



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN EDİNSEL NÖTROPENİLERİN  
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Ahmet SELİMLİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2021**



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN EDİNSEL NÖTROPENİLERİN  
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Ahmet SELİMLİ**

**Tez danışmanı**

**Prof. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2021**

## TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Klinik Şef'i Prof. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ 'a;

Klinik işleyişinde ve asistanlık eğitimimiz boyunca özverileriyle yanımda olan, desteğini ve samimiyetini her zaman hissettiğim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik İdari Sorumlusu Prof. Dr. Betül SÖZERİ 'ye;

Eğitimimizde, gece gündüz demeden hem tıbbi konularda hem de sosyokültürel alanlarda gelişimimizi destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Mehmet KARACAN 'a;

Eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görevli tüm hocalarıma, başasistanlara, yan dal uzmanlarına ve tüm uzmanlara;

Hayatımın her alanında yardımlarını ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim ve akademik alanda da ayrıca örnek aldığım canım abim Dr. Öğretim Üyesi Selçuk SELİMLİ 'ye;

Beni bu günlere getirirken hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, her an varlıklarını yanımda hissettiğim, her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, her zaman bana örnek ve destek olan babam Hüsnü SELİMLİ, annem Fatma SELİMLİ ve canım kardeşim, meslektaşım Dr. Samet Mustafa SELİMLİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR .....	vii
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. NÖTROPENİ SINIFLANDIRMASI .....	3
2.1.1. Edinsel Nötropeniler .....	5
2.1.1.1. Postenfeksiyöz nötropeni: .....	5
2.1.1.2. İlaç ilişkili nötropeni: .....	6
2.1.1.3. Beslenme ilişkili nötropeni: .....	6
2.1.1.4. Primer immün bozukluklar: .....	6
1. İzimmün neonatal nötropeni: .....	6
2. Kronik otoimmün nötropeni: .....	7
3. Kronik idiopatik nötropeni: .....	7
4. Saf beyaz hücre aplazisi: .....	8
5. Diğer otoimmün bozukluklar: .....	8
6. Kompleman aktivasyonu: .....	8
2.1.1.5. Hipersplenizm: .....	8
2.1.1.6. Kemik iliği bozuklukları: .....	9
2.1.2. Konjenital Nötropeni .....	9

<b>2.1.2.1. Ağır konjenital nötropeni:</b> .....	9
<b>2.1.2.2. Diğer konjenital nötropeni sendromları:</b> .....	11
1. Shwachman-Diamond Sendromu:.....	11
2. WHIM Sendromu:.....	11
3. GATA 2 Eksikliği/MonoMAC sendromu:.....	12
4. Chediak -Higashi Sendromu: .....	12
5. Retiküler Disgenezi: .....	12
6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b .....	13
7. Konjenital Kobalamin Eksiklikleri:.....	13
8. İmmunolojik Bozukluklar: .....	13
9. G-CSF Reseptör Mutasyonları:.....	13
10. Siklik nötropeni:.....	13
11. Miyeloperoksidaz Eksikliği ve Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği .....	14
12. Barth Sendromu:.....	15
<b>2.1.2.3. Benign Etnik Nötropeni:</b> .....	15
<b>2.1.2.4. Kemik iliği hastalıkları ilişkili nötropeni:</b> .....	15
<b>2.2. NÖTROPENİK HASTA YÖNETİMİ</b> .....	15
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	21
<b>3.1. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	21
<b>3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</b> .....	21
<b>3.3. ÇALIŞMA DIŞLANMA KRİTERLERİ</b> .....	21
<b>3.4. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI</b> .....	21
<b>3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b> .....	22
<b>3.6. ETİK KURUL ONAYI</b> .....	22
<b>4. BULGULAR</b> .....	23

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	32
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	37
<b>KAYNAKLAR</b> .....	40



## TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1. Nötropenilerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. 2. Edinsel nötropeni nedenleri .....	5
Tablo 2. 3. Diğer hastalıklarla ilişkili nötropeni de bilinen genetik değişiklikler.....	10
Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri. ....	23
Tablo 4. 2. Hastaların klinik özellikleri ve nötropeni dereceleri.....	23
Tablo 4. 3. Hastalarda nötropenin geliştiği aylar. ....	24
Tablo 4. 4. Hastaların tetkiklerinin dağılımı. ....	25
Tablo 4. 5. Yaşlara göre nötropeni düzelme süresi (hafta) sınıflandırması. ....	26
Tablo 4. 6. Yaşlara göre nötropeni derecesi sınıflandırması.....	26
Tablo 4. 7. Hastalarda nötropeni derecelerine göre nötropeni düzelme süreleri. ....	26
Tablo 4. 8. Hastalarda nötropeni derecelerine göre hastane yatış süreleri.....	27
Tablo 4. 9. Hastaların yatış tanıları. ....	27
Tablo 4. 10. Hemogram sonuçlarının ortalama ve medyan değerleri. ....	28
Tablo 4. 11. Nötropeni derecelerine göre hemoglobin, lökosit, ferritin, vitamin B <sub>12</sub> , folat, karaciğer fonksiyon testi düzeylerinin kıyaslanması. ....	28
Tablo 4. 12. TİT, idrar kültürü ve CRP sonuçlarının nötropeni derecelerine göre kıyaslanması. ....	29
Tablo 4. 13. Yaşlara göre hemogram sonuçlarının dağılımı.....	29
Tablo 4. 14. Yaşlara göre karaciğer fonksiyon testi ortalama ve medyan dağılımı... 30	
Tablo 4. 15. Yaşlara göre böbrek fonksiyon testi ortalama ve medyan dağılımı.....	30
Tablo 4. 16. Yaşlara göre hastane yatış ve nötropeni düzelme süresi ortalama ve medyan dağılımı. ....	30
Tablo 4. 17. Yaşlara göre hemoglobin ve MCV eksiklikleri değerlendirmesi. ....	31
Tablo 4. 18. Yaşlara göre lökosit eksiklikleri değerlendirmesi. ....	31
Tablo 4. 19. Yaşlara göre lenfosit eksiklikleri değerlendirmesi. ....	31

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Nötropeni yönetimi. ....	19
Şekil 4. 1. Hastalarda nötropeni görülme zaman grafiği.....	24



## SİMGE ve KISALTMALAR

<b>AGE</b>	: Akut Gastroenterit
<b>AK2</b>	: Adenilat siklaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>ANC</b>	: Absolut neutrophil count (Mutlak nötrofil sayısı)
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>BFT</b>	: Böbrek fonksiyon testi
<b>BUN</b>	: Blood urea nitrogen
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CXCR4</b>	: C-X-C chemokine receptor type 4
<b>CSF3R</b>	: Granulocyte colony stimulating factor 3 receptor
<b>DNAJC21</b>	: DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virüs
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay (Enzim bağlı immunsorbent testi)
<b>ELANE/ ELA2</b>	: Elastase, Neutrophil Expressed (Nötrofil Elastaz geni)
<b>FISH</b>	: Floresan In Situ Hibridizasyon
<b>GIFT</b>	: Granulocyte Immunofluorence Test
<b>GIIFT</b>	: Granulocyte Indirect Immunofluorence Test
<b>GAT</b>	: Granulocyte agglutination test
<b>GFI-1</b>	: Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>G6PC3</b>	: Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit 3
<b>G6PD</b>	: Glucose-6-Phosphat dehidrogenase
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte colony stimulating factor
<b>HAX1</b>	: HCLS1 Associated Protein X 1
<b>HNA1</b>	: Human Neutrophil Antigen 1

<b>HNA2</b>	: Human Neutrophil Antigen 2
<b>HNA3</b>	: Human Neutrophil Antigen 3
<b>HNBI</b>	: Hereditary Neuroblastoma 1
<b>HNC1</b>	: Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 1
<b>HPV</b>	: Human papilloma virüs
<b>HHV-6</b>	: Human herpes virüs tip-6
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virüs
<b>IgA</b>	: İmmunglobulin A
<b>IgG</b>	: İmmunglobulin G
<b>IgM</b>	: İmmunglobulin M
<b>IgE</b>	: İmmunglobulin E
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immunglobulin
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>JAGN1</b>	: Jagunal homolog 1
<b>KCFT</b>	: Karaciğer fonksiyon testi
<b>LYST</b>	: Lysosomal trafficking regulator geni
<b>LGL</b>	: Large granular lymphocytes (büyük granüllü lenfositler)
<b>MAIGA</b>	: Monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens
<b>MCV</b>	: Mean corpuskuler volume (ortalama eritrosit hacmi)
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik Sendrom
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>PPD</b>	: Pürified protein derivated
<b>PNH</b>	: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
<b>PCR</b>	: Polimerase chain reaction
<b>Rh</b>	: Rhesus
<b>SDS</b>	: Shwachman-Diamond syndrome
<b>SRP54</b>	: Signal recognition particle 54
<b>TAZ</b>	: Tafazzin
<b>TİT</b>	: Tam idrar tetkiki

<b>ÜSYE</b>	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
<b>VZV</b>	: Varicella zoster virüs
<b>WAS</b>	: Wiskott Aldrich Syndrome
<b>WASP</b>	: Wiskott Aldrich Syndrome protein
<b>WHIM Syndrome</b>	: Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Nötropeni, nötrofil sayısının yaşa göre beklenen değerinin 2SD altında olması anlamına gelmektedir. Nötropeniler, nötrofil sayısına göre hafif, orta ve şiddetli, nötropeni süresine göre, akut ve kronik, oluş mekanizmasına göre doğuştan ve edinsel olarak sınıflandırılırlar. Edinsel nötropenilerin en sık nedeni enfeksiyonlardır. Nötropeni klinik pratikte sık karşılaşılan ve hekimlerde ve ailelerde kaygı oluşturan bir durumdur. Nötropenin doğru yönetilmesi hem gereksiz kaygıları ortadan kaldıracak hem de erken aşamada birçok ileri testin yapılmasını engelleyerek zaman ve maddi kaynakların daha verimli kullanımını sağlayacaktır. Çalışmamızda, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine başvuran 2 ay -18 yaş arası çocuklarda geçici nötropeni nedenlerinin saptanması ve takipte dikkat edilmesi gereken noktalar hakkında hekimleri bilgilendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız, tek merkezli ve prospektif bir çalışmadır. Mayıs 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvuran, 1 yaş altı mutlak nötrofil sayısı  $<1.000/\text{mm}^3$ , 1 yaş üstü hastalarda mutlak nötrofil sayısı  $<1.500/\text{mm}^3$  olan 52 hasta çalışmaya alınarak değerlendirildi. Başvuru yaşı  $<2$  ay ve  $>18$  yaş olan, bilinen kronik hastalığı olan, klinik ve laboratuvar bulguları malign hastalık düşündüren, hemogram takibinde 6 aydan daha uzun süre nötropenik seyreden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $37,27 \pm 51,73$  ay idi. Hastaların cinsiyetleri incelendiğinde 17 (%32,69)'si kız, 35 (%67,31)'i erkektir. Hastaların 15 (%28,85)'i servis, 37 (%71,15)'si poliklinik hastası olduğu saptanmıştır. Hastaların enfeksiyon odak dağılımları incelendiğinde 30 (%57,69)'ünün üst solunum yolu enfeksiyonu, 10 (%19,23)'ünün akut gastroenterit, 3 (%5,77)'ünün idrar yolu enfeksiyonu, 2 (%3,85)'sinin alt solunum yolu enfeksiyonu ve 1 (%1,92)'inin selülit ve kalan 6 (%11,53) hastanın enfeksiyon odağı tespit edilememiştir.

**Sonuç:** Çocukluk çağında görülen edinsel nötropenilerin büyük çoğunluğu enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nötropeniler, kısa sürede ve

herhangi tedavi gereksinimi olmadan düzelme eğilimi göstermektedirler. Detaylı anamnez ve iyi bir fizik inceleme ile hastada ciddi hastalık şüphesi uyandıran durumlar dışında ileri inceleme ve ek tetkikler için aceleci davranılmamalıdır. Bu durum hem gereksiz iş yükü ve maliyet oluşturmakta hem de aile ve çocukta gereksiz endişe ve kaygı bozukluğuna yol açmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut nötropeni, çocukluk çağı, edinsel nötropeni, enfeksiyon.



## ABSTRACT

**Introduction and purpose:** Neutropenia means that the expected neutrophil count by age is less than 2SD. Neutropenias are classified as mild, moderate, and severe according to neutrophil count, acute and chronic according to neutropenia duration, and according to the mechanism of occurrence congenital, and acquired. The most common causes of acquired neutropenias are infections. Neutropenia is a condition that is frequently encountered in clinical practice and causes worry in physicians and families. Correct management of neutropenia will both eliminates unnecessary worries and by preventing many advanced tests from being performed at an early stage, enables more efficient use of time and financial resources. In this study, we aimed to inform physicians about determining the causes of transient neutropenia in children who applying to pediatric health and diseases clinic aged between 2 months and 18 years and the points to be considered in the follow-up.

**Materials and methods:** This study is a single-center and prospective study. 52 patients who applied to Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital Paediatric Clinic between May 2019 and September 2020, with absolute neutrophil count  $<1,000/\text{mm}^3$  under 1-year-old and absolute neutrophil count  $<1,500/\text{mm}^3$  in patients over 1 year of age were included in the study. Patients who are admission age of  $<2$  months and  $>18$  years have known conical disease, clinical and laboratory findings suggesting malignant disease, and who had a neutropenic course longer than 6 months in the hemogram follow-up were excluded from the study.

**Results:** The mean age of the patients included in the study was  $37.27 \pm 51.73$  months. When the gender of the patients was examined, 17 (32.69%) were female and 35(67.31%) were male. It was determined that 15 (28.85%) of the patients were in service and 37 (71.15%) were outpatient. When the infection focus distribution of the patients was examined 30 (57.69%) had upper respiratory tract infection, 10 (19.23%) had acute gastroenteritis, 3 (5.77%) had urinary tract infection, 2 (3.85%) lower respiratory tract infection and 1 (1.92%) cellulite and the remaining 6 (11.53%) patients had no focus of infection.

**Conclusion:** The vast majority of acquired neutropenia's in childhood occur due to infections. These neutropenia's tend to resolve in a short time and without any treatment. With a detailed anamnesis and a good physical examination, the patient should not be hasty for further examination and additional examinations, except in cases where the serious disease is suspected. This situation creates both unnecessary workload and cost and causes unnecessary anxiety and anxiety disorder in the family and child.

**Keywords:** Acute neutropenia, childhood age, acquired neutropenia, infection.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nötropeniler, vücudu piyojenik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı koruyan immün sistemin önemli savunma hücreleridir. Nötrofillerin etkisini yeterince gösterebilmesi için sayı ve fonksiyonlarının yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Aksi halde organizma, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Nötropenik hastalarda, enfeksiyon belirtileri silik olarak karşımıza çıkabilir. Bazen ateş dışında belirti göstermeyebilir. Nötropeniye, kemik iliği hipoplazisi gibi nötrofil sayı ve işlev bozukluğu yapan hastalıklar neden olur. Bu hastalarda tekrarlayan oral mukoza, diş eti, tırnak yatağı ve anal mukoza enfeksiyonları açısından detaylı klinik muayene şarttır. Nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda en yaygın patojenler, endojen bakteri florasıdır. Pürülan eksüda ve abse varlığı hastanın nötrofil yapabildiğini gösterir. Nötrofillerin bir kısmı damar duvarında bulunmaktadır. Vücudumuzda günlük  $1-1,5 \times 10^9$  / kg nötrofil üretilip kemik iliğinde depolanmakta ve günlük % 2-5 kadarı dolaşıma katılmaktadır [1]. Nötrofillerin yaşam ömrü ortalama 7-10 gündür. Kemik iliğindeki üretimden olgun hale gelinceye kadar sırasıyla; kök hücre, miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, bant hücresi ve nötrofil şeklinde gelişim basamaklarını izler. Miyelosit evresinden sonra hücreler bölünemez. Kemik iliğindeki bant hücreleri ve nötrofiller granülosit serisinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Olgun nötrofillerin periferik kanda kalma süresi 3-12 saattir ve oradan dokuya geçerler ve orada 2-3 gün yaşarlar [1, 2]. Nötropeni geliştiği zaman başta granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) olmak üzere vücutta büyüme faktörleri salgılanarak nötrofil sayısı artırılmaya çalışılır [1, 3, 4]. Nötropeni, her zaman ciddi hastalık seyrinde görülmeyebilir. Bazen de herhangi bir sebeple yapılan rutin kan sayımında saptanabilmektedir. Bu hastaların tanınması ve yönetilmesi birçok pediatri hekiminde endişe yaratmakta ve erken dönemde ileri tetkiklerin yapılmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmamızın amacı, önceden sağlıklı olduğu bilinen çocuklarda geçici nötropeni nedenlerinin saptanması ve takipte dikkat edilmesi gereken noktalar hakkında bilgi vermektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağında yaşa göre nötrofil sayısının 2SD altına düşmesi nötropeni olarak tanımlanır. Nötropeni, rutin kan tetkiki sırasında rastgele saptanması yanında birçok ciddi hastalık seyrinde de görülebilir. Nötropeni, mekanizmasına göre doğuştan veya edinsel olarak sınıflanabilmektedir. Edinsel nötropenilerin en sık nedenleri; enfeksiyonlar, ilaç kullanımı ve bağışıklık sisteminde bozukluklardır. Ayrıca yapım azlığı ve yıkım fazlalığına sebep olan birçok intrensek ve ekstrensek patolojilerde edinsel nötropeni nedenlerinden sayılabilir [5]. Doğuştan ya da siklik nötropeni ise oldukça nadirdir. Fransız Ulusal Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları Kayıt Defteri'ne göre, siklik nötropeni dahil olmak üzere tüm konjenital nötropeni formları milyonda 6,2 vaka olarak saptanmıştır [6]. Nötropeni sınırları, siyah ve beyaz ırkta farklılık gösterebilir ancak mutlak nötrofil sayısının beyaz ırkta 2 ay - 1 yaş arası  $1.000/mm^3$ , 1 yaş - 18 yaş arası ise  $1.500/mm^3$  ün altında olması nötropeni olarak tanımlanır [7]. Afrika kökenlilerde ve bazı Orta Doğu etnik gruplarının nötrofil sayıları daha düşük olabilir [8]. Özellikle Afrikalı Amerikalılarda [9], Batı Hintlilerde [10], Yemenli Yahudilerde ve bazı Araplarda [11] asemptomatik ve herhangi bir enfeksiyona yol açmayan nötrofil sayısındaki düşüklük iyi huylu etnik nötropeni olarak tanımlanır [12, 13]. Nötropeni; periferik kandaki nötrofil sayısına göre, nötrofil sayısı  $1.000 - 1.500/mm^3$  arasında ise hafif,  $500 - 1.000/mm^3$  arasında ise orta ve  $500/mm^3$  altında ise şiddetli nötropeni olarak sınıflandırılır [14, 15]. Akut nötropeni birkaç günde ortaya çıkan ve 3 aydan kısa süren nötropenilerdir. Kronik nötropeni 3 ay veya daha uzun sürer; azalan üretim, artan tüketim veya nötrofillerin dalakta aşırı yıkımının bir sonucu olarak ortaya çıkar [8]. Akut nötropenilerin en sık sebebi enfeksiyonlardır [16–18]. En sık viral enfeksiyonlar olmak üzere bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar nedeniyle de görülebilir. Akut nötropeniler genel olarak enfeksiyonların ilk 1 ila 2. gününde ortaya çıkar ve 3 ila 6 gün içinde kendiliğinden düzelir [19]. Akut nötropenilerin diğer bir sık sebebi ilaç kullanımına ikincil gelişen nötropenilerdir ve genellikle ilacın kesilmesi ile nötropeni geriler [20]. Beslenme ilişkili nötropeni ise vitamin B<sub>12</sub>, folik asit eksikliğine bağlı olarak görülebilir ve çocuklarda nadir de olsa nötropeni ve anemi sebebi olarak akılda tutulmalıdır [5].

## 2.1. NÖTROPENİ SINIFLANDIRMASI

Nötropeni; nedenine ve devam etme süresine göre sınıflandırılır. Nötropeni gelişme mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır.

- Üretimde azalma
- Kemik iliğinden periferik kana yeterli geçiş olmaması
- Nötrofillerin enflamasyon sürecinde damar endoteline yapışmasında (marjinsasyon) ve nötrofillerin dokularda birikmesinde (sekestrasyon) artış
- Artmış yıkım

Nötropeni, konjenital veya edinsel olarak gelişir. Nötrofil düşüklüğünün devam etme süresine göre akut veya kronik olarak da sınıflandırılır. Bazı kaynaklarda kronik nötropeni için 2 ay olarak belirtilse de genel yaklaşım 6 aydan uzun süren nötropenileri kronik olarak değerlendirilmektedir [1, 3, 4, 21].

Tablo 2. 1. Nötropenilerin sınıflandırılması [22].

İzole nötropeniler	Hipopigmentasyonla birlikte immün yetmezlikle ilişkili:
Ağır konjenital nötropeniler (SCN)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Griscelli sendromu (tip 2)</li></ul>
<b>Bilinen genetik lezyonun eşlik ettiği</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chediack – Higaschi sendromu</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ELA2 (sporadik)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hermansky – Pudlak sendromu (tip 2)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• HAX 1 nörolojik semptom ilişkili</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• P14 eksikliği</li></ul>
<b>Bilinen genetik lezyon olmadan</b>	Otoimmün hastalıklarla ilişkili:
Siklik nötropeni (CyN) (ELA2, sporadik)	<ul style="list-style-type: none"><li>• SLE</li></ul>
Otoimmün nötropeni (AIN)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Romatoid artrit veya Felty sendromu</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yenidoğan allo-immün nötropeni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skleroderma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Post - bulaşıcı nötropeni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sjogren sendromu</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçla ilişkili nötropeni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)</li></ul>
Ailevi iyi huylu / etnik nötropeni	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çölyak hastalığı</li></ul>
İdiyopatik nötropeni (IN)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer biliyer siroz</li></ul>
<b>Diğer patolojik durumlarla ilişkili nötropeniler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crohn hastalığı</li></ul>

Tablo 2. 1. Devamı

Mitokondriyal hastahklarla ilişkili:	<ul style="list-style-type: none"> <li>C5'in aktivasyonu ile ilişkili</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Shwachman –Diamond sendromu</li> </ul>	Beslenme eksiklikleriyle ilişkili:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pearson sendromu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>B<sub>12</sub> vitamini eksikliği</li> </ul>
Doğuştan organ malformasyonları ile ilişkili:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Folat eksikliği</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>G6PC3 gen mutasyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakır eksikliği</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diamond -Blackfan sendromu</li> </ul>	Doğumsal veya edinsel kemik iliği yetmezliği ile ilişkili:
Metabolik hastahklarla ilişkili:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplastik anemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 1 glikojen depo hastahğı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miyelodisplastik sendromlar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Organik asidemiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer ya da sekonder makrofaj aktivasyon sendromu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tirozinemi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fanconi anemisi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Barth sendromu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diskeratoz konjenita</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gaucher hastahğı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç-kıkırdak hipoplazisi</li> </ul>
İmmün yetmezlikle ilişkili:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miyelofibroz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiper IgM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteopetroz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoagammaglobulinemi X-bağı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kemik iliği infiltrasyonu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaygın değışken immün yetmezlik</li> </ul>	Myelo - lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili:
<ul style="list-style-type: none"> <li>İzole IgA eksikliği</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut miyeloid lösemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retiküler disgenezi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut lenfoblastik lösemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dubowitz sendromu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kronik miyeloid lösemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>WHIM sendromu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Juvenil myelomonositik lösemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohen sendromu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenfomalar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>X'e bağı nütropeni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kronik lenfoblastik lösemi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>GFI1 eksikliği</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Büyük granüler lenfosit (LGL) sendromu</li> </ul>
	Hipersplenizm ile ilişkili (± anemi, ± trombositopeni)
	Enfeksiyöz odaklardaki sekestrasyonla ilişkili

### 2.1.1. Edinsel Nötropeniler

Edinsel nötropeni, intravasküler sistemdeki nötrofil yıkımı veya tüketiminin artması nedeniyle nötrofil ömrünün kısalmasıdır. Edinsel nötropeniler de enfeksiyon gelişme riski diğer nötropenilere kıyasla daha azdır [22, 23]. Kemik iliği normaldir veya metamiyelosit/band evresinin geç olgunlaşma döneminde duraklama vardır [24]. Genellikle hafif düzeyde ve aralıklı oluşan edinilmiş nötropeniler sıklıkla kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla beraber seyreder [25].

Tablo 2. 2. Edinsel nötropeni nedenleri[18]

<b>ENFEKSİYONLAR</b>	
<i>Viral</i>	Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs B19, influenza, HIV
<i>Bakteriyel</i>	Brucella, tüberküloz, paratifoid, tifo, tularemi, Anaplasma phagocytophilum ve diğer riketsiya
<i>Protozoon</i>	P. Falciparum, plasmodium vivax,
<b>İLAÇLAR</b>	
<i>Antikonvülzan</i>	Valproik asit, karbamazepin
<i>Antimikrobiyal</i>	Penisilinler, trimetoprim / sülfametoksazol, sülfonamidler
<i>Antipsikotik</i>	Klozapin, olanzapin, fenotiyazinler
<i>Antiromatizmal</i>	Penisilamin, levamizol, altın
<i>Antitiroid</i>	Metimazol, propiltiyourasil
<b>Diğer</b>	Rituksimab, aminoprin, levamizol ile karıştırılmış kokain, deferipron
<b>İMMÜN NEDENLİ</b>	
<i>Yenidoğan izoimmün</i>	
<i>Otoimmün</i>	

#### 2.1.1.1. Postenfeksiyöz nötropeni:

Edinsel nötropenilerin en yaygın nedeni enfeksiyonlardır [16, 17]. Özellikle EBV enfeksiyonuna bağlı mononükleoz tablosu, nötropeniye neden olan yaygın görülen viral bir enfeksiyondur [18]. Viral, bakteriyel, paraziter ve riketsiyal enfeksiyonlar nedeni oluşabilir. Özellikle viral enfeksiyonlarda nötrofil ömrünün kısa olması ve bakteriyel süper enfeksiyon ilişkili nadir durumların etkisiyle de gelişebilir. Oluşum mekanizması dolaşımdaki antikorlar tarafından yıkılma, yeniden dağılma, sekestrasyon, kümeleşmedir. Enfeksiyon başlangıcından birkaç gün önce başlar ve

viremi bitene kadar devam eder. Akut sıtmada nötropeni, aşırı büyüyen dalağa bağlı olarak ortaya çıkar [26, 27].

#### **2.1.1.2. İlaç ilişkili nötropeni:**

Edinsel nötropenilerin ikinci sıklıkta nedeni ilaç ilişkili nötropenidir. Antiplatelet ilaçlar (tiklopidin), antiepileptik ajanlar (karbamazepin), antitiroid ilaçlar (tiyonamidler), sülfasalazin, nöroleptikler (klozapin), nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve dipiron, nötropeni oluşturma riski yüksek olan başlıca ilaçlardır [28]. Dolaşımdaki nötrofillerin, ilaca bağlı antikolar tarafından immün aracılı yıkılımıyla ya da ilaçların kemik iliği granülositik öncülleri üzerinde doğrudan toksik etkileri ile nötropeniye neden olduğu bilinmektedir [24, 29].

#### **2.1.1.3. Beslenme ilişkili nötropeni:**

Beslenme ilişkili nötropeni, edinsel nötropeni sebeplerinden biridir. B<sub>12</sub> vitamin ve folat eksikliğinin yanı sıra B<sub>12</sub> metabolizmasındaki patolojilerde anemi ve nötropeni ilişkisi bilinen bir gerçektir [30]. Bu vitaminlerin diyetle eksikliği çocuk ve ergenlerde nadir görülen bir durumdur. O yüzden kronik hastalığı nedeniyle sık ve uzun hastane yatışları olan hastalarda veya kısa barsak sendromu dahil malabsorbsiyon sendromları varsa akılda bulundurulmalıdır. B<sub>12</sub> eksikliği, B<sub>12</sub> eksikliği olan annelerin emzirdiği bebeklerde de görülebilir [31–33]. Bakır eksikliği ve seruloplazmin düşüklüğü de izole nötropeni ve pansitopeniye yol açabilir.

#### **2.1.1.4. Primer immün bozukluklar:**

Antinötrofil antikoları, opsonizasyon veya kompleman yolağı ilişkili nötrofil lizisine yol açar. Bu antikolar, bazı enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve bağışıklık sisteminde bozuklukların etken olduğu nötropeni patofizyolojisinde rol oynar.

#### **1. İzimmün neonatal nötropeni:**

Nötropeni, nötrofile spesifik antijenlere karşı oluşmuş IgG tipi antikorların transplasental yolla geçişine sekonder yenidoğan bebeğin nötrofillerinde bulunan HNA1, HNA2, HNA3, HNB1 ve HNC1 antijenlerine saldırmasıyla ortaya çıkabilir [19]. Bu özelliğiyle yenidoğanın Rh hemolitik hastalığına benzerlik gösterir. Bu durum çoğu bebekte ortalama yedi hafta süren hafif nötropeni yapar ancak nadiren orta ve ağır nötropeni de oluşturabilir. Hipertansif anne bebeklerinin yaklaşık %50'sinde postnatal 30. güne kadar süren nötropeni görülebilir. Nötropeniye sıklıkla trombositopeni eşlik eder. Bu bebeklerde kemik iliği baskılanması eşlik edebilir [24].

Ayrıca, paroksizmal noktürnal hemoglobinüride de kompleman aktivasyon artışı sonucu nötrofil yıkımı ve sonucunda nötropeni gelişebilir. B<sub>12</sub> vitamini, folik asit ve bakır eksikliğinde etkisiz miyelopoez nedeniyle nötropeni oluşabilir [1, 3, 23].

## 2. Kronik otoimmün nötropeni:

Otoimmün nötropeni genellikle bebeklerde ve 4 yaş altı çocuklarda görülür [34]. Çocukluk döneminin iyi huylu nötropenisi olarak adlandırılır. Tedavi gerektiren bir durum değildir, ciddi enfeksiyonlar oldukça nadirdir. Otoantikorların kaybolmasıyla kendiliğinden remisyona girer [35]. Araştırmalarda tekrarlayan orta kulak iltihabı olan bazı çocukların profilaktik antibiyoterapiden fayda görebileceği bildirilmiştir. G-CSF, ciddi ve tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar için çok nadiren kullanılabilir. Ayrıca ateşli hastalık dönemlerinde sık acil başvurusunu azaltarak ailelerin yaşam kalitesini artırabilir [36].

## 3. Kronik idiopatik nötropeni:

Benign kronik nötropeni olarak da bilinen hastalık belli bir nedeni olmayan kronik nötropeni tanımlar. Kronik otoimmün nötropenin aksine geç çocukluk veya yetişkin dönemde ortaya çıkma eğilimindedir ve spontan remisyona uğramaz. Bu hastalar da nötropeni şiddetli de olsa iyi huylu bir seyir mevcuttur. Kemik iliği incelemesinde normal kemik iliği rezervinin olması ciddi enfeksiyonların dışlanması için önemlidir [37].

#### 4. Saf beyaz hücre aplazisi:

Eritropoez ve megakaryositopoez normal iken, granülositopoitik dokunun kemik iliğinden tamamen kaybolması ile karakterize nadir bir hastalıktır [38, 39]. Genellikle timoma eşlik eder [40]. Kemik iliği rezervi yoktur ve şiddetli nötropeni nedeniyle enfeksiyon riski yüksektir [41]. Bazı vakalar timektomiye takiben düzelir ancak diğer vakalarda immünsupresif tedavi gerekmektedir [38, 40].

#### 5. Diğer otoimmün bozukluklar:

Nötropeni ilişkili diğer immün bozukluklar arasında büyük granüler lenfosit sendromu (LGL) ve Felty sendromu bulunmaktadır. LGL, kemik iliği rezervini azaltmanın yanında başta romatoid artrit olmak üzere birçok otoimmün romatolojik hastalıkla da birlikteliği sıktır [42].

#### 6. Kompleman aktivasyonu:

Diyaliz ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunda olduğu gibi kanın yapay membranlara maruz kalması durumunda invivo kompleman aktivasyonuna neden olabilir. Klasik kompleman yolu üzerinden nötropeni ve kardiyopulmoner semptomlar ortaya çıkar [43]. Bu komplikasyon, diyaliz esnasında biyo-uyumlu membranlar kullanılarak çözümlenebilir.

#### 2.1.1.5. Hipersplenizm:

Hipersplenizme yol açan etyolojiden bağımsız olarak dalak büyüklüğüne sekonder splenik sekestrasyona bağlı nötropeni görülebilir. Splenomegali şiddeti ile nötropeni derecesi ilişkilidir. Tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Nadiren tedavi de granülosit koloni uyarma faktörünün ve granülosit-makrofaj koloni uyarma faktörünün kullanıldığı ağır vakalar mevcuttur [44]. Genellikle benzer derecelerde trombositopeni ve aneminin eşlik ettiği nötropeniye yol açabilir. Bazı olgularda nötrofil sayısını normale döndürmek için splenektomi gerekebilir [19].

### **2.1.1.6. Kemik iliği bozuklukları:**

Kemik iliğini etkileyen birçok hastalık nötropeni ile ilişkilidir. Aplastik anemi, lösemiler, miyelodisplazi ve kemoterapi sonrası gibi çoğu durumda nötropeni, anemi ve trombositopeninin eşlik ettiği pansitopeni tablosu görülür [24].

### **2.1.2. Konjenital Nötropeni**

Konjenital nötropeniler, nadir görülen nötropeni nedenlerindedir ve ciddi tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili nötropeni oluşturduğu zaman hematopoietik büyüme faktörleri ile tedavi edilebilir. Bazı sendromlara eşlik edebilirler, bu sendromlar arasında şiddetli infantil agranülositoz, miyelokatheksis, Shwachman-Diamond Sendromu, Chediak-Higashi Sendromu ve Retiküler Disgenezis bulunur. Tanı, kemik iliği incelemesinde miyeloid hipoplazinin gösterilmesi ile konulur. Konjenital nötropeni, glikojen depo hastalığı gibi bazı doğumsal metabolizma hastalıkları ve primer immün yetersizlik durumları ile birlikte görülebilir [6].

#### **2.1.2.1. Ağır konjenital nötropeni:**

Ağır konjenital nötropeniler  $500/\mu\text{l}$ 'nin altında mutlak nötrofil sayıları olan ve yenidoğan döneminden itibaren ciddi sistemik bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili şiddetli nötropeni ile karakterize hastalıklardır. Oldukça nadir görülen ve genetik geçişinde hangi mutasyonun sorumlu olduğuna göre resesif, baskın, X 'e bağlı kalıtımla geçişi olan bir hastalıktır. İlk bir yaşta tekrarlayan cilt abseleri, perianal bölge enfeksiyonları, dişeti iltihabı, pnömoni, otitis media, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis ile ortaya çıkabilmektedir. Patojen etkenler genellikle stafilokoklar, streptokoklar, psödomonalar ve mantarlardır [45].

Mutasyon saptanan genler:

- ELANE/ELA2 gen mutasyonu: Ağır konjenital nötropeni hastalarının patogenezinin %60'ında nötrofil elastazı kodlayan ELANE/ELA2 geninde

oluşan mutasyon sorumludur [46]. Otozomal dominant aktarılan bir mutasyondur.

- HAX1 mutasyonu: Otozomal resesif aktarılan ve Kostmann sendromundan sorumlu mutasyonlardan biri olan HAX1 gen mutasyonu ağır konjenital nötropeni ile ilişkilidir [47]. Ağır büyüme gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve konvülsiyonlar eşlik eden diğer klinik özelliklerdir.
- WASP gen mutasyonu: Wiskott-Aldrich Sendromu kliniğinden sorumlu bu gen mutasyonu X' e bağlı kalıtım özelliği gösterir [48].
- Ayrıca G6PC3, GF11, SBDS, JAGN1, SRP54 ve DNAJC21 dahil olmak üzere 20'den fazla genetik mutasyon bildirilmiştir [48]. Tüm bu bilinenlerle vakaların hala %25'inin genetik temeli bilinmemektedir.

Tablo 2. 3. Diğer hastalıklarla ilişkili nötropeni de bilinen genetik değişiklikler [22].

	Genetik kusur	Genetik geçiş
<b>İmmün yetmezliği olan nötropeniler</b>		
Ciddi konjenital nötropeni + immün yetmezlik	WAS	X 'e bağlı
Ciddi konjenital nötropeni + immün yetmezlik	GF11	OD
WHIM sendromu	CXCR4	OD
Cohen sendromu	COH	OR
X'e bağlı hipoagmaglobulinemi	BTK	X 'e bağlı
Hiper IgM	CD40L	X 'e bağlı
<b>Hipopigmentasyonlu immün yetmezliği olan nötropeniler</b>		
Chédiak Higashi sendromu (tip 2)	LYST	OR
Griscelli sendromu (tip2)	RAB27A	OR
Hermansky – Pudlak tip 2 sendromu	AP3B1	OR
P14 eksikliği	MAPBP1P	OR
<b>Metabolik, otoimmün hastalıkları veya organ malformasyonları olan nötropeniler</b>		
Glikojen depo hastalığı 1B	G6PT	OR
Barth sendromu	TAZ	X 'e bağlı
Diamond-Blackfan anemisi	RPS 19, RPS 24, RPS 17, RPL 35 A, RPL 5, RPL 11	OR
ALPS (otoimmün lenfoproliferatif sendrom)	FAS, FAS - L, Kaspaz 8,10	OD

Tablo 2. 3. Devamı.

G6PC3 mutasyonlu NCS (genito-kardiyak malformasyonlarla ilişkili)	G6PC3	OR
<b>Mitokondriyal hastalıkları olan nütropeniler</b>		
Shwachman – Bodian – Diamond sendromu	SBDS	OR
Pearson sendromu	Mitokondriyal genoma	X'e bağlı
<b>Kemik iliği yetmezliğinin eşlik ettiği nütropeni</b>		
Fanconi anemisi	FANCA, B, C, D1, D2, E, F, G, H	OD, X 'e bağlı
Diskeratoz konjenita	TERC, TERT, DKC1, TNF2, NPH2	OD, OR, X 'e bağlı
Kıkırdak kıl hipoplazisi	RMRP	OR

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif

### 2.1.2.2. Diğer konjenital nütropeni sendromları:

Nötrofil gelişiminin veya olgunlaşmasının herhangi bir aşamasında bozulma sonucunda ortaya çıkarlar. Nadir görülürler, tekrarlayan enfeksiyonlara yol açtıkları ve kronik bir seyir gösterdikleri için önemlidirler [24].

#### 1. Shwachman-Diamond Sendromu:

Nütropeni, metafizyel displazi ve pankreas yetmezliği üçlüsü bu sendromu oluşturur. Bu sendromdaki nütropeni derecesi değişkendir ancak çoğunlukla orta dereceli bir nütropeni görülür [49]. Birçok hasta G-CSF tedavisine gereksinim duymadan hayatını devam ettirir.

#### 2. WHIM Sendromu:

HPV enfeksiyonuna bağlı siğiller, hipogamaglobulinemi ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlar, myeloid hiperplazi ve apoptozis ilişkili kemik iliği miyelokatheksisini içeren konjenital bağışıklık yetmezliği sendromudur [1, 50, 51]. Bu sendrom çoğunlukla CXCR4 reseptörünü kodlayan gende mutasyonla ortaya çıkar ve otozomal dominant kalıtılır. WHIM sendromunda özellikle kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık virüs enfeksiyonlarından daha fazladır [52]. Tedavi de G-CSF, IVIG ve profilaktik antibiyotik tedavisi ile yakın takip edilen hastalarda literatür verilerine göre

ölüm oranı daha düşük gibi görünmektedir. WHIM sendromunda kanser erken ölümlerin bir diğer nedenidir ve bu kanserler HPV enfeksiyonu ilişkilidir. Erken tanı ve takibi önemlidir.

### 3. GATA 2 Eksikliği/MonoMAC sendromu:

Hematopoietik transkripsiyon faktörünü kodlayan GATA2 mutasyonları, hafif kronik nötropeni ile ilişkili olabilmektedir. Son dönemde, ailesel AML/MDS için yeni bir predispozan gen olarak tanımlanmıştır [53, 54]. Özellikle monositopeni şeklinde görülen kronik hafif nötropeni de hastaların GATA2 mutasyonu açısından taranması AML/MDS' ye olabilecek dönüşümü erken teşhis etmek için önemlidir [54, 55].

### 4. Chediak -Higashi Sendromu:

Okülokutanöz albinizm, nötropeni, ilerleyici periferik nöropati ve ciddi hemofagositik lenfohistiositoz ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Karakteristik olarak nötrofiller mikroskopta dev azurofilik granüler yapıda görülür. Bu büyük granüler yapıdan dolayı bakteriyel enfeksiyonların yok edilmesinde nötrofil kemotaksisi ve lizis fonksiyonları bozulmuştur. Böylelikle piyojenik enfeksiyonlar sık görülür [42, 56, 57].

### 5. Retiküler Disgenezi:

Ağır kombine immün yetmezlik, nötropeni, lenfopeni ve sensörinöral işitme kaybı komponentleri ile karakterize hastalıktır. Hastalıktan sorumlu gen adenilat siklaz (AK2) gen bölgesinde oluşan mutasyondur. Myeloid hücrelerin hiçbiri üretilemez. Eritroid hücreler ve trombositler normaldir. Granülositopeni ve lenfoid seride hipoplazi görülmektedir. Genelde hastalar ciddi bakteriyel enfeksiyon nedeniyle erken dönemde kaybedilmektedir. Tedavi, erken dönemde hematopoietik kök hücre naklidir [1, 3, 50, 51].

## 6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b

Mikrozomal enzimlerden olan glukoz 6-fosfataz aktivitesindeki azalmayla ortaya çıkan bir hastalıktır. Von Gierke hastalığı olarak da bilinir. Fonksiyonel nötrofil eksikliği ve dolaşımdaki apoptotik nötrofillere bağlı nötrofil fonksiyonları azalmıştır. Böylelikle enfeksiyonlara yatkınlık oluşur [58, 59].

## 7. Konjenital Kobalamin Eksiklikleri:

Kobalaminin GİS sisteminden emilimi ve ardından hücrel işleme ve taşınmasını engelleyen kalıtsal kusurları içerir. Hepsi genellikle hafif derecelerde nötropeni ve megaloblastik anemiye bağlı tablolarla ortaya çıkar.

## 8. İmmunolojik Bozukluklar:

X'e bağlı agammaglobulinemisi olan hastaların yaklaşık %25'inde ve Hiperimmünglobulin M Sendromu olan hastaların bir kısmında nötropeni görülür [60]. Ayrıca tüm lökositlerin yokluğu ile karakterize ciddi kombine immün yetmezlik formu olan retiküler displazi de nötropeni görülür [61, 62].

## 9. G-CSF Reseptör Mutasyonları:

G-CSF reseptörünün (CSF3R) mutasyonları nadiren ciddi konjenital nötropeniye neden olur. Ayrıca edinilmiş reseptör mutasyonları akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom gelişiminde rol oynayabilir ancak literatür verilerine göre tam mekanizma aydınlatılamamıştır [63].

## 10. Siklik nötropeni:

Tekrarlayan nötropeni (her üç haftada bir), ateş, halsizlik, mukozal ülserasyonlar, servikal lenfadenopati ve daha az sıklıkta karın ağrısı gibi semptomlarla kendini gösteren nadir bir sendromdur. Sıklık milyon vakada bir olarak görülmektedir [64]. Genellikle çocukluk döneminde (sıklıkla ilk 1 yaş) tanı alır. Erkek ve kadınlarda eşit

sıklıkta saptanır. Bireyler ataklar arasında iyi durumdadır. Siklik nütropeni nütrofil elastazı kodlayan gen olan ELANE geni mutasyonu ile ilişkilidir. ELANE gen mutasyonları ile daha önce de anlatılan kostmann sendromu ve şiddetli konjenital nütropeni de ilişkilidir. Vakalar her üç haftada bir (bazı hastalarda 14-35 gün) ateş, halsizlik, oral aft ve hafif orofarengeal semptomlar şeklinde klinik bulgu verir. Paranasal sinüsler, üst ve alt solunum yolları ve perianal bölge de etkilenebilir. Tanıda siklik ortaya çıkan semptomlara ek bakılan hemogram tetkikinde 2-3 gün boyunca mutlak nütrofil sayısının <200/mikroL altında olması durumunda ELANE heterozigot varyant mutasyonun gösterilmesi ile konulur. Tedavi de febril nütropeni döneminde ateş kaynağı belirlenene kadar hızlı değerlendirme ve ampirik antibiyotik tedavisine hızlıca başlanması gereklidir. Eşlik eden karın ağrısı, karında hassasiyet veya kusma durumunda nütropenik ileokolit ve peritonit açısından dikkatli olunmalıdır. Hipotansiyon, taşikardi, taşipne, hipoksi gibi sepsis bulguları eşlik ediyorsa derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır. G-CSF nütrofil sayısını artırmak, nütropeni süresini kısaltmak, semptomları iyileştirmek ve enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için oldukça başarılı ve güvenlidir [65]. Hastaların izleminde ağız, diş bakımı, yaşına uygun aşılama programının sıkı takibi, uzun süreli G-CSF kullanımına bağlı gelişebilecek osteoporoz açısından yakın takip, şiddetli nütropeniye bağlı komplikasyonlar, özellikle oral ve perianal bölge bakımının iyi sağlanması açısından yakın takip ve tedavi edilmelidir [66].

#### 11. Miyeloperoksidaz Eksikliği ve Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Hematopoietik hücre enzimlerinde ve taşıyıcı proteinlerde hasara yol açan ve sonucunda immün yetmezlik tablosu oluşturabilen genetik kusurlar tanımlanmıştır. Bunlardan ikisi miyeloperoksidaz eksikliği ve G6PD eksikliği daha yaygındır. MPO eksikliği, 17q23'te bulunan gen tarafından kodlanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ayrıca en sık görülen primer fagosit bozukluğudur. Tanıda; açıklanamayan, tekrarlayan, invaziv candida enfeksiyonlarında şüphelenilmesi gerekir. Kesin tanı, nütrofillerin histokimyasal yöntemle boyanmasıyla konulur. Spesifik tedavisi yoktur, enfeksiyonun tedavisi ve ek hastalıkların kontrolü şeklinde yönetimi sağlanır.

G6PD Eksikliği, insanlarda en yaygın görülen enzim bozukluğudur [67]. Etkilenen kişilerin çoğu asemptomatiktir, Enzim eksikliğinin düzeyine göre beş varyantı vardır. Şiddetli tipinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis nedeniyle ölüm bildirilmiştir [68].

## 12. Barth Sendromu:

İskelet miyopatisi, dilate kardiyomyopati, kısa boy, nötropeni ile X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Nötropeni hafif, ağır, siklik şekilde olabilir. Ölüm nedeni kardiyomyopati kaynaklıdır.

### 2.1.2.3. Benign Etnik Nötropeni:

Bazı popülasyonlarda (örneğin, Afrikalı Amerikalılar, Yemen Yahudileri, Etiyopyalılar, bazı Araplar) mutlak nötrofil sayıları <1.500 mikroL olarak daha düşük olarak saptanmıştır [12]. Ancak bu durum enfeksiyona yatkınlık oluşturmamaktadır.

### 2.1.2.4. Kemik iliği hastalıkları ilişkili nütropeni:

Aplastik anemi oluşturan sebepler, osteopetrozis, infiltratif hastalıklar, neoplastik hastalıklar bu kategoridedir.

## 2.2. NÖTROPENİK HASTA YÖNETİMİ

Nötropenik hastaya ilk yaklaşım nütropenin doğrulanmasıdır. Bu konuda en doğru yöntem periferik yayma yapılmasıdır. Çünkü bazen kan uzun süre bekletilirse ya da paraproteinemi durumlarında ya da hücrel kümelenmeye yol açan tüp içerisinde antikoagülan madde varlığında psödonötropeni oluşabilir ve yanlış tanıya yöneltebilir. Nötropenik hasta yönetiminde ilk yapılması gereken ayrıntılı anamnez ve fizik incelemedir. Hastanın anamnez bulguları ve fizik incelemede ailede nütropeni öyküsü olup olmadığı, akraba evliliği, kardeş ölümü, annenin hamilelik döneminde geçirdiği ve bebeğin postnatal dönemde geçirdiği enfeksiyonlar, hastane yatış öyküsü

ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olup olmadığı, eşlik eden kronik hastalık ve ilaç kullanımını bilgisi, beslenme yetersizliği ve büyüme gelişme eksikliği olup olmaması, önceki kan sayımlarında normal nötrofil sayısı olup olmadığının tespiti, fizik bakıda minör yada majör anomali olup olmadığı, organomegali eşlik edip etmediği, oral mukoza, diş etleri, deri, perianal bölge, tırnak yatağı ve çevresi dikkatle incelenmelidir. Peteşi ve purpura varlığında trombositopeniden şüphelenilmeli ve sistemik hastalıklar yönünden dikkatli olunmalıdır. Laboratuvar incelemede ek patolojilerin olup olmadığı detaylı şekilde araştırılmalıdır. Kazanılmış nötropeni vakaları çoğunlukla geçici olduğu için başka klinik ya da laboratuvar bozukluğu yok ise 8 - 12 hafta boyunca seri hemogram takibi ile izlemek en iyi yöntemdir.

Nötropeni süresi ve şiddeti laboratuvar çalışmalarının kapsamını belirler. Hastanın viral enfeksiyon sırasında veya viral enfeksiyondan kısa bir süre sonra nötropenik olduğu tespit edilmiş ve hastanın genel durumu iyi ise nötropeni genellikle 2-4 hafta içerisinde kendiliğinden geriler ve kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Nadiren enfeksiyona bağlı nötropeniler 8 - 12 haftadan uzun sürer ve bir yıla kadar devam edebilir. Nötropeniye eşlik eden tekrarlayan şiddetli enfeksiyon öyküsü olan hastalar detaylı olarak araştırılmalıdır. Erken dönemde, nötropenin mi enfeksiyona sebep olduğu, enfeksiyonun mu nötropeniye sebep olduğunu anlamak zor olabilir [1, 3].

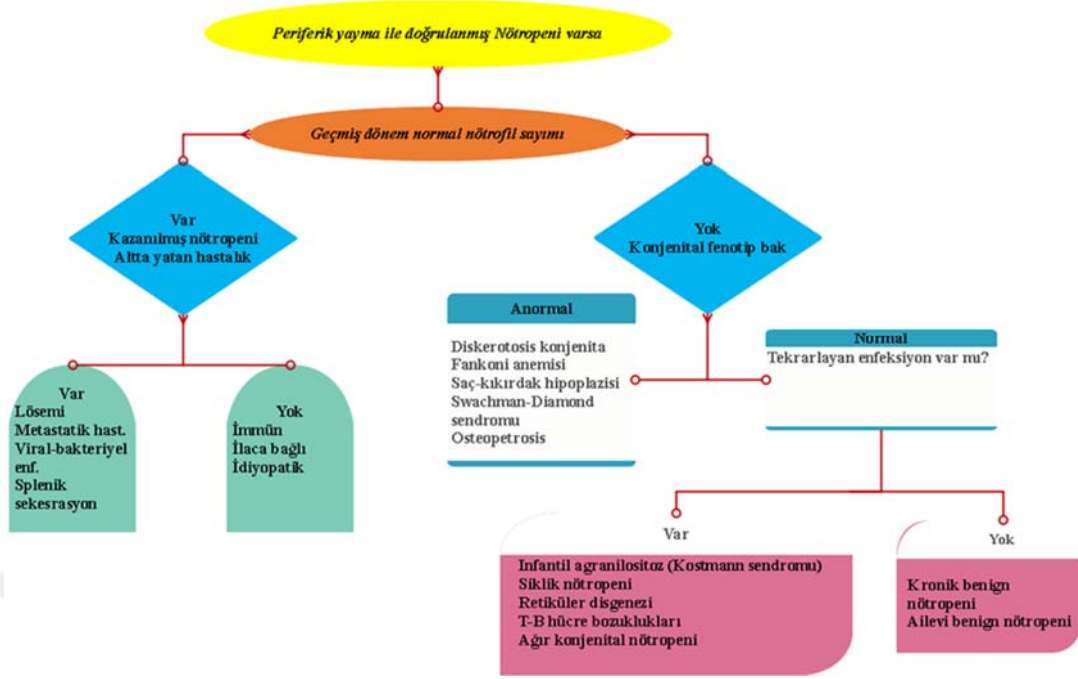
Kronik şiddetli nötropenin neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklar büyüme ve gelişme açısından yakın izlenmelidir. Nötropeniyle birlikte büyüme-gelişme geriliği, ishal veya malabsorpsiyonu bulunan hastalarda Shwachman-Diamond sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyonları olan ve ailede kardeş ölümü hikayesi olan nötropenik hastalar mutlaka immün yetmezlik açısından araştırılmalıdır. Beslenme yetersizliği düşünülen ve büyüme-gelişme geriliği olan hastalarda B<sub>12</sub> vitamin, folat, ferritin düzeyi istenmelidir. Romatizmal hastalık düşündürülen bulguları olan hastalarda ANA düzeyi çalışılabilir. Nötropeni ile birlikte nörolojik bulgular (öğrenme güçlüğü, epilepsi, büyüme gelişme geriliği) varsa HAX-1 geni gönderilebilir, HAX-1 gen mutasyonu olan hastalarda %30 nörolojik bulgular eşlik etmektedir [47, 69].

Nötropenik hastalarda ileri tetkikleri istemek için acele edilmemelidir. Hastanın anamnez bulguları, fizik inceleme ve genel durumuna göre karar verilmelidir. Ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda tetkikleri erken dönemde istemenin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır. Ancak çocukluk çağındaki nötropenilerin çoğunun enfeksiyona bağlı olduğu ve ek tetkiklerin pahalı olduğu ve her merkezde mevcut olmadığı unutulmamalıdır. Nötropenik hastalarda ilaç kullanım öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve mümkünse tüm ilaçlar kesildikten sonra en az iki ay süreyle izlenmelidir. Nötropenisi düzelmeyen hastaların takibine devam edilmeli MDS ve lösemi gelişimi açısından dikkatli olunmalı ancak bu durum aile ile fazla paylaşılmamalıdır. Çünkü fazla endişe nedeniyle sık hastane başvurularına ve hayat kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir [1, 3].

Tam kan sayımında nötropeni saptanan hastada laboratuvar inceleme de yapılması gerekenler aşağıda özetlenmiştir [24].

- Tam kan sayımı, mutlak nötrofil sayımı, periferik yayma ve retikülosit sayımı
- Siklik nötropeni dışlamak için 6-8 hafta süreyle haftada 3 kez kan sayımı yapılmalı
- Granülosit serisindeki olgunlaşma evreleri ve duraklamalar kemik iliği incelemesinde not edilmeli ve eritrosit ve trombosit serileri de incelenmelidir.
- Karyotip ve FISH, MDS ve lösemi (özellikle monozomi 7 ve monozomi 5q) gelişme riski açısından kemik iliği örneklerinde çalışılmalıdır.
- Tanısal endikasyonu olan hastalarda elektron mikroskopisi incelemesi
- Antinötrofil antikorunun tanımlanması
  - a. Granülosit immünofloresans testi
  - b. Granülosit indirekt immünofloresans testi
  - c. Granülosit aglütinasyon testi
  - d. Enzime bağlı immünoassay

- e. Granülosit Antijenlerinin Monoklonal Antikor İmmobilizasyonu
- İmmünolojik tetkikler
  - a. İmmünglobulinler (IgA, IgM, IgG, IgE)
  - b. Hücresel bağışıklık (lenfosit subgrupları, T hücre proliferasyonu, T lenfosit alt grup incelemesi, NK sayımları, cilt testleri ve PPD testi)
  - c. ANA, C3, C4, CH50 seviyelerine bakılması
- Metabolik hastalık açısından tarama
  - a. Plazma ve idrarda amino asit taraması
  - b. Serum B<sub>12</sub> vitamini, folik asit ve ferritin düzeyi
- Pankreas hastalığının belirtileri
  - a. Ekzokrin pankreas yetmezlik bulguları: dışkı yağı, pankreas enzimi, serum tripsinojen ve izoamilaz seviyeleri
  - b. Pankreasın lipoma açısından değerlendirilmesi (bilgisayarlı tomografi ile)
- Kromozom kırıklarının tanımlanması (Fanconi anemisi açısından)
- Kemik grafileri bakılması (kıkırdak-kıl hipoplazisi, Fanconi anemisi, Shwachman-Diamond sendromu açısından)
- Serum muramidaz seviyesi (etkisiz miyelopoezi gösterir)
- Flow sitometri incelemesi (PNH hastalığı açısından) CD55 ve CD59 bakılması
- Kemik dansitesi ölçümü (osteoporoz ve osteopeni durumu nötropenik hastaların %14'ünde bulunmaktadır)
- Gen mutasyonu analizi (GFI-1, ELA2, WAS, SDS (Shwachman-Diamond sendrom), TAZ (Barth sendromu) HAX1, G6PC3 eksikliği, Fanconi anemisi, LYST (Chediak Higashi sendromu)



Şekil 2. 1. Nötropeni yönetimi [24].

Nötropenik hasta klinik yönetimi [24]:

- Toksik görünüyor ve vücut ısısı 37,5 ° C'nin üzerinde ise hastaneye yatırılmalı
- Kültürleri hemen alınmalı (özellikle hemokültür, idrar kültürü, boğaz kültürü ve varsa enfekte alandan kültür).
- İntravenöz yolla geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalı (geniş spektrumlu antipsödomonal etkili).
- Kültürde mikroorganizma üremişse etkene göre antibiyotik tedavisine intravenöz yolla 10-14 gün devam edilmeli.
- Kültürde mikroorganizma ürememişse, ateş düşene ve klinik düzelene kadar ampirik antibiyotik tedavisine devam edilmeli.
- Hasta mümkünse izole şekilde takip edilmeli ya da enfeksiyonu olmayan hasta yanında takip edilmeli.
- Odaya giren kişiler her girişte ellerini yıkamalı ve tek kullanımlık önlük giymelidirler.
- Ziyaretçi kısıtlanmalı ve diğer sağlık çalışanlarının odaya girişi en aza indirilmelidir.

- Her müdahaleden önce cilt yüzeyini povidon iyodür veya klorheksidin solüsyonu ile temizlenmelidir.
- Oral mukoza, perine ve rektum yoluyla müdahalelerden kaçınılmalı (rektal sıcaklık ölçümü, lavman ve rektal tueden kaçınılmalıdır).
- Ağız içi ülser ve di eti iltihab varlığında ikincil bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini önlemek için antibiyotik tedavisi eklenmeli, hastaya ağız bakımı ve yumuşak di firası ile di temizliği yaptırılmaldır.
- Hastanın daha önceden bilinen ntropeni tanısı varsa (zellikle Kostmann, Shwachman-Diamond veya Şiddetli ntropeni), G-CSF'yi 5 µg / kg dozunda balanmal ve nötrofil sayımına göre dozu düzenlenmelidir.

## **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1. HASTALAR VE YÖNTEM**

Mayıs 2019 - Eylül 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvuran, daha önce bilinen kronik hastalığı olmayan nötropeni saptanan hastalar çalışmaya alınarak prospektif olarak değerlendirildi.

### **3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

- 2 ay - 18 yaş arası olan
- 1 yaş altı hastalarda ANC<1.000/mm<sup>3</sup>, 1 yaş üstü hastalarda ANC <1.500/mm<sup>3</sup> olan
- Bilinen kronik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

### **3.3. ÇALIŞMA DIŞLANMA KRİTERLERİ**

- Başvuru yaşı <2ay ve >18 yaş olan
- Bilinen kronik hastalığı olan
- Klinik ve laboratuvar bulguları malign hastalık düşündüren
- Hemogram takibinde 6 aydan daha uzun süre nötropenik seyreden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.4. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI**

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda herhangi bir sebeple alınan hemogram sonuçlarına göre yaşa göre nötropeni saptanan hastalarda poliklinik takibinde olan hastalarda demografik verilere ek olarak; hemogram, vitamin B<sub>12</sub>, folat, ferritin, AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP, TİT, enfeksiyon odağına göre üst solunum yolu enfeksiyonu ise viral solunum yolu paneli, akut gastroenterit ise direkt gaita mikroskopisi bakıldı. Servis takibinde olan hastalarda ise ek olarak kan kültürü, idrar kültürü, sedimantasyon, CMV IgM, CMV IgG, EBV IgM, EBV IgG, parvovirüs IgM,

parvovirüs IgG bakıldı. Her iki hasta grubunda nütropeni düzelme süresi ve başvuru öncesi herhangi bir zamanda normal nötrofil sayısı varlığı olup olmadığı araştırıldı.

B<sub>12</sub> vitamin düzeyi literatüre uyumlu olarak <300 pg/ml altı düşük, >300 pg/ml normal olarak kabul edildi [70]. Folat düzeyi <4 ng/mL düşük, >4 ng/mL normal olarak kabul edildi [70]. Ferritin düzeyi <15 ng/mL düşük, >15 ng/mL normal olarak kabul edildi [71, 72].

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırmadan çıkan verilerin değerlendirmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18 paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlerde hastaların dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%), sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Hastaların tanılarına göre prevalansı hesaplanmıştır. Pearson, Ki-kare, Mann Whitney-U ve Kruskal wallis istatistiksel testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak değerlendirildi.

### **3.6. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 11.02.2021 tarihli B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/56 sayılı etik kurul onamı alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması  $37,27 \pm 51,73$  (minimum 2, maksimum 216, medyan 12,5) ay olan toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 26'sı (%50) bir yaş altında, 26'sı (%50) bir yaş üstündedir. Tablo 4.1'de görüldüğü üzere hastaların cinsiyetleri incelendiğinde 17'si (%32,69) kız, 35'i (%67,31) erkektir.

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri.

		n (kişi sayısı)	%
Cinsiyet	Kız	17	32,69
	Erkek	35	67,31
Yaş	1 yaş altı	26	50
	1 yaş üstü	26	50

Hastaların 15'i (%28,85) servis, 37'si (%71,15) poliklinik hastası olduğu saptanmıştır. Hastaların enfeksiyon odak dağılımları incelendiğinde 30'sinin (%57,69) üst solunum yolu enfeksiyonu, 10'unun (%19,23) akut gastroenterit, 3'ünün (%5,77) idrar yolu enfeksiyonu, 2'sinin (%3,85) alt solunum yolu enfeksiyonu ve 1'inin (%28,85) selülit ve kalan 6 (%11,53) hastanın enfeksiyon odağı tespit edilememiştir. Hastaların 16'sının (%30,77) hafif, 24'ünün (%46,15) orta, 12'sinin (%23,08) ağır nötropeni de olduğu saptanmıştır (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 2. Hastaların klinik özellikleri ve nötropeni dereceleri.

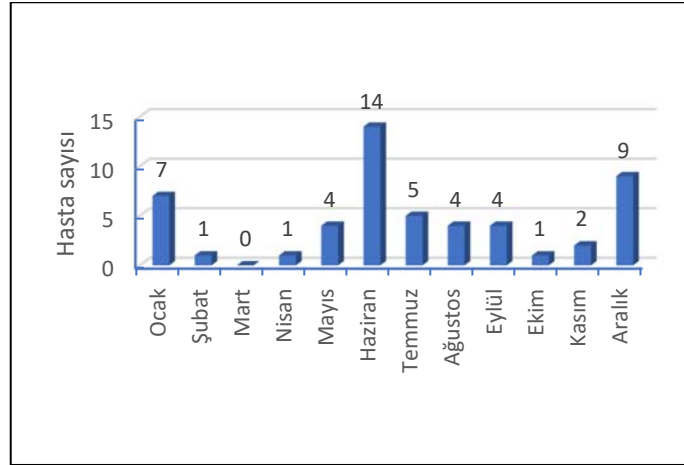
		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
Servis poliklinik	Servis	15	28,85
	Poliklinik	37	71,15
Enfeksiyon odak	ÜSYE	30	57,69
	AGE	10	19,23
	İYE	3	5,77
	ASYE	2	3,85
	Selülit	1	1,92
	Enfeksiyon odağı saptanamayan	6	11,53
	Nötropeni derece	Hafif	16
Orta		24	46,15
Ağır		12	23,08

Hastaların nötropeni geliştiği aylar incelendiğinde en sık 14 kişi (%26,92) ile haziran, 9 kişi (%13,46) ile aralık, 7 kişi (%13,46) ile ocak ayında olduğu saptanmıştır (Tablo 4. 3, Şekil 4. 1).

Tablo 4. 3. Hastalarda nötropenin geliştiği aylar.

	n (kişi sayısı)	% (yüzde)	
Nötropenin geliştiği ay	Ocak	7	13,46
	Şubat	1	1,92
	Mart	0	0
	Nisan	1	1,92
	Mayıs	4	7,69
	Haziran	14	26,92
	Temmuz	5	9,62
	Ağustos	4	7,69
	Eylül	4	7,69
	Ekim	1	1,92
	Kasım	2	3,85
	Aralık	9	17,31

Tablo 4. 3'te sunulan veriler Şekil 4.1'de görselleştirilmiştir.



Şekil 4. 1. Hastalarda nötropeni görülme zaman grafiği.

Hastaların nötropeni düzelme süresi  $3,56 \pm 4,54$  (minimum 1, maksimum 26, medyan 2) hafta olarak saptanmıştır. Hastaların yatış süresi  $10,13 \pm 13,0$  (minimum 2, maksimum 55, medyan 7) gün olarak saptanmıştır. Akut faz reaktanı olan CRP değeri

yüksek 6 (%11,54) hasta saptanmıştır. Tam İdrar tetkiki hastaların 3'ünün (%5,77) enfektif değerlendirilirken, idrar kültürü çalışılan hastaların 1'inin (%4) kültüründe üreme olduğu saptanmıştır. Hastaların 2'sinin (%12,5) EBV, 2'sinin (%12,5) CMV akut enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Hastaların tetkik sonuçlarının dağılımları Tablo 4. 4'te verilmiştir.

Tablo 4. 4. Hastaların tetkiklerinin dağılımı.

		n (kişi sayısı)	%
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	Düşük	21	40,38
	Normal	31	59,62
<b>Folat</b>	Düşük	2	3,85
	Normal	50	96,15
<b>Ferritin</b>	Düşük	11	21,15
	Normal	41	78,85
<b>Tam idrar tetkiki</b>	Normal	49	94,23
	Enfektif	3	5,77
<b>İdrar kültürü</b>	Üreme yok	24	96
	Üreme var	1	4
<b>CRP</b>	Normal	46	88,46
	Yüksek	6	11,54
<b>EBV İgM</b>	Negatif	13	86,67
	Pozitif	2	13,33
<b>EBV İgG</b>	Negatif	11	73,3
	Pozitif	4	26,6
<b>CMV İgM</b>	Negatif	13	86,67
	Pozitif	2	13,33
<b>CMV İgG</b>	Negatif	3	20
	Pozitif	12	80
<b>Parvo İgM</b>	Negatif	15	100
	Pozitif	0	0
<b>Parvo İgG</b>	Negatif	14	93,3
	Pozitif	1	6,67

CRP: C reaktif protein, EBV: Ebstein barr virüs, İgM: Immunglobulin M, İgG: Immunglobulin G, CMV: Cytomegalovirüs,

Hastaların nötropeni düzelme süresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Yaşlara göre nötropeni düzelme süresi (hafta) sınıflandırması.

	1 yaş altı		1 yaş üstü		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
<b>Nötropeni düzelme süresi (hafta)</b>	3,18 ± 3,19	2	3,66 ± 4,87	2	0,533

Hastaların nötropeni derecesi ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,011). Bir yaş üstü hastaların nötropeni derecesinin hafif olma oranının, bir yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Yaşlara göre nötropeni derecesi sınıflandırması.

		1 yaş altı	1 yaş üstü	p
<b>Nötropeni derecesi</b>	<b>Hafif n(%)</b>	3 (18,8)	13 (81,3)	<b>0,011</b>
	<b>Orta n(%)</b>	15 (62,5)	9 (37,5)	
	<b>Ağır n(%)</b>	8 (66,7)	4 (33,3)	

Hastaların nötropeni düzelme süresi ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Hastalarda nötropeni derecelerine göre nötropeni düzelme süreleri.

	Hafif		Orta		Ağır		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
<b>Nötropeni düzelme süresi (hafta)</b>	3,94 ± 6,18	2	3,08 ± 3,56	1,5	4 ± 4	2,5	0,8

Hastaların yatış süresi ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Hastalarda nötropeni derecelerine göre hastane yatış süreleri.

	Hafif		Orta		Ağır		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Hastane yatış süresi (gün)	5,43 ± 1,6	5	15,4 ± 22,2	7	12,3 ± 5,5	12	0,135

Servise yatışı yapılan hastaların tanıları Tablo 9’da verilmiştir. En çok yatış yapılan tanı 4 (%26,6) hasta ile febril konvülziyon ardından 2 (%13,3) hasta ile pnömoni ve 1 (%6,6) hasta ile anemi, enfeksiyöz mononükleoz, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, kardiyak üfürüm, selülit, ÜSYE, vertigo olarak sıralanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Hastaların yatış tanıları.

	n	%	
Yatış tanıları	Febril konvülziyon	4	26,6
	Pnömoni	2	13,3
	Anemi	1	6,6
	Enfeksiyöz mononükleoz	1	6,6
	Gastroenterit	1	6,6
	İdrar yolu enfeksiyonu	1	6,6
	Kardiyak üfürüm	1	6,6
	Miyozit	1	6,6
	Selülit	1	6,6
	ÜSYE	1	6,6
	Vertigo	1	6,6
	Toplam	15	100

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogram sonuçları incelendiğinde lökosit ortalaması  $4.982,69 \pm 2,134.34/\text{mm}^3$ , nötrofil ortalaması  $824,04 \pm 338,7/\text{mm}^3$ , lenfosit ortalaması  $3.634,04 \pm 2,042.08/\text{mm}^3$ , hemoglobin ortalaması  $11,3 \pm 1,86$  g/dl, platelet ortalaması  $268.288,46 \pm 127.980,29/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı (Tablo 4. 10).

Tablo 4. 10. Hemogram sonuçlarının ortalama ve medyan değerleri.

	Ortalama	Medyan
Lökosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	4.982,69 ± 2.134,34	4.905
Nötrofil (sayı/mm <sup>3</sup> )	824,04 ± 338,7	785
Lenfosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	3.634,04 ± 2.042,08	3.450
Hemoglobin (g/dl)	11,3 ± 1,86	11,45
MCV (fL)	79,23 ± 7,96	78
Platelet (sayı/mm <sup>3</sup> )	268.288,46 ± 127.980,29	273.500

MCV: Mean corpuscular volume

Hastaların nötropeni dereceleri ile yaşlarına göre değerlendirilmiş hemoglobin, ferritin, B<sub>12</sub>, folat, AST, ALT, lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4. 11).

Tablo 4. 11. Nötropeni derecelerine göre hemoglobin, lökosit, ferritin, vitamin B<sub>12</sub>, folat, karaciğer fonksiyon testi düzeylerinin kıyaslanması.

		Hafif	Orta	Ağır	p
Hemoglobin	Düşük	7(29,17)	11(45,83)	6(25)	0,947
	Normal	9(32,14)	13(46,43)	6(21,43)	
Lökosit	Düşük	11(35,48)	13(41,94)	7(22,58)	0,651
	Normal	5(23,81)	11(52,38)	5(23,81)	
ferritin	Düşük	2(18,2)	7(63,6)	2(18,2)	0,409
	Normal	14(34,1)	17(41,5)	10(24,4)	
Vitamin B <sub>12</sub>	Düşük	5(23,8)	10(47,6)	6(28,6)	0,597
	Normal	11(35,5)	14(45,2)	6(19,4)	
Folat	Düşük	2(100)	0(0)	0(0)	0,096
	Normal	14(28)	24(48)	12(24)	
AST	Düşük	15(32,61)	22(47,83)	9(19,57)	0,245
	Normal	1(16,67)	2(33,33)	3(50)	
ALT	Düşük	7(29,17)	11(45,83)	6(25)	0,895
	Normal	9(32,14)	13(46,43)	6(21,43)	

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Hastaların nötropeni dereceleri ile TİT, İdrar kültürü, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. TİT, idrar kültürü ve CRP sonuçlarının nötropeni derecelerine göre kıyaslanması.

		Hafif	Orta	Ağır	p
TİT	Normal	16(32,7)	22(44,9)	11(22,4)	0,493
	Enfektif	0(0)	2(66,7)	1(33,3)	
İdrar kültürü	Üreme yok	7(29,2)	11(45,8)	6(25)	0,569
	Üreme var	0(0)	1(100)	0(0)	
CRP	Düşük	14(30,4)	21(45,7)	11(23,9)	0,924
	Normal	2(33,3)	3(50)	1(16,7)	

TİT: Tam idrar tetkiki, CRP: C reaktif protein

Bir yaş altı hastalar ile 1 yaş üstü hastaların hemogram değerleri karşılaştırıldığında nötrofil ( $p<0,001$ ), lenfosit ( $p=0,003$ ), hemoglobin ( $p=0,001$ ) ve trombosit ( $p=0,002$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir yaş altı hastalarda lenfosit ve trombosit değerleri bir yaş üstündeki hastalardan yüksek saptanmıştır. Bir yaş üstü hastalarda nötrofil ve hemoglobin değerleri bir yaş altı gruptan yüksek saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. Yaşlara göre hemogram sonuçlarının dağılımı.

	1 yaş altı		1 yaş üstü		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Lökosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	5.562,3 ± 1.880,5	5.355	4.403,1 ± 2.249	3.425	0,019
Nötrofil (sayı/mm <sup>3</sup> )	641,5 ± 197,6	640	1.006,5 ± 354,6	1.070	<0,001
Lenfosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	4.337,3 ± 1.769,4	4.240	2.930,8 ± 2.085,1	2.355	0,003
Hemoglobin (g/dl)	10,5 ± 1,9	11,1	12,1 ± 1,4	12	0,001
MCV (fL)	79,9 ± 9,8	78	78,6 ± 5,6	78	0,898
Platelet (sayı/mm <sup>3</sup> )	323.000 ± 124.323,8	301.500	213.576 ± 108.307	183	0,002

MCV: Mean corpuscular volume

Bir yaş altı hastalar ile bir yaş üstü hastaların karaciğer fonksiyon testi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. Yaşlara göre karaciğer fonksiyon testi ortalama ve medyan dağılımı.

	1 yaş altı		1 yaş üstü		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
AST (U/L)	43,9 ± 14,5	41	47,5 ± 44,4	33,5	0,056
ALT (U/L)	23,9 ± 8,8	22,5	35,7 ± 43,6	17,5	0,126

Bir yaş altı hastalar ile 1 yaş üstü hastaların böbrek fonksiyon testi değerleri karşılaştırıldığında BUN (p=0,014) ve kreatinin (p<0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir yaş altı hastalarda kreatinin değerleri bir yaş üstündeki hastalardan düşük saptanmıştır. Bir yaş üstü hastalarda BUN değerleri bir yaş altı gruptan yüksek saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. Yaşlara göre böbrek fonksiyon testi ortalama ve medyan dağılımı.

	1 yaş altı		1 yaş üstü		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
BUN (mg/dL)	14,9 ± 6,7	13	18,8 ± 4,8	19	<b>0,014</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,43 ± 0,05	0,42	0,51 ± 0,09	0,51	<b>&lt;0,001</b>

BUN:kan üre azotu

Bir yaş altı hastalar ile bir yaş üstü hastaların hastane yatış süreleri ve nötropeni düzelme süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4. 16).

Tablo 4. 16. Yaşlara göre hastane yatış ve nötropeni düzelme süresi ortalama ve medyan dağılımı.

	1 yaş altı		1 yaş üstü		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Hastane yatış süresi (gün)	6,8 ± 1,1	7	11,8 ± 15,9	6	0,617
Nötropeni düzelme süresi (hafta)	3,5 ± 3,8	2	3,6 ± 5,3	2	0,954

Hastaların yaş gruplarına göre hemogram sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin ve MCV değerleri arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4. 17).

Tablo 4. 17. Yaşlara göre hemoglobin ve MCV eksiklikleri değerlendirilmesi.

		Hemoglobin		P	MCV		P
		Düşük	Normal		Düşük	Normal	
Yaş	2ay-6ay	4(28,57)	10(71,43)	0,993	3(21,43)	11(78,57)	0,134
	6ay-2yaş	4(21,05)	15(78,95)		2(10,53)	17(89,47)	
	2yaş-6yaş	1(25)	3(75)		2(50)	2(50)	
	6yaş-12yaş	2(40)	3(60)		2(40)	3(60)	
	12yaş-18yaş	3(30)	7(70)		5(50)	5(50)	

MCV:Mean corpuskuler volume

Hastaların yaş gruplarına göre hemogram sonuçları değerlendirildiğinde lökosit değerleri arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4. 18).

Tablo 4. 18. Yaşlara göre lökosit eksiklikleri değerlendirilmesi.

		Lökosit			p
		Düşük	Normal	Yüksek	
Yaş	2ay-6ay	6(42,86)	8(57,14)	0(0)	0,294
	6ay-1yaş	8(66,67)	4(33,33)	0(0)	
	1yaş-2yaş	4(57,14)	3(42,86)	0(0)	
	2yaş-4yaş	6(85,71)	1(14,29)	0(0)	
	4yaş-6yaş	2(100)	0(0)	0(0)	
	6yaş-8yaş	3(75)	1(25)	0(0)	
	8yaş-10yaş	(0)	(0)	(0)	
	10yaş-18yaş	5(83,33)	1(16,67)	(0)	

Hastaların yaş gruplarına göre hemogram sonuçları değerlendirildiğinde lenfosit değerleri arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4. 19).

Tablo 4. 19. Yaşlara göre lenfosit eksiklikleri değerlendirilmesi.

		Lenfosit			p
		Düşük	Normal	Yüksek	
Yaş	2ay-6ay	6(42,86)	8(57,14)	0(0)	0,704
	6ay-1yaş	5(41,67)	7(58,33)	0(0)	
	1yaş-2yaş	2(28,57)	5(71,43)	0(0)	
	2yaş-4yaş	4(57,14)	3(42,86)	0(0)	
	4yaş-6yaş	1(50)	1(50)	0(0)	
	6yaş-8yaş	1(25)	3(75)	0(0)	
	8yaş-10yaş	(0)	(0)	(0)	
	10yaş-18yaş	2(33,33)	3(50)	1(16,67)	

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda nötropeni klinik pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. Nötropeni, nötrofil sayısının yaşa göre beklenen değerinin 2SD altında olması olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni çoğu zaman asemptomatik seyreden ve laboratuvar tetkiki sırasında rastgele saptanan bir durum olabileceği gibi bazen de ağır klinik tablolarla prezente olabilir. Nötropeni sınırları, siyah ve beyaz ırkta farklılık gösterebilir ancak mutlak nötrofil sayısının beyaz ırkta 2 ay -1 yaş arası  $1.000/\text{mm}^3$ , 1 yaş - 18 yaş arası ise  $1.500/\text{mm}^3$  ün altında olması olarak tanımlanır. Afrika kökenli bireylerin ve bazı Orta Doğu etnik gruplarının nötrofil sayıları daha düşük olabilir [8]. Nötropeni sayısına göre, genellikle  $1.000$  ila  $1.500/\text{mm}^3$  arasında hafif,  $500$  ila  $1.000/\text{mm}^3$  arasında orta ve  $500/\text{mm}^3$  altında şiddetli olarak sınıflandırılır [14, 15].

Akut nötropeni birkaç günde ortaya çıkan ve 3 aydan kısa süren nötropenilerdir. Kronik nötropeni 3 ay veya daha uzun süren; azalan üretim, artan tüketim veya nötrofillerin dalakta aşırı yıkımının bir sonucu olarak ortaya çıkar [8]. Akut nötropenilerin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Klinik pratikte en sık karşılaşılan nötropenilerdir. En sık viral enfeksiyonlar olmak üzere bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar nedeniyle de görülebilir. Akut nötropeniler genel olarak enfeksiyonların ilk 1 ila 2. gününde ortaya çıkar ve 3 ila 8 gün içinde kendiliğinden düzeler [19]. Beslenme ilişkili nötropeni ise vitamin B<sub>12</sub>, folik asit eksikliğine bağlı olarak görülebilir ve çocuklarda nadir de olsa nötropeni ve anemi sebebi olarak akılda tutulmalıdır [5].

Çalışmamızda Mayıs 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk kliniğine başvuran 2 ay-18 yaş aralığındaki yaş ortalaması  $37,27 \pm 51,73$  (minimum 2, maksimum 216, medyan 12,50) ay olan toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 26'sı (%50) bir yaş altında, 26'sı (%50) bir yaş üstündedir. Hastaların cinsiyetleri incelendiğinde 17'si (%32,69) kız, 35'i (%67,31) erkektir. Nötropenik hastalarda yapılan çalışmamız da erkek/kadın oranı 2,05'e 1 iken Sheen ve arkadaşlarının 474 hastayı içeren çalışmasında erkek-kadın oranı 1,3'e 1 ve hastaların ortanca yaşı 13 ay olarak saptanmıştır [73].

Nötropeni nedeniyle izlenen hastaların başvuru zamanı ile ilgili Alexandropoulou ve arkadaşlarının 161 hasta ile yaptığı bir çalışmada, hastaların 56 (%34,8) 'sının ilkbaharda başvurduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir [74]. Hussein ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise en sık Mayıs ve Ekim aylarında başvuru olduğu belirtilmiştir [16]. Çalışmamızda ise hastaların aylara göre başvuru zamanı değerlendirildiğinde sırasıyla en çok haziran, aralık, ocak, temmuz aylarında başvurduğu belirlendi. Başvuru ayları arasında ve mevsimlere göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p < 0,05$ ). Bu durum COVID 19 pandemisinde haziran ayında poliklinik başvurularının artmasıyla da açıklanabilir.

Nötropeniye neden olan enfeksiyonlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Karavanaki ve arkadaşları tanımlanmış 67 nötropenik hasta ile yaptıkları çalışmada sırasıyla 20 hastada odağı bilinmeyen ateşli hastalık, 10 hastada bronşiolit, 9 hastada ÜSYE, 8 hastada eksantem subitum, 7 hastada İYE, 5 hastada rastgele saptanan nötropeni, 4 hastada gastroenterit tanıları olduğu belirtilmiştir [75]. Özdemir ve arkadaşları 94 nötropeni hastasıyla yaptıkları çalışmada 55 (%58,5) hastada enfeksiyona bağlı nötropeni saptamışlar ve en sık görülen enfeksiyon odağının ÜSYE (%38,4) olduğunu belirtmişlerdir [76]. Nagalapuram ve arkadaşları, 155 nötropenik hastada yaptıkları çalışma da hastaların %16'sında viral baskılanma, %14'ünde otoimmün nötropeni, %8'inde ilaca bağlı nötropeni ve %54'ünde kesin bir tanı belirleyememişler [77]. Çalışmamızda ise hastaların çoğunda hafif (16/52; %31) veya orta derecede (24/52; %46) nötropeni gözlemlendi. Şiddetli nötropeni daha az oranda (12/52; %23) saptandı. Alexandropoulou ve arkadaşlarının 161 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, benzer şekilde hastaların çoğunda hafif veya orta derecede nötropeni (123/161; % 76,4), şiddetli nötropeni (38/161; %23,6) daha az oranda saptandığı belirtilmiştir [74]. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların 15'i (%28,85) servis, 37'si (%71,15) poliklinik hastası idi. Hastaların enfeksiyon odak dağılımları incelendiğinde 30'unun (%57,69) üst solunum yolu enfeksiyonu, 10'unun (%19,23) akut gastroenterit, 3'ünün (%5,77) idrar yolu enfeksiyonu, 2'sinin (%3,85) alt solunum yolu enfeksiyonu ve 1'inin (%1,92) selülit ve kalan 6 (%11,53) hastada herhangi enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Enfeksiyon belirtisi olmadan rutin kan tetkikleri

esnasında ya da başka bir tıbbi nedenden ötürü alınan kan esnasında hemogram tetkikinde nötropeni saptanması üzerine takibe alınmış olan hastalar topluluğudur. Bu hastalardan 1'i herhangi semptom göstermeyen ancak annesinde Covid 19 PCR pozitifliği olması nedeniyle bakılan tetkiklerinde nötropeni saptanması ve Covid 19 PCR testi de pozitif gelmesi üzerine takibe alınan ancak takibinde ateş dışında semptom göstermeden nötropenisi düzelmiştir. 1 hastamız alerjik ürtikeryal döküntü dışında herhangi semptomu olmayan ve nötropeni saptanması üzerine çalışmaya dahil edildi, takibinde ek semptomu geliştirmedir. 1 hastamız umbilikal herni nedeniyle alınan tetkiklerinde nötropeni saptanması üzerine takibe alındı ve nötropeni düzelmesi üzerine çocuk cerrahiye devredildi. Diğer 3 hastamızda rutin kan tetkikleri esnasında nötropeni saptanması üzerine takibe alınan hastalardan oluşmaktadır.

Nötropeni saptanan hastaların diğer hematolojik parametreleriyle ilgili yapılan çalışmalarda; Sheen ve arkadaşlarının 474 hastayı kapsayan çalışmasında Ortalama lökosit sayısı  $4.521/\text{mm}^3$  ve ortalama nötrofil sayısı  $504/\text{mm}^3$  olarak saptanmıştır [73]. Hastalarımızın hemogram sonuçları değerlendirildiğinde; tüm hastaların nötrofil ortalaması  $824,04 \pm 338,7/\text{mm}^3$ , lökosit ortalaması  $4.982,69 \pm 2.134,34/\text{mm}^3$ , lenfosit ortalaması  $3.634,04 \pm 2.042,08/\text{mm}^3$  olarak bulundu. Alexandropoulou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nötropenik hastalarda (32/161;%19,9) oranında anemi ve (29/161;%18) oranında trombositopeni eşlik ettiği belirtilmiştir [74]. Çalışmamızda, hastaların (14/52, %26,9) anemi eşlik etmekte ve (10/52, %19) trombositopeni eşlik etmektedir. Nötropeniye anemi eşlik eden hastalarda malignite saptanmamıştır ve takiplerinde tüm bulguları düzelmiştir.

Nötropeni düzelme süresiyle ilgili Alexandropoulou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada geçici nötropeni ortalama düzelme süresi  $30.5(\pm 40)/\text{gün}$  olup çalışmamızla benzer olarak saptanmıştır [74]. Yine benzer şekilde Vlacka ve arkadaşlarının 143 nötropenik hasta üzerinde yapılan çalışmalarında geçici nötropeni medyan süresi  $3.3/\text{gün}$  olarak belirtilmiştir [78]. Serwint ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise geçici nötropeni medyan süresi 30 günden kısa olarak belirtmişlerdir [79]. Vallivaden ve arkadaşları, Sheen ve arkadaşları, Karavanaki ve arkadaşları benzer şekilde 4 gün ile 3 ay arasında bir nötropeni düzelme süresi bildirmişlerdir [80,

73, 75]. Çalışmamızda hastaların kontrol hemogram takiplerine göre nötropeni düzelme süresi,  $3,56 \pm 4,54$ /hafta (minimum 1, maksimum 26, medyan 2) olarak saptanmıştır.

Nötropeni ile birlikte görülen viral hastalıklar ile ilgili Husain ve arkadaşları 55 hasta ile yaptıkları çalışmada 30 hastada PCR ve seroloji pozitifliği saptandığı ve sıklık sırasıyla HHV-6, Enterovirüs, influenza A, Parvovirüs, EBV, Adenovirüs olarak belirtilmiştir [16]. Angelino ve arkadaşları 104 nötropenik hasta ile yaptıkları çalışmada 38 akut nötropeni hastasının 26'sında enfeksiyona bağlı nötropeni saptanmış, bu hastaların 14'ünde mikrobiyolojik etken saptanmış, 4 hastada HHV (Human Herpes Virus) enfeksiyonu, 1 hastada HHV ve CMV, 1 hastada HHV ve EBV, 2 hastada EBV, 2 hastada Varisella Zoster Virüs, 1 hasta HSV, 1 hasta da Neisseria Meningitidis enfeksiyonu saptanmıştır. Etkeni saptanamayan 14 hastanın 6'sı ÜSYE, 3 hasta izole ateş, 2 hasta İYE, 2 hasta sepsis, 1 hasta da artrit olarak değerlendirilmiştir [81]. Çalışma grubumuzda servis yatışı yapılan 15/52 (%28,8) hastanın bakılan viral seroloji tetkiklerinde 2 hastanın CMV-IGM antikor testi pozitif saptanmıştır. Ayrıca 2 hastamızda ise EBV-IGM Antikor testi pozitif saptanmış ve 1'i ise ebstein barr virüsüne bağlı Enfeksiyöz Mononükleoz tanısı almıştır. Parvo virüs-IGM pozitif hasta saptanmamıştır.

Hastaneye yatırılarak izlenen nötropenik hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada, Vlacka ve arkadaşları serviste yatan ve nötropeni görülen 143 hastada sıklık sırasına göre tanılar, idrar yolu enfeksiyonu, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olarak belirtilmiştir [78]. Servis yatışı yapılan toplam 15 hastanın tanı dağılımları incelendiğinde en fazla 4(%26,6) hasta ile febril konvülsiyon, 2(%13,3) hasta ile pnömoni ve 1(%6,6) 'er hasta ile anemi, enfeksiyöz mononükleoz, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, kardiyak üfürüm, myozit, selülit, ÜSYE, vertigo olarak saptanmıştır.

Hastaların nötropeni dereceleri ile yaşlarına göre değerlendirilmiş hemoglobin, lökosit, ferritin, B<sub>12</sub>, folat, AST, ALT, TİT, İdrar kültürü, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bir yaş altı hastalar ile 1 yaş üstü

hastaların hemogram değerleri karşılaştırıldığında nötrofil ( $p<0,001$ ), lenfosit ( $p=0,003$ ), hemoglobin ( $p=0,001$ ) ve trombosit ( $p=0,002$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir yaş altı hastalarda lenfosit ve trombosit değerleri bir yaş üstündeki hastalardan yüksek saptanmıştır. Bir yaş üstü hastalarda nötrofil ve hemoglobin değerleri bir yaş altı gruptan yüksek saptanmıştır.

Bir yaş altı hastalar ile bir yaş üstü hastaların hastane yatış süreleri ve nötropeni düzelme süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, geçici nötropeni etyolojisinde yer alan nedenlerden biridir. Çocuklarda diyetle yetersiz alım en önemli nedenidir. Annelerinde vitamin B<sub>12</sub> eksikliği olan süt çocuklarında, anne sütüyle yetersiz vitamin B<sub>12</sub> alımı önemli eksiklik sebebidir. Özdemir ve arkadaşlarının 94 nötropeni hastasıyla yaptıkları çalışmada 5 hastada vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptamışlardır [76]. Çalışmamızda (21/52, %40,3) hasta da vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptanmış olup bu hastaların (6/21, %28,5)'inde yaşa göre bakılmış hemoglobin düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak hastaların hiçbirinde yaşa göre düzeylerine bakılan MCV değerlerinde yükseklik saptanmamış olup eş zamanlı bakılan periferik yayma da makrositer anemi saptanmamıştır. Çalışmamızda folat düzeyi (2/52, %3,8) hasta da düşük saptanmıştır. Ferritin düzeyi 11/52, %21,1 hastada düşük saptanmıştır bu hastaların 5/11, %45,4'inde yaşa göre bakılmış hemoglobin düzeyi düşük saptanmıştır. Hemoglobin düzeyi düşük hastaların 2/5, %40'ında MCV düzeyi düşük saptanmıştır. Eş zamanlı bakılan periferik yaymada hiçbirinde mikrositer anemi saptanmamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda 52 hasta en fazla 6 ay süre ile takip edilmiş, nötropeni nedenleri ve iyileşme süreleri incelenmiştir.
- Çocukluk çağında görülen edinsel nötropenilerin büyük çoğunluğu enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.
- Hastaların çoğunluğu poliklinikte takip edilmiştir (%71,15).
- Hastaların enfeksiyon odağının en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%57,69), ardından akut gastroenterit (%19,23) ve idrar yolu enfeksiyonu (%5,77) olduğu saptanmıştır.
- Hastaların çoğunluğunun orta derecede nötropenik olduğu saptanmıştır (%46,15).
- Nötropeni saptanan hastaların en sık haziran ayında başvurduğu görülmüştür (%26,92).
- Hastaların nötropeni düzelme süresi  $3,56 \pm 4,54$  hafta olarak saptanmıştır.
- Hastaların yatış süresi  $10,13 \pm 13$  gün olarak saptanmıştır.
- CRP yüksekliği 6 hastada saptanmıştır.
- Serviste yatan hastaların viral serolojilerine bakıldığında; 2 hastada EBV, 2 hastada CMV akut enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır.
- Hastaların nötropeni düzelme süresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastaların nötropeni derecesi ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,011$ ). Bir yaş üstü hastaların nötropeni derecesinin hafif olma oranının, bir yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda olduğu saptanmıştır.
- Hastaların nötropeni düzelme süresi ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastaların yatış süresi ile nötropeni dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastaların nötropeni dereceleri ile yaşlarına göre değerlendirilmiş hemoglobin, ferritin, B<sub>12</sub>, folat, AST, ALT, lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

- Servise yatışı yapılan hastaların tanıları sırasıyla 4 hasta febril konvülsiyon ardından 2 hasta pnömoni ve 1 hasta ile anemi, enfeksiyöz mononükleoz, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, kardiyak üfürüm, selülit, ÜSYE, vertigo olarak sıralanmıştır.
- Çalışmamızda, hastaların (14/52, %26,9) anemi eşlik etmekte ve (10/52, %19) trombositopeni eşlik etmektedir. Nötropeniye anemi eşlik eden hastalarda malignite saptanmamıştır ve takiplerinde tüm bulguları düzelmiştir.
- Hastaların nötropeni dereceleri ile TİT, İdrar kültürü, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Bir yaş altı hastalar ile 1 yaş üstü hastaların hemogram değerleri karşılaştırıldığında nötrofil ( $p<0,001$ ), lenfosit ( $p=0,003$ ), hemoglobin ( $p=0,001$ ) ve trombosit ( $p=0,002$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir yaş altı hastalarda lenfosit ve trombosit değerleri bir yaş üstündeki hastalardan yüksek saptanmıştır. Bir yaş üstü hastalarda nötrofil ve hemoglobin değerleri bir yaş altı gruptan yüksek saptanmıştır.
- Bir yaş altı hastalar ile bir yaş üstü hastaların karaciğer fonksiyon testi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Bir yaş altı hastalar ile 1 yaş üstü hastaların böbrek fonksiyon testi değerleri karşılaştırıldığında BUN ( $p=0,014$ ) ve kreatinin ( $p<0,001$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir yaş altı hastalarda kreatinin değerleri bir yaş üstündeki hastalardan düşük saptanmıştır. Bir yaş üstü hastalarda BUN değerleri bir yaş altı gruptan yüksek saptanmıştır.
- Bir yaş altı hastalar ile bir yaş üstü hastaların hastane yatış süreleri ve nötropeni düzelme süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastaların yaş gruplarına göre hemogram sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin ve MCV değerleri arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Hastaların yaş gruplarına göre hemogram sonuçları değerlendirildiğinde lökosit ve lenfosit değerleri arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızın sonucu olarak edinsel nötropeniler bazı hastalarda kısa sürede ve herhangi tedavi gereksinimi olmadan düzelme eğilimi göstermektedirler. Detaylı anamnez ve iyi bir fizik inceleme ile hastada ciddi hastalık şüphesi uyandıran durumlar dışında ileri inceleme ve ek tetkikler için aceleci davranılmamalıdır. Bu durum hem gereksiz iş yükü ve maliyet oluşturmakta hem de aile ve çocukta gereksiz endişe ve kaygı bozukluğuna yol açmaktadır.



## KAYNAKLAR

- [1] L. Boxer and D. C. Dale, "Neutropenia: causes and consequences," *Seminars in hematology*, vol. 39, no. 2, pp. 75–81, 2002.
- [2] P. Kruger, M. Saffarzadeh, A. N. R. Weber et al., "Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury," *PLoS pathogens*, vol. 11, no. 3, e1004651, 2015.
- [3] P. Lanzkowsky, *Manual of pediatric hematology and oncology*, Elsevier Academic; Oxford : Elsevier Science, San Diego, Calif., 2005.
- [4] K. Welte and C. Zeidler, "Severe congenital neutropenia," *Hematology/oncology clinics of North America*, vol. 23, no. 2, pp. 307–320, 2009.
- [5] A. E. Thomas and L. A. Simpson, "A step-by-step approach to paediatric neutropenia," *Paediatrics and Child Health*, vol. 27, no. 11, pp. 511–516, 2017.
- [6] J. Donadieu, O. Fenneteau, B. Beaupain et al., "Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 6, p. 26, 2011.
- [7] S. H. Orkin, D. E. Fisher, D. Ginsburg et al., *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
- [8] L. A. Boxer, "How to approach neutropenia," *Hematology*, vol. 2012, no. 1, pp. 174–182, 2012.
- [9] D. L. Kelly, J. Kreyenbuhl, L. Dixon et al., "Clozapine underutilization and discontinuation in African Americans due to leucopenia," *Schizophrenia bulletin*, vol. 33, no. 5, pp. 1221–1224, 2007.
- [10] J. J. Rippey, "Leucopenia in West Indians and Africans," *The Lancet*, vol. 290, no. 7505, p. 44, 1967.
- [11] Y. Shoenfeld, M. L. Alkan, A. Asaly et al., "Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups," *European journal of haematology*, vol. 41, no. 3, pp. 273–277, 1988.
- [12] M. M. Hsieh, J. E. Everhart, D. D. Byrd-Holt et al., "Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences," *Annals of internal medicine*, vol. 146, no. 7, pp. 486–492, 2007.
- [13] S. A. Atallah-Yunes, A. Ready, and P. E. Newburger, "Benign ethnic neutropenia," *Blood reviews*, vol. 37, p. 100586, 2019.
- [14] J. E. W. Palmblad and A. E. G. K. von dem Borne, "Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias," *Seminars in hematology*, vol. 39, no. 2, pp. 113–120, 2002.

- [15] D. N. Korones, "Neutropenia," in *Pediatric clinical advisor*, L. Garfunkel, Ed., pp. 400–401, Elsevier, 2007.
- [16] E. H. Husain, A. Mullah-Ali, S. Al-Sharidah et al., "Infectious Etiologies of Transient Neutropenia in Previously Healthy Children," *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 31, no. 6, pp. 575–577, 2012.
- [17] E. Sloand, "Hematologic complications of HIV infection," *AIDS reviews*, vol. 7, no. 4, pp. 187–196, 2005.
- [18] P. E. Newburger and D. C. Dale, "Evaluation and management of patients with isolated neutropenia," *Seminars in hematology*, vol. 50, no. 3, pp. 198–206, 2013.
- [19] G. B. Segel and J. S. Halterman, "Neutropenia in pediatric practice," *Pediatrics in review*, vol. 29, no. 1, pp. 12–23; quiz 24, 2008.
- [20] E. Andrès and R. Mourot-Cottet, "Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update," *Expert opinion on drug safety*, vol. 16, no. 11, pp. 1235–1242, 2017.
- [21] K. Walkovich and L. A. Boxer, "How to approach neutropenia in childhood," *Pediatrics in review*, vol. 34, no. 4, pp. 173–184, 2013.
- [22] F. Fioredda, M. Calvillo, S. Bonanomi et al., "Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)," *Pediatric blood & cancer*, vol. 57, no. 1, pp. 10–17, 2011.
- [23] N. Berliner, M. Horwitz, and T. P. Loughran, "Congenital and acquired neutropenia," *Hematology*, vol. 2004, no. 1, pp. 63–79, 2004.
- [24] T. Celkan and B. Ş. Koç, "Approach to the patient with neutropenia in childhood," *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, vol. 50, no. 3, pp. 136–144, 2015.
- [25] D. C. Dale, A. A. Bolyard, B. G. Schwinger et al., "The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report," *Supportive cancer therapy*, vol. 3, no. 4, pp. 220–231, 2006.
- [26] P. Olliaro, A. Djimdé, G. Dorsey et al., "Hematologic parameters in pediatric uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in sub-Saharan Africa," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 85, no. 4, pp. 619–625, 2011.
- [27] D. C. Dale and S. M. Wolff, "Studies of the neutropenia of acute malaria," *Blood*, vol. 41, no. 2, pp. 197–206, 1973.
- [28] E. Andrès and F. Maloisel, "Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia," *Current opinion in hematology*, vol. 15, no. 1, pp. 15–21, 2008.

- [29] A. M. Pick and K. K. Nystrom, "Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit?," *Journal of pharmacy practice*, vol. 27, no. 5, pp. 447–452, 2014.
- [30] W. M. Crist, R. T. Parmley, C. T. Holbrook et al., "Dysgranulopoietic neutropenia and abnormal monocytes in childhood vitamin B<sub>12</sub> deficiency," *American journal of hematology*, vol. 9, no. 1, pp. 89–107, 1980.
- [31] R. Carmel, "Current concepts in cobalamin deficiency," *Annual review of medicine*, vol. 51, pp. 357–375, 2000.
- [32] D. K. Dror and L. H. Allen, "Effect of vitamin B<sub>12</sub> deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms," *Nutrition reviews*, vol. 66, no. 5, pp. 250–255, 2008.
- [33] Meltem Akcaboy, Baris Malbora, Pelin Zorlu et al., "Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in Infants," *The Indian Journal of Pediatrics*, vol. 82, no. 7, pp. 619–624, 2015.
- [34] C. Dufour, M. Miano, and F. Fioredda, "Old and new faces of neutropenia in children," *Haematologica*, vol. 101, no. 7, pp. 789–791, 2016.
- [35] M. Bruin, A. Dassen, D. Pajkrt et al., "Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course," *Vox sanguinis*, vol. 88, no. 1, pp. 52–59, 2005.
- [36] P. E. Newburger, "Autoimmune and other acquired neutropenias," *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*, vol. 2016, no. 1, pp. 38–42, 2016.
- [37] D. C. Dale, D. Guerry, J. R. Wewerka et al., "Chronic neutropenia," *Medicine*, vol. 58, no. 2, pp. 128–144, 1979.
- [38] G. Marinone, B. Roncoli, and M. G. Marinone, "Pure white cell aplasia," *Seminars in hematology*, vol. 28, no. 4, pp. 298–302, 1991.
- [39] P. W. Mathieson, J. H. O'Neill, S. T. Durrant et al., "Antibody-mediated pure neutrophil aplasia, recurrent myasthenia gravis and previous thymoma: case report and literature review," *The Quarterly journal of medicine*, vol. 74, no. 273, pp. 57–61, 1990.
- [40] S. P. Ackland, M. E. Bur, S. S. Adler et al., "White blood cell aplasia associated with thymoma," *American journal of clinical pathology*, vol. 89, no. 2, pp. 260–263, 1988.
- [41] L. Degos, A. Faille, M. Housset et al., "Syndrome of neutrophil agranulocytosis, hypogammaglobulinemia, and thymoma," *Blood*, vol. 60, no. 4, pp. 968–972, 1982.
- [42] J. L. Frater, "How I investigate neutropenia," *International journal of laboratory hematology*, 42 Suppl 1, pp. 121–132, 2020.

- [43] P. Aljama, P. A. Bird, M. K. Ward et al., “Haemodialysis-induced leucopenia and activation of complement: effects of different membranes,” *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association*, vol. 15, pp. 144–153, 1978.
- [44] A. Gurakar, S. Fagioli, J. S. Gavalier et al., “The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to enhance hematologic parameters of patients with cirrhosis and hypersplenism,” *Journal of Hepatology*, vol. 21, no. 4, pp. 582–586, 1994.
- [45] N. Karaca Edeer, G. Aksu, N. Gülez 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, 2016.
- [46] L. A. Boxer and P. E. Newburger, “A molecular classification of congenital neutropenia syndromes,” *Pediatric blood & cancer*, vol. 49, no. 5, pp. 609–614, 2007.
- [47] C. Klein, M. Grudzien, G. Appaswamy et al., “HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease),” *Nature genetics*, vol. 39, no. 1, pp. 86–92, 2007.
- [48] J. Xia, A. A. Bolyard, E. Rodger et al., “Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia,” *British journal of haematology*, vol. 147, no. 4, pp. 535–542, 2009.
- [49] T. L. Levin, O. Mäkitie, W. E. Berdon et al., “Shwachman-Bodian-Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia,” *Pediatric radiology*, vol. 45, no. 7, pp. 1066–1071, 2015.
- [50] F. Hauck and C. Klein, “Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes,” *Current opinion in allergy and clinical immunology*, vol. 13, no. 6, pp. 596–606, 2013.
- [51] C. Klein, “Congenital neutropenia,” *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, pp. 344–350, 2009.
- [52] M. Wetzler, M. Talpaz, E. S. Kleinerman et al., “A new familial immunodeficiency disorder characterized by severe neutropenia, a defective marrow release mechanism, and hypogammaglobulinemia,” *The American Journal of Medicine*, vol. 89, no. 5, pp. 663–672, 1990.
- [53] C. N. Hahn, C.-E. Chong, C. L. Carmichael et al., “Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia,” *Nature genetics*, vol. 43, no. 10, pp. 1012–1017, 2011.

- [54] J. Kazenwadel, G. A. Secker, Y. J. Liu et al., “Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature,” *Blood*, vol. 119, no. 5, pp. 1283–1291, 2012.
- [55] M. Pasquet, C. Bellanné-Chantelot, S. Tavitian et al., “High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia,” *Blood*, vol. 121, no. 5, pp. 822–829, 2013.
- [56] N. Rezaei, K. Moazzami, A. Aghamohammadi et al., “Neutropenia and primary immunodeficiency diseases,” *International reviews of immunology*, vol. 28, no. 5, 2009.
- [57] W. Introne, R. E. Boissy, and W. A. Gahl, “Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome,” *Molecular genetics and metabolism*, vol. 68, no. 2, 1999.
- [58] H. S. Jun, D. A. Weinstein, Y. M. Lee et al., “Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib,” *Blood*, vol. 123, no. 18, pp. 2843–2853, 2014.
- [59] J. Y. Chou, H. S. Jun, and B. C. Mansfield, “Glycogen storage disease type I and G6Pase- $\beta$  deficiency: etiology and therapy,” *Nature reviews. Endocrinology*, vol. 6, no. 12, pp. 676–688, 2010.
- [60] J. E. Farrar, J. Rohrer, and M. E. Conley, “Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia,” *Clinical immunology and immunopathology*, vol. 81, no. 3, pp. 271–276, 1996.
- [61] M. Hoenig, U. Pannicke, H. B. Gaspar et al., “Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis,” *British journal of haematology*, vol. 180, no. 5, pp. 644–653, 2018.
- [62] B. Cham, M. A. Bonilla, and J. Winkelstein, “Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes,” *Seminars in hematology*, vol. 39, no. 2, pp. 107–112, 2002.
- [63] C. Zeidler, M. Germeshausen, C. Klein et al., “Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia,” *British journal of haematology*, vol. 144, no. 4, pp. 459–467, 2009.
- [64] C. Bellanné-Chantelot, S. Clauin, T. Leblanc et al., “Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register,” *Blood*, vol. 103, no. 11, pp. 4119–4125, 2004.
- [65] M. S. Horwitz, Z. Duan, B. Korkmaz et al., “Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia,” *Blood*, vol. 109, no. 5, pp. 1817–1824, 2007.
- [66] D. C. Dale and W. P. Hammond, “Cyclic neutropenia: A clinical review,” *Blood reviews*, vol. 2, no. 3, pp. 178–185, 1988.

- [67] A. Yoshida, E. Beutler, and A. G. Motulsky, "Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 45, no. 2, pp. 243–253, 1971.
- [68] K. O. Ardati, K. M. Bajakian, and K. S. Tabbara, "Effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on neutrophil function," *Acta haematologica*, vol. 97, no. 4, pp. 211–215, 1997.
- [69] G. Roques, M. Munzer, M.-A. C. Barthez et al., "Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations," *Pediatric blood & cancer*, vol. 61, no. 6, pp. 1041–1048, 2014.
- [70] D. B. Matchar, D. C. McCrory, D. S. Millington et al., "Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency," *The American journal of the medical sciences*, vol. 308, no. 5, pp. 276–283, 1994.
- [71] Y. Keskin, G. Moschonis, M. Dimitriou et al., "Prevalence of iron deficiency among schoolchildren of different socio-economic status in urban Turkey," *European journal of clinical nutrition*, vol. 59, no. 1, pp. 64–71, 2005.
- [72] S. Hergüner, F. M. Keleşoğlu, C. Tamdır et al., "Ferritin and iron levels in children with autistic disorder," *European journal of pediatrics*, vol. 171, no. 1, pp. 143–146, 2012.
- [73] J.-M. Sheen, H.-C. Kuo, H.-R. Yu et al., "Prolonged acquired neutropenia in children," *Pediatric blood & cancer*, vol. 53, no. 7, pp. 1284–1288, 2009.
- [74] O. Alexandropoulou, L. Kossiva, F. Haliotis et al., "Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up," *European journal of pediatrics*, vol. 172, no. 6, pp. 811–819, 2013.
- [75] K. Karavanaki, S. Polychronopoulou, M. Giannaki et al., "Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections," *Acta Paediatrica*, vol. 95, no. 5, pp. 565–572, 2006.
- [76] Z. C. Özdemir, Y. Düzenli Kar, B. Kasacı et al., "Etiological causes and prognosis in children with neutropenia," *Northern Clinics of İstanbul*, vol. 8, no. 3, 2020.
- [77] V. Nagalapuram, D. McCall, P. Palabindela et al., "Outcomes of isolated neutropenia referred to pediatric hematology-oncology clinic," *Pediatrics*, vol. 146, no. 4, 2020.
- [78] V. Vlachas and G. Feketea, "The clinical significance of non-malignant neutropenia in hospitalized children," *Annals of Hematology*, vol. 86, no. 12, pp. 865–870, 2007.
- [79] J. R. Serwint, M. M. Dias, H. Chang et al., "Outcomes of febrile children presumed to be immunocompetent who present with leukopenia or neutropenia to an ambulatory setting," *Clinical Pediatrics*, vol. 44, no. 7, pp. 593–600, 2005.

- [80] R. Valiaveedan, S. Rao, S. Miller et al., “Transient neutropenia of childhood,” *Clinical Pediatrics*, vol. 26, no. 12, pp. 639–642, 1987.
- [81] G. Angelino, R. Caruso, P. D'Argenio et al., “Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases,” *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 25, no. 3, pp. 283–289, 2014.

