



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE
NÖTROPENİ SAPTANAN ÇOCUKLARDA NÖTROPENİ
ETİYOLOJİSİ VE ENFEKSİYON SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Can KILIÇ

Antalya, 2024



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

ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE
NÖTROPENİ SAPTANAN ÇOCUKLARDA NÖTROPENİ
ETİYOLOJİSİ VE ENFEKSİYON SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Can KILIÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alphan KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran, endişelendiğim zamanlarda beni rahatlatan, süreci bana hep kolaylaştıran değerli tez danışmanım Prof. Dr. Alphan Küpesiz'e, bu süreçte kapısını sürekli çaldığım Doç. Dr. Funda Tayfun Küpesiz'e, asistanlık eğitimim boyunca her an ulaşabildiğimiz, bizi yalnız bırakmayan tüm emektar hocalarıma, bu zorlu eğitim yolunda birlikte çalıştığım başta Kumru olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olan, sürekli desteklerini arkamda hissettiğim, borçlarımı asla ödeyemeyeceğim annem Deniz, babam Veli ve kız kardeşim Emine'ye, bana sürekli sevgisini hissettiren, düştüğümün zamanlarda kalkmama yardımcı olan sevgili hayat arkadaşım Sena'ya ve tez yazarken sürekli masamda bulunan kedim Pisa'ya sonsuz teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hematopoez:.....	4
2.2. Nötrofil.....	4
2.3. Nötropeni Nedenleri.....	5
2.3.1. Yapım Azlığına Bağlı Görülen Nötropeniler	7
2.3.2. Yıkım Fazlalığına Bağlı Görülen Nötropeniler	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	24
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	24
3.4. Hasta Verilerinin Toplanması	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	36
6.SONUÇ	51
ÖZET	52
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AK2	: Adenilat Kinaz 2
ALPS	: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
AP-3	: Adaptor Protein-3
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
CMV	: Sitomegalovirüs
CXCR2	: Kemokin Reseptör 2
CXCR4	: Kemokin Reseptör 4
DIDMOAD	: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness
DKC1	: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1
EBV	: Epstein Barr virüs
ELANE	: Elastase, neutrophil expressed
G6PC3	: Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit 3
GCSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GFI-1	: Growth Factor Independent-1
HAX-1	: HCLS1 Associated Protein X-1
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpuralı
JAGN1	: Jagunal Homolog 1
LYST	: Lysosomal Trafficking Regulator
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MonoMAC	: Monocytopenia and Mycobacterial Infection
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SBDS	: Shwachman Bodian Diamond Sendromu
SDS	: Standart Deviation Score
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
VPS13	: Vacuolar Protein Sorting 13
VPS45	: Vacuolar Protein Sorting 45
WAS	: Wiskott Aldrich Syndrome
WHIM	: Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Nötropeni nedenleri

Tablo 2 : Konjenital nötropeni ile ilişkili genler ve hastalıklar

Tablo 3 : Nötropeni ile ilişkili ilaçlar ve etki mekanizmaları

Tablo 4 : Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 5 : Konjenital nötropeni tespit edilen veya klinik olarak konjenital nötropeni kabul edilen hastaların mutasyonları ve sayısı

Tablo 6 : Hastaların etiyolojik olarak sınıflandırılması

Tablo 7 : İzole nötropenisi olan hastaların etiyolojik olarak sınıflandırılması

Tablo 8 : Post-enfeksiyöz nötropeni, ilaç ilişkili nötropeni ve diğer nedenlere bağlı nötropenisi hastaların sınıflandırılması

Tablo 9 : Hastaların başlangıçtaki nötrofil sayılarının ortanca ve ortalama değerleri

Tablo 10 : Agranülositoz ve etiyolojik sınıflama arasındaki ilişki

Tablo 11 : Etiyolojik sınıflamaya göre hastaların takip süreleri

Tablo 12 : Antibiyotik gereksinimi, hastaneye yatış ve etiyolojik sınıflandırma arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Etiyolojik sınıflandırmaya göre hastaların başvuruındaki nötrofil değeri



1. GİRİŞ

Nötropeni pediatri hekimliğinde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Nötropeni hastanın nötrofil sayısının yaşa göre beklenen değerin – 2 SDS altında olması olarak tanımlanır(1). Nötropenik hastalar bazen tesadüfen kontrollerde karşımıza hastanın hiçbir şikayeti olmadan çıkabileceği gibi bazen de ciddi bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmelerinde dikkatli olmak gerekmektedir.

Nötropeni periferik kandaki nötrofil sayısının azalmasıdır ve etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir. Beyaz ırkta 1 ay ile 1 yaş arasında $1000/\text{mm}^3$, 1 yaş ile 18 yaş arasında $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır(2). Ortadoğulu ve Afrikalılarda nötrofil değerleri diğer etnik kökenlilere göre daha düşük olarak görülebilmektedir(3, 4). Siyah ırkta nötrofil değerleri beyaz ırka göre $200-600/\text{mm}^3$ daha az olabilmektedir(1, 4). Nötropeniler sürelerine göre akut ya da kronik olarak gelişebilir. Bunun yanı sıra doğumsal ya da edinilmiş, üretimde azalma ya da yıkımda artış, kemik iliğini etkileyen intrensek ya da ekstrensek nedenler olarak sınıflandırılabilir(1, 2). Süre olarak üç aydan kısa süren nötropeniler akut nötropeni, üç aydan uzun süren nötropeniler ise kronik nötropeni şeklinde tanımlanır (2).

Pediatri hekimliği pratiğinde nötropeni nedeni olarak karşımıza en çok çıkan sebep viral enfeksiyonlardır. Ayrıca bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara bağlı olarak da karşımıza çıkabilmektedir(1, 5). Nötropeni, enfeksiyonların ilk 24-48. saatinde başlar ve genellikle ilk bir hafta içerisinde düzelmektedir(2). Akut nötropenilerin bir diğer sebebi de ilaca bağlı olarak gelişen nötropeniler olmakla birlikte ilaç kesildiğinde nötropenin düzelmesi beklenir(6). İlaçların idiyosenkratik bir reaksiyon sonucu nötropeniye sebep olduğu bildirilmiştir(7).

Nötropenin şiddeti hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta değerlendirilir(1).

- Hafif nötropeni: $1000-1500/\text{mm}^3$
- Orta nötropeni: $500-1000/\text{mm}^3$
- Ağır nötropeni: $< 500/\text{mm}^3$

Hayatı tehdit eden ve erken yaşta başlayan enfeksiyonlarla birlikte ağır nötropeni varlığında konjenital nötropeniler görülebilmektedir. Yenidoğan döneminde karşımıza ağır enfeksiyonla başvuran hastalarda konjenital nötropeniler akılda tutulmalıdır. Konjenital nötropenilerin tanısı klinik, laboratuvar ve genetik testlerle konulur(8). Kuzey İsveç'te pediatrist olarak çalışan Rolf Kostmann ilk olarak 1950 yılında nötropenili çocuklarla ilgili gözlemlerini raporlamıştır. Sonrasında bu gözlemlerinden yola çıkarak yaptığı çalışmalarla 1956 yılında konjenital nötropeni tanımlayan ilk bilim insanı olmuştur(9). Konjenital nötropenili hastalara kemik iliği aspirasyonu yapıldığında mikroskopik incelemede miyelopoezde duraksama gözlenir. En sık mutasyon nötrofil elastaz sentezinde görevli olan ELANE geninde gözlenirken ikinci en sık HAX-1 geninde mutasyon gözlenir(10-12).

İmmün mekanizmayla gelişen nötropeniler primer ya da sekonder olarak oluşabilmektedir. Primer immün nötropeniler genellikle infant dönemde gelişen, ağır seyretmeyen, nötrofillere karşı oluşan antikorlar nedeniyle ortaya çıkmaktadırlar. Genellikle 2-4 yaş civarında kendiliğinden düzeldikleri görülen nötropenilerdir ve hastanın bu süreçteki gelişimini etkilemezler(13). Sekonder immün nötropeniler daha ileri yaşlarda görülür. Tiroidit, otoimmün hemolitik anemi, romatoid artrit, Evans sendromu, tip-1 diyabet, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematosus(SLE) gibi hastalıklarla beraber görülebilir. Ayrıca lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopeni ile karakterize olan otoimmün lenfoproliferatif sendromda(ALPS) da sekonder immün nötropeni görülebilmektedir. (1, 13). Herhangi bir neden bulunamayan üç ayın üzerindeki nötropeniler ise kronik idiyopatik nötropeni olarak adlandırılır(14, 15). Enfeksiyonla ilişkilendirilen nötropenilerin altı hafta içerisinde normale dönmesi beklenir ancak normale dönmediyse kronik idiyopatik nötropeni düşünülebilir.(16, 17).

Nötropeni ile ilgili etiyolojiye yönelik çalışmalar az sayıda bulunmaktadır. Nötropenik hastaların takibinde nötrofil sayısı önem arz etmektedir. Ancak tek başına nötrofil sayısı, enfeksiyon duyarlılığını, hastalığın prognozunu, hastanın tedavi gereksinimini ya da ileri tetkik gerekliliğini belirlemede yeterli değildir. Örneğin aynı nötrofil sayısına sahip kronik benign nötropenili bir hasta ile

konjenital nötropenisi olan ya da immün yetmezlikle ilişkili nötropenisi olan hastaya yaklaşım, tedavi ve takip oldukça farklıdır. Bu yüzden hastalarda nötropeni etiyolojisini belirlemek önem arz etmektedir.

Nötropenik hastalar araştırılırken hangi hasta grubunda etiyolojik enfeksiyöz ajanların araştırılması, kimlere kemik iliği incelemesi yapılması, hangi hasta gruplarından genetik analizlerin gönderilmesi, hastaların takip süreleri ile ilgili net bir fikir birliği yoktur. Fikir birliğinin olmaması, özellikle hastaların takip ve tedavilerinde eksiklik olabileceğini ya da gereksiz tetkik ve takibe yol açabileceğini düşündürtmektedir. Biz yapmış olduğumuz bu kesitsel çalışmada nötropeni etiyolojilerinin aydınlatılmasını, hastaların takip sürelerini ve enfeksiyon sıklıklarını belirlemeyi hedefledik. Çalışmamızda Haziran 2019 ve Haziran 2021 tarihleri arasında  ocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniğine nötropeni tanısı ile başvuran hastaları retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez:

Dolaşan kan hücreleri kanda hematopoez denilen bir süreç sonucunda kemik iliğinde üretilir ve kemik iliğinin çok yüksek hücre üretim kapasitesi vardır. Hücre sayıları belirli bir aralıkta tutularak gereklilik halinde bu üretim arttırılabilir(18). Kanda dolaşan hücreler kemik iliğinde progenitör hücrelerin farklılaşarak olgunlaşması sonucunda oluşurlar. Progenitör hücreler ise hematopoetik kök hücrelerden meydana gelirler. Hematopoetik kök hücreler multipotenttir ve tüm kan hücrelerine farklılaşabilirler. Örneğin: eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositler, dendritik hücreler(18).

2.2. Nötrofil

Nötrofiller vücudumuzun enfeksiyonlara karşı başlıca savunma mekanizmaları olup vücuda giren yabancı etkenin zarar vermesini önler. Vücudun zararlı etkenlere karşı koruyucusudur. Nötrofiller kemik iliğinden yaklaşık on günlük sürede çıkarak sırasıyla miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit ve çomak hücre şeklinde farklılaşarak olgun hale gelirler.

Miyelosit evresinde nötrofilleri diğer seri hücrelerinden ayıran özgül granüller oluşur. Metamiyelosit ve çomak hücre evresinde bölünme yetenekleri kaybolur. Sitokinler ve diğer kemotaktik uyarıların etkisiyle damar duvarına ve dokulara göç ederler. Dokularda yaşam süreleri 2-3 gün civarındadır(19). Nötrofillerin hücre büyüklüğü 10-15 mikron arasında değişmektedir. Çekirdekleri birbirine ince kromatin ipliklerle bağlanan 3-4 segmentten meydana gelmektedir(20). Çekirdeğin kromatin ağı yoğun ve kabadır ve nötrofillerin sitoplazmaları soluk mavi-pembe renklidir. Periferik kan yaymasında %50-70 oranında bulunmaktadır. Ancak erken çocuklukta 4-5 yaşlarına kadar lenfosit hakimiyeti sonrasında nötrofil hakimiyeti olur(20).

2.3. Nötropeni Nedenleri

Nötropeniye yol açan nedenleri genel olarak yapım azlığı ya da yıkım fazlalığı şeklinde iki başlık altında toplamak mümkündür. Nötropeni nedenleri aşağıda Tablo 1 şeklinde gösterilmiştir(1).

Tablo 1: Nötropeni nedenleri

<u>1-YAPIM AZLIĞI</u>
a. Benign Etnik Nötropeniler
b. Ağır Konjenital Nötropeniler
c. Ailesel Benign Nötropeni
d. Siklik Nötropeni
e. Retiküler Disgenezi
f. Pankreatik Yetmezlik Sendromları
g. Metabolik Hastalıklara Bağlı Nötropeniler
- Glikojen Depo Hastalığı Tip-1 B
- Barth Sendromu
-İdiyopatik Hiperglisinemi
-İzovalerik Asidemi
-Metilmalonik Asidemi
- Propiyonik Asidemi
-DİDMOAD ile Görülen Tiamin Yanıtlı Anemi
h. Kemik İliği Yetmezliği ile Giden Nötropeniler
-Fanconi Aplastik Anemisi
-Ailesel Konjenital Aplastik Anemi
-Diskeratozis Konjenita

Tablo 1(devamı): Nötropeni nedenleri

<u>2-YIKIM FAZLALIĞI</u>
a. Konjenital Nedenler
a.1.İmmün Yetmezliklerle Giden Nötropeniler
- X'e Bağlı Agamaglobülinemi ve Disgamaglobülinemi
-Anormal Selüler İmmünite, Kıkırdak Saç Hipoplazisi
-Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
-Hiper IgM Sendromu
-Selektif IgA Eksikliği
-Dubowitz Sendromu
-Myelokatheksis ve WHIM Sendromu(WHIM:Warts, Hipogamaglobülinemi, Enfeksiyon, Myelokatheksis)
b. Edinsel Nedenler
- İlaç Kullanımı ile İlişkili Nötropeniler
- Enfeksiyonlar
- Kemik İliği Aplazisi
- Kronik İdiyopatik Nötropeni
- Sekonder Nedenler: Malnutrisyon, Nutrisyonel Eksikleri vb.
- Neoplastik Kemik İliği İnfiltrasyonu Primer: Lösemiler Sekonder: Lenfomalar, Nöroblastom vb
-Non-neoplastik Kemik İliği İnfiltrasyonu Sistinozis, Osteopetrozis, Gaucher ve Nieman Pick hastalığı vb.
-İmmün Sebepler
-Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
-Hipersplenizm

2.3.1. Yapım Azlığına Bağlı Görülen Nötropeniler

2.3.1.1. Benign Etnik Nötropeniler:

Yahudiler, Araplar ve Afrikalılarda benign nötropeniler görülmekle birlikte enfeksiyon sıklığını arttırmamaktadır(21). Bu ırklarda nötrofil sayıları diğer ırklara göre sayı olarak daha az olabilmektedir. Ayrıca Amerika’da yapılan başka bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalılarda da düşük nötrofil düzeyinin enfeksiyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir(22).

2.3.1.2. Ağır Konjenital Nötropeni:

Konjenital nötropeni ilk olarak Rolf Kostman tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. İsveç’te akraba evliliği yapan hastalarda otozomal resesif olarak geçtiği gösterilmiştir(23). Hastalığın sıklığı 3-8.5/1000000 olarak düşünülmektedir(24, 25). Bazı çalışmalarda ise daha düşük sıklıkta 2/1000000 olarak geçmektedir(26). Hastalığın sıklığı kaynaktan kaynağa değişmekle beraber oldukça nadir görülen bir hastalıktır.

Konjenital nötropenide kalıtsal hematopoez bozuklukları ve nötrofil granülositlerinin farklılaşmasında bozukluk görülür(8). Bunların sonucunda da nötrofil sayısının düşük seyrettiği, tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize bir hastalık tablosudur(27). Kemik iliği örneklerinin mikroskopta incelenmesinde tipik olarak miyeloid seride gelişim duraksaması görülmektedir(28). Bu miyeloid seride duraksamanın sonucu olarak da nötropeni görülmektedir. Bu durum hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara, sepsislere ve hastaneye yatış gereksinimlerine yol açabilmektedir. Konjenital nötropenilerde altta yatan genetik kusurlar miyeloid progenitör hücrelerin anormal ölümüyle ilişkilidir(9).

Konjenital nötropeniler için pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Elastase, neutrophil expressed (ELANE) genindeki mutasyon bu hastalıktaki mutasyonların yaklaşık %60’ını oluşturmaktadır(11, 29, 30). ELANE geni nötrofil elastazında görev alır ve bu gendeki mutasyon sonucunda nötrofil gelişim basamaklarındaki öncüllerde apoptozis oluşur(29). ELANE geni ile ilişkilendirilen ağır konjenital nötropeniler otozomal resesif, otozomal dominant ya da sporadik olarak görülebilmektedir(31, 32). Konjenital nötropeni ile takip edilen hastalarda miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) gelişme riskinin de arttığı bilinmektedir(11, 33, 34). Hastalar takip edilirken klinik ve laboratuvar

olarak bu açıdan da izlenmelidir. Yapılan çalışmalarda konjenital nötropeni ile ilgili 50'den fazla gen tanımlanmıştır(35). Ancak nötrofil gelişim aşamalarında görülen en sık mutasyon ELANE genindedir(11, 29).

Ayrıca X'e bağlı geçiş gösteren nötropeni de 2001 yılında tanımlanmıştır. Bu hastalıkta WAS (Wiskott Aldrich Syndrome) geninde mutasyon görülmektedir. WAS'da immün yetmezlik, trombositopeni, egzema görülür(36). Konjenital nötropeni ile ilgili tanımlanan pek çok mutasyondan bir diğeri de Growth Factor Independent-1(GFI-1) genindeki mutasyondur. Otozomal dominant olarak görülmektedir(37). Bu mutasyonda nötropeni ile beraber lenfopeni ve monositoz da görülebilmektedir. Konjenital nötropenilerde görülen bir diğer mutasyon HCLS1 Associated Protein X-1 (HAX-1) genindedir. HAX-1 geni granülosit koloni uyarıcı faktörün sinyal yolundaki aktivasyona katkıda bulunur(27). Bu gendeki mutasyonun ağır konjenital nötropenin bir formu olan Kostmann Hastalığı ile ilişkisi saptanmıştır. HAX-1 genindeki mutasyon otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. HAX-1 mitokondride bulunan bir protein olup miyeloid seri üretimindeki apoptozise karşı görev yapmaktadır. İşte bu proteinde bir mutasyon olduğu durumda apoptoziste artış gözlenir ve sonucunda da nötropeni oluşur(29, 37, 38).

Ayrıca Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit 3 (G6PC3) genindeki mutasyonda Klein ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalarda nötropeniye, kardiyak ve ürogenital malformasyonlar eşlik edebilmektedir(39). Myelofibrozisi ve nötropenisi olan bir başka hasta grubunda Vacuolar Protein Sorting 45 (VPS45) geninde mutasyon tespit edilmiştir. VPS45 geni endozomlardaki membran geçişi düzenleyen proteini kodlamaktadır(40). Bu mutasyon sonucunda nötrofillerde ve fibroblastlarda apoptoz görülmektedir. Endozom membranındaki proteinde oluşan bu mutasyonun Chediak- Higashi sendromu, Gricelli sendromu, Hermansky-Pudlak sendromunda görülen nötropeniyle de ilişkili olduğu belirtilmiştir(40, 41).

Yapılan bazı çalışmalarda konjenital nötropenin bir diğer sebebi olan Jagunal Homolog 1 (JAGN1) geninde görülen mutasyonun, endoplazmik retikulumda strese neden olduğu ve hücre içi kalsiyum artışına da neden olarak miyeloid seride apoptozis yol açtığı tespit edilmiştir(42). GATA-2 mutasyonu ise

konjenital nötropeni ile takip edilen hastalarda yeni tanımlanan genler arasındadır. Ayrıca bu gendeki mutasyonun akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendrom için predispozan faktör olduğu gösterilmiştir(43). Monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) sendromu GATA-2 geni ile ilişkisi olduğu gösterilen nötropeni ile beraber immün yetmezliğin görüldüğü bir hastalıktır(44, 45). Konjenital nötropenide tespit edilen nadir mutasyonlardan biri de granülosit koloni uyarıcı faktörün (GCSF) sinyal iletiminde bozukluklara yol açan CSF3R genindeki mutasyondur. Bu hastalarda AML ya da MDS gelişme riski mevcuttur(27). Konjenital nötropeniye sebep olduğu düşünülen pek çok mutasyon bulunmaktadır. Bazı durumlarda hastalarda klinik bulunmasına ve kemik iliği yaymalarında miyeloid seride duraksama görülmesine rağmen mutasyon tespit edilememektedir. Bu durum hastalıkla ilgili henüz tanımlanmamış olan genlerin olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda tedavide temel amaç enfeksiyonlarla mücadeledir(1). Bu yüzden hijyene önem verilmesi hayatidir.

Bazı nedeni bulunamayan konjenital nötropenili olgularda pro-LL-37 düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir(46). Pro-LL-37 antibakteriyel peptit özelliğinde olup geleneksel antibiyotiklerle benzer komponentler içermektedir. Konjenital nötropeni hastalarda tekrarlayan oral aftlar ve ülser görülmektedir. Oral kavitedeki pro-LL-37 esas olarak nötrofillerin bu bölgeyi infiltre etmesi sonrasında üretilir(47). Bu protein nötrofillerin granüllerinde bulunmaktadır. Miyelopoez sırasında miyeloid öncülleri tarafından üretilmektedir. Miyeloid serideki duraksamaya bağlı bu protein düzeyi düşük olarak görülmektedir. Kronik nötropenisi olan olgularda bu protein düzeyine bakılarak miyeloid seride duraksama olup olmadığının değerlendirilebileceği ve böylelikle konjenital nötropenin erken teşhisinde kullanılabileceği düşünülmektedir(46, 48). Konjenital nötropeni için yapılacak gelecekteki çalışmalar için bu proteinin ilgi çekici olabileceği düşünülmektedir.

Ağır konjenital nötropeni olgularda nötrofil sayısını arttırmak için GCSF nötrofil sayısı 1000-1500/mm³ oluncaya kadar 5 mcg/kg/gün'den tedavi olarak verilebilir(27). AML ve MDS gelişme riski olduğu için yüksek doz GCSF alanlar, tedaviye dirençli olanlar veya edinsel olarak GCSF reseptör mutasyonu olanlar için kemik iliği nakli önerilmektedir(15, 27). GCSF tedavisiyle kronik nötropenili

hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyon sıklığına da azaltarak hayat kalitesini belirgin olarak arttırmıştır(49).

Aşağıdaki Tablo 2’de konjenital nötropeni ile ilişkili genler ve eşlik eden diğer hastalıklar gösterilmiştir(27).

Tablo 2: Konjenital nötropeni ile ilişkili genler ve hastalıklar

Gen Mutasyonu	Hastalık	Hematolojik Bulgular
ELANE	Konjenital Nötropeni	Monositoz,AML,MDS dönüşüm
ELANE	Siklik Nötropeni	
GFI1	Konjenital Nötropeni	Lenfopeni;AML,MDS dönüşüm
GATA2	Konjenital Nötropeni	AML,MDS dönüşüm
TCIRG1	Konjenital Nötropeni	Nötropeni
CXCR4	WHIM Sendromu	Hipogamaglobulinemi,nötropeni
HAX-1	Konjenital Nötropeni	AML,MDS dönüşüm
JAGN1	Konjenital Nötropeni	AML dönüşüm
G6PC3	Konjenital Nötropeni	AML,MDS dönüşüm
SLC37A4	Glikojen Depo tip1-B	AML,MDS dönüşüm,nötropeni
SBDS	Shwachman-Diamond Sendromu	AML,MDS dönüşüm,nötropeni
STK4	Konjenital Nötropeni	Lenfopeni
CLPB	Konjenital Nötropeni	AML,MDS dönüşüm
AP3B1	Hermansky-Pudlak sendromu	T hücre disfonksiyonu
LAMTOR2	p14 Eksikliği	Nötropeni
USB1	Poikiloderma	Nötropeni
VPS13B	Cohen Sendromu	Nötropeni
VPS45	Konjenital Nötropeni	Kemik iliğinde fibrozis
CXCR2	Konjenital Nötropeni	Miyelokateksi
LIST	Chediak-Higashi	Nötropeni
RAB27A	Griscelli Sendromu	Nötropeni
AK2	Adenilat Kinaz Eksikliği	Nötropeni
RMRP	Kıkırdak Saç Hipoplazisi	Nötropeni
TAZ	Barth Sendromu	Nötropeni
CD40LG	CD40 Ligand Eksikliği	Nötropeni

2.3.1.3. Ailesel Benign Nötropeni

Ailesel nötropeni otozomal dominant kalıtım gösteren ve hastalarda genellikle hafif düzeyde nötropenin görüldüğü hasta grubudur. Bu hastalarda

hafif düzeyde nötropeniye bağı enfeksiyon sıklığında artış görülmemektedir. Bu hastaların kemik iliği incelemeleri normaldir ve takiplerinde hiçbir tedavi gerektirmezler. Hafif düzeyde nötropenisi olan ve enfeksiyon öyküsü olmayan hastalara tanı koymak için ailelerinden kan sayımı istenebilir(1, 2).

2.3.1.4. Siklik Nötropeni

Genellikle 21 günlük periyodlarla görülen, 3-6 gün kadar devam eden nötrofil sayısında düşme ile karakterize sporadik ya da otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Konjenital nötropenin bir türü olduğu düşünülür. Her ne kadar teorik olarak 21 günlük periyodlar olarak söylene de hastalarda bu periyodlar 14-40 gün arasında değişebilmektedir. Hastalarda nötrofil sayısının düşmesine paralel olarak tekrarlayan ateş, oral aftlar, oral ülserler ve lenfadenopatiler görülebilmektedir(50).

Siklik nötropenide ana patofizyolojik mekanizma kemik iliğinin düzenli ve sürekli olarak nötrofil üretememesidir. Bu yüzden aralıklı olarak nötrofil sayıları bazen normal seviyeye gelirken bazen de normal seviyelerin altına düştüğü görülür. Siklik nötropenide nötrofil elastaz geninden sorumlu olan ELANE geninde mutasyon gözlenmektedir. Bu gendeki mutasyonun siklik üretimi nasıl etkilediği net olarak anlaşılamamış olup kemik iliğindeki nötrofil öncüllerinin apoptozunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu apoptozdaki artışa bağı nötrofil sayıları düşmektedir(29). Bu hastalarda laboratuvar bulgusu olarak nötropeni geliştiği dönemde monositoz görülebilir. Nötrofil sayıları tekrar artışa geçtiğinde monosit sayısında azalma gözlenebilir(1).

ELANE geni ilişkili nötropeniler arasında konjenital nötropeni ve siklik nötropeni bulunmaktadır. Enfeksiyonların komplikasyonları ELANE ile ilişkili konjenital nötropenilerde siklik nötropeniye göre daha ciddidir. Siklik nötropenilerde nötrofil sayısında periyodik olarak düzelmeye beklenirken konjenital nötropenilerde bu durum söz konusu değildir(50). Tanı için siklik olarak nötrofil sayısındaki azalma ve artışın gösterilmesi gerekmektedir. 6-8 haftalık süre boyunca hastalar takip edilip tam kan sayımı yapılmalıdır. Ayrıca genetik olarak ELANE genindeki mutasyonun gösterilmesi tanıyı doğrulamak açısından önemlidir(15). Konjenital nötropeniden farklı olarak hastaların klinikleri daha iyi olup atak

olmadığı dönemde hastalar sağlıklıdır. Ayrıca siklik nötropenili hastalarda AML ya da MDS riskinde artış beklenmemektedir(29).

2.3.1.5. Retiküler Disgenezi

Nadir bir kombine immün yetmezlik olmakla birlikte hem lenfoid seride hem de miyeloid seride düşüklük görülür. İmmün yetmezlik, nötropeni, lenfopeni ve işitme kaybı ile karakterizedir. Adenilat Siklaz-2 enzimini kodlayan gende mutasyon görülür. Tedavi için hematopoetik kök hücre nakli önerilir(51, 52).

2.3.1.6. Pankreatik Yetmezlik Sendromları (Shwachman Diamond Sendromu)

Hastalık otozomal resesif geçişli olup ekzokrin pankreas yetmezliği, boy kısalığı ve metafizyel displazi görülmektedir. Hastalık ilerleyici olabilmekle beraber kemik iliği yetmezliği görülebilir. AML ya da MDS gelişme riski vardır(53). Hastanın yaşamının ilk aylarında ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı malabsorbsiyon görülürken buna bağlı boy kısalığı oluşabilir. Hastalarda erken yaşta enfeksiyon görülür. Yine bu hastalığa sıklıkla iskelet anomalileri eşlik eder. Bu iskelet anomalileri arasında metafizyel displazi, skolyoz, sindaktili, uzun kemikler sayılabilir(53). Kesin tanı 7q11 kromozomunda bulunan SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu) geninde mutasyonun gösterilmesiyle konulur. Hastada eksik olan pankreas enzimleri tedavi amaçlı yerine koyulur(54).

2.3.1.7. Metabolik Hastalıklara Bağlı Nötropeniler

Glikojen Depo Hastalığı Tip 1-B

Bu hastalıkta glikoneogenez ve glikojenolizde yer alan glikoz-6-fosfataz enziminin eksikliği veya yokluğu görülmektedir. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır ve hastalarda hipoglisemi, hiperlipidemi, hepatomegali, laktik asidemi, büyüme geriliği ve eşlik eden nötropeni görülür(8, 55). Nötropeni glikojen depo hastalığı tip 1 B'nin karakteristik bulgularındandır. Dolayısıyla bu hastalar enfeksiyonlara karşı hassastırlar. Nötropenin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak GCSF ile tedavide enfeksiyon sıklığı belirgin olarak azalmaktadır(55, 56).

Barth Sendromu

Hastalık ilk kez 1983 yılında Peter Barth tarafından dilate kardiyomiyopati, miyopati ve nötropeni triadı ile tanımlanmıştır(57). Barth sendromu X'e bağlı geçiş gösteren ve mitokondriyal membrandaki fosfolipid yan zincirlerinin remodellingleriyle ilgili sorunlar nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açan Tafazzin genindeki mutasyon sonucunda gelişir. Tafazzin proteinini kodlayan gende mutasyon vardır. Hastalarda nötropeni, dilate kardiyomiyopati, gelişim geriliği, proksimal miyopati, beslenme problemleri, kalp yetmezliği, hipoglisemi görülmektedir. Bu hastalarda granülosit koloni uyarıcı faktör tedavi amaçlı kullanılabilir. Hatta bazı hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir(58).

Pearson Sendromu

Mitokondriyal DNA'daki delesyonlar sonucu oluşan son derece nadir görülen, nötropeni, trombositopeni, makrositer aneminin eşlik ettiği bir hastalık tablosudur. Sporadiktir, hastalar infantil dönemde sideroblastik anemi ile karşımıza gelebilirler. Hematopoetik sistem dışında karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas tutulumu da olabilir(8, 27).

Metilmalonik Asidemi

Nadir görülen hastalıklar arasında yer alan metilmalonik asidemide asidoz, ketozis, amonyak yüksekliği, hiperglisinemi ile beraber bu semptomlara eşlik eden nötropeni olduğu bildirilmiştir. Büyüme gelişme geriliğinin yanı sıra distoni, koreoatetoz, optik sinir atrofisi gibi nörolojik semptomlar da görülebilir(59).

İzovalerik Asidemi

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan izovalerik asidemi, izovaleril-koenzim A dehidrogenaz eksikliğine bağlıdır ve dallı zincirli aminoasidopatilerden biridir. İzovalerik asidemi, yenidoğan döneminde şiddetli metabolik asidoz, ketozis ve kusma ile karşımıza gelebilir. Bu hastalarda nötropeni ile beraber derin pansitopeni görülebilir. İzovalerik asidemide granülopoezde olgunlaşmanın durması, büyük olasılıkla doğrudan bir metabolik etkiye bağlı olabilir(60).

Tayvan'da yayınlanan bir olguda, hafif psikomotor gelişimi olan üç yaş bir erkek hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ensefalopati ve diyabetik ketoasidoz kliniğiyle hastaneye başvurmuş. Başvurusunda alınan kan tetkiklerde

hiperglisemi, hiperamonyemi, hiperamilazemi, idrar organik asitlerinde 3-beta-hidroksi izovalerik asit görülmüş. Hastanın bu metabolik tetkiklerinin yanı sıra nötropenisinin de olduğu tam kan sayımında gösterilmiştir(61).

Propiyonik Asidemi

Propiyonik asidemi, kusma, hipotoni, beslenme bozukluğu, metabolik asidoz, ketozis gibi klinik belirtileri olan kalıtsal bir metabolik bozukluktur. Bu bulgulara ek olarak propiyonik asidemili çocuklarda nötropeni ya da pansitopeni gibi hematolojik bozuklukların eşlik ettiği bildirilmiştir(62).

2.3.1.8. Kemik İliği Yetmezliği ile Giden Nötropeniler

Fankoni Aplastik Anemisi

Sıklıkla otozomal resesif kalıtılan nadir de olsa X'e bağlı resesif geçişi de olan bir hastalıktır. Kemik iliği aplastik anemide hipoplaziktir ve hastalarda genellikle pansitopeni gözlenmektedir. Klinik olarak büyüme gelişme geriliği, iskelet, göz, cilt, böbrek ve kalp anomalileri eşlik eder. Bu hastalarda topluma göre MDS, lösemi ve solid organ tümörleri riski artmıştır. Hastalığın kesin tanısı diepoksibütan ve mitomisin C ile kromozom kırıklarının gösterilmesi ile konur. Hastalığın tedavisi ise kemik iliği naklidir(1).

Diskeratosis Konjenita

Bir diğer kemik iliği yetersizliği ile giden nötropeni nedeni de diskeratosis konjenitadır. X'e bağlı geçiş gösterir ancak otozomal dominant katılımı da gösterilmiştir. Hastalık telomerazdaki DNA uzamasından sorumlu olan dyskerini kodlayan DKC1 (Dyskerin Pseudouridine Synthase 1) gen mutasyonu sonucu görülür. Etkilenen hastalarda oral lökoplaki, cilt pigmentasyon bozukluğu, tırnak distrofisi ile karakterizedir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde saç ve diş dökülmeleri de görülebilmektedir. Hastaların çoğunda en az bir seride düşüklük görülür. Sonrasında aplastik anemi gelişebilir.

2.3.2. Yıkım Fazlalığına Bağlı Görülen Nötropeniler

2.3.2.1. Konjenital Nedenler

2.3.2.1.1. İmmün Yetmezliklerle Giden Nötropeniler

X'e bağlı Agamaglobülinemi ve Disgamaglobülinemi:

Primer humoral immün yetmezlik sendromudur ve X'e bağlı resesif kalıtılır. B hücre tirozin kinazı kodlayan gende mutasyon vardır. BTK (Bruton

Tirozin Kinaz) B hücre olgunlaşması ve miyeloid seri maturasyonunda görev alır. Hipogamaglobülinemi ve nötropeni olması nedeni ile özellikle mantar ve Pneumocystis jirovecii enfeksiyonlarına yatkınlık mevcuttur. Hastalar genelde beş yaştan önce tanı alırlar(1, 63). Laboratuvarında IgG, IgA, IgM seviyelerinde ve B hücrelerde ciddi düşüklük saptanır ancak T hücre sayısı ve fonksiyonları normaldir.

Anormal Selüler İmmünite, Kıkırdak Saç Hipoplazisi

Kıkırdak saç hipoplazisi, nadir görülen bir hastalık olmakla beraber otozomal resesif kalıtılır. Bu hastalarda RMRP geninde mutasyon gözlenirken, metafizyel displazi, cücelik, seyrek saçlar görülür. Hem hücresel hem de humoral immün yetmezliğe orta ya da ağır nötropeni eşlik edebilir(64).

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Serum IgG düzeyi düşük, IgM ve IgA düzeyleri değişken olmakla beraber sıklıkla düşüktür, antikor yapımında bozukluk mevcuttur. Genellikle adölesan grupta görülen yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar, granülomatöz lezyonlar ve otoimmün hastalıklarla birliktelik gösteren bir tablodur ve nötropeni eşlik edebilir. Otoimmün bir zeminde olduğu düşünüldüğü için çeşitli otoimmün hastalıklara yatkınlık vardır (SLE, romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi)(1).

Hiper IgM Sendromu

Hiper IgM sendromu, X'e bağlı ya da otozomal resesif geçiş göstermekle beraber kombine immün yetersizlik sendromları içerisinde yer alır. X'e bağlı geçiş gösteren formda CD40L mutasyonu saptanırken, otozomal resesif formda CD40'ın kendisinde mutasyon görülür(27). Nötropeni sık görülür, geçici, siklik veya kronik olabilir. Buna karşılık trombositopeni ve anemi nötropeniye göre daha az sıklıkta görülür(65). IgM düzeylerinde artış, IgG ve IgA düzeylerinde azalma mevcuttur. Genetik ya da fenitoin kullanımına, konjenital rubella sendromuna ve T hücre malignitelerine sekonder olarak ortaya çıkabilir. Nötropeni, sıklıkla X'e bağlı kalıtılan formda görülür ancak nedeni tam aydınlatılamamıştır(66).

Selektif IgA Eksikliği

En sık görülen immün yetmezlik tablosu olup, hastalığa nötropeni eşlik edebilmektedir. Nötropenin sebebi tam olarak bilinmemekle beraber otoimmüniteden dolayı olduğu düşünülmektedir(1). Hastalığın yelpazesi asemptomatik durumdan tekrarlayan ciddi enfeksiyonlara kadar genişler.

Dubowitz Sendromu

Otozomal resesif olarak katılan, dismorfik yüz, büyüme gelişme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon, hipogamaglobülinemi, egzema ve bunlara eşlik edebilen nötropeni gibi bulgularla karakterize bir hastalıktır(1, 67).

Myelokatheksis ve WHIM Sendromu (WHIM :Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis)

Kalıtım şekli otozomal dominant olup primer immün yetmezlik tablosudur. CXCR4 (Kemokin Reseptör 4) geninde mutasyon vardır(27). İlk olarak nötropeniye eşlik eden tekrarlayan enfeksiyonlar ile takip edilen beraberinde hipogamaglobülinemi ve şüpheli Human Papilloma virüs lezyonları olan dokuz yaşında bir kız hastada tanımlanmıştır(68). Klinik olarak siğiller, hipogamaglobülinemi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Hastalarda miyelokateksi (nötrofillerin kemik iliğinden perifere çıkamaması) görülürken orta ve ağır nötropeni eşlik edebilir(69).

Diğer Ciddi Nötropeni Yapan Hastalıklar:

Chediak-Higashi Sendromu

Chediak-Higashi sendromu, otozomal resesif olarak kalıtılır. Çok nadir görülen bir immün yetmezlik sendromudur. Bu hastalıkta Lysosomal trafficking regulator (LYST) geninde mutasyon vardır ve bu mutasyona bağlı olarak intraselüler granüllerin hareketlerinde bozukluk oluşur, enfeksiyon sıklığı artar. Hastalığa okülokutanöz albinizm, hafif kanama bozukluğu, periferik nöropati eşlik edebilir. Tedavisi ise kök hücre naklidir(2, 8).

Griscelli Sendromu

Nadir görülen bir hastalık olup otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Okülokutanöz albinizm, gümüş-gri renkte saçlar, saçta pigment kümeleri ile karakterize bir hastalık tablosudur. Hastalıkta hücre içi yolaklarda rol oynayan G proteini sentezinde görevli RAB27a'daki mutasyon mevcuttur ve genellikle hafif nötropeni görülür(8, 27).

Hermansky-Pudlak Sendromu Tip 2

Hermansky-Pudlak sendromu otozomal resesif olarak kalıtılmakla beraber nadir görülen bir hastalıktır. Adaptor protein-3 (AP-3) kompleksteki bozukluk sebebiyle meydana gelir. Klinik olarak okülokutanöz albinizm, trombositlerdeki dens cisimcikler sebebiyle kanama bozukluğu görülebilir. Nötropeni ve doğal öldürücü hücre sayısında azalma sebebiyle enfeksiyon görülme riski artmıştır(27, 70).

P14 Eksikliği

Nadir görülen bir hastalıktır ve albinizm-nötropeni sendromları arasında yer alır. Hastalarda ağır nötropeni görülür ve bu durum hayatı tehdit eden enfeksiyonlara sebep olabilir(2, 71).

Cohen Sendromu

Otozomal resesif kalıtılır ve Vacuolar Protein Sorting 13 (VPS13B) genindeki mutasyon hastalığına sebep olur. Psikomotor gerilik, büyüme-gelişme geriliği, fasiyal dismorfizm, pigmenter retinopati gibi semptomlara nötropenin eşlik ettiği tablo ile karakterize bir hastalıktır(27, 72).

2.3.2.2. Edinsel Nedenler

İlaçlar

İlaça bağlı nötropeniler belirli bir ilaç kullanımı sonrasında gelişen nötropenilerdir. İlaçlarla ilişkili nötropenilerin mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da idiyosenkratik bir reaksiyon olarak geliştiği düşünülmektedir(6, 73). İlaçla ilişkili nötropeniler tedavi sırasında ve sonrasında görülebilmektedir. İlaç kesildikten sonra da nötropenin düzelmesi beklenmektedir. Nötropeni yapan ilaç daha sonrasında tekrar alındığında yeniden nötropeni oluşabilir.

İlaçla ilişkili nötropeni insidansı genel olarak dünyada farklı kaynaklara göre 2.4-15.4/1000000 arasındadır(74). Ancak pediatrik popülasyon için veriler kısıtlıdır. Çocuklarda ilaçla ilişkili nötropenin erişkinlere göre daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada insidansı 3.92/10000 olarak görülmüştür(75). Erişkinlerde bakılan mortalite oranını en çok arttıran durumun ise 65 yaş üstü kadın olmak olduğu gösterilmiştir(74). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ilaç ilişkili nötropenisi olan hastalarda mortalite oranı %5 olarak

belirtilmiştir. Mortalitenin sebebinin ise şok, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar olduğu görülmüştür(76).

Nötropeni ile ilişkilendirilen ilaçlar; özellikle sülfonamidler, penisilinler, sefalosporinler gibi antibiyotikler, antidiyabetikler, antitiroid ilaçlar, ibuprofen, indometazin, aminopirin gibi antiinflamatuvar ilaçlar, fenotiazin, klozapin gibi antipsikotik ilaçlar, altın tuzları, levamizol, penisalamin gibi romatolojik ajanlar, barbitüratlar, benzodiazepinler gibi antikonvülzan ve sedatif ilaçlardır(1, 2).

Nötropeni mekanizması antibiyotikler, sülfonamidler, antitiroid ilaçları, antidiyabetik ilaçlar, antihistaminiklerde miyeloid hücre yapımının idiyosenkratik baskılanmasına bağlıdır. Sürekli kullanılması gereken bazı ilaçlarda doza bağlı baskılanma görülebilmektedir. Ayrıca kişisel metabolizma farklılıklarından dolayı ya da ilacın metabolizması sonucundan dolayı da baskılanma meydana gelebilir(6). Bazı çalışmalarda ilaçların nötrofiller üzerinde toksik baskılanma yaparak ya da olgun nötrofillerin yıkımına neden olarak nötropeniye yol açtığı gösterilmiştir(77). Ayrıca immün trombositopenik purpuralı (İTP) olgularda intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi sonrasında geçici ılımlı nötropeni görüldüğü bildirilmiştir(78). İlaçlara bağlı nötropenilerin ilaç kesildikten sonra düzelmesi beklenir(6). Aşağıdaki Tablo 3'te nötropeniye sebep olan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları listelenmiştir(2)

Tablo 3: Nötropeni ile ilişkili ilaçlar ve etki mekanizmaları

İlaç	Direkt Baskılanma	Metabolik Baskılanma	İmmün Yıkım
Antienflamatuar			
Amiopirin			+
İbuprofen			+
İndometazin	+		
IVIG			+
Fenilbutazon	+		
Sülfasalazin	+		
Antikonvülzan			
Karbamazepin		+	
Fenitoin			+
Valproik Asit	+		
Antimikrobiyal			
Kloramfenikol	+		
Dapson		+	
Penisilinler	+		+
Sülfonamidler	+		
Trimetoprim/sulfametoksazol	+		
Antitiroid			
Metimazol			+
Propiltiyoürosil			+
Kardiyovasküler			
Hidralazin			+
Prokainamid			+
Kinidin			+
Psikotropik			
Klozapin	+		
Olanzapin	+	+	
Diğer			
Simetidin	+		
Ranitidin	+		
Levamisol			+
Altın			+

Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında enfeksiyonlar diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir. Pediatri hekimlerinin en çok uğraş verdiği durum çocukluk çağı enfeksiyonlarıdır. Diğer yaş gruplarına göre yeterli olarak gelişmemiş immün sistem ve çevreye adapte olmaya çalışan bir vücut vardır. Bu durum çocuklarda enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Bu yüzden çocuklarda enfeksiyon dönemlerinde nötropeni görülebilmektedir. Çocuklardaki geçici nötropenin en sık nedeni enfeksiyonlardır. Enfeksiyon etkenlerinin hepsi nötropeniye sebep olabilmektedir. Ancak en sık etken viral nedenlerdir fakat virüslerin yanı sıra bakteriyel ve protozoal etkenlerin de nötropeniye neden olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar sonrasında nötropeni 24-48 saat içinde başlayıp genellikle bir hafta içerisinde normale döner(1, 2). Kişisel farklılıklar, hastalık etkeni gibi durumlara göre de bu süre daha uzun olabilmektedir.

Viral etkenler olarak başlıca, Epstein Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), parvovirus B19, hepatit A ve B, influenza A ve B, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), kızamık, su çiçeği, adenovirüs, ve kabakulak gibi nedenler sayılabilir(1, 2). Viral enfeksiyonlarda nötropeni, nötrofillerin virüslerin etkisiyle periferik dolaşımdan post kapiller venüllerinde bulunan marjinal havuza sekestrasyonu veya doku hasarlaması ile tüketimde artış nedeniyle gelişmektedir(79). Ayrıca viral enfeksiyonların seyri sırasında endotel üzerinde IgG ve C3 gibi bazı immün komplekslerin birikimi olabilmektedir. Buna bağlı olarak nötrofillerin endotele adezyonu oluşur. Bu durum da dolaşan nötrofil sayısını azaltıp nötropeniye sebep olmaktadır(79). Bazı viral enfeksiyonlarda anti nötrofil antikorunun oluşması da nötropeniye neden olabilir. Bu enfeksiyonlara örnek olarak parvovirus B19, EBV, HIV (Human Immunodeficiency Virus) verilebilir(80). Nötropeni gibi diğer periferik sitopenilerin HIV ile enfekte çocuklarda ilk bulgu olabileceği söylenmektedir(81).

Bakteriler de sıklıkla nötropeniye neden olmaktadır. Sık görülmeyen tifo, paratifo, tüberküloz, brucella, tularemi ve riketsiya gibi bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında nötropeni gelişebilir(1, 82). Ayrıca sepsis durumunda nötrofillerin destrüksiyonu artar, kemik iliği rezervleri de tükendiğinden nötropeni görülebilir(1,

2). Sepsiste görülen bu nötropenin enfeksiyonla mücadeleyi oldukça zorlaştırdığı bilinmektedir.

Enfeksiyon ile ilişkili olan nötropenilerde eğer etiyoloji bulunamadıysa bir yandan enfeksiyon etiyolojisi araştırılırken bir yandan da altı hafta boyunca haftalık tam kan sayımı takipleri yapılır. En geç altı haftanın sonunda mutlak nötrofil sayısının normale dönmesi beklenir. Eğer normale dönmüyorsa kemik iliği örnekleme yapılması önerilmektedir(2, 15).

Nötropeni şikayeti ile takip edilen hastalarda eğer hastanın genel durumu iyi ve nötropenisi ılımlı ise hastalar ağızdan oral antibiyotiklerle hastaneye yatırılmadan takip edilebilir. Ancak ciddi nötropenisi olup sepsis kliniğinde olan hastalar hastaneye yatırılmalı, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalı ve kültürleri alınmalıdır(2, 15).

Kemik İliği Aplazisi

Kemik iliği aplazisinde kemik iliğinde infiltrasyon ve fibrozis yoktur. Pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği görülür ve bu hastalık tablosunda kemik iliği nakli önerilmektedir(83).

Kronik İdiyopatik Nötropeni

Herhangi bir enfeksiyona, ilaç kullanımına, otoimmün ya da inflamatuvar bir hastalığa, maligniteye, nutrisyonel eksikliğine bağlı olmadan, en az üç ay süren nötropenilere kronik idiyopatik nötropeni adı verilir. Otoimmün nötropenilerle karışabilir ancak bu hastalık grubunda anti-nötrofil antikor pozitifliği beklenmez. Bu farklılıkla otoimmün nötropenilerden ayrılır(14). Hastalığın patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Ancak bu hastaların nötropenileri genellikle rastlantısal olarak görülürken, hastaların klinikleri iyidir. Bu hastaların kemik iliği incelemeleri normaldir. Nötropeniye neden olabilecek bir neden gösterilemez(14, 26, 84). Kronik idiyopatik nötropenide MDS ya da AML gelişme riski gösterilmemiştir(26).

Sekonder Nedenler

Nötropenin pek çok sebebi bulunmaktadır ve nutrisyonel eksikleri de bu nedenlerden biridir. Diğer sebepler arasında vitamin B12, bakır, folik asit eksikliği sayılabilir. Bunların yanı sıra kimyasal ve radyasyon maruziyeti de nötropeniye neden olabilir. Nötropeniye trombositopeni ve anemi de eşlik edebilir. Sekonder sebepler arasında en çok vitamin B12 eksikliğine bağlı nötropeni görülür. Tanı için

vitamin düzeyi ile beraber homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri de kontrol edilmelidir. Süt çocuklarında özellikle annenin sütünün az olması, annenin yetersiz B12 alımı ya da annenin vejetaryen diyet yapmasına bağlı nötropeni görülebilir(2, 85, 86).

Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik)

Kemik iliği infiltrasyonu yapabilen lösemi, lenfoma ve solid tümörler genellikle tüm serileri etkilemektedir. Ancak bu hastalıklar izole nötropeni ile de karşımıza gelebilmektedir(1, 87).

Kemik İliği İnfiltrasyonu (Non-neoplastik)

Neoplastik olmayan Gaucher hastalığı, osteopetrozis, sistinozis, Niemann-pick gibi hastalıklar kemik iliği infiltrasyonu yaparak nötropeniye ve ayrıca diğer serilerde de düşüklüğe neden olabilir(1).

İmmün Sebepler

Otoimmün nötropeniler primer ya da sekonder olabilir. Hastanın nötrofillerine karşı gelişmiş otoantikorlar nötropeniden sorumlu tutulur. Mekanizması otoimmün trombositopeni ve hemolitik anemiye benzemektedir. Primer olarak görülebileceği gibi sekonder olarak da ilaç kullanımına, bazı enfeksiyonlara, malignitelere ya da diğer otoimmün hastalıklara bağlı olarak görülebilmektedir(1).

Primer immün nötropeniler genellikle yaşamında ilk yılında ikinci aydan sonra ortaya çıkar ve hastalar çoğunlukla ilk bir yaşta tanı alırlar. Hastalığın görülme sıklığı 1/100.000 olup 4-5 yaşa kadar hastalık sürebilmektedir(1). Hastalık genellikle asemptomatik seyrettiği için tanı almayan hastaların da olduğu düşünülmektedir. Hastalarda nötropeni derecesi hafiften ağıra kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Hastaların %95'inde remisyon görülür ve bu remisyon genellikle yedi ile 24 ay arasında olur(88). Hastaların klinikleri genellikle iyidir ve bu hastalarda ağır enfeksiyon nadir görülür ancak tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları görülebilmektedir. Hastaların takiplerinde genellikle hiçbir şikayetleri olmadığı görülür. Bu hastalarda nötropeniye monositoz eşlik edebilir. Kemik iliği incelemesinde miyeloid seride hiperplazi ve olgun nötrofil sayısında artış gösterilebileceği gibi erken evrelerde gelişim duraksaması da

gösterilebilir(32). Anti-nötrofil antikor pozitifliği saptanan hastalarda tanı için kemik iliği incelemesine gerek olmadığı gösterilmiştir(88).

Otoimmün nötropeni tanılı hastalarda nötrofil sayısı enfeksiyon sırasında, epinefrin, steroid ya da GCSF kullanımı ile artış gösterebilir. Anti-nötrofil antikor testinde yanlış negatiflik ya da yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğu için kullanımları sınırlıdır(89, 90). Otoimmün nötropenilerde tedavi çoğunlukla gerekmez ve bu süreçte hastalarda ağır enfeksiyon gözlenmez(1). Sekonder immün nötropeniler çoğunlukla diğer immün sistem hastalıklarıyla beraber görülür. Çocuklarda daha çok adolesan grupta görülürken erişkinlerde daha sık görülür(1). Sekonder immün nötropeniyle beraber görülen hastalıklara; otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, diyabetes mellitus, yaygın değişken immün yetmezlik, SLE ve romatoid artrit örnek verilebilir(13). Tedavisi altta yatan hastalığa yöneliktir.

Neonatal Alloimmün Nötropeni

Bir diğer immün nötropeni nedenidir ve nötrofillerdeki antijenlere karşı gelişen anne-baba kaynaklı antikorlar nedeniyle oluşmaktadır. Plasental yol ile bebeğe geçiş olur. Bu hastalık tablosunda ciddi enfeksiyonlar görülmez. Hastalar genellikle rastlantısal olarak tanı alırken üç ay civarında kendiliğinden düzelir(91).

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

Çocuklarda oldukça nadir olan bir sekonder immün nötropeni sebebidir. Hastalarda yaygın lenfadenopati, splenomegali görülebilir(92).

Hipersplenizm

Dalağı tutan hastalıklarda, primer dalak hastalıklarında ya da portal hipertansiyon gibi durumlarda retikuloendotelial sistemde sekestrasyon olur. Bu durum nedeniyle hastalarda nötropeni oluşabilir ve bu tabloya trombositopeni, anemi de eşlik edebilir. Hipersplenizm görülen hastalarda altta yatan hastalığı düzeltmek ana tedavidir(2, 93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız tek merkezli kesitsel bir çalışma olup, çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 11.01.2023 tarihli toplantısında görüşülerek, KAEK-16 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya Haziran 2019-Haziran 2021 tarihleri boyunca iki yıllık sürede Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde nötropeni ile takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya mutlak nötrofil sayısı 1 ay-1 yaş arası hastalar için $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan, 1 yaş-18 yaş arası hastalar için $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlar alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza dahil olan hastaların nötropeni etiyolojilerini belirlemek hedeflendi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Yaş aralığı 1 ay-18 yaş arası olanlar
- 1 ay-1 yaş için mutlak nötrofil sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ olanlar
- 1 yaş-18 yaş için mutlak nötrofil sayısı $< 1500/\text{mm}^3$ olanlar
- Nötropeni ile takip edilip düzenli takibe gelen hastalar
- Bilgileri hastane bilişim sistemimizde kayıtlı olanlar

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Mevcut malignite tanısı olanlar
- Kemoterapi ya da radyoterapi alan hastalar
- Mevcut nötropeni etiyolojisi ile ilgili tanısı olan hastalar
- Arşiv dosyasına ulaşılamayan hastalar
- Takiplerine düzenli devam etmeyen hastalar

3.4. Hasta Verilerinin Toplanması

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümüne Haziran 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran ve nötropenisi olan hastalar çalışmaya alındı. Kriterleri sağlayan hastaların iki yıllık süre boyunca dosyaları tarandı. İki yıllık sürenin herhangi bir döneminde nötropenisi olan hastaların, nötropeniden çıkıncaya kadar ya da tanısı belirleninceye kadar dosyaları takip edildi.

Hastaların, başvuru tarihleri, başvurdukları andaki yaşları, ilk nötropeni tespit edildiğindeki yaşları, ilk başvuru şikayetleri, cinsiyetleri, rutin bir kontrolde

tespit edilip edilmediği, eşlik eden hastalık varlığı, eski tetkiklerinin normal olup olmadığı, enfeksiyon öyküsü, nötropeni saptanmadan önce veya sonrasında hastane yatış gereksiniminin olup olmadığı, kullanmakta oldukları ilaçlar, ailede benzer hastalık öyküsü, ailede akrabalık öyküsü, fizik muayene bulguları (lenfadenopati, hepatosplenomegali, iskelet anomalisi, büyüme gelişme geriliği, enfeksiyon odağı), GCSF kullanımı, hemoglobin değerleri, lökosit sayıları, mutlak nötrofil sayıları, trombosit sayıları, izole nötropeni varlığı, karaciğer fonksiyon testleri, sedimentasyon değerleri, C-reaktif protein değerleri, lenfosit alt grupları, immünglobulinleri, direkt coombs, C3-C4 düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, anti-gliadin antikorları, anti-endomisyum antikorları, vitamin B12 düzeyleri, kemik iliği yaymaları, kemik iliği aspirasyon biyopsileri, genetik mutasyon testleri, nötropeni süreleri (<6 hafta,>6 hafta) , immünoloji/metabolizma konsültasyonları, başvuru şikayetleri(birden fazla şikayet ile başvuruda ana semptom dikkate alındı) başlangıç başvurularında agranülositoz varlığı, başvuruda nötropeni dereceleri (hafif/orta/ağır), takip süreleri, hastane yatış gereksiniminin olup olmadığı, antibiyotik kullanım gereksinimleri, kateter, kan, idrar kültürleri hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. İncelenen bütün parametreler hasta takip formuna işlendi.

Hastaların başvurularındaki nötropeni dereceleri hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılırken aşağıdaki değerler dikkate alındı.

- Hafif şiddette nötropeni: 1000-1500/ mm³
- Orta şiddette nötropeni: 500-1000/ mm³
- Ağır şiddette nötropeni: 200-500/ mm³
- Agranülositoz < 200/ mm³

Ancak bir yaş altındaki gruplarda mutlak nötrofil sayısı < 1000/mm³ nötropeni olarak kabul edildiği için bir yaş altı hastalar nötropeni dereceleri açısından sınıflandırılmaya dahil edilmedi.

Hastaların etiyolojileri kronik benign nötropeni, post-enfeksiyöz nötropeni, konjenital nötropeni,malignite, ilaca bağlı nötropeni, nutrisyonel eksikliğine bağlı nötropeni, immün yetmezlikle ilişkili nötropeni ve diğer nötropeniler şeklinde sınıflandırıldı. Hastanemizde anti-nötrofil antikor düzeyi çalışılmadığı ve bu testin

spesifitesinin düşük olması nedeniyle gruplandırmaya otoimmün nötropeni dahil edilmedi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki-kare Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmesi ile yapıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum–maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız için Haziran 2019–Haziran 2021 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniğinde takip edilen tam kan sayımında nötropenisi olan 636 hastanın dosyaları tarandı. Bu 636 hasta içerisinde en az bir serisi nötrofil düşüklüğü olmak üzere, bir ya da daha fazla seride düşüklüğü olan hastalar da mevcuttu. Dosyası taranan hastalar içerisinde 404 hastanın “nötropeniyi açıklayan mevcut tanısı olduğu, takibe devam etmediği, aktif olarak kemoterapi/radyoterapi aldığı ya da kliniğimize başvurusunda nötropenisi geçtiği” gibi nedenlerden dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan en az bir serisi nötropeni olmak şartıyla bir ya da daha fazla sitopenisi olan 232 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 1 ay-18 yaş aralığındaki tüm hastalardan en küçük yaş bir ay, en büyük yaş ise 17 yaş olmak üzere yaş ortancası 24 ay olarak saptandı. Hastaların başlangıçta tam kan sayımlarındaki nötrofil ve lökosit sayıları değerlendirildiğinde, nötrofil sayılarının ortancası $760/\text{mm}^3$, lökosit sayılarının ortancası $5215/\text{mm}^3$ olarak görüldü. Çalışmadaki 232 hastanın, ailede akrabalık öyküsü ile etiyolojik sınıflama arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızdaki 232 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	126	54,3
Kız	106	45,7
Yaş kategori		
1 yaşından küçük	67	28,9
1 yaş ve üzeri	165	71,1
İzole Nötropeni		
Var	174	75
Yok	58	25
Nötropeni Süresi		
<6 Hafta	118	50,9
> 6 Hafta	114	49,1
Konjenital Nötropeni Genetiği		
Çalışılan	46	19,8
Çalışılmayan	186	80,2
Nötropeni Derecesi (1 Yaş ve Üzeri)		
Hafif	65	40,1
Orta	64	39,5
Ağır	33	20,4
İlk Başvuru Şikayeti		
Ateş	114	49,1
Tesadüfen	48	20,7
Halsizlik	21	9,1
Öksürük	14	6
İshal	13	5,6
Boğaz Ağrısı	11	4,7
Kilo Kaybı	4	1,7
Sarılık	3	1,3
Eklemler Ağrısı	1	0,4
Gözde Şişlik	1	0,4
Kusma	1	0,4
Nöbet	1	0,4

Toplamda 46 hastada uzamış nötropeni sebebinin aydınlatmak için konjenital nötropeni genetiği çalışıldı, 186 hastada konjenital nötropeni için genetik test çalışılması gereksinimi olmadı. Konjenital nötropeni genetiği çalışılan 46 hastadan 41'inde genetik testler normal olarak görüldü. Konjenital nötropeni genetik olarak toplamda 5 (%2.1) hastada tespit edildi. Bu beş hastanın üçünde (%42.9) ELANE

geninde mutasyon, ikisinde (%28.6) HAX-1 geninde mutasyon tespit edildi. Kalan iki (%28.6) hastada herhangi bir mutasyon tespit edilemedi. Ancak kemik iliği aspirasyonlarında maturasyon defekti tespit edildi ve bu hastaların GCSF tedavisi gereksinimleri oldu. Bu hastalarda mutasyon tespit edilememesine rağmen klinik olarak konjenital nötropeni olarak değerlendirilmiştir. Genetik veya klinik olarak toplamda yedi (%3) hasta konjenital nötropeni olarak değerlendirildi. Bu hastaların sayısı ve genleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Konjenital nötropeni tespit edilen veya klinik olarak konjenital nötropeni kabul edilen hastaların mutasyonları ve sayısı

Mutasyon	Sayı
ELANE	3
HAX-1	2
Kemik iliği ve klinik bulguları ile tanı	2

Hastalardan en az bir serisi nötropeni olmak şartıyla bir ya da daha fazla sitopenisi olan 232 hastaya etiyolojik olarak sınıflama yapıldığında, en sık etiyolojik neden 110 (%47.4) hastada post-enfeksiyöz nötropeni oldu. Hastaların etiyolojik olarak dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların etiyolojik olarak sınıflandırılması

	Sayı	Yüzde
Etiyolojik Sınıflandırma		
Post-enfeksiyöz Nötropeni	110	47,4
Malignite	46	19,8
Kronik İdiyopatik Nötropeni	31	13,4
Konjenital Nötropeni	7	3
İlaç ilişkili Nötropeni	6	2,6
İmmün Yetmezlik ilişkili Nötropeni	6	2,6
Nutrisyonel ilişkili Nötropeni	6	2,6
Diğer	20	8,6
Toplam	232	100

Çalışmadaki en az bir serisi nötropeni olmak şartıyla bir ya da daha fazla sitopenisi olan toplam 232 hastanın 174 (%75)'ünde izole nötropeni saptanmıştır. Bu izole nötropeniye sahip olan hastalar etiyolojik olarak sınıflandırıldığında olguların 109'u post-enfeksiyöz nötropeni olarak tanımlanmıştır. İzole nötropenisi olan hastaların etiyolojik sınıflandırması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: İzole nötropenisi olan hastaların etiyolojik olarak sınıflandırılması

	Sayı	Yüzde
Etiyolojik Sınıflandırma		
Post-enfeksiyöz Nötropeni	109	62,3
Kronik İdiyopatik Nötropeni	31	17,7
Konjenital Nötropeni	7	4
İlaç İlişkili Nötropeni	6	3,4
İmmün Yetmezlik İlişkili Nötropeni	6	3,4
Nutrisyonel İlişkili Nötropeni	6	3,4
Malignite	2	1,7
Diğer	7	4
Toplam	174	100

Çalışmamızda hastalar kronik benign nötropeni, post-enfeksiyöz nötropeni, konjenital nötropeni, ilaca ilişkili nötropeni, nutrisyonel eksikliğine bağlı nötropeni, immün yetmezlikle ilişkili nötropeni ve diğer nötropeniler şeklinde sınıflandırıldı. Post-enfeksiyöz nötropeni, ilaç ilişkili nötropeni ve diğer grubu içerisinde nötropeni tanısı alan hastaların sınıflandırılması Tablo'8 de gösterilmiştir.

Tablo 8: Post-enfeksiyöz nütropeni, ilaç ilişkili nütropeni ve diğer nedenlere bağlı nütropenisi hastaların sınıflandırılması

	Sayı	Yüzde
Postenfeksiyöz Nütropeni		
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	71	64,5
Akut Gastroenterit	20	18,2
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	8	7,3
Parvo Virüs Enfeksiyonu	3	2,7
İdrar Yolu Enfeksiyonu	2	1,8
Abse	2	1,8
Toxoplasma Enfeksiyonu	1	0,9
EBV	1	0,9
Lenfadenit	1	0,9
Karbonkül	1	0,9
İlaç ile ilişkili Nütropeni		
Karbamazepin	2	33,3
Valproik Asit	2	33,3
Okskarbazepin	1	16,7
Takrolimus	1	16,7
Diğer		
Aplastik Anemi	3	15
Hipersplenizm	3	15
Hemofagositik Lenfositosis	3	15
Çölyak Hastalığı	2	10
Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom	2	10
Myelodisplastik Sendrom	2	10
Ailevi Akdeniz Ateşi + Juvenil İdiyopatik Artrit	1	5
Glikojen Depo Hastalığı Tip 1-B	1	5
KBG Sendromu	1	5
Sjögren Sendromu	1	5
Williams Sendromu	1	5

Malignite tanısı alan hastalar hariç tutulduğunda, GCSF kullanma gereksinimleri etiyolojik sınıflar içerisinde en sık olarak altı (%33,3) hasta ile

konjenital nötropenide görülmüştür. Nutrisyonel eksikliğine bağlı nötropeni grubunda GCSF kullanma gereksinimi olmamıştır.

Malignite veya konjenital nötropenisi olan hastaların dışında kalan 179 hasta değerlendirildiğinde, 25 hastanın parenteral ya da oral antibiyotik gereksinimi olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalardan malignite grubu ve diğer grubunun içerisindeki aplastik anemi, MDS, hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) hastaları çıkarılarak 179 hasta değerlendirildiğinde, 24 hastanın hastaneye yatış gereksinimi olmuştur.

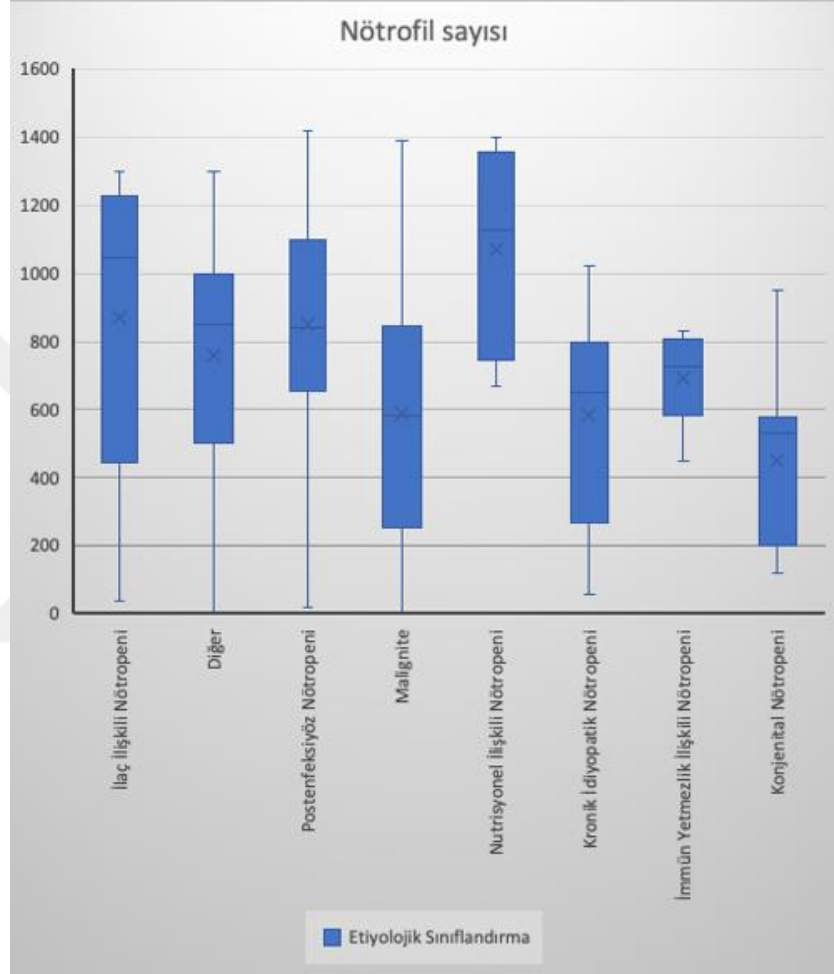
Çalışmaya dahil edilen hastaların nötrofil sayılarının ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p<0.001$) Post-enfeksiyöz nötropenisi olanların nötrofil sayıları, kronik idiyopatik nötropenisi ve malignitesi olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ve Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların başlangıçtaki nötrofil sayılarının ortanca ve ortalama değerleri

	Nötrofil sayısı	
	Ortalama $\pm$ S. Sapma	Ortanca (min - mak)
Etiyolojik Sınıflandırma		
Diğer	760,5 $\pm$ 368,67	850 (0 - 1300)
İlaç ilişkili Nötropeni	868,33 $\pm$ 475,83	1045 (40 - 1300)
İmmün Yetmezlik ilişkili Nötropeni	693,33 $\pm$ 138,08	725 (450 - 830)
Konjenital Nötropeni	450 $\pm$ 289,02	530 (120 - 950)
Kronik İdiyopatik Nötropeni	581,94 $\pm$ 293,91	650 (60 - 1020)*
Malignite	589,57 $\pm$ 392,53	585 (0 - 1390)*
Nutrisyonel ilişkili Nötropeni	1071,67 $\pm$ 298,76	1125 (670 - 1400)
Postenfeksiyöz Nötropeni	851,09 $\pm$ 319,38	840 (20 - 1420)**

(* $p<0,001$: Post-enfeksiyöz nötropeni ile başvuran hastalardaki nötrofil sayıları kronik idiyopatik nötropeni ve malignite grubuna göre anlamlı olarak yüksek görülmüştür)

Çalışmamızda etiyolojik olarak gruplandırılan hastaların nötrofil değerleri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Etiyolojik sınıflandırmaya göre hastaların başvuru nötrofil değerleri (x işareti her grubun ortanca değerini göstermektedir.)

Agranülositoz nötrofil sayısının $< 200/\text{mm}^3$ olması olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki toplam 232 hastadan 31 (%13.3)’inde agranülositoz görülmüştür. Etiyolojik sınıflama ile agranülositoz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.001$). Malignite sınıfında agranülositozun olması ve post-enfeksiyöz nötropeni sınıfında ise agranülositozun olmaması anlamlı olarak görülmüş ve Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Agranülositoz ve etiyolojik sınıflama arasındaki ilişki

	Agranülositoz	
	Var	Yok
	(n/%)	(n/%)
Etiyolojik Sınıflandırma		
Post-enfeksiyöz nötrojeni	2 (6.5)*	108 (53.7)*
Kronik İdiyopatik Nötrojeni	7 (22.6)	24 (11.9)
İmmün Yetmezlik İlişkili Nötrojeni	0 (0)	6 (3)
İlaç İlişkili Nötrojeni	1 (3.2)	5 (2.5)
Malignite	14 (45.2)*	32 (15.9)*
Konjenital Nötrojeni	2 (6.5)	5 (2.5)
Nutrisyonel İlişkili Nötrojeni	0 (0)	6 (3)
Diğer	5 (16.1)	15 (7.5)
(* p <0.001)	Toplam	
	31(%13.3)	201(%86.7)

Etiyolojik sınıflandırmaya göre takip sürelerinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Post-enfeksiyöz nötrojeni sınıfındaki hastaların takip süreleri, diğer, ilaç ile ilişkili nötrojeni, kronik idiyopatik nötrojeni, konjenital nötrojeni ve immün yetmezlik ile ilişkili nötrojeni sınıflarının takip sürelerinden anlamlı olarak daha kısa olmuştur ve Tablo 11’de göstermiştir.

Tablo 11: Etiyolojik sınıflamaya göre hastaların takip süreleri

	Takip Süresi (gün)	
	Ortalama $\pm$ S. Sapma	Ortanca(min- mak)
Etiyolojik Sınıflandırma		
Diğer	523,85 $\pm$ 314,55	600 (90 - 1080)*
İlaç İlişkili Nötrojeni	220 $\pm$ 113,31	180 (90 - 360)*
İmmün Yetmezlik İlişkili Nötrojeni	360 $\pm$ 248,11	360 (90 - 720)*
Konjenital Nötrojeni	1020 $\pm$ 364,97	1080 (360 - 1440)*
Kronik İdiyopatik Nötrojeni	444,68 $\pm$ 300,91	360 (150 - 1080)*
Nutrisyonel İlişkili Nötrojeni	145 $\pm$ 64,11	135 (90 - 240)

Postenfeksiyöz Nötropeni

47,56 ± 35,19

30 (7 - 180)**

(*p<0,001: Post-enfeksiyöz nötropeni ile takip edilen hastaların takip süreleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısa olarak görülmüştür.)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan malignite grubu ve diğer grubunun içerisindeki aplastik anemi, MDS, HLH hastaları çıkarılarak yapılan, antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış gereksinimi ile etiyolojik sınıflandırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur(p<0,001). Antibiyotik gereksinimi olan ve olmayan hastalar kendi sınıfı içerisinde değerlendirildiğinde, antibiyotik gereksinimi, konjenital nötropenilerde ve immün yetmezlikle ilişkili nötropenilerde anlamlı olarak yüksek olduğu, buna karşılık post-enfeksiyöz nötropenili hastalarda ise antibiyotik gereksiniminin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca immün yetmezlikle ilişkili nötropenisi olanlarda ve konjenital nötropenilerde hastaneye yatış anlamlı yüksek bulunurken, post-enfeksiyöz nötropeni tanısı alan hastalarda hastaneye yatış anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Antibiyotik gereksinimi, hastaneye yatış ve etiyolojik sınıflandırma arasındaki ilişki

	Antibiyotik Gereksinimi (parenteral/oral)		Hastaneye Yatış Gereksinimi	
	Var (n/%)	Yok (n/%)	Var (n/%)	Yok (n/%)
Etiyolojik Sınıflandırma				
Post-enfeksiyöz nötropeni	8 (32)*	102 (66.2)*	7 (29.1)*	103 (66.5)*
Kronik İdiyopatik Nötropeni	5 (20)	26 (16.9)	5 (20.8)	26 (16.8)
İmmün Yet. ilişkili Nötropeni	3 (12)*	3 (1.9)*	3 (12.5)*	3 (1.9)*
İlaç ilişkili Nötropeni	1 (4)	5 (3.2)	1 (4.1)	5 (3.2)
Konjenital Nötropeni	6 (24)*	1 (0.6)*	6 (25)*	1 (0.6)*
Nutrisyonel ilişkili Nötropeni	0 (0)	6 (3.9)	0 (0)	6 (3.9)
Diğer	2 (8)	11 (7.1)	2 (8.3)	11 (7.1)
Toplam	25 (100)	154 (100)	24 (100)	155 (100)

(*p <0.001)

5. TARTIŞMA

Nötropeni pediatri hekimliği serüveninde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu durumla sık karşılaşılabildiği gibi, nötropenin altında yatan nedenlere bakacak olursak, çok basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden pek çok kritik duruma kadar uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu geniş yelpaze sebebiyle gerek hekim için gerekse hasta, hasta yakınları için endişe veren bir durumdur. Nötropenisi olan bir hasta ile karşılaşıldığında olabilecek altta yatan nedenler düşünülürken bir yandan da hasta ve yakınına nötropenin olası nedenleri hakkında yeterli bilgi verilmelidir. Bu sürecin en başında ise öykü, fizik muayene önem taşımaktadır. Öykü ve fizik muayene ile hastaların etiyolojileri hakkında daha erken fikir sahibi olunabilir. Hastalar ise belirli bir süre takip edilerek etiyolojik anlamda araştırılmalıdır. Bu etiyoloji belirleme süreci bazen oldukça kısa sürmekle birlikte bazen çok uzun zaman alabilmektedir. Hastaların bazen sadece tam kan sayımı, periferik yayma ile değerlendirilmesi yeterli olurken bazen de etiyolojiyi belirlemek için daha ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Bu uzayan takip süreçleri hasta ve hasta yakınları için çok tedirgin edici olabilmektedir. Bu yüzden nötropeni ile gelen hastaların takiplerini yapan hekimlerin, bu konu hakkında yeterli deneyime ve bilgiye sahip olması gerekmektedir. Böylelikle gerek hekimlerin gerekse hasta ve hasta yakınlarının uzun süreçlerde yaşayacağı endişelerin önüne geçilebilir. Ayrıca gereğinden fazla yapılan tetkiklerin de önüne geçilerek, iş yükü, hasta yoğunluğu ve maddi kayıpların da azaltılması sağlanabilir.

Nötropeni tanımlı hastaların takiplerinde çoğu zaman hasta ve hasta yakınlarının endişeleri oldukça fazla olmaktadır. Bunun sebebi, nötropeni nedenlerinin bulunduğu geniş yelpazedeki hastalıkların içerisindeki malignite, immün yetmezlik, konjenital nötropeni gibi hayatı tehdit eden durumların olmasıdır. Nötropeni etiyolojisinde hayatı tehdit eden ciddi hastalıklar bulunsada bu hastalıkların insidansının etiyolojideki yeri düşüktür. Ancak bu nedenler gözden kaçırılmamalıdır. Bu etiyolojik nedenlerin ayırt edilmesinde hekimin rolü

önemlidir. Bu nedenle nötropeni etiyolojisi hakkında hekimin yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir.

Çalışmamızda kendi kliniğimizde takip ettiğimiz nötropeni tanılı hastaların dosyalarını kesitsel olarak inceledik. Nötropeni ile başvuran hastaların kliniğimizde yapılan takipleri ve tetkikleri sonucunda hangi etiyolojik sonuçların çıktığını değerlendirmeyi amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde Haziran 2019–Haziran 2021 tarihleri arasında nötropeni şikayetiyle takip edilen hastalardaki etiyolojik sonuçlar çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 232 hastanın 126 (%54,3)’sı erkek, 106 (%45,7)’sı kız hasta idi. Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımları arasında belirgin bir farklılık yoktu. Hastaların 165 (%71,1)’i bir yaşından büyük iken 67 (%28,9)’si bir yaşından küçüktü. Nötropeni ile başvuran hastaların çoğunluğunun bir yaşından büyük olduğu görüldü. Nötropeni her yaşta farklı nedenlere bağlı görülebilmektedir ve bu nedenlerin çoğu selim seyirlidir. Nötropeni ile takip ettiğimiz hastaların bir yaş altında daha az olmasının sebebi, hastaların bu dönemde çevreyle daha az temasının olması ve ailelerin daha çok dikkat etmesinin, nötropenin en sık sebebi olan enfeksiyonlardan doğal olarak korunmuş olması olabilir. Fakat bununla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. David O. ve arkadaşlarının İsrail’de Soroka Üniversitesi’nde 2018 yılında yayınlanan, 601 nötropenik hasta ile yaptığı çalışmada 454 (%75,5)’ü bir yaşından küçük olduğu gösterilmiştir(94). Bizim çalışmamız ile ters bir bulgudur. Bu durum için de, “bir yaş altı çocuklar immün sistem tam gelişmediği için enfeksiyonlara yatkındır, bu yüzden de bu hastalarda nötropeni daha çok görülmüş olabilir” şeklinde düşünülebilir. İki çalışma karşılaştırıldığında, nötropeni ile yaş arasında net bir ilişki olmadığı ve nötropeni etiyolojisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 1 ay–18 yaş aralığındaki 232 hasta içerisinde en küçük yaş bir ay, en büyük yaş ise 17 yaş olmak üzere yaş ortancası 24 ay olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başlangıçta tam kan sayımlarındaki nötrofil ve lökosit sayıları değerlendirildiğinde, nötrofil sayılarının ortancası

760/mm³, lökosit sayılarının ortancası 5215/mm³ olarak görüldü. En düşük nötrofil sayısı 0/mm³, en yüksek nötrofil sayısı 1420/mm³ olarak görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 174 (%75) hastada ilk başvuruda izole nötropeni bulunurken, 58 (%25) hastada ilk başvuruda sadece izole nötropeni değil, nötropeni ile beraber bir ya da daha fazla sitopeni bulunuyordu. Hastanemiz bölgedeki en büyük Çocuk Hematoloji ve Onkoloji merkezi olduğu için çevre hastanelerden, tam kan sayımında bir ya da birden fazla seride düşüklüğü olan hasta tarafımıza yönlendirilmektedir. Özellikle izole nötropenisi bulunmayan hastalarda genellikle pansitopeni bulunmaktadır. Bu hastalar çoğunlukla malignite, MDS, HLH gibi tanılar aldı. İzole nötropenisi olan hastaların büyük çoğunluğu ise post-enfeksiyöz nötropeni tanısı aldı. Fakat izole nötropeni tanısı ile gelen hastalar, selim bir seyirden hayatı tehdit eden durumlara kadar farklı hastalık tanıları aldı.

Hastalardan 118 (%50.9)'inin nötropeni süresi altı haftadan daha kısa sürmüştü, 114 (%49.1)'ünün nötropeni süresi altı haftadan daha uzun sürdü. Altı haftanın altında nötropenisi olan hastalar akut nötropeni, altı haftanın üzerinde nötropenisi olan hastalar ise kronik nötropeni olarak isimlendirildi. Akut ve kronik nötropenisi olan hastalar etiyolojik olarak değerlendirildiğinde kronik nötropenisi olan hastalar daha önemli (konjenital nötropeni, immün yetmezlik vb.) tanılar aldı. Akut nötropeniler ise genellikle selim seyirli seyretti ve takip edilen hastaların nötrofil sayılarının genellikle kendiliğinden düzeldiği görüldü.

Nötropeni tespit edilen hastaların ilk başvuru şikayetleri incelendi. İlk başvuru şikayetleri tespit edilirken, hastaları hastaneye getiren ana sebep dikkate alındı. Çünkü pek çok hasta doktora başvurduğunda genellikle tek bir şikayetle başvurmayıp, ana şikayetinin yanında farklı şikayetler de söyleyebilmektedir. Bu yüzden takibe aldığımız hastaların ana şikayetleri kaydedildi. Örneğin halsizlik ve uzamış ateşi olan bir hasta için başvuru şikayeti ateş olarak kabul edildi.

Hastaların nötropenileri tespit edildiğindeki ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, en sık olarak 114 (%49.1) hastanın ateş nedeni başvuru görüldü. Nötropeninin tespit edildiği ikinci en sık başvuru ise 48 (%20.7) hasta ile tesadüfen kontrol olarak görüldü. Hastaların diğer başvuru nedenleri boğaz ağrısı, eklem ağrısı, halsizlik, ishal, öksürük, kilo kaybı, kusma, nöbet, sarılık, gözde şişlik şeklinde gruplandırıldı. En sık başvuru nedeni olan ateş ile gelen hastalarda

etiyojik olarak selim seyirden ciddi hastalığa kadar olan durumlar bulunsa da tesadüfen kontrollerde nötropeni saptanan hastalarda genellikle selim seyirli hastalıkların etiyojik neden olarak bulunduğı görüldü. Fakat ailede hastalık öyküsü olan hastalarda, tesadüfen tarama amaçlı kardeşlerine yapılan tetkiklerde nötropeni saptandıktan sonra devam eden tetkiklerde soygeçmişte bulunan aynı hastalığın saptandığı görüldü. Ailede öykü olduğu için bir şikayeti olmadığı halde tesadüfen tetkik yaptıran bir konjenital nötropeni ve bir glikojen depo hastalığı tip 1-B tanısı alan hastamız oldu. Ayrıca kistik fibrozis ile takipli olan bir hastanın tesadüfen takiplerinde tespit edilen nötropenisi hipersplenizm ile ilişkili saptandı. Prematüre nedenli yenidoğan yoğun bakımda yatışı ve göbek kateteri öyküsü olan bir hastanın da takiplerinde nötropenisi tesadüfen kontrollerde tespit edildi, beraberinde dalak büyüklüğü de olan hastanın nötropeni etiyojisi hipersplenizm ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan 232 hastadan 165 (%71.1)'i bir yaş ve üzeriydi. Bu hastaların başvurularındaki nötrofil sayılarını kendi içinde hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandırdık. Bir yaş ve üzeri hastaların başlangıçta nötropeni dereceleri değerlendirildiğinde, 65 (%40.1) hastada hafif nötropeni, 64 (%39.5) hastada orta nötropeni, 33 (%20.4) hastada ağır nötropeni tespit ettik. Tantawy AA ve arkadaşlarının 2010 yılında Mısır'da 200 nötropeni tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların başvurularında 90 (%45) hastada hafif nötropeni, 56 (%28) hastada orta nötropeni, 54 (%27) hastada da ağır nötropeni tespit etmiştir. Uzamış nötropeni için ağır nötropenin prediktif olabileceğı düşünülmüş (95). Bizim çalışmamızda da hafif nötropeni ile başvuran hastaların daha selim seyirli hastalıklarla ilişkili olduğu görüldü. Özdemir ve arkadaşlarının Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde yaptığı 2021 yılındaki çalışmada, 94 nötropeni tanılı hasta takip edilmiş. 24 (%25.5) hastada hafif nötropeni, 36 (%38.3) hastada orta nötropeni, 34 (%36.2) hastada ağır nötropeni görülmüş(96). David O. ve arkadaşlarının İsrail'de 601 nötropenik hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların başvurularında 52 (%8.5) hastada ağır nötropeni, 165 (%27.5) hastada orta nötropeni, 385 (%64) hastada hafif nötropeni tespit edilmiştir. Bu çalışmada nötropenin ciddiyetiyle nötropeni süresi arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmış ve nötrofil sayısı düştükçe takip süresinin arttığı görülmüş.(94).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 232 hasta etiyolojik olarak değerlendirilirken gruplandırıldı. Post-enfeksiyöz nötropeni, kronik idiyopatik nötropeni, malignite, nutrisyonel ilişkili nötropeni, immün yetmezlik ilişkili nötropeni, ilaç ilişkili nötropeni, konjenital nötropeni ve diğer olmak üzere sekiz farklı başlıkta gruplandırıldı. Nötropeni etiyolojisindeki en sık neden enfeksiyonlardır(1). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak en sık etiyolojik neden 110 (%47.4) hasta ile post-enfeksiyöz nötropeni oldu. Malignite 46 (%19.8), kronik idiyopatik nötropeni 31 (%13.4), diğer 20 (%8.6), konjenital nötropeni yedi (%3), ilaç ilişkili nötropeni altı (%2.6), immün yetmezlik ile ilişkili nötropeni altı (%2.6), nutrisyonel ilişkili nötropeni altı (%2.6) hastada görüldü. Hastanemizin Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü, bölgemizdeki en büyük referans merkez olması dolayısıyla etiyolojik sınıflamada malignitenin yüksek bir orana sahip olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda aynı etiyolojik sınıflandırmayı kullanarak sadece izole nötropenisi olan 174 hastayı incelediğimizde en yüksek değer yine 109 (%62.3) hasta ile post-enfeksiyöz nötropeni sınıfına aittir. Kronik idiyopatik nötropeni 31 (%17.7), konjenital nötropeni yedi (%4), diğer yedi (%4), ilaç ilişkili nötropeni altı (%3.4), immün yetmezlik ile ilişkili altı (%3.4), nutrisyonel ile ilişkili altı (%3.4), malignite iki (%1.7) hastada görüldü. Özdemir ve arkadaşlarının Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde yaptığı 2021 yılındaki çalışmada, 94 nötropeni tanılı hasta takip edilmiş. 55 (%58.5) hastada neden post-enfeksiyöz olarak görülmüş. En sık enfeksiyöz neden ise üst solunum yolu enfeksiyonu (%38.4) olmuştur. Hastalardan 23 (%24.6)'ünde neden bulunamamış. Beş (%5.3) hastada nutrisyonel ilişkili nötropeni, iki (%6.3) hastada ilaç ilişkili nötropeni, iki (%2) hastada kronik benign nötropeni, bir (%1.1) hastada immün yetmezlik, bir (%1.1) hastada ALPS, bir (%1.1) hastada enfeksiyona sekonder HLH görülmüştür. 94 hasta içerisinde konjenital nötropeni tespit edilmemiştir(96). Karakılıç-Özturan E. ve arkadaşlarının yaptığı 2020 yılında yayınlanan 310 nötropenik hasta ile yaptığı bir çalışmada, 157 (%50.3) hastada post-enfeksiyöz nötropeni, 59 (%18.9) hastada ilaç ilişkili nötropeni, 34 (%10.9) hastada malignite, 30 (%9.6) hastada metabolik hastalık, 26 (%8.3) hastada hipersplenizm, 20 (%6.4) hastada kemik iliği yetersizliği, 16 (%5.1) hastada immün yetmezlik ile ilişkili nötropeni, 15 (%4.8) hastada konjenital nötropeni, 12 (%3.8) hastada kronik idiyopatik nötropeni, dört

(%1.3) hastada nutrisyonel ilişkili nötropeni, üç (%1) hastada diğer sebeplere bağlı nötropeni ve iki (%0.6) hastada sekonder otoimmün nötropeni saptanmış(97). Lindqvist H. ve arkadaşlarının 71 nötropenik hasta ile yapmış olduğu çalışmada 19 (%27) hastada kronik idiyopatik nötropeni, 20 (%28) hastada post-enfeksiyöz nötropeni, 15 (%21) hastada otoimmün nötropeni, dokuz (%13) hastada benign etnik nötropeni, beş (%7) hastada konjenital nötropeni, üç (%4) hastada ilaç ilişkili nötropeni tespit etmiştir. Benign etnik nötropeni olarak değerlendirilen dokuz hastanın tamamı Afrika kökenli olup selim seyirli nötropenileri görülmüş. Otoimmün nötropeni tespit edilen 15 hastanın tamamında anti-nötrofil antikor pozitif saptanmış(16). Bizim çalışmada benign etnik nötropeni tanısı almış hasta bulunmamaktadır. Ayrıca hastanemizde anti-nötrofil antikor çalışılmaması, bu testin spesifitesinin düşük olması nedeniyle gruplandırmaya otoimmün nötropeni dahil edilmedi. Bu yüzden bizim çalışmamızda otoimmün nötropeni tespit edilmedi. Otoimmün nötropeni selim seyirli, kendiliğinden iyileşen ve genellikle nötropeni süresi altı haftadan uzun süren bir durum olduğu için çalışmamızda, otoimmün nötropeni tanısı alması gereken hasta olduysa, bu gruptaki hastaları kronik benign nötropeni grubu içerisinde değerlendirdiğimizi düşünüyoruz. Ayrıca Karakılıç-Özturan E. ve arkadaşlarının 310 nötropeni tanısı olan hasta ile yaptığı çalışmada nötropeni etiyolojisi değerlendirilirken anti-nötrofil antikor düzeyinin önemi araştırılmış. Spesifitesi düşük olan bu testin, nötropeni etiyolojisi ve klinik gidişatı için yetersiz bilgi verdiğiinden dolayı rutin kullanımda gerekli olmadığını düşünülmüş. Pahalı bir test oluşu, yanlış negatifliklere, yanlış pozitifliklere yol açması ve birçok etkene bağlı farklı sonuçlar verebilmesi de anti-nötrofil antikor testinin dezavantajları olarak değerlendirilmiş(97).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak nötropeni etiyolojisinde en sık neden 110 olgu ile post-enfeksiyöz nötropeni (%47.4) olarak saptandı. Post-enfeksiyöz nötropenisi olan hastalar enfeksiyon tipine göre sıralandığında, 71 (%64.5) olgu üst solunum yolu enfeksiyonu, 20 (%18.2) olgu akut gastroenterit, sekiz (%7.3) olgu alt solunum yolu enfeksiyonu, üç (%2.7) olgu parvovirüs enfeksiyonu, iki (%1.8) olgu idrar yolu enfeksiyonu, iki (%1.8) olgu abse, bir (%0.9) olgu EBV enfeksiyonu, bir (%0.9) olgu toxoplasma enfeksiyonu, bir (%0.9) olgu lenfadenit, bir (%0.9) olgu karbonkül nedeni ile nötropenik olarak

değerlendirilmiştir. Post-enfeksiyöz nötropeni tanısı konulan hastaların pek çoğu klinik ve fizik muayene ile tanı aldı. Özellikle genel durumu iyi, ayakta gelen, yatış gereksinimi olmayan ve sonrasında nötropenileri kendiliğinden düzelen hastalarda ek tetkik gereksinimleri olmadı. Hastanemizdeki viral solunum yolu etkenleri, kitinin çoğu zaman az sayıda olması ya da olmaması nedeniyle az sayıda hastada çalışılabilirdi. Ayrıca post-enfeksiyöz nötropeni tanısı alan hastalar, farklı merkezlerden tarafımıza nötropeni etiyolojisi için yönlendirildiklerinde, aktif şikayetlerinin olmaması ve nötropenilerinin geçmiş ya da kısa sürede düzelmesi nedeniyle dış merkez başvurularında olan şikayetlerine göre değerlendirildi. Bu hastalarda da etiyoloji öykü, klinik ve fizik muayene ile belirlenmiş ek tetkik yapma gereksinimi olmadı. Post-enfeksiyöz nötropeni tanısı alan bir hastada Covid Polymerase Chain Reaction (PCR) testi, bir hastada İnsan metapnömovirüs testi, bir hastada da Influenza B virüs testi pozitif geldi. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan sekiz hastadan iki (%25)'si yatırılarak tedavi edildi. Bu hastaların ikisinin de altta yatan hastalığı mevcuttu. Hastalardan birisi fokal segmental glomerüloskleroz nedeniyle böbrek nakli olan, diğeri ise Miller-Dieker sendromu idi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı almış iki hastanın da idrar kültüründe Klebsiella species üremesi görüldü. Üç hastada Parvovirüs IgM pozitif olarak saptandı ve bu hastalarda izole nötropeni görüldü, kemik iliği aspirasyonu yapma gereksinimi olmadı. Bir hastada EBV IgM pozitif geldi, kandan alınan EBV PCR testi negatif olarak sonuçlandı. 31 haftalık doğum öyküsü olan bir hastanın prematürite nedeni araştırılırken bakılan toxoplasma IgM testi pozitif olarak görüldü. Hastaya tedavi olarak sülfadiazin, pirimetamin ve kalsiyum folinat başlandı. İki hastada nötropeni nedeni abse olarak değerlendirildi. Hastalardan birisinin absesi anal bölgedeyken diğerrinin uylukta absesi bulunmaktaydı. Her iki hastada yatırılarak antibiyoterapi alırken, birinden alınan abse pü kültüründe Pseudomonas aeruginosa üremesi görüldü. Diğerrinde üreme görülmedi. Bir hasta axiller lenfadenit tanısı aldı ve pü kültüründe Staphylococcus aureus üremesinden dolayı yatırılarak antibiyoterapi aldı. Bir hasta ise karbonkül tanısı ile ve oral antibiyoterapi aldı.

Karakılıç-Özturan E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada post-enfeksiyöz nötropeni saptanan 157 hastanın 13'ünde mikrobiyolojik etken saptanmış. Bu etkenler dört HIV, iki Influenza A, iki EBV, bir Influenza B, bir Coronavirüs, bir

Parvovirüs, bir RSV, bir CMV olarak görülmüş(97). Karavanaki ve arkadaşlarının yaptığı 67 nötroopenik hasta bulunan bir başka çalışmada hastaların yaklaşık yarısında neden enfeksiyonlar saptanmış ve bu enfeksiyonların da %70'inin viral olduğu söylenmiş(82).

David O. ve arkadaşlarının İsrail'de 601 nötroopenik hasta ile yaptığı çalışmada, hastalardan oldukça geniş sayıda kültür örnekleme yapılmış. Şikayetlere göre kan kültürünün yanı sıra idrar, sürüntü, PCR gibi örnekleme yapılmış. 601 hastadan 592 (%98.5)'sinden başvuru anından kan kültürü alınmış. Kan kültürü alınan 18 (%3.7) hastanın kan kültüründe etken saptanmış. (beş *Brucella melitensis*, beş *Streptococcus viridans*, iki *Staphylococcus aureus*, iki *Escherichia Coli*, bir *Streptococcus pneumoniae*, bir *Kingella kingae*, bir *Campylobacter*, bir *Haemophilus influenzae*) Ayrıca kan kültürü steril sonuçlanan sekiz hastada serolojik olarak *Brucella*, dokuz hastada *Riketsiya* tespit edilmiş. Menenjit tanısı konulan hastalardan ikisinin beyin omirilik sıvısı kültüründe *Escherichia Coli*, diğerinde *Streptococcus bovis* görülmüş. Akut otitis media tanısı konulan 71 hastanın 29'undan akıntı kültürü alınmış ve toplam 15 hastada kültür pozitifliği görülmüş.(yedi *Haemophilus influenza*, dört *Streptococcus pneumoniae*, dört *Moraxella catarrhalis*) Pnömoni tanıları radyolojik ve klinik olarak tespit edilmiş. Bir hastaya da kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi olan septik artrit tanısı konulmuş(94). Bizim düşüncemize göre bu çalışmadaki en büyük avantaj, hasta sayısının fazla olmasının yanı sıra, yeni tespit edilen nötroopenisi olan tüm hastaların başvurularında etiyolojiye yönelik kültür, PCR gibi tüm tetkiklerin yapılmadığıdır. Neredeyse tüm hastalardan kan kültürü (%98.5) alabilme olanakları olduğu gibi hastaların şikayetlerine göre tüm nötroopenik hastalardan gerek var ise enfeksiyon bölgelerinden sürüntü kültürü, PCR gibi örnekler almışlar. Nötroopenik hastaların takibi ile ilgili net bir kılavuz olmasa da pek çok yayında hastaların genel durumu iyi ise ve özellikle enfeksiyona bağlı nötroopeni düşünülen durumlarda hastalardan ek tetkik yapılması önerilmemektedir. Bu yüzden bizim kliniğimizde yatış gereksinimi olan, genel durumu iyi olmayan hastalardan kan kültür örnekleri alındı. Özellikle yatış gereksinimi olmayan, genel durumu iyi olan ve post-enfeksiyöz nötroopeni düşünülen hastalardan kan kültürü alınamadı. Bizim çalışmamızda iki (%0.86) hastanın kan kültüründe üreme görüldü.(bir

Staphylococcus aureus, bir Streptococcus Oralis). Santral sinir sistemi enfeksiyonu nedeniyle nötropeni olan hasta da gözlenmedi.

Çalışmadaki hastalardan 46 (%19.8)'sında konjenital nötropeni genetiği çalışıldı. Ancak 186 (%80.2) hastada konjenital nötropeni için genetik test gönderilme gereksinimi olmadı. Konjenital nötropeni toplamda yedi (%3) hastada tespit edildi. Bu yedi hastanın üçünde (%42.9) ELANE geninde mutasyon, ikisinde (%28.6) HAX-1 geninde mutasyon tespit edildi. Kalan ikisinde (%28.6) herhangi bir mutasyon tespit edilemedi. Ancak kemik iliği aspirasyonlarında maturasyon defekti tespit edilip, GCSF tedavisi gereksinimleri olduğu için bu hastalar da konjenital nötropeni olarak değerlendirildi. Konjenital nötropeni yaşamı tehdit eden ciddi bir durumdur ve klinik bulgular değişkendir. Kemik iliği örneklerinin mikroskopta incelenmesinde tipik olarak miyeloid seride gelişim duraksaması görülmektedir(28). Konjenital nötropeni olgularının çoğunda ELANE mutasyonu görülmektedir(8). ELANE mutasyonu tespit edilen olgularda klinik değişken olabilmektedir. Bunun sebebinin ekzonlardaki küçük silinmeler ya da değişikliklerden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden ELANE geninde varyantı pozitif saptanan nötropenik bazı olgularda prognoz iyi seyretmektedir(98). Bizim çalışmamızda tespit edilen yedi konjenital nötropenisi olan olgudan birinde hastaneye yatış/antibiyotik gereksinimi olmadı. Bu konjenital nötropeni tanısı alan hastanın da ELANE geninde mutasyon tespit edildi. Xia J. ve arkadaşlarının 162 konjenital nötropenisi olan hastada mutasyonları tanımlamak amaçlı yaptığı çalışmada 90 (%55.6) hastada ELANE gen mutasyonu saptanmıştır. ELANE gen mutasyonu normal çıkan 72 (%44.4) hastada ileri genetik test yapıldığında beş hastada mutasyon saptanmış.(bir WAS, bir GFI-1, bir SBDS, iki G6PC3) Buna karşılık 67 (%41.3) hastada herhangi bir gen mutasyonu saptanmamıştır(99). Ege Üniversitesinde beş konjenital nötropeni tanısı olan hastada yapılan çalışmada üç hastada HAX-1, bir hastada ELANE mutasyonu saptanmıştır. Bir hasta da ise mutasyon belirlenememiştir(100). Lindqvist ve arkadaşlarının 71 nötropeni tanısı olan hasta ile yaptığı çalışmada beş (%7) hasta konjenital nötropeni tanısı almış. İki hasta Shwachman Diamond sendromu, bir hasta WHIM sendromu, bir hasta Barth sendromu tanısı almışken bir hastada genetik tanı konulamamıştır(16). Bizim çalışmamızda da konjenital nötropeni ile takip edilen iki hastada yapılan genetik

sonuçlarda herhangi bir mutasyon belirlenemedi. Bu durum konjenital nötropeninin patogeneğinde rol oynayan ve henüz ortaya çıkarılmamış farklı genlerin de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca genetik testlerin maliyetinin fazla olması ve teknik olarak zahmetli olmasından dolayı da konjenital nötropeniye neden olan en sık görülen genler hastalarımızda çalışılmıştır. Gen mutasyonu tespit edilemeyen iki hastamızın bu durumdan dolayı genetik alt yapısı tespit edilememiş olabilir. Konjenital nötropeni halen güncelliğini korumakta ve çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. İlerleyen zamanlarda konjenital nötropeni ile ilişkili yeni genlerin tespit edileceğini düşünmekteyiz. Ancak maliyetinin fazla ve yapılışının zahmetli olmasından dolayı bir hastada eğer konjenital nötropeni düşünüyorsak ilk gönderilmesi gereken gen ELANE geni olmalıdır. Ayrıca ELANE geni ile ilgili çok sayıda mutasyon olup bunların kliniklerinin birbirinden farklı olabileceği unutulmamalıdır.

İlaçla ilişkili nötropeni tanısı alan altı hasta kendi içinde sınıflandırıldığında, nötropeniye neden olan ilaçlar karbamazepin, oksikarbazepin, takrolimus, valproik asit olarak görüldü. Hastalardan beşi primer olarak nöroloji polikliniğinde takipli olup takipleri sırasında nötropenileri tespit edildiği için tarafımıza yönlendirilmiş hastalardır. Takrolimus ile ilişkili nötropenisi tespit edilen hastanın ise biliyer atrezi primerinde karaciğer nakli olduktan sonra immünsüpresif tedavi alırken tespit edilen nötropenisi oldu. Hastaların takiplerinde nötropenilerinin ilaç ilişkili nötropeni olduğu saptandı. İlaç ilişkili nötropeni çalışmalarını incelediğimizde neredeyse hepsinin erişkin yaş grubu ile ilgili olduğunu gördük. Bunun sebebinin çok muhtemel erişkin yaş grubunda ilaç kullanımının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Andres E. ve arkadaşlarının 203 hasta ile yaptığı ilaç ve nötropeni ilişkisini inceleyen bir çalışmada %49.3 oranında antibiyotik ilişkili nötropeni tespit edilmiştir. Antibiyotikler içerisinde de en sık oranda β laktam grubu antibiyotiklerin yer aldığından bahsedilmiştir. Antibiyotikleri %16.7 ile antitiroit ilaçlar takip ederken, nöroepileptik ve antikonvülzan ilaçların %11.8 olduğu görülmüş. 203 hastadan 13'ünde anti-epileptikle ilişkili nötropeni tespit edilmiştir. Anti-epileptik ilaçlar incelendiğinde sırasıyla olarak sekiz hastada klopazin, üç hastada karbamazepin, bir hastada valpromide (valproik aside dönüşen bir ilaç), bir hastada valproik asit kullanımının nötropeniye sebep olduğu tespit

edilmiştir. Kalan 11 hastanın ile anti-psikotik, anksiyolitik grubu ilaçlar kullandığı görülmüş(74). Ozdemir ve arkadaşlarının 94 hasta ile yaptığı çalışmada altı (%6.3) hastada ilaç ilişkili nötropeni tespit edilmiş. Bu ilaçlar sırasıyla iki hastada fenitoin, bir hastada valproik asit, bir hastada kolşisin, iki hastada metimazol olarak görülmüş(96). İlaçla ilişkili nötropeniler için farklı mekanizmaların sebep olduğundan bahsetmiştik. Nedenler tam aydınlatılmamış olsa da genel olarak idiyosenkratik bir reaksiyon ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Bizler için en önemli husus nötropeni ile gelen hastada kullanmakta olduğu ilaçların mutlaka sorgulanmasıdır. İlaçlar ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Çok sık kullanılan ilaçların da nötropeniye sebep olduğunu yapılan çalışmalarda görmekteyiz. Ancak bu ilaçlardan, örneğin antibiyotikler ve antiepileptikleri kıyaslarsak, antibiyotikler antiepileptiklere göre daha çok hastada kullanılmaktadır. Bu nedenle antibiyotikler gerçekten daha sık nötropeniye mi sebep oluyor, yoksa daha çok kullanıldığı için mi bazı çalışmalarda daha yüksek oranda nötropeniye sebep olduğu gözlenmiş, bu soruya cevap vermek zor görünüyor. Bu yüzden nötropeni ile ilaç ilişkisi hekim için zorlayıcı olmaya devam edecek gibi görünmektedir. Ancak ilaçların genel olarak altta yatan ek hastalığı olmayan hastalarda selim seyirli bir nötropeniye sebep olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızdaki 232 hastanın 20 (%8.6)'sini diğer grubu içerisinde değerlendirdik. Sırasıyla iki hastada çölyak hastalığı, iki hastada ALPS, üç hastada aplastik anemi, bir hastada ailevi akdeniz ateşi ve juvenil idiyopatik artrit, bir hastada glikojen depo hastalığı tip 1-B, üç hastada hipersplenizm, üç hastada HLH, bir hastada KBG sendromu, bir hastada Sjögren sendromu, iki hastada MDS, bir hastada Williams sendromu tespit edildi. De Alwis AC ve arkadaşı tarafından 2022 yılında yayınlanan bir vaka bildiriminde kronik nötropesi olan 14 yaşında bir hastanın çölyak hastalığı tanısından bahsedilmiştir(101). Ayrıca bizim çalışmamızda göz kuruluğu ile takip edilirken Sjögren sendromu tanısı almış olan bir hastamızda nötropeni görüldü. Basiaga ML. ve arkadaşlarının 300 Sjögren sendromu tanılı çocuk hastayı incelediği bir çalışmada 32 (%11) hastada nötropeni tespit etmiştir(102). Çalışmamızda iki hasta ALPS tanısı aldı. ALPS tanısı almış iki hastada double T negatifliği ve direkt coombs pozitifliği bulunmaktaydı ve klinik olarak ALPS ile uyumluydular. ALPS oldukça nadir görülen ve sekonder

otoimmün nötropeni sınıfında olan bir nötropeni nedenidir(92). Hipersplenizm nedeniyle nötropenisi olan hastalar incelendiğinde bir hastada kistik fibrozis nedenli hipersplenizm, bir hastada polikistik böbrek hastalığı ve konjenital hepatik fibrozis nedenli hipersplenizm, bir hastanın da ise prematüre doğum ve göbek kateteri öyküsü olup hipersplenizmi olduğunu gördük. Akraba evliliği öyküsü olan ve glikojen depo hastalığı tip-1B tanısı almış olan hastanın kardeşinde de aynı metabolik hastalık öyküsü mevcuttu. Glikojen depo hastalığı tip-1B oldukça nadir görülür ancak nötropeni bu hastalığın karakteristik bulgularındandır(55). Genetik bölümünden takipli bir hastada nötropeni olması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastada ANKRD11 geninde mutasyon tespit edilmesiyle KBG sendromu tanısı aldı. Bu sendromda ön planda iskelet anomalileri, kısa boy, kısa kemikler, makrodonti görülürken bir çalışmada 12 KBG sendromu tanısı olan hasta incelendiğinde bir hastada lökopeni gözlenmiş(103). Hematolojik etkilenmelerin ön planda olduğu bir sendromu değildir. Yine genetik sendrom ön tanısı ile takip edilen bir hastada 7 numaralı kromozomun elastin genini içeren bölgede mutasyon görüldü. Williams sendromu tanısı aldı. Takiplerde bu hastanın görülen hafif nötropenisi kendiliğinden düzeldi ve nötropeni için bir neden bulunamadı. Literatüre baktığımızda Williams sendromunda nötropeni ile ilgili bir bilgiye ulaşamadık. Diğer grubundaki kalan nötropeni nedenleri de sırasıyla üç hastada HLH, üç hastada aplastik anemi, iki hastada MDS olarak görüldü.

Çalışmamızdaki 232 hastanın başvuruındaki nötrofil sayılarına baktığımızda, ortalanca nötrofil sayısı $760/\text{mm}^3$, en düşük nötrofil sayısı $0/\text{mm}^3$, en yüksek nötrofil sayısı $1420/\text{mm}^3$ idi. Hastaların başvuru anlarındaki ortalanca nötrofil sayıları kıyaslandığında post-enfeksiyöz nötropenisi olanların ortalanca nötrofil sayıları, kronik idiyopatik nötropenisi ve malignitesi olanlardan anlamlı olarak farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Diğer sınıflandırmalardaki nötrofil sayıları benzerlik göstermektedir. Post-enfeksiyöz gruptaki hastalarda malignite ve kronik idiyopatik nötropeni grubuna göre nötrofil değerleri daha yüksek oranda görüldü. Tantawy AA. ve arkadaşlarının 200 nötropenik hasta ile yaptığı çalışmada 90 hastada hafif nötropeni, 110 hastada orta/ağır nötropeni gözlenmiş. İki grubun nötropeniden çıkma süreleri kıyaslandığında hafif nötropenide olanların bir haftadan daha kısa süre çıktığı istatistiksel olarak anlamlı görülmüş(95). Bizim çalışmamızda da

nötrofil ortanca değerleri daha yüksek olan grup post-enfeksiyöz nötropeni olarak gözlendi. Ancak yine prognozu iyi olan kronik idiyopatik nötropenili hastaların ortanca nötrofil sayıları post-enfeksiyöz nötropeniye göre daha düşük görüldü. Literatürde hastaların başlangıç nötrofil değerleriyle çıkan etiyoloji arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulamadık. Ancak genel olarak hafif nötropenisi olanların prognozunun daha iyi ve nötropeni sürelerinin daha kısa olduğuna dair çalışmalar gözlemledik.

Hastalarımızın başlangıç nötrofil değerlerine göre agranülositoz mevcudiyetini ve etiyoloji ile ilişkisini değerlendirmek istedik. Çalışmadaki 232 hastadan 31 (%13.3)'inde agranülositoz tespit ettik. Agranülositozu olan hastalardan 14 (%45.2)'ü malignite grubundaydı. Agranülositozu olmayan 201 hastanın 108 (%53.7)'i post-enfeksiyöz nötropeni grubundaydı. Malignite ve post-enfeksiyöz nötropeni sınıfları içerisinde agranülositoz görülmesinde anlamlı farklılık görüldü ($p<0.001$). Agranülositoz malignite grubunda daha yüksek oranda görülürken, post-enfeksiyöz nötropeni grubunda daha az oranda görüldü. Post-enfeksiyöz grubunda saptanan agranülositozu olan iki hastanın birinde, nefrotik sendromu tanısı ve mikofenolik asit kullanımı olan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş bir hastaydı. Diğer hastanın ise dış merkezde nötrofil düşüklüğü ve sürüntü örneğinde Influenza A pozitifliği saptandı. Mikofenolik asit kullanan hastada agranülositoz GSCF kullanımı sonrasında kısa sürede düzelmişken, diğer hastada takiplerde kendiliğinden düzeldi. Agranülositoz genellikle kötü prognozlu malignite, konjenital nötropeni gibi durumlarla ilişkilidir. Nitekim bizim çalışmamızda da malignite grubunda agranülositoz anlamlı olarak yüksek görüldü.

Hastalarımızda anne babadaki akraba olma durumuyla etiyolojik sınıflandırma arasındaki ilişkiyi incelediğimizde 232 hastada akrabalık öyküsü ile etiyoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. 232 hasta arasından toplamda 36 (%15.5) hastada akrabalık öyküsü mevcuttu. Bunlardan 14 (%38.9)'ü post-enfeksiyöz grupta, 12 (%33.3)'si malignite grubundaydı. Ancak istatistiksel olarak fark görülmedi. Bu iki grup, hasta sayımızın yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı fazla ve çalışmamızdaki en çok hasta sayısı bu iki grupta olduğu için akraba evliliği olanların bu iki grupta sayı

olarak daha fazla olduğunu gördük. Örneğin tüm hasta sayısı ile post-enfeksiyöz nötropeni grubundaki akraba evliliği kıyaslarsak bu rakamın %6 olduğunu görmekteyiz. Bizler biliyoruz ki immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar ve konjenital nötropenili olgularda akraba evliliklerine bağlı görülme sıklığı artabilmektedir. Çalışmamızda bir hastada metabolik hastalık tespit edildi ve bu hasta akrabalık öyküsü mevcuttur. Ayrıca yedi konjenital nötropenili olgunun iki (%28.5)'sinde akrabalık öyküsü mevcuttur. Düşüncemiz şudur ki; sadece konjenital nötropeni, immün yetmezlik ya da metabolik hastalıklarla ilişkili nötropenilerin olduğu daha geniş hasta sayılı bir çalışma yapılırsa akrabalık öyküsü daha fazla oranda görülecektir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların etiyolojik gruplarına göre takip sürelerini değerlendirdik. Amacımız etiyolojik sonuçların takip sürelerine etkisi incelemektir. Buna göre en kısa takip süresi yedi gün ile post-enfeksiyöz nötropeni grubuna aitti. Post-enfeksiyöz nötropeni grubundaki hastaların takip sürelerinin ortancası ise 30 gündü. En uzun takip süresi 1440 gün ile konjenital nötropeni grubuna aitti. Takip sürelerini etiyolojik gruplar içerisinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, post-enfeksiyöz nötropeni sınıfındaki hastaların takip süreleri, diğer, ilaç ile ilişkili nötropeni, kronik idiyopatik nötropeni, konjenital nötropeni ve immün yetmezlik ile ilişkili nötropeni sınıflarının takip sürelerinden farklılık gösterdi. Post-enfeksiyöz nötropeni sınıfındaki hastaların takip sürelerinin daha kısa olduğu istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Ancak takip süreleri ile ilgili olarak çalışmamızda özellikle hastaların düzenli takiplerine gelmemesi, hastaların çağrıldıkları günlere uymaması gibi sorunlarla karşılaşıldı. Akut nötropenili olgularda örneğin, bir hafta sonra kontrol tam kan sayımına çağrılan hastanın çok daha geç gelmesi takip sürelerinin daha uzun seyretmiş olmasına neden oldu. Özellikle kronik nötropenisi olan bazı olgularda takip sürelerinin daha uzun görülmesi hastaların aynı anda birden farklı merkeze gitmesi, farklı şehirlerden gelmesi gibi nedenlere bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca sosyal ve kültürel seviyelere bağlı takiplerin aksatıldığı gözlemlendi. Özellikle hastaların takip süreleri ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Takip sürelerini daha iyi değerlendirebilmek için prospektif hazırlanan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan malignite grubu ve diğer grubunun içerisindeki aplastik anemi, MDS, HLH hastaları çıkarılarak yapılan, antibiyotik kullanımı ile etiyolojik sınıflandırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu($p<0,001$). Bu grupların dışında kalan 179 hasta değerlendirildiğinde, 25 (%14) hastanın parenteral ya da oral antibiyotik gereksinimi oldu. Antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar kendi sınıfı içerisinde değerlendirildiğinde, antibiyotik kullanımının, konjenital nötroopenilerde ve immün yetmezlikle ilişkili nötroopenilerde anlamlı olarak yüksek olduğu, buna karşılık post-enfeksiyöz nötroopenili hastalarda ise antibiyotik kullanmamanın anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan malignite grubu ve diğer grubunun içerisindeki aplastik anemi, MDS, HLH hastaları çıkarılarak yapılan, hastane yatışı ve etiyolojik sınıflandırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu($p<0,001$). Bu grupların dışında kalan 179 hasta değerlendirildiğinde 24 (%13.5) hastada hastaneye yatış gereksinimi olmuştur. İmmün yetmezlikle ilişkili nötroopenisi olanlarda ve konjenital nötroopenilerde hastaneye yatış gereksinimi anlamlı yüksek bulunurken, post-enfeksiyöz nötroopeni tanısı alan hastalarda hastaneye yatmama anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğe başvurup nötroopenisi olan 232 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarımız etiyolojik olarak post-enfeksiyöz nötroopeni, konjenital nötroopeni, kronik idiyopatik nötroopeni, malignite, ilaç ilişkili nötroopeni, immün yetmezlik ilişkili nötroopeni, nutrisyonel ilişkili nötroopeni ve diğer şeklinde sekiz grupta sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre en sık etiyolojik neden 110 (%47.4) hasta ile post-enfeksiyöz nötroopeni oldu. Çalışmamız kesitsel ve tek merkezli olmasına rağmen en sık etiyolojik neden literatürle uyumlu bulundu. Ancak diğer sınıflandırmalar incelendiğinde tek merkezli ve kesitsel olmasından dolayı geneli yansıtmamaktadır. Ayrıca nötroopeni nedenleri çok çeşitli olduğu için sayı anlamında homojen gruplar oluşturulamadı. Çalışmamızın retrospektif olması, bazı hastaların takip sürelerine dikkat etmemesi, aynı anda birden çok merkeze başvuran hastalar ve özellikle kronik nötroopenisi olup farklı şehirlerden gelen hastaların tarafımıza erişim sorunları gibi nedenler çalışmamızdaki kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

6.SONUÇ

Nötropeni, hekimlik pratiğinde karşımıza sık çıkmasından ve nedenlerinin oldukça geniş bir yelpazede olmasından dolayı büyük bir öneme sahiptir. Nötropenin nedenlerini iyi bilmek, nötropenik hastaları tanımak, gerek hasta ve hasta yakınlarının endişelerini azaltmak adına gerekse gereksiz testlerden kaçınarak maliyeti azaltmak adına önemlidir. Hastalara gerekli tetkikler yapılmalı, gerekli olmayan hastalarda uzun takip sürelerinin önüne geçilmeli ve hastalardaki endişeler azaltılmalıdır. İhtiyacı olan hastalar mutlaka ileri tetkik için üst merkezlere yönlendirilmelidir.

ÖZET

Nötropeni, hastanın nötrofil sayısının yaşa göre beklenen değerin – 2 SDS altında olması olarak tanımlanır ve çocukluk çağında oldukça sık görülen bir durumdur. Nötropeniye neden olan durumlar çok geniş bir yelpazeye sahip olup, enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün nedenler, benign nötropeniler, maligniteler, kojenital nötropeniler örnek verilebilir. Nötropeni etiyolojisine yönelik çalışmaların az sayıda olması, nötropeni yönetimi hakkında net bir fikir birliğinin bulunmaması, nötropeni tanısı alan hastaların takip ve tedavisinde aksamalara ya da gereksiz uzun süreçlere neden olabilmektedir. Bizim kesitsel çalışmamızın amacı nötropenik hastaların etiyolojisini, takip sürelerini, enfeksiyon sıklıklarını belirlemektir.

Gerekçe Yöntem: Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, Haziran 2019-Haziran 2021 tarihleri boyunca iki yıllık sürede Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde nötropeni ile takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya mutlak nötrofil sayısı 1 ay-1 yaş arası hastalar için $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan, 1 yaş-18 yaş arası hastalar için $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan 232 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 232 hastadan 126 (%54.3)'sı erkek, 106 (%45.7)'di kadındı. Hastaların etiyolojileri değerlendirildiğinde 110 (%47.4) olgu post-enfeksiyöz nötropeni, 46 (%19.8) olgu malignite, 31 (13.4) olgu kronik idiyopatik nötropeni, yedi (%3) olgu kojenital nötropeni, altı (%2.6) olgu ilaç ilişkili nötropeni, altı (%2.6) olgu immün yetmezlik ilişkili nötropeni, altı (%2.6) olgu nutrisyonel ilişkili nötropeni, 20 (%8.6) olgu diğer nedenlere bağlı olarak görüldü. Post-enfeksiyöz nötropenisi olan hastalarda hastaneye yatışı, antibiyotik kullanım gereksinimi anlamlı olarak düşük saptanırken, kojenital nötropeni ve immüz yetmezlikle ilişkili nötropenide anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.01$)

Sonuç: Çalışmamızda nötropeni etiyolojisinde en sık neden literatürle uyumlu olarak enfeksiyonlar bulunmuştur. Nötropeni karşımıza sık çıkması ve çok fazla sayıda etiyolojik nedeni olduğu için hekimler için büyük öneme sahiptir. Nötropeni yönetiminde net bir fikir birliği olmamasına rağmen, nötropeni etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar az sayıdadır. Nötropenin nedenlerini iyi bilmek, nötropenik hastaları tanımak, gerek hasta ve hasta yakınlarının endişelerini azaltmak adına

gerekse gereksiz testlerden kaçınarak maliyeti azaltmak adına önemlidir. Bu nedenle nötropeni etiyolojisini belirlemek, nötropeni yönetimi ile ilgili fikir birliğine varılması adına daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Neutropenia is defined as a neutrophil count below the expected value for age by -2 SDS, a common condition in childhood. The causes of neutropenia are numerous and diverse, including infections, medications, autoimmune causes, benign neutropenias, malignancies, and congenital neutropenias. The paucity of research on the etiology of neutropenia, coupled with the absence of consensus on the optimal management of neutropenia, can result in delays or unnecessary prolongation of the follow-up and treatment of patients diagnosed with neutropenia. The objective of our cross-sectional study is to ascertain the aetiology, follow-up periods, and infection frequencies of neutropenic patients.

Introduction and Methods: The study was a cross-sectional study, and patients who had been followed up with neutropenia at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic over a two-year period from June 2019 to June 2021 were included. A total of 232 patients were included in the study, with an absolute neutrophil count below 1000/mm³ for patients aged one month to one year and below 1500/mm³ for patients aged 1 to 18 years. All patients included in the study were evaluated retrospectively.

Results: Of the 232 patients included in the study, 126 (54.3%) were male and 106 (45.7%) were female. Upon evaluation of the etiologies of the patients, 110 cases (47.4%) were identified as post-infectious neutropenia, 46 cases (19.8%) as malignancy, 31 cases (13.4%) as chronic idiopathic neutropenia, and seven cases (3%) as other causes. Congenital neutropenia was identified in six cases (2.6%), drug-related neutropenia in six cases (2.6%), immunodeficiency-related neutropenia in six cases (2.6%), nutrition-related neutropenia in six cases (2.6%), and 20 cases (8.6%) were attributed to other causes. Hospitalisation and antibiotic usage requirements were significantly lower in patients with post-infectious neutropenia, while they were significantly higher in congenital neutropenia and immunodeficiency-related neutropenia ($p < 0.01$).

Conclusion: Our study found that infections were the most common cause of neutropenia, in line with the existing literature. Neutropenia is a significant issue for physicians due to its high prevalence and the numerous potential causes. While there is no consensus on the optimal management of neutropenia, there are a limited number of studies investigating the etiology of neutropenia. It is of great

importance to both patients and their families that the causes of neutropenia are well understood, and that neutropenic patients are recognised. This is because it allows for the concerns of patients and their families to be reduced, and also because it allows for the costs of unnecessary tests to be avoided. Therefore, further studies are required in order to determine the etiology of neutropenia and to reach a consensus on the management of neutropenia.



KAYNAKLAR

1. Bonilla MA, Menell JS. Disorders of white blood cells. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier; 2016. p. 209-38.
2. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood: Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. Blood reviews. 2019;37:100586.
4. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the US population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Annals of internal medicine. 2007;146(7):486-92.
5. Denic S, Narchi H, Al Mekaini LA, Al-Hammadi S, Al Jabri ON, Souid A-K. Prevalence of neutropenia in children by nationality. BMC hematology. 2016;16(1):1-7.
6. Andrès E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia-an update. Expert Opinion on Drug Safety. 2017;16(11):1235-42.
7. Palmblad J, Papadaki H, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? Journal of internal medicine. 2001;250(6):476-91.
8. Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. Pediatric blood & cancer. 2007;49(5):609-14.
9. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. Acta Paediatrica. 2021;110(11):2912-20.
10. Welte K, Zeidler C, Dale DC, editors. Severe congenital neutropenia. Seminars in hematology; 2006: Elsevier.
11. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beauvils S, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. Blood. 2004;103(11):4119-25.

12. Zeidler C, Schwinger B, Welte K. Congenital neutropenias. Reviews in clinical and experimental hematology. 2003;7(1):72-83.
13. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger 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.
14. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Current opinion in hematology. 2017;24(1):46.
15. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Am J Hematol. 2012;87(2):238-43.
16. Lindqvist H, Carlsson G, Moell J, Winiarski J, Sundin M. Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. European Journal of Pediatrics. 2015;174:801-7.
17. Vlach A, Feketea G. The clinical significance of non-malignant neutropenia in hospitalized children. Annals of hematology. 2007;86:865-70.
18. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. Nat Rev Immunol. 2006;6(2):93-106.
19. ÖZTURAN EK. 3 AY-18 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA SAPTANAN NÖTROPENİLERDE ETYOLOJİK SINIFLAMA.
20. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
21. Shoenfeld Y, Alkan ML, Asaly A, Carmeli Y, Katz M. Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups. European journal of haematology. 1988;41(3):273-7.
22. Merz LE, Story CM, Osei MA, Jolley K, Ren S, Park HS, et al. Absolute neutrophil count by Duffy status among healthy Black and African American adults. Blood Advances. 2023;7(3):317-20.

23. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta paediatrica Supplementum*. 1956;45(Suppl 105):1-78.
24. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2013;27(1):1-17.
25. 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.
26. 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. *American journal of hematology*. 2003;72(2):82-93.
27. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):1-18.
28. Welte K, Boxer LA, editors. *Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy*. *Seminars in hematology*; 1997.
29. 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.
30. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Current opinion in hematology*. 2007;14(1):21-8.
31. Dinanuer M. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 1998:889-967.
32. Boxer L, Dale DC, editors. *Neutropenia: causes and consequences*. *Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.

33. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):1-28.
34. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, Stein S, Rodger E, Bolyard AA, et al. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *British journal of haematology*. 2008;140(2):210-3.
35. Nustede R, Klimiankou M, Klimenkova O, Kuznetsova I, Zeidler C, Welte K, et al. ELANE mutant–specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia. *British Journal of Haematology*. 2016;172(2):219-27.
36. 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.
37. Vandenberghe P, Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatric Reports*. 2011;3(Suppl 2).
38. 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.
39. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(1):32-43.
40. Stepensky P, Saada A, Cowan M, Tabib A, Fischer U, Berkun Y, et al. The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(25):5078-87.
41. 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.
42. McDermott DH, Malech HL. JAGN1 mutations in severe congenital neutropenia. *British Journal of Haematology*. 2021;192(1):9-10.

43. Pasquet M, Bellanné-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, LaRoche O, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(5):822-9.
44. West RR, Bauer Jr TR, Tuschong LM, Embree LJ, Calvo KR, Tillo D, et al. A novel GATA2 distal enhancer mutation results in the MonoMAC syndrome in 2 second cousins. *Blood Advances*. 2023.
45. Camargo JF, Lobo SA, Hsu AP, Zerbe CS, Wormser GP, Holland SM. MonoMAC syndrome in a patient with a GATA2 mutation: case report and review of the literature. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(5):697.
46. Karlsson J, Carlsson G, Ramme KG, Hägglund H, Fadeel B, Nordenskjöld M, et al. Low plasma levels of the protein pro-LL-37 as an early indication of severe disease in patients with chronic neutropenia. *British journal of haematology*. 2007;137(2):166-9.
47. Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *The Lancet*. 2002;360(9340):1144-9.
48. Karlsson J, Carlsson G, Larne O, Andersson M, Pütsep K. Vitamin D3 induces pro-LL-37 expression in myeloid precursors from patients with severe congenital neutropenia. *Journal of Leucocyte Biology*. 2008;84(5):1279-86.
49. Celkan T, BŞ K. Çocukluk çağında nötropenik hastaya yaklaşım. *Türk Pediatri Arş*. 2015;50(3):136-44.
50. Dale DC, Makaryan V. ELANE-related neutropenia. 2018.
51. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Hematopoietic growth factors in oncology*. 2011:97-108.
52. Roper M, Parmley RT, Crist WM, Kelly DR, Cooper MD. Severe congenital leukopenia (reticular dysgenesis): immunologic and morphologic

characterizations of leukocytes. American Journal of Diseases of Children. 1985;139(8):832-5.

53. Bogusz-Wójcik A, Kołodziejczyk H, Moszczyńska E, Klaudel-Dreszler M, Oracz G, Pawłowska J, et al. Endocrine dysfunction in children with Shwachman-Diamond syndrome. Endokrynologia Polska. 2021;72(3):211-6.

54. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, treatment, and molecular pathology of Shwachman-Diamond syndrome. Hematology/Oncology Clinics. 2018;32(4):687-700.

55. Kuijpers TW, Maiani NA, Tool AT, Smit GPA, Rake JP, Roos D, et al. Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b). Blood. 2003;101(12):5021-4.

56. Visser G, Rake J-P, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. The Journal of pediatrics. 2000;137(2):187-91.

57. 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.

58. 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.

59. Guerra-Moreno J, Barrios N, Santiago-Borrero PJ. Severe neutropenia in an infant with methylmalonic acidemia. Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico. 2003;95(1):17-20.

60. Gilbert-Barness E, Barness LA. Isovaleric acidemia with promyelocytic myeloproliferative syndrome. Pediatric and Developmental Pathology. 1999;2:286-91.

61. Hou J-W, Wang T-R. Isovaleric acidemia: report of one case. *Zhonghua Minguo Xiao er ke yi xue hui za zhi [Journal] Zhonghua Minguo Xiao er ke yi xue hui*. 1990;31(4):262-5.
62. Sipahi T, Yilmaz D, Tavit B. Propionic acidemia with myelodysplasia and neutropenia in a Turkish child. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2004;26(3):154-5.
63. Lanlokun M, Borden A, Nieves D, Walter JE, Albright D. X-Linked Agammaglobulinemia Presenting as Neutropenia: Case Report and an Overview of Literature. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:633692.
64. Lux SE, Johnston Jr RB, August CS, Say B, Penchaszadeh VB, Rosen FS, et al. Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia. *New England Journal of Medicine*. 1970;282(5):231-6.
65. Dunn CP, de la Morena MT. X-linked hyper IgM syndrome. 2020.
66. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical Immunology*. 2019;198:19-30.
67. Huber RS, Houlihan D, Filter K. Dubowitz syndrome: a review and implications for cognitive, behavioral, and psychological features. *Journal of clinical medicine research*. 2011;3(4):147.
68. Zuelzer WW, Evans RK, Goodman J. Myelokathexis—a new form of chronic granulocytopenia: report of a case. *New England Journal of Medicine*. 1964;270(14):699-704.
69. McDermott DH, Murphy PM. WHIM syndrome: Immunopathogenesis, treatment and cure strategies. *Immunological reviews*. 2019;287(1):91-102.
70. Fontana S, Parolini S, Vermi W, Booth S, Gallo F, Donini M, et al. Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood*. 2006;107(12):4857-64.

71. Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schäffer AA, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nature medicine*. 2007;13(1):38-45.
72. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki A-E, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(1):122-7.
73. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2008;15(1):15-21.
74. Andrès E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(5):299-305.
75. Medrano-Casique N, Tong HY, Borobia AM, Carcas AJ, Frías J, Ramírez E. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in children detected by a prospective pharmacovigilance program. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;33(7-8):441-56.
76. Pick AM, Nystrom KK. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit? *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(5):447-52.
77. Uetrecht J. Drug metabolism by leukocytes and its role in drug-induced lupus and other idiosyncratic drug reactions. *Critical reviews in toxicology*. 1990;20(4):213-35.
78. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2005;27(3):145-7.
79. Wright D, Meierovics A, Foxley J. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia. 1986.
80. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng Y-H, et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *International reviews of immunology*. 2014;33(6):511-36.

81. Meira D, Lorand-Metze I, Toro A, Silva M, Vilela M. Bone marrow features in children with HIV infection and peripheral blood cytopenias. *Journal of tropical pediatrics*. 2005;51(2):114-9.
82. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatrica*. 2006;95(5):565-72.
83. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(6):1185-96.
84. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2016;23(1):1.
85. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altinel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 deficiency in infants. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82:619-24.
86. Prabhu RS, Cassidy RJ, Landry JC. Radiation therapy and neutropenia. *Current Problems in Cancer*. 2015;39(5):292-6.
87. Roganovic J, Ricci E, Polychronopoulou S, Fioredda F. Isolated neutropenia preceding acute lymphoblastic leukemia in children. *Authorea Preprints*. 2021.
88. 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.
89. Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, Buddelmeyer L, Kuijpers T, De Haas M. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox sanguinis*. 2005;88(1):52-9.
90. Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Sat*. 2010;12:22.
91. Porcelijn L, de Haas M. Neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2018;45(5):311-6.
92. George LA, Teachey DT. Optimal management of autoimmune lymphoproliferative syndrome in children. *Pediatric Drugs*. 2016;18:261-72.

93. Marks PW, editor Hematologic manifestations of liver disease. Seminars in hematology; 2013: Elsevier.
94. David O, Fruchtmann Y, Sergienko R, Kapelushnik J, Leibovitz E. The Infectious and Noninfectious Etiology, Clinical Picture and Outcome of Neutropenia in Immunocompetent Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(6):570-5.
95. Tantawy AA, Sallam TH, Ibrahim DM, Sallam MT, Ragab IA. Pathogenesis and prognosis of neutropenia in infants and children admitted in a university children hospital in Egypt. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(1):51-9.
96. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul*. 2021;8(3):236-42.
97. Karakilic-Ozturan E, Karaman S, Soguksu P, Mese S, Agacfidan A, Mutlu UD, et al. The Role of Anti-Neutrophil Antibodies in the Etiologic Classification of Childhood Neutropenia: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(2):107-12.
98. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(1):19-41, vii.
99. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, et al. Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2009;147(4):535-42.
100. Karaca NE, Aksu G, Gülez N, Azarsiz E, Kavakli K, Klein C, et al. Clinical, laboratory and molecular approach to ten children with congenital neutropenia. *The Journal of Pediatric Research*. 2016;3(1):7.
101. De Alwis AC, Shastri A. Coeliac Disease Presenting as Chronic Neutropenia and Leukopenia in a 14-Year-Old. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(5):936.
102. Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ, Edens C, Randell RL, Pomorska A, et al. Childhood Sjögren syndrome: features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3144-55.

103. Scarano E, Tassone M, Graziano C, Gibertoni D, Tamburrino F, Perri A, et al. Novel Mutations and Unreported Clinical Features in KBG Syndrome. *Mol Syndromol*. 2019;10(3):130-8.

