeldikten sonra genellikle nötropeni düzelir. HIV ile enfekte hastalarda görülen nötropeni multifaktoriyeldir. Tedavide kullanılan bazı antiretroviral ilaçlar (Zidovudin, sidefovir, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılan bazı ilaçlar (foscarnet, gansiklovir, trimethoprim/sulfamethoxazol) buna sebep olabilir. Tedavi sırasında gelişen ağır nötropeni anti HIV ilaçların geçici süreliğine kesilmesini gerektirebilir (17).

AIDS hastalığının ileri evresinde miyelosupresyon ve nötropeninin fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırladığı gösterilmiştir. Fungal etkenlerden Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida albicans ve and Pneumocystis carinii, viral etkenlerden CMV, hepatit B, protozalardan toxoplazma gondii, bakteriyel etkenlerden mikobakterium tuberculosis ve salmonella enfekte AIDS hastalarının yapılan kemik iliği incelemesinde miyelosupresyon saptanmıştır (17-19).

200 HIV enfekte ve nötropenik hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, filgrastim tedavisi ile hastaların %98 inin normal nötrofil sayısına 2 (median) günde ulaştığı (1-16 gün) gösterilmiştir (19). Nötropeni gelişen bu hastalarda G-CSF kullanımının fırsatçı enfeksiyon, hastane yatışı ve ölümde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (20-22).

Daha önceden HIV ile enfekte olup antiretroviral tedavi alan hastamız orta şiddette nötropeni ile başvurmuş olup, lenfosit sayısı normaldi. Profilaktik olarak trimetoprim –sulfometaksazol tedavi almaktaydı, öyküsünde viral bir üst solunum yolu enfesiyonu mevcuttu. Serolojik tetkiklerinde anti HIV pozitifliği dışında saptanabilen enfeksiyon yoktu. Bir ay içinde kendiliğinden normal nötrofil sayılarına ulaşması, fırsatçı enfeksiyon geçirmemesi sebebiyle antiretroviral tedavisinin veya profilaktik antibiyotiğin kesilmesine, G-CSF kullanımına gerek kalmadı ve postenfeksiyöz nötropeni tanı grubuna dahil edildi.

Rezaei ve arkadaşlarının International Arciheves in Allergy and Immünology dergisinde yayınlanan bir vakasında 3 yaşında bir erkek hasta geçirdiği tekrarlayan pnömoniler, oral ve anal ülserlere ağır nötropeni de eşlik etmesi sebebiyle yapılan kemik iliği incelemesinde maturasyon duraksaması saptanmış, ön tanıda ağır

konjenital nötropeni düşünülüp gönderilen HAX-1 ve ELA2 genlerinin negatif saptanmıştır. Bunun üzerine yapılan CD40L incelemesinde mutasyon saptanıp Hiper IgM sendromu tanısı almıştır (23).

Primer immün yetmezliklerden hiperIg M sendorumlu 3 hastamızın kemik iliği incelemesinde hiposelüler, granülositer seride maturasyon duraksaması saptanmış olup, bilinen CD40L mutasyonları ile başvurduklarından konjenital nötropeni tanısı dışlanmıştır ve 3 hastaya da kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır.

Aile öyküsü en sık immün yetmezlik tanılı hastalarda (%20) saptanmış olup, konjenital nötropenili hastaların hiçbirinde saptanmamıştır. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalıklarda ebeveynler taşıyıcı olduğu için aile öyküsünde benzer hastalığın ailedeki diğer bireylerde görülmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Nutrisyonel nötropeni tanısı alan 11 (%6,4) hastanın tamamında etiyoloji B12 vitamini eksikliği olup tedavi sonrası ortanca 4 (2-4) haftada normal nötrofil sayısı saptanmıştır. Hiçbirinde hastane yatışı gerektirecek enfeksiyon saptanmamıştır. B12 vitamini eksikliği olup tedavi ile düzelmeyen hastalar kronik benign nötropeni grubuna dahil edilmiştir. Hastaların 6 tanesinde anemi mevcut olup hiçbirinde makrositoz saptanmamıştır. Sadece bir hastada lenfopeni mevcut olup, hiçbirinde trombositopeni eşlik etmemektedir. Bazı çalışmalarda ITP ile karışabilecek düzeyde trombositopeniye sebep olabileceği gösterilmiştir (24).

Benign etnik nötropeni, bazı ırklarda kemik iliği rezervleri normal olmasına rağmen periferik kanda MNS'nin düşük olması ve ciddi bir enfeksiyona yatkınlık olmaması olarak tanımlanmaktadır. Broun ve arkadaşları (25) elektif cerrahi öncesi kan sayımı yaptıkları siyahi hastaların %25 inde nötropeni saptamıştır. Rippey ve arkadaşlarının (26) Londra'da bir hastanede yaptığı çalışmada Afrikalı ve Hindistanlı hastalarının %50'sinde nötropeni saptanmıştır. Artmış nötropeni insidansı Yemenli Yahudiler (27-33), Araplar, Ürdünlüler (34), Etiyopya Yahudileri (33) ve Afrikalılarda (35-37) yapılan çalışmalarla saptanmıştır.

Ash (38) tarafından bildirilen bir vakada aplastik anemi tanılı siyahi bir hastaya nötropenik kardeşinden yapılan kemik iliği nakli sonrası MNS normal saptanmış olması benign etnik nötropenin kemik iliği öncül hücreleri ile ilişkili değil, granülosit kinetiği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benign etnik nötropeni olarak

değerlendirilebilecek ırklardan hastamız olmadığı için tanılarımız arasında yer almamaktadır.

6. SONUÇLAR

Nötropeni yaşa göre normal sınırların altındaki mutlak nötrofil sayısı olarak tanımlanmakta olup enfeksiyonla doğrudan ilişkili olan parametrenin kemik iliği granülosit rezervi olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında malignite, aplastik anemi, kemoterapi ya da radyoterapiye sekonder olmayan nötropenilerin sınıflanmasında bir uzlaşı yoktur. Çalışmamızda hastalar 5 tanı grubuna ayrılmış ve etiyolojik, klinik ve prognostik olarak retrospektif incelenmiştir.

En fazla postenfeksiyöz (%36,6) ve kronik benign nötropeni tanısı tespit edilmiştir (%35,4). Diğer tanılar sırasıyla konjenital nötropeni (%13,9), nutrisyonel nötropeni (%8,6), immün yetmezlik ilişkili nötropeni (%5,8), ilaca bağlı nötropeni (%1,7) olmuştur. Otoimmün nötropenilerde tanıda nötrofil antikor düzeylerinin sensitivite ve spesifitesinin düşük oluşu, klinik olarak kronik benign nötropeniler gibi iyi seyretmesi ve yaş aralıklarının benzer olması sebebiyle ayrı bir grup oluşturulmamış, kronik benign nötropeni sınıfına dahil edilmiştir.

Postenfeksiyöz nötropeni tanılı hastaların %50,8'i, kronik benign nötropeni tanılı hastaların %61'i ağır veya çok ağır nötropeni ile başvurmuş olup, hepsinin klinik seyrinin selim gidişli olduğu görülmüştür. Tekrarlayan ve ağır enfeksiyon riskinin başvuru sırasındaki nötropeni şiddeti ile değil, klinik tanılı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Başvuru sırasında nötropenin doğruluğu, altta yatan malign bir hastalık olup olmadığı değerlendirilmeli, kemik iliği incelemesi ve diğer genetik incelemelerin gerekliliğine hastanın kliniğine göre karar verilmelidir.

Konjenital nötropeni tanılı hastalarda en sık saptanan gen mutasyonu HAX-1 olup, otozomal resesif geçiş göstermesi akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde beklenen bir bulgudur. Konjenital nötropeni grubundaki hastaların hiçbirinde aile öyküsü saptanmamış olup, şüphelenilen vakalarda öncelikle HAX-1 gen mutasyonu çalışılması, pozitif saptanması durumunda aile taramasının yapılıp genetik danışmanlık verilmesi önerilir.

Malignite, aplastik anemi, kemoterapi veya immün yetmezlik ilişkili nötropenik ateşler acil kabul edilerek tedavi edilmeli ancak iyi seyirli olduğu bilinen hastalıklar hastanın genel durumu da iyi ise ayaktan tedavi edilebilmelidir.

Konjenital nötropeni tanılı hastaların yaklaşık olarak yarısında genetik bir mutasyon saptanamamış olup daha önce normal nötrofil değeri olmayışı, sık geçirilen enfeksiyonlar, immün yetmezlik ile ilişkili olmayışı sebebiyle konjenital nötropeni tanısı ile G-CSF tedavisi ve gereğinde antibiyoterapi ile takip edilmektedirler. Konjenital nötropeni tanılı hastaların hiçbirinde AML/MDS gelişmemiş olup 10 yıllık izlem süresince insidansı %20 olarak bildirilmektedir. G-CSF tedavisi öncesi hepsine kemik iliği incelemesi ve sitogenetik inceleme yapılması, yılda bir kez de kemik iliği aspirasyonu ile takibi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Boxer, L. ve D.C. Dale, Neutropenia: causes and consequences. Semin Hematol, 2002. 39(2): s. 75-81.

2. Lanzkowsky, P., Manual of pediatric hematology and oncology. 2005, New York: Churchill Livingstone Inc. s. 275-295.

3. Boztug, K., G. Appaswamy, A. Ashikov, A.A. Schaffer, ve ark., A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. N Engl J Med, 2009. 360(1): s. 32-43.

4. Germeshausen, M., N. Tidow, C. Pilz, C. Tschan, ve ark. G-CSF receptor mutations in patients with severe congenital neutropenia: frequency and implications in leukemic development. in Blood. 1999.

5. Celkan, T. ve B.S. Koc, Approach to the patient with neutropenia in childhood. Turk Pediatri Ars, 2015. 50(3): s. 136-144.

6. Dale, D.C. ve K. Welte, Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res, 2011. 157: s. 97-108.

7. Vandenberghe, P. ve K. Beel, Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. Pediatr Rep, 2011. 3 Suppl 2: s. e9.

8. Fioredda, F., M. Calvillo, S. Bonanomi, T. Coliva, ve ark., Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(1): s. 10-17.

9. Dinauer, M. ve P. Newburger, Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Chilhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009: s. 1137-1152.

10. Klein, C., Congenital neutropenia. Hematology Am So Hematol, 2009. 1: s. 344-350.

11. Roques, G., M. Munzer, M.A. Barthez, S. Beaufils, ve ark., Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(6): s. 1041-1048.

12. Lalezari, P., M. Khorshidi, ve M. Petrosova, Autoimmune neutropenia of infancy. J Pediatr, 1986. 109(5): s. 764-769.

13. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, D.C. Link, S. Stein, ve ark., Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. Br J Haematol, 2008. 140(2): s. 210-213.

14. Xia, J., A.A. Bolyard, E. Rodger, S. Stein, ve ark., Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. Br J Haematol, 2009. 147(4): s. 535-542.

15. Karaca, N.E., G. Aksu, N. Gülez, E. Azarsiz, ve ark., Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia. The Journal of Pediatric Research, 2016. 3(1): s. 7.

16. Barış S., Aydıner E. , Kiykim A., Çağan H., Boztuğ K., Barlan I., Doğuştan ağır nötropenide fenotip genotip ilişkisi, Türk Pediatri Arşivi,47- 4, s: 272-277

17. Moh, R., C. Danel, S. Sorho, D. Sauvageot, ve ark., Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. Antivir Ther, 2005. 10(5): s. 615-624.

18. Ownby, K.K., Management of the hematological manifestations of HIV infection and AIDS. J Assoc Nurses AIDS Care, 1995. 6(4): s. 9-15; quiz 17-18.

19. Khandekar, M.M., S.D. Deshmukh, V.V. Holla, S.R. Rane, ve ark., Profile of bone marrow examination in HIV/AIDS patients to detect opportunistic

infections, especially tuberculosis. Indian J Pathol Microbiol, 2005. 48(1): s. 7-12.

20. Hermans, P., W. Rozenbaum, A. Jou, F. Castelli, ve ark., Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. G-CSF 92105 Study Group. Aids, 1996. 10(14): s. 1627-1633.

21. Kuritzkes, D.R., D. Parenti, D.J. Ward, A. Rachlis, ve ark., Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. Aids, 1998. 12(1): s. 65-74.

22. Keiser, P., S. Rademacher, J.W. Smith, D. Skiest, ve ark., Granulocyte colony-stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV-infected patients. Am J Med, 1998. 104(1): s. 48-55.

23. Rezaei, N., A. Aghamohammadi, A. Ramyar, Q. Pan-Hammarstrom, ve ark., Severe congenital neutropenia or hyper-IgM syndrome? A novel mutation of CD40 ligand in a patient with severe neutropenia. Int Arch Allergy Immunol, 2008. 147(3): s. 255-259.

24. Green, R., Anemias beyond B12 and iron deficiency: the buzz about other B's, elementary, and nonelementary problems. ASH Education Program Book, 2012. 2012(1): s. 492-498.

25. Broun Jr, G.O., F.K. Herbig, ve J.R. Hamilton, Leukopenia in negroes. New England Journal of Medicine, 1966. 275(25): s. 1410-1413.

26. Rippey, J., Leucopenia in West Indians and Africans. The Lancet, 1967. 290(7505): s. 44.

27. Djaldetti, M., H. Joshua, ve M. Kalderon, Familial leukopenia-neutropenia in Yemenite Jews. Observations on eleven families. Bull Res Counc Isr Sect E Exp Med, 1961. 9e: s. 24-28.

28. Mintz, U. ve L. Sachs, Normal granulocyte colony-forming cells in the bone marrow of Yemenite Jews with genetic neutropenia. Blood, 1973. 41(6): s. 745-751.

29. Shoenfeld, Y., A. Weinberger, R. Avishar, R. Zamir, ve ark., Familial leukopenia among Yemenite Jews. Isr J Med Sci, 1978. 14(12): s. 1271-1274.

30. Weinberger, A., Y. Shoenfeld, R. Zamir, E. Gazit, ve ark., HLA antigens in genetic neutropenia of Yemenite Jews. Vox Sang, 1979. 36(2): s. 105-108.

31. Shoenfeld, Y., D. Aloni, G. Keren, M. Shaklai, ve ark., Effect of physical effort on the white blood cells in benign familial leukopenia. Acta Haematol, 1981. 65(2): s. 108-113.

32. Shoenfeld, Y., M. Modan, S. Berliner, V. Yair, ve ark., The mechanism of benign hereditary neutropenia. Arch Intern Med, 1982. 142(4): s. 797-799.

33. Shoenfeld, Y., M.L. Alkan, A. Asaly, Y. Carmeli, ve ark., Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups. Eur J Haematol, 1988. 41(3): s. 273-277.

34. Jumean, H.G. ve F.I. Sudah, Chronic benign idiopathic neutropenia in Jordanians. Acta Haematol, 1983. 69(1): s. 59-60.

35. Ezeilo, G.C., Non-genetic neutropenia in Africans. Lancet, 1972. 2(7785): s. 1003-1004.

36. Ezeilo, G.C., Normal haematological values in adult Zambians. East Afr Med J, 1972. 49(2): s. 94-100.

37. Caramihai, E., G. Karayalcin, A.J. Aballi, ve P. Lanzkowsky, Leukocyte count differences in healthy white and black children 1 to 5 years of age. J Pediatr, 1975. 86(2): s. 252-254.

38. Ash, R.C., L.A. Mendelsohn, ve M.E. Marshall, Hemopoietic marrow function in chronic neutropenia of blacks: cure of aplastic anemia by allogeneic marrow

transplantation from a neutropenic sibling donor. Am J Hematol, 1986. 22(2): s. 205-212.

8. EKLER

Ek-1 Etik kurul onayı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2018.716**
	PROJE ADI	Çocukluk çağı nötropenilerinin klinik izlemi, etiolojik ve prognostik değerlendirmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Uzm. Dr. Ömer DOĞRU

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 02.11.2018** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ EVET ▪ HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	▪ Var ▪ Yok	☐ Evet ▪ Hayır	