



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

**3 AY-18 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA SAPTANAN  
NÖTROPENİLERDE ETYOLOJİK SINIFLAMA**

**Dr. Esin KARAKILIÇ ÖZTURAN**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serap KARAMAN**

İSTANBUL  
2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörü ve ilgileri ile asistanlık süremi her zaman aile sıcaklığında ve bilimsel disiplin içerisinde geçirmemi sağlayan başta İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere bütün hocalarıma, uzmanlarıma ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma;

Tez çalışmalarımın tüm aşamalarında yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim, bilimsel çalışma aşkını her zaman örnek aldığım değerli danışmanım Doç. Dr. Serap Karaman'a;

Bu tez çalışmasının temellerini birlikte attığımız, deneyimi ve fikirleriyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ömer Devocioğlu'na,

Servis ve poliklinik çalışmalarında tüm kolaylıkları sağlayan değerli hocalarım İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a ve değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Deniz Tuğcu'ya;

Hoşgörü, sabır ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına;

Tezin yürütülmesinde destek olan İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ümit Dilber Mutlu Demirel'e ve tüm Çocuk Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Ağaçfıdan'a, Uzm. Dr. Sevim Meşe'ye ve laboratuvar çalışmalarında beni aydınlatan, çalışma hevesi ve her zamanki olumlu tutumu için Dr. Biyolog Pınar Soğuksu'ya;

Proje desteğinden dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine;

Hayatım boyunca, sevgi ve ilgilerini hiç eksik etmeyen, hekimlik mesleğimi yapabilmem için büyük fedakarlık gösteren annem Fatma Karakılıç ve babam Kadir Karakılıç'a, hekimliği ile her zaman örnek olan ağabeyim Op. Dr. Bekir Karakılıç'a;

Tez sürecinde verdiği destek ve fikirlerin yanı sıra her zaman sabırla ve sevgisiyle yanımda olan eşim Emrah Özturan'a;

Hem tıp eğitimim hem de zorlu çalışma hayatım boyunca yanımda olan değerli meslektaşlarım, dostlarım Dr. Nurinisa Karagöz Özyıldırım'a, Uzm. Dr. Melis Ulak Özkan'a, Uzm. Dr. Deniz Bilici'ye, Uzm. Dr. Burçin Şeyda Buran'a, Uzm. Dr. Duygu Kaçamak'a;

Ve son olarak da hekimlik yaşantımda kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım bana güvendikleri için sonsuz teşekkürler...

Dr. Esin Karakılıç Özturan  
İstanbul, 2016

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ix</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Nötrofiller ve Özellikleri .....	3
2.2 Nötropeni Tanımı .....	3
2.3 Nötropeni Sebepleri.....	4
2.3.1 Granülosit veya Granülosit Öncüllerindeki İntrensek Eksikliklere Bağlı Durumlar	5
2.3.1.1 Retiküler Disgenezi .....	5
2.3.1.2 Siklik Nötropeni .....	5
2.3.1.3 Ağır Konjenital Nötropeni .....	6
2.3.1.4 Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu (SBDS) .....	7
2.3.1.5 Miyelokateksi-WHIM Sendromu.....	8
2.3.1.6 Albinizm-Nötropeni Sendromları .....	8
2.3.1.7 Ailesel Benin Nötropeni.....	9
2.3.1.8 Kemik İliği Yetersizliği (Kalıtsal veya Edinsel).....	9
2.3.1.9 Metabolizma Bozuklukları ile İlişkili Nötropeniler .....	10
2.3.1.10 İmmun Yetersizliklerle İlişkili Nötropeniler .....	11
2.3.2 Granülosit veya Granülosit Öncüllerindeki Ekstrensek Eksikliklere Bağlı Durumlar .....	13
2.3.2.1 Enfeksiyonla İlişkili Nötropeniler .....	13
2.3.2.2 İlaç İlişkili Nötropeni .....	14
2.3.2.3 Otoimmün Nötropeni .....	16

2.3.2.4 Neonatal Alloimmün Nötropeni.....	18
2.3.2.5 Metabolik Hastalıklar ile Birlikte Olan Nötropeni.....	19
2.3.2.6 Besinsel Eksiklikler ile İlişkili Nötropeni:.....	19
2.3.2.7 Retiküloendotelyal Sekestrasyon.....	19
2.3.2.8 Kemik İliği İnfiltrasyonu.....	19
2.3.2.9 Kronik İdiyopatik Nötropeni.....	19
2.4 Nötropeni Yönetimi.....	20
2.5 Tedavi Prensipleri.....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	23
3.2 Çalışma İçin Kullanılan Yöntemler.....	23
3.3 İstatiksel Analiz.....	26
3.4 Etik Kurul Onayı.....	26
3.5 İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Desteği.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri.....	27
4.2 Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki Anti-nötrofil Antikor Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	30
4.3 Hasta Grubunda Nötropenisi Devam Eden ve Düzelen Grup Arasındaki Anti-nötrofil Antikor Düzeyinin Karşılaştırılması.....	31
4.4 Nötropenisi Devam Eden Gruptaki Hastaların İlk ve Son Alınan Serum Anti-nötrofil Antikor Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	33
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>56</b>
8.1 Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Onay (Rıza) Formu.....	56
8.2 Nötropeni Anket Formu.....	58
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>60</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1:</b> Nötropenik bir hastaya yaklaşım .....	21
<b>Şekil 2:</b> Donör nötrofillerinin kontrol serumları ve FITC işaretli anti human IgG rabbit F(ab)2 antikorunu sonrası FACS Canto cihazındaki histogram görüntüsü .....	25
<b>Şekil 3:</b> Donör nötrofillerinin hasta serumları ve FITC işaretli anti human IgG rabbit F(ab)2 antikorunu ile inkübasyon sonrası FACS Canto cihazındaki histogram görüntüsü.....	26
<b>Şekil 4:</b> Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki nötrofil sayısının karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 5:</b> Hasta grubu ile kontrol grubunun anti-nötrofil düzeyinin karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 6:</b> Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki nötrofil sayısının karşılaştırılması .....	32
<b>Şekil 7:</b> Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması .....	33

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1:</b> Yaşlara göre nötrofil değerleri .....	3
<b>Tablo 2:</b> Nötropeni sebepleri .....	4
<b>Tablo 3:</b> İlaç ilişkili nötropeniye sebep olan başlıca ilaçlar .....	14
<b>Tablo 4:</b> Hasta ve kontrol grubunu özellikleri.....	27
<b>Tablo 5:</b> Hasta ve kontrol grubundaki hastaların başvurduğu polikliniklerin dağılımı .....	28
<b>Tablo 6:</b> Hasta grubunda nötropeni sebeplerinin dağılımı .....	28
<b>Tablo 7:</b> Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki nötrofil sayısı ve anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 8:</b> Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 9:</b> Nötropenisi devam eden hastalarda ilk ve son alınan serum anti-nötrofil antikor düzeylerinin karşılaştırılması .....	33

## KISALTMALAR

<b>AK2</b>	: Adenilat Kinaz 2
<b>AKN</b>	: Ağır Konjenital Nötropeni
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>ALP</b>	: Alkalın Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>ANCA</b>	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
<b>ANöA</b>	: Anti-Nötrofil Antikor
<b>AP-3</b>	: Adaptor Protein 3
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BTK</b>	: Bruton Tirozin Kinaz
<b>CHS</b>	: Chediak-Higashi Sendromu
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CXCR4</b>	: Kemokin Reseptör 4
<b>DEB</b>	: Diepoksibütan
<b>DKC1</b>	: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virüs
<b>ELA2</b>	: Elastaz 2
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FITC</b>	: Fluorescein Isothiocyanate
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>G6PC3</b>	: Glucose 6 Phosphatase Catalytic Subunit 3
<b>GAT</b>	: Granulocyte Agglutination Test
<b>GDH</b>	: Glikojen Depo Hastalığı
<b>GFI1</b>	: Growth Factor Independent 1
<b>GIFT</b>	: Granulocyte Immunofluorescence Test
<b>GIIFT</b>	: Granulocyte Indirect Immunofluorescence Test
<b>GTT</b>	: Gama Glutamil Transferaz

<b>HAX1</b>	: HCLS1-associated Protein X-1
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüs
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüs
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HLH</b>	: Hemofagositik Lenfohistiyositozis
<b>HPS</b>	: Hermansky-Pudlak Sendromu
<b>Ig</b>	: İmmüoglobulin
<b>İTP</b>	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
<b>İVİG</b>	: İntravenöz İmmüoglobulin
<b>JİA</b>	: Jüvenil İdyopatik Artrit
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetersizliği
<b>KİN</b>	: Kronik İdiyopatik Nötropeni
<b>KSH</b>	: Kıkırdak Saç Hipoplazisi
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LEF1</b>	: Lymphoid Enhancer-binding Factor 1
<b>LYST</b>	: Lysosomal Trafficking Regulator
<b>MAIGA</b>	: Monoclonal Antibody-specific Immobilization Granulocyte Antigens
<b>MAS</b>	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik Sendrom
<b>MNS</b>	: Mutlak Nötrofil Sayısı
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>OLPS</b>	: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
<b>PBS</b>	: Phosphate-buffered Saline
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PNH</b>	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
<b>PRF1</b>	: Perforin-1
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RSV</b>	: Respiratuar Sinsityal Virüs
<b>SBDS</b>	: Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>STX11</b>	: Syntaxin-11
<b>TDBK</b>	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim-Sülfametoksazol
<b>WAS</b>	: Wiskott Aldrich Sendromu
<b>WHIM</b>	: Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis



## ÖZET

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının ortalama değerinin iki standart sapmanın altına düşmesi olup; enfeksiyon, ilaç, malinite, immün yetersizlik veya otoimmünite gibi durumlara bağlı olarak nötropeni gelişebilir; özellikle enfeksiyonlar ve ilaçlar immün mekanizmaları tetikleyebilir. Nötropeni etyolojisi ile ilgili çalışmaların az olması ve nötropeni yönetiminde tam bir görüş birliğinin olmaması, bu olguların takip ve tedavisinde yetersiz kalınmasına yol açmaktadır. Türkiye'de nötropeni etyolojisi ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu kesitsel çalışmanın amacı nötropeni saptanan hastalarda etyolojiyi belirlemek, enfeksiyon ve ilaç kullanma öyküsü olanlarda antinötrofil antikor taraması yaparak immün mekanizmaları değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız tek merkezli kesitsel bir çalışma olup, bu çalışma kapsamında; Kasım 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Merkez Biyokimya Laboratuvarına gönderilmiş kan örneğinden yaklaşık 13.000 kan sayımı incelendi. Yaşları 3 ay - 18 yaş aralığında değişen 312 nötropenik hasta çalışmaya dahil edilip etyolojileri araştırıldı. Enfeksiyon veya ilaç ilişkili olduğu düşünülen nötropenik 106 hastanın serum örnekleri ile aynı yaş aralığındaki kontrol grubundan 39 gönüllünün serum örnekleri; ayrıca nötropenisi devam eden 12 hastanın ilk ve son serum örnekleri anti nötrofil antikor düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunun 149'u kız (%47,8), 163'ü erkek (%52,2) idi. Kontrol grubunun ise 27'si kız (%69,2), 12'si erkek (%30,8) idi. Hasta grubu yaş ortalaması  $5,6 \pm 4,7$  olup, kontrol grubunda yaş ortalaması  $5,3 \pm 4,5$  olarak bulundu. Tanıların 157'si (%50,3) enfeksiyon, 59'u (%18,9) ilaç, 34'ü (%10,9) malinite, 30'u (%9,6) metabolik hastalık, 26'sı (%8,3) sekestrasyon, 23'ü (%7,4) konjenital/edinsel kemik iliği yetersizliği, 16'sı (%5,1) immün yetersizlik, 15'i (%4,8) konjenital nötropeni, 8'i (%2,6) kronik idiyopatik nötropeni, 4'ü (%1,3) besinsel eksiklik, 2'si (%0,6) ikincil otoimmün nötropeni ile ilişkili olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında anti-nötrofil antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Nötropenisi devam eden gruptakilerin ilk ve son alınan serum anti-nötrofil antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Nötropeni etyolojisine yönelik geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Anti-nötrofil antikor testinin yetersiz fikir vermesi nedeniyle rutin kullanımının çok gerekli olmadığı düşünülmüştür.

## SUMMARY

Neutropenia is the status where the mean value of absolute neutrophil count has been decreased under two standard deviations. Infections, drugs, malignancies, immune deficiencies or autoimmunity may be the reasons behind neutropenia's occurrence. Particularly, autoimmune mechanisms could be triggered by infections and drugs. The insufficiencies in etiological studies and the absence of consensus on treatment management of neutropenia cause inadequacy for the follow-up and treatment for neutropenic patients. To our knowledge, no study exists concerning this subject in Turkey. This cross-sectional study aimed to determine the etiologies of the neutropenias and to evaluate immune mechanisms by scanning the anti-neutrophil antibody on infections and drug related neutropenia.

**Material and methods:** Within the context of this monocentric cross-sectional study, around 13.000 blood sample that received by Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Pediatric Biochemical Laboratory had been examined. 312 neutropenic patient that have varying ages between 3 months and 18 years had been included in the study and their etiologies had been analysed. Serum samples of 106 infection or drug-related neutropenic patients; and serum samples of the control group consisting of 39 volunteers at the same age range were compared by means of anti-neutrophil antibodies levels. Likewise, same comparison had been used for the first and last serum samples of 12 patients who have persisting neutropenias.

**Results:** The patient group was consisted of 149 female (47,8%) and 163 male (52,2%), and the control group was consisted of 27 female (69,2%) and 12 male (30,8%). Age average of the patient group was  $5,6 \pm 4,7$ , whereas it was  $5,3 \pm 4,5$  at the control group. The diagnoses were distributed as follows; infection (n=157, 50,3%), drugs (n=59, 18,9%), malignancies (n=34, 10,9%), metabolic disorders (n=30, 9,6%), sequestration (n=26, 8,3%), congenital/acquired bone marrow failure (n=23, 7,4%), immune deficiency (n=16, 5,1%), congenital neutropenia (n=15, 4,8%), chronic idiopathic neutropenia (n=8, 2,6%), nutritional deficiency (n=4, 1,3%), seconder autoimmune neutropenia (n=2, 0,6%). There was no statistical significance between patient and control groups were detected by means of anti-neutrophil antibodies levels ( $p>0,05$ ). Similarly, no statistical significance was detected among the first and last serums of the group that have continuing neutropenia ( $p>0,05$ ).

**Conclusions:** Further extensive research remains as a necessity for neutropenia etiology. As anti-neutrophil antibodies test had not provided sufficient insight, it has been thought that its routine usage is not very required.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nötropeni, pediyatrik hematoloji biliminin önemli bir uğraş alanıdır. Nötrofiller, vücut savunma sisteminin önemli elemanlarından olup; nötropeni, nötrofil sayısının azlığı olarak ifade edilmektedir. Yenidoğan dönemi ve/veya çocukluk çağı boyunca, bazen asemptomatik, bazen hafif, bazen de ölümcül seyreden klinik tablolar gözlenebilir. Nötropeni, beyaz ırkta hayatın 2. haftasından 1 yaşa kadar olan dönemde mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $1000/\text{mm}^3$ , 1 yaştan sonra ise  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesine denir. Ancak mutlak nötrofil sayısında etnik farklılıklar da gözlenebilmektedir. Örneğin siyah ırkta beyaz ırka göre bu değer  $200-600/\text{mm}^3$  daha düşük olabilir (1). Nötropeniler akut veya kronik, doğumsal veya edinilmiş, üretimde azalma veya yıkımda artış, kemik iliğindeki nötrofil ve öncüllerini etkileyen intrinsek veya ekstrinsek eksikliklere bağlı olarak gelişebilir (1, 2). Doğumsal ve edinilmiş nötropeniler nadir hastalıklardır. Sıklığı, doğumsal nötropeniler için 1:1.000.000, edinsel otoimmün nötropeniler için 1:100.000 olarak bildirilmiştir (2).

Doğumsal nötropenilerde, genellikle mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$  altında olup hayatın erken dönemlerinde ciddi bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Tanı klinik ve laboratuvar testleriyle konular, genetik testler ile desteklenir (3). Ağır konjenital nötropeni (AKN) olgularının kemik iliği incelemesinde miyeloid seride gelişim duraklaması saptanır (4). Ağır konjenital nötropeniye yol açan nötrofil elastaz (NE) proteinini kodlayan Elastaz 2 (ELA2) genindeki otozomal dominant mutasyon ise hastaların yaklaşık %60'ında saptanır (5). HAX1 genindeki otozomal resesif mutasyon ise hastaların %10-15'inde saptanmıştır (6).

Enfeksiyonla ilişkili nötropeniler, edinilmiş nötropeni tablolarının büyük kısmını oluşturmaktadır. Sıklıkla viral enfeksiyonlar sırasında meydana gelir. Nötropeni viral enfeksiyonlardan 24-48 saat sonra gelişebilir, yaklaşık 3-6 gün sürer ve 6 hafta içinde düzelir (2, 7). İlaç ilişkili nötropeniler, ilaç kesimi veya doz azaltılması ile düzeldiği; ilaca tekrar başladığında nötropenin tekrar saptandığı tablolardır. İlaçların idiyosenkratik bir reaksiyon sonucu nötropeniye sebep olduğu bildirilmiştir (8).

İmmün nötropeniler birincil, ikincil veya neonatal alloimmün olarak sınıflandırılmaktadır. Birincil otoimmün nötropeniler nadir görülmekle beraber genellikle

erken çocukluk döneminde karşımıza çıkmaktadır. Ortalama yaş aralığı 6-12 aydır. Spontan iyileşme genellikle %95 oranında ve 2 yaş civarında görülmektedir. Ayrıca olgularda anti-nötrofil antikorlar (ANöA) saptanabilmektedir (9, 10). İkincil otoimmün nötropeniler, çocukluk çağında nadir görülmektedir. Nötropeni, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi hastalıklar seyrinde veya lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopeni ile karakterize otoimmün lenfoproliferatif sendromda (OLPS) saptanabilmektedir (11, 12). Otoimmün olmayan, kemik iliği aspirasyon incelemesinde az da olsa gelişim gözlenen ve nötropenisi 3 aydan uzun süredir devam eden olgular ise kronik idiyopatik nötropeni (KİN) olarak ele alınmaktadır (7). Enfeksiyon ile ilişkili nötropeniler genellikle 6 hafta içerisinde normale döner, normale dönmediyse KİN olma olasılığı artar (13-16).

Ülkemizde nötropeni sıklığı ile ilgili çalışmaların az olması, nötropeni yönetimi ile ilgili tam bir görüş birliğinin olmaması, bu olguların takip ve tedavilerinde eksiklik olabileceğini düşündürmektedir. Bu kesitsel çalışma ile çocuklarda saptanan nötropeni etyolojilerinin aydınlatılması hedeflenmiştir. Hemen hemen her hastalık patogenezinde karşımıza çıkan otoimmün mekanizmalar, nötropenik çocuklardaki antinötrofil antikor taramasıyla araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Nötrofiller ve Özellikleri

Nötrofiller, insan vücudunda enfeksiyonlara karşı savunma sisteminin başlıca elemanları olup, enfeksiyon etkenlerinin vücuda zarar vermesini önler. Bu hücreler kemik iliğinde 7-10 günlük bir zamanda sırasıyla miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit ve çomak şekillerinde farklılaşma gösterir. Promiyelosit evresinde, hem granülositlerde hem de monositlerde primer granüller bulunur, miyelosit evresinde ise nötrofilleri diğer granülosit seri hücreleri olan eozinofil ve bazofillerden ayırmasını sağlayan özgül granüller oluşur. Bölünme evresi miyeloblast, promiyelosit ve miyelosit evrelerini içerirken metamiyelosit ve çomak evrelerinde bölünme yeteneği artık kaybolmuştur. Çomak ve olgun nötrofiller, sitokin ve diğer kemotaktik uyarıların etkisiyle damar duvarından periferik dolaşıma geçip burada 6-9 saat kadar kaldıktan sonra dokulara göç ederler. Dokulardaki ömürleri ise 2-3 gündür (17-18). Sağlıklı çocuklarda nötrofillerin oranı yaşlara göre farklılık göstermekte olup nötrofil hakimiyeti yaşla beraber artış gösterir. Tablo 1’de yaşlara göre lökosit değerleri verilmiştir (17).

**Tablo 1:** Yaşlara göre nötrofil değerleri

Yaş	Lökosit sayısı (lökosit/mm <sup>3</sup> )		Lökosit formülü (ortalama % değerler)		
	Ortalama ve alt-üst sınırlar	Nötrofil	Lenfosit	Eozinofil	Monosit
Kordon kanı	18 000 (9-30 000)	61	31	2	6
2. hafta	12 000 (5-21 000)	40	48	3	9
3. ay	12 000 (6-18 000)	30	63	2	5
6. ay-6. yaş	10 000 (6-15 000)	45	48	2	5
7-12 yaş	8000 (4500-13 500)	55	38	2	5
Erişkin	7500 (5-10 000)	55	35	3	7

### 2.2 Nötropeni Tanımı

Nötropeni, MNS'nin ortalama değerini iki standart sapmanın altına düşmesi olarak tanımlanır. Nötrofil sayısı ve alt sınırı yaşa ve etnik gruplara göre değişkenlik gösterir. Örneğin beyaz ırkta alt sınır 1500/mm<sup>3</sup> alınmakta iken; siyah ırkta alt sınır daha düşük alınmaktadır (19). Beyaz ırkta alt sınır, yaşamın 2. haftasından 1 yaşa kadar olan sürede

1000/mm<sup>3</sup>, 1 yaştan erişkin döneme kadar olan sürede ise 1500/mm<sup>3</sup> olarak alınmaktadır. Siyah ırkta ise beyaz ırka göre normal alt sınır 200-600/mm<sup>3</sup> daha düşüktür (1, 2).

Mutlak nötrofil sayısının; 500/mm<sup>3</sup> altında olması ağır nötropeni, 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olması orta nötropeni, 1000-1500/mm<sup>3</sup> arasında olması ise hafif nötropeni olarak değerlendirilir. Nötropenin ciddiyeti arttıkça hastalarda yüksek ateş, genel durumda bozulma, nekrotik ve ülseratif mukozal lezyonlar ve gram negatif sepsis riskinde artış görülür. Ağır konjenital nötropenilerde (AKN), MNS 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olup, yaşamın ilk günlerinden itibaren ağır bakteriyel enfeksiyonlar görülür (1, 3).

### 2.3 Nötropeni Sebepleri

Nötropeniye, azalmış üretim, nötrofillerin kemik iliğinden perifere çıkışında yetersizlik, artmış marjinyasyon (yalancı nötropeni) ve artmış yıkım sebep olmaktadır (1, 20). Genel olarak nötropeniler, nötrofil ve öncül hücrelerindeki intrinsek veya ekstrinsek eksikliklere bağlı olarak iki gruba ayrılır. Tablo 2'de nötropeni sebepleri gösterilmiştir (2).

#### Tablo 2: Nötropeni sebepleri

1. Granülosit veya granülosit öncüllerindeki intrinsek eksikliklere bağlı
  - a. Retiküler Disgenezi
  - b. Siklik nötropeni
  - c. Ağır konjenital nötropeni
  - d. Shwachman-Diamond sendromu
  - e. Miyelokateksi/WHIM sendromu
  - f. Albinizm-nötropeni sendromları
    - i. Chediak-Higashi sendromu
    - ii. Griscelli sendromu
    - iii. Hermansky-Pudlak tip 2 sendromu
    - iv. P14 eksikliği
    - v. Cohen sendromu
  - g. Ailesel benin nötropeni
  - h. Kemik iliği yetersizliği (kalıtsal veya edinsel)
  - i. Metabolik bozukluklar ile ilişkili nötropeniler
    - i. Barth sendromu
    - ii. Glikojen depo hastalığı tip B
    - iii. Pearson sendromu
  - j. İmmün yetersizlik hastalıkları ile ilişkili nötropeniler
    - i. Kartilaj-saç hipoplazisi
    - ii. CD40 ligand bozukluğu (Hiper IgM sendromu)
    - iii. Schimke'nin immün-osseöz displazisi

- iv. Wiskott-Aldrich sendromu
  - v. Dubowitz sendromu
  - vi. X'e bağlı agamaglobulinemi
  - vii. Yaygın değişken immün yetersizlik
  - viii. IgA eksikliği
2. Granülosit ya da granülosit öncüllerindeki ekstrensek etkenlere bağlı
- a. Enfeksiyonlar ile ilişkili nötropeniler
  - b. İlaçlar ile ilişkili olan nötropeniler
  - c. Otoimmün nötropeni
  - d. Neonatal immün nötropeni
  - e. Metabolik hastalıklar ile birlikte olan nötropeniler
  - f. Besinsel eksiklikler ile ilişkili nötropeniler
  - g. Retiküloendotelial sekestrasyon
  - h. Kemik iliği infiltrasyonu (neoplastik, nonneoplastik)
  - i. Kronik idiyopatik nötropeni

### **2.3.1 Granülosit veya Granülosit Öncüllerindeki İntrensek Eksikliklere Bağlı Durumlar**

#### **2.3.1.1 Retiküler Disgenezi**

Retiküler disgenezi, nadir bir ağır kombine immün yetersizlik olup, tüm miyeloid ve lenfoid seri gelişiminde bozukluk mevcuttur. Buna karşılık eritroid ve megakayositer seri normaldir. Hastalık seyirinde sinirsel tipte işitme kaybı da görülebilir. Adenilat Kinaz 2 (AK2) enzim sentezini sağlayan gen mutasyonu sonucu meydana gelmektedir (21-24).

#### **2.3.1.2 Siklik Nötropeni**

Siklik nötropeni, otozomal dominant kalıtılan veya sporadik olarak meydana gelen, yaklaşık 21 günde bir, 3-6 gün süren nötrofil sayısında düşme ile karakterize bir hastalıktır. Nötropeni atakları semptomsuz olabileceği gibi, bu ataklarda ağır sepsis de gözlenebilir (25-27). Bu hastalarda miyelodisplastik sendrom (MDS) ya da akut miyeloid lösemi (AML) gelişimi bildirilmemiştir (28).

Siklik nötropenik olgularda nötrofil elastazı kodlayan ELA2 genindeki mutasyon nedeniyle nötropeni görülür (25, 29, 30). Nötrofil elastazdaki mutasyonun, nötrofil ve diğer kan hücrelerinde siklik üretimi nasıl etkilediği net olarak anlaşılamamıştır ancak hem siklik, hem de ağır konjenital nötropenik olgularda kemik iliğinde nötrofil öncüllerinin apoptozunda artış olduğu gösterilmiştir (5, 31).

Siklik nütropeni, nütropeni olmadan siklik ateş sendromları veya nütropeniye yol açan diğer nedenlerle tanıda karışıklığa yol açabilir. Ancak 6-8 hafta boyunca haftada bir veya iki defa nötrofil sayımı yaparak siklik düşüşün gözlenmesi, tanıda yol gösterici olabilir. Ayrıca ELANE2 gen mutasyonunun gösterilmesi ile genetik olarak tanı doğrulanabilmektedir (2, 3).

Hayatı tehdit eden enfeksiyonlara karşı nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü durumlarda profilaktik olarak granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi önerilmektedir (28, 32).

### 2.3.1.3 Ağır Konjenital Nütropeni

Ağır konjenital nütropeni, MNS'nin  $200/\text{mm}^3$ 'ün altında olup hayatın ilk yıllarından itibaren ciddi piyojenik enfeksiyonların gözleendiği bir hastalıktır. Ciddi septisemiler görülebilir. Enfeksiyon etkeni olarak Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa veya mantarlar saptanabilir (1, 2). Kemik iliği örneklerinde tipik olarak miyeloid seride gelişim duraklaması görülmektedir (4). İlk olarak 1956'da Rolf Kostmann tarafından İsveç'te akraba evliliği yapan ailelerde otozomal resesif geçiş gösteren ağır nütropeni vakaları tanımlanmıştır (33). Sıklığı, yaklaşık olarak 2:1.000.000'dur (28, 34-36). ELANE genindeki mutasyon, AKN'lerin yaklaşık %60'ında görülmektedir (5, 30, 37, 38). ELANE geni, nötrofil elastaz sentezinde görev alır. Bu genin mutasyonu ile nötrofil öncül hücrelerinde apoptozis görülür (5). ELANE ilişkili AKN'lerde otozomal dominant kalıtıma ek olarak otozomal resesif kalıtım görülebilir veya olgular sporadik olarak ortaya çıkabilir (2). AML/MDS gelişme riskinin bu hastalarda yüksek olduğu düşünülmektedir (38, 39). X'e bağlı geçiş gösteren nütropeni (*X-linked neutropenia* - XLN) 2001'de tanımlanmıştır. Bu hastalıkta, WAS geninde aktivasyona yol açan mutasyonlar gözlenmektedir. İmmun yetersizlik, trombositopeni ve egzama ile karakterize klasik Wiskott-Aldrich Sendromu'nda ise WAS geninde inaktivasyon gözlenir (40). Ağır konjenital nütropeniye sebep olan bir diğer tablo da *Growth Factor Independent-1* (GFI1) geninde otozomal dominant mutasyon görülür. Burada nütropeni ile beraber monositoz ve orta şiddette lenfopeni dikkat çekicidir (41). HAX1 genindeki mutasyonun AKN'nin otozomal resesif formu olan Kostmann hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (6). HAX1 mitokondriyal iç zarında bulunan bir protein olup, miyeloid hücreleri apoptoza karşı korur, yokluğunda apoptozda artış görülür (6, 41).

Skokowa ve ark., (42) *lymphoid enhancer-binding factor 1*'in (LEF1) granülopoezde önemli bir rolü olduğu saptanmıştır. LEF1, granülosit spesifik transkripsiyon faktör C/EBP $\alpha$



aktivasyonu ile bu yolda transkripsiyon faktörü olarak yer alır. HAX1 ve ELA2 genindeki mutasyonlara bağlı olarak AKN olgularının miyeloid hücrelerinde LEF1 ve C/EBP $\alpha$ 'nın düzenlenmesinde azalma gözlenmiştir. Bu durumda granülopöz bozuktur. G6PC3 gen mutasyonu ise 2008 yılında saptanmış olup otozomal dominant kalıtılır. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda nötropeni yanında kardiyak ve ürogenital malformasyonlar, subkutanöz venler ve venlerde dilatasyon, işitme kaybı ve büyüme geriliği gözlemlendiği belirtilmiştir (43).

Ağır konjenital nötropeniye sebep olan tanımlanmış tüm bu mutasyonlara rağmen, henüz %40 oranında tanımlanmamış mutasyonlar mevcuttur (44, 45). Ayrıca normalde miyelopöz sırasında miyeloid öncüller tarafından üretilen pro-LL-37'nin AKN'li olgularda, gelişim duraklaması nedeniyle düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (46). Bu yüzden kronik nötropeni olan hastalarda, nötropeni sebebinin AKN'ye bağlı olup olmadığını anlamak için pro-LL-37 düzeylerine bakmanın yararlı olabileceği önerilmiştir (46, 47). Düşük pro-LL-37 düzeylerinin G-CSF tedavisi alan AKN'li hastalarda dirençli paradental hastalıklara sebep olabileceği ve vitamin D'nin pro-LL-37 düzeylerini arttırabileceği belirtilmiştir (48). Tedavide rekombinant G-CSF (rG-CSF) tedavisi, mortalite ve morbitide açısından faydalıdır (32, 49, 50). Önerilen başlangıç dozu 5  $\mu$ g/kg/gün olup, cevap görülemezse, günde 5  $\mu$ g/kg dozunda arttırılmalıdır. Tedaviye yanıt ise nötrofil sayısında artış ve klinik iyileşme ile ölçülür. Düzenli tam kan sayımları ile nötrofil sayısı takibi yararlıdır (51). Lösemi ve MDS riski nedeniyle, vericisi olan hastalara tedavide kemik iliği nakli önerilmektedir (1, 2, 41).

#### **2.3.1.4 Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu (SBDS)**

Shwachman-Bodian-Diamond sendromu (SBDS), nötropeni, pankreatik ekzokrin yetersizlik, boy kısalığı ve metafizyal displazi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. İlerleyici kemik iliği yetmezliği ve MDS/AML'ye dönüşme riski mevcuttur. Bu dönüşüm özellikle kromozom 7(q)'deki monozomi varlığında yüksektir. Nötropeni ile birlikte anemi ve trombositopeni de görülür. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde MNS 1000/mm<sup>3</sup>'ün altında saptanır. Süt çocukluğu döneminde egzama, cilt enfeksiyonları, otitis media, pnömoni, osteomyelit ve sepsis tabloları görülebilir. Pankreatik enzim yetmezliği steatore, tartı kaybı ve büyümede gecikme gibi bulgularla karakterizedir. İlerleyen yaşlarla beraber pankreatik enzim fonksiyonlarında iyileşme gözlenir (1, 2). İskelet anomalileri, hastaların yaklaşık %50'sinde saptanır. Kısa kostalar, kostokondral kalınlaşma, skolyoz, klinodaktili, sindaktili, kifoz ve osteopeni gibi iskelet sistemi ile durumlar görülebilir (3). Klinik olarak SBDS

düşünülen hastaların yaklaşık %90'ında Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu (SBDS) geninde mutasyon saptanır (52, 53). Tedavide pankreatik enzim replasmanı ve ciddi enfeksiyon durumlarında MNS'yi arttırmak için G-CSF tedavisi uygulanabilir (3).

### **2.3.1.5 Miyelokateksi-WHIM Sendromu**

Miyelokateksi, kemokin reseptör 4 (CXCR4) genindeki mutasyon sebebiyle diğer nötrojeni sendromlarından farklı olarak otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Kateksi terimi nötrofillerin kemik iliğinde birikimi için kullanılmaktadır. Nötrofiller, kemik iliğinden perifere geçiş gösteremez ve sonuçta apoptoz meydana gelir. Kemik iliğinde nötrofillerde hipersegmentasyon, sitoplazmik vakuol oluşumu gibi dejeneratif değişiklikler dikkat çekicidir. WHIM sendromu ise rekürren siğiller, hipogamaglobinemi, immün yetersizlik ve miyelokateksi ile karakterize bir tablodur. G-CSF tedavisi kısmen yararlıdır (54-56).

### **2.3.1.6 Albinizm-Nötrojeni Sendromları**

#### **2.3.1.6.1 Chediak-Higashi Sendromu (CHS)**

Chediak-Higashi sendromu (CHS), otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir immün yetersizlik sendromu olup, LYST genindeki mutasyonlar nedeniyle intrasellüler granüllerin hareketlerinde bozukluk meydana gelir. Bu bozukluk nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artar. Ayrıca tam olmayan okülokutanöz albinizm, hafif kanama bozukluğu, ilerleyici periferik nöropati tablosu görülür. Etkin olmayan granülopoez nedeniyle hemofagositik lenfositosis (HLH) gelişebilir. Özellikle Epstein-Barr virus gibi viral enfeksiyonlar, HLH gelişimine zemin hazırlar. Kök hücre nakli tek küratif tedavi seçeneğidir (2, 3).

#### **2.3.1.6.2 Griscelli Sendromu**

Griscelli sendromu ilk kez 1978 yılında tanımlanmış, ciltte pigment azalması, gümüşgri renkte saç, saçta pigment kümeleri ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık hücre içi salgılatıcı yolağı etkileyen GTP'az proteininin sentezinde görevli RAB27a'daki mutasyon nedeniyle meydana gelir. Genellikle ılımlı nötrojeni görülmekle beraber bu hastalar HLH gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Kemik iliği nakli en etkin tedavidir (57-60).

### **2.3.1.6.3 Hermansky-Pudlak Sendromu Tip 2 (HPS II)**

Hermansky-Pudlak sendromu, adaptor protein-3 (AP-3) kompleksteki bozukluk sebebiyle meydana gelen otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Klinik olarak okülokutanöz albinizm, trombositlerdeki dens cisimcikler sebebiyle kanama bozukluğu görülebilir. Nötropeni ve natural killer (NK) hücre sayısında azalma sebebiyle enfeksiyon görülme riski artmıştır (61, 62).

### **2.3.1.6.4 P14 Eksikliği**

Albinizm-nötropeni sendromları arasında yer alan P14 eksikliğinde MNS 500/mm<sup>3</sup> altında olup ciddi nötropeni görülür. Tam olmayan albinizm, boy kısalığı, ayrıca B ve T hücre yetersizliği görülür (2, 63).

### **2.3.1.6.5 Cohen Sendromu**

Otozomal resesif kalıtılan, büyüme-gelişme geriliği, fasiyal dismorfizm, pigmenter retinopati ve nötropeni ile karakterize bir hastalıktır. COH1 (VPS13B) genindeki mutasyon hastalığa sebep olur (64).

### **2.3.1.7 Ailesel Benin Nötropeni**

Bazı etnik gruplarda hafif ılımlı bir nötropeni daha sık görülür. Enfeksiyonların görülme sıklığında artış yoktur. Kemik iliği incelemeleri normaldir (1, 2). Etnik nötropeni grubunda değerlendirilenlerde güncel immünolojik ve moleküler tanı yöntemleri ile özgül sınıflama yapılmaktadır. Örneğin, Afrika kökenli etnik nötropeni grubundaki kişilerde Duffy negatif genotip bulunmuştur (65).

### **2.3.1.8 Kemik İliği Yetersizliği (Kalıtsal veya Edinsel)**

Kemik iliği yetersizlik sendromlarından biri olan diskeratozis konjenita, X'e bağlı geçiş gösteren oral lökoplaki, tırnak distrofisi ve cilt pigmentasyon anormalliği ile karakterize bir hastalıktır (66, 67). Yaygın görülen diğer bulgular ise epifora, gelişme geriliği, boy kısalığı, akciğer hastalıkları, özefagiyal webler, diş çürükleri ve diş kaybı gibi dental sorunlar, saç dökülmeleridir. Olguların %90'ından fazlasında, yaklaşık 3 yaş civarında sitopeni görülürken, ortalama 10 yaş civarında bu olguların %50'sinde aplastik anemi gelişir (3). Çoğu X'e bağlı geçiş göstermekte olup DKC1 genindeki mutasyon bu klinik tabloya sebep olur. Hastaların %10'unda ise otozomal dominant kalıtım olur. X'e bağlı kalıtım gösteren hastalık daha erken

yaşlarda başlar ve daha ciddi bir klinik seyredir. Olguların %9'unda başta Hodgkin lenfoma olmak üzere diğer maliniteler gelişebilir (66, 69).

Bir diğer önemli kemik iliği yetersizlik sendromu ise, Fankoni aplastik anemisidir. Sıklıkla otozomal resesif kalıtılır, nadiren X'e bağlı resesif geçiş de olabilir. Cilt, göz, iskelet, renal, gastrointesitinal kardiyovasküler, genital sistem gibi birçok sistemi ilgilendiren anomaliler bulunur. MDS, lösemi ve diğer solid tümörlerin görülme sıklığında normal popülasyona göre artış mevcuttur. Diepoksibutan ve mitomisin C ile kromozomal kırıklarının gösterilmesi tanıda kullanılan testlerdir. Lösemi ve MDS riskinde artış görülmesi sebebiyle kemik iliği transplantasyonu düşünülmelidir (1).

Edinsel aplastik anemi, kemik iliğinde infiltrasyon veya fibrozis olmadan hiposelüler kemik iliği ve pansitopeni ile karakterize bir tablodur. En sık görüldüğü yaş aralığı 15-25 yaşdır, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür (70-71). Uzun süreli G-CSF kullanımı MDS/AML gelişimine yol açması sebebiyle önerilmemektedir (72). Temel tedavi olarak allojenik kemik iliği nakli çocukluk çağında büyük önem taşımaktadır (70).

### **2.3.1.9 Metabolizma Bozuklukları ile İlişkili Nötropeniler**

#### **2.3.1.9.1 Barth Sendromu**

Barth sendromu, tafazzin gen mutasyonu sebebiyle meydana gelen dilate kardiyomyopati, kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği ve nötropeni ile karakterize bir hastalıktır. X'e bağlı resesif kalıtılır. Mutlak nötrofil sayısı  $500-1500/mm^3$  arasında değişkenlik gösterir. Tafazzin gen mutasyonu sebebiyle anormal mitokondriyal yapı ve mitokondriyal işlev değişiklikleri meydana gelir, bu durum kardiyomyopatiye sebep olur. Tabloya biventriküler dilatasyon veya sol ventrikül yetersizliği de eşlik edebilir. Nötropenin mekanizması ise net değildir. Aminoasidopati gelişebilir, idrarda 3-metilglutakonik asit atılımı gözlenir. Lösinin asetona yıkımı sırasında görevli 3-metilglutakonil CoA hidrataz enzim aktivitesinin normal olmasına rağmen idrarda bu metabolitin atılımı görülür. Bu duruma mitokondriyal membranda görevli Tafazzin proteinini kodlayan G 4.5 genindeki mutasyonu sebep olur (73-76).

#### **2.3.1.9.2 Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 B (GDH 1b)**

Glikojen depo hastalığı, glikoneogenez ve glikojenolizde yer alan SLC37A4 geni tarafından kodlanan glukoz-6-fosfataz enzim kompleks aktivitesinin eksikliği veya yokluğu sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılan hastalığın geni kromozom

17q21'de yer almaktadır (77). Fizik muayenede boy kısalığı, büyüme geriliği, hepatomegali, böbreklerde büyüme, taş bebek yüzü görünümü gibi bulgular görülür, laboratuvar bulgularında hipoglisemi, laktik asit artışı, hiperlipidemi ve hiperürisemi saptanır. GDH 1b'de tüm bu bulgulara ek olarak azalmış nötrofil fonksiyonu ve nötropeni gözlenmektedir. Mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$  altında saptanan olgularda, ciddi enfeksiyonlar sırasında G-CSF tedavisi önerilir (3, 77).

### **2.3.1.9.3 Pearson Sendromu**

Pearson sendromu, nadir bir hastalık olup, mitokondriyal DNA'daki büyük delesyonlar nedeniyle hücre ölümü artışı gözlenir (3, 51). Nötropeni ile beraber trombositopeni ve makrositik anemi gözlenir. Kemik iliğinde eritroid ve miyeloid seride anormal vakuolizasyon, hemosiderozis ve ring sideroblastlar görülebilir. Hematopoetik sistem dışında pankreas, karaciğer ve böbrekler de etkilenebilir (2, 78).

### **2.3.1.10 İmmün Yetersizliklerle İlişkili Nötropeniler**

#### **2.3.1.10.1 Kartilaj-Saç Hipoplazisi (KSH)**

Kartilaj-saç hipoplazisi, otozomal resesif kalıtlı ve RMRP geninde mutasyonlar görülür. Hastalık Amerika'da Amish'lerde, Avrupa'da ise Finliler'de sık görülür. Hastalığın özellikleri arasında kısa ekstremiteli cücelik, seyrek saçlar, immün yetersizlik ve kanser riskinde artış bulunmaktadır. Nötropeniye yönelik G-CSF tedavisinden fayda gören olgular vardır (79, 80).

#### **2.3.1.10.2 CD40 Ligand Bozukluğu (Hiper IgM Sendromu)**

Kombine immün yetersizlik sendromları içerisinde yer alan hiper IgM sendromu, X'e bağlı veya otozomal resesif olarak geçiş gösterir. X'e bağlı geçiş gösteren formda CD40L mutasyonu saptanırken, otozomal resesif formda CD40'in kendisinde mutasyon görülür. Nötropeni, sıklıkla X'e bağlı kalıtılan formda görülür, sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün mekanizmaların bu duruma yol açtığı düşünülmüştür (81-84).

#### **2.3.1.10.3 Schimke'nin İmmün Osseoz Displazisi**

Schimke'nin immün osseoz displazisi, SMARCAL gen mutasyonuna bağlı olarak görülür ve tüm sistemleri ilgilendiren klinik bulgular ile kendini gösterir. Spondiloepifizyal displazi, pre ve postnatal büyüme-gelişme geriliği, nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek

yetersizliği, hücreyel immün yetersizlik, nütropeni, lenfopeni gibi sitopeniler görölür. Nütropeni, G-CSF'ye yanıt verir, kemik iliği nakli önerilir (85-87).

#### **2.3.1.10.4 Wiskott-Aldrich Sendromu**

Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı geçiş gösteren, WAS genindeki mutasyona bağlı görölür. Egzama, trombositopeni ve immün yetersizlik ile karakterize klasik Wiskott-Aldrich sendromunda görölen WAS protein inaktivasyonundan farklı olarak, konjenital nütropeniye sebep olan formda WAS proteininde aktivasyon görölür (51). Bu hastalarda lenfoid ve NK hücre sayısında azalma, fagosit fonksiyonlarında bozukluk gibi immün sistemde eksiklikler görölürken trombosit sayısı normaldir (88).

#### **2.3.1.10.5 Dubowitz Sendromu**

Dubowitz sendromu, otozomal resesif kalıtım gösteren fasiyal dismorfizm, mikrosefali, büyüme-gelişme geriliği, metal retardasyon, egzama, hipogamaglobinemi ve rekürren nütropeni ile karakterize bir sendromdur (1).

#### **2.3.1.10.6 X'e Bağlı Agamaglobulinemi**

X'e bağlı geçiş gösteren agamaglobulinemiye, miyeloid gelişim basamaklarında sinyal görevi olan B-hücre tirozin kinaz (BTK) genindeki mutasyonlar yol açar. Hastalarda düşük serum immünglobulinleri ve B-hücre yetersizliği saptanır, mantar ve pnömösistis jirovecii enfeksiyonlarına eğilim mevcuttur (1).

#### **2.3.1.10.7 Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik**

Genellikle adölesan yaş grubunda görölen tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, granülatöz lezyonlar ve otoimmün hastalıklarla birliktelik gösteren bir tablodur. Serum IgG düzeyi düşük, IgM ve IgA düzeyleri değişken olmakla beraber sıklıkla düşüktür, antikor yapımında bozukluk mevcuttur. Bu hastalıkta nütropenin sebebi otoimmüniteye bağlanmıştır. G-CSF, immünglobulin ve antibiyotiklere yanıt görölür (1).

#### **2.3.1.10.8 IgA Eksikliği**

IgA eksikliği seyrinde görölen nütropeni tablosu otoimmüniteye bağlanmakta olup G-CSF tedavisine yanıt olup olmayacağına dair kanıt saptanamamıştır (1).

## 2.3.2 Granülosit veya Granülosit Öncüllerindeki Ekstresek Eksikliklere Bağlı Durumlar

### 2.3.2.1 Enfeksiyonla İlişkili Nötropeniler

Geçici nötropenin en yaygın sebebi enfeksiyona bağlı olarak gelişen nötropenilerdir. Etken olarak en sık sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), hepatit A ve B, influenza A ve B, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), HIV, parvovirus B19, kızamık, kabakulak ve su çiçeği görülmektedir (89-95). Virüs ile enfeksiyondan 24-48 saat sonra nötropeni gelişebilir ve yaklaşık 3-6 gün sürebilir. Nötropeni, nötrofillerin virüslerin etkisiyle periferik dolaşımdan post kapillerin venüllerinde bulunan marjinal havuza sekestrasyonu veya doku hasarlaması ile tüketim artış olması sonucunda gelişmektedir (96, 97). Virüs enfeksiyonları sırasında endotel üzerindeki IgG ve C3 gibi immün komplekslerin reseptörlerinde artış gözlenir, immün komplekslerin birikimi nötrofillerin endotele adhezyonuna sebep olur (98, 99). Parvovirüs B19, EBV ve HIV enfeksiyonlarında anti-nötrofil antikörlere bağlı olarak da nötropeni tablosu gelişebilir (100-108). Tifo, paratifo, tüberküloz, brusella, tularemi ve riketsiya gibi bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında nötropeni gelişebilir. Septisemi sırasında ise nötrofillerin zarar görmesi ve kemik iliği kaynaklarında tüketim söz konusudur. Enfeksiyon etkenlerinin fagositozu sırasında salınan araşidonik asit metabolitleri alternatif ve klasik yoldan kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açarak nötrofillerin tüketimini arttırır (109-113). Özellikle yenidoğan döneminde nötrofil depolarının yetersiz olması nedeniyle bakteriyel sepsise bağlı nötropeni görülebilir, G-CSF tedavisi yararlı olabilir (114-117).

Enfeksiyon sırasında veya sonrasında görülen nötropenilerde altı hafta boyunca haftada bir kan sayımı kontrolü yapılması gerekmektedir, mutlak nötrofil sayısının altı hafta sonunda normale dönmesi beklenir ancak dönmüyorsa kemik iliği örnekleme yapılması önerilmektedir (2, 7, 39).

Enfeksiyon sırasında ılımlı nötropenisi, genel durumu iyi olup, akut faz belirteçleri çok yüksek olmayan hastalar, gerekirse ağızdan antibiyotik ile ayaktan yakın takip ile izlenebilir. Ancak ciddi nötropenisi olup sepsis tablosunda olan hastalar hastaneye yatırılıp, tüm kültürler alındıktan sonra intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (118). Ateş 48 saatten uzun süredir devam ediyorsa tedaviye antifungal eklenmeli ve hastanın genel durumu kötüyse G-CSF tedavisinin 5 µg/kg/gün dozunda başlanması düşünülmelidir (67).

### 2.3.2.2 İlaç İlişkili Nötropeni

İlaçlara bağlı nötropeni patogenezi tam anlaşılammıştır ancak idiyosenkratik bir reaksiyon olarak geliştiği düşünülmektedir (8). İdiyosenkratik reaksiyon kadınlar ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (119). İlaç ilişkili nötropenilerde, mortalite %5 görülür ve ölümlerin çoğu şok, renal ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar sebebiyle olur (120).

Özellikle sülfonamidler, penisilinler ve sefalosporinler gibi antibiyotikler, antitiroid ilaçlar, fenotiazin ve klozapin gibi antipsikotikler, aminopirin gibi antipiretikler, altın tuzları, levamizol ve penisalamin gibi antiromatolojik ilaçlar, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi antikonvülzan ve sedatiflerin kullanımında nötropeni görülebilir (1, 2). Birçok çalışmada ilaçların nötrofiller üzerinde toksik baskılanmaya ya da olgun hücrelerde yıkıma sebep olduğu gösterilmiştir (121-124). İlaçların farmakokinetiğindeki farklılıklar nedeniyle oluşan toksik doz veya metabolitler kemik iliğinde baskılanma yapabilir ya da miyeloid seride ilaç konstrasyonlarına bağlı olarak anormal şekilde etkilenme görülebilir (125). Örneğin fenotiyazinler ilaç alımından 20-40 gün sonra miyeloid seride baskılanma ve nötrofillerde toksik hasarlanmaya sebep olur (121, 124). İdiyopatik trombositopenik purpuralı (İTP) olgularda intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi sonrasında geçici ılımlı nötropeni görüldüğü bildirilmiştir (126). İlaçlara bağlı hapten aracılıklı antikorlar nedeniyle olgun nötrofillerde hasarlanma meydana gelebilir. Aminopirin, penisilin, propiltiyourasil ve altın tuzları bu mekanizma ile nötropeniye sebep olur (121, 124, 127, 128).

İlaça bağlı olarak görülen nötropeniler, tipik olarak ilaç alımından 7-14 gün sonra ateş, üşüme, titreme, halsizlik ile başlar ve ilacın kesilmesi ile düzelir. Ancak ilaç kesildikten sonra düzelme süresi oldukça değişkendir. Genellikle 6-8 gün içinde düzelme gözlenmekle beraber bazen birkaç ay devam edebilir. Tablo 3’de nötropeniye sebep olan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları listelenmiştir (2).

**Tablo 3:** İlaç ilişkili nötropeniye sebep olan başlıca ilaçlar

Olası Mekanizma			
İlaç	Direk Baskılanma	Metabolit Baskılanma	İmmün Yıkım
<b>Antienflamatuar</b>			
Aminopirin			X
İbuprofen			X
İndometazin	X		



İV immünoglobulin			X
Fenilbutazon	X		
Sülfasalazin	X		
<b>Antikonvülzan</b>			
Karbamazepin		X	
Fenitoin			X
Valproik Asid	X		
<b>Antimikrobiyal</b>			
Kloramfenikol	X		
Dapson		X	
Penisilinler	X		X
Sülfonamidler	X		
<i>TMP-SMZ</i>	X		
<b>Antitiroid</b>			
Metimazol			X
Propiltiyürosil			X
<b>Kardiyovasküler</b>			
Hidralazin			X
Prokainamid			X
Kinidin			X
<b>Psikotropik</b>			
Klorpromazin	X		
<i>Klozapin</i>	X		
Olanzapin	X	X	
Fenotiyazinler	X		
<b>Diğer</b>			
Klorpropamid			X
Simetidin, ranitidin	X		
<i>Deferipron</i>			
Altın			X
Levamisol			X
<i>Ritüksimab</i>			
<i>Tiklopidin</i>	X		

\* İtalik yazılan ilaçlar nötropeni ve agranülositoz açısından yüksek riskli olanlardır. Mekanizması bilinmeyen ilaçların karşılıkları boş bırakılmıştır.

### 2.3.2.3 Otoimmün Nötropeni

Otoimmün nötropeni, birincil olarak görülebildiği gibi diğer otoimmün hastalıkların seyrinde veya enfeksiyon, ilaçlar ve malinitelere bağlı ikincil olarak da görülebilir (12, 39, 129). Anti-nötrofil antikorlar erişkinlerde de görülmekle beraber süt çocukları ve küçük çocuklarda daha sık görülür (130, 131). Görülme sıklığı yaklaşık 1:100.000 olarak bildirilmiştir. Genellikle 1 yaş öncesinde saptanır ve ortalama iyileşme 30 ayda (7-73 ay) görülür (1). Klinik, hafif nötropeniden ağır nötropeniye kadar değişkenlik gösterebilir. Hastaların %95'inde spontan remisyon görülür (10). Nötropeniye genellikle monositoz eşlik eder. Kemik iliğinde miyeloid seride hiperplazi ve olgun nötrofil sayısında artış gibi normal bulgular saptanması rağmen erken evrelerde gelişim duraklamasının da gözlenebileceği bildirilmiştir (12, 35, 129). Ancak pozitif antikor sonucu olan bir hastada kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinin gerekli olmadığı belirtilmiştir (10).

Nötrofillere karşı gelişen antikorlar *granulocyte immunofluorescence test* (GIFT), *granulocyte indirect immunofluorescence test* (GIIFT), *granulocyte agglutination test* (GAT), *enzim-linked immunoassays* (ELISA), *monoclonal antibody-specific immobilization granulocyte antigens* (MAIGA) gibi testler yardımıyla saptanabilir. GAT ve GIFT en sık kullanılan yöntemlerdir (1, 33).

Granülosit aglütinasyon testi, normal nötrofillerin hasta serumu ile karşılaştırılması ve antikorla bağlı nötrofillerin çökmesi prensibine göre geliştirilmiştir (1). GIFT'de ise daha önce glutaraldehit ile spontan floresan vermesi engellenmiş olan nötrofillerin, *anti-human* IgG antikor ile bağlandığında floresan vermesi ile saptanır. Nötropenik bir hastada bu antikorlarla bağlanacak nötrofilleri saptamak zor olabilir. Ancak alternatif olarak glutaraldehit ile fikse edilmiş nötrofillerin hasta serumu ile karşılaştırılması dolaşımdaki antikorların floresan vermesi yöntemi kullanılarak saptanması mümkündür. Floresan görünüm mikroskopik veya flow sitometrik olarak saptanabilir (33). ELISA yönteminde ise mikrotiter tüpleri kullanılarak glutaraldehit ile fikse edilmiş normal nötrofiller hasta serumu ile karşılaştırılır, ANöA varsa saptanmış olur (1). MAIGA yönteminde ise nötrofil üzerindeki özgül antijen, hasta serumu ve monoklonal antikor ile inkübe edilerek işaretlenir ve daha sonra *anti-mouse* IgG antikorları kullanılarak *anti-human* antikorlarından ayrıştırılır. Bu yöntem antikor taramasında diğer yöntemlere göre daha özgüldür. (132).

Nötrofil antikor testleri, eritrosit antikor testlerinden uygulama olarak hem daha az yaygın, hem de yapılması zahmetli testler olduğu için bu antikorları saptamak çok zordur ve

pratik değildir (10). Bu antikolar nötrofil yüzeyinde bulunan NA1, NB2, ND1, NE1 gibi yüzey antijenlerine karşı gelişir. NA1 ve NA2, Fc $\gamma$ RIIIb reseptörünün glikozile olmuş izoformları olarak adlandırılır. Birincil otoimmün nötropenide NA1 ve NA2'ye karşı antikolar saptanırken ikincil nötropenide genellikle pan Fc $\gamma$ RIIIb (CD16) antikoları saptanmaktadır (19). Nötrofillerdeki Fc $\gamma$ RIIIb reseptörlerinin fazla olması yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Örneğin miyelom, HIV enfeksiyonu ve diğer immün kompleks hastalıklarında dolaşımda bulunan antikolar yanlış pozitif sonuç verebilir. Bunun dışında, nötrofiller, test sırasında kolay bir şekilde kaybolabilir veya in vitro koşullarda nötrofillerde kümeleşme görülebilir. Bu durumlar tanısal anlamda zorluk yaratabilir (33).

Birincil otoimmün nötropeni; genellikle erken çocukluk döneminde görülen nadir bir hastalıktır. Ciddi enfeksiyonlar genellikle görülmez ve nötropeninin derecesi genellikle hafif ya da orta düzeydedir ve %95 oranında da kendiliğinden düzelme görülür (10). Antikolar IgG formundadır, genellikle NA1 ve NA2'ye karşı gelişir. Ancak nadiren de olsa NA5a'ya (CD11b) ya da pan-Fc $\gamma$ RIIIb'ye karşı antikolar görülebilir (133, 134). Profilaktik antibiyotik tedavisi enfeksiyonlardan koruyabilir, gerekli durumlarda G-CSF tedavisine yanıt görülür ancak uzun süreli bir tedavi genellikle gerekli değildir (12).

İkincil otoimmün nötropeni; sıklıkla erişkin yaş grubunda gözlenir (1). Genellikle romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Evans sendromu, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, tiroditler, Tip 1 diyabetes mellitus gibi sistemik otoimmün hastalıkların seyrinde görülmektedir (1, 11). Ayrıca yaygın değişken immün yetersizlikte görülen nötropenin sebebi otoimmüniteye dayandırılmaktadır (1).

Sistemik lupus eritematozusta nötrofile karşı antikolar nedeniyle kemik iliğindeki üretimde azalma, nötrofillerin apoptozunda artış görülmektedir. Ancak bazı SLE'li hastalarda, nötrofil ilişkili IgG tipinde antikolar gösterilmiş, fakat bu hastalarda nötropeni saptanmamıştır. Bu sebeple SLE'de, anti-nötrofil antikoların yanı sıra, dolaşan immün komplekslerin de nötropeniye yol açtığı düşünülmektedir (135). SLE'de bulunan anti-nükleer antikoların nötrofil yüzeyindeki antijenlere karşı çapraz reaksiyon verebileceği, özellikle anti-Ro ve anti-La antikoları saptanan SLE hastalarında nötropenin görüldüğü hipotez olarak öne sürülmüştür (33). Romatoid artrit uzun süreli takibinde, pulmoner fibrozis, vaskülit, romatoid nodüller ve splenomegali ile karakterize Felty sendromu gelişebilmekte ve seyrinde ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis gözlenebilmektedir (11). Bu hastaların laboratuvarında romatoid faktör ve dolaşımdaki immün kompleksler düzeyinde yükseklik ile

hipergamaglobinemi gözlenir ve bu hastaların yaklaşık %90'ında HLA-DR 4 pozitifliği saptanır (33).

Otoimmün nütropeni aynı zamanda diğer hematolojik hastalıklar ile birliktelik gösterebilir. Dörtte bir oranında büyük granüler hücreli lenfosit lösemili hastalarda Felty sendromu benzeri bir tablo görülebilir (136). Bu hastalarda HLA-DR4 pozitifliği dikkat çekicidir. Hatta bazı araştırmacılar Felty sendromu ve büyük granüler hücreli lenfoid lösemisinin aynı hastalığın farklı bir spektrumu olduğunu savunmuşlardır (137). Çocuklarda nadir görülen bir hastalık olan otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS) da otoimmün sitopeni, adenopati ve splenomegali ile karakterize bir tablodur. Nötrofil bağlayan antikorların yanı sıra trombositleri bağlayan antikorlar da gözlenir (138). FAS genindeki heterozigot mutasyona bağlı lenfositlerde apopitozda anormallikler gözlenir. Bu hastaların double negatif T hücrelerinde (CD4 -, CD8 -) artış gözlenir ve non-Hodgkin lenfoma gelişimi riski yüksektir (139). Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve/veya nütropenin gözlemlendiği Evans sendromu da otoimmün nütropenilere örnektir. Sitopenilerle birlikte direkt Coombs pozitifliği gözlenir. Tedavide steroid ve splenektomi tam yarar sağlamazken rituksimab ile remisyon gözlenmiştir (140). Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), birincil otoimmün nütropeni tanısında kullanılmaz (3). Ancak ikincil nütropeni olasılığını kuvvetlendirmekle beraber tanıda karışıklıklar oluşturabileceğinden, tanı için eğer gerekli ise kullanılmalıdır (141).

#### **2.3.2.4 Neonatal Alloimmün Nütropeni**

Neonatal alloimmün nütropeni; annede baba kaynaklı nötrofil antijenlerine karşı gelişen ve plasental ile bebeğe geçen antikorlar nedeniyle gelişir. Anneden geçen antikorlara bağlı bebekte gelişen bu nütropeni tablosu yaklaşık 11 hafta kadar sürer ve kendiliğinden düzelir. Genellikle de ciddi bir enfeksiyon saptanmaz, ancak derin nütropeniye eşlik eden septisemi gibi tablolarda G-CSF tedavisinin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Yenidoğan döneminde alloimmün nütropenin tedavisinde, nütropenin sepsis ile ilişkili olduğu düşünüldüğü için parenteral antibiyotik tedavisi başlangıç tedavide önemlidir. İntravenöz gamaglobin tedavisinin de nötrofil sayısını arttırmada etkili olduğu bildirilmiştir (142-144). Ayrıca transfüze edilmiş veya kan değişimi yapılmış yenidoğanlarda, donör kanı kaynaklı olması muhtemel nötrofil özgül antikorlar gösterilmiştir (145-148).

### 2.3.2.5 Metabolik Hastalıklar ile Birlikte Olan Nötropeni

Propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi gibi metabolik hastalıkların seyrinde de nötropeni görülebilir. Nötropeni gelişim mekanizmaları net değildir. Organik asitlerin miyelopoez supresyonu yaptığı düşünülmektedir (149).

### 2.3.2.6 Besinsel Eksiklikler ile İlişkili Nötropeni:

Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerle beraber etkin olmayan granülopoez görülür. Bu durum nötrofil yapım ve yıkımında artışa sebep olur. Megaloblastik değişiklikler ve nötropeni, bakır eksikliğinde de saptanır. Ayrıca marasmus, anoreksiya nevroza gibi uzun süreli açlık durumları nötropeniye sebep olabilir (150-152).

### 2.3.2.7 Retiküloendotelyal Sekestrasyon

Dalak hastalıklarında veya portal hipertansiyon gibi retiküloendotelyal sistemde sekestrasyonun olduğu durumlarda nötropeni gözlenebilir. Nötropeniye trombositopeni ve anemi de eşlik edebilir. Ancak altta yatan hastalığın düzelmesi ile nötropeni tablosu da düzelmektedir (2).

### 2.3.2.8 Kemik İliği İnfiltrasyonu

Lösemi, lenfoma ve solid tümörler gibi malin tabloların kemik iliği infiltrasyonu sonucu nötropeni ile beraber diğer sitopeniler de saptanabilir. Kemik iliği invazyonuna bağlı miyelofibrozis gelişebilir ve bu da periferik nötrofil sayısında azalmaya sebep olabilir. Gaucher, Nieman-Pick gibi lizozomal depo hastalıkları veya osteopetrozis gibi neoplastik olmayan hastalıkların seyrinde de kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler gözlenir (153-155).

### 2.3.2.9 Kronik İdiyopatik Nötropeni

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, etkili olmayan veya azalmış nötrofil üretimi ve apoptozda artışın kronik idiyopatik nötropeniye sebep olduğu düşünülmektedir. Kemik iliği sitogenetiği normaldir, otoimmün, besinsel eksiklik veya miyelodisplazi bulgularına rastlanmaz (156, 157). Kemik iliği incelemesi miyeloid seride hipoplastik görünümünden, hiperplastik görünüme kadar değişkenlik gösterir. Klinik gidiş iyi seyirlidir, çoğu olgu laboratuvar test incelemesi sırasında rastlantısal olarak saptanır. Ciddi semptom

varsa, düşük dozda G-CSF kullanılabilir. G-CSF kullanımı ile MDS/AML gelişimi bildirilmemiştir (28, 158).

#### 2.4 Nötropeni Yönetimi

Nötropenik hastanın ilk değerlendirmesinde iyi bir anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Enfeksiyon, ilaç kullanımı, hastaneye yatış ve kronik hastalık gibi durumlar değerlendirilmeli, ayrıca anne baba arasında akraba evliliği, ailede benzer öyküye sahip bireyler ve 1 yaş altında açıklanamayan ölümler mutlaka sorgulanmalıdır. Muayenede ise hastanın fenotipik özelliği, ayrıntılı sistem muayenesinde lenfadenopati, hepatosplenomegali veya kronik hastalığı düşündürtecek diğer bulgular açısından dikkatli olunmalıdır (2). Öncesinde sağlıklı, normal büyüme-gelişme gösteren, daha önce nötropenisi olmayıp enfeksiyon bulguları olan hastalarda enfeksiyöz nedenler araştırılmalıdır. Ayrıca 6 hafta boyunca haftalık kan sayımı kontrolleri yapılmalıdır (2, 35, 159). Altı haftalık takip sonrasında nötrofil sayısında düzelme görülmeyen hastalara kemik iliği aspirasyonu önerilmektedir (7).

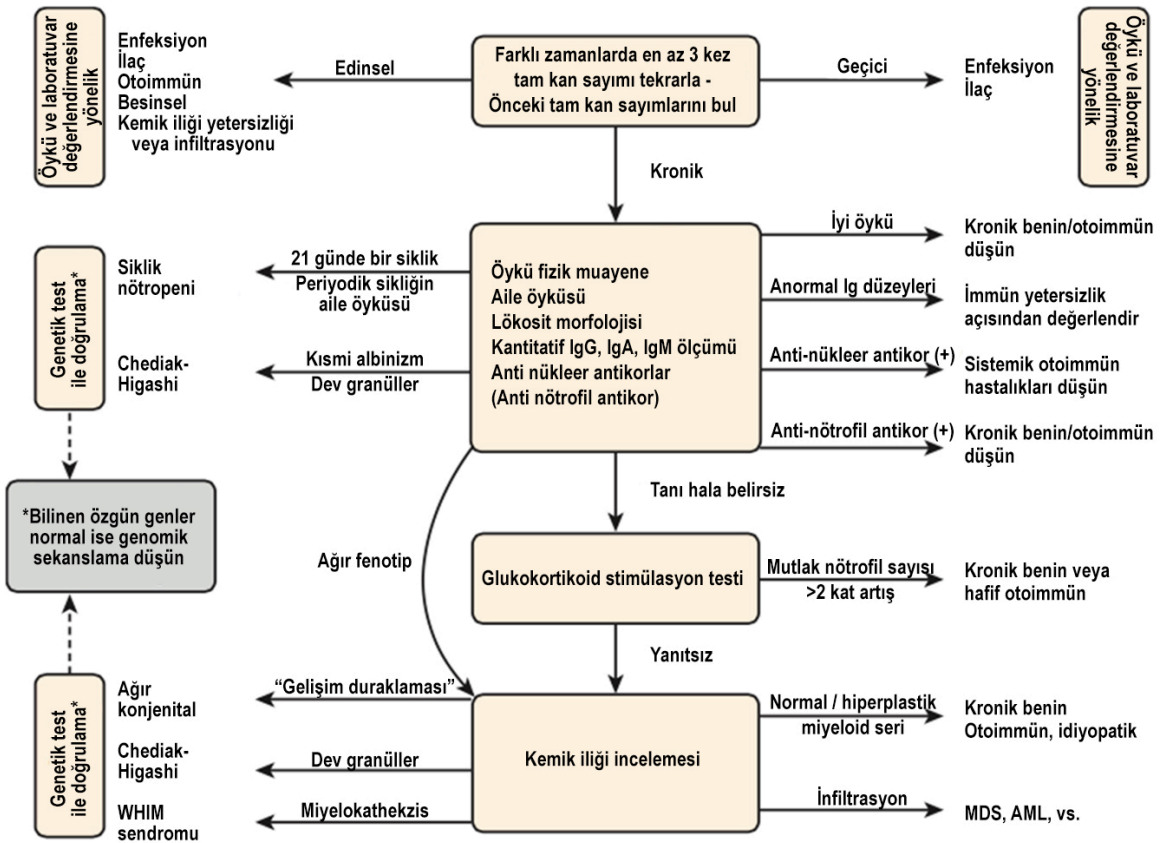
İlaça bağlı nötropeniler açısından da ayrıntılı ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır. Eğer etyolojide ilaçlar suçlanıyorsa nötropeniye sebep olan ilaç kesilerek nötropeninin düzeliş düzelmediğini izlemek önemlidir (33, 160). Genellikle ilaç kesiminden 6-8 gün sonra nötropeni düzeliş ancak bazı ilaçlara bağlı olarak bu tablo daha uzun da sürebilir (2).

Siklik nötropeni tablolarını atlama için nötropenisi olan hastaların 6 hafta boyunca haftada 3 kez kan sayımları değerlendirilmelidir. Ayrıca ELANE gen mutasyonları araştırılmalıdır (32, 36). Yaşamın ilk günlerinden itibaren tekrarlayan enfeksiyonları ve ailede benzer kliniğe sahip akrabaları olan hastalarda konjenital nötropeni düşünülmelidir. Kan sayımı kontrollerinde mutlak nötrofil sayılarının devamlı olarak  $200/\text{mm}^3$ 'ün altında olması tipiktir (32). Kemik iliği aspirasyonunda gelişim duraklaması saptanan hastalarda G-CSF tedavisine başlamadan önce, özellikle monosomi 7 açısından kemik iliğinin sitogenetik olarak incelenmesi önerilmektedir (2, 161-165).

Eritrositer seriye karşı antikorların varlığını değerlendirmek için direkt ve indirekt Coombs testi ve eşlik edebilecek immün yetersizlik açısından serum immünglobulinlerine bakılması yararlıdır. Sık değişken immün yetersizlik ve selektif IgA eksikliği seyrinde nötropeni görülebilmekte, bu duruma sebep olarak otoimmünite düşünülmektedir (1). Ayrıca kronik olgularda edinsel immün yetersizlik açısından da HIV araştırması yapılması

önerilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi, anemi, trombositopeni, lökoeritroblastozis ve makrositozis gibi tablolar nötropeniye eşlik ediyorsa yapılmalıdır (2). Kollajen vasküler hastalıklar veya metabolik hastalıkları düşündürtecek bulgular varlığında gerekli antikor ve metabolik tarama testleri yapılmalıdır (2). Otoimmün nötropeni düşünülen hastalarda ise anti-nötrofil antikor taramaları yapılması yararlı olabilir (2, 39, 159). Ayrıca otoimmün nötropeni ile Parvovirus B19 enfeksiyonu arasında ilişki sebebiyle şüpheli olgularda bu virüs enfeksiyonu açısından değerlendirme yapılması düşünülebilir (166).

Besinsel eksiklik düşünülen olgularda vitamin B12, folat ve bakır düzeyleri ölçülmelidir. Ayrıca damar duvarındaki ve kemik iliğindeki nötrofil rezervleri açısından sırasıyla epinefrin ve glukokortikoid stimülasyon testleri yapılabilir (1). Şekil 2’de nötropenik bir hastaya yaklaşım özetlenmiştir (2).



Şekil 1: Nötropenik bir hastaya yaklaşım

## 2.5 Tedavi Prensipleri

Altta yatan etyolojiye ve nötropenin ciddiyetine göre tedavi rejiminde de farklılıklar mevcuttur. Ancak korkulan esas durum MNS'nin  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu ve kemik iliği

rezervlerinin iyi olmadığı hasta gruplarıdır. Bu hastalar ciddi enfeksiyon ve septisemi açısından büyük bir risk altındadırlar. Febril nötropeni tablosunda olan hastalar hastaneye yatırılıp, tüm kültürler alındıktan sonra hemen intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Eğer ateş devam etmiyor ve kan kültürleri negatif ise antibiyotik tedavisi ateş düştükten 2-3 gün sonraya kadar devam edilmelidir (2). Ancak 4 günden uzun süre ateşi olan hastalarda antifungal tedavi eklenmelidir (167). Tedaviye yanıtı olmayan ciddi gram negatif enfeksiyonu veya mantar enfeksiyonu olan hastalara granülosit süspansiyonu verilmesi düşünülebilir (168-170).

Ağır konjenital nötropeni, siklik nötropeni ve immün aracılıklı nötropenili hastalarda G-CSF tedavisi verilebilir. Özellikle ağır konjenital nötropeni gibi ciddi enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda profilaktik G-CSF tedavisi de önerilmektedir (2). Subkutan 5µg/kg doz olarak başlanır nötrofil cevabına göre doz ayarlaması yapılır (1). Ancak altta yatan genetik bozukluk anlaşıldıkça nötrofil homeostazı ve gelişimsel basamaktaki etkileri daha iyi anlaşılacaktır (171). Örneğin yakın zamanda saptanan JAGN1 mutasyonu ile G-CSF reseptör sinyal bozukluğu saptanan AKN'li hastaların G-CSF tedavisine pek yanıt vermediği gözlenmiştir (172). Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi antibiyotik profilaksisi, G-CSF tedavisine ihtiyaç duyulmayan kronik hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yönelik yararlı olabilir (173). Eğer hastanın eş zamanlı immünsupresyonu yok ise nötropenik diyet gerekliliğine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. Ancak enfeksiyonlardan korunmak için el yıkamanın önemi büyüktür (2).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız tek merkezli kesitsel bir çalışma olup, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 13.11.2015 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek, 2015/494 dosya numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya Kasım 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Merkez Biyokimya Laboratuvarı verilerine göre 3 ay - 18 yaş aralığındaki 351 olgu dahil edildi. Bunların 312'si hasta, 39'u ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu idi. Mutlak nötrofil sayısı, 3 ay - 12 ay arasında  $1000/\text{mm}^3$ , 12 aydan büyüklerde ise  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında saptananlar hasta grubuna alındı. Sağlıklı kontrol grubu ise aynı zaman diliminde hasta grubunun yaşına uygun olarak nötropenisi, herhangi bir sağlık sorunu ve kronik hastalığı olmayan genel pediatri, sosyal pediatri, ergen sağlığı polikliniklerine rutin sağlık kontrolleri için gelen 27'si kız, 12'si erkek çocuk ve gönüllüden seçildi.

#### 3.2 Çalışma İçin Kullanılan Yöntemler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Merkez Biyokimya Laboratuvarına gelen yaklaşık 13.000 kan örneği inceledi. Nötropenik olan 312 hastanın, hastane bilgisayar kayıtlarından tanı, iletişim ve varsa epikriz bilgilerine ulaşıldı. Kronik hastalık nedeniyle takibi olanlar dışındaki olgular telefon ile aranarak çağırıldı. Üç hastaya telefon ile ulaşılamadı. Çalışma hakkında ailelere ayrıntılı bilgi verilip, aydınlatılmış onam formu sunularak onam alındı. Olguların cinsiyeti, yaşı, şikayeti, başvurduğu poliklinik, öz ve soygeçmiş bilgileri kaydedildi.

Hasta grubundaki olgular etyolojiye göre sınıflandırıldı. Hastalarda saptanan nötropeninin birden fazla sebebi varsa, bu hastalar her bir tanı kategorisine ayrı ayrı eklendi. Ağır nötropenisi olup, genetik mutasyon testi pozitif olan ve/veya kemik iliği incelemesinde myeloid seride sebat eden gelişim duraklaması saptanan AKN olguları ile siklik olarak nötropenisi gelişen olgular konjenital nötropeni olarak değerlendirildi. Altta otoimmün hastalığı olanlar ikincil otoimmün nötropeni, metabolik hastalık tanısı olanlar, neoplastik veya

neoplastik olmayan sebeplere bağlı kemik iliği infiltrasyonu olanlar ve diğer maliniteler, edinsel/kalıtsal kemik iliği veya immün yetersizliği olanlar, portal hipertansiyon gibi retiküloendotelial sistemde sekestrasyona veya besinsel eksikliğe bağlı nötropenisi saptananlar mevcut hastalıklarına göre sınıflandırıldı. Bu grupları oluşturan 162 hasta ANöA taramasına alınmadı.

Klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon bulguları saptananlar enfeksiyon ile ilişkili, bir veya birden çok ilaç kullanıp doz azaltılması veya kesilmesi ile nötropenisi düzelenler ilaç ile ilişkili nötropeni olarak değerlendirildi. Başvuru sırasında nötropenik olup, 3 ay içinde nötropenisi düzelmeyen ve konjenital nötropeni kriterlerine uymayan olgular ise kronik idiyopatik nötropeni olarak değerlendirildi. Kayıtlarda nötropenisi bu sebeplerle ilişkili olan 147 hasta kontrole çağırıldı. 41 hastanın nötropenisi düzeldiğinden anti-nötrofil antikor taraması alınmadı, kalan 106 hasta anti-nötrofil antikor taramasına alındı. 12 hastanın nötropenisi sebat ederken, 94'ünün nötropenisi düzelmişti. Anti-nötrofil antikor tayini için nötropenisi düzelen hastalardan başvurusunda tek serum örneği; nötropenisi sebat edenlerden ise 3., 6., 9., ve 12. haftalarda da serum örnekleri alındı. Örnekler santrifüj edilip ependorf tüplerine alınarak çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Çalışmamızda nötropenisi devam eden hastaların ilk serum örnekleri ile nötropenisi düzelen hastaların ilk serum örnekleri, nötropenisi devam eden hastaların ilk ve son alınan (12. hafta) serum örnekleri ayrıca nötropenisi düzelen ve devam eden tüm hastalardan alınan ilk serum örnekleri ile kontrol grubundan alınan serum örnekleri anti-nötrofil antikor düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Serum örnekleri, granülosit indirekt immünfloresan (GIIFT) yöntemiyle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı. Anti nötrofil antikorların tespitinde hasta grubu için tavşandan elde edilmiş FITC işaretli poliklonal *anti human IgG* (IgG F(ab')<sub>2</sub>/FITC-Dako, Glostrup, Danimarka); kontrol grubu için yine tavşandan elde edilmiş FITC işaretli negatif kontrol kitleri (Negative Control Rabbit F(ab')<sub>2</sub>/FITC-Dako, Glostrup, Danimarka) kullanıldı. Kitlerin temini için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine başvuruldu. Proje, 20409 proje no ile kabul edildi, kitler Genomiks Yaşam Bilimleri firmasından temin edildi.

### GIIFT yöntemiyle anti-nötrofil antikor çalışması

1- Nötrofil kaynağı olarak kullanılmak üzere sağlıklı ve nötropenisi olmayan 10 çocuktan EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı.

2- Hazırlanan tam kan havuzundan eritrositleri ayırmak için eritrosit parçalama solüsyonu (BD FACS lysing solution, USA) eklendi.

3- Hücreler iki kez *Phosphate-buffered Saline* (PBS) solüsyonu ile yıkanıp eritrositler ortamdan uzaklaştırıldı.

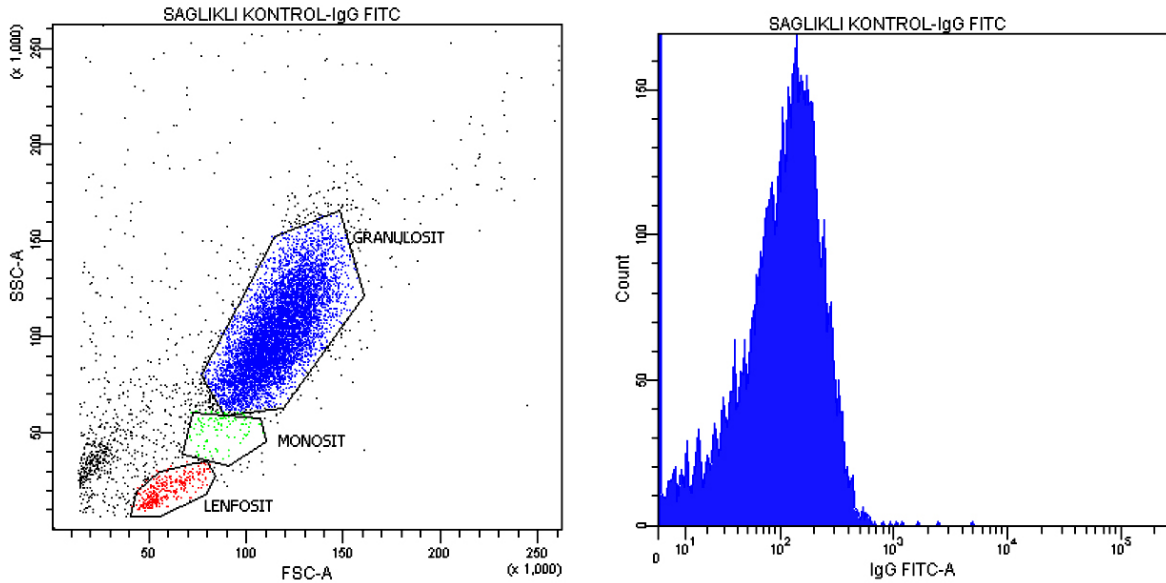
4- 50 µl hücre süspansiyonu, 50 µl nötropenik hasta serumu ve 20 µl FITC işaretli poliklonal *anti human IgG*, oda ısısında 30 dakika karanlık bir ortamda inkübe edildi.

5- Aynı işlem negatif kontrol kitleri kullanılarak kontrol grubu için tekrarlandı.

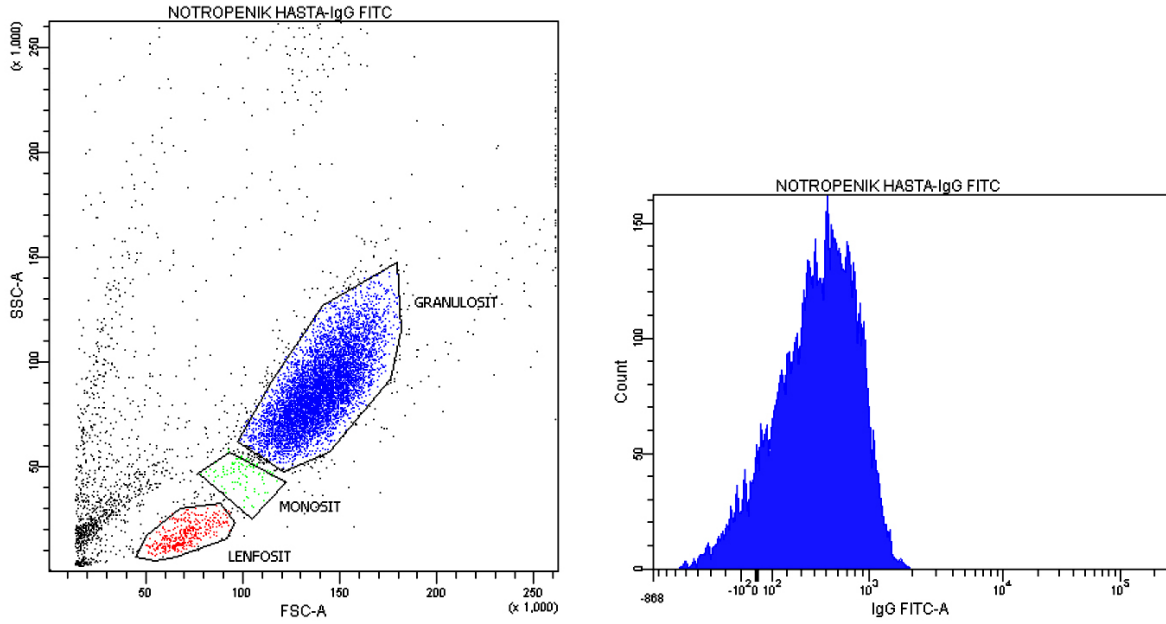
6- Örnekler inkübasyon sonrası 500 µl PBS eklenerek flow sitometri cihazında (BD FACS Canto, BD Bioscience, USA) okutuldu.

7- FCS-SSC grafiğinde nötrofiller kapılanarak anti IgG değerleri sayım grafiğine yansıtıldı.

8- Donör nötrofillerinin, hasta ve kontrol serumları, FITC işaretli anti human IgG rabbit F(ab)2 antikorunu ile inkübasyon sonrası FACS Canto cihazındaki histogram görüntüleri elde edildi (Şekil 2 ve 3).



**Şekil 2:** Donör nötrofillerinin kontrol serumları ve FITC işaretli anti human IgG rabbit F(ab)2 antikorunu sonrası FACS Canto cihazındaki histogram görüntüsü



**Şekil 3:** Donör nötrofillerinin hasta serumları ve FITC işaretleri anti human IgG rabbit F(ab)2 antikoruna ile inkübasyon sonrası FACS Canto cihazındaki histogram görüntüsü

### 3.3 İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, tekrarlayan ölçümlerin analizinde Wilcoxon testi, nitel verilerin analizinde ise Ki-kare testi uygulandı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı

### 3.4 Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.11.2015 tarihinde onay alındı. (Toplantı no: 19, Dosya no: 2015/494)

### 3.5 İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Desteği

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'nden destek alındı (Proje no: 20409).

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 312'si hasta ve 39'u kontrol grubundan toplam 351 olgu dahil edildi. Hasta grubunun 149'u kız (%47,8), 163'ü erkekti (%52,2). Kontrol grubunun ise 27'si kız (%69,2), 12'si erkekti (%30,8). Her iki gruptaki olguların yaşları benzer olup 3 ay ile 18 yaş aralığındaydı. Hasta grubunda ortalama yaş  $5,6 \pm 4,7$ ; kontrol grubunda ise ortalama yaş  $5,3 \pm 4,5$  olarak bulundu. Her iki grubun yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınanların 238'nin (%76,3) başvurusunda ateş, öksürük, nöbet geçirme gibi en az bir şikayeti mevcuttu, 74'nün (%23,7) ise herhangi bir şikayeti yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubunu özellikleri

	Hasta Grubu (n=312)		Kontrol Grubu (n=39)		p
	Ort.±s.s./n-%	Med (Min - Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med (Min - Mak)	
Yaş (Yıl)	5,6 ± 4,7	4,0 (0,25 - 18)	5,3 ± 4,5	4,0 (0,42 - 18)	0,827 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	149 47,8%	27 69,2%		<b>0,011</b> <sup>x</sup>
	Erkek	163 52,2%	12 30,8%		
Şikayet	Yok	74 23,7%			
	Var	238 76,3%			

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x</sup> Ki-kare test

Grupların başvuru polikliniklerinin dağılımı Tablo 5'de yer almaktadır. Hasta grubundakiler en sık çocuk hematoloji-onkoloji ve acil birimine başvurmuşlardı. Kontrol grubu ise genel pediatri (%49), sosyal pediatri (%36) ve ergen sağlığı (%15) polikliniklerine başvuran olgulardan oluşturuldu.

**Tablo 5:** Hasta ve kontrol grubundaki hastaların başvurduğu polikliniklerin dağılımı

	Hasta Grubu (n=312)		Kontrol Grubu (n=39)		Toplam (n=351)	
	n (sayı)	%	n (sayı)	%	n (sayı)	%
<b>Servis / Poliklinik</b>						
Hematoloji	88	28,2%	0	0%	88	25,1%
Acil	74	23,7%	0	0%	74	21,1%
Genel Pediyatri	19	6,1%	19	49%	38	10,8%
Gastroenteroloji	32	10,3%	0	0%	32	9,1%
Enfeksiyon	28	9,0%	0	0%	28	8,0%
Metabolizma	20	6,4%	0	0%	20	5,7%
Sosyal Pediyatri	4	1,3%	14	36%	18	5,1%
Nöroloji	14	4,5%	0	0%	14	4,0%
Nefroloji	10	3,2%	0	0%	10	2,8%
Alerji	7	2,2%	0	0%	7	2,0%
Onkoloji	7	2,2%	0	0%	7	2,0%
Ergen Sağlığı	0	0,0%	6	15%	6	1,7%
Yenidoğan	3	1,0%	0	0%	3	0,9%
Romatoloji	2	0,6%	0	0%	2	0,6%
Yoğun Bakım	2	0,6%	0	0%	2	0,6%
Endokrinoloji	1	0,3%	0	0%	1	0,3%
Kardiyoloji	1	0,3%	0	0%	1	0,3%

Hasta grubundaki hastaların nötropeni etyolojileri Tablo 6’da belirtilmiştir. Bir hastada saptanan nötropenin birden fazla sebebi varsa, bu hasta her biri için ayrı değerlendirilme yapıldı. Örneğin solid tümörü olup buna bağlı olarak kemoterapi alan bir hastanın nötropeni sebebi, hem solid tümöre bağlı hem de ilaç ilişkili nötropeni olarak değerlendirildi.

**Tablo 6:** Hasta grubunda nötropeni sebeplerinin dağılımı

	n (sayı)	%
<b>Tanı</b>		
Enfeksiyöz	157	50,3%
İlaç	59	18,9%
Maliniteler	34	10,9%
Metabolik Hastalık	30	9,6%
Sekestrasyon	26	8,3%
Kemik İliği Yetersizliği	20	6,4%
İmmün Yetersizlik	16	5,1%
Konjenital Nötropeni	15	4,8%
Kronik İdiyopatik Nötropeni	12	3,8%
Besinsel Eksiklik	4	1,3%
Diğer	3	1,0%
İkincil Otoimmün Nötropeni	2	0,6%

Hastaların 13'ünde mikrobiyolojik etken saptandı. Bunların 4'ünde HIV, 2'sinde influenza A, 2'sinde EBV, diğer hastalarda ise influenza B, koronavirüs, parvovirüs, RSV ve CMV mevcuttu. Hastalardan 9'unun nötropenisi düzelirken, EBV, parvovirüs, koronavirüs ve influenza B saptanan olguların nötropenisinin devam ettiği gözlemlendi.

Kronik ilaç kullanımı olan 59 hastanın 20'si (%34) epilepsi sebebiyle valproik asid, karbamazepin veya çoklu antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Epileptik ilaç kullanan hastaların 5'inde (%26) başvuru sırasında ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları mevcuttu. Hastaların 20'si (%33) Wilms tümörü, hepatoblastom, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, lösemi gibi maliniteler nedeniyle kemoterapi; 10'u (%16) organ nakilleri nedeniyle takrolimus veya mikofenalat mofetil gibi immün supresif tedavi; 4'ü (%7) HIV enfeksiyonu nedeniyle anti-HIV tedavisi; 3'ü (%5) SLE, juvenil idiyopatik artrit (JİA) bağlı makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve primer HLH nedeniyle kemoterapi; kalan 3'ünden (%5) 1'i talasemi majör nedeniyle oral demir şelasyonu için deferipon, 2'si ise KBY'ye bağlı çoklu antihipertansif ilaç almaktaydı.

Hastaların 19'unda (%5,8) neoplastik kemik iliği infiltrasyonu sebebiyle nötropeni mevcuttu. Bu hastaların 16'sı (%89) ALL, 2'si (%11) AML tanılı idi. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 9'u (%56) erkek, 7'si (%44) kızdı. Ayrıca remisyonda olan ve idame tedavisi alan 5 hastada saptanan nötropeni, kullanılan kemoterapötiklere bağlıydı.

Metabolik hastalığı olan 30 hastanın (%9,6), 11'inde (%37) propiyonik ve metilmalonik asidemi gibi organik asidemiler, 8'inde (%27) Gaucher ve Nieman Pick hastalığı, 4'ünde (%13) GDH, 4'ünde (%13) mitokondriyal hastalık tanısı mevcuttu, 3'ünün ise metabolik hastalık ön tanısı ile tetkikleri devam etmekteydi. Glikojen depo hastalığı olan 1 hastada tip 1b, 3'ünde ise tip 1a tanısı mevcuttu. Gaucher tanılı 1 hastanın HAX1 mutasyonu mevcuttu.

Edinsel veya kalıtsal immün yetersizlikli 16 hastanın (%5,1), 4'ü (%25) edinsel immün yetersizlikli HIV ile enfekte hastalardı. Kalıtsal olanların 5'i (%37,5) B-hücre yetersizliği, 3'ü (%19) kombine immün yetersizlik, 2'si (%12,5) ataksi-telenjektazi, 1'i (%3) Chediak-Higashi, 1'i (%3) ise Griscelli sendromu tanılı idi. Yaygın değişken immün yetersizlikli 1 hastada, aynı zamanda Evans sendromu tanısı mevcuttu. Evans sendromunun eşlik ettiği yaygın değişken immün yetersizlikli hasta ile birlikte takibinde MAS gelişen SLE tanılı 1 hasta sekonder otoimmün nötropeni sınıfına da alındı.

Konjenital nütropenili 15 hastanın (%4,8); 2'si siklik nütropeni, 13'ü ise ağır konjenital nütropeniydi. Konjenital veya edinsel kemik iliği yetersizliğine bağlı nütropenisi olan 20 olgunun (%6,4), 10'u konjenital iken (1'i primer HLH, 2'si Diamond-Blackfan anemisi, 7'si Fankoni aplastik anemisi); 10'u edinsel kemik iliği yetersizliği (7'si enfeksiyona bağlı pansitopeni veya sitopeni tablosu, 1'i MDS, 1'i anoreksia nervosa, 1'i edinsel aplastik anemi) tanısı mevcuttu.

Enfeksiyon sırasında nütropenisi saptanan 1, KBY'li 2 ve anoreksiya nervozalı 1 hastada vitamin B12 düzeyi düşük olduğu gözlenmiştir. Bu hastalar besinsel eksiklik sınıfında alınmıştır.

#### 4.2 Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki Anti-Nötrofil Antikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

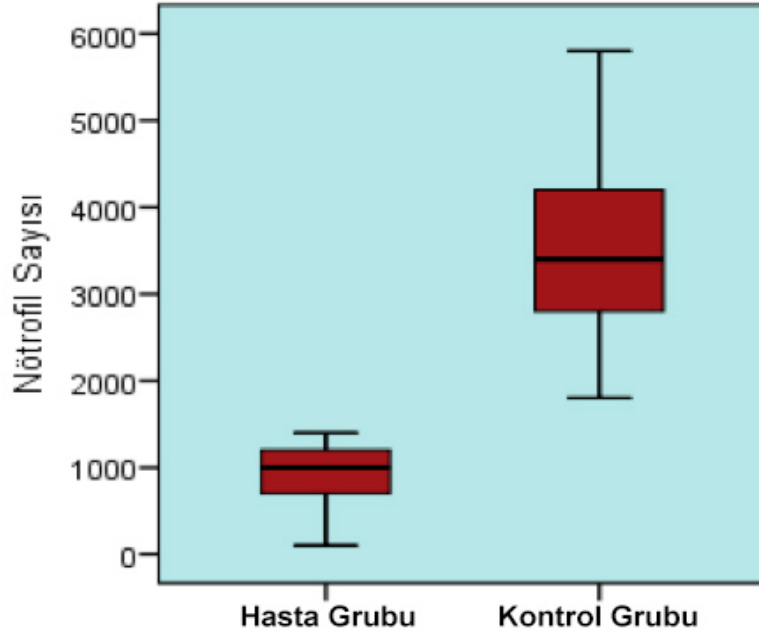
Hasta grubunda nötrofil sayısı ortalama  $1,0 \pm 0,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; medyan  $1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $0,1-1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), kontrol grubunda ise ortalama  $3,5 \pm 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; medyan  $3,4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $1,8-5,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) olarak saptandı (Tablo 7, Şekil 4). Hasta grubunda anti-nötrofil antikor yüzdesi ortalama  $5,7 \pm 6,6$ ; medyan  $3,4$  (0,3-42,5), kontrol grubunda ise antikor yüzdesi ortalaması  $3,7 \pm 3,4$ ; medyan  $3,0$  (0,1-17) olarak bulundu. Anti-nötrofil antikor düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7, Şekil 5).

**Tablo 7:** Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki nötrofil sayısı ve anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması

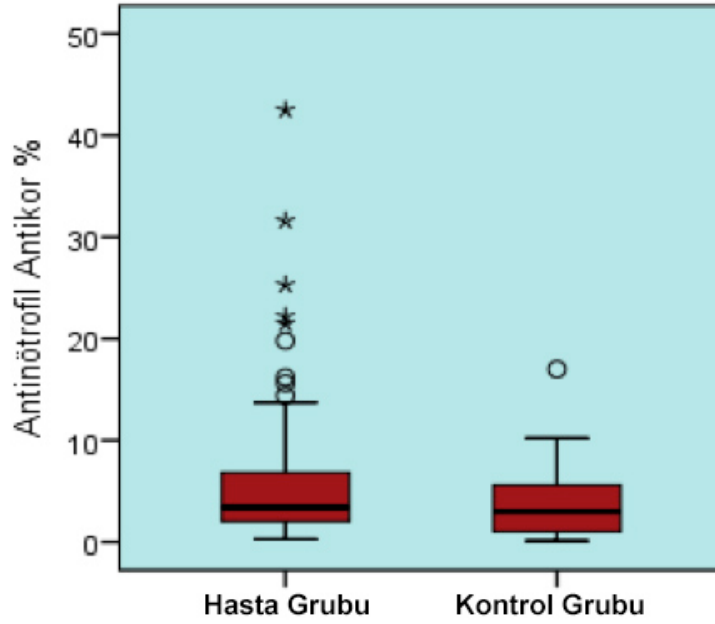
	Hasta Grubu (n=106)		Kontrol Grubu (n=39)		p
	Ort. $\pm$ s.s	Med (Min - Mak)	Ort. $\pm$ s.s	Med (Min - Mak)	
Nötrofil Sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	$1,0 \pm 0,4$	1,0 0,1 - 1,4	$3,5 \pm 1,0$	3,4 1,8 - 5,8	<b>&lt;0,001</b> <sup>m</sup>
Antinötrofil Antikor %	$5,7 \pm 6,6$	3,4 0,3 - 42,5	$3,7 \pm 3,4$	3,0 0,1 - 17	0,107 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test





Şekil 4: Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki nötrofil sayısının karşılaştırılması



Şekil 5: Hasta grubu ile kontrol grubunun anti-nötrofil düzeyinin karşılaştırılması

#### 4.3 Hasta Grubunda Nötropenisi Devam Eden ve Düzelen Grup Arasındaki Anti-Nötrofil Antikor Düzeyinin Karşılaştırılması

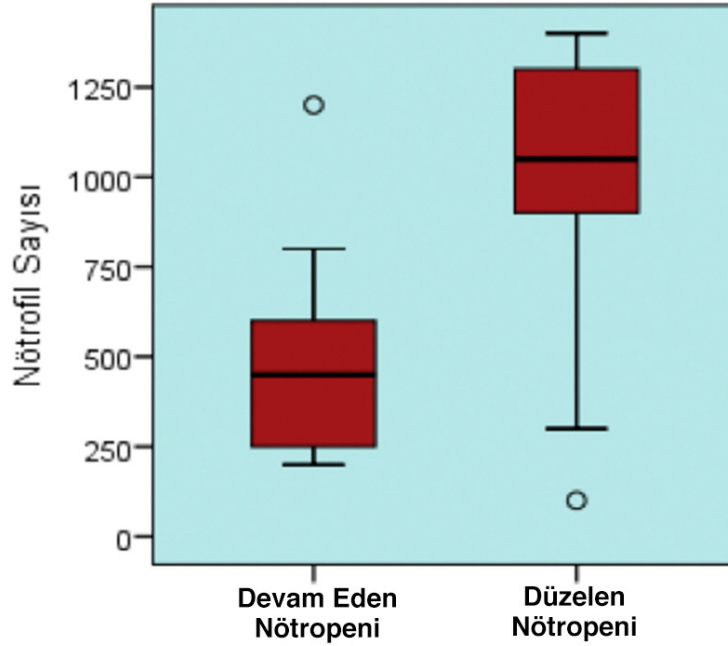
Nötropenisi devam eden grupta yaş ortalaması  $2,9 \pm 3,4$  yıl; medyan 1,6 yıl (7 ay-11 yıl), nötropenisi düzelen grupta ise yaş ortalaması  $3,7 \pm 3,5$  yıl; medyan 2,5 yıl (3 ay-15 yıl) idi. İki gruptaki hastaların yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Nötropenisi devam eden gruptakilerin 7'si kız (%58,3), 5'i erkekti (%41,7). Nötropenisi düzelen gruptakilerin ise 43'ü kız (%45,7), 51'i erkekti (%54,3). Başvuru sırasındaki nötrofil sayısı nötropenisi devam eden grupta anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 8, Şekil 6). Anti-nötrofil antikor düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 8, Şekil 7).

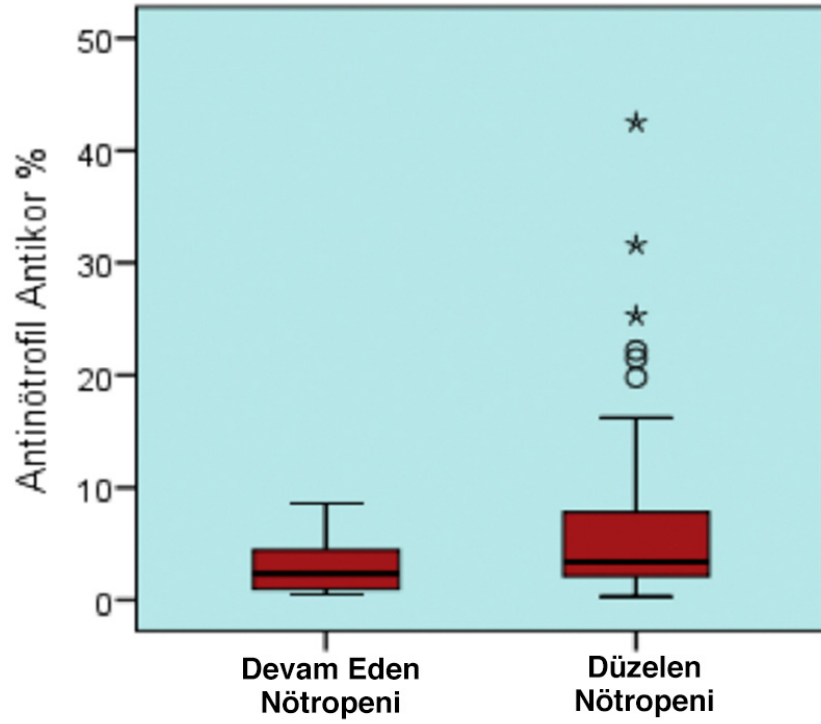
**Tablo 8:** Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması

		Devam Eden Nötropeni (n=12)		Düzelen Nötropeni (n=94)		p
		Ort.±s.s./n-%	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med (Min-Mak)	
Yaş (Yıl)		2,9 ± 3,4	1,6 (0,58 - 11)	3,7 ± 3,5	2,5 (0,25 - 15)	0,096 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kız	7	58,3%	43	45,7%	0,495 <sup>x²</sup>
	Erkek	5	41,7%	51	54,3%	
Nötrofil Sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		0,5 ± 0,3	0,5 (0,2 - 1,2)	1,0 ± 0,3	1,1 (0,1 - 1,4)	<0,001 <sup>m</sup>
Antinötrofil Antikor %		3,2 ± 2,5	2,4 (0,5 - 8,6)	5,9 ± 6,9	3,4 (0,3 - 42,5)	0,118 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



**Şekil 6:** Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki nötrofil sayısının karşılaştırılması



**Şekil 7:** Nötropenisi devam eden ve düzelen grup arasındaki anti-nötrofil antikor düzeyinin karşılaştırılması

#### 4.4 Nötropenisi Devam Eden Gruptaki Hastaların İlk ve Son Alınan Serum Anti-Nötrofil Antikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

Nötropenisi devam eden grupta ilk alınan serum anti-nötrofil antikor düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, ilk ve son alınan serum anti-nötrofil antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Nötropenisi devam eden hastalarda ilk ve son alınan serum anti-nötrofil antikor düzeylerinin karşılaştırılması

	Min - Mak	Medyan	Ort. ± s.s.	p
<b>Antinötrofil Antikor %</b>				
İlk Antinötrofil Antikor	0,5 - 8,6	2,4	3,2 ± 2,5	0,289
Son Antinötrofil Antikor	0,0 - 7,1	1,7	2,4 ± 2,3	

<sup>w</sup> Wilcoxon test

## 5. TARTIŞMA

Nötropeni, nötrofil sayısının yaş ve ırksal özelliklere göre normal değerinin altında olmasıdır. Nötrofil ve nötrofil öncüllerindeki intrensek veya ekstrensek sebeplere bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 2). İntrensek sebeplere bağlı gelişen konjenital nötropeniler ve ekstrensek sebeplerden olan edinsel otoimmün nötropeniler nadir görülen hastalıklardan olup sıklığı sırasıyla 1:1.000.000 ve 1:100.000 olarak bildirilmiştir (1). Ancak kapsamlı tanı testlerinin yetersizliği nedeniyle bu oranların gerçek oranların altında olduğu düşünülmektedir.

Nötropeni, pediatri pratiğinde sıklıkla enfeksiyon, ilaçlar ve kemik iliği infiltrasyonu gibi ekstrensek sebeplere bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Ancak çalışmamızı yaptığımız üçüncü basamak bir merkezde konjenital nötropeni olguları da azımsanmayacak sayıdadır. Bu kesitsel çalışma ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Merkez Biyokimya Laboratuvarı verileri doğrultusunda nötropenisi saptanan hastaların etyolojik değerlendirmesi yapıldı. Ayrıca enfeksiyon veya ilaç ile ilişkili nötropenisi olan hastalarda anti-nötrofil antikör düzeyleri bakılarak primer immün nötropeni araştırıldı. Verilere göre tanıların 157'si (%50,3) enfeksiyon, 59'u (%18,9) ilaç, 34'ü (%10,9) malinite, 30'u (%9,6) metabolik hastalık, 26'si (%8,3) sekestrasyon, 20'si (%6,4) konjenital/edinsel kemik iliği yetersizliği, 16'sı (%5,1) immün yetersizlik, 15'i (%4,8) konjenital nötropeni, 12'si (%3,8) kronik idiyopatik nötropeni, 4'ü (%1,3) besinsel eksiklik, 2'si (%0,6) ikincil otoimmün nötropeni ile ilişkili olarak bulundu. Ülkemizde nötropenilerle ilgili daha önce yapılmış geniş çaplı etyolojik bir çalışmaya rastlamadık. Yılmaz ve ark., (174) 2000-2004 yılları arasında yaptıkları tek merkezli çalışmada yaşları 3 ay ile 17 yaş arasında değişen 45 ağır nötropenik hastayı değerlendirmiş, 31'inin idiyopatik, 6'sının siklik, 3'ünün familyal, 3'ünün konjenital, 2'sinin de otoimmün nötropeni olduğunu saptamışlardır. Lindqvist ve ark., 2007-2012 yılları arasındaki yaptıkları retrospektif bir çalışmada 71 hasta değerlendirilmiş, 20'sinin enfeksiyon ilişkili, 19'unun kronik idiyopatik, 15'inin otoimmün, 9'unun etnik, 5'inin konjenital, 3'ünün ilaç ilişkili olduğunu saptamışlardır (13).

Çocukluk çağında akut geçici nütropenilerin en sık sebebi viral enfeksiyonlardır (2). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde etyolojik olarak enfeksiyonla ilişkili nütropeniler en büyük grubu oluşturmuştur. Mikrobiyolojik etken saptanan 13 hastanın 4'ünde HIV, 2'sinde influenza A 2'sinde EBV, diğer hastalarda ise influenza B, koronavirüs, parvovirüs, RSV ve CMV saptandı. Hastalardan 9'unun nütropenisi düzelirken, EBV, parvovirüs, koronavirüs ve influenza B saptanan olguların nütropenisinin devam ettiği gözlemlendi. Literatürde özellikle parvovirüs B19 ve EBV enfeksiyonunun erken dönemlerinde anti-nötrofil antikoruna bağlı nütropeni tablosunun geliştiği ve kronikleşebileceği bildirilmiştir (101-102). Çalışmamızda enfeksiyonla ilişkili nütropenik olgular ile kontrol grubu anti-nötrofil antikor düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hussein ve ark., (103) yaşları 1 ay ile 12 yaş arasında değişen ve geçici nütropenisi olan 55 çocuk hastanın yaklaşık yarısında enfeksiyon etkeni olarak human herpes virus 6 (HHV6), enterovirus, influenza A, parvovirus, EBV, adenovirus saptamışlardır. Karavanaki ve ark., (104) 67 nütropenik çocuk hastanın yaklaşık yarısında enfeksiyon saptamış, bunların %70'inde viral etkenler bulunmuştur.

Hastaların başvurusunda ateş, öksürük gibi şikayetleri mevcuttu. Enfeksiyon sırasında nütropenisi saptanan olgularda haftalık kan sayımı kontrollerinin yapılması gerektiği, 6 hafta sonunda normale dönmeyen veya başvuru sırasında nütropeniye eşlik eden ek bulguları olanlarda kemik iliği aspirasyonu yapılması önerilmiştir (2, 35). Kayıtlar incelendiğinde uzamış nütropenisi ya da ek bulguları olan hastalara kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görüldü.

İlaç ilişkili nütropeniler, sıklıkla steroid olmayan antiinflamatuvar, antipsikotik, antiepileptik, antitiroid, kardiyovasküler sistem ilaçları, antibiyotikler ve immün supresif ilaçların kullanımı ile gelişebilir (1, 2, 7). İlaçların nütropeniye sebep olma mekanizmaları net olmamakla birlikte toksik baskılanma veya nütrofillerin periferdeki yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir (121-124). Çalışmamızda kronik ilaç kullanımı olan 59 hastanın 20'si (%34) epilepsi sebebiyle valproik asid, karbamazepin veya çoklu antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Epileptik ilaç kullanan hastaların 5'inde (%26) başvuru sırasında ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları mevcuttu. Hastaların 20'si (%33) Wilms tümörü, hepatoblastom, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, lösemi gibi maliniteler nedeniyle kemoterapi; 10'u (%16) organ nakilleri nedeniyle takrolimus veya mikofenalat mofetil gibi immün supresif tedavi; 4'ü (%7) HIV enfeksiyonu nedeniyle anti-HIV tedavisi; 3'ü (%5) SLE, juvenil

idiyopatik artrite (JİA) bağı makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve primer HLH nedeniyle kemoterapi; kalan 3'ünden (%5) 1'i talasemi majör nedeniyle oral demir şelasyonu için deferipon, 2'si ise KBY'ye bağı çoklu antihipertansif ilaç aldığı görüldü.

Antiepileptik ilaçlardan özellikle valproik asidin direkt, karbamazepinin ise metabolitlerinin kemik iliğini baskılaması yoluyla nötropeniye sebep olduğu bildirilmiştir (2). Sodyum valproatın ilaç dozunun azaltılmasının yeterli olacağı, nadiren kesilmesi gerektiği belirtilmiştir (175). Aynı şekilde karbamazepine bağı yan etkilerin de hafif ve geçici olduğu düşünülmektedir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada karbamazepin tedavisi alan 4 milyon hastanın 371'inde aplastik anemi, izole nötropeni veya trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler görülmüştür. Tedavinin ilk 3 ayında ve lökosit sayısı düşük olanlarda riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (176). Bir diğer çalışmada lökosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$  ve MNS'nin  $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda karbamazepin doz ve sıklığının azaltılması gerektiği belirtilmiştir (177). Çalışmamızda deferipon kullanan 1 hasta ve kemoterapi alan hastalar dışında ilaç kesimini gerektirecek ciddi nötropeni gelişmedi, doz ayarlaması ile nötropenilerinin düzeldiği görüldü.

Deferipron demir yükünü azaltmak için kullanılan bir şelatördür. Geniş çalışma gruplarında deferiprona bağı yılda %0,2 oranında ciddi nötropeni; %2,1 oranında orta veya hafif nötropeni görülebileceği bildirilmiştir (178). Defepiron kullanan talasemi major tanılı 1 hastada alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında orta düzeyde nötropeni saptandı. İlaça 2 hafta ara verilip, enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra nötropenin düzeldiği, ilaca tekrar başlandıında ise nötropenin tekrarlamadığı gözlemlendi.

HIV'li hastalarda nötropenin birden çok sebebi vardır. Bu durumun ilaç tedavisi, fırsatçı enfeksiyonlar, virüsün direkt veya indirekt olarak hemetopoezi baskılaması veya eşlik eden maliniteler nedeniyle görülebileceği bildirilmiştir (108). Çalışmamızdaki antiviral ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı antibiyotik profilaksisi alan 4 hastanın, ek enfeksiyon bulguları yoktu ve takiplerinde nötropenilerinin düzeldiği görüldü.

Antihipertansif (kaptopril, ramipril, nifedipin, propranolol) ve diüretik (furosemid, spirinalakton, tiyazidler) ilaçların nötropeniye yol açtığı bilinmektedir (7). Çalışmamızda KBY tanılı 2 hasta çoklu antihipertansif ve diyaliz tedavisi almaktaydı. Nötropenide, kullanılan ilaçlar dışında primer hastalığın seyrinde görülen metabolik değişiklikler ve besinsel eksikliklerin de etkili olabileceği düşünüldü. Walter ve ark., (179) yaptıkları çalışmada 19'u ilımlı, 43'ü ciddi hipertansiyon nedeniyle kaptoril kullanan 62 hastanın

2'sinde geri dönüşümlü nötropeni saptamışlardır. Mirkin ve ark., (180) 15 yaşından küçük, hipertansiyon nedeniyle kaptopril kullanan 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kronik böbrek yetersizliği olan 6 hastada lökopeni bildirmişlerdir.

Kronik idiyopatik nötropenin patogenezi tam olarak net değildir. Kemik iliği sitogenetiğinin normal olduğu, otoimmün, besinsel eksiklik veya miyelodisplazi bulgularının olmadığı bir durumdur. Etkili olmayan veya azalmış nötrofil üretimi ve apoptozda artış nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (156-157). Çalışmadaki hastaların 12'si (%3,8), nötropenisi 3 ay ve daha uzun süre devam ettiği için KİN olarak değerlendirildi. Bunların 4'ünde EBV, parvovirüs, influenza A ve koronavirüs enfeksiyonları mevcuttu. Kayıtlardan, kemik iliği incelemelerinde gelişim basamaklarında duraklama gözlenmediği görüldü. Hastalardan, 3., 6., 9. ve 12. haftalarda serum örnekleri alınarak, GIIFT yöntemiyle anti-nötrofil antikor taraması yapıldı. Hastaların ilk ve son serum örnekleri ile ilk serum örnekleri; kontrol grubunun ve nötropenisi düzelen grubun serum örnekleri antikor düzeyleri açısından karşılaştırıldı, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durumun, hastalarda anti-nötrofil antikorların oluşmaması ve/veya saptanabilecek düzeyde olmaması veya hasta sayısındaki yetersizlikten dolayı kaynaklanabileceği düşünüldü. Lukas ve ark., (181) anti-nötrofil antikorları saptamanın ve antikorları çalışan özelleşmiş laboratuvarların az olmasının tanı güçlüğüne yol açacağını belirtmişlerdir. Bruin ve ark., (130) GIFT ve MAIGA yöntemlerinin antikor taramasında daha duyarlı ve spesifik olabileceğini vurgulamıştır. Fioredda ve ark., (7) indirekt anti-nötrofil antikor taramasında flow sitometri immünfloresans yönteminin de kullanılabileceğini, antikor taramalarının 4-6 ay veya daha uzun süre tekrarlanması ile başta saptanmayan antikorların daha sonra saptanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, 3 aylık süre ile sınırlı olduğundan daha uzun süre antikor taraması yapılamadı.

Portal hipertansiyona bağlı retiküloendotelial sistemde göllenme olması, nötropeni sebebi olabilmektedir. Genellikle ılımlı bir nötropeniyle beraber diğer serilerde de aynı derecede azalma izlenir (2). Hastalarımızın 26'sında (%8,3) portal hipertansiyona bağlı literatürdekine benzer şekilde ılımlı bir nötropeni saptanmıştır.

Çocukluk çağındaki lösemilerin %80-85'ini ALL, %10-15'ini ise AML oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi ortalama 3-4 yaşlarında ve erkeklerde daha sık görülmekteyken, AML ise neonatal ve adölesan dönem olmak üzere iki yaş aralığında pik yapar. Kız-erkek oranı ise eşittir (182). Çalışmamızdaki hastaların 19'unda (%5,8) neoplastik kemik iliği

infiltrasyonu sebebiyle nötropeni saptandı. Bu hastaların 16'sı (%89) ALL, 2'si (%11) AML tanılı idi. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 9'u (%56) erkek, 7'si (%44) kızdı. Ayrıca remisyonda olan ve idame tedavisi alan 5 hastada saptanan nötropeni, kullanılan kemoterapötiklere bağlıydı. Kemik iliği nöroblastom, lenfoma, rabdomiyosarkom gibi malin solid tümörlere bağlı olarak da infiltre olabilir (2). Çalışmadaki lösemi dışındaki diğer maliniteli 15 hastanın kayıtları incelendiğinde, hastalarda kemik iliği infiltrasyonun olmadığı görüldü. Bu hastalardaki nötropenin sebebi aldıkları kemoterapötik ilaçlara bağlıydı.

Kemik iliğinin, neoplastik olmayan infiltrasyonlarında da nötropeni gelişebilir. Metabolik hastalıklar ile ilişkili nötropeniler, hastalığın bir bileşeni olmanın yanı sıra hastalık seyri sırasında da gelişebilir. Propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi gibi organik asidemilerin seyrinde biriken metabolitler, kemik iliğini baskılayabilir veya hücreyel düzeyde enerji yetersizliğine bağlı nötrofillerin aşırı tüketiminin kemik iliğini tarafından karşılanamaması nedeniyle nötropeni gelişebilir (149). Gaucher ve Nieman Pick hastalığı gibi lizozomal depo hastalıklarında kemik iliği ve retiküloendotelial sistemi infiltre eden lipit yüklü köpük hücreleri nedeniyle pansitopeni gözlenebilir (183). Bir diğer tablo ise; GDH tip1a'ya benzer hipoglisemi, hepatomegali, laktik asidoz ve hiperürisemi gibi bulguların yanı sıra nötrofil motilite bozukluğu ve nötropenin görüldüğü GDH tip 1b hastalığıdır (184).

Çalışmamızdaki hastaların 30'unda (%9,6) nötropeniye sebep olabilecek altta bir metabolik hastalık olduğu görüldü. Bu vakaların 11'inde (%37) propiyonik ve metilmalonik asidemi gibi organik asidemiler, 8'inde (%27) Gaucher ve Nieman Pick hastalığı, 4'ünde (%13) GDH, 4'ünde (%13) mitokondriyal hastalık tanısı mevcuttu, 3'ünün ise metabolik hastalık ön tanısı ile tetkikleri devam etmekteydi. Glikojen depo hastalığı olan 1 hastada tip 1b, 3'ünde ise tip1a tanısı mevcuttu. Gaucher tanılı 1 hastanın HAX1 mutasyonunun olduğu ve bu nedenle konjenital nötropeni olarak da takip edildiği görüldü. Kayıtlardan özel durumu olan hastalar (GDH tip 1b tanılı, HAX1 mutasyonu olan hastalar) dışındakilerde metabolik dekompanzasyon dönemlerinde nötropenilerinin saptandığı, metabolik denge sağlandıktan sonra nötropenilerinin düzeldiği görüldü.

X'e bağlı agamaglobinemi, X'e bağlı hiper IgM ve yaygın değişken immün yetersizlik, nötropeni ilişkili primer immün yetersizlik tablolarıdır. Nötropenin sebebi olarak, enfeksiyonlar ile gelişen miyeloid baskılanma, profilakside kullanılan TMP-SMX veya otoimmünite suçlanmaktadır (1, 2). Ataksi-telenjektazi, IgG subgrup eksikliği ve spesifik antikör eksikliğinde de nötropenin görülebileceği bildirilmiştir (185-187). Griscelli ve



Chediak-Higashi sendromları da albinizmle beraber nöromotor gerilik, sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötropeni ile karakterize immün yetersizlik tablolarıdır (2). Hastalarımızın 16'sı (%5,1) edinsel veya kalıtsal immün yetersizlik nedeniyle takipliydi. Bu hastaların 4'ü (%25) edinsel immün yetersizlikli HIV ile enfekte hastalardı. Kalıtsal olanların 5'i (%37,5) B-hücre yetersizliği, 3'ü (%19) kombine immün yetersizlik, 2'si (%12,5) ataksi-telenjektazi, 1'i (%3) Chediak-Higashi, 1'i (%3) ise Griscelli sendromu tanıdı. Yaygın değişken immün yetersizlikli 1 hastada, aynı zamanda Evans sendromu tanısı mevcuttu. Evans sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni ve/veya immün nötropeni ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu tablo; SLE başta olmak üzere otoimmün hastalıklar, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, yaygın değişken immün yetersizlik veya IgA eksikliği ile ilişkili olabilmektedir (140). Evans sendromunun eşlik ettiği yaygın değişken immün yetersizlikli hasta ile birlikte takibinde MAS gelişen SLE tanıdı 1 hasta sekonder otoimmün nötropeni sınıfına da alındı.

Konjenital nötropeniler nadir görülür. Ağır konjenital nötropeni, ilk olarak Kostmann (33) tarafından tanımlanmış olup son yıllarda yeni mutasyonların da bulunması ile pediatrik hematoloji pratiğinde daha da önem kazanmıştır. Şimdiye kadar ELANE, HAX1, G6PC3, SDBS, LEF1, GF11 mutasyonları bildirilmiştir (7). Siklik nötropeni 21 günde bir 3-6 gün süre ile nötropenin görüldüğü bir tablodur. Otozomal dominant kalıtımla geçen ELANE gen mutasyonları saptanmaktadır (5). Çalışmamızdaki hastaların 15'i (%4,8) konjenital nötropeni tanıydı. İkisinin tanısı siklik nötropeni, 13'ünün ağır konjenital nötropeniydi. Ağır konjenital nötropenili 1 hastanın aynı zamanda Gaucher hastalığı da mevcuttu.

Çalışmamızda 20 olguda (%6,4) konjenital veya edinsel kemik iliği yetersizliğine bağlı nötropeni saptandı. Bunların 10'u konjenital iken (1'i primer HLH, 2'si Diamond-Blackfan anemisi, 7'si Fankoni aplastik anemisi); 10'u edinsel kemik iliği yetersizliği (7'si enfeksiyona bağlı pansitopeni veya sitopeni tablosu, 1'i MDS, 1'i anoreksia nervosa, 1'i edinsel aplastik anemi) tanısı mevcuttu.

Türk Hematoloji Derneği 2011 ulusal tedavi kılavuzuna göre pansitopeni ile başvuran hastadan ayrıntılı ilaç, toksin, radyasyona maruziyet, aile öyküsü veya anormal fizik muayene bulguları not edilmeli ayrıca laboratuvar bulgularından tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma mutlaka değerlendirilmeli, gerekli olgularda ANA, anti-ds DNA, direkt Coombs, karaciğer fonksiyon testleri, tüberkülin ve EBV, HIV ve TORCH gibi diğer viral serolojiler istenmelidir. Ayrıca besinsel eksiklikler açısından vitamin B12, folat, homosistein düzeyi

bakılmalı, hala tanı konamıyorsa kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ve sitogenetik inceleme yapılmalıdır. Özellikle Fankoni aplastik anemi tanısı için diepoksibütan (DEB) veya mitomisin C testi ile kromozom kırıklarının varlığı, diskeratozis konjenita için telomer uzunluğunun veya genin değerlendirilmesi ayrıca spontan kromozom kırıklarının belirlenmesi önemlidir. Schwachman Diamond sendromu için iskelet grafileri ve pankreas fonksiyon testleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) için ise akım sitometrisi ile CD55, CD59 tayini yapılması önerilmiştir (188). Kayıtlardan henüz belli bir tanı almamış olanların bu algoritmaya göre değerlendirildiği gözlenmiştir.

Nötropeni sıklıkla vitamin B12 gibi besinsel eksikliğe bağlı gelişebilir. Türk Hematoloji Derneği 2011 ulusal tedavi kılavuzuna göre B12 düzeyinin alt sınırı 200 pg/ml olarak kabul edilmektedir. Ayrıca özellikle süt çocukluğu döneminde saptanan B12 eksikliği durumlarında mutlaka annenin B12 düzeyine bakılması önerilmiştir (189). Çalışmamızdaki 16 aylık kız hastada enfeksiyon sırasında gelişen nötropenisi nedeniyle bakılan vitamin B12 düzeyi düşük saptanmış, tedavi ile nötropenisi düzelmiştir. Ayrıca nötropenisi saptanan KBY'li 2, anoreksiya nervozalı 1 hastada da vitamin B12 düzeyi düşük olduğu gözlenmiştir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda nütropeni saptanan hastaların etyolojileri incelenmiş, nedenler arasında yer alan otoimmün nütropenileri belirlemek için antinütrofil antikor taraması yapılmıştır. Hem tüm hasta grubu ile kontrol grubunun serum örnekleri, hem nütropenisi devam eden hastaların ilk ve son serum örnekleri, hem de nütropenisi devam eden ve düzelen hastaların ilk serum örnekleri anti-nütrofil antikor düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Düzeyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç bize antinütrofil antikorların, nütropeni etyolojisi ve klinik gidişi hakkında yetersiz fikir vermesi nedeniyle rutin kullanımının çok gerekli olmadığını düşündürmüştür. Kaldı ki antinütrofil antikor tayini, yapılması zahmetli, pratik olmayan, pahalı ve birden çok etkene bağlı olarak değişkenlik gösteren bir testtir. Yanlış negatif ve pozitif sonuçlar tanıda karışıklığa yol açabilir. Çalışmamız hem kesitsel hem de tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle geneli yansıtmamaktadır. Laboratuvar verilerinden yola çıkılarak hastalara ve hasta bilgilerine ulaşmak zaman almıştır. Nütropeni birden çok sebebe bağlı gelişebileceği için homojen grupların oluşturulmasında zorluk yaşanmıştır. Ayrıca kontrol grubundaki kızların sayısının erkeklerden fazla olması çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarındandır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bonilla MA, Menell JS. Disorders of White Blood Cells. In: Lanskovsky P (ed). Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier. Oxford, UK, 6th ed.; pp 209-238.
2. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan DG, Orkin SH (ed). Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Elsevier. Philadelphia, USA, 8 th ed., 2015; pp 773-815.
3. Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 609-614.
4. Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997; 34: 267-278.
5. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, at al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-2322.
6. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaeffer AA, at al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007; 39: 86-92.
7. Fioredda F, Calvillo M, Bonanami S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, at 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). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 10-17.
8. Palmblad J, Papadaki HA, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? *J Intern Med* 2001; 250: 476-491.
9. Shastri KA, Logue GL. Autoimmune neutropenia. *Blood* 1993; 81: 1984-1995.
10. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181-186.
11. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39: 121-127.
12. Palmblad JE, dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol* 2002; 39: 113-120.

13. Lindqvist H, Carlsson G, Moell J, Winiarski J, Sundin M. Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 801-807.
14. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(6): 575-577.
15. 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 Pediatr* 2006; 95: 565-572.
16. Vlachia V, Feketea G. The clinical significance of nonmalignant neutropenia in hospitalized children. *Ann Hematol* 2007; 86: 865-870.
17. Ağaoğlu L. Lökosit Bozuklukları. In Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri cilt 2*. Nobel. İstanbul 4. Baskı; pp 1313-1318.
18. Koçak Ü, Normal Fagositer Sistem. In Anak S (ed). *Pediyatrik Hematoloji*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 1. Baskı., pp 357-363.
19. Sipahi T. Granülosit İşlev Bozuklukları. In: Anak S (ed). *Pediyatrik Hematoloji*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 1. Baskı., pp 381-392.
20. Celkan T, Koç BŞ. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım. *Türk Pediyatri Ars* 2015; 50: 136-144.
21. Roper M, Parmley RT, Crist WM, Kelly DR, Cooper MD. Severe congenital leukopenia (reticular dysgenesis). Immunologic and morphologic characterizations of leukocytes. *Am J Dis Child* 1985; 139: 832-835.
22. Bertrand Y, Müller SM, Casanova JL, Morgan G, Fischer A, Friedrich W. Reticular dysgenesis: HLA non-identical bone marrow transplants in a series of 10 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 759-762.
23. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 2009; 41: 106-111.
24. Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet* 2009; 41: 101-105.
25. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 63-79.
26. Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988; 2: 178-185.
27. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet* 1996; 66: 413-422.

28. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow up of patients in the severe chronic neutropenia international registry. *Am J Hematol* 2003; 72: 82-93.
29. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia; genetics and pathophysiology. *Hemato Oncol Clin North Am.* 2013; 27(1): 19-41.
30. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21 day biological clock in cyclic hematopoiesis. *Nat Genet* 1999; 23: 433-436.
31. Welsh IRH, Spitznagel JK. Distribution of lysosomal enzymes, cationic proteins, and bactericidal substances and subcellular fractions of human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1971; 4: 97-102.
32. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81: 2496-2502.
33. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr* 1956; 45: 1-78.
34. Boxer LA, Stein S, Buckley D, Bolyard AA, Dale DC. Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr* 2006; 148: 633-636.
35. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39: 75-81.
36. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL1beta specific upregulation of neutrophil gelatinase associated lipocalin is controlled by IkappaB zeta. *J Immunol.* 2006; 176: 5559-5566.
37. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 22-28.
38. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodriques-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: 4119 - 4125.
39. 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. *Br J Haematol* 2008; 140: 210-213.
40. 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. *Nat Genet* 2001; 27: 313-317.

41. Vandenberghe P, Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep* 2011; 3(s2): e9.
42. Skokowa J, Cairo G, Uenal M, Schambach A, Germeshausen M, Battmer K, et al. LEF 1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 2006; 12: 1191-1197.
43. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009; 360: 32-43.
44. Dale DC, Link DC. The many causes of severe congenital neutropenia. *N Engl J Med*. 2009; 360: 3-5.
45. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, et al. Prevalence of mutations in ELANE, GF1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Blood*. 2006; 108: 2182-2189.
46. Sorensen O, Cowland JB, Askaa J, Borregaard N. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. *Journal of Immunological Methods*, 1997; 206, 53-59.
47. 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, 166–169.
48. Karlsson J, Carlsson G, Larne O, Andersson M, Pütsep K. Vitamin D3 induces proLL37 expression in myeloid precursors from patients with severe congenital neutropenia. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1279-1286.
49. Boxer LA, Hutchinson R, Emerson S. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in the treatment of patients with neutropenia. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 39-46.
50. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996; 88: 1907-1929.
51. 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: 26.
52. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 97-101.
53. Shimamura A. Shwachman Diamond syndrome. *Semin Hematol* 2006; 43: 178-188.
54. Latger-Cannard V, Bensoussan D, Bordigoni P. The WHIM syndrome shows a peculiar dysgranulopoiesis: myelokathexis. *Br J Haematol* 2006; 132: 669.

55. Balabanian K, Lagane B, Pablos JL, Laurent L, Planchenault T, Verola O, et al. WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired CXCR4 desensitization to CXCL12. *Blood* 2005; 105: 2449-2457.
56. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34: 70-74.
57. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978; 65: 691-702.
58. Dell'angelica EC. Bad signals jam organelle traffic. *Nat Med* 2007; 13: 31-32.
59. Bahadoran P, Busca R, Chiaverini C, Westbroek W, Lambert J, Bille K, et al. Characterization of the molecular defects in Rab27a, caused by RAB27A missense mutations found in patients with Griscelli syndrome. *J Biol Chem* 2003; 278: 11386-11392.
60. Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 173-176.
61. 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: 4857-4864.
62. Jung J, Bohn G, Allroth A, Boztug K, Brandes G, Sandrock I, et al. Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky Pudlak syndrome type 2. *Blood* 2006; 108: 362-369.
63. 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. *Nat Med* 2007; 13: 38-45.
64. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large scale genotype phenotype screen. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 122-127.
65. Crosslin DR, McDavid A, Weston N, Nelson SC, Zheng X, Hart E, et al. Genetic variants associated with the white blood cell count in 13,923 subjects in the eMERGE Network. *Hum Genet*. 2012; 131: 639-652
66. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110: 768-779.
67. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006; 107: 2680-2685.
68. Marrone A, Walne A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: telomerase, telomeres and anticipation. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 249-257.



69. Vlachos A, Lipton JM. Hematopoietic stem cell transplant for inherited bone marrow failure syndromes. In: Mehta P (ed). *Pediatric stem cell transplantation*. Jones and Bartlett. Sudbury, MA, USA 2004; pp 281 – 311.
70. Shimamura A, Gulnan EC. Acquired aplastic anemia. In: Nathan and Oski's *Hematology Infancy and Childhood*. W.B. Saunders. Philadelphia, USA, 6<sup>th</sup> ed., 2003; pp 256-279.
71. Young NS. Acquired bone marrow failure. In *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Handin RI, Stossol TP, Lux SE. (eds). Lippincott WW. Philadelphia, USA, 6<sup>th</sup> ed., 2003; pp 273-318.
72. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anaemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia after immune suppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100: 786-790.
73. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM, et al. Xlinked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet Part A* 2004; 126A: 349-354.
74. Kuijpers TW, Maiani NA, Tool AT, Becker K, Plecko B, Valianpour F, et al. Neutrophils in Barth syndrome (BTHS) avidly bind annexin V in the absence of apoptosis. *Blood* 2004; 103: 3915-3923.
75. Rezvani I, Rosenblat DS. Valine, leucine, isoleucine and related organic acidemias. In: Kliegman RM (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier. Philadelphia, USA 20th ed., 2016; pp 653.
76. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F. Xlinked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999; 22: 555-67.
77. Kishnani PS, Chen YT. Defects in metabolism of carbohydrates. In Kliegman RM (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier. Philadelphia, USA 20th ed., 2016; pp 715-719.
78. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95: 976-984.
79. Ridanpaa M, Sistonen P, Rockas S, Rimoin DL, Makitie O, Kaitila I. Worldwide mutation spectrum in cartilage hair hypoplasia: ancient founder origin of the major 70A→G mutation of the untranslated RMRP. *Eur J Hum Genet* 2002, 10: 439-447.
80. Hermanns P, Tran A, Munivez E, Carter S, Zabel B, Lee B, et al. RMRP mutations in cartilage hair hypoplasia. *Am J Med Genet Part A* 2006; 140: 2121- 2130.
81. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaïum A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutations of CD 40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12614-12619.

82. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, et al. Clinical spectrum of X linked hyper IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
83. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 2002; 39: 107-112.
84. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X linked hyper IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373-384.
85. Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T, Najafian B, Marwedel KM, Hori A, et al. Schimke immunoosseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet* 2007; 44: 120-130.
86. Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenbarker L, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immunoosseous dysplasia. *Nat Genet* 2002; 30: 215-220.
87. Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, Alter BP, Schmalstieg FC, Levine JE, et al. Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immunoosseous dysplasia. *J Pediatr* 2000; 137: 882-886.
88. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, Calle Y, Worth A, Kempinski H, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006; 108: 2182-2189.
89. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 291-302.
90. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 486-492.
91. Dale DC, Guerry D, Wewerka JR, Bull JM, Chusid MJ. Chronic neutropenia. *Medicine* 1979; 58: 128-144.
92. Howard MW, Strauss RG, Johnston RB. Infections in patients with neutropenia. *Am J Dis Child* 1977; 131: 788-790.
93. Jonsson OG, Buchanan GR. Chronic neutropenia during childhood: a 13 year experience in a single institution. *Am J Dis Child* 1991; 145: 232-235.
94. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 196-199.
95. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-719.
96. Wright DG, Meierovics AI, Foxley JM. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia. *Blood* 1986; 67: 1023-1030.

97. Pincus SH, Boxer LA, Stossel TP. Chronic neutropenia in childhood: analysis of 16 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1976; 61: 849-861.
98. Baehner RL, Johnston RB, Jr. Monocyte function in children with neutropenias and chronic infections. *Blood* 1972; 40: 31-41.
99. Greenwood MF, Jones EA, Jr, Holland P. Monocyte functional capacity in chronic neutropenia. *Am J Dis Child* 1978; 132: 131-135.
100. Hammond WP, Harlan JM, Steinberg SE. Severe neutropenia in infectious mononucleosis. *West J Med* 1979; 131: 92-97.
101. Savard M, Gosselin J. Epstein Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Res* 2006; 119: 134-145.
102. Schooley RT, Densen P, Harmon D, Felsenstein D, Hirsch MS, Henle W, et al. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med* 1984; 76: 85-90.
103. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 575-577.
104. 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 Paediatr.* 2006; 95: 565-572.
105. Israel DS, Plaisance KI. Neutropenia in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharm* 1991; 10: 268-279.
106. McCance-Katz EF, Hoecker JL, Vitale NB. Severe neutropenia associated with anti-neutrophil antibody in a patient with acquired immunodeficiency syndrome related complex. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 417-418.
107. Zon L, Groopman J. Hematologic manifestations of the human deficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1988; 25: 208.
108. Jaresko GS. Etiology of neutropenia in HIV-infected patients. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 5-8.
109. Ball K, Jones H. Acute tuberculosis septicemia with leukopenia. *Br J Med* 1951; 2: 869.
110. Dietrich HS. Typhoid fever in children: a study of 60 cases. *J Pediatr* 1937; 10:191.
111. Pullen RL, Stuart BM. Tularemia. *JAMA* 1945; 129: 495.
112. Dale DC, Wolff SM. Studies of the neutropenia of acute malaria. *Blood* 1973; 41: 197.
113. Olliaro P, Djimdé A, Dorsey G, Karema C, Mårtensson A, Ndiaye JL, et al. Hematologic parameters in pediatric uncomplicated plasmodium falciparum malaria in subsaharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 619-625.

114. Strauss RG. Granulopoiesis and neutrophil function in the neonate. In: Stockman JA, Pochedley C (ed). *Developmental and neonatal hematology*. Raven Press. New York, USA, 1988; pp 348.
115. Ahmad A, Laborada G, Bussel J, Nesin M. Comparison of recombinant granulocyte colony stimulating factor, recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor and placebo for treatment of septic preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1061-1065.
116. Gillan ER, Christensen RD, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo MS. A randomized, placebo controlled trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994; 84: 1427-1433.
117. Bersani I, Speer CP. Nosocomial sepsis in neonatal intensive care: inevitable or preventable? *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2012; 216: 186-190.
118. Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B, Andreumont A, Boasson M, Herbrecht R, et al. Antibiotic strategy for febrile episodes during severe (less than 500 PNN) and prolonged (greater than or equal to 7 days) neutropenia. Recommendations of the Evaluation Committee of the Collège Français des Hématologistes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 289-291.
119. Pisciotta AV. Immune and toxic mechanisms in drug induced agranulocytosis. *Semin Hematol* 1973; 10: 279-310.
120. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-665.
121. Pisciotta AV. Drug induced agranulocytosis peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev* 1990; 4: 226-237.
122. Salama A, Schütz B, Kiefel V, Breithaupt H, Mueller-Eckhardt C. Immune mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989; 72: 127-32.
123. Uetrecht J. Drug metabolism by leukocytes and its role in drug induced lupus and other idiosyncratic drug reactions. *Crit Rev Toxicol* 1990; 20: 213-235.
124. Young GA, Vincent PC. Drug induced agranulocytosis. *Clin Haematol* 1980; 9: 483-504.
125. Schroder H, Evans DA. Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects. *Gut* 1972; 13: 278-284.
126. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 145-147.

127. Weitzman SA, Stossel TP. Drug induced immunological neutropenia. *Lancet*, DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90915-7, May 20, 1978.
128. Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM, Chapman JF, Amess JA, Shaw EJ, et al. Demonstration of an immune mediated mechanism of penicillin induced neutropenia and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1983; 55: 155-160.
129. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 208-214.
130. 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 Sang* 2005; 88: 52-59.
131. Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune mediated neutropenia in the neonate. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 98-103.
132. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocytereactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfus Med*. 1993; 3: 157-162.
133. Bux J, Kissel K, Nowak K, Spengel U, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia: clinical and laboratory studies in 143 patients. *Ann Hematol* 1991; 63: 249-252.
134. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, Kleijer M, Buddelmeijer L, de Haas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood*. 1999; 94: 1797-1802.
135. Starkebaum G, Arend WP. Neutrophil binding immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1979; 64: 902-912.
136. Burks EJ, Loughran Jr TP. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Blood Rev* 2006; 20: 245-266.
137. Starkebaum G, Loughran TP Jr, Gaur LK, Davis P, Nepom BS. Immunogenetics similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 624-626.
138. Kwon SW, Procter J, Dale JK, Straus SE, Stroncek DF. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang* 2003; 85: 307-312.
139. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus with anti Ro and binding of an immunologically crossreactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 209-217.

140. Sarper N. Eritrosit dışı nedenler: immune hemolitik anemiler. In: Anak S (ed). *Pediyatrik Hematoloji*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 1. Baskı. 2011; pp 381-392.
141. Youinou P, Jamin C, Pottier le L, Renaudineau Y, Hillion S, Pers JO. Diagnostic criteria for autoimmune neutropenia. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 574-576.
142. Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. *Transfus Med*. 1992; 2: 143-149.
143. Gilmore MM, Stroncek DF, Korones DN. Treatment of alloimmune neonatal neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. *J Pediatr* 1994; 125: 948-951.
144. Cartron J, Tchernia G, Celton JL, Damay M, Cheron G, Farrokhi P, et al. Alloimmune neonatal neutropenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 21-25.
145. Yomtovian R, Kline W, Press C, Clay M, Engman H, Hammerschmidt D, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil specific antibody. *Lancet* 1984; 1: 244-246.
146. Lassiter HA, Bibb KW, Bertolone SJ, Patel CC, Stroncek DF. Neonatal immune neutropenia following the administration of intravenous immune globulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 120-123.
147. Eastlund T, McGrath PC, Britten A, Propp R. Fatal pulmonary transfusion reaction to plasma containing donor HLA antibody. *Vox Sang* 1989; 57: 63-66.
148. Santamarina A, Moya F, Martinez C, Martino R, Martinez Perez J, Muniz Diaz E. Transfusion related acute lung injury associated with an NA 1 specific antigranulocyte antibody. *Haematologica* 1998; 83: 951-952.
149. Demirkol M. Organik Asidemiler. In Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri cilt 1*. Nobel. İstanbul 4. Baskı; pp 819-836.
150. Perillie PE, Kaplan SS, Finch SC. Significance of changes in serum muramidase activity in megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 1967; 277: 10-12.
151. Huff JD, Keung YK, Thakuri M, Beaty MW, Hurd DD, Owen J, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol* 2007; 82: 625-630.
152. Pearson HA. Marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *J Pediatr* 1967; 71: 211-215.
153. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 2839-2849.
154. Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 851-853.

155. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 790-794.
156. Papadaki HA, Eliopoulos AG, Kosteas T, Gemetzi C, Damianaki A, Koutala H, et al. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells. *Blood* 2003; 101: 2591-2600.
157. Papadaki HA, Palmblad J, Eliopoulos GD. Nonimmune chronic idiopathic neutropenia of adult: an overview. *Eur J Haematol* 2001; 67: 35-44.
158. Kyle RA. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1980; 302: 908-909.
159. Kyono W, Coates TD. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 929-971.
160. Andrès E, Maloïsel F. Idiosyncratic drug induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 15-21.
161. Aprikyan AA, Kutuyavin T, Stein S, Aprikian P, Rodger E, Liles WC, et al. Cellular and molecular abnormalities in severe congenital neutropenia predisposing to leukemia. *Exp Hematol* 2003; 31: 372-381.
162. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96: 429-436.
163. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: results of a long term survey. *Blood* 2007; 109: 93-99.
164. Donadieu L, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005; 90: 45-53.
165. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107: 4628-4635.
166. Cartron J, Bader-Meunier B, Deplanche M, Morinet F, Vilmer E, Freycon F, et al. Human Parvovirus B19 associated childhood autoimmune neutropenia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 2: 471.
167. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-409.

168. Vrieling H, Meijer B, van't Ende E, Ball LM, Brand A, Zwaginga JJ. Granulocyte transfusions for pediatric patients and the establishment of national treatment guidelines and donor registry. *Transfus Apher Sci* 2009; 41: 73-76.
169. Graham AS, Price TH, Brogan TV. Revisiting the use of granulocyte transfusions in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 161-165.
170. Dale DC, Price TH. Granulocyte transfusion therapy: a new era? *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 1-2.
171. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 596- 606.
172. Boztuğ K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W. et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014; 46: 1021-1027.
173. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 165-169.
174. Yılmaz D, Ritchey AK. Severe neutropenia in children: a single institutional experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 513-518.
175. Sztajnkrzyca MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 789-801.
176. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28 suppl 3: 64-70.
177. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 1990; 24: 1214-1219.
178. Ceci A, Baiardi P, Felisi M. et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol.* 2002; 118: 330-336.
179. Walter NM, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Clinical experience with the angiotension converting enzyme inhibitor captopril. *Clin Exp Pharmacol Suppl.* 1982; 7: 117-121.
180. Mirkin BL, Newman TJ. Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension: report of the International Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1985; 75: 1091-1100.
181. Lucas G., Porceljin L., Fung YL., Green F., Reil A., Hopkins M. External quality assessment of human neutrophil antigen (HNA) specific antibody detection and HNA genotyping from 2000 to 2012. *Vox Sang.* 2013; 105: 259-269.
182. Ağaoğlu L. Lösemiler. In Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri cilt 2. Nobel. İstanbul 4. Baskı*; pp 1359-1371.



183. Baykal T, Gökçay G. Lizozomal depo hastalıkları. In Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri cilt 1. Nobel. İstanbul 4. Baskı; pp 875-884.
184. Baykal T, Gökçay G. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları. In Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri cilt 1. Nobel. İstanbul 4. Baskı; pp 837-850.
185. Lassoued K, Oksenhendler E, Lambin JP, Cazals- Hatem D, Clauvel JP. Severe neutropenia associated with IgG2 subclass deficiency and bone marrow T-lymphocyte infiltration. *Am J Hematol* 1998; 57: 241-244.
186. Karlstrom R, Gustafson R, Palmblad J. Chronic mild neutropenia in adults: relation to IgG3 deficiency and infection susceptibility. *J Intern Med* 2001; 250: 342-347.
187. Feigin RD, Vietti TJ, Wyatt RG, Kaufman DG, Smith Ch JR. Ataxia telangiectasia with granulocytopenia. *J Pediatr* 1970; 77: 431-438.
188. Çocuklarda kemik iliği yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011 IV. Bölüm
189. B12 vitamini eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011 I. Bölüm

## 8. EKLER

### 8.1 Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Onay (Rıza) Formu

Sayın Anne ve Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek istiyoruz.

Nötropeni, Nötropeni, 3 ay-12 ay arasındaki çocuklarda mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $1000/\text{mm}^3$ , 12 aydan büyük çocuklarda ise  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesine denir. Değişik nedenlerle meydana gelebilir. Nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altına düştüğü durumlar ise ciddi enfeksiyonlara sebebiyet verebilir. Özellikle nötrofil sayısının  $200/\text{mm}^3$  altına düşmesi hayati tehlike taşır. Nötropeni ile tedavide destek tedavileri başarılı olmakla beraber, doğumsal ağır nötropenilerde daha ciddi tedavilere gereksinim vardır. Bunların erken dönemde tanınması son derece önemlidir. Bugün için kemik iliği aspirasyonu ve moleküler analiz gibi özel tetkiklerin yapılması gerekir. Bu gibi özel testleri tamamlanmış çocuklar için kemik iliği nakli hayat kurtarıcı olmaktadır. Bu çalışma ile hayati tehlikeye sahip hastaların erkenden tanınip tedavi edilebilme şansı doğacaktır

Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanılmayacaktır. Çalışma için sizden veya bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu çalışmada yer aldığınız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz.

#### *Katılımcının/Hastanın Beyanı*

Sayın Dr Esin Karakılıç tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir çalışmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu çalışmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çalışmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için çalışmadan çekileceğimi

önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Esin Karakılıç, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği 4142000/31662'den arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Dr. Esin Karakılıç  
0212 414 20 00 (31662)  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

#### *Bilgilendirilmiş Onay Formu*

Nötropeni saptanan çocuklarda nötropeniye sebep olabilecek farklı hastalıklar olduğunu; takip ve tedavisi yapılan kızım/oğlum .....'den alınan kan örneğinde bu duruma sebep olabilecek nedenlerin araştırıldığını, bunun için tahliller yapıldığını biliyor ve gönüllü olarak onaylıyorum.

			Tarih
Katılımcının Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza

Çocuk hastalar için: Velinin Adı Soyadı	İmza	Tarih
--	------	-------

Gözlem tanığı :  
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:  
Tarih:  
İmza:

## 8.2 Nötropeni Anket Formu

### GENEL BİLGİLER:

AD - SOYAD:	PROTOKOL NO:
DOĞUM TARİHİ - YAŞ:	BAŞVURU TARİHİ:
NÖROMOTOR GELİŞİM/ANNE SÜTÜ:	
HASTALIK ÖYKÜSÜ/KAZA/OPERASYON/ALLERJİ:	
AKRABA EVLİLİĞİ/AİLE ÖYKÜSÜ/KARDEŞ:	
İLAÇ ÖYKÜSÜ- AŞI ÖYKÜSÜ:	
ŞİKAYET:	
ÖN TANI/TANI:	

### FİZİK MUAYENE:

ENFEKSİYON ODAĞI:
SAÇ RENGİ:
DİSMORFİK GÖRÜNÜM:
ORGANOMEGALİ:
DİĞER SİSTEMLER:

### LABORATUVAR:

#### HEMOGRAM:

1. HAFTA (.../.../...)
3. HAFTA (.../.../...)
6. HAFTA (.../.../...)
9. HAFTA (.../.../...)
12. HAFTA (.../.../...)

#### PERİFERİK YAYMA:

#### ESR:

#### KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONU:

#### BİYOKİMYA:

ÜRE:	KREATİNİN:	LDH:	ÜRİK ASİT:
AST:	ALT:	GGT:	ALP:

IgG:	IgA:	IgM:
------	------	------

**VİRAL SEROLOJİ:**

CMV PCR:		
EBV VCA	IgM	IgG
PARVO VİRUS	IgM	IgG
TOKSOPLAZMA	IgM	IgG
MİKOPLAZMA	IgM	IgG
HBV:		
HCV:		
HIV:		
ROTA:		
ADENO:		
RSV:		

**ANTİNÖTROFİL ANTİKOR:**

0. HAFTA (.../.../...)
3.HAFTA (.../.../...)
6. HAFTA (.../.../...)
9.HAFTA (.../.../...)
12.HAFTA (.../.../...)
ANA
D.COOMBS:
C3 :
C4:
DEMİR/TDBK/FERRİTİN/VİT B12/ FOLAT/BAKIR DÜZEYİ:
LENFOSİT ALT PROFİLİ:
GENETİK MUTASYONU:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### Genel bilgiler

Ad soyad : Esin Karakılıç Özturan  
 Doğum tarihi ve yeri : 01.05.1986 - Bornova/İzmir  
 İş adresi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
 E-mail adresi : karakilic.esin@gmail.com  
 Yabancı dil : İngilizce, Almanca

### Eğitim durumu

1992-1997: Dokuz Eylül İlkokulu, İzmir  
 1997-2004: Bornova Anadolu Lisesi, İzmir  
 2004-2010: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

### Mesleki deneyim

Arnavutköy Devlet Hastanesi Acil Servis	Pratisyen Hekim	11/2010 - 02/2011
Kaşgarlı Mahmut Aile Sağlığı Merkezi	Aile Hekimi	02/2011 - 09/2011
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	Tıpta Uzmanlık	09/2011 - 03/2016
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı	Öğrencisi	

### Araştırmacı olarak deneyim

05/2015 - 07/2015: Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

### Poster bildirileri ve makaleler

- 1- **Karakılıç E.**, Şık G., Hançerli S., Somer A., Çitak A., Salman N. Hidrosefali ve Kranial Sinir Tutulumu Gelisen Tuberkuloz Menenjit: Bir Vaka Sunumu. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşirelik Günleri. 9-12 Nisan 2013, İstanbul, s: 34.
- 2- Akcan Tombalak N., Uyguner O., Toksoy G., **Karakilic E.**, Aydın B., Bas F., at al. Genotype and Phenotype Characteristics of Patients with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. ESPE 2014, Dublin, Ireland.
- 3- **Karakılıç E.**, Varkal M.A., Yıldız I., Kılıç A., Ünüvar E., Oğuz F. Akut viral hepatitin nadir bir nedeni: Epstein-Barr virüsü 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri. 8-11 Nisan 2014, İstanbul. Kongre özet kitabı, s: 266

- 4- Karakılıç E.,** Varkal M.A., Yıldız I., Kılıç A., Ünüvar E., Oğuz F. Çocuklarda Kan Basıncı Değerlendirilmesi. 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri. 8-11 Nisan 2014, İstanbul. Kongre özet kitabı, s: 71
- 5- Karakılıç E.,** Karaman S., Uysalol E., Aydoğdu S., Karakas Z., Unuvar A, at al. A rare cause of hematuria in an immunosupressed patient: BK virus nephropathy. V<sup>th</sup> International Eurasian Hematology Congress / Leukemia Research 38 S1 (Ekim 2014), s: 38.
- 6- Yetim A., Karakılıç E.,** Mete M., Gürpınar B., Tatlı B., Gökçay G. Stereotipik hareket bozukluğu olan sütçocuğunda unutulmaması gereken ayırıcı tanı: gelişimsel koordinasyon bozukluğu. Çocuk Dergisi 2014; 14(2): 81-84.
- 7- Karakılıç E.,** Pembegül Yıldız E., Altunoğlu U., Özmen M. Herediter Basınca Duyarlı Polinöropati: Olgu Sunumu. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşirelik Günleri. 8-11 Nisan 2015, İstanbul, s: 77.
- 8- Ekşi Alp E., Karakılıç E.,** Oral Cebeci S., Sütçü M., Pembegül Yıldız E., Uysalol M., at al. Mikoplazma pnömoni enfeksiyonuna bağlı atipik pnömoni ve ansefalit olgusu. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşirelik Günleri. 8-11 Nisan 2015, İstanbul, s: 106.
- 9- Karakılıç E.,** Aydoğdu S., Tuğcu D., Doğan İÖ., Özkan Karagenç A., Karakaş Z., Karaman S. Kraniyal kitlenin nadir bir sebebi: Granülositik sarkom. 38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşirelik Günleri. 3-6 Nisan 2016, İstanbul, s: 15.
- 10- Törün Hançerli S., Karakılıç E.,** Aktürk H., Sütçü M., Uysalol M., Cıplak M, at al. Influenza in the pediatric population in Istanbul: a one center experience 2009-2014. Epidemiol Mikrobiol Immunol 2016; 65(1): 46-50.

### **Kongreler**

---

- 1- 34.** Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşirelik Günleri, 3-6 Nisan 2012, İstanbul
- 2- 35.** Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşirelik Günleri, 9-12 Nisan 2013, İstanbul
- 3- 36.** Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2014, İstanbul
- 4- 50.** Türk Pediatri Kongresi Çocuk Gelinler-Çocuk Anneler Mayıs 2014, Antalya
- 5- VII.** Pediatrik Febril Nötropeni Sempozyumu Kasım 2014, Bolu
- 6- 37.** Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2015, İstanbul
- 7- 38.** Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşirelik Günleri, 3-6 Nisan 2016, İstanbul

### **Kurslar**

---

- 1- T.C Sağlık Bakanlığı Neonatal Resüsistasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası** 11-13 Şubat 2013, İstanbul.
- 2- Yenidoğanda Uygulamalı Mekanik Ventilasyon Kursu,** 35. Pediatri günleri ve 14. Pediatri Hemşirelik Günleri 9-12 Nisan 2013, İstanbul.
- 3- Çocuk Acil Kursu,** 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri 8-11 Nisan 2014, İstanbul.
- 4- Akılcı Antibiyotik Uygulamaları, Çapa Çocuk Eğitim Günleri** 4 Mayıs 2014, İstanbul.

- 5- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği 25-27 Haziran 2014, İstanbul.
- 6- Genel Pediatri, Çapa Çocuk Eğitim Günleri 29 Kasım 2014, İstanbul.
- 7- Pediatrik Kardiyoloji, Çapa Çocuk Eğitim Günleri 23 Aralık 2014, İstanbul.
- 8- Bilimsel Araştırmalarda Temel İlkeler, Çapa Çocuk Eğitim Günleri, 2 Nisan 2015, İstanbul.
- 9- İlk 15 Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi Kursu, 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2015, İstanbul.
- 10- Çocuk Sağlığı İzlem Prensipleri, Çapa Çocuk Eğitim Günleri, 28 Ocak 2016, İstanbul.
- 11- Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi İlkeler, Çapa Çocuk Eğitim Günleri, 17 Mart 2016, İstanbul.
- 12- Kalıtsal Metabolik Hastalıklar: Çocuk Hekiminin Sorumluluğu, 38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşirelik Günleri, 3-6 Nisan 2016, İstanbul.