



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖTROPENİK HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meliha ÇANKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Burak SELVER

ISPARTA – 2025

BEYAN

“*Nötropenik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi*” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Meliha ÇANKAYA

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Burak SELVER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yol göstericiliği ve içten desteğiyle yönümü belirlememde büyük katkı sağlayan, ayrıca tez çalışmamın her aşamasında bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Burak SELVER'e

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma ayrıcalığını yaşadığım, bilimsel yaklaşımı, katkıları ve destekleriyle mesleki gelişimime değerli katkılar sunan, hekimlik sanatını yılların verdiği tecrübeyle bizlere aktaran, her zaman büyük bir özveriyle yolumu aydınlatan, çocuk sağlığına yalnızca klinik değil, insani bir duyarlılıkla yaklaşmanın önemini bana kazandıran ve uzmanlık öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyacağım saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Hasan ÇETİN'e, Prof. Dr. Mustafa Özgür PİRGON'a, Prof. Dr. Mustafa AKÇAM'a, Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Cemal MASLAK'a, Prof. Dr. Gonca SANDAL'a, Prof. Dr. Ebru YILMAZ KESKİN'e, Doç. Dr. Mahmut KESKİN'e, Doç. Dr. Müjgan ARSLAN'a, Dr. Öğretim Üyesi Müge ATAR'a

Hekimlik sanatının her geçen gün daha fazla emek ve sabır gerektirdiği bu dönemde; mesleğini özveriyle sürdüren, tutkusunu ve meslek onurunu her haliyle yansıtarak bize örnek olan, bilgi birikimi, deneyimleri ve destekleriyle yolumuzu aydınlatan sevgili ablam Uzm. Dr. Fatma İSSİ IRLAYICI, sevgili ağabeyim Doç. Dr. Hakan SALMAN, sevgili ağabeyim Uzm. Dr. Abdülkerim ELMAS'a ve sevgili arkadaşım Uzm. Dr Kübra BOZTEPE'ye

Hayatımın önemli bir parçasını oluşturan uzmanlık eğitimi sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgileri, fedakârlıkları ve dualarıyla yanımda olan; desteğini her zaman hissettiğim, bana benden çok inanan, doktor olmamı çok isteyen canım babam Ahmet CAMCI'ya ve 6 yıl önce aramızdan ayrılan, beni olduğu yerden gururla ve sevgiyle izlediğine inandığım canım annem Ümmühan CAMCI'ya, üzerimizde emeği bulunan, desteğini her zaman arkamda hissettiğim Fatma teyzeme,

Hayat yolculuğunda birlikte büyüdüğüm, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim sevgili kardeşlerim Fatma CAMCI ve Fahri CAMCI'ya;

Tez sürecim dâhil olmak üzere mesleki yolculuğumun her anında anlayışı, sabrı ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Murat ÇANKAYA'ya, varlığıyla bana ilham kaynağı olan, beni sabırla bekleyen canım çocuklarım Enes ve Gülce ÇANKAYA'ya

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Meliha ÇANKAYA

ISPARTA-2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN.....	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Nötrofiller ve Özellikleri	4
2.2. Nötropeni Tanımı	4
2.3. Nötropeni Sebepleri.....	5
2.3.1. Yapım Azlığına veya İntrinsik Nedenlere Bağlı Nötropeniler	7
2.3.1.1. Benign Etnik Nötropeni	7
2.3.1.2. Ailesel Benign Nötropeni.....	7
2.3.1.3. Şiddetli Konjenital Nötropeni ve Kostman sendromu	7
2.3.1.4. Siklik Nötropeni	9
2.3.1.5. Retiküler Disgenezi	10
2.3.1.6. Pankreatik Yetmezlik Sendromu (Shwachman-Diamond-Sendromu)	10
2.3.1.7. Metabolik Hastalıkların Neden Olduğu Nötropeniler.....	11
2.3.1.7.1. Glikojen Depo Hastalığı (GDH) Tip IB (Von Gierke Hastalığı)	11
2.3.1.8. Kemik İliği Yetmezliği ile Seyreden Nötropeniler	12
2.3.1.8.1. Fanconi Aplastik Anemisi	12
2.3.2. Yıkım Artışına veya Ekstremsel Nedene Bağlı Nötropeniler	13
2.3.2.1 Konjenital Nedenler	13
2.3.2.1.1. İmmün Yetmezliklerle Birlikte Görülen Nötropeniler	13
2.3.2.2. Edinsel Nedenler	15
2.3.2.2.1. İlaç İlişkili Nötropeniler	15
2.3.2.2.2. Enfeksiyon ile İlişkili Nötropeniler.....	16
2.3.2.2.3. Kemik İliği Aplazisi	17
2.3.2.2.4. Kronik İdiopatik Nötropeni	17
2.3.2.2.5. Sekonder Sebepler.....	18
2.3.2.2.6. Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik).....	18
2.3.2.2.7. Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik Olmayan)	19
2.3.2.2.8. İmmün sebepler	19
2.3.2.2.9. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS).....	21
2.3.2.2.10. Hipersplenizm	21
2.4. Nötropeni Yönetimi.....	21

2.5. Tedavi Prensipleri.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Şekli.....	27
3.2. Araştırmanın Amacı	27
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	27
3.4. Araştırmanın Örneklemi.....	27
3.5. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	27
3.6. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması.....	28
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	29
3.8. Etik Kurul Onayı ve İzinler	30
4. BULGULAR	31
4.1. Demografik Değişkenler	31
4.2. Nötropeninin Sınıflandırılması.....	32
4.3. Başvuru Özellikleri.....	33
4.4. Nötropeninin Dönemsel Değerlendirilmesi.....	34
4.5. Tanıların Değerlendirilmesi	37
4.6. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi	41
4.7. Nötropeni ile Akut Faz Reaktanlarının İlişkisi.....	45
4.8. Serolojik Tetkikler ile Nötropeni İlişkisi.....	46
4.9. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları ile Nötropeni İlişkisi.....	47
4.10. Vitamin Düzeyleri ile Nötropeni İlişkisi	49
4.11. İmmünglobulin Düzeyleri ile Nötropeni İlişkisi	50
4.12. Nötropeni Düzelmeye Durumu ve Sürelerinin Nötropeni Derecelerine Göre Değerlendirilmesi.....	51
4.13. Korelasyon Çalışmaları	52
5. TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	64
ÖZET.....	65
ABSTRACT	66
KAYNAKÇA	67
EKLER.....	71
Ek 1. Etik Kurul Kararı	71
Ek 2-1. Tanı Gruplandırılması.....	72
Ek 2-2. Tanı Gruplandırılması (devamı)	73
Ek 2-3. Tanı Gruplandırılması (devamı)	74
Ek 3. Tetkiklerin Gruplandırılması	75

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	: Akut gastroenterit
AIN	: Otoimmün Nötropeni
AINN	: Alloimmün Neonatal Nötropeni
AK2	: Adenilat kinaz 2
ALPS	: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
ALS	: Absolute Lymphocyte Count (Mutlak Lenfosit Sayısı)
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ANöA	: Anti-Nötrofil Antikor
ANS	: Absolut Neutrophil Count (Mutlak nötrofil sayısı)
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
BEN	: Benign Etnik Nötropeni
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BTK	: Brutons Tirozin Kinaz
CIN	: Kronik idiyopatik nötropeni
CMV	: Sitomegalovirüs
CN	: Kronik Nötropeni
CRP	: C-Reaktif Protein
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DARC	: Duffy Antigen Receptor for chemokines
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DKC 1	: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1
EBV	: Epstein Barr virüs
ELA2	: Elastaz 2
ELISA	: Enzim bağlı immunoassay
G6PC3	: Glukoz 6 fosfataz katalitik subunit sendromu
GAT	: Granülosit aglütinasyon testi
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GDH tip IB	: Glikojen Depo Hastalığı tip IB
GIFT	: Granülosit immüno floresans testi
GIIFT	: Granülosit indirekt immüno floresans testi

GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
HAX1	: HCLS1 Associated Protein X 1
HGB	: Hemoglobin
HHV-6	: Human Herpes Virüs
HIV	: Human İmmunodeficiency Virüs
HNA1	: Human Neutrophil Antigen 1
HNA2	: Human Neutrophil Antigen 2
HNA3	: Human Neutrophil Antigen 3
HNB1	: Hereditary Neuroblastoma 1
HNC1	: Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 1
HPV	: Human Papilloma Virüs
IgA	: İmmunglobulin A
IgE	: İmmunglobulin E
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
LAP	: Lenfadenopati
LGL	: Large Granuler Lymphocytes (Büyük granüllü lenfositler)
MAIGA	: Granülosit antijenlerinin monoklonal antikörlara spesifik immobilizasyonu
MCV	: Mean Corpuskuler Volume (ortalama eritrosit hacmi)
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NE	: Nötrofil elastaz
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PLT	: Platelet Count (Trombosit sayısı)
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PNL	: Polimorf Nüveli Lökositler
PPD	: Purified Protein Derived
PRC	: Prokalsitonin
RA	: Romatoid Artrit

RDW	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
RSV	: Respiratuar Sinsisyal Virüs
SBDS	: Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu
SCID	: Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik
SCN	: Şiddetli Konjenital Nötropeni
SDS	: Standart Sapma
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TN	: Geçici Nötropeni
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WBC	: White Blood Cell count (Beyaz Kan Hücresi Sayısı)
WHIM	: Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nötropenili hastaya yaklaşım	23
Şekil 4.1. Başvurulan Birimlerin Dağılımı	34
Şekil 4.2. Başvurulan Alt Birimlerin Dağılımı	34
Şekil 4.3. Nötropeni Derecelerinin Başvuru Aylarına Göre Değişimi	35
Şekil 4.4. Nötropeni Derecelerinin Başvuru Yıllarına Göre Değişimi	36



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Nötropeni Sebepleri	6
Tablo 2.2. Nötropeni ile seyreden metabolik hastalıklar	11
Tablo 2.3. Nötropeni ve kemik iliği yetmezliği ile seyreden sendromlar	12
Tablo 2.4. Nötropenin eşlik ettiği İmmün Yetmezlikler	13
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri (n:521)	31
Tablo 4.2. Nötropeni Derecesine Göre Cinsiyetler Arasındaki Dağılım.....	31
Tablo 4.3. Nötropeni Derecesine Göre Yaşlar Arasındaki Dağılımlar	32
Tablo 4.4. Hastaların Nötropeni Sınıflandırılması	32
Tablo 4.5. Hastane Başvurularının Özellikleri ve Dağılımı	33
Tablo 4.6. Nötropeni Derecelerine Göre Aylar Arasındaki Dağılımlar	35
Tablo 4.7. Nötropeni Derecelerine Göre Yıllar Arasındaki Dağılımlar	36
Tablo 4.8. Tanıların Dağılımı	37
Tablo 4.9. Enfeksiyon ile seyreden Tanıların Dağılımı	38
Tablo 4.10. Nütrisyonel Eksiklik ile seyreden Tanıların Dağılımı	38
Tablo 4.11. Nötropeni Derecelerine Göre Tanı Dağılımları	39
Tablo 4.12. Nötropeni Derecelerine Göre Nütrisyonel Eksikliklerin Dağılımı	40
Tablo 4.13. Nötropeni Derecelerine Göre Enfeksiyon Hastalıklarının Dağılımı	41
Tablo 4.14. Nötropeni Derecelerinin Farklı İzlem Zamanlarındaki Hemoglobin ve Platelet Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	42
Tablo 4.15. İzlem Durumlarına Göre Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri	43
Tablo 4.16. Nötropeni Derecelerine Göre Birinci İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=521)	44
Tablo 4.17. Nötropeni Derecelerine Göre İkinci İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=91) ...	44
Tablo 4.18. Nötropeni Derecelerine Göre Üçüncü İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=37) ...	45
Tablo 4.19. Nötropeni Derecelerinin Akut Faz Reaktanlarına göre karşılaştırılması	46
Tablo 4.20. Nötropeni Derecelerinin Viral Seroloji ve PCR Sonuçlarına Göre Dağılımı	47
Tablo 4.21. Nötropeni Derecelerinin Mikrobiyolojik Kültür Sonuçlarına Göre Dağılımı	49
Tablo 4.22. Nötropeni Derecelerinin Ferritin, B ₁₂ vitamini , Folik asit ve D vitamini Değerlerine Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 4.23. Nötropeni Derecelerine Göre İmmünglobulin Seviyelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri	50

Tablo 4.24. Nötropeni Derecelerine Göre Farklı İzlem Zamanlarında Nötropeni Düzeltme Sürelerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.25. Farklı İzlem Zamanlarındaki Nötropeni Derecelerine Göre İzlem ve Düzeltme Durumları Arasındaki Dağılım	52
Tablo 4.26. Mutlak Nötrofil Sayısı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Spearman r Korelasyonları	52



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nötrofiller fagositoz yaparak akut inflamasyonda ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önemli role sahip olan hücrelerdir. Nötrofil sayısının azalması durumunda enfeksiyonlara yatkınlık oluşabilmektedir [1].

Nötropeni çocukluk çağında sık görülmekle birlikte, pediatrik hematoloji biliminin de önemli uğraş alanlarından birisidir. Nötropeni olguları bazen rastlantısal saptanıp asemptomatik seyredebileceği gibi bazen de yaşamı tehdit eden klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir [2].

Mutlak nötrofil sayısının (ANS) azalması ve yaşa göre olması gereken değerin -2 standart sapma (SDS) altında olması nötropeni olarak tanımlanır. Nötropeni, etnik gruplara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Beyaz ırkta ANS'nin 2 hafta ile 1 yaş arasında $1000/\text{mm}^3$, 1-18 yaş arasında ise $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak kabul edilir. Afrika kökenli kişilerde beyaz ırka göre nötrofil seviyeleri $200-600/\text{mm}^3$, daha düşük olabilir ve bu durum nötropeni tanısında farklı değerlendirme gerektirebilir [3,4].

Nötrofiller nötrofil sayısına göre hafif, orta ve şiddetli; süresine bağlı olarak akut ve kronik, nötropeni nedenlerine göre üretiminde azalma veya yıkımda artış, kemik iliğindeki nötrofil ve öncüllerini etkileyen intrinsek veya granülositlerin ekstrinsek eksikliklere bağlı olarak gelişebilir. Yıkımda artış olanlar ise; konjenital veya edinilmiş nötropeniler olarak sınıflandırılabilir. [3]

Nötropeni süresi üç aydan kısa olursa akut nötropeni, üç aydan uzun olursa da kronik nötropeni olarak isimlendirilir. Akut ve geçici nötropenilerin en sık nedeni enfeksiyonlardır. [5] Çocukluk çağında viral enfeksiyon ilişkili nötropeni, bakteriyel ve paraziter enfeksiyon ilişkili nötropenilerden daha sık görülür. Enfeksiyon sonrası nötropeni ilk 24-48 saat içinde başlayıp ve 3-6 gün kadar devam edebilir. Nötropenin tamamen düzelmesi yaklaşık 6 haftayı bulabilir. Akut ve geçici nötropenilerin sık görülen diğer bir sebebi de ilaç kullanımıdır. Hemen hemen her ilaç nötropeniye sebep olabilmekle birlikte çoğunlukla ilaç kesilince nötropeni düzelmektedir. [3]

Nötropenin kliniği ANS'nin düşüklük seviyesine bağlı olarak değişir. ANS düzeyi $1000-1500/\text{mm}^3$ arasında ise hafif, $500-1000/\text{mm}^3$ arasında orta, $500/\text{mm}^3$ 'ün

altındaysa şiddetli nötropeni, $200/\text{mm}^3$ ve altındaysa agranülositoz olarak adlandırılır. Hafif ve orta nötropenilerde klinik çok etkilenmezken, şiddetli nötropeni ve agranülositoz durumunda ciddi enfeksiyonlara yatkınlık oluşabilmektedir. [3]

Şiddetli konjenital nötropeni (SCN), ANS'nin $200/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ile karakterize, doğumdan itibaren başlayıp, erken çocukluk dönemine kadar devam eden, ciddi bakteriyel enfeksiyonlarla hayatı tehdit edebilen hastalıklardır. SCN'ye en sık neden olan genetik bozukluklar, nötrofil elastazı (NE) kodlayan Elastaz 2 (ELA2) genindeki otozomal dominant mutasyonlar ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) sinyal yolunun aktivasyonunda rol oynayan HAX1 genindeki otozomal resesif mutasyonlardır. Ayrıca, bu hastalar miyelodisplastik sendromlar (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) gibi malign hastalıklara da yatkınlık gösterirler. [6]

İmmün aracılı nötropenilerin nedeni çoğunlukla dolaşımda bulunan anti-nötrofil antikorlarla (ANöA) bağlantılıdır. [2] Bu nötropeni türleri primer, sekonder ve neonatal alloimmün nötropeni olarak sınıflandırılabilir. Gebelikte annenin bebeğinin nötrofillerinde bulunan spesifik alloantijenlere karşı geliştirdiği IgG tipi alloantikorların etkisiyle alloimmün neonatal nötropeni (AINN) ortaya çıkar. [7] Bebeklik döneminde ortaya çıkıp erken çocukluk dönemine kadar görülebilen primer otoimmün nötropeni iyi huyludur ve çoğunlukla kendiliğinden düzelir. [2] Sekonder otoimmün nötropeni ise adolesan yaşlarda ve yetişkinlerde görülür, Bu durum sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), tiroidit, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni ve otoimmün nötropeni (evans sendromu), felty sendromu veya büyük granüler lenfosit (LGL) lösemi ve primer immün yetmezlikle ilişkilidirler. [2], [7], [8] Sekonder otoimmün nötropenili çocukların otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) gibi lenfadenopati, splenomegali ve otoimmünite ile karakterize nadir bir çocukluk hastalığı açısından, yeniden değerlendirilmesi önerilir. [8]

Belirli bir ilaç kullanımı ya da genetik, enfeksiyöz, inflamatuvar, otoimmün, malignite gibi bir neden olmaksızın en az üç ay boyunca süren nötropeni durumu, kronik idiyopatik nötropeni (CIN) olarak tanımlanır. CIN, otoimmün nötropeni (AIN) ile benzer özellikler gösterebilir. Klinik sonuçlar, nötropenin şiddetine göre değişiklik gösterse de bu durum, premalign bir hastalık olarak değerlendirilmez. [9]

Beslenme yetersizliği, bakır, folik asit ve B12 vitamin eksikliği gibi durumlarda nötropeni veya anemi nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumlarda oluşan nötropeni, yeterli besin ve vitamin takviyesi ile genellikle düzelmektedir. [3]

Nötropeni etiyolojisine yönelik yapılan çalışmaların az sayıda olması ve nötropenik çocuklara yaklaşım konusunda tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle, bizim çalışmamızda da retrospektif olarak son 5 yıl içinde hastanemize başvuran ve takip edilen 1-18 yaş arası nötropenili ocuk hastaların nötropeni nedenlerinin belirlenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi ve hastalığın prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nötrofiller ve Özellikleri

Nötrofiller, bağışıklık sisteminde yer alan ve insan vücudunu bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlardan korumak için fagositoz yapan temel hücrelerdir. Ortalama yaşam süresi 7-10 gün olan bu hücreler, kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden “granülopoez” adı verilen süreçle gelişir. Nötrofillerin olgunlaşma basamakları sırasıyla kök hücre, miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, band ve son olarak nötrofil evrelerini içerir.[1], [10]

2.2. Nötropeni Tanımı

Nötropeni; ANS'nin yaşa ve ırka göre olması gereken değerin -2 SDS altında olması olarak tanımlanır.

Normal nötrofil seviyeleri yaşa ve ırka göre farklılık gösterebilir. Beyaz ırktan bireylerde ANS (toplam nötrofiller ve bantlar) alt sınırı, 2 hafta ile 1 yaş arasındaki bebekler için $1000/\text{mm}^3$, 1-18 yaş arasındaki çocuklar için ise $1500/\text{mm}^3$ olarak kabul edilir. Siyah ırkta ise bu alt sınır genellikle $1200/\text{mm}^3$ olarak değerlendirilir. [1], [3]

Beyaz küre sayısının polimorf nüveli lökositler (PNL) ile çomak (band, stab) yüzdelerinin çarpımının 100'e bölünmesiyle ANS hesaplanabilir. [1], [2]

Mutlak nötrofil sayısı (ANS):

- $1000-1500/\text{mm}^3$ arasında hafif nötropeni
- $500-1000/\text{mm}^3$ arasında orta nötropeni
- $500/\text{mm}^3$ 'ün altında şiddetli nötropeni,
- $200/\text{mm}^3$ ve altındaysa agranülositoz olarak adlandırılır. [3], [11]

Nötropenide enfeksiyon riski artar ve genellikle ANS düzeyi ile enfeksiyon gelişme riski arasında ters orantı vardır; ancak bu risk sadece kandaki nötrofil sayısı ile doğrudan ilişkili değildir. ANS değeri $500/\text{mm}^3$ altında olan hastalar ağır nötropenik kabul edilse de bazı hastalar bu seviyelerde dahi enfeksiyon geçirmeyebilir. Bunun

nedeni, dolaşımda yeterli nötrofil olmasa bile, kemik iliğindeki nötrofil depoları sayesinde vücudun enfeksiyonlara karşı bir savunma oluşturmaktadır. [1]

Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar çoğunlukla vücudun kendi endojen florasındaki mikroorganizmalarla ilişkilidir. Ağızda tekrarlayan ülserler, ateş ve dış eti iltihabı görülen hastaların nötropeni açısından incelenmesi gerekir. [11] Hafif nötropeni durumunda stomatit, gingivit ve selülit gibi yüzeysel enfeksiyonlar yaygınken, ağır nötropenide perirektal apse, kolit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara daha sık rastlanır. Bu dönemde özellikle Staphylococcus aureus ve gram negatif bakteriler sık görülen etkenlerdir. [3], [4]

2.3. Nötropeni Sebepleri

Nötropeni; nötrofil üretiminin azalması, nötrofillerin kemik iliğinden kana geçememesi, marjinalleşmesi, sekestrasyonunun artması ya da yıkımının artması gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. [1]

1. Yapım azlığı veya intrinsik nedenler
2. Yıkım artışı veya ekstresek nedenler şeklinde iki ana gruba ayrılabilir.

Nötropeniye neden olan durumlar Tablo 2.1’de listelenmiştir.

Tablo 2.1. Nötropeni Sebepleri [3]

1. YAPIM AZLIĞI VEYA İNTRİNSİK NEDENLER
a. Benign Etnik Nötropeni
b. Ailesel Benign Nötropeni
c. Şiddetli Konjenital Nötropeni
d. Siklik Nötropeni
e. Retiküler Disgenezi
f. Pankreatik Yetmezlik Sendromu (Shwachman-Diamond-Sendromu ve Pearson sendromu)
g. Metabolik Hastalıkların Neden Olduğu Nötropeniler
➤ Glikojen Depo Hastalığı tip IB ➤ Barth Sendromu ➤ İdiopatik Hiperglisinemi ➤ İzovaleik Asidemi ➤ Metilmalonik Asidemi ➤ Propiyonik Asidemi ➤ DİDMOAD ile görülen tiamin cevaplı anemi
h. Kemik İliği Yetmezliği ile Giden Nötropeniler
➤ Fanconi Aplastik Anemisi ➤ Familial konjenital Aplastik Anemi ➤ Diskeratozis Konjenita
2. YIKIM ARTIŞI VEYA EKSTRENEK NEDENLER
a. Konjenital Nedenler
➤ İmmün Yetmezlikle Giden Nötropeniler ▪ X'e Bağlı Agamaglobülinemi ▪ Kıkırdak Saç Hipoplazisi ▪ Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ▪ Hiperimmünglobülin M Sendromu ▪ Selektif İmmünglobülin A Eksikliği ▪ Dubowitz Sendromu ▪ Miyelokateksis/WHIM sendromu
b. Edinsel Nedenler
➤ İlaç ile İlişkili Nötropeniler ▪ İdiyosenkrazik – antibiyotik (sülfonamid, penisilin), antitiroid, antipsikotikler ▪ Toksik Baskılanma – sitotoksik ilaçlar, sülfasalazin, fenotiyazin ▪ İlaç haptan – penisilin, propiltiourasil ➤ Enfeksiyonlar ▪ Viral Enfeksiyonlar (örn: HIV, EBV, Hepatit A ve B, RSV, kızamık, rubella, varisella, influenza) ▪ Bakteriyel Enfeksiyonlar (örn: tifo, paratifo, tüberküloz, brusella) ▪ Riketsiyal Enfeksiyonlar (örn: ehrlichia) ➤ Kemik İliği Aplazisi ➤ Kronik İdiopatik Nötropeni ➤ Sekonder Sebepler: Kimyasallar, radyasyon maruziyeti, immün reaksiyonlar, malnütrisyon, bakır eksikliği, B12 eksikliği, folat eksikliği ➤ Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik) ▪ Primer: Lösemiler ▪ Sekonder: Nöroblastom, Lenfoma, Rabdomiyosarkomlar ➤ Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik olmayan) ▪ Osteopetrozis, Sistinozis, Gaucher hastalığı, Nieman-Pick hastalığı ➤ İmmün Sebepler ▪ İlacın tetiklediği nötropeni (örn: antikonvülzanlar) ▪ Alloimmün (izoimmün) ▪ Maternofetal ▪ Primer otoimmün nötropeni ▪ Sekonder otoimmün nötropeni: sistemik lupus eritematozus, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, HIV, enfeksiyöz mononükleoz, otoimmün trombositopeni ya da otoimmün hemolitik anemi ile birliktelik gösteren nötropeni ➤ Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom ➤ Hipersplenizm

2.3.1. Yapım Azlığına veya İntrinsik Nedenlere Bağlı Nötropeniler

2.3.1.1. Benign Etnik Nötropeni

BEN (Benign Etnik Nötropeni), Afrika, Ürdün, Yemen ve Etiyopya Yahudileri ile Arap, Karayip ve Batı Hint kökenli bireylerde daha sık görülür. [3], [12] Splenomegali, lenfadenopati, sitopeni ya da diğer sekonder nötropeni nedenleri bulunmayıp, ANS değeri 1000-1500/ mm³ arasında olan hastalarda BEN'den şüphelenilmelidir. [12] BEN'li bireylerde enfeksiyon riskinin artmadığı bilinmektedir. [3] BEN'in kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamasa da, genetik çalışmalar, Afrika ve Yemen bölgesindeki Yahudi kökenli topluluklarda, BEN belirtileri gösteren bireylerde kromozom 1'deki DARC (Duffy Antigen Receptor for chemokines) geninde tek bir nükleotid polimorfizmi (SNP) ile belirgin bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. [12]

2.3.1.2. Ailesel Benign Nötropeni

Ailesel benign nötropeni, otozomal dominant kalıtım gösterir. Bu hastaların kemik iliği analizinde patolojik bulgu yoktur ve enfeksiyon olasılığı düşüktür. Sık enfeksiyon geçirmeyen ve hafif nötropeni saptanan hastaların birinci derece akrabalarının da ailesel benign nötropeni açısından taranması uygundur. [1], [3]

2.3.1.3. Şiddetli Konjenital Nötropeni ve Kostman sendromu

İsveçli bilim insanı Rolf Kostman tarafından 1956 senesinde infantil genetik agranülositoz olarak isimlendirilmiştir. [1], [13] SCN vakalarının çoğu sporadik ortaya çıkmasına karşılık otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtılan vakalar da bildirilmiştir. [13] Kemik iliğinde miyelopoezisin olgunlaşmasının promyelosit/miyelosit aşamasında durmasıyla karakterize genetik olarak heterojen yapıya sahip bir kemik iliği yetmezlik sendromudur. SCN nadir olarak görülmekle birlikte sıklığının milyonda 3-8,5 vaka olduğu düşünülmektedir. [14]

SCN'ye en sık neden olan genetik bozukluklar;

- ELANE/ELA2 geni: Nötrofil elastaz sentezinden sorumlu olan bu gendeki otozomal dominant mutasyonlar, konjenital nötrofenilerin yaklaşık %50–60'ında görülmektedir. [15]
- HAX1 geni: G-CSF sinyal yolağını aktive eden bu gendeki otozomal resesif mutasyonlar, hafif nöromotor gelişim geriliğinden epilepsiye kadar uzanan nörolojik ve bilişsel bozukluklarla ilişkilidir. [14], [15]

SCN'ye sebep olan diğer nadir genetik bozukluklar;

- G6PC3 (Glukoz 6 fosfataz katalitik subunit sendromu)
- GF11 mutasyonu,
- WASP mutasyonu (Wiskott-Aldrich sendromu)
- JAGN1 mutasyonu,
- GATA2 mutasyonu (MonoMac sendromu)
- CXCR4 mutasyonu (WHIM sendromu) şeklindedir. [15]

SCN vakalarında, ANS < 200/ mm³ olup, ağır derecede nötrofeni vardır. Tam kan sayımında kompensatuvar olarak eosinofili ve monositoz da nötrofeniye eşlik edebilir, böylelikle toplam lökosit sayısı normal aralıkta gözlenebilir. [2], [16]

SCN'li hastalarda tedavinin amacı, ANS değerini normal aralığa getirerek bakterilere karşı yeterli konak savunmasını sağlamaktır. [16] Düşük doz (3-10 mcg/kg) G-CSF kullanımı ile hastaların % 95'ten fazlasında tedaviye yanıt alınabilmektedir. [1]

Hastaların yaklaşık %50'sinde monozomi 7 gibi klonal bozukluklar görülebilir. Bu yüzden hastaların kemik iliğinde hastalara tedavi öncesinde bazal olarak ve sonrasında aralıklı olarak morfolojik ve sitogenetik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca MDS ve AML gibi malign hastalıklara yatkınlığı artıran G-CSF reseptör mutasyonlarının bu hastalarda %12 oranında görüldüğü bilinmektedir. [6], [17]

Kemik iliği transplantasyonu ise;

- G-CSF tedavisine yanıt alınamayan hastalarda,

- Enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu ve günlük G-CSF tedavi dozu 8 mcg/kg'dan fazla ihtiyacı artmış olan hastalarda,
- AML ve MDS gelişmiş hastalarda düşünülmelidir. [1][18]

Kemik iliği transplantasyonu malin hastalık geliştikten sonra yapıldığında başarı şansı oldukça düşüktür, bu yüzden hastanın nötropenisinin olduğu dönemde transplantasyonun yapılması uygundur. [1]

2.3.1.4. Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni, 21 günde bir (14-42 gün) görülen ağır nötropeni ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Meydana gelen nötropeni 3-6 gün boyunca sürebilir. Atak dışı zamanlarda nötrofil sayısı normaldir ve hastalık belirtileri yoktur. [1], [2] Atak dönemlerinde nötropeniyle ters orantılı olarak monositoz görülebilir. [2] [19]

Kostman sendromuna benzer şekilde otozomal dominant kalıtılan ELANE/ELA2 genindeki mutasyonlar kemik iliğindeki nötrofil granülositlerindeki apoptozu hızlandırarak nötropeniye sebep olurlar. [1],[15], [20]

Ağır nötropeniye bağlı olarak hastalarda ateş, ağrılı oral ülserler, perirektal abse, selülit, lenfadenopati ve yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Pnömoni, peritonit, gangren, bakteriyemi ve septik şok gibi ciddi durumlar görülebilir. Zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilmezse mortalite oranı %10'a kadar çıkabilir. [2], [21]

Tanı için kemik iliği biyopsisi endikasyonu yoktur. [18] Genetik incelemelere ek olarak, en az 6 hafta boyunca, haftada 2-3 kez bakılan tam kan sayımında nötropenin siklik paterni gösterilerek tanı konulabilir. [2], [18]

Tedavisinde ataklar sırasında görülebilen enfeksiyonlar için geniş spektrumlu antibiyotikler ve G-CSF kullanılabilir. [21] Düşük doz G-CSF tedavisine yanıt oldukça iyidir. G-SCSF nötropenin süresini kısaltır ve ataklar arasındaki süreyi uzatır.

SCN'de sıklığı zamanla artarak görülmesi beklenen AML/MDS gibi malign durumların görülme riski siklik nötropenide beklenmez. [2], [13]

2.3.1.5. Retiküler Disgenezi

Retiküler Disgenezi, lenfoid ve miyeloid hücre farklılaşmasının bozulmasıyla karakterize nötropeni, lökopeni, ve sensörinöral sağırılığın birlikte görüldüğü şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) sendromudur. [22] Kemik iliği hipoplazisi vardır ancak megakaryositler ve eritroid hücreler normal sayıdadır. [1], [2], [23]

Retiküler Disgenezi olan bireylerde mitokondriyal enerji metabolizmasında görevli bir enzim olan adenilat kinaz 2'yi (AK2) kodlayan gende mutasyon saptanmıştır. [22] [24]

Agranülositoz ve lenfopeni ile birlikte timus ve sekonder lenfoid organların hipoplazisi, IgA ve IgM düzeylerinde belirgin azalma ve anormal T hücrelerinin varlığı nedeniyle bu hastalar yenidoğan veya erken süt çocukluğu döneminde ölümcül sepsisemi ile kaybedilebilirler. [1], [23], [24] Kemik iliği transplantasyonu tek küratif tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. [1], [2]

2.3.1.6. Pankreatik Yetmezlik Sendromu (Shwachman-Diamond-Sendromu)

Otozomal resesif kalıtılan 7q11 kromozomunda bulunan SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir hastalıktır. [25], [26]

Etkilenen tüm çocuklarda ekzokrin pankreatik yetmezliği (steatore, malabsorbsiyon), nötropeni ve metafiz kondrodisplazisi gibi patolojilerin mevcut olduğu görülmüştür. [27]

Ayrıca bu hastalıkta gelişme geriliği, boy kısalığı, immun bozukluk, karaciğer hastalığı, osteopeni, göğüs duvarı deformiteleri, klinodaktili, sindaktili, kifoz gibi diğer iskelet anomalileri, nörobilişsel ve algısal bozukluklar, hematolojik açıdan da nötropenin yanı sıra bozulmuş nötrofil kemotaksisi, artmış HbF düzeyi, anemi ve trombositopeni gibi durumlar klinik olarak görülebilmektedir. Pansitopeni veya şiddetli aplastik anemi gelişen hastalar da bildirilmiştir. [1], [2], [25]

MDS/AML gibi malign hastalıkların görülme riski %16 civarında olduğundan bu hastaların izleminde yılda ortalama 3-4 kez hemogram bakılarak takibi uygundur. Sitopeni sıklığı artan hastalarda ise kemik iliği incelemesi endikedir. [18]

Tedavisinde, ekzokrin pankreas yetmezliği için pankreatik enzim replasmanı, kemik iliği yetmezliği durumunda siklosporin A, ağır nötropeni ve ciddi enfeksiyon durumlarında G-CSF kullanılabilir. [1] Yeterli görüş birliği sağlanamamış olsa da kemik iliği transplantasyonu diğer alternatif tedavidir. [2]

2.3.1.7. Metabolik Hastalıkların Neden Olduğu Nötropeniler

Metabolik hastalılarda, kemik iliğinde azalmış miyelopoez ve hipoplazi sonucunda nötropeniye sebep olabilmektedir. Nötropeni ile seyreden metabolik hastalıklar Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Nötropeni ile seyreden metabolik hastalıklar [3]

-
- Glikojen Depo Hastalığı (GDH) tip IB
 - Barth Sendromu,
 - İdiopatik Hiperglisinemi,
 - İzovalerik Asidemi,
 - Metilmalonik Asidemi,
 - Propiyonik Asidemi,
 - DİDMOAD ile görülen tiamin cevaplı anemi
-

2.3.1.7.1. Glikojen Depo Hastalığı (GDH) Tip IB (Von Gierke Hastalığı)

Glikojen depo hastalığı SLC37A4 geni tarafından kodlanan glikoneogenez ve glikojenolizde görevli glukoz-6-fosfataz enzim kompleksinin yokluğu veya eksikliği nedeniyle oluşan otozomal resesif bir hastalıktır.[4] [28]

Glikojen depo hastalığı klinik bulgularında; hepatomegali, büyüme geriliği ve osteopeni görülür. GDH tip IB de ise diğerlerinden farklı olarak hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi, hiperürisemi gibi metabolik bozukluklar ile nötropeni ve nötrofil disfonksiyonuna bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya aftöz stomatit görülebilmektedir. [1] [2] [28]

Tedavisi ağır nötropeni dönemlerinde G-CSF verilmesidir. Uzun süreli G-CSF kullanımında MDS/AML gibi malignitelerin riskinde artış bildirilmemiştir, ancak bu

hastalıkta splenektomiye gerek duyulacak derecede hipersplenizm gelişebileceği akılda tutulmalıdır. [1], [4]

2.3.1.8. Kemik İliği Yetmezliği ile Seyreden Nötropeniler

Kemik iliği yetmezliği ile seyreden sendromların başlangıcında izole nötropeni ve sonrasında diğer serilerde etkilenme görülebilir. [1] Nötropeni ve kemik iliği yetmezliği ile seyreden sendromlar Tablo 2.3’de listelenmiştir.

Tablo 2.3. Nötropeni ve kemik iliği yetmezliği ile seyreden sendromlar [3]

-
- Fanconi Aplastik Anemisi
 - Familial Konjenital Aplastik Anemi
 - Diskeratozis Konjenita
-

2.3.1.8.1. Fanconi Aplastik Anemisi

Sıklıkla otozomal resesif daha nadir olarak da X’e bağlı resesif kalıtım gösteren ve kemik iliği hipoplazisi ile seyreden bir sendromdur. Klinik olarak cilt, göz, iskelet, gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemi etkileyebilen anomaliler ile boy kısalığı görülür. Pansitopeni genelde hayatın ilk dekadının ikinci yarısında görülmeye başlar. AML/MDS ve diğer solid tümörlerin görülme sıklığı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Kromozom kırıklarının diepoksibutan ve mitomisin C ile gösterilmesiyle tanı konulabilir. Kemik iliği transplantasyonu tek küratif tedavi yöntemidir. [3], [29]

2.3.1.8.2. Diskeratozis Konjenita

Kemik iliğinde hipoplazinin eşlik ettiği, çoğunlukla X’e bağlı, %10 oranında ise otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. [1], [2], [30] Klinik olarak ciltte anormal pigmentasyon, oral lökoplaki ve tırnak distrofisi triadıyla bilinen ancak boy kısalığı, büyüme- gelişme geriliği, saç dökülmesi, epifora, akciğer hastalıkları ve dental sorunların da eşlik edebildiği kemik iliği yetmezliği ile seyreden bir sendromdur. Hastaların % 90’ında 3 yaş civarında sitopeni, % 50’sinde ise 10 yaş civarında aplastik anemi gelişebilmektedir. DKC 1 (Dyskerin Pseudouridine Synthase 1) gen mutasyonu ise vakaların % 60’ında görülmektedir. Vakaların %9’unda Hodgkin lenfoma görülme riski vardır. Mortalite genellikle kemik iliği yetmezliği nedeniyledir. [1], [2], [3]

2.3.2. Yıkım Artışına veya Ekstresek Nedene Bağlı Nötropeniler

Yıkım artışı veya ekstresek nedene bağlı gelişen nötropeniler konjenital ve edinsel nedenler olarak iki gruba ayrılmaktadır.

2.3.2.1 Konjenital Nedenler

İmmün yetmezliklerle birlikte görülen nötropeniler konjenital nedenler arasındadır.

2.3.2.1.1. İmmün Yetmezliklerle Birlikte Görülen Nötropeniler

Nötropenin eşlik ettiği immün yetmezlikler Tablo 2.4’de listelenmiştir.

Tablo 2.4. Nötropenin eşlik ettiği İmmün Yetmezlikler [3]

-
- X’e Bağlı Agamaglobülinemi
 - Kıkırdak Saç Hipoplazisi
 - Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
 - Hiperimmünglobülin M Sendromu
 - Selektif İmmünglobülin A Eksikliği
 - Dubowitz Sendromu
 - Miyelokateksis/WHIM sendromu
-

2.3.2.1.1.1. X’e bağlı Agamaglobülinemi

X’e bağlı agamaglobulinemi, pediatri kliniğinde yaygın görülen primer humoral immün yetersizliklerden birisi olup, BTK (Brutons tirozin kinaz) geni mutasyonu sonucu oluşur ve X’e bağlı resesif kalıtılır. [3], [31] Periferik kandaki B lenfositlerinin yokluğu ve ağır hipogammaglobulinemi nedeniyle özellikle kapsüllü bakteriler olmak üzere pneumocystis jirovecii ve mantar nedenli enfeksiyonların riski artmıştır. [3], [31] Vakaların %25’inde nötropeni gelişme durumu vardır. [1] T lenfositlerin fonksiyonu ve sayısında bir anormallik yoktur. [31] Tedavide immünoglobulin replasmanı yapılmalıdır, bunun yanında enfeksiyon dönemlerinde agresif antibiyoterapi ve uzun dönem antibiyotik profilaksisi gerekebilir. Hematopoietik kök hücre nakli ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. [31]

2.3.2.1.1.2. Kıkırdak Saç Hipoplazisi

RMRP geninde mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif kalıtılan, nötropeninin sıklıkla eşlik ettiği bir immün yetmezlik sendromudur. Kliniğinde; anemi ve malignite insidansında artış, zayıf ve seyrek saçlar, kısa ekstremiteli cücelik görülür. Kemik iliği transplantasyonu küratif tedavi yöntemidir. [2], [32]

2.3.2.1.1.3. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara, gastrointestinal ve otoimmün hastalıklara yatkınlığın arttığı; özellikle aşılarla karşı yeterli antikor yanıtının olmadığı; genellikle adölesanlarda görülen, nadir bir immün yetmezlik sendromudur. Serum IgA ve IgM düzeyleri değişken olup; IgG düzeyi yaşa göre düşüktür. Nötropeninin sebebinin otoimmünite olduğu düşünülmektedir. Tedavisinde immünglobülinler, enfeksiyonlara karşı antibiyotikler ve nötropenik olduğu dönemde G-CSF kullanılmaktadır. [3]

2.3.2.1.1.4. Hiperimmünglobülin M Sendromu

Genetik geçişli veya edinsel (fenitoin kullanımı, konjenital rubella, T hücreli maligniteler vb) olabilen bir immün yetmezlik sendromudur. Fırsatçı patojenlerin neden olduğu tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, lenfoid hiperplazisi, coombs pozitif hemolitik anemi ve nötropeni kliniğe eşlik edebilir. Serum IgA ve IgG düzeyleri düşük, IgM düzeyi ise normal veya yüksek olarak saptanır. [2], [33] Hiperimmünglobulin M sendromunda nötropenin sebebi endojen G-CSF yapımının azalmasıdır. [1] [2] Tedavisinde immünglobülinler ve nötropenik dönemde G-CSF kullanılmaktadır. Diğer bir tedavi seçeneği ise kemik iliği transplantasyonudur. [2]

2.3.2.1.1.5. Selektif İmmünglobülin A Eksikliği

Kliniğinde, ağırlıklı olarak respiratuvar ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile birlikte otoimmünite nedenli nötropeninin görüldüğü; pediatriye en sık görülen immün yetmezlik sendromudur. G-CSF tedavisinin etkinliği hakkında yeterli veri yoktur. [3]

2.3.2.1.1.6. Dubowitz Sendromu

Tekrarlayan nötropeni atakları, hipogamaglobinemi, büyüme-gelişme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon, dismorfik yüz görünümü, egzama ile seyreden otozomal resesif kalıtılan bir immün yetmezlik sendromudur. [3]

2.3.2.1.1.7. Miyelokateksis / WHIM sendromu

Nadir görülen bir kombine primer immün yetmezlik olup, HPV enfeksiyonuna bağlı siğiller, hipogamaglobulinemi, çeşitli enfeksiyonlar ve miyelokateksi tanı tetradının kısaltılmasıyla WHIM sendromu olarak bilinmektedir. Miyelokateksi terimi ise, olgun ve dejenere olan nötrofillerin kemik iliğinde birikmesi ve sonrasında apoptoza uğraması şeklinde tanımlanır. Orta veya şiddetli konjenital nötropeni ise miyelokateksi sebebiyle oluşmaktadır. Kemokin reseptörü CXCR4 genindeki mutasyon sonucunda otozomal dominant olarak kalıtılır. [34], [35] Profilaktik antibiyoterapi, G-CSF, IVIG tedavileri nedeniyle mortalite oranı yüksek değildir. Ancak WHIM sendromunda HPV enfeksiyonuna bağlı malignite ilişkili ölümler görülebilmesi nedeniyle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir.

2.3.2.2. Edinsel Nedenler

2.3.2.2.1. İlaç İlişkili Nötropeniler

İlaç kullanımına bağlı olarak çeşitli mekanizmalarla nötropeni oluşabilmektedir.

Bu mekanizmalar ve buna neden olan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilir: [2]

- Kemik iliğinde miyeloid serinin üretiminin idiosenkratik reaksiyon sonucu baskılanması (antibiyotikler (metisilin, novobiosin, sulfonamidler), antitiroidler (Propiltiourasil, metimazol), antihipertansifler (alfamet, klorotiazid), antidiabetikler (klorpopamid, tolbutamid) ve bazı antihistaminikler gibi)
- Sürekli verilen ve doza bağımlı olarak miyeloid seride baskılanma yapan sitotoksik ilaçlar (metotreksat, 6-merkaptopurin, nirojen mustard gibi)

- Kişinin ilacı metabolize etme durumuna göre değişkenlik gösteren toksik ilaçlar (tiourasil veya fenotiazin gibi)
- İlaç-hapten hastalığına bağlı antikor üretimiyle destrüksiyona neden olan ilaçlar (fenobarbital, klorpropamid, fenilbutazon, sulfapiridin gibi)

Nötropeni, ilacı kullanmaya başladıktan sonra 2-3 ay içinde gelişir. İlacın bırakılmasıyla ortalama 10 gün içinde nötrofil sayısının normale dönmesi beklenir, ancak bazen bu süre uzayabilir. [1] İdiosenkratik reaksiyon sonucunda ağır nötropeni veya agranülositoz oluşabilir. Klozapin, trimetoprim-sülfametoksazol, antitiroid ilaçlar ve sülfonamidler, agranülositoza en çok neden olan ilaçlardır. [19], [36]

Şiddetli nötropeni olması halinde, enfeksiyöz komplikasyon riski oldukça fazla olup, mortalite oranı %2,5-%10 arasında değişir. Tanı anında agranülositoz, renal yetmezlik, bakteriyemi, şok durumu olan hastalarda ölüm oranı daha fazladır.[37],[38]

Vakaların yönetiminde öncelikle sorumlu olduğu saptanan ilacın hemen kesilmesi gereklidir ve ardından intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile hematopoietik büyüme faktörleri (özellikle G-CSF) verilerek hastalığın prognozunu iyileştirmek mümkündür. [38], [36]

2.3.2.2.2. Enfeksiyon ile İlişkili Nötropeniler

Enfeksiyonlar çocukluk döneminde sık olarak görüldüğü için, postenfeksiyöz nötropeniler de buna bağlı olarak yaygın görülebilmektedir. Viral enfeksiyonlar, çocuklarda akut ve geçici nötropenilerinin en sık nedeni olarak bilinmektedir. [1] Hemen hemen tüm virüsler geçici nötropeniye neden olurken, ebstein-barr virüsü (EBV) ve parvovirüs B19 enfeksiyonu gibi bazı virüsler mielosupresyona ikincil olarak kalıcı nötropeniye yol açabilir. [39] Nötropeni atakları viral hastalığın ilk 24-48 saati içinde (viremi dönemi) başlayıp, 3-6 güne kadar sürebilir. [2] Nötrofil üretiminde azalma ve yıkımda artış nedeniyle nötropeniye sebep olan viral etkenler arasında sitomegalovirüs (CMV), Ebstein-Barr virüs (EBV), Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV), rubella, parvovirüs B19, adenovirüs, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, influenza, hepatit A ve B ve koksaki virüs bulunmaktadır. [1], [2], [40] Ayrıca anti-nötrofil antikorlar ve hipersplenizmin de rol oynadığı immün mekanizmalar nedeniyle Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonunda da nötropeni oluşmaktadır. [1]

Nötropeni ayrıca bakteriyel ve protozoal etkenlere bağılı olarak da görülebilir. [41] Nötropeni etiyolojisinde yer alan bakteriyel ajanlar arasında ise S.aureus, tifo, paratifo, bruselloz, tüberküloz, ve tularemi bulunur. [1], [2]

Sıtma etkeni plasmodium cinsi parazitler de nötropeniye neden olabilir. [1], [42] Septisemi sırasında nötrofillerin yıkımı ve kemik iliğı depolarının tükenmesi sonucu nötropeni oluşmaktadır. [1], [2]

Post-infeksiyöz nötropeni tanısı için, altı hafta boyunca haftada bir tam kan sayımı yapılmalı, bu süre içinde nötropeni etiyolojisinde yer alabilecek diğerk hastalıklar da araştırılmalıdır. Altı haftanın sonunda nötrofil sayısı normale döner ve altta yatan başka bir hastalık bulunamazsa post-infeksiyöz nötropeni tanısı kesinleşir. Eğer nötropeni düzelmemişse, kemik iliğı aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. [2]

Hafif nötropeni saptanan hastalar ayaktan antibiyotik tedavisiyle takip edilebilir. Ancak ağır nötropeni ve sepsis durumlarında hastaneye yatış verilerek mikrobiyolojik kültürler alındıktan sonra hastaya intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. [42] G-CSF tedavisinin de nötropenik hastalarda faydalı olabileceğı akılda tutulmalıdır. [1], [18]

2.3.2.2.3. Kemik İliğı Aplazisi

Edinilmiş aplastik anemi, immün aracılı mekanizmalarla erken hematopoietik kök ve progenitör hücrelerin yok edilmesi sonucu gelişen her yaşta ortaya çıkabilen, nadir ve hayatı tehdit eden bir kemik iliğı yetmezliğı hastalığıdır. Hiposellüler kemik iliğı ve pansitopeni nedeniyle, hastalığın kliniğinde yorgunluk, kolay morarma, kanama ve enfeksiyonlara yatkınlık vardır. [29] Tedavisinde, allojenik kemik iliğı transplantasyonu önerilmekle birlikte, rutin G-CSF kullanımı ateşli nötropeni atakları dışında tartışmalıdır. [29]

2.3.2.2.4. Kronik İdiopatik Nötropeni

Kronik idiyopatik nötropeni (CIN), altta yatan herhangi bir genetik, otoimmün, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığa, maligniteye veya nutrisyonel eksikliğe atfedilemeyen, en az 3 ay süren nötropeniye denir. [9]

Kemik iliği bulguları, hipoplastik miyeloid seriden hiperplastik miyeloid seriye kadar değişkenlik gösterebilir. Klinik olarak iyi seyirlidir ve premalign bir hastalık olarak kabul edilmez. Bu vakalar herhangi bir enfeksiyon öyküsü veya semptomu yokken rutin laboratuvar testlerinde rastlantısal olarak fark edilebilir. [19]

CIN ve otoimmün nötropeni (AIN) birbirleriyle karıştırılabilirler. CIN ve AIN ayrımı için antinötrofil antikor (ANöA) tetkikleri bakılabilir. Nötropenin şiddetine bağlı olarak klinik sonuçlar değişebilir. CIN vaka izleminde hafif ve orta nötropenide çoğu hasta tedavisiz izlenebilir, şiddetli nötropeni durumunda ise düşük doz G-CSF tedavisi faydalıdır. [9]

2.3.2.2.5. Sekonder Sebepler

Yetersiz beslenme ve/veya malnütrisyondan kaynaklanan vitamin-mineral (bakır, B12 vitamini ve folik asit) eksikliği, immün reaksiyonlar, radyasyon veya kimyasallara maruziyet sebebiyle de nötropeni meydana gelebilmektedir. [37]

Şiddetli malnütrisyondan kaynaklanan anoreksia nervosa gibi yeme bozukluğu, bağırsaktaki emilimin yeterince olmaması ve infantlarda annenin yetersiz beslenmesi gibi durumlarda görülebilen B12 vitamini, folik asit ve bakır eksikliği nedeniyle nötropeni gelişebilmektedir. Kemik iliğinde etkisiz miyelopoezis sonucu da izole nötropeni veya nötropeniye eşlik eden megaloblastik anemi ve trombositopeni de gelişebilmektedir. [3], [39], [41] İnce bağırsakta folat emilimini bozan veya trimetoprim sülfametaksazol gibi folik asit metabolizmasını inhibe eden ilaç alımlarında da nötropeni gelişebilmektedir. [3] Genellikle yeterli kalori alımı ile eksik vitamin ve minerallerin yerine konulmasıyla nötropeni düzeltilmektedir. [3]

2.3.2.2.6. Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik)

Lösemi, lenfoma ve solid tümörler gibi neoplastik durumların neden olduğu kemik iliği infiltrasyonu sonucunda nötrofil ve/veya diğer kan serilerinde azalma görülebilir. [3]

2.3.2.2.7. Kemik İliği İnfiltrasyonu (Neoplastik Olmayan)

Osteopetrozis, sistinozis, nieman-pick ve gaucher gibi neoplastik olmayan hastalıkların neden olduğu kemik iliği infiltrasyonu sonucu, nötrofil ve/veya diğer kan serilerinde azalma saptanabilir. [43]

2.3.2.2.8. İmmün sebepler

Nötrofil spesifik antijenlere karşı yönlendirilmiş antikorlar tarafından oluşan immün nötropeni; alloimmün, primer ve sekonder otoimmün nötropeniler olarak sınıflandırılabilir. [44] İmmün nötropeniler, Otoimmün hemolitik anemi ve İTP ile benzerlik gösterir. [2] Anti nötrofil antikorların sebep olduğu nötropeni nedeniyle enfeksiyon riskinde artış görülebilmektedir.

2.3.2.2.8.1. Primer Otoimmün Nötropeniler

Çoğunlukla bebeklik döneminde görülen primer otoimmün nötropeni; granülosit spesifik otoantikorlardan kaynaklanır. [45] İnsidansı yaklaşık 1/100.000' dir. Görülme yaşı en sık 3-30 aylar arasında olup medyan yaşı 8 aydır. [39], [46] Otoantikorların ilk ölçümünde % 75 oranında anti nötrofil antikorlar gösterilebilir, ancak otoantikorların negatif bulunması her zaman hastalığı dışlatmaz. Ortalama 7 ay ile 2 yaş arasında % 95 oranında remisyon görülmektedir. [2], [45] Bu hastalık grubunda, kemik iliğinde patoloji görülmez ve hastalık benign seyirlidir. Nötropeni hafif, orta veya şiddetli düzeyde görülebilmese rağmen hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar görülmez. Hafif şiddette üst solunum yolu enfeksiyonu ve cilt enfeksiyonları görülebilir. Hafif şiddetli vakalarda trimetoprim-sulfometeksazol gibi profilaktik antibiyotik tedavisi yeterliyken, ağır vakalarda antibiyotik, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve G-CSF tedavisi birlikte verilmesi gerekebilir. [1], [2]

2.3.2.2.8.2. Sekonder Otoimmün Nötropeniler

En sık immün sistemin diğer edinsel hastalıklarına eşlik eden sekonder otoimmün nötropeniler genellikle adolesan dönemde ve erişkinlerde görülür. Nötropeni intermittant ve hafif şiddette görülür. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve Evans sendromu sekonder otoimmün nötropeni, splenomegali,

lenfadenopati ile seyreder. Evans sendromunda Fas mutasyonu sonucunda artmış apopitoza bağılı olarak otoimmün nütropeni, hemolitik anemi ve trombositopeni birlikte görülür. [1] Altta yatan diğerk otoimmün veya romatolojik hastalıklar şunlardır: [2] [7]

- Romatoid artrit (RA),
- Felty sendromu,
- Otoimmün hemolitik anemi,
- Otoimmün trombositopeni,
- Hashimoto tiroidit,
- İnsülin bağımlı diabetes insibitus,
- Yaygın değışken immün yetmezlik,
- Büyük granüler lenfosit (LGL) lösemi,
- Sistemik lupus eritamosus (SLE)

Tedavisinde siklosporin A, metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar ve G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) verilebilir. Hem GM-CSF, hem de G-CSF tedavisinin Felty sendromu ve SLE'de enfeksiyon riskini azaltma ve nütropeniyi düzeltmede etkinliğı kanıtlanmıştır. [1], [7]

2.3.2.2.8.3. Yenidoğanın Alloimmün Nütropenisi

Yenidoğanın alloimmün nütropenisi, Rh hemolitik hastalığında olduğı gibi, maternal olarak üretilen antinütrofil antikorların plasenta yoluyla bebeğın nütrofillerindeki HNA1, HNA2, HNA3, HNB1 ve HNC1 gibi paternal antijenlere aktarılmasıyla meydana gelir. [1], [2], [39], [47] Nütrofillerin yıkılması sonucu orta-ağır düzeyde nütropeni görülür. Klinik olarak asemptomatik olabileceğı gibi, göbek bağıının geç düşmesi, göbek bağı enfeksiyonu (omfalit), piyoderma gibi cilt enfeksiyonları ve nadir olarak da menenjit, pnömoni, sepsis gibi ağır enfeksiyonlar izlenebilir. [1], [2], [39] Nütropeni genellikle kısa sürelidir ve ortalama iki-üç ay içinde kendiliğinden geriler. [2], [47] Kemik iliğı incelemesinde hipersellülarite saptanır. [2] Tedavide ciddi enfeksiyon durumunda antibiyotikler, IVIG ve nütropenik durumlarda

G-CSF kullanılır. [1], [2] [47] Benzer mekanizmalarla, hipertansif anne bebeklerinin yaklaşık yarısında, kemik iliği baskılanması sonucu, doğumdan sonra başlayıp bir ay kadar sürebilen nötropeni ve çoğunlukla buna eşlik eden trombositopeni görülmektedir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride (PNH) ise kompleman sisteminin aktifleşmesiyle nötrofil yıkımı nedeni ile nötropeni gelişebilir. [1]

2.3.2.2.9. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)

ALPS lenfosit apoptozundaki kusurdan kaynaklanan bir immün düzensizlik hastalığıdır. Bu sendromda, nötropeni, lenfadenopati ve splenomegali birlikte görülebilir. Lenfoma ve hematopoietik seriyi etkileyen otoimmün hastalık riskinde artış görülebilir. Vakaların üçte ikisinde FAS geninde genetik bir defekt tanımlanmıştır. Genetik kusurun tedavisi şimdilik mümkün olmadığından ALPS yönetimi, primer hastalık belirtileri ile komplikasyonların tedavisine dayanır. [48]

2.3.2.2.10. Hipersplenizm

Kronik hemolitik hastalık, gaucher hastalığı gibi bazı metabolik hastalıklar ve portal hipertansiyon, dalakta sekestrasyon gibi durumlar sonucunda splenomegali ve hafif nötropeni görülebilir, ayrıca hastalık tablosuna anemi ve trombositopeni de eşlik edebilir. Hipersplenizmde, kemik iliğinde miyeloid hiperplazi dışında patolojik bulgu yoktur. Hipersplenizmde sitopeni olmadıkça tedavi gerekmez. [47]

2.4. Nötropeni Yönetimi

Tam kan sayımında nötropeni saptandığında öncelikle tam kan sayımı tekrarlanmalı, periferik yayma ile nötropeni varlığı doğrulanmalıdır. Daha sonra ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile hasta değerlendirilerek ayırıcı tanıya gidilmelidir. Periferik yayma ile özgül tanılara yönelik bulgular; örneğin, lösemide blast varlığı, hemolitik anemi ya da kan kaybında çekirdekli eritrositler, vitamin B12 veya folik asit eksikliğinde hipersegmente nötrofiller ve miyelokathekziste piknotik nükleuslu nötrofiller tanıya yol gösterici olabilir. Ayrıca nötropenin doğruyu, yaşa göre standart nötrofil sayılarının verildiği tablolara bakılarak değerlendirilmelidir. [1]

Hastanın anamnezinde kullandığı ilaçlar, nötropenin süresi, enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti, tekrarlayan enfeksiyonların varlığı ve açıklanamayan 1 yaş altı kardeş ölümü, ebeveynler arasında akrabalık mutlaka sorgulanmalıdır. [1], [4]

Fizik muayenede fenotipik anomaliler, büyüme gelişme geriliği, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve enfeksiyon bulgularına dikkat edilmelidir. Özellikle gingiva, dişler, mukozalar, cilt, timpanik membran, perianal bölge, karaciğer, dalak, lenf bezleri ve tırnak yatağı dikkatli incelenmelidir. Bu bölgelerin her gün düzenli kontrol edilmesi gerektiği aileye de anlatılmalıdır. Cilt muayenesinde peteşi ve purpura görülmesi durumunda trombositopeniden şüphelenilmeli ve altta yatabilecek sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. Ayrıca otoimmün ve romatolojik bulguların varlığı da araştırılmalıdır. [1]

Bilinen bir hastalığı ve büyüme-gelişmede geriliği olmayıp enfeksiyon döneminde olduğu bilinen nötropenili hastalarda altı hafta boyunca haftada bir tam kan sayımı yapılmalı ve bu süreçte nötropeniye neden olabilecek diğer hastalıklar da araştırılmalıdır. Altı haftanın sonunda etiyolojide başka bir hastalık bulunamaz ve nötrofil sayısı normale dönerse post-infeksiyöz nötropeni tanısı kesinleştirilir. Eğer nötropeni düzelmemişse, kemik iliği aspirasyonu yapılması önerilmektedir. [2], [49]

İlaç ilişkili nötropenilerde, nötropeniye sebep olabilecek ilaç kesilerek nötropenin düzelip düzelmediği izlenmelidir. Bazı ilaçlarda nötropeni süresi uzayabilmekle birlikte, ilaç kesildikten sonra ortalama 1 hafta içinde genellikle nötropenin düzelmesi beklenir. [4]

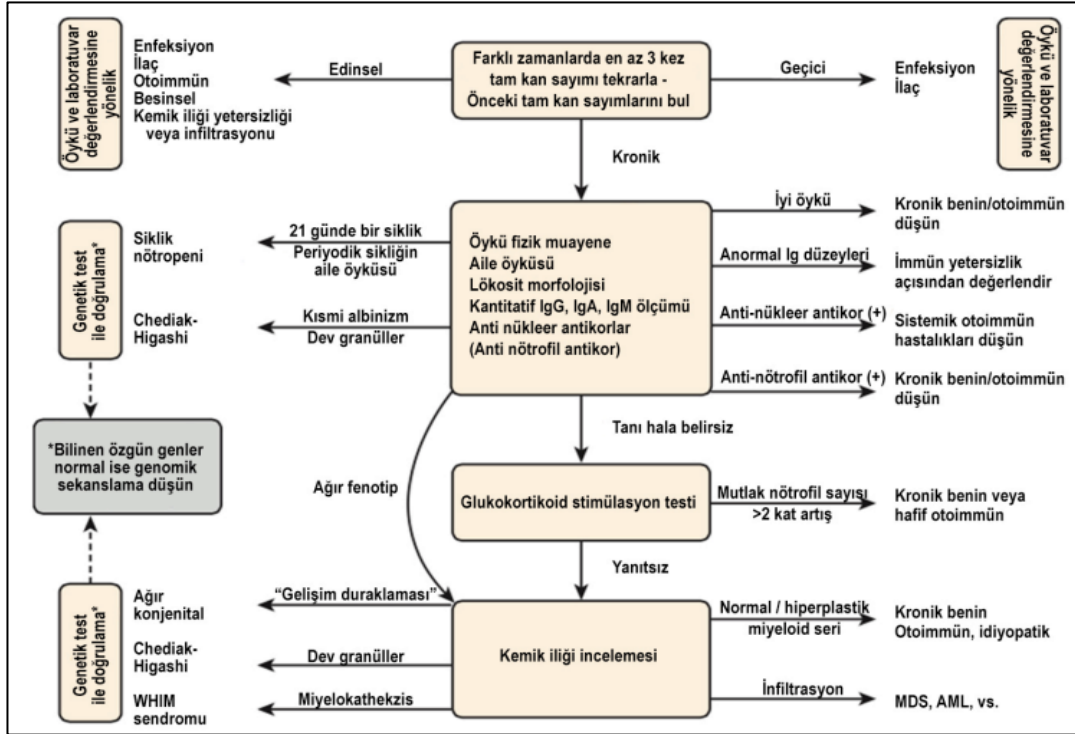
Sıklık nötropeni tanısı için altı hafta boyunca haftada 2-3 kez tam kan sayımı yapılarak, nötropenin sıklık paterni gösterilebilir. Genetik açıdan ELANE gen mutasyonlarına bakılarak tanı desteklenebilir. Sıklık nötropenide kemik iliği biyopsisi endikasyonu yoktur. [2], [18]

Yenidoğan döneminden itibaren tekrarlayan ve hayatı tehdit eden ciddi bakteriyel enfeksiyonlara ek olarak tam kan sayımında ANS değeri $200/mm^3$ 'ün altında görülmesi durumunda SCN akla gelmelidir. [2], [16] Ayrıca ELANE ve HAX1 mutasyonlarının genetik olarak gösterilmesi SCN tanısını desteklemektedir. Kemik iliği aspirasyonunda miyeloid hücre serisinde duraklama saptanan hastalarda, G-CSF tedavisi öncesi, monosomi 7 açısından sitogenetik inceleme yapılması önemlidir. SCN

hastalarında, ayrıca MDS ve AML gibi malign hastalıklara yatkınlığı artıran G-CSF reseptör mutasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.[4], [6], [17]

Nötropenin eşlik ettiği büyüme gelişme geriliği, metafiz kondroplazisi, diyare ve malabsorbsiyon bulguları görülen hastalarda Shwachman-Diamond sendromu düşünülmelidir. [1], [27] Ailede kardeş ölümü, ebeveynler arasında akrabalık olan, hastane yatışı gerektiren veya tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan hastalar immün yetmezlik açısından araştırılmalıdır. [1] Nörolojik bulguların (öğrenme güçlüğü, epilepsi, büyüme-gelişme geriliği gibi) eşlik ettiği nötropenik hastalarda HAX1 gen mutasyonu araştırılmalıdır. [1], [15], [50]

Metabolik hastalık veya konjenital vasküler hastalık bulguları saptandığında metabolik tetkikler ve gerekli antikorlar gönderilmelidir. Otoimmün nötropeni açısından ANöA düzeyi, romatizmal hastalıklar için de ANA düzeyi bakılabilir. [4] Büyüme gelişme geriliği ve beslenmede yetersizlik görülen hastalarda vitamin B12, folik asit, bakır, ferritin düzeyleri görülebilir. [4], [37], [39], [41] Ayrıca damar duvarındaki nötrofil rezervi için epinefrin uyarı testi, kemik iliğindeki nötrofil rezervi için ise kortizon uyarı testi yapılabilir. [1], [4] Nötropenili hastaya yaklaşım Şekil 2.1.'de özetlenmiştir. [4]



Şekil 2.1. Nötropenili hastaya yaklaşım

Nötropenili hastalarda ileri tetkikler hemen istenmemelidir. Hastanın öyküsüne, muayenesine, kliniğine göre tetkik istemine karar verilmelidir. Ayırıcı tanı, tedavi kararı ve hastanın sağkalımı açısından tekrarlayan ve şiddetli enfeksiyon varlığında ise hızlı davranmak önemlidir. Çocukluk çağında görülen nötropenilerin çoğunlukla enfeksiyona sekonder olduğu, ileri tetkiklerin oldukça maliyetli ve her merkezde bulunmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Nötropenik hastalarda anamnezde ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalı, mümkünse ilaçlar kesilerek hastalar en az 2 ay boyunca izlenmelidir. Nötropenik hastalarda AML/MDS gelişimi açısından dikkatli olunmalı, hastalar izlemiden hemen çıkartılmamalıdır. Yalnız bu durumun ailelerde gereksiz endişeye sebep olmaması için açıklama makul düzeyde yapılmalıdır.[1]

Tam kan sayımında nötropeni görülen hastalarda yapılması gereken laboratuvar incelemeleri aşağıdaki gibi özetlenebilir: [1]

1. Tam kan sayımı, ANS düzeyi, periferik yayma ve retikülosit düzeyi
2. Siklik nötropeni ayırıcı tanısı için 6-8 haftalık süreyle, haftada 3 kez alınmış tam kan sayımı çizelgesi
3. Kemik iliği incelemesi (granülositer seride olgunlaşma ve duraklama evreleri, eritrositer ve trombositler seri incelemesi)
4. Kemik iliği incelemesinde AML/MDS açısından karyotip ve FISH analizi (özellikle monozomi 7 ve 5q açısından)
5. Elektron mikroskop incelemesi (endikasyonu olan hastalarda)
6. ANöA varlığı
 - GIFT: (Granülosit immünofloresans testi)
 - GIIFT: (Granülosit indirekt immünofloresans testi)
 - GAT: (Granülosit aglütinasyon testi)
 - ELISA: (Enzim bağlı immunoassay)
 - MAIGA: (Granülosit antijenlerinin monoklonal antikorlara spesifik immobilizasyonu)

7. İmmunolojik tahliller

- İmmünglobulinler (IgG, IgM, IgA, IgE)
- Hücresel immünite testleri (lenfosit subgrupları, T hücre proliferasyonu, T hücre subgrupları, NK sayı ve fonksiyon testleri, PPD testi)
- ANA, C3, C4, CH50 düzeyleri

8. Metabolik hastalık taramaları

- Plazma ve idrar aminoasit düzeyleri
- Serumda ferritin, vitamin B12, folik asit ve bakır düzeyleri

9. Pankreas hastalıkları bulguları

- Ekzokrin pankreas fonksiyonunu değerlendirmek için: pankreas enzimleri, serum tripsiojen ve izoamilaz seviyeleri ile dışkıda yağ varlığı gibi
- Pankreas lipomatozisin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi

10. Kromozom kırıkları tayini (Fanconi anemisi açısından)

11. Gen mutasyonları analizi (ELA2, HAX1, WAS, GFI-1, SBDS (Shwachman-Diamond sendromu), TAZ (Barth sendromu), LYST (Chediak Higashi sendromu), G6PC3 eksikliği, Fanconi anemisi vb)

12. Kemik grafileri çekilmesi (Shwachman-Diamond sendromu, kıkırdak-saç hipoplazisi ve fanconi anemisi açısından)

13. Akım sitometri incelemesinde CD55 ve CD59 düzeyleri (PNH hastalığı açısından)

14. Kemik dansitesi ölçümü (Nötropenik hastaların %14'ünde ostopeni ve osteoporoz bulunmaktadır.)

15. Serum muramidaz düzeyi (miyelopoezin etkinliğini değerlendirir.)

2.5. Tedavi Prensipleri

Nötropeni tedavisi nötropenin ciddiyetine ve altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişmektedir. Şiddetli nötropenisi bulunan (ANS düzeyi $< 500/ \text{mm}^3$) ve kemik iliği rezervi zayıf olan hastalar, ciddi sepsisemi ve piyojenik enfeksiyonlar açısından en fazla risk altındadır. [4]

Febril nötropeni durumunda hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastaların kan, idrar, boğaz, varsa başka enfekte alan kültürleri alındıktan sonra geniş spektrumlu iv antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen 4 günden fazla ateşi devam eden hastalarda mantar enfeksiyonu açısından tedaviye antifungal de eklenmelidir. [4] Antibiyotik tedavisine; kültürde mikroorganizma üreyen hastalarda en az 10-14 gün; kültürde üreme olmayan hastalarda ise hastanın ateşinin düşüp nötropenisi düzelinceye kadar devam edilmelidir. [1]

Rekombinant G-CSF teavisi SCN, siklik nötropeni ve immün aracılı nötropenilerde verilebilir. Enfeksiyon riskinin yüksek olduğu SCN hastalarında profilaktik G-CSF tedavisi önerilmektedir. [4] Kostmann, Shwachman-Diamond sendromu veya şiddetli nötropeni gibi tanısı bilinen hastalarda G-CSF tedavisine subkutan olarak (5 mcg/kg dozda) başlanıp, nötrofil sayısına göre G-CSF dozu artırılabilir. [1], [3] SCN tanısı ile izlenen hastalarda AML/MDS riski açısından dikkatli olunmalı, kemik iliği transplantasyonu için geç kalınmamalıdır. [2]

Hastaneye yatırılan nötropenili hastalar mümkünse izole odalara alınmalı, ziyaretçi ve odaya giren sağlık çalışan sayısı azaltılmalı, el hijyeni ile tek kullanımlık önlük, eldiven, maske takılmasına dikkat edilmelidir. Ağız mukozası, perine ve rektumdan girişimsel işlem yapılması engellenmeli, deri yüzeyi her girişimsel işlemde önce klorheksidinli solüsyon veya povidon iyodürle temizlenmelidir. Hastaların ağız ve diş bakımına önem vermesi söylenmeli, diş eti iltihabı veya ağız içi ülser varlığında ikincil bakteriyel enfeksiyonları önlemek için antibiyotik tedavisi eklenmelidir. [1]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamızda Ocak 2020-Kasım 2024 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatri Kliniği'ne başvuran, daha önce bilinen konjenital, genetik hastalıklar ile malignite tanıları olmayan ve nötropeni saptanan hastaların hastane otomasyon kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada; retrospektif olarak son 5 yıl içinde hastanemize başvuran ve takip edilen 1-18 yaş arası nötropenili çocuk hastaların ICD kodlarına göre nötropeni nedenlerinin belirlenmesi, klinik ile laboratuvar bulgularının incelenmesi ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırmaya Ocak 2020-Kasım 2024 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çocuk acil polikliniği, genel pediatri ve yandal polikliniklerine başvuran ya da çocuk servisi ve çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Örneklemi

Ocak 2020–Kasım 2024 tarihleri arasında pediatri kliniğine başvuran, 1–18 yaş arası $ANS < 1500/mm^3$ olan 537 hastaya ait toplam 874 başvuru değerlendirilmiştir. Malignite (Ewing Sarkomu (n=1), Tiroid Papiller ca (n=1), Kraniofaringioma (n=1), KML (n=1), AML (n=2), ALL (n=3)) tanısı olan toplam 9 hasta ile takip sürecinde eksitus olan 7 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Nihai örneklem 521 hasta olarak belirlenmiştir.

3.5. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Başvuru yaşı <1 yaş ve >18 yaş olan,

2. Bilinen konjenital, genetik hastalıklar ile malignite tanıları olan ve malignite nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar
3. Nötropeni takibi sırasında exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.6. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Ocak 2020-Kasım 2024 tarihleri arasında pediatri kliniğine başvuran hastaların verileri etik kurul kararıyla ve başhekimlik oluru ile bilgi işleminden istenmiştir. Hastaların epikrizleri ve laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaşları 1-18 arası olan, dışlanma kriterlerine sahip olmayan, pediatri kliniğine başvuran nötropenik hastalara ait demografik ve klinik özellikler, hastaların başvuru tarihleri (gün/ay/yıl), hastaların nötropeni sırasında başvurdıkları klinik birimler kaydedilmiştir.

Hastaların en az 1, en fazla 3 başvurularına ait olan hemogram parametreleri (WBC, ANS, ALS, HGB, PLT, MCV, RDW), akut faz reaktanları (CRP, PRC), viral seroloji (EBV IgM/IgG, CMV IgM/IgG, Parvovirüs B19 IgM/IgG), İnfluenza, RSV, COVID19 PCR sonuçları, mikrobiyolojik kültür (kan, idrar, BOS, trakeal aspirat, balgam, boğaz, gaita) sonuçları, immunoglobulin (IgM, IgG, IgA, IgE) seviyeleri, ferritin, B₁₂ vitamini, D vitamini, folik asit düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların izlemlere düzenli gelip gelmediği, izlemler arası geçen süreler ve nötropenide düzelme olup olmadığına bakılmış ve düzelme olduysa nötropeni düzelme süreleri belirlenmiştir. Ayrıca, nötropeni derecelerine (hafif, orta, ağır) göre hastalar gruplandırılmıştır. Hastaların cinsiyetleri (kız ve erkek), yaşları (1-1,9 yaş, 2-3,9 yaş, 4-6,9 yaş, 7-10,9 yaş, 11-17,9 yaş aralığı) şeklinde gruplandırılmış, yaş ve cinsiyetlerin dağılımı ile nötropeni derecelerine göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Hastaların epikrizlerinden, dosyalarından elde edilen ICD tanı kodları tetkik sonuçları ve klinik gidişata göre doğrulanmıştır. Daha sonra ICD kodları gruplandırılmış, tanıların dağılımı yapılmış ve nötropeni derecelerine göre karşılaştırılması yapılmıştır. Tanıların gruplandırılması EK-2'de sunulmuştur. Tetkikler (Hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, platelet, ferritin, D vitamini, B₁₂ vitamini, folik asit, C-reaktif protein, prokalsitonin) literatür bilgileri taranarak

gruplandırılmış ve nötropeni derecelerine göre karşılaştırılması yapılmıştır. Tetkiklerin gruplandırılması EK-3'de sunulmuştur.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistik analizi IBM SPSS.29.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. G*Power 3.1.9.7 programı araştırma tasarımı göz önünde bulundurularak minimum örneklem sayısı hesaplanmıştır. İki den fazla bağımsız grup için önerilen Cohen'in orta düzey etki büyüklüğü ($d = 0,25$) referans alınmış ve örneklem hesaplaması bu kritere göre yapılmıştır. %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve %95 test gücü ($1 - \beta = 0,95$) ile yapılan güç analizine göre, ulaşılması gereken minimum örneklem sayısı 252 olarak belirlenmiştir.

Analizlere geçmeden önce, verilerin hatasız girildiği ve parametre değerlerinin beklenen sınırlar içinde olduğu konusunda kontroller gerçekleştirilmiştir.

Nitel verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden sıklık (n) ve yüzde (%) dağılımları; nicel verilerin değerlendirilmesinde ise ortalama, standart sapma, medyan ve minimum - maksimum değerleri kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde, değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. İki ya da daha fazla kategorik değişken arasındaki sıklık dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki-kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle, iki den fazla bağımsız grup arasındaki farklılıkların testi için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilen gruplar arasındaki farkların kaynağını belirlemek amacıyla, post-hoc testler Bonferroni düzeltmesi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların farklı izlem zamanlarından elde edilen verilerin analizi ve birleştirilmesinde Çoklu Yanıt Analizi (Multiple Response Analysis) yöntemi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

Tüm istatistiksel analizler için %95 güven aralığı ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kabul edilmiştir.

3.8. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Tez konusu akademik kurul tarafından onaylandıktan sonra, çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.11.2024 tarihli, 83 toplantı numaralı, 11 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı EK-1'de sunulmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Değişkenler

Çalışmaya dahil edilen toplam 521 katılımcının yaş ve cinsiyet dağılımları incelenmiştir. Hastaların 258'i (%49,5) kız; 263'ü (%50,5) erkek olup, yaş ortalamaları $5,26 \pm 4,47$ yıl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında, 1-1,9 yaş aralığında 141 hasta (%27,1), 2-3,9 yaş aralığında 140 hasta (%26,9), 4-6,9 yaş aralığında 103 hasta (%19,8), 7-10,9 yaş aralığında 64 hasta (%12,3), 11-17,9 yaş aralığında ise 73 hasta (%14,0) olduğu görülmüştür. Çalışmamızda örneklemin çoğunluğunun 4 yaş altı hastalardan (%54) oluştuğu görülmüştür. Hastaların Demografik Özellikleri Tablo 4.1'de incelenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri (n:521)

		n	%
Yaş	1-1,9 yaş aralığı	141	27,1
	2-3,9 yaş aralığı	140	26,9
	4-6,9 yaş aralığı	103	19,8
	7-10,9 yaş aralığı	64	12,3
	11-17,9 yaş aralığı	73	14,0
Cinsiyet	Kız	258	49,5
	Erkek	263	50,5

Hastaların cinsiyetleri ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,272$). Hastaların nötropeni derecesine göre cinsiyetlerin dağılımı Tablo 4.1-2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Nötropeni Derecesine Göre Cinsiyetler Arasındaki Dağılım

	Hafif	Orta	Ağır	⁺p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	87 (54,7)	201(51,7)	45(44,6)	0,272
Kız	72 (45,3)	188(48,3)	56(55,4)	

⁺p: Ki kare testi

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam izlem sayısı baz alınarak hesaplanmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100'e eşittir.

Nötropeni derecelerine göre yaş gruplarının dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p=0,05$). Nötropenin en sık görüldüğü yaş aralığı 1–1,9 yaş grubudur (hafif %26,4, orta %28,8 ve ağır %33,7).

Çalışmamızda, 7-10,9 yaş aralığında hafif nötropeni görülme sıklığı %17,6 ve ağır nötropeni görülme sıklığı %7,9; 11-17,9 yaş aralığında hafif nötropeni görülme sıklığı %19,5, ağır nötropeni görülme sıklığı %9,9 olup bu yaş aralıklarında görülen nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.05). 4-6,9 yaş aralığında orta nötropeni olgularının görülme sıklığı (%20,8) hafif nötropeni olgularının görülme sıklığından (%13,2) istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Nötropeni derecelerine göre yaş gruplarının dağılımı Tablo 4.1-3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Nötropeni Derecesine Göre Yaşlar Arasındaki Dağılımlar

	Hafif	Orta	Ağır	⁺ p
1-1,9 yaş aralığı	42 ^a (26,4)	112 ^a (28,8)	34 ^a (33,7)	0,050
2-3,9 yaş aralığı	37 ^a (23,3)	96 ^a (24,7)	31 ^a (30,7)	
4-6,9 yaş aralığı	21 ^a (13,2)	81 ^b (20,8)	18 ^{a,b} (17,8)	
7-10,9 yaş aralığı	28 ^a (17,6)	47 ^{a,b} (12,1)	8 ^b (7,9)	
11-17,9 yaş aralığı	31 ^a (19,5)	53 ^{a,b} (13,6)	10 ^b (9,9)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100’e eşittir.

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam izlem sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.

4.2. Nötropenin Sınıflandırılması

Hastaların izlem süreçleri bütünsel değerlendirildiğinde, çoklu yanıt analizine göre; %24,6 oranında farklı nötropeni dereceleri ile birden fazla hastane başvurularının olduğu görülmüştür. Hastaların %30,5’inde (n:159) hafif nötropeni, %74,7’sinde (n:389) orta nötropeni ve %19,4’ünde (n:101) ağır nötropeni olduğu görülmüştür. Hastaların nötropeni derecelerine göre sınıflandırılması Tablo 4.4’te incelenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Nötropeni Sınıflandırılması

		n (521)	%	Çoklu yanıt %
Nötropeni Derecesi	Hafif	159	%24,5	%30,5
	Orta	389	%59,9	%74,7
	Ağır	101	%15,6	%19,4
Toplam		649	%100,0	%124,6

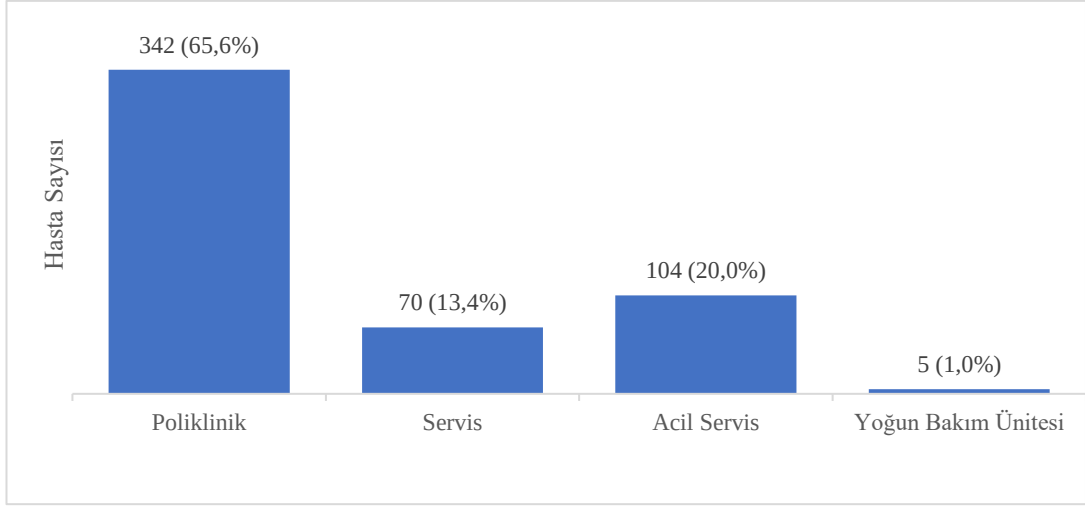
¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

4.3. Başvuru Özellikleri

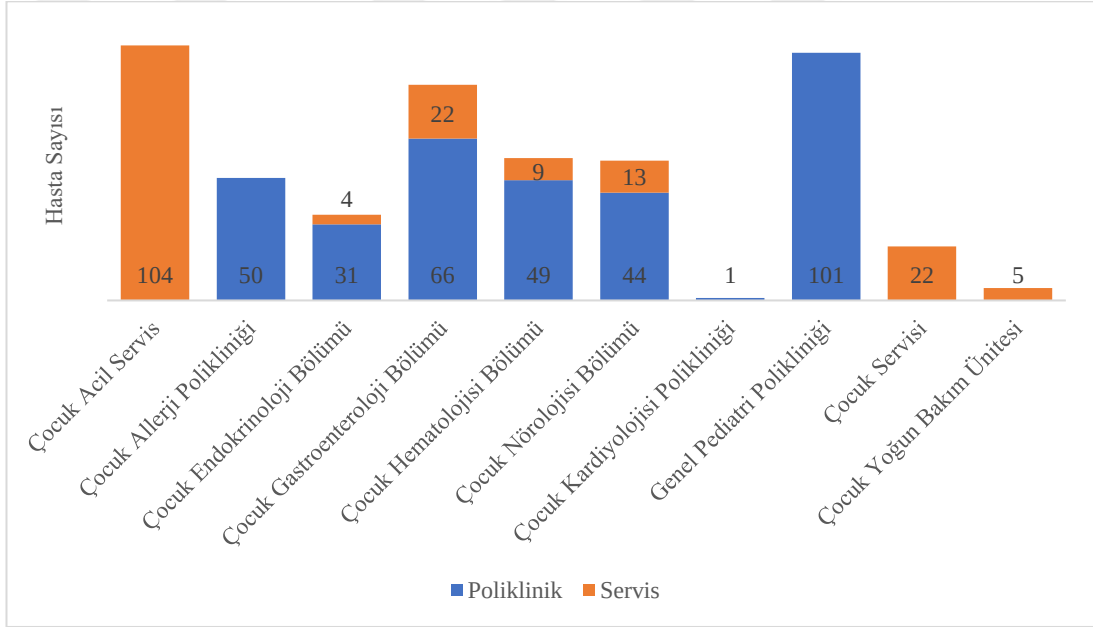
Örneklemdaki 521 hastanın %65,6'sının polikliniklere (n:342), %20,0'ının acil servise (n:104) başvurduğu görülmüştür. Hastaların %13,4'ü (n:70) yataklı ünite (servis), %1,0'i (n:5) çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Başvurulan poliklinik dağılımına bakıldığında, %19,4 oranı ile (n:101) genel pediatri polikliniği en fazla başvuruya sahiptir. Hastaların %12,7'si çocuk gastroenteroloji polikliniğine (n:66), %9,6'sı çocuk allerji polikliniğine (n:50), %9,4'ü çocuk hematoloji polikliniğine (n:49), %8,4'ü çocuk nöroloji polikliniğine (n:44), %6,0'ı çocuk endokrinoloji polikliniğine (n:31) başvuru yapmıştır. Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvurular, en düşük orana (%0,2) sahiptir. Başvurulan birimlerin dağılımı Şekil 4.1'de, alt birimlerin dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir. Hastane başvurularının özellikleri ve dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastane Başvurularının Özellikleri ve Dağılımı

	n	%
Başvurulan birimler	521	100
Poliklinik	342	65,6
Servis	70	13,4
Acil Servis	104	20,0
Yoğun Bakım Ünitesi	5	1,0
Başvurulan alt birimler	521	100
Çocuk Acil Servis	104	20,0
Genel Pediatri Polikliniği	101	19,4
Çocuk Allerji Polikliniği	50	9,6
Çocuk Endokrinoloji Polikliniği	31	6,0
Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği	66	12,7
Çocuk Hematolojisi Polikliniği	49	9,4
Çocuk Kardiyolojisi Polikliniği	1	0,2
Çocuk Nörolojisi Polikliniği	44	8,4
Çocuk Servisi	22	4,2
Çocuk Endokrinolojisi Servisi	4	0,8
Çocuk Gastroenterolojisi Servisi	22	4,2
Çocuk Hematolojisi Servisi	9	1,7
Çocuk Nörolojisi Servisi	13	2,5
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	5	1,0



Şekil 4.1. Başvurulan Birimlerin Dağılımı



Şekil 4.2. Başvurulan Alt Birimlerin Dağılımı

4.4. Nötropenin Dönemsel Değerlendirilmesi

Çalışmamızda nötropeni derecelerinin aylara göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,001$). Hafif nötropeni olguları; Şubat ayında %14,4 ile en yüksek oranda, Aralık ayında %4,4 ile en düşük oranda, orta nötropeni olguları; Ocak ayında %18,1 ile en yüksek oranda, Kasım ayında %4,8 ile en düşük oranda, ağır nötropeni olguları ise Ocak ayında %32,9 ile en yüksek oranda, Ağustos ayında %3,0 ile en düşük oranda görülmüş olup

nötropeni derecesi ile bu aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Hafif ve orta nötropenin en fazla ve en az görüldüğü aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Hafif nötropeni olgularının %8,9'u Eylül ayında, %9,2'si Ekim ayında ve %4,4'ü Aralık ayında görülmüştür. Ağır nötropeni olgularının ise %3,7'si Eylül ayında, %3,7'si Ekim ayında ve %10,4'ü Aralık ayında görülmüştür. Bu aylardaki dağılımlar dikkate alındığında, hafif ve ağır nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Nötropeni derecelerinin aylara göre dağılımı Tablo 4.6'da, nötropenin aylara göre seyri Şekil 4.3'de belirtilmiştir.

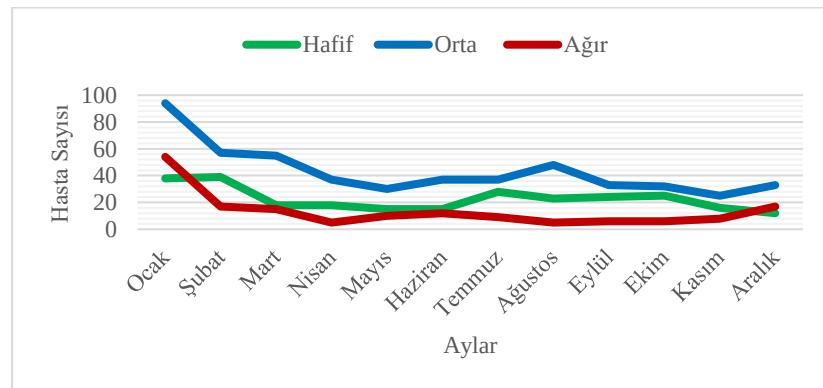
Tablo 4.6. Nötropeni Derecelerine Göre Aylar Arasındaki Dağılımlar

	Hafif	Orta	Ağır	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ocak	38 ^a (14,0)	94 ^a (18,1)	54 ^b (32,9)	<0,001
Şubat	39 ^a (14,4)	57 ^a (11,0)	17 ^a (10,4)	
Mart	18 ^a (6,6)	55 ^a (10,6)	15 ^a (9,1)	
Nisan	18 ^a (6,6)	37 ^a (7,1)	5 ^a (3,0)	
Mayıs	15 ^a (5,5)	30 ^a (5,8)	10 ^a (6,1)	
Haziran	15 ^a (5,5)	37 ^a (7,1)	12 ^a (7,3)	
Temmuz	28 ^a (10,3)	37 ^a (7,1)	9 ^a (5,5)	
Ağustos	23 ^a (8,5)	48 ^a (9,3)	5 ^b (3,0)	
Eylül	24 ^a (8,9)	33 ^{a,b} (6,4)	6 ^b (3,7)	
Ekim	25 ^a (9,2)	32 ^{a,b} (6,2)	6 ^b (3,7)	
Kasım	16 ^a (5,9)	25 ^a (4,8)	8 ^a (4,9)	
Aralık	12 ^a (4,4)	33 ^{a,b} (6,4)	17 ^b (10,4)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100'e eşittir.

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam izlem sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.3. Nötropeni Derecelerinin Başvuru Aylarına Göre Değişimi

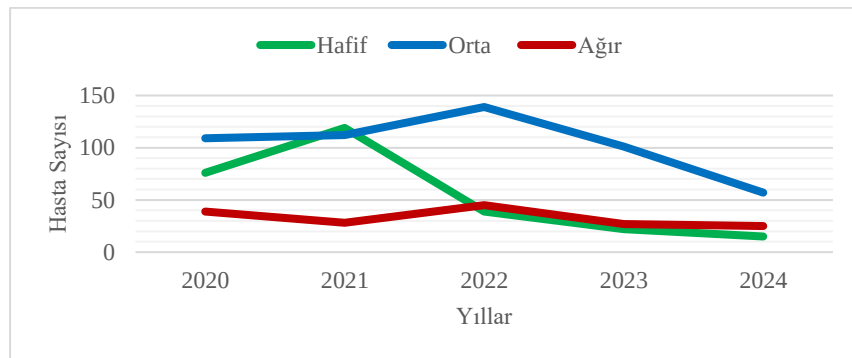
Nötropeni derecelerine göre yıllar arasındaki dağılımlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Araştırmaya dahil edilen tüm yıllar içinde görülen hafif nötropeni olgularının %43,9'u 2021 yılında en yüksek oranda bildirilmiştir. 2021 yılı için, hafif nötropeni olguları, orta ile ağır nötropeniye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmakta iken 2020 yılı için, hafif nötropeni olguları, orta nötropeni olgularından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmaktadır ($p<0,05$). Örneklemdeki tüm yıllar göz önünde bulundurulduğunda; orta ile ağır nötropeni olguları birbirinden istatistiksel olarak farklılaşmamakla birlikte sırasıyla; 2022 yılı için %26,8 ve %27,4; 2023 yılı için %19,5 ve %16,5; 2024 yılı için %11,0 ve %15,2 oranlarında olduğu görülmüştür. 2022, 2023, 2024 yıllarındaki orta ile ağır nötropeni olguları, hafif nötropeni (sırasıyla %14,4; %8,1; %5,5) olgularından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hafif nötropeni olgularının en fazla 2021 yılında; orta ve ağır nötropeni olgularının ise en fazla 2022 yılında görüldüğü tespit edilmiştir. Nötropeni derecelerinin 2020–2024 yılları arasındaki dağılımı Tablo 4.7’de ve Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Nötropeni Derecelerine Göre Yıllar Arasındaki Dağılımlar

	Hafif	Orta	Ağır	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	
2020	76 ^a (28,0)	109 ^b (21,0)	39 ^{a,b} (23,8)	<0,001
2021	119 ^a (43,9)	112 ^b (21,6)	28 ^b (17,1)	
2022	39 ^a (14,4)	139 ^b (26,8)	45 ^b (27,4)	
2023	22 ^a (8,1)	101 ^b (19,5)	27 ^b (16,5)	
2024	15 ^a (5,5)	57 ^b (11,0)	25 ^b (15,2)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100’e eşittir. ¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam izlem sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.4. Nötropeni Derecelerinin Başvuru Yıllarına Göre Değişimi

4.5. Tanıların Değerlendirilmesi

Tanıların dağılımı, tüm örneklem göz önünde bulundurularak “çoklu yanıt” analizine göre yüzdelendirilmiştir. Buna göre, en sık karşılaşılan tanı grubu %44,5 (n:232) oranı ile enfeksiyon hastalıkları olmuştur. Hiçbir semptomu olmayıp rutin muayene için başvuran çocuklar %21,5 (n:112) oranı ile ikinci sırada yer almıştır. Nutrisyonel eksiklikler grubundaki tanıları ise %17,7 (n:92) oranında saptanmıştır. Alerjik hastalıklar %13,4 (n:70) oranında görülürken, nörolojik hastalıklar %6,5 (n:34) oranında görülmektedir. Gastroenterolojik (%2,9), dermatolojik (%1,5), endokrinolojik (%3,5), hematolojik (%4,6) ve immünolojik (%0,4) hastalıklar ise daha düşük oranlarda tespit edilmiştir. Nadiren görülen diğer tanıları arasında amiloidoz, çölyak hastalığı, romatoid artrit ve zehirlenme bulunmaktadır. Çalışmamızda incelenen 521 hastaya ait tanıların dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Tanıların Dağılımı

	n (kişi sayısı)	%
ENFEKSİYON HASTALIKLAR	232	44,5
RUTİN MUAYENE	112	21,5
NUTRİSYONEL EKSİKLİKLER	92	17,7
ALERJİK HASTALIK	70	13,4
NÖROLOJİK HASTALIKLAR	34	6,5
HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	24	4,6
ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR	18	3,5
GASTROENTEROLOJİK HASTALIKLAR	15	2,9
DERMATOLOJİK HASTALIKLAR	8	1,5
DİĞER TANILAR	8	1,5
KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR	1	0,2
İMMÜNOLOJİK HASTALIK	2	0,4
TANI ALMIŞ VAKA SAYISI	521	100,0

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam kişi sayısı baz alınarak hesaplanmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100’e eşittir.

Enfeksiyon hastalıkları içerisinde, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %13,6 (n:71), akut gastroenterit (AGE) %13,1 (n:68) ve akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %6,3 (n:33) oranları ile öne çıkmaktadır. Sebebi bilinmeyen ateş şikayetiyle %6,0 oranında (n:31) hasta olduğu kaydedilmiştir. Viral hastalıklar %4,4 (n:23) oranında, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %2,3 (n:12) oranında, lenfadenit ise %1,3 (n:7) oranında görülmüştür. Bruselloz (%0,8), akut otitis media (%0,6), menenjit (%0,4), sepsis vakaları (%0,2) en az görülen tanı gruplarını oluşturmuştur. Enfeksiyon ile seyreden tanıların dağılımı Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Enfeksiyon ile seyreden Tanıların Dağılımı

ENFEKSİYON HASTALIKLARI	n (kişi sayısı)	%
<i>ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU</i>	71	13,6
<i>AKUT GASTROENTERİT</i>	68	13,1
<i>ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU</i>	33	6,3
<i>SEBEBİ BİLİNMEYEN ATEŞ</i>	31	6,0
<i>VİRAL HASTALIKLAR</i>	23	4,4
<i>ARTRİT-MİYOZİT-OSTEOMİYELİT</i>	15	2,9
<i>İDRAR YOLU ENFEKSİYONU</i>	12	2,3
<i>LENFADENİT</i>	7	1,3
<i>BRUSELLOZ</i>	4	0,8
<i>AKUT OTİTİS MEDİA</i>	3	0,6
<i>MENENJİT</i>	2	0,4
<i>SEPSİS</i>	1	0,2

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam kişi sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.

Nutrisyonel eksiklikler grubunda D vitamini eksikliği %10,0 (n:52) oranı ile en sık temsil gösterirken, demir eksikliği anemisi (DEA) %5,6 (n:29) ve B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliği %3,1 (n:16) oranları ile görülmektedir. Malnütrisyon tanısı ise %3,3 (n:17) oranında izlenmiştir. Nütrisyonel Eksiklik ile seyreden tanıların dağılımı Tablo 4.10'da gösterilmektedir.

Tablo 4.10. Nütrisyonel Eksiklik ile seyreden Tanıların Dağılımı

NUTRİSYONEL EKSİKLİKLER	n (kişi sayısı)	%
<i>D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ</i>	52	10,0
<i>DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ</i>	29	5,6
<i>MALNÜTRİSYON</i>	17	3,3
<i>B₁₂ VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ</i>	16	3,1

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam kişi sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda, nötropeni derecelerine göre hastaların tanıları gruplandırılarak değerlendirilmiş; tanı kategorileri ile nötropeni düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Enfeksiyon hastalıkları tüm nötropenik derecelerinde (hafif, orta, ağır) en sık karşılaşılan tanı olmakla birlikte (sırasıyla %35,8, %35,6 ve %26,7) enfeksiyon hastalıklarının nötropeni derecelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra hafif nötropenik hastaların %15,8'i, orta nötropenik hastaların %20,2'si ve ağır nötropenik hastaların %22,4'ü rutin muayeneye gelmiştir. Bu oranların istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ağır nötropenik hastaların %14,7'si ve orta nötropenik hastaların %3,3'ü, hafif nötropenik hastaların %4,2'si hematolojik hastalık tanısı almış ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Gastroenterolojik hastalıkların

nötropeni derecesine göre dağılımları ağır nötropenide yüksek (%6,0) orta nötropenide düşük (%1,8) olup nötropeni derecesine göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Endokrinolojik hastalıkların nötropeni derecesine göre dağılımları hafif ve orta nötropenide benzer olup sırayla %3,6 ve %4,2 şeklindedir ve ağır nötropenik olan hastaların hiçbiri endokrinolojik hastalık tanısı almamıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmasına neden olmuştur ($p<0,05$). Nötropeni derecelerine göre tanı dağılımları Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Nötropeni Derecelerine Göre Tanı Dağılımları

TANILAR	Hafif nötropeni	Orta nötropeni	Ağır nötropeni	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	
ENFEKSİYON HASTALIKLAR	59 ^a (35,8)	160 ^a (35,6)	31 ^a (26,7)	0,001
RUTİN MUAYENE	26 ^a (15,8)	91 ^a (20,2)	26 ^a (22,4)	
NÜTRİSYONEL EKSİKLİKLER	20 ^a (12,1)	64 ^a (14,2)	17 ^a (14,7)	
ALERJİK HASTALIK	22 ^a (13,3)	55 ^a (12,2)	8 ^a (6,9)	
NÖROLOJİK HASTALIKLAR	15 ^a (9,1)	22 ^a (4,9)	8 ^a (6,9)	
HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	7 ^a (4,2)	15 ^a (3,3)	17 ^b (14,7)	
ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR	6 ^a (3,6)	19 ^a (4,2)	0 ^b (0,0)	
GASTROENTEROLOJİK HASTALIKLAR	5 ^{a,b} (3,0)	8 ^b (1,8)	7 ^a (6,0)	
DERMATOLOJİK HASTALIKLAR	3 ^a (1,8)	6 ^a (1,3)	2 ^a (1,7)	
DİĞER TANILAR	1 ^a (0,6)	7 ^a (1,6)	0 ^a (0,0)	
KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR	0 ^a (0,0)	1 ^a (0,2)	0 ^a (0,0)	
İMMÜNOLOJİK HASTALIK	1 ^a (0,6)	2 ^a (0,4)	0 ^a (0,0)	

⁺p: Ki kare testi

a, b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Sütun yüzdelerinin toplamı 100’den fazladır.

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam nötropenik olgu sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda, nutrisyonel eksikliklerle nötropeni derecesinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Hafif nötropenisi olan hastaların 6’sında (%30,0) malnütrisyon, 9’unda (%45,0) demir eksikliği anemisi, 4’ünde (%20,0) B₁₂ vitamini ve folik asit yetersizliği ve 9’unda (%45,0) D vitamini eksikliği olduğu belirlenmiştir. Orta nötropenik hastaların 14’ü (%21,9) malnütrisyon tanısı almışken 24’ü (%37,5) demir eksikliği anemisi tanısı almıştır. Aynı zamanda 13’ünde (%20,3) B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliği ve 45’inde (%70,3) D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir. Ağır nötropenik hastaların ise 14’ünde (%82,4) D vitamini eksikliği olduğu belirlenmiştir. Nötropeni derecelerine göre nutrisyonel eksikliklerin dağılımı Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Nötropeni Derecelerine Göre Nutrisyonel Eksikliklerin Dağılımı

NÜTRİSYONEL EKSİKLİKLER	Hafif nötropeni	Orta nötropeni	Ağır nötropeni	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ</i>	9 (45,0)	45 (70,31)	14 (82,4)	0,483
<i>DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ</i>	9 (45,0)	24 (37,5)	6 (35,3)	
<i>MALNÜTRİSYON</i>	6 (30,0)	14 (21,9)	2 (11,8)	
<i>B₁₂ VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ</i>	4 (20,0)	13 (20,3)	1 (5,9)	

⁺p: Ki kare testi

Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam nutrisyonel ve vitamin eksikliklerindeki nötropenik hasta sayısı baz alınarak hesaplanmıştır. Sütun yüzdelik değerlerinin toplamı 100'den fazladır

Çalışmamızda, enfeksiyon hastalıkları ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). ÜSYE'nin nötropeni ile birlikte en sık görülen enfeksiyon grubu olduğu ve nötropeni derecelerine göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Sebebi bilinmeyen ateş varlığı, istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, hafif nötropeniklerin %20,3'ünde, orta nötropeniklerin %13,1'inde ve ağır nötropeniklerin %16,1'inde ateş olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Nötropeni derecesine göre ASYE oranları benzer olup hafif nötropenide %9,6, orta nötropenide %11,4 ve ağır nötropenide %19,5 şeklindedir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hafif nötropenik hastaların %27,7'si, orta nötropenik hastaların %26,4'ü ve ağır nötropenik hastaların %12,2'si AGE teşhisi almış olup nötropeni derecelerine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Nötropeni derecelerine göre lenfadenit teşhisi almış hastalarda %8,4'ü hafif nötropeni, %2,1'i orta nötropeni tanısı aldığı, ağır nötropeni saptananların lenfadenit teşhisi almadığı ve bu oranların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Hafif nötropenik hastalarda akut otitis media teşhisi almışların oranı (%3,6), orta nötropenik hastalarda akut otitis media teşhisi almış olanların oranından (%0,5) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Viral hastalıklarda da ağır nötropeni grubunda %22,0 gibi yüksek oranda, hafif nötropenide %8,4 ile orta nötropenide %5,7 ile düşük oranlarda görülmüştür ve bu durum, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bruselloz, menenjit, sepsis gibi enfeksiyonlar çok düşük oranlarda gözlenmiştir ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Nötropeni derecelerine göre enfeksiyon hastalıklarının dağılımı Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Nötropeni Derecelerine Göre Enfeksiyon Hastalıklarının Dağılımı

ENFEKSİYON HASTALIKLARI	Hafif nötropeni	Orta nötropeni	Ağır nötropeni	⁺ p
	n (%)	n (%)	n (%)	
ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU	10 ^a (12,0)	59 ^b (30,6)	9 ^{a,b} (22,0)	0,004
AKUT GASTROENTERİT	23 ^a (27,7)	51 ^a (26,4)	5 ^a (12,2)	
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU	8 ^a (9,6)	22 ^a (11,4)	8 ^a (19,5)	
SEBEBİ BİLİNMEYEN ATEŞ	12 ^a (20,3)	21 ^a (13,1)	5 ^a (16,1)	
VİRAL HASTALIKLAR	7 ^a (8,4)	11 ^a (5,7)	9 ^b (22,0)	
ARTRİT-MİYOZİT-OSTEOMİYELİT	6 ^a (7,2)	10 ^a (5,2)	1 ^a (2,4)	
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	3 ^a (3,6)	8 ^a (4,1)	3 ^a (7,3)	
LENFADENİT	7 ^a (8,4)	4 ^b (2,1)	0 ^{a,b} (0,0)	
BRUSELLOZ	3 ^a (3,6)	2 ^a (1,0)	0 ^a (0,0)	
AKUT OTİTİS MEDİA	3 ^a (3,6)	1 ^b (0,5)	1 ^{a,b} (2,4)	
MENENJİT	1 ^a (1,2)	3 ^a (1,6)	0 ^a (0,0)	
SEPSİS	0 ^a (0,0)	1 ^a (0,5)	0 ^a (0,0)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır.

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam enfeksiyon hastalıklarındaki nötropenik olgu sayısı baz alınarak hesaplanmıştır.

4.6. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda farklı izlem zamanlarında saptanan hemoglobinin düzeyleri ile nötropeni dereceleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Birinci izleme gelen 521 nötropenik hastanın 104'ünde (%19,9) anemi, 78'inde (%14,9) trombositopeni, ikinci izleme gelen 91 hastanın 16'sında (%17,5) anemi, 9'unda (%9,8) trombositopeni ve üçüncü izleme gelen 37 hastanın 5'inde (%13,5) anemi, 5'inde (%13,5) trombositopeni saptanmıştır. Nötropeni derecelerinin farklı izlem zamanlarındaki hemoglobin ve platelet düzeylerine göre karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Nötropeni Derecelerinin Farklı İzlem Zamanlarındaki Hemogloblin ve Platelet Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

		Hafif	Orta	Ağır	⁺ p
		n (%)	n (%)	n (%)	
1.İzlem-HGB	Düşük	21 (20,2)	64 (61,5)	19 (18,3)	0,617
	Normal	82 (20,7)	256 (64,6)	58 (14,6)	
	Yüksek	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)	
2.İzlem-HGB	Düşük	5 (31,3)	6 (37,5)	5 (31,3)	0,365
	Normal	29 (40,3)	34 (47,2)	9 (12,5)	
	Yüksek	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	
3.İzlem-HGB	Düşük	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,667
	Normal	13 (44,8)	8 (27,6)	8 (27,6)	
	Yüksek	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	
1.İzlem-PLT	Düşük	18 (23,1)	47 (60,3)	13 (16,7)	0,811
	Normal	84 (20,6)	266 (65,2)	22 (62,9)	
	Yüksek	6 (17,1)	22 (62,9)	7 (20,0)	
2.İzlem-PLT	Düşük	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)	0,219
	Normal	27 (38,6)	35 (50,0)	8 (11,4)	
	Yüksek	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)	
3.İzlem-PLT	Düşük	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,916
	Normal	12 (44,4)	9 (33,3)	6 (22,2)	
	Yüksek	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	

⁺p Ki kare testi

Çalışmaya dahil edilen 521 hastanın birinci izlemdeki hemogram sonuçları incelendiğinde lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $4,64 \pm 2,07 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması $0,86 \pm 0,30 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,10 \pm 2,60 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemogloblin ortalaması ve ($\pm$ SS) $12,43 \pm 1,56$ g/dl, MCV ortalaması ve ($\pm$ SS) $77,62 \pm 7,21$, platelet ortalaması ve ($\pm$ SS) $243,47 \pm 100,24/\text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. İkinci izlemlerinde değerlendirilen 91 hastanın hemogram sonuçları incelendiğinde lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $4,93 \pm 2,02 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,93 \pm 0,37 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,29 \pm 1,79 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemogloblin ortalaması ve ($\pm$ SS) $12,58 \pm 1,81$ g/dl, MCV ortalaması ve ($\pm$ SS) $77,71 \pm 7,82$, platelet ortalaması ve ($\pm$ SS) $278,79 \pm 108,03/\text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen üçüncü izlemlerinde değerlendirilen 37 hastanın hemogram sonuçları incelendiğinde lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $5,08 \pm 2,11 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,89 \pm 0,42 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,43 \pm 1,89 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemogloblin ortalaması ve ($\pm$ SS) $12,78 \pm 1,68$ g/dl, MCV ortalaması ve ($\pm$ SS) $78,42 \pm 7,98$ platelet ortalaması ve ($\pm$ SS) $274,38 \pm 119,46/\text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. İzlem durumuna göre elde edilen hemogram parametrelerinin (WBC, ANS, ALS, HGB, MCV, PLT, RDW) ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. İzlem Durumlarına Göre Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri

İzlem Durumu	Hemogram Sonuçları					
	1.izlem (n=521)		2.izlem (n=91)		3.izlem (n=37)	
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Maks)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Maks)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Maks)
WBC (sayı/mm³)	4,64±2,07	4,3 (1,1-17,5)	4,93±2,02	4,4 (1,0-11,4)	5,08±2,11	4,6 (1,8-9,5)
ANS (sayı/mm³)	0,86±0,30	0,9 (0,0-1,4)	0,93±0,37	1,0 (0,0-1,4)	0,89±0,42	1,0 (0,0-1,4)
ALS (sayı/mm³)	3,10±2,60	2,6 (0,2-15,8)	3,29±1,79	2,8 (0,7-9,7)	3,43±1,89	3,2 (0,6-7,4)
HGB (g/dl)	12,43±1,56	12,6 (3,5-17,2)	12,58±1,81	13,0 (2,2-15,7)	12,78±1,68	13,0 (7,5-16,0)
MCV (fL)	77,62±7,21	78,6 (50,6-98,3)	77,71±7,82	78,4 (51,7-94,5)	78,42±7,98	78,4 (53,4-91,1)
PLT (sayı/mm³)	243,47±100,24	232,0 (7,0-677,0)	278,79±108,03	281,0 (12,0-625,0)	274,38±119,46	256,0 (9,0-589,0)
RDW (%)	15,11±6,87	14,1 (3,5-122,4)	14,52±2,48	14,0 (4,1-22,3)	15,45±3,93	14,1 (12,0-30,9)

Birinci izleme gelen 521 hastanın hemogram değerleri incelenmiştir ve nötropeni derecelerine göre WBC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Nötropeni derecelerine göre ANS değerlerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu teyit edilmiştir ($p<0,001$). Ancak diğer hematolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). Nötropeni derecelerine göre birinci izlemde elde edilen hemogram parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Nötropeni Derecelerine Göre Birinci İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=521)

	Hafif		Orta		Ağır		°p
	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	
WBC1	4,98±2,19	4,5 (2,2-17,5)	4,60±1,97	4,2 (1,3-13,8)	4,35±2,28	3,6 (1,1-13,0)	0,033
ANS1	1,26±0,11	1,3 (1,1-1,4)	0,84±0,14	0,9 (0,6-1,0)	0,35±0,13	0,4 (0,0-0,5)	<0,001
ALS1	3,04±2,07	2,5 (0,7-15,8)	3,10±1,78	2,6 (0,2-11,4)	3,19±1,95	2,8 (0,3-10,9)	0,741
HGB1	12,45±1,81	12,8 (3,5-15,8)	12,47±1,52	12,7 (4,8-17,2)	12,21±1,30	12,3 (7,6-14,7)	0,105
MCV1	78,37±8,16	79,1 (50,6-96,6)	77,52±7,19	78,7 (51,4-98,3)	77,01±5,67	77,7 (55,7-88,6)	0,214
RDW1	16,43±14,15	13,9 (11,9-122,4)	14,78±2,75	14,1 (3,5-39,9)	14,69±2,11	14,2 (12,3-28,1)	0,627
PLT1	243,31±100,78	249,5 (7,0-511,0)	242,44±94,91	228,0 (7,0-618,0)	248,13±120,97	219,0 (11,0-677,0)	0,565

°p: Kruskall wallis testi

İkinci izleme gelen 91 hastanın hemogram değerleri incelenmiş ve nötropeni derecelerine göre ANS haricindeki hematolojik parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak nötropeni derecesi arttıkça ANS değerlerinin azaldığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nötropeni derecelerine göre ikinci izlemde elde edilen hemogram parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Nötropeni Derecelerine Göre İkinci İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=91)

	Hafif		Orta		Ağır		°p
	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	
WBC2	5,19±1,75	4,5 (2,6-9,3)	4,55±1,87	4,3 (1,9-10,9)	5,39±2,87	5,2 (1,0-11,4)	0,188
ANS2	1,29±0,10	1,3 (1,1-1,4)	0,85±,14	0,9 (0,6-1,0)	0,27±0,17	0,25 (0,0-0,5)	<0,001
ALS2	3,21±1,46	2,7 (1,1-6,1)	3,06±1,72	2,5 (0,7- 8,6)	4,19±2,47	4,0 (0,8-9,7)	0,247
HGB2	12,53±2,40	13,1 (2,2-15,7)	12,79±1,30	12,9 (9,4-15,0)	12,06±1,42	12,2 (9,2-14,1)	0,171
MCV2	77,76±8,90	79,0 (51,7-94,5)	77,94±7,44	78,1 (54,5-89,2)	76,83±6,32	76,5 (67,2-88,8)	0,569
RDW2	14,37±2,12	13,7 (51,7-94,5)	14,32±2,55	14,0 (4,1-22,0)	15,48±3,04	14,1 (12,2-22,1)	0,354
PLT2	298,60±90,05	290,0 (54,0-453,0)	266,38±104,16	258,5 (17,0-625,0)	266,50±153,79	284,5 (12,0-527,0)	0,227

°p: Kruskall Wallis testi

Üçüncü izleme gelen 37 hastanın hemogram değerleri incelendiğinde nötropeni derecelerine göre ANS haricindeki diğer hematolojik parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak nötropeni derecesi arttıkça ANS değerlerinin azaldığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nötropeni derecelerine göre üçüncü izlemde elde edilen hemogram parametrelerin ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Nötropeni Derecelerine Göre Üçüncü İzlemde Elde Edilen Hemogram Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri (n=37)

	Hafif		Orta		Ağır		^a p
	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Mak)	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	
WBC3	5,34 $\pm$ 2,16	4,9 (2,1-8,8)	4,72 $\pm$ 1,88	4,5 (2,2-9,5)	5,08 $\pm$ 2,49	5,2 (1,8-8,3)	0,826
ANS3	1,28 $\pm$ 0,10	1,3 (1,1-1,4)	0,81 $\pm$ 0,13	0,8 (0,6-1,0)	0,28 $\pm$ 0,20	0,3 (0,0-0,5)	<0,001
ALS3	3,38 $\pm$ 1,97	2,8 (0,6-6,6)	3,28 $\pm$ 1,63	3,1 (1,2-7,4)	3,72 $\pm$ 2,27	3,8 (0,6-6,9)	0,927
HGB3	12,77 $\pm$ 2,10	13,5 (7,5-14,8)	13,00 $\pm$ 1,58	12,9 (10,1-16,0)	12,50 $\pm$ 0,96	12,1 (11,2-13,9)	0,316
MCV3	79,18 $\pm$ 9,84	79,0 (53,4-91,1)	77,17 $\pm$ 7,32	76,5 (62,2-87,2)	78,73 $\pm$ 5,31	76,2 (71,5-87,0)	0,525
RDW3	15,61 $\pm$ 3,84	14,2 (12,7-27,7)	15,73 $\pm$ 4,90	14,0 (12,9-30,9)	14,79 $\pm$ 2,87	14,1 (12,0-20,3)	0,764
PLT3	274,0 $\pm$ 103,47	286,5 (33,0-420)	279,58 $\pm$ 127,72	248,0 (128,0-589,0)	268,11 $\pm$ 147,06	242,0 (9,0-510,0)	0,813

^ap: Kruskall Wallis testi

4.7. Nötropeni ile Akut Faz Reaktanlarının İlişkisi

Çalışmamızda başvurusunda nötropeni saptanan hastaların 344’ünde CRP bakılmıştır. CRP düzeyleri ile nötropeni derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). CRP negatif olan hastaların %64,8’inde orta, %18,8’inde hafif, %16,4’ünde ağır nötropeni; CRP zayıf pozitif olanların %66’sında orta, %24’ünde hafif, %10’unda ağır nötropeni, CRP pozitif olanlarda ise %26,3’ünde hafif, %42,1’inde orta, %31,6’sında ağır nötropeni saptanmıştır. CRP pozitif olan hastalarda, hafif nötropeni grubu ile orta ve ağır nötropeni grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Prokalsitonin düzeyi ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Prokalsitonin alınan 60 hastanın 52'si (%86,6) negatif, 4'ü (%6,6) borderline, 4'ü (%6,6) pozitif olarak saptanmıştır. Nötropeni derecelerinin akut faz reaktanlarına göre karşılaştırılması Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Nötropeni Derecelerinin Akut Faz Reaktanlarına göre karşılaştırılması

		Hafif	Orta	Ağır	⁺p
		n (%)	n (%)	n (%)	
CRP	Negatif	48 ^a (18,8)	166 ^a (64,8)	42 ^a (16,4)	0,035
	Z. Pozitif	12 ^a (24)	33 ^a (66)	5 ^a (10)	
	Pozitif	10 ^a (26,3)	16 ^b (42,1)	12 ^b (31,6)	
PRC	Negatif	23 (44,2)	25 (48,1)	4 (7,7)	0,116
	Borderline	1 (25)	2 (50)	1 (25)	
	Pozitif	1 (25)	1 (25)	2 (50)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir sütundaki farklı harfler, satır oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Satır yüzdelerinin toplamı 100'e eşittir.

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam tetkik sayıları baz alınarak hesaplanmıştır.

4.8. Serolojik Tetkikler ile Nötropeni İlişkisi

EBV, CMV, Parvovirüs ve İnfluenza, RSV ve Covid-19 PCR sonuçları ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). EBV IgM/IgG alınan 62 hastanın 8'inde (%12,9) EBV IgM antikor testi pozitif, 2'sinde (%3,2) zayıf pozitif olarak; CMV IgM/IgG alınan 41 hastanın 1'inde (%2,4) CMV IgM antikor testi pozitif, 1'inde (%2,4) zayıf pozitif olarak saptanmıştır. Parvovirüs B19 IgM antikor testi hastaların hiçbirinde pozitif saptanamamıştır. Nötropeni saptanan ve PCR analizi yapılan hasta sayısı ile pozitif saptanan hasta sayısı incelendiğinde; 10 hastanın 5'inde (%50) İnfluenza pozitif, 9 hastanın 2'sinde (%22,2) RSV pozitif, 36 hastanın 14'ünde (%38,8) COVID-19 PCR pozitif olarak saptanmıştır. Nötropeni derecelerinin viral seroloji ve PCR Sonuçlarına Göre Dağılımı Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20. Nötropeni Derecelerinin Viral Seroloji ve PCR Sonuçlarına Göre Dağılımı

		Hafif	Orta	Ağır	*p
		n (%)	n (%)	n (%)	
EBV IgM	Negatif	15 (28,8)	29 (55,8)	8 (15,4)	0,761
	Z. Pozitif	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
	Pozitif	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)	
EBV IgG	Negatif	5 (16,7)	19 (63,3)	6 (20)	0,202
	Z. Pozitif	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
	Pozitif	12 (40)	15 (50)	3 (10)	
CMV IgM	Negatif	8 (20,5)	22 (56,4)	9 (23,1)	0,355
	Z. Pozitif	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
	Pozitif	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
CMV IgG	Negatif	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)	0,526
	Z. Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Pozitif	8 (23,5)	18 (52,9)	8 (23,5)	
Parvovirüs B19 IgM	Negatif	8 (22,9)	20 (57,1)	7 (20)	-
	Z. Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Parvovirüs B19 IgG	Negatif	8 (25,8)	18 (25,8)	5 (16,1)	0,228
	Z. Pozitif	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
	Pozitif	0 (0)	3 (0)	1 (25)	
İNFLUENZA PCR	Negatif	0 (0)	4 (80)	1 (20)	0,599
	Pozitif	2 (40)	2 (40)	1 (20)	
RSV PCR	Negatif	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	0,076
	Pozitif	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
COVID-19 PCR	Negatif	5 (22,7)	14 (63,6)	3 (13,6)	0,068
	Pozitif	8 (57,1)	6 (42,9)	0 (0)	

*Ki kare testi

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam tetkik sayıları baz alınarak hesaplanmıştır. Satır yüzdelik değerlerinin toplamı 100'e eşittir.

4.9. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları ile Nötropeni İlişkisi

Kan kültüründe üreme olmayan 58 olgunun %31'i (n:18) hafif, %48,3'ü (n:28) orta, %20,7'si (n:12) ağır nötropenikti. Üreme saptanan örneklerde ise; 4 hastada *Brucella* spp. ve 1 hastada koagülaz negatif stafilokok (KNS) izole edildi. *Brucella* pozitif saptanan olguların 3'ü (%75) hafif derecede, 1'i (%25)'i orta derecede nötropenikti. KNS pozitif tek olgu hafif derecede nötropenikti. Kan kültürlerinde nötropeni derecesi ile üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İdrar kültüründe üreme olmayan 50 olgunun %21,3'ü (n:10) hafif, %57,4'ü (n:27) orta ve %21,3'ü (n:10) ağır nötropenikti. Üreme saptanan örneklerde ise; 1 hastada, *E. Coli*, 1 hastada KNS ve 1 hastada *E. Coli* + *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi; tüm bu olgular orta derecede nötropenikti. Nötropeni derecesi ile idrar

kültüründe üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri, yalnızca 3 hastadan alınmış olup alınan kültürlerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Bu hastaların tamamı orta dereceli nötropeni grubundaydı.

Trakeal aspirat kültüründe 1 hastada *Candida* spp. izole edildi ve bu hasta orta dereceli nötropeni grubundaydı.

Balgam kültüründe, sadece 1 hastada *Enterobacter Cloacae* üremesi gözlemlendi ve bu hasta ağır derecede nötropeni grubunda yer almaktaydı.

Boğaz kültüründe, üreme olmayan 52 olgunun %26,9'u (n:14) hafif, %57,7'si (n:30) orta ve %15,4'ü (n:8) ağır nötropenikti. Üreme saptanan 2 olgunun biri hafif, diğeri orta derecede nötropenikti. Nötropeni derecesi ile boğaz kültürü sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gaita kültüründe üreme olmayan 23 olgunun %32'si (n:8) hafif, %56'sı (n:14) orta ve %12'si (n:3) ağır nötropenikti. 1 hastada *Giardia*, 2 hastada Rotavirüs pozitifliği saptandı. *Giardia* pozitif saptanan hasta hafif, Rotavirüs pozitif hastaların ise biri orta, diğeri ağır nötropenikti. Gaita kültürü sonuçları nötropeni derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kültür örneklerinden izole edilen patojenlerin sayısı sınırlı olup, nötropeni derecesi ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalardan alınan çeşitli kültür örneklerine (kan, idrar, BOS, trakeal aspirat, balgam, boğaz ve gaita) göre mikroorganizma üreme durumu ve bu bulguların nötropeni dereceleriyle ilişkisi Tablo 4.21'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.21. Nötropeni Derecelerinin Mikrobiyolojik Kültür Sonuçlarına Göre Dağılımı

		Hafif	Orta	Ağır	⁺p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Kan Kültürü	Üreme yok Üreme var	18 (31) 4 (80,0)	28 (48,3) 1 (20,0)	12 (20,7) 0 (0,0)	0,082
İdrar Kültürü	Üreme yok Üreme var	10 (21,3) 0 (0)	27 (57,4) 3 (100)	10 (21,3) 0 (0)	0,345
BOS Kültürü	Üreme yok Üreme var	0 (0) 0 (0)	3 (100) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	-
Trakeal Aspirat Kültürü	Üreme yok Üreme var	0 (0) 0 (0)	0 (0) 1 (100)	0 (0) 0 (0)	-
Balgam Kültürü	Üreme yok Üreme var	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 1 (100)	-
Boğaz Kültürü	Üreme yok Üreme var	14 (26,9) 1 (50)	30 (57,7) 1 (50)	8 (15,4) 0 (0)	0,706
Gaita Paneli ve Kültürü	Üreme yok Üreme var	8 (32) 1 (33,3)	14 (56) 1 (33,3)	3 (12) 1 (33,3)	0,574

⁺p: Ki kare testi

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam alınan tetkik sayıları baz alınarak hesaplanmıştır. Satır yüzdelik değerlerinin toplamı 100'e eşittir.

4.10. Vitamin Düzeyleri ile Nötropeni İlişkisi

Hastaların nötropeni dereceleriyle ferritin, B12 vitamini, D vitamini ve folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda nötropeniyle gelen hastaların 196'sının ferritin değeri ölçülmüş olup, ferritin değerinin 33 hastada (%16,8) düşük, 137 hastada (%69,8) ise normal düzeyde olduğu saptanmıştır. Hastaların 166'sından B₁₂ vitamin düzeyi istenmiş olup, B₁₂ vitamini düzeyleri 21 hastada (%12,6) düşük, 32 hastada (%19,2) sınırda, 95 hastada (%57,2) normal olarak bulunmuştur. Hastaların 118'inin D vitamini düzeyi ölçülmüş olup, 47 hastada (%39,8) eksiklik, 40 hastada (%33,8) yetersizlik şeklindeyken değer 27 hastada (%22,8) normal düzeyde olduğu görülmüştür. Hastaların 127'sinden folik asit düzeyi istenmiş olup folik asit düzeyinin 3 hastada (%2,3) düşük, 115 hastada (%90,5) normal olduğu bulunmuştur. Nötropeni derecelerinin ferritin, B₁₂ vitamini, folik asit ve D vitamini değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22. Nötropeni Derecelerinin Ferritin, B₁₂ vitamini , Folik asit ve D vitamini Değerlerine Göre Karşılaştırılması

		Hafif	Orta	Ağır	⁺ p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Ferritin	Düşük	12 (36,4)	18 (54,5)	3 (9,1)	0,119
	Normal	28 (20,4)	82 (59,9)	27 (19,7)	
	Yüksek	10 (38,5)	13 (50,0)	3 (11,5)	
B₁₂ Vitamini	Düşük	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)	0,643
	Sınırd	9 (28,1)	18 (56,3)	5 (15,6)	
	Normal	20 (21,1)	54 (56,8)	21 (22,1)	
	Yüksek	4 (22,2)	11 (61,1)	3 (16,7)	
D Vitamini	Eksiklik	7 (14,9)	31 (66,0)	9 (19,1)	0,626
	Yetersizlik	7 (17,5)	26 (65,0)	7 (17,5)	
	Normal	7 (25,9)	14 (51,9)	6 (22,2)	
	Yüksek	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	
Folat	Düşük	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0,850
	Normal	28 (24,3)	68 (59,1)	19 (16,5)	
	Yüksek	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	

⁺p: Ki kare testi

¹Çoklu yanıt (multiple response) üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Yüzde değerleri toplam tetkik sayıları baz alınarak hesaplanmıştır. Satır yüzdelik değerlerinin toplamı 100'e eşittir.

4.11. İmmünglobulin Düzeyleri ile Nötropeni İlişkisi

IgM düzeyi nötropeni derecesi arttıkça azalma eğiliminde; IgG ve IgA düzeyleri ise nötropeni derecesi arttıkça yükselme eğiliminde olsa da nötropeni derecelerine göre immünoglobulin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Nötropeni derecelerine göre immünglobulin seviyelerinin dağılımı Tablo 4.23'de verilmiştir.

Tablo 4.23. Nötropeni Derecelerine Göre İmmünglobulin Seviyelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri

	Hafif		Orta		Ağır		⁰ p
	Ort.± SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.± SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.± SS	Medyan (Min-Maks)	
IgM	178,71±76,84	93,0 (68-635)	99,75±10,48	83,5 (11-368)	92,08±9,87	103,0 (36-150)	0,452
IgG	822,0±68,06	873,0 (538-1219)	828,64±49,13	771,0 (152-1678)	1009,75±84,28	1027,5 (408-1956)	0,121
IgA	62,12±12,09	49,0 (24-198,0)	79,82±7,68	69,0 (7-253)	103,0±24,17	73,0 (20-348)	0,252
IgE	204,29±85,97	65,3 (3,1-755,9)	195,29±56,41	29,2 (0,6-2500)	214,01±156,05	29,9 (2,2-2500)	0,828

⁰p: Kruskal Wallis testi

4.12. Nötropeni Düzeltme Durumu ve Sürelerinin Nötropeni Derecelerine Göre Değerlendirilmesi

Birinci izlemde hafif nötropeni saptanan hastalarda, ortalama düzeltme süresi ve ($\pm$ SS) $217,00 \pm 321,47$ gün, orta nötropeni saptanan hastalarda $165,69 \pm 265,81$ gün, ağır nötropeni saptanan hastalarda $92,97 \pm 178,44$ gün olarak bulunmuştur. İkinci izlemde hafif nötropeni saptanan hastalarda ortalama düzeltme süresi ve ($\pm$ SS) $95,70 \pm 102,76$ gün, orta nötropeni saptanan hastalarda $119,47 \pm 141,44$ gün, ağır nötropeni saptanan hastada 8 gün olarak bulunmuştur. Üçüncü izlemde hafif nötropeni saptanan hastalarda ortalama düzeltme süresi ve ($\pm$ SS) $146,22 \pm 157,57$ gün, orta nötropeni saptanan hastalarda $203,83 \pm 221,67$ gün, ağır nötropeni saptanan hastalarda $125,75 \pm 100,198$ gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, birinci, ikinci ve üçüncü izlemde nötropeni derecelerine göre düzeltme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Farklı izlem zamanlarında nötropeni düzeltme sürelerinin nötropeni derecelerine göre karşılaştırılması Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Nötropeni Derecelerine Göre Farklı İzlem Zamanlarında Nötropeni Düzeltme Sürelerinin Karşılaştırılması

Nötropeni düzeltme süresi (gün)	Hafif		Orta		Ağır		θ_p
	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)	
Birinci izlem	$217,00 \pm 321,47$	41,0 (1-1316)	$165,69 \pm 265,81$	33,5 (1-1424)	$92,97 \pm 178,44$	12,0 (1-681)	0,124
İkinci izlem	$95,70 \pm 102,76$	45,0 (1-279)	$119,47 \pm 141,44$	73,0 (3-428)	8,00	8,0	0,475
Üçüncü izlem	$146,22 \pm 157,57$	47,0 (5-397)	$203,83 \pm 221,67$	144,5 (11-557)	$125,75 \pm 100,198$	117,0 (25-244)	0,970

⁰p: Kruskal Wallis testi

Birinci izlemde nötropeni derecelerine göre izlem durumları arasında istatistiksel olarak fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Orta nötropeni saptanan hastaların %43,0'ında düzelmenin olmadığı tespit edilmiştir. Bu oranın düzeltme görülmeyen hafif ve ağır nötropenik hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). İkinci ve üçüncü izlemde nötropeni derecelerine göre izlem durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Farklı izlem

zamanlarındaki nötropeni derecelerine göre izlem ve düzelme durumları Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4.25. Farklı İzlem Zamanlarındaki Nötropeni Derecelerine Göre İzlem ve Düzelme Durumları Arasındaki Dağılım

		Hafif n (%)	Orta n (%)	Ağır n (%)	⁺ p
1.İzlem	Düzelme var	49 ^a (45,4)	168 ^a (50,1)	39 ^a (50,0)	0,006
	Düzelme yok	20 ^a (18,5)	23 ^b (6,9)	12 ^a (15,4)	
	İzlem yok	39 ^a (36,1)	144 ^b (43,0)	27 ^a (34,6)	
2.İzlem	Düzelme var	22 (62,9)	21 (50,0)	4 (28,6)	0,105
	Düzelme yok	6 (17,2)	9 (21,4)	7 (50,0)	
	İzlem yok	7 (20,0)	12 (28,6)	3 (21,4)	
3.İzlem	Düzelme var	10 (62,5)	7 (58,3)	5 (55,6)	0,792
	Düzelme yok	6 (37,5)	4 (33,3)	3 (33,3)	
	İzlem yok	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (11,1)	

⁺p: Ki kare testi

a,b: her bir satırdaki farklı harfler, sütun oranlarının %5 düzeyinde farklılığını ifade etmektedir. Harflendirme bonferroni düzeltmesine göre yapılmıştır. Sütun yüzdelerinin toplamı 100'e eşittir.

4.13. Korelasyon Çalışmaları

Birinci izlemde ANS ile yaş, WBC, hemoglobin ve MCV arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($p < 0,05$). İkinci izlemde ANS ile PLT arasında pozitif yönde zayıf; ANS ile CRP arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Üçüncü izlemde ANS ile CRP ve Vitamin B₁₂ arasında negatif yönde orta düzeyde; ANS ile PROC arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Mutlak nötrofil sayısı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.26.'da verilmiştir.

Tablo 4.26. Mutlak Nötrofil Sayısı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Spearman r Korelasyonları

	Değişkenler	Spearman p	p
1. İzlem ANS	Yaş	0,125	0,004
	WBC1	0,121	0,006
	HGB1	0,089	0,042
	MCV1	0,089	0,042
	PLT1	0,094	0,032
2. İzlem ANS	PLT2	0,218	0,038
	CRP2	-0,272	0,042
3. İzlem ANS	CRP3	-0,424	0,039
	PRC3	-0,975	0,005
	Vitamin B ₁₂	-0,421	0,023

p: Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında ve akut inflamasyonda fagositoz yaparak önemli göreve sahip olan hücrelerdir. Nötrofil sayısının azalması durumunda enfeksiyonlara yatkınlık oluşabilmektedir [1].

ANS değerinin yaşa göre olması gereken değerin -2 SDS altında olması nötropeni olarak tanımlanır. Nötropeni, ırklara göre farklılık göstermektedir. ANS değerinin Beyaz ırkta 2 hafta ile 1 yaş arasında 1000/ mm³, 1-18 yaş arasında ise 1500/ mm³'ün altında olması olarak değerlendirilir. Afrika kökenli kişilerde beyaz ırka göre nötrofil seviyeleri 200-600/ mm³ kadar daha düşük olabilir [3,4].

Nötropeni süresi üç aydan kısa olursa akut nötropeni, üç aydan uzun olursa da kronik nötropeni olarak adlandırılır. Enfeksiyonlar özellikle de viral olanlar, akut ve geçici nötropenilerin en sık nedenidir. [5] Postenfeksiyon nötropeni ilk 1-2 günde başlayıp ve 3 ile 7 güne kadar devam edebilir. Nötropheninin tamamen düzelmesi yaklaşık 40 günü bulabilmektedir. İlaç kullanımı da akut ve geçici nötropenilerin sık görülen diğer bir sebebidir. Hemen hemen her ilaç nötropeniye sebep olabilmekte ve genellikle ilaç kesilince nötropeni düzelmektedir. [3]

Nötrophenin kliniği ANS'nin seviyesine bağlı olarak değişir. ANS düzeyi 1000-1500/mm³ arasında ise hafif nötropeni, 500-1000/mm³ arasında orta nötropeni, 500/ mm³'ün altındaysa şiddetli nötropeni, 200/mm³ ve altındaysa agranülositoz olarak sınıflandırılabilir. Şiddetli nötropeni ve agranülositoz durumunda ciddi enfeksiyonların görülme olasılığı artarken, hafif ve orta nötropenilerde klinik daha hafif veya asemptomatik seyredebilir. [3]

Çalışmaya Ocak 2020 - Kasım 2024 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatri kliniklerine başvuran 521 hasta dahil edilmiştir. Malignite veya aplastik anemi tanısı olan, kemoterapi veya radyoterapi alan ve izlemi sırasında exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 258'i kız (%49,5), 263'ü ise erkek (%50,5) olup, yaş ortalamaları 5,26 ± 4,47 yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş dağılımının 1-1,9 yaş aralığında 141 hasta (%27,1) ve 2-3,9 yaş aralığında 140 hasta (%26,9) ile benzer

oranlara sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, örneklemin %54'ünün 4 yaş altı çocuklardan oluştuğu belirlenmiştir.

Selimli'nin [51] çalışmasına toplam 52 hasta dahil edilmiş, hastaların %32,7'si kız, %67,3'ü erkek hastalardan oluşmuş olup hastaların yaş ortalaması $37,27 \pm 51,73$ ay olarak bulunmuştur. Hastaların %71,1'si poliklinikte, %28,9'u serviste takip edilmiştir. Başvurulan birimlerin çalışmamızla paralellik gösterdiği tespit edilmiştir

Bizim çalışmamızda ise hastaların %65,6'sının polikliniklere, %20,0'ının acil servise başvurduğu görülmüştür. Genel pediatri polikliniği %19,4 oranı ile en fazla, çocuk kardiyoloji polikliniğine başvurular, %0,2 ile en düşük orana sahiptir. Hastaların %13,4'ü (n:70) ise çocuk servisinde takip edilmiştir.

Husain ve ark [52] tarafından yapılan, daha önce sağlıklı çocuklarda geçici nötropenin enfeksiyöz etkenlerini araştırıldığı çalışmada nötropeni ile başvuruların en sık Mayıs ve Ekim aylarında olduğu bulunmuştur. Alexandropoulou ve ark [53] tarafından yapılan yine daha önce sağlıklı ve febril nötropeniyle hastaneye başvuran 161 hastanın dahil edildiği çalışmada ise nötropenin en sık ilkbaharda (%34,8) en düşük ise sonbaharda (%14,2) görüldüğünü belirtilmiştir.

Çalışmamızda nötropeni dereceleri ile aylar arasındaki dağılım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir. Ağır nötropeni olguları diğer nötropeni derecelerine göre, Ocak ayında %32,9 ile en yüksek oranda; Ağustos ayında ise %3,0 ile en düşük oranda görülmüştür. Eylül, Ekim ve Aralık aylarındaki dağılımlar dikkate alındığında, hafif ve ağır nötropeni derecelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamızda nötropenin kış ve sonbahar aylarında daha yüksek oranda görülmesi, bu mevsimlerde enfeksiyon nedeniyle hastaneye başvuru sıklığındaki artışla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda her bir nötropeni şiddet düzeylerine (hafif, orta, ağır) göre olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir. Hafif nötropeni oranı 2021 yılında %43,9 ile en yüksek seviyeye ulaşmış, 2021 yılı ile nötropeni şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır. 2022, 2023 ve 2024 yıllarındaki orta ve ağır nötropeni oranlarının, hafif nötropeni oranlarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Hafif nötropeni olgusunun en fazla 2021 yılında orta ve ağır nötropeni olgusunun en fazla 2022 yılında görüldüğü tespit edilmiştir

Nagalapuram ve ark [54] izole nötropeni ile takip ettikleri 155 çocuk ile yaptıkları çalışmada hastaların 45'inde (%29) hafif nötropeni, 65'inde (%42) orta derecede nötropeni, 30'unda (%19) şiddetli nötropeni ve 15'inde (%10) çok şiddetli nötropeniye sahip olduğu görüldü. Ayhan [55] tarafından yapılan nötropenin demografik, klinik ve etiyolojik özelliklerinin araştırıldığı 118 hasta ile yaptığı çalışmada 25 hastanın (%21,1) hafif, 74 hastanın (%62,7) orta, 19 hastanın (%16,1) ise ağır nötropenik olduğu belirtilmiştir. Selimli'nin [54] nötropenilerin klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelendiği 52 hasta ile yaptığı çalışmada ise 16 hastanın (%30,77) hafif, 24 hastanın (%46,15) orta, 12 hastanın (%23,08) ise ağır nötropenik olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, hastaların nötropeni sınıflandırması değerlendirildiğinde farklı izlem zamanlarında %24,6 oranında bireylerde birden fazla nötropeni şiddetinde olduğu gözlemlenmiştir. Buna göre; %30,5'inin (n=159) hafif, %74,7'sinin (n=389) orta ve %19,4'ünün (n=101) ağır nötropenik olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatürle uyumlu çıkmıştır.

Selimli'nin [51] yaptığı çalışmada bir yaş üstü hastaların nötropeni derecesinin hafif olma oranının, bir yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre nötropeni derecelerinin dağılımları incelendiğinde, 1-1,9 yaş aralığına göre dağılımları; hafif nötropenide %22,34 orta nötropenide %59,54 ve ağır nötropenide %18,09 şeklindedir. 1-1,9 yaş aralığı nötropeni şiddetlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı grubudur. 7-10,9 ve 11-17,9 yaş aralığında hafif nötropeni görülme sıklığının ağır nötropeni görülme sıklığından daha yüksek oranda görüldüğü ve bu yaş aralıklarında görülen nötropeni şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. 4-6,9 yaş aralığında orta nötropeni olgusunun görülme sıklığı, hafif nötropeni olgusunun görülme sıklığından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastaların cinsiyetlerine göre nötropeni şiddeti incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Karanavaki ve ark [40] daha önce sağlıklı 67 nötropenik hasta ile yaptıkları çalışmada 20 hastada tanımlanamayan ateşli hastalık, 10 hastada bronşiyolit, 9 hastada ÜS YE, 8 hastada eksantern subitum, 7 hastada İYE, 5 hastada rastgele saptanan nötropeni, 4 hastada AGE, 1 hastada pürülan lenfadenit, 1 hastada pnömoni görüldüğü bulunmuştur. Özdemir ve ark [41] nötropeniyle izlenen 94 hastanın dahil edildiği çalışmasında 55 hastaya (%58,5) post-enfeksiyöz nötropeni tanısı konulmuştur. Enfeksiyonun en yaygın odağının ise (ÜS YE) (%38,4) olduğu belirtilmiştir. Diğer etiyolojik nedenler arasında ise 6 hasta ilaç ilişkili (%6,3), 5 hasta vitamin B12 eksikliği ilişkili (%5,3), 5 hasta diğer nedenler (kronik benign nötropeni, immün yetmezlik, otoimmün lenfoprofiliteratif sendrom, hemafagositik lenfositosis) (%5,3) olarak bulunmuştur. 23 hastada ise (%24,6) etiyolojik bir neden saptanamamıştır. Angelino ve ark [56] nötropeni etiyolojisinin araştırıldığı 104 hasta ile yaptıkları çalışmada ise; 38 hastanın akut nötropeni ile takip edildiği ve bu hastaların 26'sında (%68,4) post-enfeksiyöz, 10'unda (%26,3) idiyopatik, 2'sinde ise (%5,3) ilaç ilişkili nötropeni olduğu bulunmuştur. 66 hastanın kronik nötropeni olarak izlendiği aynı çalışmada ise 33 hastanın (%50) kronik idiyopatik nötropeni, 22 hastanın (%33,3) otoimmün nötropeni, 6 hastanın (%9) konjenital nötropeni, 2 hastanın (%3) benign ailesel nötropeni, 2 hastanın (%3) post-infeksiyöz, 1 hastanın (%1,5) ise ilaç ilişkili nötropeni olduğu bulunmuştur. Selimli'nin [51] çalışmasında; 52 hastanın enfeksiyon odakları incelendiğinde, 30 hastanın (%57,69) ÜS YE, 10 hastanın (%19,23) AGE, 3 hastanın (%5,77) İYE, 2 hastanın (%3,85) ASYE, 1 hastanın (%1,92) selülit olduğu, kalan 6 hastanın (%11,53) ise enfeksiyon odağının belirlenemediği görülmüştür.

Çalışmamızda 521 vakanın tanı dağılımı değerlendirildiğinde, enfeksiyon hastalıkları toplam olguların %44,5'ini (n=232) oluşturmuştur. Enfeksiyon hastalıkları içinde ise ÜS YE %13,6 (n=71), AGE %13,1 (n=68) ve ASYE %6,3 (n=33) oranları ile öne çıkmaktadır. Sebebi bilinmeyen ateş nedeniyle ise 31 vaka (%6,0) başvurmuştur. Bruselloz, menenjit ve sepsis vakaları en az görülen tanı grubunu oluşturmuştur. Rutin muayene amacıyla başvuran olgular %21,5 (n=112) ile ikinci sırada yer almıştır. Bu durum, semptomatik olmayan başvuruların önemli bir kısmını oluşturduğunu göstermektedir. Nütrisyonel ve vitamin eksiklikleri tanıları ise toplam vakaların %17,7'sini (n=92) kapsamaktadır. Bu grupta, en sık tespit edilen durum D vitamini eksikliği olup, %10,0 (n=52) oranında görülmektedir. Bunu sırayla demir

eksikliği anemisi %5,6 (n=29) ve B₁₂ vitamini ve/veya folik asit eksikliği %3,1 (n=16) izlemektedir. Alerjik hastalıklar %13,4 (n=70) oranında görülürken, nörolojik hastalıklar %6,5 (n=34) ile bir diğer öne çıkan tanı grubudur. Gastroenterolojik (%2,9), dermatolojik (%1,5), endokrinolojik (%3,5), hematolojik (%4,6) ve immünolojik (%0,4) hastalıklar ise daha düşük oranlarda tespit edilmiştir. Nadir görülen diğer tanımlar arasında zehirlenme, amiloidoz, çölyak hastalığı ve romatoid artrit bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da çocukluk çağı nötrofenilerinin en sık nedeni enfeksiyonlar olarak tesbit edilmiştir.

Özel'in [63]çocukluk çağı nötrofenilerinin kliniği, etiyolojisi ve prognozunun değerlendirildiği çalışmasında, postenfeksiyöz nötrofeni tanımlı 63 hastanın 10'u (%15,8) çok ağır nötrofeni, 22'si (%35) ağır nötrofeni, 22'si (%35) orta düzeyde nötrofeni, 9'u (%14,2) hafif nötrofeni; nutrisyonel nötrofeni tanımlı 11 hastanın 3'ü (%27,3) çok ağır nötrofeni, 2'si (%18,1) ağır nötrofeni, 2'si (%18,1) orta şiddette nötrofeni, 4'ü (%36,5) hafif nötrofeni; kronik benign nötrofeni tanımlı 61 hastanın 15'i (%24,6) çok ağır nötrofeni, 23'ü (%37,7) ağır nötrofeni, 16'sı (%26,3) orta şiddette nötrofeni, 7'si (%11,4) hafif düzeyde nötrofeni; ilaca bağımlı gruptaki 3 hastanın 1'i (%33,3) çok ağır nötrofeni, 2'si (%66,6) hafif nötrofeni; immün yetmezlik tanımlı 10 hastanın 3'ü (%30) çok ağır nötrofeni, 4'ü (%40) ağır nötrofeni ve 3'ü (%30) orta şiddette nötrofeni olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda; nötrofeni derecelerine (hafif, orta, ağır) göre tanı grupları karşılaştırıldığında, enfeksiyon hastalıklarının tüm gruplar içinde en sık, rutin muayeneye gelenlerin ikinci sıklıkla görüldüğü ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmeyişi bulunmuştur. Nutrisyonel eksiklikle nötrofeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hematolojik ve gastroenterolojik hastalıkların ağır nötrofenide daha sık, orta ve hafif nötrofenide benzer oranlarda ve daha az sıklıkla görülmüş olup aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Endokrinolojik hastalıkların nötrofeni derecesine göre dağılımları hafif ve orta nötrofenide benzer olup ağır nötrofenide hiç görülmemiştir ve nötrofeni derecesine göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca enfeksiyon hastalıkları içerisinde, ÜSSE'nin nötrofeni ile birlikte en sık görüldüğü ve nötrofeni derecelerine göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Alexandropoulou ve ark [53], tarafından yapılan 161 hastanın dahil edildiği çalışmada; nötropeniyle hastaneye başvuran hastaların 32'sinde (%19,9) anemi ve 29'unda (%18) trombositopeninin eşlik ettiği bulunmuştur. Selimli'nin [51] 52 hasta ile yaptığı çalışmada ise; 14 hastada (%26,9) anemi ve 10 hastada (%19) ise trombositopeni eşlik ettiği görülmüş ve hastaların hiçbirinde malignite izlenmemiştir.

Çalışmamızda; farklı izlem zamanlarındaki hemogloblin düzeyleriyle nötropeni derecelerinin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Birinci izleme gelen 521 nötropenik hastanın 104'üne (%19,9) anemi, 78'ine (%14,9) trombositopeni, ikinci izleme gelen 91 hastanın 16'sına (%17,5) anemi, 9'una (%9,8) trombositopeni ve üçüncü izleme gelen 37 hastanın 5'ine (%13,5) anemi, 5'ine (%13,5) trombositopeni eşlik ettiği saptanmıştır.

Sheen ve ark [57] yaptığı ve 474 hastanın dahil edildiği çalışmada; lökosit sayısı ortalaması $4,521 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı ortalaması $0,504 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Selimli'nin [51] yaptığı çalışmada; hastaların nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,824 \pm 0,338 \times 10^3/\text{mm}^3$, lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $4,982 \pm 2,134 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,634 \pm 2,042 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu görülmüştür. Karanavaki ve ark [40] yaptığı çalışmada ise; nötrofil sayısı ortalaması $0,85 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hemogram sonuçları incelendiğinde, birinci izleme gelen 521 hastanın lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $4,64 \pm 2,07 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,86 \pm 0,30 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,10 \pm 2,60 \times 10^3/\text{mm}^3$, ikinci izleme gelen 91 hastanın lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $4,93 \pm 2,02 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,93 \pm 0,37 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,29 \pm 1,79 \times 10^3/\text{mm}^3$, ve üçüncü izleme gelen 37 hastanın lökosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $5,08 \pm 2,11 \times 10^3/\text{mm}^3$, nötrofil ortalaması ve ($\pm$ SS) $0,89 \pm 0,42 \times 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit ortalaması ve ($\pm$ SS) $3,43 \pm 1,89 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; birinci izleme gelen 521 hastanın hemogram değerleri incelendiğinde nötropeni derecelerine göre WBC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ayrıca üç izlemde de nötropeni şiddeti arttıkça ANS değerlerinin azaldığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer hematolojik parametrelerdeyse istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda; nötropeni şiddeti ile akut faz reaktanlarının (CRP, prokalsitonin) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; CRP düzeyi ile nötropeni şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CRP düzeyi arttıkça ağır hastalık görülme oranı belirgin şekilde yükselmekte, bu da CRP'nin hastalık ciddiyetinin bir biyobelirteci olabileceğini göstermektedir. Ancak ilginç şekilde, CRP pozitif olan hastaların bir kısmının hafif grupta yer alması, CRP'nin tek başına hastalık şiddetini belirlemede yeterli olmayabileceğini ve klinik tablonun bütüncül değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, CRP zayıf pozitif olan hastaların büyük çoğunluğunun orta şiddette seyretmesi, bu aralığın muhtemelen sınırlı bir inflamatuvar cevabı yansıttığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar, CRP'nin prognostik değer taşıyabileceğini ancak klinik karar süreçlerinde diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağını göstermektedir. Prokalsitonin düzeyi ile nötropeni şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Husain ve ark [52] tarafından yapılan, daha önce sağlıklı ve geçici nötropeninin enfeksiyöz etkenlerini araştırıldığı çalışmaya 55 hasta dahil edilmiş ve hastaların %30'unda HHV6, %23'ünde enterovirüs, %13'ünde influenza-A (H1N1), %10'unda parvovirüs B19, %10'unda EBV, %7'sinde adenovirüs, %7'sinde üriner sistemde E.coli saptandığı belirtilmiştir. Angelino ve ark [56] nötropeni etiyolojisinin araştırıldığı 104 hasta ile yaptıkları çalışmada ise 38 hasta akut nötropeni ile takip edilip, bu hastaların 26'sı post-enfeksiyöz nötropeni olarak kabul edilmiş, 14 tanesinde mikrobiyolojik etken tesbit edilmiştir. Etken saptanabilen hastaların 4 tanesinde HHV-6 (Human Herpes Virus), 1 tanesinde HHV ve EBV, 1 tanesinde HHV ve CMV, 2 tanesinde EBV, 2 tanesinde VZV (Varisella Zoster Virüs), 1 tanesinde HSV, 1 tanesinde de N.meningitidis enfeksiyonu saptanmıştır. Etken saptanamayan 14 hastanın 6 tanesi ÜSYE, 3 tanesi izole ateş, 2 tanesi İYE, 2 tanesi sepsis, 1 tanesi ise artrit olarak değerlendirilmiştir. Selimli'nin [55], yaptığı çalışmada; 52 nötropenik hastanın 15 tanesinde (%28,8) servis yatışı sırasında alınan viral seroloji tetkiklerinde 2 hastada EBV-IGM antikor testi pozitif, 2 hastada da CMV-IGM antikor testi pozitif saptanmış olup parvovirüs IGM pozitifliği tesbit edilmemiştir. Hastaların 1 tanesi de Epstein Barr virüsüne bağlı Enfeksiyöz Mononükleoz tanısı almıştır.

Çalışmamızda; EBV, CMV, Parvovirüs ve İnfluenza, RSV ve COVID-19 PCR sonuçları ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. EBV IgM/IgG alınan 62 hastanın 8'inde EBV IgM antikor testi pozitif, 2'sinde zayıf pozitif olarak; CMV IgM/IgG alınan 41 hastanın 1'inde CMV IgM antikor testi pozitif, 1'inde zayıf pozitif olarak saptanmıştır. Parvovirüs B19 IgM antikor testi hastaların hiçbirinde pozitif saptanmamıştır. Nötropeni saptanan ve PCR analizi yapılan hasta sayısı ile pozitif saptanan hasta sayısı incelendiğinde; 10 hastanın 5'inde İnfluenza pozitif, 9 hastanın 2'sinde RSV pozitif, 36 hastanın 14'ünde COVID-19 PCR pozitif olarak saptanmıştır. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer çalışmalar mevcuttur.

Saeidpour ve ark'nın [58] nötropenik 100 hastada bakteri ve mantar enfeksiyonları paterninin araştırıldığı çalışmasında; kültürlerde üretilen 87 patojenin 37'si (%42,5) üriner sistem, 50'si (%57,5) diğer bölgelerden elde edilmişti. 87 patojenin 54'ü (%62,1) gram negatif bakteri, 21'i (%24,1) gram pozitif bakteri, 12'si (%13,8) mantar olarak bulunmuştur. *Pseudomonas aeruginosa* ve *staphylococcus aureus* sırasıyla en sık görülen gram negatif ve gram pozitif bakteri izolatlarıydı. *Candida spp* ise izole edilmiş tek mantardı. ALL (Akut Lenfositik Lösemi) tüm olguların %33'ü ile en sık görülen hastalık olarak bulunmuştur. Siddaiahgari ve ark'nın [59] kanserli çocuklarda sistemik enfeksiyonlarda olası etiyolojik etkenleri ve antibiyotik duyarlılığını incelediği çalışmasında kan ve idrar kültürünü içeren 89 izolat vardı. 89 pozitif kültürden 76'sı (%85,3) gram negatif, 13'ü (%12,3) gram pozitif izolatlardı. Gram negatif izolatların 33'ünde (%37) *E.coli*, 21'inde (%23,5) *Pseudomonas aeruginosa*, 2'sinde (%2,2) *Acinetobacter* olduğu tesbit edildi. Gram pozitif organizma *Staphylococcus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ise her birinde 5'er vakada görüldü. Geniş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL'ler) 28 hastada (%31,4), karbepenem dirençli 5 hastada (%5,6) ve pan-dirençli organizmalar 2 hastada (%2,3) görüldü. Alexandropoulou ve ark'nın [53] yaptığı 2 yıl boyunca izlenen ve çocuklarda ateşli hastalığı olup, geçici nötropeninin enfeksiyöz etkenlerinin araştırıldığı çalışmasına 161 hasta dahil edilmiş, bunların 136'sı (%84,5) geçici nötropeni (TN), 25'i, (%15,5) kronik nötropeni (CN) kabul edilmiştir. 98 hastaya (%60,9) post-enfeksiyöz nötropeni tanısı konulmuştur. TN'li hastaların 93 tanesinde (%68,4), CN'li hastaların ise 5 tanesinde (%20) etken izole edilebilmiştir. TN'li

vakaların 64 tanesi (%47,0) viral, 20 tanesi (%14,7) bakteriyel (kan dolaşımı enfeksiyonları n=6, idrar yolu enfeksiyonları n=9, bakteriyel gastroenterit n=5), 9 vakada (%6,6) parazitik bir enfeksiyon (Visseral Leishmaniasis) tesbit edilmiştir. TN'li hastalardaki virüs etkenleri arasında 5 hastada EBV, 3 hastada HSV, 7 hastada Parvovirüs B19, 5 hastada kabakulak, 2 hastada Coxsackie-Echo, 1 hastada Su çiçeği, 1 hastada kızamıkçık, 17 hastada İnfluenza A ve B, 2 hastada Parainfluenza, 5 hastada HHV-6, 6 hastada CMV, 4 hastada RSV, 1 hastada Rotavirüs, 5 hastada Hepatit A ve B, bakteriyel etkenler arasında 2 hastada Pnömonokok, 3 hastada Salmonella, 9 hastada E.Coli, 1 hastada Shigella, 1 hastada Campyobacter, 1 hastada Pseudomonas, 1 hastada Rickettsia, 2 hastada Brucella, paraziter enfeksiyonlar arasında 9 hastada Leishmania tesbit edilmiştir. Nguyen ve ark'nın [60] yaptığı 421 febril nötropenili hasta ile yaptığı çalışmada; nötropeniyle ilişkili saptanabilen nedenler arasında 250 hastada (%59,45) akut solunum yolu enfeksiyonları, 68 hastada (%16,1) gastrointestinal enfeksiyonlar, 37 hastada (%8,79) eritem, 15 hastada (%3,56) akut lösemi, 5 hastada (%1,19) idrar yolu enfeksiyonu ve 4 hastada (%0,95) ensefalit/menanjit bulunmuştur. Etiyolojide 259 hastada (%61,52) viral etkenler saptanmış olup influenza tip A %50,19'unu (n=130), influenza tip B %31,27'sini (n=81), dang virüsü %14,67'sini (n=38), kızamık virüsü %1,93'ünü (n=5), rotavirüs %1,54'ünü (n=4) ve EBV %0,4'ünü (n=1) oluşturmuştur. 25 hastanın (%5,94) kültürlerinde de bakteri üremiş olup, en yaygın olarak streptococcus pneumonia (n=8), (%32) saptanmıştır.

Çalışmamızda; Kültür örneklerinden izole edilen patojenlerin sayısı sınırlı olduğundan, kan, idrar, BOS, trakeal aspirat, boğaz, balgam ve gaita kültürlerinde üreme ile nötropeni şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Kan kültüründe üreme olmayan 58 olgunun 18 tanesi hafif, 28 tanesi orta, 12 tanesi ağır nötropenikti. Üreme saptanan örneklerde ise; 4 hastada Brucella spp. ve 1 hastada koagülaz negatif stafilokok (KNS) izole edildi. Brucella pozitif olguların 3'ü hafif şiddette, 1'i orta şiddette nötropenikti. KNS pozitif tek olgu hafif şiddetliydi. İdrar kültüründe üreme olmayan 50 olgunun 10 tanesi hafif, 27 tanesi orta ve 10 tanesi ağır nötropenikti. Üreme saptanan örneklerde ise; 1 hastada E. Coli, 1 hastada KNS ve 1 hastada E. Coli + Pseudomonas aeruginosa izole edildi; tüm bu olgular orta şiddetteydi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri, yalnızca 3 hastadan

alınmış olup alınan kültürlerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır. Bu hastaların tamamı orta şiddetli nötropeni grubundaydı. Trakeal aspirat kültüründe 1 hastada *Candida spp.* izole edildi ve bu hasta orta şiddetli nötropeni grubundaydı. Balgam kültüründe, sadece 1 hastada *Enterobacter cloacae* üremesi gözlemlendi ve bu hasta ağır şiddetli nötropeni grubunda yer almaktaydı. Boğaz kültüründe, üreme olmayan 52 olgunun 14 tanesi hafif, 30 tanesi orta ve 8 tanesi ağır nötropenikti. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesi saptanan 2 olgunun biri hafif, diğeri orta şiddette nötropenikti. Gaita paneli ve kültüründe üreme olmayan 23 olgunun 8 tanesi hafif, 14 tanesi orta ve 3 tanesi ağır nötropenikti. 1 hastada *Giardia*, 2 hastada rotavirüs pozitifliği saptandı. *Giardia* pozitif hasta hafif, rotavirüs pozitif hastaların ise biri orta, diğeri ağır nötropenikti.

Çalışmamızda, IgM değeri nötropeni şiddeti arttıkça azalma eğiliminde; IgG ve IgA değerleri ise nötropeni şiddeti arttıkça yükselme eğiliminde olsa da nötropeni derecelerine göre immünoglobulin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Akcaboy ve ark'nın [61] bebeklerde vitamin B12 eksikliğinin farklı klinik görünümelerini belirlemek amacıyla yaptığı ve 1-20 ay arası 20 adet bebeği kapsayan çalışmasında, 16 hastada (%80) anemi, 7 hastada (%35) nötropeni, 3 hastada (%15) lökopeni, 2 hastada (%10) trombositopeni rastlandı. Çalışmada en sık görülen semptomlar sırasıyla enfeksiyon, solukluk, hipotoni ve nörogelişimsel gecikme, katı gıda ve emmeye karşı isteksizlik, büyüme geriliği ve yorgunluktu. %25 hastada nörolojik bulgular vardı. Mahajan ve ark'nın [62] yaptığı 77 hastanın dahil edildiği çalışmasında hastaların %7,3'ünde, Ayhan'ın [55] çalışmasında 118 hastanın %11,9'unda (n=14) vitamin B12 eksikliğine bağlı nötropeni geliştiği bulunmuştur.

Çalışmamızda, hastaların nötropeni dereceleri ile ferritin, B₁₂ vitamini, folik asit ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

B₁₂ vitamini düzeyi incelenen 166 hastanın 21'inde B₁₂ eksikliği tespit edilmiştir. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan bu 21 hastanın 6'sında (%28,5) yaşa göre düşük hemoglobin değeri (anemi) saptanmıştır. Anemi saptanan bu 6 hastanın 4'ünde yaşa göre düşük MCV, 1'inde normal MCV ve 1'inde yüksek MCV değeri görülmüş

olup bu hastada megaloblastik anemi olabileceği düşünülmektedir. Hemoglobini düşük olan bu 6 hastanın 3'ünde aynı zamanda hem MCV hem de ferritin düzeyleri düşük bulunmuş, bu bulgular demir eksikliği anemisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ferritin düzeyi değerlendirilen 196 hastanın 33'ünde ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Bu 33 hastanın 6'sında yaşa göre hemoglobin ve MCV düzeyleri birlikte düşük bulunmuş olup, bu hastalarda demir eksikliği anemisi ile uyumlu laboratuvar bulguları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif bir araştırma olduğundan, hastaların periferik yayma sonuçları değerlendirilememiştir.

Vitamin B₁₂ eksikliği de geçici nötropeni etiyolojisinde yer alan sebeplerdendir. En önemli nedeni ise çocukların diyetle yetersiz alımıdır. Özellikle süt çocuklarının annelerinde B₁₂ vitamin eksikliği olması durumunda anne sütü ile yetersiz B₁₂ vitamini alımı önemli bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Nötropeni saptanan hastalar değerlendirilirken ilaç alımı veya enfeksiyon bulguları yoksa B₁₂ vitamin ve folik asit eksikliği de ayırıcı tanıda düşünülmeli, hastanın ve eğer süt çocuğu ise annenin de beslenme durumu sorgulanmalıdır.

Alexandropoulou ve ark'nın [53] çalışmasında geçici nötropenilerinin ortalama düzelme süresinin $30,5 \pm 40$ /gün olduğu, Karanavaki ve ark [40] çalışmasında geçici nötropenilerinin ortalama düzelme süresinin $22,8 \pm 15,5$ /gün olduğu, Ayhan'ın [55] çalışmasında ise; hastaların nötropeni düzelme süresi ortalama $19,71 \pm 42,8$ /gün olduğu, Selimli'nin [51] çalışmasında hastaların kontrol hemogram takiplerine göre nötropeni düzelme süresi $3,56 \pm 4,54$ /hafta olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda üç farklı izlemde nötropeni şiddetlerine göre nötropeni düzelme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nötropeni sürelerinin bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara göre uzun bulunmasının sebebi, hastaların düzenli takibe gelmemiş olması olarak düşünülmektedir.

Birinci izlemde ANS ile yaş, WBC, HGB ve MCV arasında pozitif yönde zayıf korelasyon olduğu, ikinci izlemde ANS ile PLT arasında pozitif yönde zayıf; ANS ile CRP arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu, üçüncü izlemde ise ANS ile CRP ve Vitamin B₁₂ arasında negatif yönde orta düzeyde, ANS ile PRC arasında ise negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

SONUÇLAR

- Çalışmaya dahil edilen 521 hastanın %49,5'i kız, %50,5'i erkek olup, yaş ortalaması $5,26 \pm 4,47$ yıl olarak bulunmuştur.
- Örneklemin yarısından fazlasının (%54) 4 yaş altı çocuklardan oluştuğu görülmüştür.
- Hastaların %24,6'sında farklı zamanlarda birden fazla nötropeni derecesi gözlenmiştir.
- Hastaların %30,5'i hafif, %74,7'si orta ve %19,4'ü ağır nötropenik olarak sınıflandırılmıştır. Örneklemin genelinde orta nötropeni en fazla oranda görülmüştür.
- En sık karşılaşılan tanı grubu %44,5 ile enfeksiyon hastalıkları olmuştur; bunlar arasında ÜSYE (%13,6), AGE (%13,1) ve ASYE (%6,3) öne çıkmıştır.
- Rutin muayenenin (%21,5) ve nutrisyonel eksikliklerin (%17,7) diğer sık rastlanan tanımlar arasında olduğu görülmüştür.
- Ağır nötropenin en yüksek oranda Ocak ayında (%32,9), en düşük oranda Ağustos ayında (%3,0) olduğu saptanmıştır. Nötropeni genel olarak kış ve sonbahar aylarında daha yüksek olduğu görülmüştür.
- Hafif nötropenin 2021'de, orta ve ağır nötropenin ise 2022'de en yüksek oranlarda olduğu bulunmuştur.
- Nötropenin en sık görüldüğü yaş aralığı 1-1,9 yaş grubu olduğu saptanmıştır.
- Birinci izlemde nötropeni saptanan hastaların %19,9'una anemi, %14,9'una trombositopeni eşlik ettiği görülmüştür.
- Ağır nötropenik hastalara CRP yüksekliğinin de eşlik ettiği saptanmıştır.
- Birinci izlemde ANS ile yaş, WBC, HGB ve MCV arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu,
- İkinci izlemde ANS ile PLT arasında pozitif yönde zayıf; ANS ile CRP arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu,
- Üçüncü izlemde ise ANS ile CRP ve Vitamin B12 arasında negatif yönde orta düzeyde, ANS ile PRC arasında ise negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

ÖZET

ÇANKAYA, M. (2025) Nötropenik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Isparta.

Nötrofiller konak savunmasında ve akut enflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nötrofil sayısı azaldığında enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir. Nötropeni mutlak nötrofil sayısının yaşa göre beklenen değerin -2 SDS altında olması, 2 hafta ile 1 yaş arasında $1000/\text{mm}^3$ 'ün, 1-18 yaş arasında ise $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojik nedenler arasında en sık viral enfeksiyonlar, ilaçlar, B_{12} vitamini, folik asit eksikliği ve otoimmünite bulunmaktadır.

Çocuklarda nötropeni etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalar az sayıda olup, nötropenik hastalara yaklaşım konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada; retrospektif olarak son 5 yıl içinde hastanemize başvuran ve takip edilen 1-18 yaş arası nötropenili çocuk hastaların nötropeni nedenlerinin belirlenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi ve hastalığın prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, Ocak 2020 - Kasım 2024 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi pediatri kliniklerine başvuran 1-18 yaş arası mutlak nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan 537 hastaya ait toplam 874 başvuru değerlendirilmiştir. Malignite veya aplastik anemi tanısı olan, kemoterapi veya radyoterapi alan ve izlemi sırasında exitus olan hastalar çalışma dışı bırakılarak nihai örneklem 521 hasta olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %49,5 kız; %50,5 erkek olup, yaş ortalamaları $5,26 \pm 4,47$ yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda örneklemin çoğunluğunu 4 yaş altı hastalar (%54) oluşturmuştur. Nötropenin en sık görüldüğü yaş aralığı 1-1,9 yaş grubu olduğu saptanmıştır. Örneklemin genelinde orta nötropenik hastalar en yüksek oranda bulunmuştur. Ağır nötropeni Ocak ayında en yüksek oranda, Ağustos ayında ise en düşük oranda görülmüştür. Enfeksiyon hastalıklarının fazla görüldüğü kış ve sonbahar aylarında nötropeni de daha yüksek oranda saptanmıştır.

En sık karşılaşılan tanı grubu %44,5 ile enfeksiyon hastalıkları olmuştur; bunlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit ve alt solunum yolu enfeksiyonu en fazla oranda görülmüştür. Ağır nötropenik hastalarda C-reaktif protein yüksekliğinin de eşlik ettiği saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda; nötropenin etiyolojisi arasında literatürle de uyumlu olarak en sık enfeksiyon hastalıkları olduğu görülmüştür. Çalışmamızda nötropeni düzelme sürelerinin diğer çalışmalara göre uzun bulunması, hastaların düzenli takibe gelmemesine bağlanmıştır. Nötropeni saptanan hastaların takibinin daha dikkatli yapılması ve nötropeni etiyolojisinin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın prognozu ve mortalitesi altta yatan hastalığın tedavisi ve enfeksiyonların önlenmesiyle yakından ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, nötropeni, platelet

ABSTRACT

A Retrospective Evaluation of Neutropenic Patients

Neutrophils play an important role in host defence and acute inflammation. It is known that when the neutrophil count decreases, susceptibility to infection increases. Neutropenia is defined as an absolute neutrophil count below -2 SDS of the age-expected value, below 1000/mm³ between 2 weeks and 1 year of age, and below 1500/mm³ between 1 and 18 years of age. The most common aetiological causes include viral infections, medications, vitamin B12 and folic acid deficiency, and autoimmunity.

There are few studies on the aetiology of neutropenia in children, and there is no consensus on the approach to neutropenic patients. In this study, we aimed to determine the causes of neutropenia in children aged 1-18 years who were referred to our hospital and followed up over the past 5 years, to examine their clinical and laboratory findings, and to evaluate the prognosis of the disease.

In our study, a total of 874 visits by 537 patients aged 1–18 years with an absolute neutrophil count below 1500/mm³ who visited the paediatric clinics of Süleyman Demirel University Research and Application Hospital between January 2020 and November 2024 were evaluated. Patients with a diagnosis of malignancy or aplastic anaemia, those receiving chemotherapy or radiotherapy, and those who died during follow-up were excluded from the study, resulting in a final sample of 521 patients.

Of the patients included in the study, 49.5% were female and 50.5% were male, with an average age of 5.26 ± 4.47 years. In our study, the majority of the sample consisted of patients under the age of 4 (54%). The most common age group for neutropenia was 1–1.9 years. Moderate neutropenia was the most common type in the overall sample. Severe neutropenia was most common in January and least common in August. Neutropenia was also more common in winter and autumn, when infectious diseases are more prevalent.

The most common diagnosis group was infectious diseases at 44.5%; among these, upper respiratory tract infection, acute gastroenteritis, and lower respiratory tract infection were the most common. Elevated C-reactive protein levels were also observed in patients with severe neutropenia.

In conclusion, our study found that, consistent with the literature, infectious diseases were the most common cause of neutropenia. The longer recovery times for neutropenia observed in our study compared to other studies were attributed to patients not attending regular follow-up appointments. It is important to monitor patients with neutropenia more closely and to determine the aetiology of neutropenia. The prognosis and mortality of the disease are closely related to the treatment of the underlying disease and the prevention of infections.

Keywords: Infection, hemoglobin, absolute neutrophil count, neutropenia, platelet

KAYNAKÇA

- [1] T. Celkan and B. Ş. Koç, "Approach to the patient with neutropenia in childhood," Sep. 05, 2015, Galenos. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295.
- [2] O. Devecioglu and S. Gumus, "Approach to Childhood Neutropenia," Tuberculin Skin Test in Children, vol. 12, no. 2, pp. 53–59, Mar. 2013, doi: 10.5222/j.child.2012.053.
- [3] J. D. . Fish, J. M. . Lipton, and Philip. Lanzkowsky, Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. Academic Press, 2022.
- [4] "Elsevier eBooks+: Nathan ve Oski'nin Bebeklik ve Çocukluk Hematolojisi ve Onkolojisi." Accessed: Oct. 20, 2024. [Online]. Available: [https://bookshelf.health.elsevier.com/reader/books/9780323294676/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Ddid_cover\]/4/2/4\[cover\]/2%4051:3](https://bookshelf.health.elsevier.com/reader/books/9780323294676/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Ddid_cover]/4/2/4[cover]/2%4051:3)
- [5] J. Gaudichon, E. Cornet, O. Minckes, and D. Bodet, "Neutropénies de découverte fortuite chez l'enfant : Diagnostic et suivi," Archives de Pédiatrie, vol. 22, no. 8, pp. 822–829, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.arcped.2015.05.006.
- [6] K. Welte and C. Zeidler, "Severe Congenital Neutropenia," Hematol Oncol Clin North Am, vol. 23, no. 2, pp. 307–320, Apr. 2009, doi: 10.1016/J.HOC.2009.01.013.
- [7] G. Starkebaum, "Chronic neutropenia associated with autoimmune disease," Semin Hematol, vol. 39, no. 2, pp. 121–127, Apr. 2002, doi: 10.1053/SHEM.2002.31918.
- [8] J. E. W. Palmblad and A. E. G. K. Von Dem Borne, "Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias," Semin Hematol, vol. 39, no. 2, pp. 113–120, Apr. 2002, doi: 10.1053/SHEM.2002.31919.
- [9] D. C. Dale and A. A. Bolyard, "An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia," 2017, Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/MOH.0000000000000305.
- [10] P. Kruger et al., "Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury," Mar. 01, 2015, Public Library of Science. doi: 10.1371/journal.ppat.1004651.
- [11] K. Walkovich and L. A. Boxer, "How to approach neutropenia in childhood," Pediatr Rev, vol. 34, no. 4, pp. 173–184, Apr. 2013, doi: 10.1542/pir.34-4-173.
- [12] S. A. Atallah-Yunes, A. Ready, and P. E. Newburger, "Benign ethnic neutropenia," Sep. 01, 2019, Churchill Livingstone. doi: 10.1016/j.blre.2019.06.003.
- [13] P. Vandenberghe and K. Beel, "Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS," Pediatr Rep, vol. 3, no. 2S, pp. 21–24, 2011, doi: 10.4081/pr.2011.s2.e9.
- [14] J. Skokowa, D. C. Dale, I. P. Touw, C. Zeidler, and K. Welte, "Severe congenital neutropenias," Nat Rev Dis Primers, vol. 3, Jun. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.32.
- [15] C. Klein, "Congenital neutropenia." [Online]. Available: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2009/1/344/645519/344_350ash.pdf
- [16] N. Edeer Karaca et al., "Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia," The Journal of Pediatric Research, vol. 3, no. 1, pp. 7–12, Apr. 2016, doi: 10.4274/jpr.19480.
- [17] C. Zeidler, M. Germeshausen, C. Klein, and K. Welte, "Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia," Br J Haematol, vol. 144, no. 4, pp. 459–467, Feb. 2009, doi: 10.1111/J.1365-2141.2008.07425.X.
- [18] J. L. Frater, "How I investigate neutropenia," Jun. 01, 2020, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/ijlh.13210.

- [19] N. Berliner, M. Horwitz, and T. P. Loughran, "Congenital and Acquired Neutropenia I. CONGENITAL AND CYCLIC NEUTROPENIA," 2004. [Online]. Available: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2004/1/63/1634503/063_079ash.pdf
- [20] M. S. Horwitz, S. J. Corey, H. L. Grimes, and T. Tidwell, "ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia: Genetics and Pathophysiology," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 27, no. 1, pp. 19–41, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.HOC.2012.10.004.
- [21] D. C. Dale and K. Welte, "Cyclic and chronic neutropenia," *Cancer Treat Res*, vol. 157, pp. 97–108, 2011, doi: 10.1007/978-1-4419-7073-2_6.
- [22] M. Hoenig, U. Pannicke, H. B. Gaspar, and K. Schwarz, "Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis," *Br J Haematol*, vol. 180, no. 5, pp. 644–653, Mar. 2018, doi: 10.1111/BJH.15045.
- [23] M. Roper, R. T. Parmley, W. M. Crist, D. R. Kelly, and M. D. Cooper, "Severe Congenital Leukopenia (Reticular Dysgenesis): Immunologic and Morphologic Characterizations of Leukocytes," *American Journal of Diseases of Children*, vol. 139, no. 8, pp. 832–835, Aug. 1985, doi: 10.1001/ARCHPEDI.1985.02140100094042.
- [24] U. Pannicke et al., "Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2," *Nat Genet*, vol. 41, no. 1, pp. 101–105, Jan. 2009, doi: 10.1038/ng.265.
- [25] K. C. Myers, S. M. Davies, and A. Shimamura, "Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 27, no. 1, pp. 117–128, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.HOC.2012.10.003.
- [26] V. Bezzetti and M. Cipolli, "Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular Mechanisms and Current Perspectives," Apr. 01, 2019, Springer International Publishing. doi: 10.1007/s40291-018-0368-2.
- [27] T. L. Levin, O. Mäkitie, W. E. Berdon, and R. S. Lachman, "Shwachman–Bodian–Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia," *Pediatr Radiol*, vol. 45, no. 7, pp. 1066–1071, Jul. 2015, doi: 10.1007/s00247-014-3231-6.
- [28] T. W. Kuijpers et al., "Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b)," *Blood*, vol. 101, no. 12, pp. 5021–5024, Jun. 2003, doi: 10.1182/blood-2002-10-3128.
- [29] S. A. Peslak, T. Olson, and D. V. Babushok, "Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia," Dec. 01, 2017, Springer New York LLC. doi: 10.1007/s11864-017-0511-z.
- [30] M. Kirwan and I. Dokal, "Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces," *Clin Genet*, vol. 73, no. 2, pp. 103–112, Feb. 2008, doi: 10.1111/J.1399-0004.2007.00923.X.
- [31] D. Suri, A. Rawat, and S. Singh, "X-linked Agammaglobulinemia," Apr. 01, 2016, Springer India. doi: 10.1007/s12098-015-2024-8.
- [32] S. Kostjukovits, "Decreased telomere length in children with cartilage-hair hypoplasia", doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104.
- [33] M. T. de la Morena, "Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes," *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 4, no. 6, pp. 1023–1036, Nov. 2016, doi: 10.1016/J.JAIP.2016.09.013.
- [34] L. E. Heusinkveld, S. Majumdar, J. L. Gao, D. H. McDermott, and P. M. Murphy, "WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure," Aug. 15, 2019, Springer New York LLC. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w.
- [35] D. H. McDermott and P. M. Murphy, "WHIM syndrome: Immunopathogenesis, treatment and cure strategies," *Immunol Rev*, vol. 287, no. 1, pp. 91–102, Jan. 2019, doi: 10.1111/IMR.12719.
- [36] A. M. Pick and K. K. Nystrom, "Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: Could medications be the culprit?," Oct. 12, 2014, SAGE Publications Inc. doi: 10.1177/0897190014546115.

- [37] L. A. Boxer, "How to approach neutropenia," *Hematology*, vol. 2012, no. 1, pp. 174–182, Dec. 2012, doi: 10.1182/ASHEDUCATION.V2012.1.174.3798251.
- [38] E. Andr s and R. Mourot-Cottet, "Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update," *Expert Opin Drug Saf*, vol. 16, no. 11, pp. 1235–1242, Nov. 2017, doi: 10.1080/14740338.2017.1376645.
- [39] J. Zhang, X. Y. Wu, and R. M. Jin, "Neutropenia: diagnosis and management," Nov. 01, 2022, *Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital*. doi: 10.1007/s12519-022-00593-7.
- [40] Z. C.  zdemir, "Etiological causes and prognosis in children with neutropenia," *North Clin Istanbul*, 2020, doi: 10.14744/nci.2020.65624.
- [41] K. Karavanaki et al., "Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections," *Acta Paediatr*, vol. 95, no. 5, pp. 565–572, May 2006, doi: 10.1080/08035250500477537.
- [42] A. K. Gupta and J. P. Meena, "Neutropenia in Pediatric Infections," *Indian J Pediatr*, vol. 86, no. 11, pp. 983–984, Nov. 2019, doi: 10.1007/S12098-019-03026-Y/METRICS.
- [43] G. Stern, "Niemann–Pick's and Gaucher's diseases," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 20, no. SUPPL.1, pp. S143–S146, Jan. 2014, doi: 10.1016/S1353-8020(13)70034-8.
- [44] N. Berliner, M. Horwitz, and T. P. Loughran, "Congenital and Acquired Neutropenia," *Hematology*, vol. 2004, no. 1, pp. 63–79, Dec. 2004, doi: 10.1182/ASHEDUCATION-2004.1.63.
- [45] J. Bux, G. Behrens, G. Jaeger, and K. Welte, "Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 Cases."
- [46] P. Lalezari, M. Khorshidi, and M. Petrosova, "Autoimmune neutropenia of infancy," *J Pediatr*, vol. 109, no. 5, pp. 764–769, Nov. 1986, doi: 10.1016/S0022-3476(86)80690-4.
- [47] G. B. Segel and J. S. Halterman, "Neutropenia in pediatric practice," *Pediatr Rev*, vol. 29, no. 1, pp. 12–24, Jan. 2008, doi: 10.1542/PIR.29-1-12.
- [48] P. Li, P. Huang, Y. Yang, M. Hao, H. Peng, and F. Li, "Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)," Feb. 01, 2016, Humana Press Inc. doi: 10.1007/s12016-015-8466-y.
- [49] L. Boxer and D. C. Dale, "Neutropenia: Causes and consequences," *Semin Hematol*, vol. 39, no. 2, pp. 75–81, Apr. 2002, doi: 10.1053/SHEM.2002.31911.
- [50] G. Roques et al., "Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations," *Pediatr Blood Cancer*, vol. 61, no. 6, pp. 1041–1048, Jun. 2014, doi: 10.1002/PBC.24964.
- [51] A. Selimli, "SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN EDİNSEL NÖTROPENİLERİN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ."
- [52] E. H. Husain, A. Mullah-Ali, S. Al-Sharidah, A. F. Azab, and A. Adekile, "Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children," Jun. 2012. doi: 10.1097/INF.0b013e318250084a.
- [53] O. Alexandropoulou et al., "Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up," *Eur J Pediatr*, vol. 172, no. 6, pp. 811–819, Jun. 2013, doi: 10.1007/s00431-013-1965-z.
- [54] V. Nagalapuram et al., "Outcomes of isolated neutropenia referred to pediatric hematology-Oncology clinic," *Pediatrics*, vol. 146, no. 4, p. e20193637, Dec. 2020, doi: 10.1542/PEDS.2020-019448.
- [55] A. Ayhan, "T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ NÖTROPENİ SAPTANAN ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, ETYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE BİR YILLIK TAKİP SONUÇLARI."

- [56] G. Angelino et al., "Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases," *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 25, no. 3, pp. 283–289, 2014, doi: 10.1111/pai.12177.
- [57] J. M. Sheen, H. C. Kuo, H. R. Yu, E. Y. Huang, C. C. Wu, and K. D. Yang, "Prolonged acquired neutropenia in children," *Pediatr Blood Cancer*, vol. 53, no. 7, pp. 1284–1288, Dec. 2009, doi: 10.1002/PBC.22247.
- [58] "Pattern of Bacterial and Fungal Infections in Neutropenic Pediatric Patients." [Online]. Available: www.SID.ir
- [59] S. Siddaiahgari, A. Manikyam, K. Anand Kumar, A. Rauthan, and R. Ayyar, "Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center," in *Indian Journal of Cancer*, Medknow Publications, Oct. 2014, pp. 403–405. doi: 10.4103/0019-509X.175367.
- [60] S. N. Nguyen, L. T. Vu, Q. Van Vu, T. T. Tran, and V. T. T. Dinh, "Clinical Epidemiology Characteristics and Etiology of Febrile Neutropenia in Children: Analysis of 421 Cases," *Hematol Rep*, vol. 14, no. 3, pp. 245–252, Sep. 2022, doi: 10.3390/hematolrep14030034.
- [61] M. Akcaboy, B. Malbora, P. Zorlu, E. Altinel, M. M. Oguz, and S. Senel, "Vitamin B12 Deficiency in Infants," *Indian J Pediatr*, vol. 82, no. 7, pp. 619–624, Jul. 2015, doi: 10.1007/s12098-015-1725-3.
- [62] A. Mahajan, V. Kumar, S. P. Sindhiani, and V. Chhapola, "Clinical Profile and Short Term Outcome of Children with Neutropenia," *Indian J Pediatr*, vol. 86, no. 11, pp. 1017–1020, Nov. 2019, doi: 10.1007/s12098-019-03020-4.
- [63] "MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖTROPENİLERİNİN KLİNİK İZLEMİ, ETİYOLOJİK VE PROGNOSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ."

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
ÜNİVERSİTE ETİK KURULU
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı No	Karar No
05-11-2024	83	11
11- SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Burak SELVER'in sorumlu araştırmacı olduğu "<i>Nötropenik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi</i>" başlıklı bilimsel çalışması hk. SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Burak SELVER'in sorumlu araştırmacı olduğu "<i>Nötropenik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi</i>" başlıklı bilimsel çalışmasının kapsam ve uygulama açısından etik ilkelere ve insan haklarına uygun olduğuna, Mevcudun oybirliği ile karar verildi.		
(E-İMZA) Prof.Dr. Alim KOŞAR Sağlık Bilimleri Etik Kurul Başkanı Kurul Başkanı	(E-İMZA) Prof. Dr. Muhammet Cem KOÇKAR Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof. Dr. Fatma Yeşim KIRZIOĞLU Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi
(E-İMZA) Prof.Dr. Mehmet ŞAHİN Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof. Dr. Mehmet Okan ÖZKAYA Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi	(E-İMZA) Prof.Dr. Vedat Ali YÜREKLİ Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi
(E-İMZA) Prof. Dr. Zeliha BAŞKURT Sağlık Bilimleri Etik Kurul Üyesi		05.11.2024 Mustafa ÇELİKKESER Toplantı Raportörü (Raportör)

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/sdu-ebys>

Bu evrak 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tarih : 12.11.2024
Sayı : E.882179
Doğrulama Kodu : 9B22CD3F

Ek 2-1. Tanı Gruplandırılması

TANI GRUPLANDIRMASI	TANI KODU	HASTALIK ADI	TANI GRUPLANDIRMASI	TANI KODU	HASTALIK ADI
GASTROENTEROLOJİK HASTALIKLAR	E83.0	Bakır Metabolizma Bozuklukları	HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	D56	Talesemiler
	K35	Akut Apendisit		D56.1	K vitamini eksikliği
	K75.4	Otoimmün Hepatit		D58.2	Hemoglobinopatiler
	K76.6	Portal Hipertansiyon		D69.3	İdiyopatik Trombositopenik Purpura
	K80	Safra Taşı		D71	Polimer nükleer nötrofillerin fonksiyon bozuklukları
	K80.8	Kolelithiasis, diğer		D77	Kan ve kan yapıcı organların diğer bozuklukları
	K85.9	Akut Pankreatit, Tanımlanmamış		P61.5	Geçici yenidoğan nötropenisi
	R74.0	Transaminaz ve Laktik Asit Dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin yüksekliği		R23.3	Spontan ekimozlar
	R94.5	Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Anormal Sonuçları		D69.9	Hemorajik Durum
RUTİN MUAYENE	R68.8	Genel Semptom ve Belirtiler	HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	R04.0	Epistaksis
	Z00	Yakınma ve Bilinen Teşhisi olmayan kişilerin genel muayenesi		R58	Kanama, başka yerde sınıflanmamış
	Z00.1	Rutin Çocuk Sağlığı Muayenesi		R92.0	Hemotemez
	Z00.8	Genel Muayeneler, Diğer		J30.1	Alerjik Rinit, polene bağlı
KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR	I35.0	Aortik kardiyomiyopati	ALERJİK HASTALIKLAR	J30.4	Alerjik Rinit, tanımlanmamış
	I42.0	Dilate kardiyomiyopati		J45.0	Astım, Alerjik
NÖROLOJİK HASTALIKLAR	F80	Konuşma ve Dil Özel Gelişim Bozuklukları	ALERJİK HASTALIKLAR	L20	Atopik Dermatit
	F84.0	Çocuk Otizmi		L50.0	Alerjik Ürtiker
	F84.1	Atipik Otizm		T78.4	Alerji, Tanımlanmamış
	G25.0	Esansiyel Tremor	İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR	D80.7	Hipogamaglobunemi, çocukluk çağı, geçici
	G40	Epilepsi		D84.9	İmmün yetmezlik, tanımlanmamış
	G80	Serebral Palsi	ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR	E00-E07	Tiroid Bezi Bozuklukları, diğer
	R26	Yürüyüş ve Hareket Anomallikleri		E03	Hipotiroidizm, diğer
	R51	Baş Ağrısı		E10	İnsulin Bağımlı DM
	R55	Senkop ve Bayılma		E22.0	Akromegali ve Hipofizer Devlik
	R56	Konvülsiyonlar, başka yerde sınıflanmamış		E27	Adrenal bezin diğer bozuklukları
	R56.0	Febril Konvülsiyonlar		E30.1	Puberte Prekoks
	Q85.0	Nörofibromatozis (malign olmayan)		E34.3	Boy kısalığı, başka yerde sınıflanmamış
DERMATOLOJİK HASTALIKLAR	B35.4	Tinea Corporis		E66	Obezite
	L08.9	Deri ve subkutan dokunun lokal enfeksiyonları		E66.9	Obezite, tanımlanmamış
	L23	Alerjik Kontakt dermatit		E87.6	Hipokalemi
	M79.9	Yumuşak doku bozukluğu, tanımlanmamış		R73.9	Hiperglisemi, tanımlanmamış
	R21	Kızarıklık vd. tanımlanmamış deri döküntüsü		Q50.1	Gelişimsel over kisti
				Q78	Osteokandrodizplaziler, diğer

Ek 2-2. Tanı Gruplandırılması (devamı)

TANI GRUPLANDIRMASI		TANI KODU	HASTALIK ADI	TANI GRUPLANDIRMASI	TANI KODU	HASTALIK ADI	
ENFEKSİYON HASTALIKLARI	ATEŞ	R50	Sebebi bilinmeyen ve diğer orijinli ateş	ENFEKSİYON HASTALIKLARI	A09	Diyare ve Gastroenterit, Enfeksiyöz Kaynaklı olduğu tahmin edilen	
		R50.9	Ateş, tanımlanmamış		B82	Barsak parazitozu, tanımlanmamış	
	ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU	J02	Akut Farenjit		E76.3	Enfektif olmayan diğer gastroenterit ve kolit	
		J03.0	Streptokokal Tansillit		K21	Gastro- özofagial reflü hastalığı	
		J03.9	Akut tansillit		K21.9	Gastro-özofagial reflü hastalığı, özofajitsiz	
		J06.9	Akut üst solunum yolu enf., Tanımlanmamış		K29.1	Akut gastrit, diğer	
		J39.9	Üst solunum yolu hastalığı, tanımlanmamış		K29	Gastrit	
		R07.0	Boğaz ağrısı		K52	Gastroenterit ve kolit, enfektif olmayan, tanımlanmamış	
		ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU	J12.9		Viral, pnömani, tanımlanmamış	K52.2	Alerjik ve dietetik gastroenterit ve kolit
			J15.9		Bakteriyel pnömani, tanımlanmamış	K52.9	Gastroenterit ve kolit, enfektif olmayan, tanımlanmamış
	J18		Pnömani, tanımlanmamış organizmalar		K92.2	Gastrointestinal hemoraji, tanımlanmamış	
	J18.9		Pnömani, tanımlanmamış organizmalar		K92.2	Gastrointestinal hemoraji, tanımlanmamış	
	J20		Akut bronşit		R11	Bulantı ve kusma	
	J21		Akut bronşiyolit		R10.4	Karın ağrısı diğer ve tanımlanmamış	
	J22		Akut alt solunum yolu enf., tanımlanmamış		A41.9	Septisemi, tanımlanmamış	
	P27.1		Bronkopulmoner displazi, perinatalda başlayan		B37	Kandidiyaz	
	R05		Öksürük		B37.7	Kandidal septisemi	
	AKUT OTİTİS MEDIA		H60		Otitis eksterna	I88	Lenfadenit
		H65.1	Akut nonsüpürotif otitis media, diğer		R59.9	Büyümüş lenf nodları, tanımlanmamış	
	İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	N30.0	Akut sistit		A23.0	Bruselloz, Brusella melitansise bağlı	
		N31.8	Mesanein diğer nöromusküler disfonksiyonları		A23.1	Brusella abortus'a bağlı	
		N39.0	Üriner sistem enf., yeri tanımlanmamış		A23.8	Bruselloz, diğer	
		N43.3	Hidrosel, tanımlanmamış		603.9	Menenjit, tanımlanmamış	
		R32	Üriner inkontinons, tanımlanmamış		VİRAL HASTALIKLAR	B00.1	Hepes virüs veziküler dermatiti
	ARTRİT/ MİYÖZİT/ OSTEOMİYELİT	M60.08	Enfektif miyozit, diğer			B27	Enfeksiyöz mononükleoz
		M60.8	Miyozit, diğer			B30.9	Viral konjonktivit, tanımlanmamış
		M13.9	Artrit, tanımlanmamış			B33.8	Viral hastalıklar diğer tanımlanmış
		M25.5	Miyalji			B34	Viral enfeksiyonlar, tanımlanmamış
		M79.1	Eklem ağrısı			J11.0	İnfluenza; pnömoni virüs belirlenmemiş
		M86.1	Akut osteomiyelit			J11.1	İnfluenza; diğer solunum yolu bulguları ile, virüs belirlenmemiş
			407.3	Covid 19			

Ek 2-3. Tanı Gruplandırılması (devamı)

TANI GRUPLANDIRMASI		TANI KODU	HASTALIK ADI
NUTRİSYONEL VE VİTAMİN EKSİKLİKLERİ	MALNÜTRİSYON	E40	Malnütrisyon
		E44	Protein, enerji malnütrisyonu, tanımlanmamış
		E45	Gelişme geriliği, protein, enerji malnütrisyonu sonrası
		E46	Protein, enerji malnütrisyonu, orta veya hafif
		E56.9	Vitamin eksikliği, tanımlanmamış
		E60	Diyetle çinko eksikliği
		F98.2	Bebeklik ve çocuklukta beslenme bozukluğu
		Z13.2	Beslenme bozuklukları için özel tarama muayenesi
	D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ	E55.9	D Vitamini eksikliği, tanımlanmamış
	DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	D63	Anemi, başka yerde sınıflanmış, kronik hastalıklarda
		D50.9	Demir eksikliği anemisi, tanımlanmamış
	B ₁₂ VİTAMİNİ + FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ	D51.9	B ₁₂ Vitaminİ eksikliği anemisi, tanımlanmamış
		Y44.1	B ₁₂ Vitamini, Folik asit ve diğer antimegaloplastik anemi
DİĞER TANILAR	ZEHİRLENME	X44	İlaçlar, haplar ve biyolojik maddelere maruz kalma veya jazayla zehirlenme diğer, tanımlanmamış
		T54	Koroziv aşındırıcı maddelerin toksik etkisi
		L27.1	Lokelize deri döküntüsü, ilaç veya tıbbi maddelere bağlı
		W57	Zehirsiz böcek ve eklem bacaklı tarafından ısırılma ve sokulma
	AMİLOİDOZ	E85.0	Heredofamilyal amiloidozis, Nöropatik olmayan
		E85.2	Amiloidozis, heredofamilyal, tanımlanmamış
	ÇÖLYAK	K90.0	Çölyak hastalığı
	ROMATOİD ARTRİT	M06.9	Romatoid Artrit, tanımlanmamış

Ek 3. Tetkiklerin Gruplandırılması

Hemoglobin düzeyinin sınıflandırılması	
Düşük	Yaşa göre -2 SDS altında
Normal	Yaşa göre -2 ile +2 SDS arasında
Yüksek	Yaşa göre +2 SDS üstünde
Nötropeni derecelendirilmesi (ANS değeri)	
Hafif	1000-1500/mm ³ arasında
Orta	500-1000/mm ³ arasında
Ağır	500/ mm ³ 'ün altında
Trombosit sayısının (PLT) sınıflandırılması	
Düşük	<150.000 /mm ³
Normal	150-400.000 /mm ³
Yüksek	>400.000 /mm ³
Ferritin değerinin sınıflandırılması	
Düşük	<15 mcg/L
Normal	15-140 mcg/L
Yüksek	>140 mcg/L
B₁₂ Vitamin değerinin sınıflandırılması	
Düşük	<200 ng/L
Sınırdan	200-300 ng/L
Normal	300-800 ng/L
Yüksek	>800 ng/L
D Vitamini değerinin sınıflandırılması	
Eksiklik	<20 mcg/L
Yetersizlik	20-30 mcg/L
Normal	30-50 mcg/L
Yüksek	>50 mcg/L
Folik asit değerinin sınıflandırılması	
Düşük	<6 mcg/L
Normal	6-21 mcg/L
Yüksek	>21 mcg/L
C-Reaktif proteinin (CRP) sınıflandırılması	
Negatif	<5 mg/L
Zayıf Pozitif	5-15 mg/L
Pozitif	>15 mg/L
Prokalsitoninin (PRC) sınıflandırılması	
Negatif	<0.05 ng/mL
Borderline	0.05 – 0.5 ng/mL
Pozitif	0.5 – 2.0 ng/mL