



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUğU DÖNEMİNDE NÖTROPENİK
HASTALARIN İZLEMİ**

Dr. Sıla TURGUT KOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE NÖTROPENİK
HASTALARIN İZLEMİ**

Dr. Sıla TURGUT KOÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayça KOCA YOZGAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi, birikim ve rehberliğiyle bana yol gösteren, akademik gelişimime büyük katkı sağlayan bana her anlamda yardımcı olan, sabırlı yaklaşımı ve yapıcı geri bildirimleriyle bana destek veren çalışkanlığını örnek aldığım değerli danışmanım Doç. Dr. Ayça KOCA YOZGAT'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam süresince bilimsel katkıları ve yol gösterici desteğiyle yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY'a ve uzmanlık eğitimimiz boyunca her zaman desteklerini hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca bölümümüzde görev yapan tüm kıymetli öğretim üyelerine, uzmanlara ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, bu sürecin her anında gösterdikleri yardım ve iş birlikleri için teşekkür ederim.

Tıp fakültesinden bu yana süregelen dostluğuyla her zaman yanımda olan sevgili üniversite arkadaşım Fatma Sümeyye SUNA'ya gönülden teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana sevgiyle yol gösteren, her koşulda yanımda olan canım annem Aysel Nevim TURGUT ile mesleki ilhamım ve manevi gücüm olan babam Dr. Yunus TURGUT'a, verdikleri emek, sabır ve sonsuz destekleri için minnettarım.

Bilimsel disiplini, güçlü karakteri ve hayat yolculuğumda her zaman ilham kaynağım olan sevgili ablam Doç. Dr. Zeynep TURGUT ÇANKAYA'ya ve yanımda olduğunu her daim hissettiren canım kız kardeşim Dr. Algan TURGUT'a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, koşulsuz desteği, anlayışı ve sevgisiyle bana güç veren canım eşim Ali Cem KOÇ'a sonsuz teşekkür ederim. Varlığı, yalnızca bu süreci değil, tüm yaşam yolculuğumu daha anlamlı kılmıştır; bu nedenle kendisine özel bir teşekkürü gönülden borç bilirim.

Dr. Sıla TURGUT KOÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMATOPOEZ.....	3
2.2. NÖTROFİLLER.....	3
2.3. NÖTROPENİ SEMPTOMLARI.....	4
2.4. NÖTROPENİ ETİYOLOJİSİ.....	5
2.4.1. Granülositlerin ya da Progenitör Hücrelerinde Bulunan İntrensek Defektlere Bağlı Olarak Gelişen Nötropeni	6
2.4.1.1. Retiküler disgenezi.....	6
2.4.1.2. Ağır konjenital nötropeni (Severe Congenital Neutropenia- SCN)	7
2.4.1.3. Siklik nötropeni (CyN).....	8
2.4.1.4. Miyelokateksis/WHIM sendromu	9
2.4.1.5. Albinizm/nötropeni sendromları	9
2.4.1.6. Ailesel benign nötropeni	12
2.4.1.7. Kemik iliği yetmezlik sendromları.....	12
2.4.1.8. İmmün disfonksiyon ile ilişkili nötropeniler.....	15
2.4.1.9. Metabolik hastalıklarla ilişkili nötropeniler	16
2.4.2. Ekstrensek Faktörlere Bağlı Nötropeni.....	18
2.4.2.1. Enfeksiyon ilişkili nötropeni	18
2.4.2.2. İlaç ilişkili nötropeni	19
2.4.2.3. Otoimmün nötropeni	20
2.4.2.4. Neonatal immün nötropeni.....	21
2.4.2.5. Beslenme yetersizliklerine bağlı nötropeni.....	22
2.4.2.6. Retiküloendotelial sekestrasyona bağlı nötropeni.....	23

2.4.2.7. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı n6tropeni.....	23
2.4.2.8. Kronik idiyopatik n6tropeni.....	24
2.5. N6TROPENİ TANISINDA KLİNİK YAKLAŞIM.....	24
2.6. N6TROPENİDE TEDAVİ İLKELERİ.....	25
3. MATERYAL METOD.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	61
9. EKLER.....	61
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	62

KISALTMALAR

ABN	: Ailesel Benign Nötropeni
AK2	: Adenilat kinaz 2
ALPS	: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
AML	: Akut miyeloid lösemi
AP-3	: Adaptor Protein Kompleks-3
CHH	: Cartilage-hair hypoplasia
CHS	: Chediak-Higashi Sendromu
CVID	: Ortak değişkenli immün yetmezlik
CyN	: Siklik Nötropeni
DEB	: Diepoksibutan
DK	: Diskeratozis Konjenita
FA	: Fanconi Anemisi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GS2	: Griscelli sendromu tip 2
HKH	: Hemotopoetik Kök Hücreler
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLH	: Hemofagositik lenfohistiyositoz
HPS-2	: Hermansky-Pudlak Sendromu Tip 2
IL-2	: İnterlökin 2
IL-3	: İnterlökin 3
IL-6	: İnterlökin 6
IL-7	: İnterlökin 7
KIN	: Kronik İdiyopatik Nötropeni

LYST	: Lysosomal trafficking regulator
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
NET	: Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları
NK	: Doğal Öldürücü
OIN	: Otoimmün nötropeni
SCID	: Ağır kombine immün yetmezlik
SCN	: Ağır Konjenital Nötropeni (Severe Congenital Neutropenia-SCN)
SDS	: Shwachman-Diamond sendromu
SIOD	: Schimke immünoosseöz displazi
SYVP	: Solunum yolu viral panel
TREC	: T hücre reseptör eksizyon halkaları
XLA	: X'e bağlı agamaglobulinemi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaşa göre normal total lökosit ve nötrofil değerleri.....	1
Tablo 2: Nötropeni Etiyolojisi	6
Tablo 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımları	29
Tablo 4: Hastaların başvuru laboratuvar değerleri.....	30
Tablo 5: Hastaların tanıların dağılımı	31
Tablo 6: İdrar kültüründe üreyen etkenler	33
Tablo 7: İlk başvuru nötrofil sayısının nötrofil düzelme durumuna göre karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Nötropeni düzelmeyen hastaların tanıları.....	36
Tablo 10: Konjenital nötropeni tanısını öngörmeye hastaların geliş nötrofil değerlerinin ROC analizi sonuçları	36
Tablo 11: Hastaların ilk başvurudaki nötrofil sayısı ile nötropeni düzelme süreleri arasındaki ilişki.....	38

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların komorbidite durumları	29
Grafik 2: Nötropeni düzeyine göre dağılımı.....	30
Grafik 3: İlaç kullanan hastaların kullandıkları ilaçlar	32
Grafik 4: Solunum yolu viral paneli pozitif saptanan hastalardaki viral etkenler	33
Grafik 5: Hastaların tanılara göre median nötropeni düzelme süreleri.....	37



ÖZET

Giriş ve Amaç: Nötropeni çocuk sağlığı ve hastalıkları pratiğinde çokça karşılaşılan ve çok çeşitli etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen önemli bir hematolojik durumdur. Mutlak nötrofil sayısının yaşa göre normal değerlerin altında olmasına nötropeni denir. Nötropeni; mutlak nötrofil sayısının düzeyine ve etiyolojik nedenlere göre sınıflanabilir. Süt çocukluğu döneminde nötropenin sıklığı ve nedenlerine dair veriler sınırlı olup, tanı ve izlem sürecine dair standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu çalışmada süt çocukluğu döneminde nötropeni saptanarak çocuk hematoloji polikliniğine başvuran ve konsülte edilen hastaların etiyolojik nedenlerini, klinik seyirlerini, tanılarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod: Çalışmamızda 01.09-2019- 01.06.2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğine nötropeni nedeni ile başvuran veya konsülte edilen, bilinen hematolojik hastalığı bulunmayan, 0-24 ay arasındaki 300 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %56,3'ü erkek %43,7 si kız olup, yaş ortalaması $6,41 \pm 5,52$ aydı. Hastaların başvuru anındaki ortalama beyaz küre ve mutlak nötrofil sayıları sırası ile $6682,96 \pm 9015,75/\text{mm}^3$ (min-maks:1380-158400/ mm^3) ve $666,57 \pm 257,10/\text{mm}^3$ (30-1370/ mm^3) idi. Hastaların 72'sinde (%24) ağır, 215'inde (%71,7) orta, 13'ünde (%4,3) hafif nötropeni saptandı. Hastaların tanı dağılımları değerlendirildiğinde en sık postenfeksiyöz (%42,7) ve immün yetmezlik (%8,3) tanısı tespit edildi. Diğer tanılar sırasıyla kronik benign nötropeni (%6,3), nutrisyonel (%5,7), konjenital nötropeni (%3), myeloperoksidaz (MPO) eksikliği (%2,3), aşı sonrası nötropeni (%1,7), otoimmün nötropeni (%0,3), izoimmün nötropeni (%0,3), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%0,3) idi. Hastaların 87'sinde (%29) nötropeni nedeni tespit edilemedi. Nötropenisi düzelmeyen 24 hastanın 9'unda konjenital nötropeni saptandı. Genetik Konjenital nötropeni olan hastalarda ELANE, HAX1, CSF3R, GF11, DOCK8 ve FNIP1 mutasyonları saptandı. Nötropenisi düzelmeyen hastaların ilk başvuruda median nötrofil sayısı $390/\text{mm}^3$ iken, nötropenisi düzelen grupta $710/\text{mm}^3$ idi. İlk başvuru median nötrofil sayısı nötropenisi düzelen hastalarda düzelmeyen hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Nötropenisi

düzelmeyen hastalar arasında mutlak nötrofil sayısı için belirlenen cut-off değeri 595/mm³ olup, bu değer %64,3 duyarlılık ve %66,3 özgüllük ile konjenital nötropeni ayırt etmede anlamlı bulundu (AUC=0,677; p=0,002). G-CSF tedavisi verilen 6 hastanın tamamı tedaviye yanıt verdi. Tanılara göre nötropeni düzelme süreleri arasında istatistiksel farklar saptanmış olup; enfeksiyona bağlı nötropenilerin daha kısa sürede düzeldiği görüldü.

Sonuç: Nötropeni klinik olarak dirençli seyir gösteren hastalara genetik test yapılmasının prognostik ve tanısal açıdan çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız yalnızca erken yaş grubuna (0–24 ay) odaklanarak nötropeni olgularını klinik, laboratuvar, genetik ve tedavi yanıtı açısından bütüncül olarak değerlendiren bir çalışma olup, literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, süt çocuğu, konjenital

ABSTRACT

Introduction: Neutropenia is a common and clinically significant hematological condition encountered in pediatric practice, with a wide range of etiological causes. It is defined as an absolute neutrophil count (ANC) below the age-specific normal range. Neutropenia can be classified based on the severity of ANC reduction and its underlying causes. Data regarding the frequency and etiology of neutropenia during infancy are limited, and there is no standardized approach to its diagnosis and follow-up. This study aimed to retrospectively evaluate the etiological causes, clinical courses, and diagnoses of patients with neutropenia during infancy who were referred to or consulted to the pediatric hematology clinic.

Material and Methods: In this retrospective study, 300 pediatric patients aged 0-24 months who were consulted to Ankara Bilkent City Hospital Pediatric Hematology Clinic due to neutropenia and had no known hematological disease between 01.09.2019 and 01.06.2024 were evaluated.

Results: Of the patients, 56.3% were male and 43.7% female, with a mean age of 6.41 ± 5.52 months. The mean white blood cell count and absolute neutrophil count at presentation were $6682.96 \pm 9015.75/\text{mm}^3$ (range: 1380–158400/ mm^3) and $666.57 \pm 257.10/\text{mm}^3$ (range: 30–1370/ mm^3), respectively. Severe neutropenia was found in 72 patients (24%), moderate in 215 (71.7%), and mild in 13 (4.3%). The most common diagnoses were postinfectious neutropenia (42.7%) and immunodeficiency (8.3%). Other diagnoses included chronic benign neutropenia (6.3%), nutritional causes (5.7%), congenital neutropenia (3%), myeloperoxidase (MPO) deficiency (2.3%), post-vaccination neutropenia (1.7%), autoimmune neutropenia (0.3%), isoimmune neutropenia (0.3%), and acute lymphoblastic leukemia (ALL) (0.3%). 87 patients (29%) were undiagnosed and neutropenia resolved in all but 1 patient during follow-up. Among the 24 patients whose neutropenia persisted, 9 were diagnosed with congenital neutropenia. Genetic mutations identified in congenital neutropenia cases included ELANE, HAX1, CSF3R, GFI1, DOCK8, and FNIP1. The median ANC at first admission was $390/\text{mm}^3$ in patients with persistent neutropenia, compared to $710/\text{mm}^3$ in those whose neutropenia resolved. This difference was statistically

significant ($p < 0.001$). A cut-off value of $595/\text{mm}^3$ for ANC was found to significantly predict congenital neutropenia with 64.3% sensitivity and 66.3% specificity (AUC=0.677; $p=0.002$). All six patients who received G-CSF therapy responded positively. There were statistically significant differences in the duration of neutropenia resolution depending on the diagnosis, with infection-related cases resolving more quickly.

Conclusion: We believe that performing genetic testing in patients with clinically persistent neutropenia is of great diagnostic and prognostic importance. This study focuses specifically on the early infancy group (0–24 months) and provides a comprehensive evaluation of neutropenic cases in terms of clinical, laboratory, genetic, and treatment response characteristics.

Keywords: Neutropenia, infancy, congenital

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan hematolojik durumlar arasında yer alan nötrojeni, çok çeşitli etyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Nötrofiller, immün sistemin ilk savunma hattını oluşturan ve özellikle bakteriyel ile fungal enfeksiyonlara karşı hayati öneme sahip fagositik hücrelerdir. Bu hücrelerin enfeksiyonlara karşı etkili olabilmesi, hem sayıca yeterli olmalarına hem de fonksiyonel olarak tam kapasitede çalışabilmelerine bağlıdır. Nötrojeni durumunda organizma başta piyojenik patojenler olmak üzere birçok mikroorganizmaya karşı savunmasız hale gelir. Ayrıca nötrojenik bireylerde bağışıklık yanıtı yetersiz olabileceğinden, enfeksiyon bulguları daha hafif ve atipik görülebilir; bu durum tanı sürecinde gecikmeye ve tedavi planlanmasında güçlükler yol açabilir.

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) yaşa göre normal değerlerin altında olması nötrojeni olarak tanımlanır. Mutlak nötrofil sayısı alt sınırı, yaşamın 2. haftasından 1 yaşa kadar olan sürede $1000/\text{mm}^3$ iken, 1 yaş sonrasında $1500/\text{mm}^3$ 'dür. Yaşa göre normal toplam beyaz küre ve nötrofil değerleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yaşa göre normal total lökosit ve nötrofil değerleri

Age	Total Lökosit Sayısı*		Nötrofil Sayısı*		
	Mean	(Range)	Mean	(Range)	%
Birth	18.1	(9.0 30.0)	11.0	(6.0 26.0)	61
12 h	22.8	(13.0 38.0)	15.5	(6.0 28.0)	68
24 h	18.9	(9.4 34.0)	11.5	(5.0 21.0)	61
1 week	12.2	(5.0 21.0)	5.5	(1.5 10.0)	45
2 weeks	11.4	(5.0 20.0)	4.5	(1.0 9.5)	40
1 month	10.8	(5.0 19.5)	3.8	(1.0 9.0)	35
6 months	11.9	(6.0 17.5)	3.8	(1.0 8.5)	32
1 year	11.4	(6.0 17.5)	3.5	(1.5 8.5)	31
2 years	10.6	(6.0 17.0)	3.5	(1.5 8.5)	33
4 years	9.1	(5.5 15.5)	3.8	(1.5 8.5)	42
6 years	8.5	(5.0 14.5)	4.3	(1.5 8.0)	51
8 years	8.3	(4.5 13.5)	4.4	(1.5 8.0)	53
10 years	8.1	(4.5 13.5)	4.4	(1.8 8.0)	54
16 years	7.8	(4.5 13.0)	4.4	(1.8 8.0)	57
21 years	7.4	(4.5 11.0)	4.4	(1.8 7.7)	59

*Lökosit sayısı ve nötrofil sayısı $\times 10^3/\text{mm}^3$

Nötropenin şiddetine göre; MNS 1000-1500/ mm³ arası hafif, 500-1000/ mm³ arası orta, < 500/ mm³ ise ağır nötropeni olarak sınıflandırılır (1). Etnik farklılıklar da nötrofil sayısını etkileyebilir; örneğin Afrika kökenli Amerikalılar, Yemen Yahudileri ve bazı Arap topluluklarında MNS fizyolojik olarak daha düşük düzeylerde seyredebilir (2). Nötropeni süresine bağlı olarak da sınıflandırılabilir. Birkaç gün içinde gelişen akut nötropeni genellikle hızlı nötrofil tüketimi ve yetersiz üretimle ilişkili iken, üç aydan uzun süren kronik nötropenilerde üretim azalması, yıkım artışı veya splenik sekestrasyon söz konusu olabilir (3). Etiyolojik olarak nötropeniler; konjenital ve edinsel olmak üzere iki gruba ayrılır (4).

Süt çocukluğu döneminde nötropeniye ilişkin sıklık ve etiyolojik nedenlere dair veriler sınırlı olup, tanı ve klinik yönetim konusunda standart bir yaklaşım geliştirilmemiştir. Bu durum, bazı hastalarda gereksiz tetkiklerin yapılmasına, bazılarında ise tanı ve izlem sürecinde yetersizliklere neden olabilmektedir. Nötropenik hastalarda; etiyolojik enfeksiyöz ajanların araştırılması, olası nutrisyonel sebeplerin incelenmesi, genetik inceleme, eşlik eden immün yetmezlik veya otoimmün hastalıkların araştırılması, kemik iliği değerlendirilmesi, genetik inceleme gibi tanısal işlemlerin hangi hastalara yapılması gerektiği ve hastaların izlem süresinin ne kadar olacağına dair net bir klinik protokol bulunmamaktadır.

Çalışmamızda süt çocukluğu döneminde nötropeni saptanan ve çocuk hematoloji kliniğine yönlendirilen hastalarda nötropeni etiyolojisini, hastaların kliniklerini, tanı ve prognozlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMATOPOEZ

Hematopoez, organizmanın yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli olan eritrosit, lökosit ve trombosit gibi kan hücrelerinin kemik iliğinde yer alan hematopoetik kök hücrelerden üretilerek olgun hücrelere dönüşmesini sağlayan dinamik bir süreçtir. Hematopoetik kök hücreler (HKH), kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip olup, ortak miyeloid progenitör ve ortak lenfoid progenitör hücrelerine ayrılır. Ortak miyeloid progenitör hücrelerinden eritrositler, megakaryositler, monositler ve granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) gelişirken; ortak lenfoid progenitör hücrelerinden T ve B lenfositleri ile doğal öldürücü (NK) hücreler türetilir.

Fetal yaşamda hematopoez öncelikle yolk kesesi, ardından hepatik doku ve dalakta gerçekleşirken, doğum sonrası dönemde bu işlev büyük ölçüde kemik iliği ile sınırlı hale gelir. Bazı patolojik durumlarda karaciğer veya dalak gibi ekstramedüller organlarda da kan hücresi üretimi devam edebilir ki bu tablo ekstramedüller hematopoez olarak adlandırılır.

Hematopoetik farklılaşmayı düzenleyen başlıca faktörler arasında eritropoetin, interlökinler (IL-2, IL-3, IL-6, IL-7) ve koloni uyarıcı faktörler yer alır. Bu sitokinler, hematopoetik mikroçevre ile birlikte kemik iliğinde hücre üretiminin miktarını ve yönünü belirleyerek, sistemin fizyolojik stres, enfeksiyon ya da kan kaybı gibi durumlarda hızlı şekilde uyum sağlamasını mümkün kılar.

2.2. NÖTROFİLLER

Nötrofiller, doğuştan gelen immün sistemin temel hücrelerinden biri olup, özellikle bakteriyel ve fungal patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan granülosit alt grubudur. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %50-70'ini oluşturan nötrofiller inflamatuvar uyarılara hızlı yanıt verirler (5). Morfolojik olarak nötrofiller, 10-15 µm çapında, çok segmentli çekirdeğe (genellikle 3-5 loblu) sahip ve ince granüller içeren hücrelerdir. Bu granüller, fagositoz sonrası mikrobiyal öldürme sürecinde rol oynayan

enzimler ve antimikrobiyal peptitler içerir. Spesifik granüller (sekonder granüller) laktoferrin gibi demir bağlayıcı proteinler içerirken, azurofilik (primer) granüllerde miyeloperoksidaz, lizozim ve defesinler gibi lizozomal içerikler bulunur (6).

Fizyolojik koşullarda, nötrofillerin yarı ömrü dolaşımında yaklaşık 6-8 saattir (7). Dokuya göç (diapedez), kemotaktik sinyaller aracılığıyla gerçekleştirilir ve göç sürecinde selektinler, integrinler ve kemokin reseptörleri (ör. CXCR1/2) aktif rol oynar (8).

Nötrofillerin temel görevleri fagositoz, mikrobiyal öldürme (hem reaktif oksijen türleri aracılığıyla hem de enzimatik mekanizmalarla), NET oluşumu (nötrofil ekstrasellüler tuzakları) ve sitokin salınımıdır. Bu hücreler yalnızca patojenlerin ortadan kaldırılmasında değil, aynı zamanda immün yanıtın düzenlenmesinde de kritik rol oynarlar (9).

Nötrofil disfonksiyonu veya sayısal olarak azalması tekrarlayan ve bazen hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir. Bu durum, konjenital nötropenilerde olduğu gibi kalıtsal sendromlarla ilişkili olabileceği gibi, kazanılmış bağışıklık yetmezliği veya ilaçlara bağlı olarak gelişebilir (10).

2.3. NÖTROPENİ SEMPTOMLARI

Nötropeninin en belirgin klinik özelliği, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıktır. Buna karşın viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı konak savunması genellikle etkilenmez. Klinik tabloda selülit, fronkülöz, yüzeysel ya da derin cilt apseleri, pnömoni ve septisemi gibi piyojenik enfeksiyonlar ön plandadır. Ağız içi belirtiler sıklıkla ilk bulgular olup; stomatit, gingivitis ve periodontitis gibi mukozal enfeksiyonlar zamanla kronikleşebilir. Ayrıca perirektal inflamasyon ve özellikle küçük çocuklarda görülen otitis media da nötropeniye eşlik eden diğer enfeksiyonlardır. Enfeksiyon etkenlerinin çoğu endojen bakteriler olmakla birlikte, nozokomiyal ve fırsatçı patojenlerle de kolonizasyon veya enfeksiyon gelişebilir. Bağışıklık yanıtının baskılanması nedeniyle eksüda, fluktuasyon, ülserasyon ve bölgesel lenfadenopati gibi lokal enfeksiyon bulguları, nötropenik bireylerde normal popülasyona göre daha sıklıkla olabilir (11).

2.4. NÖTROPENİ ETİYOLOJİSİ

Etiyolojik olarak nütropeniler, nütrofil ve öncül hücrelerindeki intrensek veya ekstrensek nedenlere bağı olarak iki gruba ayrılır.

İntrensek nedenler, granüositlerin veya bunların progenitör hücrelerinin üretiminde veya olgunlaşmasında doğrudan bozukluklarla ilişkilidir. Bu grup çoğunlukla kalıtsal veya konjenital sendromlardan kaynaklanmakta ve kemik iliğı düzeyinde matürasyon duraklaması, ribozomal işlev bozukluğu ya da DNA onarım defektleri ile seyretmektedir (11).

Ekstrensek nedenler, nütrofil üretiminin normal olmasına rağmen artmış yıkım, sekestrasyon veya immün aracılı mekanizmalarla nütrofil kaybının geliştiğı durumlardır. Enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve besinsel eksiklikler bu gruba dahil edilmektedir (11). Tablo 2’de nütropeni etyolojisindeki nedenler gösterilmiştir.

Tablo 2: Nötropeni Etiyolojisi

Granülositlerin ya da progenitör hücrelerinde bulunan intrinsek defektlere bağlı olarak gelişen nötropeni
Retiküler Disgenezi
Ağır Konjenital Nötropeni (Severe Congenital Neutropenia-SCN)
Siklik Nötropeni (CyN)
Miyelokateksis/WHIM Sendromu
Albinizm/Nötropeni Sendromları
Chediak-Higashi Sendromu
Griscelli Sendromu Tip 2
Hermansy-Podlak Sendromu Tip 2
Cohen Sendromu
P14 Protein Eksikliği
Ailesel Benign Nötropeni
Kemik İliği Yetmezlik Sendromları
Fanconi Anemisi
Diskeratozis Konjenita
Shwachman-Diamond Sendromu
Edinsel Aplastik Anemi
Miyelodisplastik Sendrom
İmmün Disfonksiyon ile İlişkili Nötropeniler
Metabolik Hastalıklarla İlişkili Nötropeniler
Ekstresek Faktörlere Bağlı Nötropeni
Enfeksiyon İlişkili Nötropeni
İlaç İlişkili Nötropeni
Otoimmün Nötropeni
Neonatal İmmün Nötropeni
Beslenme Yetersizliklerine Bağlı Nötropeni
Retiküloendotelial Sekestrasyona Bağlı Nötropeni
Kemik İliği İnfiltrasyonuna Bağlı Nötropeni
Kronik İdiyopatik Nötropeni

2.4.1. Granülositlerin ya da Progenitör Hücrelerinde Bulunan İntrensek Defektlere Bağlı Olarak Gelişen Nötropeni

2.4.1.1. Retiküler disgenezi

Retiküler disgenezi, doğumsal ağır nötropeni nedenleri arasında yer alan ve hematopoetik kök hücrelerin hem miyeloid hem de lenfoid serilerine farklılaşmasında başarısızlıkla seyreden nadir fakat ölümcül bir immün yetmezlik tablosudur. Hastalık

genellikle AK2 (adenilat kinaz 2) gen mutasyonu ile ilişkilendirilir ve nütropeniye eşlik eden belirgin T hücre eksikliği ile karakterizedir. Hastalar yaşamın ilk günlerinden itibaren tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkındır. Retiküler disgenezi, hem ciddi konjenital nütropeniler hem de ağır kombine immün yetmezlik (SCID) spektrumu içinde değerlendirilmekte olup, eşlik eden timik hipoplazi, işitme kaybı ve lenfopeni gibi bulgular tanıya yardımcı olur. Tedavi edilmediğinde mortalite oranı yüksektir. Erken tanı konulması durumunda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavi seçeneğidir (12-14).

2.4.1.2. Ağır konjenital nütropeni (Severe Congenital Neutropenia- SCN)

Ağır konjenital nütropeni (SCN), yaşamın erken döneminde başlayan, MNS'nin 500'ün altında seyrettiği ve kalıtsal hematopoetik yetmezlikle karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak, yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, ağız ve diş eti ülserasyonları, otit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarla karakterizedir (15). En sık nütrofil elastazı kodlayan ELANE geninde otozomal dominant mutasyonlar görülmektedir. Bu mutasyonlar, endoplazmik retikulum stresi ve yanlış katlanmış protein birikimi yoluyla prekürsör nütrofil hücrelerinde apoptozu indükler ve kemik iliğinde maturasyonun miyelosit evresinde duraksamasına neden olur (16, 17). ELANE mutasyonlarına ek olarak, otozomal resesif formlarda HAX1 (apoptotik regülasyon), G6PC3 (glukoz homeostazı), JAGN1, VPS45, SRP54 ve GFI1 gibi genlerde tanımlanan mutasyonlar da görülmektedir (17-19). Bu mutasyonlar sadece nütrofil üretimini değil, aynı zamanda hücrel enerji metabolizması, granül protein taşınımı ve sinyal iletim yollarını da etkileyerek hastalığın klinik spektrumunu şekillendirir. Örneğin, HAX1 mutasyonları ile nörolojik bulgular da eşlik edebilirken, G6PC3 mutasyonları kalp ve böbrek anomalileriyle birlikte görülebilir (19).

Hastaların çoğu G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör) tedavisine yanıt verir; bu tedavi nütrofil sayısını arttırarak enfeksiyon sıklığını azaltır ve yaşam süresini uzatır (20). Ancak bazı hastalarda G-CSF yüksek doz ihtiyacı, tedaviye refrakterlik ve CSF3R, RUNX1, ASXL1 gibi genlerde edinilmiş mutasyonların gelişimiyle

miyelodisplastik sendrom (MDS) veya akut miyeloid lösemi (AML) riski belirgin olarak artar (21, 22). Bu durumlarda allojenik HKHN küratif bir seçenektir (11).

2.4.1.3. Siklik nötropeni (CyN)

Siklik nötropeni, otozomal dominant kalıtılan veya sporadik olarak meydana gelen, yaklaşık 21 günde bir, 3-6 gün süren nötrofil sayısında düşme ile karakterize bir hastalıktır. Klinik semptomsuz olabileceği gibi tekrarlayan ateş, oral ülserler, farenjit, servikal lenfadenit, deri enfeksiyonları ve nadiren sepsis de görülebilir (23, 24). Kemik iliğinde miyelosit düzeyinde maturasyon duraksaması görülürken, nötrofil sayısının arttığı dönemlerde miyelopoez normal olabilir (25).

Nötropeni nedeni, nötrofil elastazı kodlayan ELANE genindeki mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, prekürsör nötrofil hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi oluşturarak hücre içi apoptozu tetikler (26,27). ELANE gen mutasyonları, SCN ile de ilişkili olabilir. Klinik prezentasyon mutasyonun tipi ve genetik modifiye edici faktörlerle belirlenmektedir (20).

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

Hayatı tehdit eden enfeksiyonlara karşı nötrofil sayısının 500/mm³ 'ün altına düştüğü durumlarda profilaktik G-CSF kullanımı hem nötrofil sayısının yükselmesini hem de nötropenik dönemin süresinin ve şiddetinin azalmasını sağlar. Düşük doz G-CSF tedavisiyle hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar minimal düzeye iner ve yaşam kalitesi belirgin şekilde artar (28, 29). SCN'nin aksine siklik nötropenide uzun dönem G-CSF tedavisine rağmen MDS ve AML gelişme riski oldukça düşüktür.

hepatosplenomegali, sitopeniler ve koagülopati ile seyreden yaşamı tehdit eden bir tablo gelişir (40).

Tanı klinik ve hematolojik bulgular ile konular ve LYST gen mutasyon analizi ile doğrulanır. Tek küratif tedavi HKHN'dir (40, 41).

2.4.1.5.2. Griscelli sendromu tip 2

Griscelli sendromu tip 2 (GS2) otozomal resesif geçişli, pigmentasyon bozuklukları ve immün yetmezlik ile karakterize, primer immün yetmezlikler sınıfında yer alan nadir bir sendromdur. GS2 melanozom ve lizozom benzeri organellerin hücre içinde taşınmasını düzenleyen RAB27A genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (42). Melanositlerde bozuk granül taşınması sonucu gri metalik saç rengi ve hipopigmentasyon, immün hücrelerdeki lizozomal disfonksiyon sonucu ise sitotoksik T lenfosit ve NK hücre fonksiyon bozukluğu gelişir (43).

Hematolojik olarak nötropeni ve fonksiyonel granülosit defekti mevcuttur. Erken çocukluk döneminde yaşamı tehdit eden HLH atağı görülebilir (44).

Tanı klinik bulgular, periferik yaymada düzensiz pigment granülleri ve RAB27A gen analizi ile konur. HLH atağında HLH tedavisi verilmekle birlikte tek küratif tedavisi HKHN'dir (45).

2.4.1.5.3. Hermansky-Pudlak sendromu tip 2

Hermansky-Pudlak Sendromu Tip 2 (HPS-2) otozomal resesif geçişli okülokutanöz albinizm, kanama diyatezi ve immün yetmezlik ile karakterize nadir bir lizozomal biyogenez bozukluğudur. Hastalık AP3B1 geninde yer alan mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Bu gen lizozom ilişkili organellerin taşınmasında görevli adaptör protein kompleks 3'ün (AP-3) $\beta 1$ alt birimini kodlar (46). HPS-2; Hermansky-Pudlak sendromlarının immün sistem etkilenimi gösteren tek alt tipidir ve özellikle kronik nötropeni ile tanınır (47). Hastalarda nötropeniye ek NK hücre ve CD8+ T lenfosit fonksiyon bozuklukları da görülebilir (38). Trombositlerde granül eksikliği nedeniyle kanama eğilimi ve pigmentasyon bozuklukları da görülebilir (48).

Tanı klinik bulgular ve AP3B1 gen analizi ile konur. Enfeksiyon kontrolü ve destekleyici tedavi esastır. G-CSF tedavisi ile nötrofil sayısı arttırılabilir; ancak immün sistem disfonksiyonu uzun süreli tedavi gerektirir (11).

2.4.1.5.4. Cohen sendromu

Cohen sendromu otozomal resesif geçişli multisistemik nörogelişimsel bir bozukluk olup; gelişimsel gerilik, mikrosefali, retinal distrofi, obezite, karakteristik kraniofasial disformizm ve nötropeni ile karakterizedir (49). Hastalığın nedeni lizozomal fonksiyonlar ve vezikül trafiği ile ilişkili VPS13B (COH1) geninde yer alan mutasyonlardır (50). Nötropeni genellikle hafif ya da orta düzeydedir; ancak bazı hastalarda enfeksiyona yatkınlığı arttıracak şekilde belirgin de olabilir (51).

Nötropenin mekanizması net olmamakla birlikte, nötropeni ile birlikte G-CSF düzeylerinin normal olması nedeni ile nötrofil apoptotik aktivitesinin artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (52). Klinikte üst solunum yolu enfeksiyonları, otit ve cilt enfeksiyonları görülebilir (53).

Tanı klinik bulgular ve VPS13B gen analizinin yapılması ile konur. Tedavide enfeksiyon kontrolü ve gereğinde G-CSF tedavisi yer alır. Nötropeni genellikle yaşla birlikte azalma eğilimindedir ancak rutin hematolojik izlem önerilmektedir (51, 53).

2.4.1.5.5. P14 Protein eksikliği

P14 protein eksikliği endozomal sinyal iletiminden sorumlu late endozomal adaptör protein p14'ün eksikliği ile ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir immün yetmezlik formudur. Bu protein MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal yolağının aktivitesi ve hücrel proliferasyon, farklılaşma ile immün sistem işlevleri için kritik öneme sahiptir (54). Hastalarda LAMTOR2 geninde mutasyon sonucunda p14 proteininin ekspresyonu azalır veya tamamen kaybolur (55).

Klinik olarak parsiyel albinizm, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, dermatit, kronik nötropeni ve immün disfonksiyon izlenir. Nötropeni genellikle kalıcıdır ve

hafif-orta şiddette seyredebilir. Kemik iliğinde granülosit öncüllerinde maturasyon defekti gözlenebilir (56).

Tanı klinik bulgular ve LAMTOR2 gen mutasyonu ile konur. Tedavi enfeksiyon profilaksisi, G-CSF desteği ve ağır vakalarda HKHN 'dir (54, 56).

2.4.1.6. Ailesel benign nütropeni

Ailesel benign nütropeni (ABN) genellikle süt çocukluğu döneminde saptanan persistan fakat genellikle asemptomatik seyreden nütropeni ile karakterize, çoğunlukla otozomal dominant veya resesif geçişli kalıtsal hematolojik durumdur. Düşük MNS'ye rağmen hastalarda ciddi enfeksiyonlar nadiren görülür (57). En sık Orta Doğu, Akdeniz ve Afrika kökenli bireylerde görülmekte olup bu durumun Duffy antijen negatifliği (Fy-/-) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (58).

Kemik iliğinde granülosit rezervi normal olup, nütropeni nötrofillerin marjinal havuza artmış geçici dağılımına veya periferik yıkım hızının artışına bağlanmaktadır (11). Dolaşımdaki nötrofil sayısı genellikle 500-1500/mm³ arasında değişmekle birlikte, enfeksiyonlara karşı koruyucu immünite genellikle korunmuştur. Çoğu olguda nütropeni yaşamın ilk yıllarında saptanır ve genellikle ergenlik dönemiyle birlikte kendiliğinden düzelir (3).

Tanı tekrarlayan enfeksiyon öyküsünün olmaması, aile öyküsünde benzer durumların varlığı ve diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Kemik iliği biyopsisi, genetik testler ve uzun dönem takip ile ayırıcı tanı netleştirilebilir. Tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz; ancak nötrofil sayısı <500 hücre/ mm³ olan ve enfeksiyon gelişen hastalarda G-CSF desteği düşünülebilir (59).

2.4.1.7. Kemik iliği yetmezlik sendromları

2.4.1.7.1. Fanconi anemisi

Fanconi anemisi (FA) DNA tamir mekanizmalarında bozulma ile karakterize otozomal resesif veya nadiren X'e bağlı geçişli doğumsal bir kemik iliği yetmezliği

sendromudur. Klinik olarak gelişme geriliği, radial kemik anomalileri, pigmentasyon bozuklukları ve hipogonadizm gibi fiziksel malformasyonlar görülebilir. Nötropeni genellikle ilk ortaya çıkan hematolojik bulgulardan biri olup takipte anemi ve trombositopeni ile birlikte pansitopeniye ilerler (60).

FA'nın moleküler temelinde FA/BRCA DNA tamir yolakta görev alan genlerde mutasyonlar yer alır. Mutasyonlar hematopoetik kök hücrelerin genetik stabilitesini bozarak hücre döngüsünde duraklama ve apoptoza yol açar (61).

Tanı artmış kromozomal kırılabilirliği gösteren diopoksibutan (DEB) veya mitomisin-C testi ile doğrulanır. Hastalarda AML ve solid tümör gelişimi riski artmıştır. Tedavide ilk seçenek allojenik HKHN'dir. Ancak nakil öncesi hazırlık rejimlerinde toksisiteye duyarlılık göz önünde bulundurulmalıdır (11).

2.4.1.7.2. Diskeratozis Konjenita

Diskeratozis konjenita (DK) telomer uzunluğunun düzenlenmesinden sorumlu genlerdeki mutasyonlara bağlı gelişen kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromudur. Hastalık çoğunlukla X'e bağlı resesif geçiş gösterse de otozomal dominant ve resesif formları da tanımlanmıştır (62). Klinik triadı; ciltte pigmentasyon anormalliği, distrofik tırnaklar ve oral lökoplakidir. En ciddi komplikasyonlardan biri çocukluk çağında gelişen kemik iliği yetmezliğidir (63).

Genetik olarak DKC1, TERC, TERT, TINF2 gibi genlerdeki mutasyonlar görülmekte olup, telomer kısalığı ve hücre yenilenmesinde bozulmaya neden olur (64). Tanı karakteristik fiziksel bulgular, hematolojik incelemeler ve telomer uzunluğunun flow-FISH yöntemiyle ölçülmesiyle konur. Enfeksiyonlara yatkınlık nedeniyle nötropeni klinik açıdan önemlidir. Tedavi destekleyici olup, kemik iliği yetmezliği durumunda HKHN düşünülebilir (62, 64).

2.4.1.7.3. Shwachman-Diamond sendromu

Shwachman-Diamond sendromu (SDS) otozomal resesif geçişli, sistemik bir hastalık olup, ekzokrin pankreas yetmezliği, konjenital disostozis ve nötropeni ile

karakterizedir (33). SCN'den farklı olarak nütropeni genellikle intermittan ve değişken şiddettedir; ancak yaşamın ilk aylarında bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilecek düzeyde olabilir (19). Hastalarda ishal, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği gibi gastrointestinal bulgulara ek olarak, metafizyal displazi ve kısa boy gibi iskelet sistemi anomalileri sık görülür (34).

SDS'nin genetik temelinde, ribozomal RNA işlenmesinde görev alan SBDS geninde meydana gelen mutasyonlar yer alır. Bu mutasyonlar hücresel proliferasyonu ve özellikle hematopoetik kök hücrelerin farklılaşmasını etkileyerek nütropeniye neden olur (35). Trombositopeni ve anemi gibi diğer sitopeniler de gelişebilir. Kemik iliği yetmezliği ilerleyici olabilir ve bu durum MDS ve AML gelişimi açısından ciddi bir risk oluşturur (36).

Tanı klinik bulgulara ek olarak, SBDS gen mutasyonlarının gösterilmesiyle konur. Nütropeni için G-CSF uygulanabilirken, ciddi hematolojik komplikasyonlarda HKHN gerekebilir (19, 36).

2.4.1.7.4. Edinsel aplastik anemi

Edinsel aplastik anemi kemik iliği hematopoetik hücrelerin bağışıklık aracılı hasarı sonucu gelişen nadir fakat yaşamı tehdit eden edinsel kemik iliği yetmezliği sendromudur. Süt çocukluğu döneminde nadir görülmekle birlikte viral enfeksiyonlar (Epstein-Barr virüsü (EBV), parvovirüs B19), ilaçlar (kloramfenikol, antikonvülzanlar), toksinler ve otoimmün mekanizmalar hastalığın tetikleyicileri arasında yer alır (65).

Patogeneizde en sık kabul edilen mekanizma CD8+ T hücrelerinin hematopoetik kök hücreleri hedef alarak apoptozlarını indüklemesidir. Bu durum kemik iliğinde hiposelüleriteye, periferik kanda ise pansitopeniye yol açar. Nütropeni bu tablonun erken ve belirgin bir bulgusu olup, enfeksiyon riskini artırır (66).

Tanı hiposelüler kemik iliği biyopsisi ve sekonder nedenlerin dışlanmasıyla konur. Tedavi HLA uyumlu verici varsa allojenik HKHN, verici yok ise immünsüpresif tedavidir (11, 65).

2.4.1.7.5. Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom hematopoetik kök hücrelerin klonal bozukluğu sonucu ortaya çıkan, ineffektif hematopoez ile karakterize nadir ancak potansiyel olarak malign seyirli bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Süt çocukluğu döneminde oldukça nadir görülmekle birlikte konjenital predispozisyonu olan hastalarda (örneğin GATA2 eksikliği, Fanconi anemisi gibi) ortaya çıkabilir (67).

Kemik iliği genellikle hiperselülerdir fakat hücre serilerinde displazi belirgindir. Nötropeni özellikle erken evre MDS'de en sık görülen sitopenilerden biridir ve tekrarlayan enfeksiyonlarla klinik bulgu verir (68). Çocukluk çağında MDS tanısı alan hastalarda monosomi 7, RUNX1, GATA2 gibi genlerde germline mutasyonlar saptanabilir (69).

Tanı sitopenilerin varlığı, kemik iliğinde displazi ve/veya klonal sitogenetik/moleküler bozuklukların gösterilmesiyle konur. Allojenik HKHN tek küratif tedavi seçeneğidir (67, 69).

2.4.1.8. İmmün disfonksiyon ile ilişkili nötropeniler

Primer immün yetmezlik sendromları süt çocuklarında nötropeni ile seyreden önemli etiyolojik gruplardan birini oluşturur. Bu grupta nötropeni, doğrudan kemik iliği üretim bozukluğuna bağlı olabileceği gibi, otoimmün yıkım ya da nötrofil fonksiyon bozukluklarının bir sonucu olarak da gelişebilir. Bazı sendromlarda nötropeni hafif ve geçici iken bazılarında kalıcı ve ağır formlarda izlenebilir.

X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) hastalarının yaklaşık üçte birinde nötropeni görülür. Nötropeni genellikle geçici olup, Bruton tirozin kinaz mutasyonuna bağlı B hücre yokluğuna ikincil gelişen immün yetersizlikle ilişkilidir (70).

Hiper-IgM sendromu olan hastalarda ise nötropeni daha sık ve kalıcı olup, anti-nötrofil antikorların varlığı otoimmün yıkımı düşündürmektedir. Bazı olgularda immünglobulin tedavisi ile nötrofil sayısı normale dönebilmektedir (71, 72).

Ortak değişken immün yetmezlik (CVID) ve izole IgA eksikliği gibi antikor üretim defekti ile seyreden hastalıklarda da otoimmün nütropeni gelişebilmektedir. Bu hastalarda nütropeni sıklıkla otoimmün trombositopeni ve hemolitik anemi gibi diğer otoimmün sitopenilerle birlikte ve tedavide immünsüpresif ajanlara ihtiyaç duyulabilir (73).

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), Fas/FasL yolaklarındaki genetik defektlere bağlı gelişen, lenfosit apoptozunun bozulduğu bir hastalıktır. Bu sendromda lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopeniler (immün trombositopeni, hemolitik anemi, nütropeni) izlenir. ALPS'de nütropeni genellikle kroniktir ve immünsüpresif tedavi gerekir (74, 75).

Cartilage-Hair Hypoplasia (CHH) sendromu özellikle Amish popülasyonunda sık görülen RMRP genindeki mutasyonlara bağlı gelişen, kısa ekstremite boyu, ince saç, hücrel immün yetmezlik ve orta dereceli nütropeni ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. G-CSF tedavisinin yanı sıra, hematopoetik kök hücre naklinin hem nütropeniye hem de immün disfonksiyonu düzelttiği bildirilmiştir (76).

Schminke immünoosseöz displazi (SIOD) ise SMARCAL1 gen mutasyonu ile ilişkili, spondiloepifizyal displazi, steroid-refrakter nefrotik sendrom, lenfopeni ve nütropeni ile seyreden nadir bir otozomal resesif sendromdur. Hastaların yaklaşık %40'ında G-CSF'e yanıt veren nütropeni mevcuttur (77).

Poikiloderma with neutropenia (Clericuzio tipi) sendromu ise USB1 (C16orf57) gen mutasyonuna bağlı gelişen, erken başlangıçlı poikiloderma, tırnak distrofisi, palmoplantar keratoz ve değişken şiddette nütropeni ile seyreden malignite riskinin arttığı bir genodermatozdur. USB1 geni, küçük nükleer RNA'ların işlenmesinde ve hücrel proliferasyonun düzenlenmesinde görev alan bir fosfodiesterazı kodlamaktadır (78).

2.4.1.9. Metabolik hastalıklarla ilişkili nütropeniler

Süt çocukluğunda nütropeniye neden olan metabolik hastalıklar nadir görülmekte olup genellikle multisistemik bulgularla birlikte seyreder. Fakat nadiren

nötropeni ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Nötrofil üretimi, olgunlaşması veya fonksiyonu üzerinde etkili olan genetik ve metabolik defektler, enfeksiyonlara yatkınlığı arttırarak klinik tabloyu ağırlaştırabilir.

Barth sendromu, TAZ geninde (tafazzin) oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, mitokondriyal fosfolipit metabolizması bozukluğu ile karakterize X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Klinikte dilate kardiyomiyopati, gelişme geriliği, 3-metilglutakonoik asidüri ve değişken şiddette nötropeni ile kendini gösterir (79, 80). Nötrofil sayıları zaman zaman normale yakın seyretse de çoğu hastada siklik veya kalıcı nötropeni izlenir. Kemik iliği incelemelerinde miyelosit evresinde maturasyon arresti ve erken granüositlerde anormal mitokondriyal morfoloji dikkat çekicidir (81).

Glikojen depo hastalığı tip 1b (GSD-1b) SLC37A4 geninde yer alan mutasyonlar nedeniyle glukoz-6-fosfat transportunun bozulduğu otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. GSD-1b'de hipoglisemi, hepatomegali, laktik asidoz gibi metabolik bulgulara ek olarak, ağır nötropeni ve nötrofil fonksiyon bozuklukları (azalmış kemotaksis ve bakterisidal kapasite) görülür (82, 83). Hematolojik bulgular genellikle doğumdan sonraki ilk aylarda ortaya çıkar.

Organik asidemiler, özellikle propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklarda metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi gibi semptomlara ek olarak nötropeni saptanabilir ve zaman zaman yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar gelişebilir (84). Hastalar sıklıkla neonatal dönemde belirti vermekle birlikte geç başlangıçlı formları da tanımlanmıştır. Tanı idrar organik asit analizi ve moleküler genetik testlerle konur.

Kobalamin metabolizması bozuklukları da süt çocuklarında nötropeniye neden olabilen diğer önemli metabolik durumlardandır. CbIC tipi gibi bazı formlar, metilmalonik asidüri, makrositer anemi ve nötropeni ile birlikte dir. Vitamin B12 tedavisi ile hematolojik bulguların düzelmesi mümkündür (85).

Bu metabolik hastalıkların erken tanısı, enfeksiyonların önlenmesi ve uygun tedavi planlanması açısından önemlidir. Süt çocukluğunda açıklanamayan nötropeni

olgularında, özellikle eşlik eden gelişme geriliği, hepatomegali, metaboliz asidoz gibi sistemik bulgular varlığında metabolik etiyoloji akılda tutulmalıdır.

2.4.2. Ekstresek Faktörlere Bağlı Nötropeni

2.4.2.1. Enfeksiyon ilişkili nötropeni

Çocukluk çağında nötropeniye en sık neden olan ekstresek faktör enfeksiyonlardır. Özellikle viral enfeksiyonlar hematolojik olarak geçici nötropeni ile seyredebilir. Bu durum genellikle hastalığın ilk 24-48 saatinde başlar ve 3-6 gün sürebilir. Nötropenin bu dönemde gelişmesi, viremiyi takiben nötrofillerin marjinal havuza kayması, dokularda artmış kullanımı ya da sekestrasyon ile ilişkilidir (86, 87).

Influenza A ve B, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs, enterovirüsler, insan herpes virüs 6 (HHV-6), kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği gibi sık görülen viral ajanlar, akut geçici nötropeniye neden olabilirler (87). EBV ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarında ise geçici veya kronik nötropeni gözlenebilir. Bu durum genellikle splenomegali, hematopoetik öncül hücrelerin doğrudan enfeksiyonu ve anti-nötrofil antikor oluşumu ile ilişkilidir (57, 88). CMV enfeksiyonu sadece immünsüprese hastalarda değil, bağışıklığı sağlam çocuklarda da nötropeniye neden olabilir (89).

Parvovirüs B19, hepatit A ve B enfeksiyonları da nötropeniye neden olabilir, ancak parvovirüs daha çok saf eritrosit aplazisi ya da pansitopeni ile ilişkilidir (90). İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu ise immün disregülasyon, anti-nötrofil antikorlar, vitamin B12 veya folik asit eksikliği, hipersplenizm gibi birçok mekanizma ile nötropeniye neden olabilir (91).

Bakteriyel enfeksiyonlardan özellikle tifo, paratifo, bruselloz, tüberküloz, riketsiyal enfeksiyonlar ve gram negatif sepsise neden olan ajanlar nötropeniye neden olabilir. Nötropeni mekanizması, nötrofillerin fagositoz sonrası tüketilmesi veya kemik iliği rezervinin tükenmesine bağlı olabilir (92, 93). Diğer bir nötropeni mekanizması ise kompleman sistemin aşırı aktivasyonudur. C5a gibi kemotaktik moleküller nötrofillerin endotelial yüzeylere yapışmasına ve pulmoner kapiller yatakta lökoemboli oluşmasına neden olur. Benzer şekilde hemodiyaliz, lökoferez ve

yanık sonrası gelişen durumlarda da geçici kompleman aracılı nütropeni tanımlanmıştır (94). Özellikle yenidoğan sepsisinde gelişen ağır nütropeni, kemik iliği rezervinin tüketilmesine bağlı olarak kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu yenidoğanlarda granülosit transfüzyonu ya da G-CSF tedavisi düşünülse de, bu uygulamaların etkinliğini gösteren güçlü randomize çalışmalar hala sınırlıdır ve bu tedaviler rutin olarak önerilmemektedir (95, 96).

2.4.2.2. İlaç ilişkili nütropeni

İlaçlara bağlı nütropeni, süt çocukluğu döneminde nadir görülmekle birlikte, özellikle idiyosenkratik immün mekanizmalar veya doza bağlı kemik iliği baskılanması yoluyla gelişebilen önemli bir ekstresek nütropeni nedenidir. Bu tablo sitotoksik kemoterapi veya ilaca bağlı aplastik anemi gibi durumlarla karıştırılmamalı; yalnızca izole nütropeni ile seyreden durumları kapsamalıdır (97).

İlaçlara bağlı nütropeni çoğu zaman başlangıçta asemptomatik olup, oral mukozit gibi hafif bulgularla başlayabilir. Ağır formlarda MNS $<200/\text{mm}^3$ düzeyine kadar düşer ve bu durum sepsis, derin doku enfeksiyonları ve mortalite riskiyle ilişkilidir (98).

En sık nütropeniye yol açan ilaçlar arasında antimikrobiyaller (trimetoprim-sülfametoksazol), antiinflamatuvarlar (aminoprin, sülfasalazin), antitiroit ajanlar, antipsikotikler (klorpromazin, klozapin) ve bazı immünmodülatör ilaçlar (rütuksimab, deferipron) yer alır (11). Mekanizmalar genellikle iki grupta incelenir:

1. Kemik iliği baskılanması (mielosupresyon): Genellikle doza bağlıdır ve sinsi başlangıç gösterir. Örneğin sülfasalazin gibi bazı ilaçlarda yavaş asetilleyici fenotipe sahip bireylerde toksisite daha belirgindir (99).

2. İmmün aracılı nütrofil yıkımı: İlaç, nütrofil yüzeyine bağlanarak haptin rolü görebilir (aminopirin, propiltiyourasil), immün kompleks oluşumuna neden olabilir (kinidin), ya da granülositopoezi baskılayan hücresel/humoral immün yanıtı tetikleyebilir (100, 101). Genellikle 7-14 gün içinde ani başlangıçlı ateş, halsizlik,

üşüme gibi semptomlarla seyreder ve ilaca yeniden maruziyet durumunda nötropeni daha şiddetli olabilir.

İlaç kesildikten sonra nötropeni süresi değişkendir. İmmün aracılı vakalarda 6-8 gün içinde düzelme görülürken, miyelosupresif etkiler haftalarca sürebilir. G-CSF uygulamaları iyileşmeyi hızlandırabilir ancak rutin kullanımı önerilmemekte yalnızca ağır enfeksiyon riski taşıyan hastalarda düşünölmelidir (102).

Süt çocuklarında ilaç öyküsünün dikkatli alınması ve şüpheli ajanların erkenden kesilmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.4.2.3. Otoimmün nötropeni

Otoimmün nötropeni (OIN) nötrofillerin yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikolar sonucu nötrofil yıkımı ile karakterize bir nötropeni formudur. OIN primer formda izole bir tablo olarak görölebileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün hastalıklar (örneğin sistemik lupus eritematozus) veya hematolojik malignitelerle birlikte de ortaya çıkabilir (103). Primer otoimmün nötropeni özellikle 3 yaş altı çocuklarda en sık görölen kronik nötropenidir ve çoğu zaman iyi seyirli, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (11).

Primer OIN'nin ortalama başlangıç yaşı 8-11 ay olup, kız çocuklarında hafif bir baskınlık bildirilmiştir. Bu hastalarda nötrofil sayısı çoğunlukla $<1500/\text{mm}^3$, hatta bazı olgularda $200/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Eşlik eden monositoz ve eozinofili görölebilir. Kemik iliği selüleritesi normal olup, miyeloid seride hiperplazi ve olgun nötrofilde artış izlenir. Nötrofil üretimi genellikle normal olduğundan enfeksiyon riski üretim defektlerine bağlı nötropenilere göre daha düşüktür (3, 104).

Anti-nötrofil antikorları, insan nötrofil antijenlerine (HNA-1a, HNA-1b, HNA-2) karşı gelişebilir ve çoğu zaman granülosit immünofloresan testi veya granülosit aglütinasyon testi ile saptanabilir. Ancak bu testlerin duyarlılığı sınırlı olduğundan tanı klinik ve hematolojik bulgularla konulur. Pozitif antikor varlığı konjenital nötropeniye dışlamadığı gibi, antikor saptanamaması da otoimmün nötropeniye ekarte ettirmez (105, 106).

Enfeksiyonlar genellikle hafif (örneğin otitis media, deri enfeksiyonları, gingivitis) olup, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar nadiren görülür. Klinik olarak çoğu hastada nötropeni ortalama 20 ay içinde kendiliğinden düzelir (107).

Tedavi öncelikle semptomatik olup, hafif enfeksiyonlarda topikal antiseptikler ve oral antibiyotikler yeterlidir. Tekrarlayan küçük enfeksiyonlar için trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi önerilir. G-CSF tedavisi sadece ciddi enfeksiyon geçiren veya sık hastane yatışı gerektiren olgularda düşünülmelidir. Düşük dozlarda (1-2 µg/kg/gün) genellikle birkaç gün içinde nötrofil sayısında belirgin artış sağlanır (3, 108). Kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin (IVIg) rutin kullanım önerilmemektedir (103).

2.4.2.4. Neonatal immün nötropeni

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan immün kaynaklı nötropeniler, anneden pasif olarak geçen anti-nötrofil antikorların etkisiyle gelişen, genellikle geçici ancak enfeksiyon riski açısından kritik öneme sahip hematolojik bozukluklardır. Bu nötropeniler izoimmün nötropeni ve maternal otoimmün nötropeni olarak iki gruba ayrılır.

Neonatal izoimmün nötropeni, Rh hemolitik hastalığına benzer şekilde annenin, fetüsün taşıdığı ve kendisinden farklı olan nötrofil antijenlerine karşı duyarlanması ile ortaya çıkar. Annenin geliştirdiği IgG tipi anti-nötrofil antikorlar, çoğunlukla HNA-1a, HNA-1b ve HNA-2 gibi insan nötrofil antijenlerine karşı, plasentayı geçerek fetüsün nötrofillerini hedef alır ve dolaşımdaki nötrofil sayısında ciddi azalmaya neden olur. Kemik iliğinde miyeloid hiperplaziye rağmen, matür nötrofil formlarında belirgin azalma dikkati çeker (109,110) Yenidoğanlar asemptomatik olabileceği gibi, omfalit, deri enfeksiyonları, pnömoni, sepsis ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarla başvurabilir.

Maternal otoimmün nötropeni ise annede primer otoimmün nötropeni nedeni ile oluşan IgG antikorlarının plasentayı geçerek fetüsün nötrofillerini hedef almasıyla ortaya çıkar. Bu formda nötropeni genellikle 2-4 hafta sürer ve izoimmün nötropeniden ayırt edilmesi güç olabilir (109). Tanıda annede ve bebekte anti-nötrofil antikorların

gösterilmesi yardımcıdır; ancak laboratuvar testlerinin duyarlılığı sınırlı olduğundan klinik değerlendirme esastır.

Tedavide ilk yaklaşım, enfeksiyon bulgusu olmasa bile geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Ciddi nötropeni ($<200/\text{mm}^3$) veya ağır enfeksiyon gelişen bebeklerde IVIG ve G-CSF tedavisi (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) etkilidir (112,113). Bu tedavi ile nötrofil sayısı hızlıca normale döner ve nötropeni çoğu zaman haftalar içinde kendiliğinden düzelir.

2.4.2.5. Beslenme yetersizliklerine bağlı nötropeni

Süt çocukluğunda beslenmeye bağlı hematolojik bozukluklar büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu bu dönemde önemli morbidite nedenlerinden biridir. Nötropeni özellikle vitamin B12, folik asit, bakır ve protein-enerji eksiklikleri gibi bazı spesifik yetersizliklerle ilişkilidir; ancak bu durumlar genellikle izole nötropeniye değil multipl hematolojik bozukluklara neden olur.

Vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri DNA sentezinde bozulma yaparak sitopenilere ve megaloblastik kemik iliğine neden olur (114). Nötropeniye sıklıkla eşlik eden makrositer anemi tamsal açıdan ayırt edicidir. Vitamin B12 eksikliği özellikle vejetaryen annelerin bebekliklerinde veya konjenital B12 emilim bozukluklarında erken süt çocukluğu döneminde belirgindir.

Bakır eksikliğine bağlı nötropeni hematolojik açıdan daha az bilinen bir nedendir. Bakır hem hematopoezde hem de nötrofil fonksiyonlarında rol oynayan enzimatik sistemler için gereklidir. Eksikliğinde nötropeni, megaloblastik değişiklikler ve serum bakır düzeyinde azalma izlenir. Özellikle uzun süreli parenteral beslenme alan süt çocuklarında görülebilir (115).

Protein-enerji malnütrisyonu örneğin marasmus veya anoreksiya nervoza gibi tablolar hematopoetik sistemde genel baskılanmaya neden olur. Bu olgularda nötropeniye ek olarak anemi, lenfopeni ve immün yetersizlik de gelişebilir. Granülosit üretimi azalır, kemik iliğinde hipoplazi ve hücrel disorganizasyon izlenebilir (116).

Bu tip beslenme bozukluklarında nütropeni genellikle hafif-orta şiddette olup enfeksiyon riski, eşlik eden immün yetersizlik durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tanı klinik bulgularla birlikte tam kan sayımı, periferik yayma ve spesifik vitamin veya mineral düzeylerinin değerlendirilmesiyle konur. Destekleyici tedavi ile hematolojik düzelme genellikle sağlanır.

2.4.2.6. Retiküloendotelyal sekestrasyona bağlı nütropeni

Süt çocuklarında nütropeniye yol açabilen ekstresek nedenlerden biri de retiküloendotelyal sistemde artmış hücre sekestrasyonudur. Bu durum en sık splenomegali ile ilişkilidir ve genellikle hafif nütropeni ile birlikte anemi ve trombositopeni gibi diğer sitopenilerle de birliktedir. Splenomegaliye neden olan durumlar arasında portal hipertansiyon, intrinsik dalak hastalıkları ve reaktif splenik hiperplazi sayılabilir (11).

Artmış splenik sekestrasyon nötrofil sayısında düşüşe neden olurken, kemik iliği genellikle normoselülerdir ve nötrofil üretimi korunmuştur. Bu nedenle enfeksiyon riski çoğunlukla düşüktür ve nütropeni genellikle altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelir (117). Splenektomi, seçilmiş ve dirençli olgularda nötrofil sayısını normale döndürmek için düşünülebilir; ancak invaziv işlem uygulanması ve postoperatif sepsis riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir (11).

2.4.2.7. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı nütropeni

Kemik iliği infiltrasyonu süt çocuklarında nütropeniye neden olan önemli bir ekstresek faktördür. Lösemi, lenfoma ve metastatik solid tümörler hematopoetik hücreleri baskılayarak nütropeniyle birlikte anemi ve trombositopeni gibi diğer sitopenilere neden olur (118, 119). Ayrıca granüloamatöz enfeksiyonlar, lizozomal depo hastalıkları ve osteopetrozis gibi nonmalign nedenler de benzer şekilde kemik iliği infiltrasyonu ile nütropeniye neden olabilir (11). Tedavi altta yatan nedene yöneliktir.

2.4.2.8. Kronik idiyopatik nütropeni

Kronik idiyopatik nütropeni (KIN) altta yatan nedeninin belirlenemediği, diğer tanımlanmış nütropeni gruplarına uymayan, heterojen bir nütropeni grubu olup, otoimmün veya konjenital kökenli olguların dışlanamadığı durumları tanımlar. Klinik seyri genellikle hafif ve enfeksiyon riski düşüktür (118).

Kemik iliği bulguları değişkenlik gösterebilir; bazı olgularda nötrofil öncülerinde artmış apoptoz görülmekte olup, bu durum konjenital nütropeni ile benzer bir mekanizmayı düşündürür (118). Ancak SCN'ye kıyasla daha iyi prognozludur. Tedavi genellikle gerekmez ancak semptomatik olgularda G-CSF düşük dozlarda etkilidir. MDS/AML riski artışı bildirilmemiştir (11).

2.5. NÖTROPENİ TANISINDA KLİNİK YAKLAŞIM

Süt çocuklarında nütropeni değerlendirilmesinde sistematik bir yaklaşım ayrıntılı anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Enfeksiyon, ilaç kullanımı, hastaneye yatış ve kronik hastalık gibi durumlar değerlendirilmeli, ayrıca anne baba arasında akraba evliliği, ailede benzer öyküye sahip bireyler ve 1 yaş altında açıklanamayan ölümler mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ayrıntılı sistem muayenesi, fenotipik anormallikler, lenfadenopati ve hepatosplenomegali varlığı değerlendirilmelidir. Özellikle diş eti enfeksiyonları, perianal irritasyon, tekrarlayan apselerin varlığı kronik nütropeni açısından önemlidir (11).

Hafif, asemptomatik ve izole nütropeni olgularında ilk yaklaşım, ilaç kullanımı mevcut ise ilaçların kesilmesi ve klinik izlem olmalıdır. Ancak orta-ağır nütropeni veya ateşli enfeksiyon durumunda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotiklerle acil tedavi gereklidir. Kronik olgularda haftada iki kez tam kan sayımı ile nütropeni seyri ve sıklık nütropeni olup olmadığı değerlendirilmelidir (120). Yaşamın ilk günlerinden itibaren tekrarlayan enfeksiyonları ve ailede benzer kliniğe sahip akrabaları olan hastalarda konjenital nütropeni düşünülmelidir.

İlk laboratuvar değerlendirmede otoimmün hemolitik anemiye yönelik direkt/indirekt Coombs testleri, serum immünoglobulin düzeyleri, HIV testi ve anti-

nötrofil antikorlar çalışmalıdır. Her ne kadar antikor testlerinin duyarlılığı sınırlı olsa da, otoimmün nötropeni olasılığı nedeniyle bakılması tanıda önemlidir (120)

Anemi, makrositoz veya trombositopeni varlığında ya da tanının belirsiz kaldığı durumlarda kemik iliği aspirasyon ve biyopsi, sitogenetik analizle birlikte yapılmalıdır. Özellikle şüpheli konjenital nötropenilerde, monozomi 7 gibi klonal anomalilerin dışlanması ve maturasyon arresti varlığının gösterilmesi önemlidir (11).

Besinsel eksiklik düşünülen durumlarda B12, folat, bakır düzeyleri, organik asidüri taramaları, Shwachman-Diamond sendromu şüphesi varsa pankreatik fonksiyon testleri ve görüntüleme de planlanmalıdır.

Yaşamın ilk günlerinden itibaren tekrarlayan enfeksiyonları ve ailede benzer kliniği olan hastalarda konjenital nötropeni düşünülmelidir. Günümüzde konjenital nötropeni nedenlerinin çoğunda sorumlu genler tanımlandığından, moleküler genetik testler hem tanıyı doğrulamada hem de genetik danışmanlık ve prenatal tanı açısından yol gösterici olmaktadır (3).

2.6. NÖTROPENİDE TEDAVİ İLKELERİ

Nötropeni tedavisinde temel yaklaşım, altta yatan nedenin belirlenmesi ve nötropeninin ve nötropeninin şiddetine göre enfeksiyon riskinin değerlendirilmesidir. Özellikle $MNS \leq 500/mm^3$ olan ve kemik iliği rezervi zayıf hastalarda piyojenik enfeksiyon ve sepsis riski yüksektir. Bu hastalarda ateş enfeksiyonun tek bulgusu olabilir ve hızlı şekilde geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (11). Ateşi 4 günü aşan nötropenik hastalarda fungal enfeksiyon riski göz önünde bulundurularak ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir (121). Dirençli enfeksiyon veya kanıtlanmış fungal/bakteriyel sepsis durumunda granülosit transfüzyonu verilmesi düşünülebilir (122).

Otoimmün nötropeni gibi kemik iliği rezervinin korunduğu olgularda enfeksiyon riski genellikle düşüktür; hafif ateşli hastalıklar ayaktan izlenebilir (11). Ağız hijyeni, özellikle kronik veya siklik nötropenisi olan çocuklarda diş eti hastalıklarını ve diş kaybını önlemede kritik önemdedir.

Rekombinant G-CSF başta SCN, CyN ve otoimmün nütropeni olmak üzere birçok nütropeni formunda nütrofil sayısını arttırmak için kullanılır. Sürekli G-CSF tedavisi SCN gibi ciddi formlarda önerilirken, otoimmün veya ilaç ilişkili nütropenilerde yalnızca sık veya ciddi enfeksiyon varlığında tercih edilmelidir (123). G-CSF en düşük etkili dozda (genellikle 1-2 µg/kg/gün) günlük veya gün aşırı verilmelidir.

Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi yararlı olabilir (123). Çoğu enfeksiyon, hastanın kendi deri ve gastrointestinal florasından kaynaklandığı için el hijyeni dışında özel önlemler (izolasyon, nütropenik diyet) gereksizdir. Kronik nütropenisi olan çocuklar mantar sporlarına maruz kalabilecekleri nemli toprak, kuş dışkısı veya inşaat alanlarından uzak tutulmalıdır (11).

3. MATERYAL METOD

Bu araştırmada 01.09-2019- 01.06.2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğine nütropeni nedeni ile yönlendirilen veya konsülte edilen, bilinen hematolojik hastalığı bulunmayan, 0-24 ay arasındaki hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri řu şekilde belirlenmiştir:

- Yaşı 0-24 ay arasında olan hastalar
- Nütropeni nedeniyle Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve konsülte edilmiş olanlar
- Bilinen hematolojik, malign veya immünolojik hastalığı bulunmayanlar
- Takipleri düzenli yapılan ve dosya kayıtlarına ulaşılabilen hastalar
- 0-12 ay MNS <1000/mm³ altında olan 12-24 ay MNS <1500/mm³ altında olan hastalar

Araştırmadan dışlanma kriteri olarak; yukarıdaki şartları taşımayan, dosya kayıtları eksik olan ya da laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, şikâyet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi değerlendirmeleri ve gen analizi sonuçları kaydedildi. Hastaların özgeçmişlerinde ateş öyküsü, kronik hastalık varlığı, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon veya aşı olma durumu, ilaç kullanımı sorgulandı. Soygeçmişlerinde anne baba arasında akrabalık durumu, ailede bilinen hastalık varlığı sorgulandı. Laboratuvar verileri olarak;

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- C- reaktif protein değeri

- Ateşli hastalarda mevcut ise idrar ve kan kültürü sonuçları
- ANA (Anti nükleer antikor), Anti-dsDNA
- Direkt ve indirekt Coombs testi
- Immünglobulin G,A,M,E düzeyleri
- EBV, CMV, Rubella, Rubeola, Parvovirüs B19, HSV, Hepatit A,B ve C serolojileri
- Serum vitamin B12, folat, ferritin, transferrin saturasyonu düzeyleri
- Lenfosit alt grup analizi
- Mevcut ise flow sitometri sonuçları
- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonuçları
- Gen analizi sonuçları

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulundan gereken izinler alınarak tamamlanmıştır (Ek-1). Helsinki Deklarasyonu son versiyonuna ve iyi klinik uygulamalar protokolüne uygun olarak yürütülmüştür.

Elde edilen veriler, IBM-SPSS (Versiyon 27.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma (SD), minimum (min), maksimum (maks), median, çeyrekler aralığı (Q1-Q3) değerleri kullanıldı. Sürekli verilen normallik dağılımını incelemede Kolmogorov-Smirnov ve ShapiroWilk testleri uygulandı. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Test ve Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli verilerin ilişkisini incelemede Spearman korelasyon analizi uygulandı. Cut-off değer belirlemede ROC analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

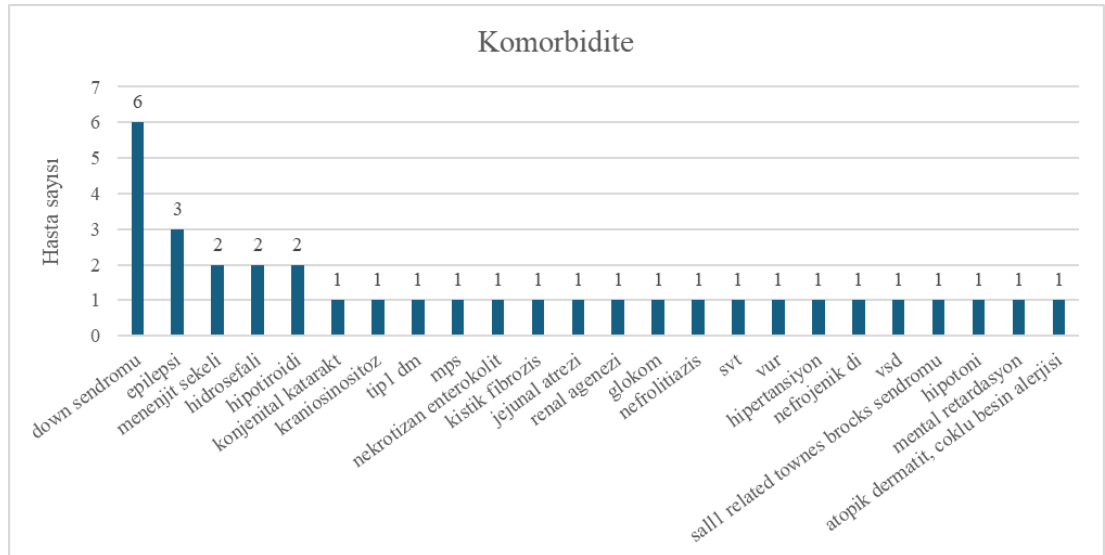
Çalışmaya 169'u (%56,3) erkek, 131'i (%43,7) kız olmak üzere toplam 300 pediatrik hasta dâhil edildi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımları

	Hasta (n)	%
Erkek	169	56,3
Kız	131	43,7
Toplam	300	100

Hastaların yaş ortalaması $6,41 \pm 5,52$ ay olup, en küçük hastamız 1 günlük olup en büyük hasta 24 aylık idi. Hastaların 223'ü (%74,3) term, 77'si (%25,7) preterm doğmuştu. Anne baba arasında akrabalık 31 hastada (%10,3) mevcut olup, ailede nötropeni öyküsü 7 hastada (%2,3) saptandı.

Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında 34 hastada (%11,3) ek bir komorbidite durumu mevcuttu. Hastaların komorbid hastalıkları grafik 1' de gösterilmiştir.



Grafik 1: Hastaların komorbidite durumları

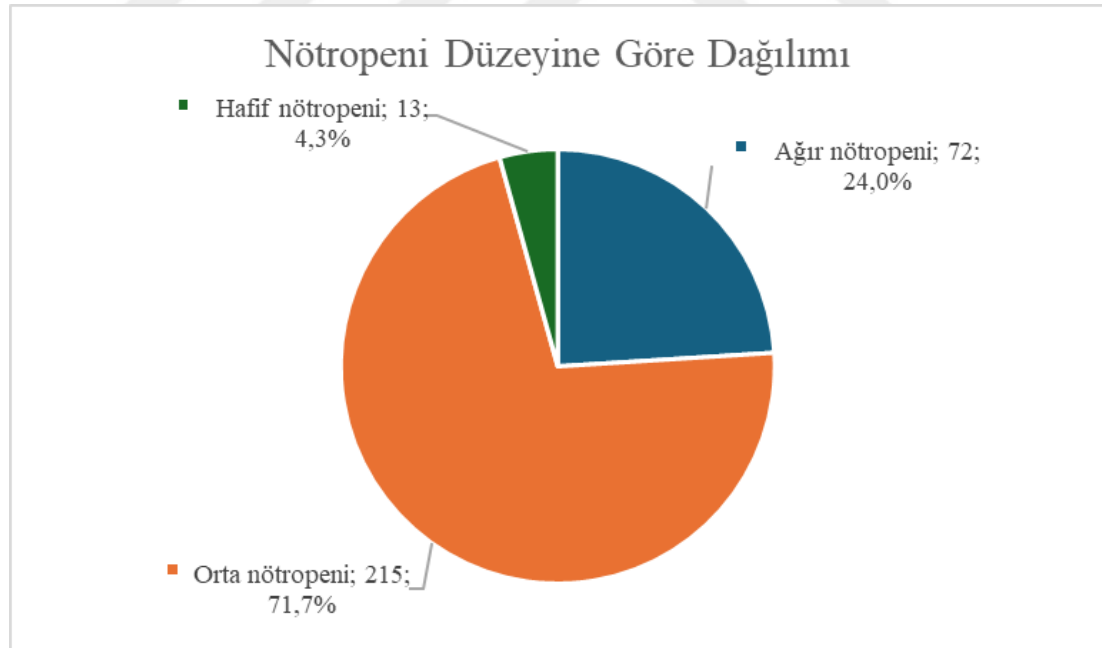
*DM; diyabetes mellitus, MPS; mukopolisakkaridoz, SVT; supraventriküler taşikardi, VUR; veziköüretal reflü, Dİ; diyabetes insipidus

Hastaların başvuru anındaki ortalama beyaz küre ve mutlak nötrofil sayıları sırası ile $6682,96 \pm 9015,75/\text{mm}^3$ (min-maks:1380-158400/ mm^3) ve $666,57 \pm 257,10/\text{mm}^3$ (30-1370/ mm^3) idi. Hastaların 72'sinde (%24) ağır, 215'inde (%71,7) orta, 13'ünde (%4,3) hafif nötropeni saptandı. Hastaların başvuruındaki laboratuvar değerleri tablo 4' de gösterilmiştir. Hastaların nötropeni düzeyine göre dağılımı grafik 2' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların başvuruındaki laboratuvar değerleri

	n=300 mean \pm sd (min-maks)
Total beyaz küre sayısı	6682,96 \pm 9015,75 (1380-158400)
Mutlak nötrofil sayısı	666,57 \pm 257,10 (30-1370)
Mutlak lenfosit sayısı	4823,13 \pm 7164,94 (590-125000)
Mutlak monosit sayısı	463,40 \pm 430,20 (40-5010)
Hemoglobin	11,94 \pm 6,22 (6,2-115)
Platelet	354722,67 \pm 128697,02 (14000-732000)
C-reaktif protein	5,65 \pm 17,16 (0-120)

n: Katılımcı Sayısı; mean: ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum



Grafik 2: Nötropeni düzeyine göre dağılımı

Fizik muayene bulgularında 59 hastada (%19,7) ateş, 8 hastada (%2,6) lenfadenopati, 4 hastada (%1,3) hepatosplenomegali ve 2 hastada (%0,7) döküntü saptandı.

Hastaların tanı dağılımları değerlendirildiğinde en sık postenfeksiyöz (%42,7) ve immün yetmezlik (%8,3) tanısı tespit edildi. Diğer tanıları sırasıyla kronik benign nötropeni (%6,3), nutrisyonel (%5,7), konjenital nötropeni (%3), myeloperoksidaz (MPO) eksikliği (%2,3), aşı sonrası nötropeni (%1,7), otoimmün nötropeni (%0,3), izoimmün nötropeni (%0,3), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%0,3) idi. Hastaların 87'sinde (%29) nötropeni nedeni tespit edilemedi. Hastaların tanıları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların tanıların dağılımı

Tanılar	n=300	%
Enfeksiyona sekonder	128	42,7
İmmün yetmezlik	25	8,3
Kronik benign nötropeni	19	6,3
Nütrisyonel nötropeni	17	5,7
Konjenital nötropeni	9	3
Myeloperoksidaz eksikliği	7	2,3
Aşı sonrası nötropeni	5	1,7
Otoimmün nötropeni	1	0,3
İzoimmün nötropeni	1	0,3
Akut lenfoblastik lösemi	1	0,3
Tanı yok	87	29,0

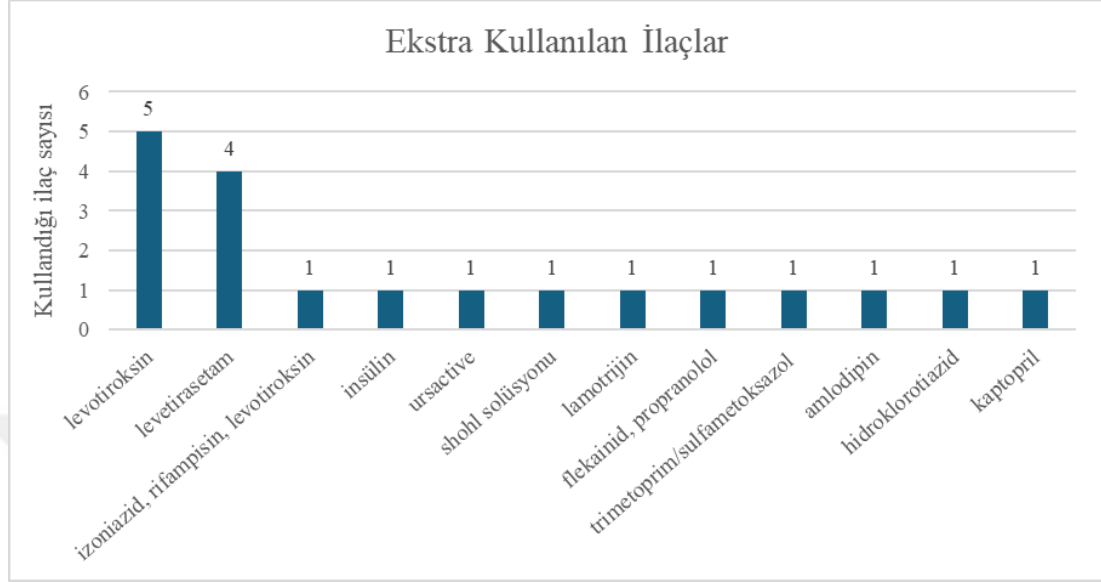
Hastalarımızın 7'sinin (%2,3) tam kan sayımında nötrofil sayısı ile periferik yaymada görülen nötrofil sayısı uyumsuz idi. Bu hastalarımızın ileri incelemesinde yapılan flow sitometrik değerlendirme ile hastaya MPO eksikliği tanısı konuldu.

Nötropenisi olup periferik yaymasında blast izlenen bir hastamıza ise ALL tanısı konuldu.

Hastaların 55'inde direkt ve indirekt Coombs testi bakılmış olup, hiçbir hastamızda pozitif Coombs testi saptanmadı.

Hastaların 19'u (%6,3) ekstra ilaç kullanmakta idi. Bu hastalardan 1'ine MPO eksikliği, birine de DOCK8 mutasyonu tanısı konuldu. Diğer hastaların nötropenisi

ilaç ile ilişkisiz olarak düzeldi ve hiçbir hastada ilaç ilişkili nötropeni düşünülmedi. Hastaların kullandıkları ilaçlar grafik 3’de gösterilmiştir.

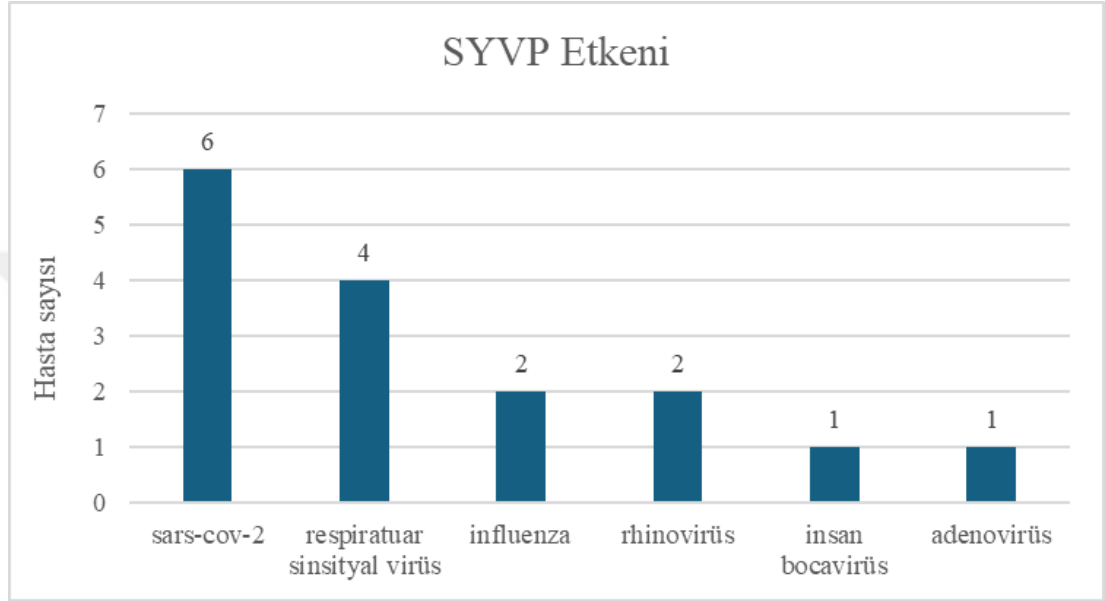


Grafik 3: İlaç kullanan hastaların kullandıkları ilaçlar

Hastalarımızın 34’ünde ANA ve anti-dsDNA testi bakılmış olup, 2 hastada (%5,9) ANA testi pozitif saptandı. Anti-ds DNA tüm hastalarda negatif bulundu. ANA pozitif olan 2 hastadan 1’ine otoimmün nötropeni tanısı konuldu, diğer hastanın ise enfeksiyonu da mevcut olup takipte nötropenisi düzeldi.

Enfeksiyon saptanan 128 hastada en sık enfeksiyon odağı üst solunum yolu enfeksiyonu olup, 87 hastada (%68) saptandı. Diğer enfeksiyon odakları 15 hastada (%11,7) gastroenterit, 12 hastada (%9,4) idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada (%3,1) otitis media, 4 hastada (%3,2) akut alt solunum yolu enfeksiyonu, 2 hastada (%1,6) sepsis, 2 hastada viral döküntülü hastalık (%1,6) ve 1’er hastada (%0,7) cilt apsesi ve balanit idi. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı olan 87 hastanın 22’sine (%25,2) solunum yolu viral panel (SYVP) testi yapılmış olup 16 hastada (%72,7) test pozitif olarak sonuçlandı. Solunum yolu viral panelinde en sık saptanan etkenler SARS-CoV-2 ve respiratuar sinsityal virüs idi. Solunum yolu viral paneli pozitif saptanan hastalardaki viral etkenler grafik 4’de gösterilmiştir. Gastroenteriti olan 15 hastanın gaita mikrobiyolojik incelemesi yapıldı ve 5 hastada rota virüs saptandı. Hastaların 118’inden tam idrar tetkiki ve idrar kültürü testleri yapılmış olup, 12 hastanın idrar

kültüründe üreme saptandı ve idrar yolu enfeksiyonu tanısı konuldu. İdrar kültüründe en sık üreyen etken Escherichia coli idi. İdrar kültüründe üreyen etkenler tablo 6' da gösterilmiştir. Kan kültürü 43 hastadan alınmış ve sepsis kliniği olan iki hastada üreme saptanmıştır. Bu etkenler Stafilokokus epidermidis ve Klebsiella pneumoniae. Bu hastaların hepsinin takipte nütropenileri düzelmiştir.



Grafik 4: Solunum yolu viral paneli pozitif saptanan hastalardaki viral etkenler

Tablo 6: İdrar kültüründe üreyen etkenler

İdrar kültürü üreyen etken	n=11	%
Escherichia coli	8	72,7
Candida albicans	1	9,1
Pseudomonas aeruginosa	1	9,1
Klebsiella pneumoniae	1	9,1

Viral serolojik değerlendirmelerde EBV ve CMV serolojisi bakılan 88 hastadan; 4 hastada (%4,5) EBV, 2 hastada (%2,2) CMV pozitifliği (1'inde EBV' de pozitif) saptandı. EBV pozitif saptanan hastaların 2'sinde nütropeni düzeldi, 2 hastada ise nütropeni sebat etti. Nütropenisi sebat eden hastalardan birine kronik benign nütropeni, diğerine konjenital nütropeni tanısı konuldu. CMV pozitif saptanan hastaların birinde nütropeni düzeldi, nütropenisi düzelmeyen ve EBV ve CMV pozitif

olan diğ er hastanın tanısı konjenital nötropenidir. HSV serolojisi bakılan 58 hastada HSV IgM pozitifliği yalnızca 1 hastada (%1,7) saptanmış olup, bu hastada nötropeni tam olarak dü zeldi. Hiçbir hastada parvovirüs B19, kızamık, kızamıkçık ve hepatit virüsleri saptanmadı.

Kemik iliğı aspirasyonu hastaların 24'üne (%8) yapıldı. Kemik iliğı aspirasyon sonucu 10 hastada miyeloid maturasyon duraksaması, 1 hastada blastik infiltrasyon saptandı, diğ er hastaların kemik iliğı bulguları normal idi. Myeloid maturasyon duraksaması olan hastaların tanıları; 5 hasta konjenital nötropeni, 2 hasta kronik bening nötropeni, 1 hasta otoimmün nötropeni, 1 hasta enfeksiyona ikincil nötropeni tanısı alırken, 1 hastada ise tanı konulamadı.

İmmün yetmezlik tanısı olan 25 hastadan, 23'üne hipogamaglobulinemi, 2'sine hiper Ig E sendromu tanısı konuldu. İki hastaya düzenli intravenöz immünglobulin tedavisi başlandı.

Nötropeni nedeni ile başvuran hastalarımızın 11'inde (%3,6) eş zamanlı aşı yapıma öyküsü mevcut idi. Bu hastaların 5'inde diğ er nedenler dışlandı ve takipte hastaların nütrofil sayıları yükseldi ve bu hastalar aşıya bağı n nötropeni olarak değ erlendirildi. Aşı sonrası nötropeni geliş en diğ er 6 hastada ise takipte nötropeni dü zelmedi. Bu hastaların 2'sine MPO eksikliği, 2'sine kronik bening nötropeni ve 2'sine konjenital nötropeni tanısı konuldu.

Nutrisyonel nedene bağı n nötropeni 17 hastada saptandı. Bu hastaların 15'inde vitamin B12 eksikliği, 1' er hastada folik asit ve demir eksikliği saptandı. Nutrisyonel nedene bağı n nötropenisi olan tüm hastaların tedavi ile nütrofil sayıları dü zeldi.

Kronik bening nötropeni tanısı 19 hastaya konulmuş olup, 3 hastaya steroid tedavisi verildi ve hepsinde steroid tedavisine yanıt alındı. Kronik bening nötropeni tanısı ile takipli 5 hastada takipte nötropenin dü zelmediğı görü ldü. Bu hastaların gen analiz sonuçları da normal olarak bulunmuş olup hastaların takibi devam etmektedir. Diğ er kronik bening nötropeni tanısı ile takipli hastalarda nötropeni dü zeldi.

Takip sürecinde 276 hastada (%92) nötropeni düzelirken, 24 hastanın (%8) nötrofil sayısında düzelme gözlenmedi. Tanı konulamayan 89 hastadan sadece 1 hastanın nötropenisi düzelmedi. Nötropenisi düzelen 276 hastanın ortalama nötropeni düzelme süresi $4,47 \pm 5,09$ aydır (min-maks:1-24 ay). Nötropenisi düzelmeyen hastaların ilk başvuruda median nötrofil sayısı $390/\text{mm}^3$ (205-640) iken, nötropenisi düzelen grupta $710/\text{mm}^3$ idi. İlk başvuru median nötrofil sayısı nötropenisi düzelen hastalarda düzelmeyen hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 7). Hastaların izlemdeki median nötrofil değerleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 7: İlk başvuru nötrofil sayısının nötrofil düzelme durumuna göre karşılaştırılması

	Nötropeni düzelme durumu		p
	Median (Q1-Q3)		
	Yok n=24	Var n=276	
İlk başvuru nötrofil sayısı	390 (205-640)	710 (520-877)	<0,001

Median: ortanca, Q1-Q3: %25-%75 değer, Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

Tablo 8: Hastaların izlemdeki nötrofil değerleri

Mutlak nötrofil sayısı	Hasta sayısı (n)	Mean \pm sd (min-maks)
1.ay	300	$317,50 \pm 87,32$ (210-420)
3.ay	228	$730 \pm 671,06$ (130-1680)
6.ay	188	$1313,33 \pm 318,17$ (1110-1680)
12.ay	153	$1655,00 \pm 1520,28$ (580-2730)
18.ay	103	$1730,00 \pm 903,71$ (700-2390)
24.ay	54	3790,00

Nötropenisi düzelmeyen bu 24 hastanın 9’una (%37,5) konjenital nötropeni, 7’sine (%29,2) MPO eksikliği, 5’ine (%20,8) kronik benign nötropeni, 2 hastaya ise sırası ile otoimmün nötropeni ve akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. Nötropenisi düzelmeyen 1 hasta ise halen takip edilmekte olup herhangi bir tanı konulmadı. Tablo 9’ da nötropenisi düzelmeyen hastaların tanıları verilmiştir. ROC eğrisi analizine göre, konjenital nötropeni tanısı için MNS cut-off değeri $595/\text{mm}^3$ olup, bu eşik %64,3

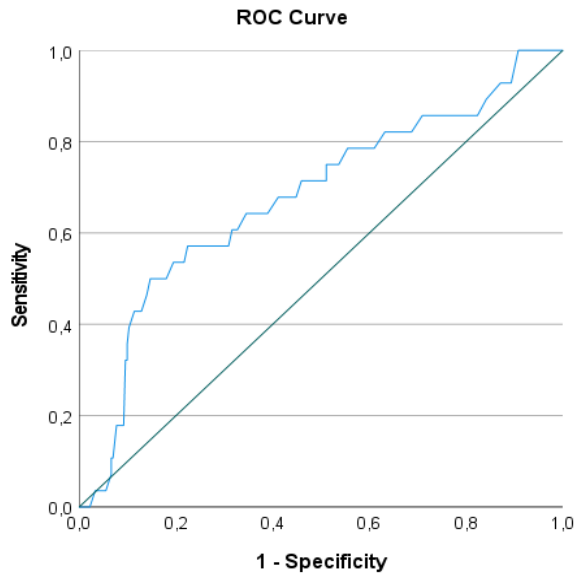
duyarlılık ve %66,3 özgüllük ile anlamlı bir ayırt edicilik sağlamıştır (AUC=0,677; p=0,002).

Tablo 9: Nötropeni düzelmeyen hastaların tanıları

Nötropenisi düzelmeyen hastaların tanıları	n=24	%
Konjenital nötropeni	9	37,5
Myeloperoksidaz eksikliği	7	29,2
Kronik benign nötropeni	5	20,8
Otoimmün nötropeni	1	4,2
Akut lenfoblastik lösemi	1	4,2
Tanı yok	1	4,2

Tablo 10: Konjenital nötropeni tanısını öngörmeye hastaların geliş nötrofil değerlerinin ROC analizi sonuçları

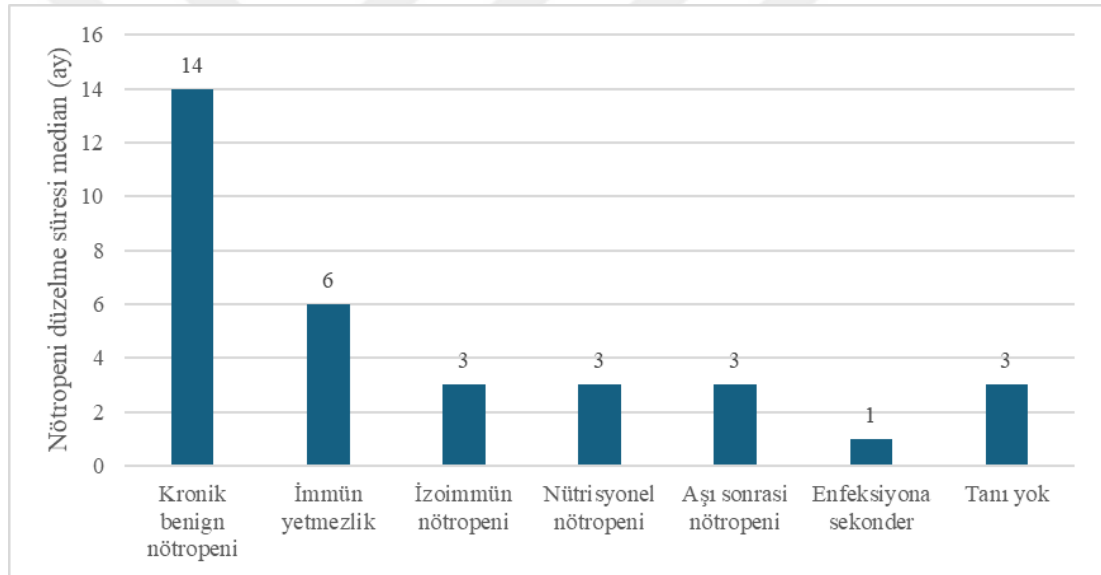
Değişken	AUC (%95)	Cut Off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Nötrofil sayısı	0.677 (0,565-0,789)	595	0,002	64,3	66,3



Nötropenisi düzelmeyen 24 hastanın 17'sine (%70,8) konjenital nötropeni açısından gen analizi yapıldı. Gen analizi yapılan 17 hastadan 8'inde (%47) herhangi bir mutasyon saptanmadı, gen analiz sonucu normal olarak raporlandı. Bu 8 hastanın 5'ine takipte kronik benign nötropeni tanısı konuldu. Diğer 9 hastanın gen analizi sonucu konjenital nötropeni ile uyumlu idi. Sonuç olarak 2 hastada ELANE, 2 hastada

HAX1, 2 hastada CSF3R, 1'er hastada ise GF11, DOCK8 ve FNIP1 genlerinde mutasyonlar tanımlandı. DOCK8 mutasyonu olan hastada takipte AML gelişti.

Hastaların tanılara göre nötropeni düzelme süreleri karşılaştırıldığında enfeksiyona sekonder nötropeni tanılı hastaların nötropeni düzelme süreleri nütrisyonel nötropeni, kronik benign nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastalardan istatistiksel anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,027$, $p< 0,001$, $p< 0,001$). Konjenital nötropenili hastaların median nötrofil değerleri diğer hastalardan anlamlı düşük olarak bulundu ($p< 0.01$). Nütrisyonel nötropenili hastaların median nötrofil değeri de kronik benign nötropenili hastalardan anlamlı düşüktür ($p=0,008$). Hastaların tanılara göre median nötropeni düzelme süreleri grafik 5'de verilmiştir.



Grafik 5: Hastaların tanılara göre median nötropeni düzelme süreleri

Hastaların ilk başvurudaki nötrofil sayısı ile nötropeni düzelme süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan spearman korelasyon analizi sonucunda aralarında negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,127$, $p=0,035$). (Tablo 11). Hastaların ilk başvurudaki nötrofil sayıları arttıkça nötropeni düzelme süreleri kısalmaktadır.

Tablo 11: Hastaların ilk başvuruındaki nötrofil sayısı ile nötropeni düzelme süreleri arasındaki ilişki

		Nötropeni düzelme süresi (ay)
Nötrofil sayısı ilk başvuru	r	-0,127
	p	0,035
	n	276

Spearman korelasyon, r=korelasyon katsayısı, n=kişi sayısı, p<0,05

G-CSF tedavisi 6 hastaya uygulanmış olup bu hastaların 5'inin tanısı konjenital nötropeni, 1'inin ise otoimmün nötropeni idi. Tüm hastalarda G-CSF tedavisine yanıt alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Nötropeni, nötrofil sayısının yaş ve ırksal özelliklere göre normal değerinin altında olmasıdır. Nötrofil ve nötrofil öncüllerindeki intrensek veya ekstrensek sebeplere bağlı olarak gelişmekte olup, pediatri pratiğinde sıklıkla enfeksiyon, ilaçlar ve kemik iliği infiltrasyonu gibi ekstrensek sebeplere bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda, 0–24 ay aralığında nötropeni tanısı alan 300 süt çocuğunun demografik, klinik, laboratuvar bulguları ve tanıları retrospektif olarak incelenmiş, nötropeni seyrini etkileyen etkenler çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin, özellikle konjenital nötropenin erken tanısı açısından klinik pratiğe katkı sağlayabilecek yeni gözlemler sunmaktadır.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü literatürdeki benzer çalışmalara oranla fazladır. Pediatrik nötropeni üzerine yapılan birçok çalışmada daha sınırlı sayıda hasta değerlendirilmiştir. Angelino ve arkadaşlarının çalışmasında 0–18 yaş aralığındaki toplam 104 pediatrik nötropeni olgusu incelenmiş ve hastaların % 72'sinin başlangıç nötropeni yaşının 24 ay altında olduğunu bildirmişlerdir (124). Lindqvist ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde yalnızca 71 pediatrik hasta yer almış ve hastaların başvuru sırasında ortalama yaşlarının 85 ay olduğu bildirilmiştir (125).

Literatürdeki pek çok çalışma pediatrik nötropeniye ilişkin geniş yaş aralıklarını kapsamakta, ancak yaş gruplarına özgü ayrıntılı analizler çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu bağlamda, yalnızca 0–24 ay aralığındaki hastaların dahil edilmesi, çalışmamızı mevcut literatürden metodolojik olarak farklılaştırmakta ve erken çocukluk dönemine özgü nötropeni dinamiklerinin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Süt çocukluğu dönemi, hematopoetik sistemin fizyolojik olgunlaşmasının sürdüğü; nötrofil üretiminin, fonksiyonunun ve dolaşımdaki dağılımının erişkin değerlerine ulaşmadığı bir evredir (126,127). Erken çocukluk döneminde nötropeni ile başvuran hastalarda tanısal yaklaşımda gecikme, sepsis ve

invaziv enfeksiyon riskini artırarak klinik sonuçları olumsuz etkileyebilmektedir. Fioredda ve arkadaşları, özellikle yaşamın ilk yılında görülen izole nötropeni olgularında ağır enfeksiyon riski taşıyan hastalar için hızlı değerlendirme ve erken ayırıcı tanının önemini vurgulamıştır (128). Özellikle yaşamın ilk iki yılında görülen nötropeniler çoğu zaman geçici ve benign seyirli olmakla birlikte, bu yaş grubunda kalıcı nötropeniler konjenital formlar veya immün yetmezlikler gibi ciddi altta yatan nedenlerin habercisi olabilmektedir (129). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 0–18 yaş aralığındaki çocuklarda nötropeni nedenleri ve prognozu ele alınmış olup infant dönemine özgü neden ve prognoz analizleri yapılmamıştır (130). Tantawy ve arkadaşlarının 200 olguluk çalışmasında 2 ay–14 yaş aralığı incelenmiş, yalnızca <18 ay alt grubunun uzamış nötropeni açısından anlamlı risk faktörü olduğu belirtilmiştir (131). Lindqvist ve arkadaşları ise 1 ay–18 yaş aralığında 71 olguyu değerlendirmiş; konjenital ve otoimmün nötropenilerin daha küçük yaşlarda tanı aldığını ifade etmişlerdir (125). Tüm bu örnekler değerlendirildiğinde, yalnızca 0–24 ay arasındaki yaş grubunu hedefleyen ve bu döneme özgü nötropeni nedenlerini, genetik mutasyonları ve tanıları sistematik biçimde analiz eden çalışmamızın literatürdeki önemli bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalarımızın %56,3'ü erkek, %43,7'si kız idi. Literatürde yapılan çalışmalarda da nötropeni nedeni ile takip edilen pediatrik hastalarda cinsiyet açısından belirgin fark olmadığı görülmüştür (124,130).

Hastalarımızın tanısal dağılımına bakıldığında, en sık neden %42,7 oranı ile enfeksiyona ikincil nötropeni olarak tespit edilmiştir. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında da enfeksiyona ikincil nötropeni hastaların %58,5'inde görülmüş ve en sık neden olarak bildirilmiştir (130). Fioredda ve AIEOP grubunun çalışmasında ise enfeksiyona sekonder nötropeni, edinsel nötropeni başlığı altında tanımlanmakta ve özellikle erken çocukluk döneminde sık gözlenen, genellikle benign ve geçici seyirli bir tablo olarak ele alınmaktadır; ancak bu alt grubun oranına dair spesifik bir prevalans verisi sunulmamıştır (128). Çalışmamızda enfeksiyona ikincil nötropeni tanısı alan 128 hastanın %68'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu en sık neden olarak saptanmıştır. Bunu gastroenterit (%11,7) ve idrar yolu enfeksiyonu (%9,4) izlemiştir. Tantawy ve arkadaşlarının nötropeni etyolojisi yönelik yaptıkları 200 vakalık serisinde

de benzer şekilde en sık enfeksiyon nedenleri alt solunum yolu enfeksiyonları (%38), bronşiolit (%13) ve idrar yolu enfeksiyonları (%9) olarak bildirilmiştir (131). Özellikle bu çalışmada da nütropenin çoğunlukla enfeksiyonun bağlı ortaya çıktığı ve genellikle geçici seyrettiği vurgulanmıştır. Ayrıca Husain ve arkadaşlarının çalışmasında, nütropeni nedeni ile takipli pediatrik hastaların %55'inde neden enfeksiyon olarak saptanmış ve en sık nedenin üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (133). Lindqvist ve arkadaşlarının çalışmasında da enfeksiyona sekonder nütropenilerde en sık etkenlerin üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral tablolar olduğu ve klinik seyrin genellikle benign olduğu bildirilmiştir (125). Çalışmamızdaki enfeksiyon yerlerinin dağılımı, özellikle 0–24 ay gibi enfeksiyonlara en duyarlı yaş grubunda viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının baskın olduğunu ve nütropeniye neden olan enfeksiyonların büyük kısmının kendi kendini sınırlayan nitelikte olduğunu göstermektedir. Sepsis, apse, viremi gibi ciddi enfeksiyonlara bağlı nütropeni oranının oldukça düşük bulunması da, enfeksiyona bağlı nütropenilerin prognoz açısından genellikle iyi seyirli olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda enfeksiyona bağlı nütropenisi olan tüm hastalarda takipte nötrofil sayılarının normale dönmesi, bu klinik tablonun kendi kendini sınırlayan doğasını ve ileri tetkik veya invaziv girişim gerektirmediğini desteklemektedir.; bu durum, Fioredda ve arkadaşlarının, akut enfeksiyon varlığında nütropeniye spesifik müdahalenin çoğu zaman gerekmediği yönündeki önerisini desteklemektedir (128).

Çalışmamızda immün yetmezlik tanısı alan 25 hasta (%8,3), nütropeni olgularının anlamlı bir alt grubunu oluşturmaktadır. Bu oran, özellikle ilk iki yaşta immün sistemin immatüritesi ve bazı primer immün yetmezliklerin erken yaşta klinik belirti vermesiyle uyumludur. Literatürde immün yetmezlik nedenli nütropeni oranları çalışmanın yaş aralığına, tanı kriterlerine ve izlem süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Lindqvist ve arkadaşlarının 71 pediatrik nütropeni hastasını değerlendirdiği çalışmada, immün yetmezlik tanısı konan hasta sayısı net olarak verilmemiş, ancak konjenital nütropeni grubunun tamamının eşlik eden sistemik komorbiditelerle birlikte izlendiği belirtilmiştir (125). Fioredda ve AIEOP grubunun öneri niteliğindeki kılavuz çalışmasında ise immün yetmezliklerin özellikle uzun süren izole nütropeni olgularında ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerektiği vurgulanmış,

immün disregülasyon sendromlarının nötropeniye eşlik edebileceği belirtilmiştir (128). Tantawy ve arkadaşlarının 200 nötropeni olgusunu içeren çalışmasında ise hastaların %3.3'ünde yaygın değişkenli immün yetmezlik saptandığı bildirilmiştir (131). Dale ve arkadaşları konjenital nötropenilerin genetik olarak heterojen olduğunu ve birçok hastada immün, nörolojik ya da metabolik sistemlerle kesişen mutasyonlarla seyrettiğini belirtmektedir (129). İmmün yetmezlikli olguların erken tanısı, enfeksiyonların ve sekonder komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda birer hastaya otoimmün nötropeni ve izoimmün nötropeni tanısı konulmuştur. Bu oranlar, her iki tanının da erken çocukluk döneminde nadir ancak ayırıcı tanı açısından klinik olarak önemli olgular olduğunu göstermektedir. Otoimmün nötropeni genellikle yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkan ve iyi huylu seyreden bir hematolojik durum olup, çoğu zaman kendiliğinden iyileşmektedir. Farruggia ve arkadaşlarının İtalya merkezli 157 olguluk AIN serisinde, hastaların medyan yaşı 8 ay olarak bildirilmiş ve %95'inde nötropenin 7–24 ay içinde spontan olarak düzeldiği belirtilmiştir (126). Çalışmamızda yalnızca bir hastaya AIN tanısı konulmuş olması, nötropeniye neden olan otoantikorların serolojik testlerle her zaman tespit edilememesi ve bazı olgularda immün yetmezlik ile karışabilmesi gibi nedenlerle açıklanabilir. İzoimmün nötropeni ise genellikle anneden bebeğe plasenta yoluyla geçen antinötrofil alloantikorların neonatal dönemde bebekte nötropeni oluşturmasıyla karakterize geçici bir hematolojik bozukluktur. Genellikle doğumdan sonraki ilk haftalarda tespit edilen izoimmün nötropeni, çoğu zaman asemptomatik seyreder ve ilk 6–12 ay içerisinde spontan düzelme gösterir. Bux ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olguların %5-10'unda izoimmün nötropeni saptanmış, ancak bu oran daha çok hedefli tarama yapılan yenidoğan popülasyonları için geçerli olmuştur. Çalışmamızda yalnızca bir olguda izoimmün nötropeni tanısı konulmuştur. Tanı için hem maternal hem de yenidoğana ait spesifik antinötrofil antikorlarının gösterilmesi gerekmekte olup bu testler klinik pratiğe rutin olarak entegre edilmediğinden, birçok izoimmün nötropeni olgusu tanı almadan iyileşmekte ya da “etiyojisi bilinmeyen nötropeni” olarak izlenmektedir. Bu durum, bizim çalışmamızda da yalnızca bir hastaya bu tanının konulabilmiş olmasıyla örtüşmektedir.

Çalışmamızda, 300 süt çocuğu arasında yalnızca 1 hastada ALL ve DOCK8 mutasyonu olan 1 hastada AML tanısı saptandı. Bu oran hematolojik malignite görülme sıklığının oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Fioredda ve arkadaşlarının çalışmasında, malignite gelişen nötropeni olgularının büyük çoğunluğunun konjenital kökenli ve CSF3R, HAX1 gibi mutasyon taşıyan bireyler olduğu bildirilmiştir; ancak bu hastaların yaş ortalaması daha büyüktür (128). Dale ve arkadaşları da, konjenital nötropeni olgularında uzun süreli G-CSF kullanımının lösemik dönüşüm riskini artırabileceğini ve bu nedenle bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (129). Çalışmamızda nötropeni ile başvuran süt çocuklarında malignite oranı düşük bulunmasına rağmen bu hastaların malignite gelişme riski açısından yakın takip edilmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz. DOCK8 mutasyonu taşıyan bir hastada AML tanısı konmuş olması, literatürde nadir bildirilen ancak dikkat çekici bir birlikteliği ortaya koymaktadır. DOCK8 eksikliği genellikle kombine immün yetmezlik, viral enfeksiyonlar ve atopik fenotiple ilişkilidir; ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu mutasyonun hematolojik malignitelerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir (134, 135). Bu doğrultuda, çalışmamızda DOCK8-ilişkili AML varlığı, bu nadir mutasyonun sadece immün disregülasyon değil, aynı zamanda malignite ile de ilişkili olabileceğini destekleyen önemli bir bulgudur.

Çalışmamızda 5 hastada (%1,7) aşı sonrası nötropeni geliştiği tespit edilmiş olup, bu oran, literatürde bildirilen verilerle kıyaslandığında düşük olmakla birlikte, aşılarla bağlı hematolojik yan etkilerin genellikle geçici ve asemptomatik olması nedeniyle tanı koymanın güçlüğüyle uyumludur. Eber ve arkadaşlarının çalışmasında, 15 yıllık izlemde, kızamık ve kabakulak aşılarından sonra nötropeni gelişme oranı %1–2 arasında bildirilmiştir; ancak bu hastaların büyük çoğunluğunda nötropeni geçici olup klinik olarak anlamlı enfeksiyon gelişmemiştir (136). Çalışmamızda da aşı sonrası nötropeni saptanan olguların tamamında nötropeni geçici olup, hastaneye yatış veya ciddi enfeksiyon gibi sekeller gözlenmedi. Bununla birlikte, nötropeni ile başvuran infantlarda aşı öyküsünün atlanmaması, özellikle aşıdan sonraki 2–4 hafta içinde yapılan tam kan sayımı bulgularının geçici hematolojik değişiklikler içerebileceğinin bilinmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 17 hastada (%5,7) nütrisyonel nedenlere bağlı nötropeni saptanmıştır. Bu oran, erken yaş grubunda nötropeni ile başvuran olgular arasında dikkate değer bir alt grup oluşturmaktadır. Rana ve arkadaşlarının çalışmasında, demir eksikliği ve çinko eksikliğine bağlı nötropeni oranı pediatrik nötropeni vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmuştur (137). Çalışmamızda da nötropenisi olan bu hastalarda eşlik eden ferritin düşüklüğü, folat/B12 eksikliği tespit edilmiş tedavi ile hastaların hepsinin nötropenisi düzelmiştir.

Çalışmamızda konjenital nötropeni oranı %3 olarak saptanmış olup, özellikle yalnızca 0–24 ay aralığındaki süt çocuklarını kapsayan bir örneklem üzerinden değerlendirildiğinde anlamlıdır. Angelino ve arkadaşlarının 104 olguyu içeren çalışmasında 6 hastaya konjenital nötropeni tanısı konulmuştur. Bu hastaların %83'ünde genetik test sonucu pozitif olup en sık ELANE gen mutasyonu saptanmıştır. (124). Çalışmamızda nötropenisi sebat eden 24 hastanın 17'sinde genetik analiz yapılmış olup, bu hastaların 9'unda patojenik mutasyon saptandı. En sık mutasyonlar 2 hastada ELANE ,2 hastada HAX1, 2 hastada CSF3R ve birer hastada nadir görülen GF11, FNIP1 ve DOCK8 mutasyonları saptanmıştır. Nötropenisi klinik olarak dirençli seyir gösteren hastalarımızın %37,5'unda genetik mutasyon saptanmış olması ve bu oranın yüksek olması nedeni ile hastalara genetik test yapılmasının prognostik ve tanısal açıdan çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda toplam 6 hastaya G-CSF tedavisi uygulanmış olup, bu hastaların 5'i konjenital nötropeni, 1'i otoimmün nötropeni tanısı almıştır. G-CSF uygulanan tüm hastalarda mutlak nötrofil sayısında anlamlı artış gözlenmiş ve hastalarda görülen enfeksiyon sıklığı azalmıştır. G-CSF, özellikle konjenital nötropeni ve ağır seyirli otoimmün nötropeni olgularında kemik iliğindeki granülosit serisini uyararak enfeksiyon sıklığını ve mortaliteyi azaltmada kritik bir rol oynamaktadır. Dale ve arkadaşlarının SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry) verilerine dayanan uzun süreli gözlem çalışmalarında, G-CSF'in hastaların büyük çoğunluğu üzerinde hematolojik yanıt sağladığı ve nötropeniye bağlı sepsis oranlarını anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir (138). Literatürde özellikle ELANE ve HAX1 mutasyonu taşıyan hastalarda G-CSF'e yanıt alınabildiği, ancak CSF3R gibi bazı mutasyonlarda doz gereksiniminin yüksek olabildiği ve uzun vadede malign dönüşüm

riskinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (139). Bu durum, özellikle genetik test sonucu pozitif olan konjenital nötropeni olgularında, G-CSF tedavisinin kişiselleştirilmiş ve yakın izlem altında sürdürülmesi gerektiğini göstermektedir. Fioredda ve AIEOP grubunun nötropeni yönetimi rehberinde, G-CSF tedavisinin, mutlak nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olduğu ve enfeksiyonla ilişkili klinik semptomların eşlik ettiği durumlarda endike olduğu; buna karşın, asemptomatik ya da hafif nötropeni olgularında rutin G-CSF kullanımının önerilmediği vurgulanmaktadır (128). Çalışmamızda G-CSF tedavisi, yalnızca klinik ve hematolojik kriterler doğrultusunda uygun endikasyonu taşıyan sınırlı sayıda hastaya uygulanmış; tedavi süreci bireyselleştirilmiş izleme yönlendirilmiş ve tüm olgularda hematolojik yanıt elde edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, erken yaş grubunda G-CSF'in seçici ve rasyonel kullanımına dair örnek oluşturması bakımından literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Nötropenisi düzelmeyen olguların çoğunda genetik mutasyon veya spesifik tanı saptanmış olsa da, tanı konulamayan 1 hastada da sebat eden nötropeni gözlenmiş olup hasta halen genel durumu iyi olarak takip edilmektedir. Gunn ve arkadaşlarının çalışmasında da izole nötropeniye sahip hastalarda izlem süresinin uzun olması gerektiği vurgulanmıştır (140).

Çalışmamızda nötropenisi düzelmeyen hastaların ilk başvuru median mutlak nötrofil sayısı $390/\text{mm}^3$ iken, nötropenisi düzelenlerde bu değer $710/\text{mm}^3$ olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ROC eğrisi analizine göre konjenital nötropeni tanısı için $595/\text{mm}^3$ cut-off değeri %64,3 duyarlılık ve %66,3 özgüllük ile ayırt edici olarak belirlenmiştir ($\text{AUC}=0,677$; $p=0,002$). Bu bulgu, yalnızca bir belirteç olarak nötrofil düzeyinin değil, aynı zamanda sınırlı kaynaklarla çalışan merkezlerde ileri genetik test ve uzun izlem kararları için erken bir yönlendirici olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, Katsaras ve arkadaşlarının çocukluk çağı nötropenisine ilişkin derlemesinde vurguladıkları klinik gözlemlerle örtüşmektedir. Bu derlemede, nötrofil sayısındaki belirgin düşüklüğün enfeksiyon riski ile doğrudan ilişkili olduğu ve özellikle kemik iliği rezervinin azaldığı konjenital formlarda bu durumun daha belirgin ve prognoz açısından anlamlı olduğu ifade edilmiştir (132). Tantawy ve arkadaşlarının 200 çocuk olguyu incelediği çalışmada, ilk ANC $<500/\text{mm}^3$

olan hastalarda nütropeni süresinin anlamlı düzeyde daha uzun olduğu ve bu düzeyin uzamış nütropeni için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (131). Ayrıca Dale, konjenital nütropenilerin erken tanısında nütrofil düzeyinin belirgin düşüklüğünün dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini, geç kalınan olgularda enfeksiyon riski ve lösemiye dönüş potansiyelinin arttığını vurgulamaktadır (129). Ancak bu çalışmalarda klinik yönlendirme açısından bir eşik değeri verilmemiş olup çalışmamız, $595/\text{mm}^3$ lük pragmatik bir eşik değeri önermesi bakımından literatüre özgün katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, literatürdeki benzer serilerle karşılaştırıldığında bazı özgün farklılıklar ortaya koymaktadır. Genetik test yalnızca sınırlı sayıda hastaya uygulanmasına rağmen, pozitiflik oranı nütropenisi düzelmeyen olgularda %37,5 olarak saptanmıştır. Fioredda ve arkadaşlarının çalışmasında, genetik analizlerin erken evrede ve geniş hasta gruplarında önerildiği, tanısız süreçte ELANE, HAX1 ve CSF3R gibi mutasyonların önemi vurgulanmıştır; ancak mutasyon pozitiflik oranlarına ilişkin spesifik bir yüzde verilmemiştir (128). Bu durum, çalışmamızda genetik testin daha seçilmiş ve klinik olarak dirençli seyir gösteren olgulara uygulanması nedeniyle pozitif öngörü değerinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızda DOCK8 mutasyonu taşıyan bir hastada AML tanısı konmuş olması, literatürde nadir olarak bildirilen bu birlikteliğe dikkat çekmekte ve immün yetmezlik genlerinin hematolojik malignitelerle ilişkisine işaret etmektedir (134, 135). Bununla birlikte, ROC analiziyle saptanan $595/\text{mm}^3$ lük başlangıç nütrofil cut-off değeri, konjenital nütropeni ayırımında klinik açıdan kullanılabilir bir sayısal değer olması bakımından literatüre katkı sunmaktadır. Enfeksiyona sekonder nütropenilerin tamamının düzelmesi ve malignite oranının düşük bir düzeyde kalması ise, bu yaş grubundaki izole nütropenilerin büyük ölçüde benign seyirli olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda immün yetmezlik tanısı alan olguların erken yaşta tanımlanabilmiş olması ve bu grubun genetik ve klinik olarak detaylı incelenmiş olması, çalışmamızın tanı çeşitliliği açısından da güçlü yönlerinden biridir. Ek olarak, G-CSF tedavisinin yalnızca uygun endikasyonu taşıyan hastalara verilmiş olması ve tüm hastalarda hematolojik yanıt alınması, G-CSF'in rasyonel kullanımına önemli bir uygulamayı yansıtmaktadır.

Bu çalışmanın özgün katkıları kadar, bazı sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın yalnızca tek merkezde yürütülmüş olması, elde edilen verilerin farklı klinik ortamlara ve geniş popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlayan başlıca faktörlerden biridir. Nötropeni etiolojisinin; genetik, çevresel ve sosyoekonomik değişkenliklere duyarlı bir yapıya sahip olduğu düşünüldüğünde, farklı coğrafi bölgelerden elde edilecek çok merkezli, geniş prospektif çalışmalarla elde edilen bulgularımızın desteklenmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda genetik testlerin yalnızca nötropeni sebat eden hastalarda uygulanmış olmasının, olası sessiz mutasyon taşıyıcılarının veya hafif formulu kalıtsal nötropeni sendromlarının tanı dışı kalmasına neden olabileceğini ve bu nedenle konjenital nötropeni sıklığının gerçekte olduğundan daha düşük saptamış olabileceğimizi düşünmekteyiz. Dolayısıyla, ilerleyen çalışmalarda genetik analizlerin belirgin etiolojiye ulaşılamayan tüm nötropeni olgularında yapılması hem tanısal doğruluğu artıracak hem de kişiselleştirilmiş izlem ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Bununla birlikte, çalışmamız yalnızca 0–24 ay aralığındaki süt çocuklarını içerecek şekilde seçilmiş olması, hematopoetik immatürasyonun devam ettiği, fizyolojik nötrofil dalgalanmalarının sık gözleendiği ve immün sistemin henüz tam olgunlaşmadığı kritik bir döneme odaklanmaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, erken çocukluk dönemine özgü klinik varyasyonları detaylandırması açısından literatürdeki birçok geniş yaş aralıklı nötropeni çalışmasından farklıdır. İzlem stratejilerinin yaşa göre daha kapsamlı olarak sınıflandırılabilmesi için ileri çalışmalarda farklı yaş gruplarını içeren karşılaştırmalı analizlerin yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, yalnızca erken yaş grubuna (0–24 ay) odaklanarak nötropeni olgularını klinik, laboratuvar, genetik ve tedavi yanıtı açısından bütüncül olarak değerlendiren bu çalışmanın, literatürdeki mevcut boşlukları doldurarak özgün bir katkı sunduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Nötropeni yaşa göre normal sınırların altındaki mutlak nötrofil sayısı olarak tanımlanmakta olup nötrofil ve nötrofil öncüllerindeki intrensek veya ekstrensek sebeplere bağlı olarak gelişmektedir. Pediatri pratiğinde sıklıkla enfeksiyon, ilaçlar ve kemik iliği infiltrasyonu gibi ekstrensek sebeplere bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda nötropeni tanısıyla başvuran 0-24 ay arasında 300 pediatrik hasta değerlendirilmiş olup, en sık nötropeni nedeni ile enfeksiyonlar olarak saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan 128 hastada en sık enfeksiyon odağı üst solunum yolu enfeksiyonu olup, 87 hastada (%68) saptandı.

Takipte 276 hastanın nötropenisi düzelmiş olup, ortalama nötropeni düzelleme süresi $4,47 \pm 5,09$ aydır (min-maks:1-24 ay). Nötropenisi düzelmeyen 24 hastanın ilk başvuruda median nötrofil sayısı $390/\text{mm}^3$ (205-640) iken, nötropenisi düzelen grupta $710/\text{mm}^3$ idi. İlk başvuru median nötrofil sayısı nötropenisi düzelen hastalarda düzelmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi analizine göre, konjenital nötropeni tanısı için MNS cut-off değeri $595/\text{mm}^3$ olup, bu eşik %64,3 duyarlılık ve %66,3 özgüllük ile anlamlı bir ayırt edicilik sağlamıştır.

Konjenital nötropenili hastaların median nötrofil değerleri diğer hastalardan anlamlı düşük olarak bulundu ($p < 0.01$). Nutrisyonel nötropenili hastaların median nötrofil değeri de kronik benign nötropenili hastalardan anlamlı düşüktür ($p=0,008$).

Hastaların tanılara göre nötropeni düzelleme süreleri karşılaştırıldığında enfeksiyona sekonder nötropeni tanılı hastaların nötropeni düzelleme süreleri nutrisyonel nötropeni, kronik benign nötropeni ve immün yetmezlik tanılı hastalardan istatistiksel anlamlı düşük bulundu.

Nötropenisi düzelmeyen 24 hastanın takibinde yapılan gen analizinde 9 hastada konjenital nötropeni mutasyonu saptandı. Bunlar; 2 hastada ELANE, 2 hastada HAX1, 2 hastada CSF3R, 1'er hastada ise GFI1, DOCK8 ve FNIP1 genlerinde mutasyondur.

Nötropenisi klinik olarak dirençli seyir gösteren hastalara genetik test yapılmasının prognostik ve tanısal açıdan çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 2008;29(1):p. 12-23; quiz 4.
2. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):p. 486-92.
3. LA. B. How to approach neutropenia. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2012;2012(1):p. 174-82.
4. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almeida A, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. *Hemasphere.* 2023;7(4):p. e872.
5. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010;33(5):p. 657-70.
6. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):p. 159-75.
7. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol.* 2010;31(8):p. 318-24.
8. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.* 2014;41(5):p. 694-707.
9. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:459-89.
10. Karapinar TH, Oymak Y, Ay Y, Koker SA, Toret E, Hazan F, et al. Chronic Neutropenia in Childhood: Experience From a Single Center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(1):p. e35-8.
11. Orkin SH, Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, et al. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood.* Eighth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
12. *Primary immunodeficiency diseases.* New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2016. pages cm p.

13. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):p. 696-726.
14. Pannicke U, Honig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009;41(1):p. 101-5.
15. Dale DC. Cyclic and chronic neutropenia: an update on diagnosis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(11):p. 868-9.
16. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;317032.
17. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood*. 2007;109(1):p. 93-9.
18. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schaffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009;360(1):p. 32-43.
19. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;626.
20. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol*. 2010;150(2):p. 196-9.
21. Beekman R, Touw IP. G-CSF and its receptor in myeloid malignancy. *Blood*. 2010;115(25):p. 5131-6.
22. Dobrewa W, Bielska M, Babol-Pokora K, Janczar S, Mlynarski W. Congenital neutropenia: From lab bench to clinic bedside and back. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2024;793108476.
23. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res*. 2011;15797-108.
24. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90(1):p. 45-53.

25. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol.* 2002;39(2):p. 89-94.
26. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet.* 1999;23(4):p. 433-6.
27. K SJW. Dysfunctional neutrophil elastase and neutropenia. *Hematology American Society of Hematology Education Program .* 2009;2009(1):p. 82-8.
28. Hammond WPt, Price TH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med.* 1989;320(20):p. 1306-11.
29. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2006;43(3):p. 189-95.
30. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet.* 2003;34(1):p. 70-4.
31. Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(1):p. 20-6.
32. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, Pittaluga S, Velez D, Cho E, et al. Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(2):p. 163-70.
33. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-diamond syndrome. *Br J Haematol.* 2002;118(3):p. 701-13.
34. Toiviainen-Salo S, Mayranpaa MK, Durie PR, Richards N, Grynepas M, Ellis L, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone.* 2007;41(6):p. 965-72.
35. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(1):p. 97-101.
36. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, Wong TE, Jones AT, Harris RE, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr.* 2014;164(4):p. 866-70.
37. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 1999;68(2):p. 283-303.

38. Mahlouji MA-H, W. Albinism-associated immunodeficiency syndromes. *Frontiers in Pediatrics* . 2021;9.
39. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):p. 22-9.
40. Rubin CM, Burke BA, McKenna RW, McClain KL, White JG, Nesbit ME, Jr., et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome? *Cancer*. 1985;56(3):p. 524-30.
41. Ajitkumar A, Yarrarapu SNS, Ramphul K. Chediak-Higashi Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2025.
42. Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(2):p. 173-6.
43. Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8168.
44. Rubin CM ea. The Accelerated Phase of Griscelli Syndrome: Hematologic and Clinical Features. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2003;25(6):p. 486-9.
45. Meeths M, Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Wood SM, Ramme K, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):p. 563-72.
46. Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacino JS. Lysosome-related organelles. *FASEB J*. 2000;14(10):p. 1265-78.
47. Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, Gunay-Aygun M, Gahl WA. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9359-86.
48. Huizing M MM, Gochuico BR, Gahl WA, Introne W. Hermansky-Pudlak syndrome: recent insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):p. 6141.
49. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein

- with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):p. 1359-69.
50. Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC. Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem.* 2011;286(43):p. 37665-75.
 51. Chandler KE G-MD, Green SH. Neutropenia in Cohen syndrome. *Archives of Disease in Childhood.* 2002;86(5):p. 350-1.
 52. Kurze A EO, Schuelke M, Neumann LM, Seifert W, Kohlhase J, et al. Neutropenia in Cohen syndrome is independent of G-CSF serum levels and associated with increased apoptosis. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2009;26(8):p. 588-96.
 53. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.* 2001;102(2):p. 125-35.
 54. Galvez B SC, Höning S, König N, Rensing-Ehl A, Janka G, et al. A new type of albinism: p14 deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(3):p. 773-6.
 55. Barois N HM, Helip-Wooley A, Gochuico BR, Turner ML, Patterson M, et al. Genetic and cellular characterization of p14 deficiency. *Blood.* 2009;114(1):p. 190-8.
 56. Fuchs S R-EA, Speckmann C, Bengsch B, Schmitt-Graeff A, Bondzio I, et al. Redefining p14 deficiency as a lysosomal trafficking disorder. *Blood.* 2012;120(14):p. 2856-9.
 57. Bux J BG, Jaeger G, Welte K, Heimpel H. Benign familial neutropenia in children: clinical and laboratory observations. *British Journal of Haematology.* 1994;86(4):p. 753-8.
 58. McKenzie SE KK, Pasquale DI, Vieira-DiGiacomo LS, Henthorn J, Schwartz E, et al. Duffy antigen expression is altered in benign ethnic neutropenia. *Blood.* 1996;88(9):p. 3377-83.
 59. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2002;39(2):p. 82-8.
 60. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2017;178(1):p. 32-47.
 61. Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):p. 168-85.
 62. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):p. 215-31.

63. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol.* 2000;110(4):p. 768-79.
64. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet.* 2008;73(2):p. 103-12.
65. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2018;379(17):p. 1643-56.
66. AM R. Immunopathogenesis of acquired aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2011;25(2):p. 261-72.
67. Yoshimi A NC. Childhood myelodysplastic syndromes: from basic science to clinical practice. *British Journal of Haematology.* 2021;193(6):p. 1083-95.
68. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):p. 2391-405.
69. Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol.* 2017;54(2):p. 81-6.
70. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):p. 193-202.
71. Durandy A, Peron S, Fischer A. Hyper-IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(4):p. 369-76.
72. Quartier P DM, De Blic J, De Villemeur TB, De Prost Y, Casanova JL, et al. Hyper-IgM syndrome and neutropenia: clinical correlations. *Pediatrics.* 1999;103(6):p. e81.
73. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009;145(6):p. 709-27.
74. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):p. 124-33.
75. Oliveira JB BJ, Groups ESID, NIH, Fleisher TA. ALPS: diagnosis and management. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2010;10(6):p. 497-503.
76. Hermanns P, Tran A, Munivez E, Carter S, Zabel B, Lee B, et al. RMRP mutations in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A.* 2006;140(19):p. 2121-30.

77. Saraiva JM, Dinis A, Resende C, Faria E, Gomes C, Correia AJ, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: case report and review of 25 patients. *J Med Genet.* 1999;36(10):p. 786-9.
78. Volpi L RG, Colombo EA, Leijsten N, Concolino D, Izzi C, et al. Mutations in *USB1* cause poikiloderma with neutropenia. *American Journal of Human Genetics.* 2010;86(2):p. 248–53.
79. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, Van der Klei-Van Moorsel JM, Luyt-Houwen IE, Van 't Veer-Korthof ET, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci.* 1983;62(1-3):p. 327-55.
80. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;823.
81. efferies JL TJ. Cardiomyopathy and neutropenia in Barth syndrome: natural history and treatment. *Current Opinion in Cardiology.* 2012;27(3):p.
82. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000;137(2):p. 187-91.
83. Chen SY, Pan CJ, Nandigama K, Mansfield BC, Ambudkar SV, Chou JY. The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic. *FASEB J.* 2008;22(7):p. 2206-13.
84. Dionisi-Vici C RC, Burlina AB, Caruso U, Caviglia S, Cerone R, et al. Inborn errors of metabolism: diagnosis and treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease .* 2016;39(5):p. 749–64.
85. Rosenblatt DS WV. Disorders of cobalamin metabolism. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, et al., editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3897–933.
86. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):p. 1323-32.
87. Kfir-Erenfeld S A-HL, Bilavsky E, Amir J, Koplewitz BZ, Grisaru-Soen G. Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. *European Journal of Pediatrics.* 2016;175(11):p. 1507–13.
88. Morinet F SC, Muller S, Rafal H, Galanaud P. CMV and hematopoiesis: a complex interaction. *Journal of Clinical Virology.* 2003;27(3):p. 209–17.

89. Kumar ML HC, Arvin AM, Yeager AS, Chin TDY. CMV infection in immunocompetent infants. *Pediatrics*. 1983;72(6):p. 870–5.
90. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350(6):p. 586-97.
91. Moore RD KJ, Chaisson RE. Neutropenia and risk of infection in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;21(2):p. 388–93.
92. Wheeler JG BV, O'Brien SM, et al. Neutropenia as a prognostic indicator in neonatal sepsis. *Clinical Pediatrics (Philadelphia)*. 1995;34(11):p. 623–7.
93. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol*. 2000;110(1):p. 18-28.
94. Bux J BG, Jaeger G, Welte K, Heimpel H. Complement-mediated neutropenia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2008;35(5):p. 346–50.
95. Lehrnbecher T MD, Gao C, Chanock SJ. Granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and infection. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2008;30(10):p. 723–7.
96. Lehrnbecher T MD, Gao C, Chanock SJ. G-CSF and GM-CSF in pediatric neutropenia: a critical review. *Blood*. 2007;109(5):p. 1818–28.
97. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):p. 15-21.
98. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):p. 187-93.
99. Olivieri NF BG. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *American Journal of Hematology*. 2019;94(7):p. 746–9.
100. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):p. 1457-71.
101. Mayer B CX, Boysen G, Fromm MF. Drug-induced agranulocytosis: clinical features and outcomes. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76(10):p. 1503–10.
102. Lehrnbecher T MD, Gao C, Chanock SJ. G-CSF and GM-CSF in neutropenia: when and how? *Blood Reviews*. 2007;21(5):p. 295–302.
103. Bux J BG, Jaeger G, Welte K, Heimpel H. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998;91(1):p. 46-51.

104. Dale DC BA. Chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Seminars in Hematology*. 2002;39(2):p. 113-20.
105. Bux J BG, Jaeger G, Welte K, Heimpel H. Antineutrophil antibodies in chronic benign neutropenia of childhood. *British Journal of Haematology*. 1993;84(4):p. 767-72.
106. Kissel K HC, Bux J. Evaluation of methods for the detection of granulocyte-specific antibodies in autoimmune neutropenia. *Transfusion*. 1997;37(4):p.
107. Fioredda F CM, Bonanomi S, Farruggia P, Cesaro S, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: a multicentre retrospective study. *British Journal of Haematology*. 2004;127(4):p. 423-8.
108. Donadieu J LT, Bader Meunier B, Beaupain B, Mahlaoui N, Pellier I, et al. The natural history of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Pediatrics*. 2005;116(1):p. e125-e30.
109. Bux J KK, Hofmann C, Eckstein R. Diagnosis and management of immune neutropenias in the newborn. *British Journal of Haematology*. 1999;107(1):p. 3-12.
110. Lalezari P NM, Gelman I, Spaet TH. Isoimmune neonatal neutropenia due to anti-HNA-1a and anti-HNA-1b. *Transfusion*. 1986;26(6):p. 515-8.
111. Stroncek DF PL, Juszczak H, Lipton KS, Bias WB, McCullough J. Antibodies to HLA and neutrophil-specific antigens in alloimmune neonatal neutropenia. *Blood*. 1990;75(9):p. 1988-93.
112. Ballow M CK, Goetz C, Mendel L, Wang WC. Intravenous immune globulin therapy in neonatal immune neutropenia. *The Journal of Pediatrics*. 1986;108(6):p. 935-40.
113. Weitzman SA HY, Alter BP, Kaplan SS. G-CSF therapy for neonatal isoimmune neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1993;15(4):p. 332-6.
114. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):p. 299-316.
115. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyllyk RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol*. 2008;80(6):p. 523-31.
116. Duggan C, Walker WA, Watkins JB. *Nutrition in Pediatrics : Basic Science, Clinical Applications*. Shelton: PMPH USA, Ltd; 2008.
117. McClure PD RZ, Wang WC, Ware RE. Hematologic consequences of splenic sequestration: a pediatric perspective. 2010;55(2):p. 235-9.

118. Dworzak MN FE, Fritsch G, Printz D, Gadner H. Leukoerythroblastic reaction in infants: when to suspect malignant infiltration. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;56(3):p. 442-5.
119. Dworzak MN FE, Fritsch G, Printz D, Gadner H. Leukoerythroblastic reaction in infants: when to suspect malignant infiltration. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;56(3):p. 442-5.
120. Dale DC BA. Approach to the diagnosis and treatment of neutropenia. *Seminars in Hematology*. 2002;39(2):p. 75-81.
121. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(1):p. 35-40.
122. Price TH. Granulocyte transfusion: current status. *Semin Hematol*. 2007;44(1):p. 15-23.
123. Dale DC, Bolyard AA, Shannon JA, Connelly JA, Link DC, Bonilla MA, et al. Outcomes for patients with severe chronic neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Adv*. 2022;6(13):p. 3861-9.
124. Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, Calo Carducci FI, Pascone R, Lanciotti M, et al. Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(3):p. 283-9.
125. Lindqvist H, Carlsson G, Moell J, Winiarski J, Sundin M. Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. *Eur J Pediatr*. 2015;174(6):p. 801-7.
126. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol*. 2015;90(12):p. E221-2.
127. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013;50(3):p. 198-206.
128. Fioredda F, Onofrillo D, Farruggia P, Barone A, Veltroni M, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):p. e29599.
129. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017;178(3):p. 351-63.
130. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul*. 2021;8(3):p. 236-42.

131. Tantawy AA, Sallam TH, Ibrahim DM, Sallam MT, Ragab IA. Pathogenesis and prognosis of neutropenia in infants and children admitted in a university children hospital in Egypt. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(1):p. 51-9.
132. Katsaras G, Koutsi S, Psaroulaki E, Gouni D, Tsitsani P. Neutropenia in Childhood-A Narrative Review and Practical Diagnostic Approach. *Hematol Rep.* 2024;16(2):p. 375-89.
133. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(6):p. 575-7.
134. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med.* 2009;361(21):p. 2046-55.
135. Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol.* 2015;35(2):p. 189-98.
136. Eber S OH, Bianchetti MG, Schmid M, Boltshauser E, Aebi C, et al. Transient neutropenia after live virus vaccination in children. *European Journal of Pediatrics.* 2010;169 (4):p. 465–9.
137. Rana S SA, Jat KR, Rawat A, Attri SV. Nutritional deficiencies in children with neutropenia: a study from Northern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2016;32(2):p. 170–4.
138. Dale DC, Bolyard A, Marrero T, Makaryan V, Bonilla M, Link DC, et al. Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia. *N Engl J Med.* 2017;377(23):p. 2290-2.
139. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood.* 2014;123(14):p. 2229-37.
140. Gunn E, Powers JM, Rahman AF, Bemrich-Stolz C, Mennemeyer S, Lebensburger JD, et al. Diagnosis and management of isolated neutropenia: A survey of pediatric hematologist oncologists. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(2):p. e29946.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sıla TURGUT KOÇ
Doğum tarihi ve yeri :
Medeni durumu : Evli
E-posta :
Yabancı dili : İngilizce, Almanca

2. Eğitimi

Ted Ankara Koleji (2004-2007)
Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2007-2011)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2018)

3. Mesleki Deneyimi

2021-2025: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞINA

Sayı : TABED 1-24-120

120 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği'nde yapılması planlanan "Süt Çocukluğu Döneminde Nötropenik Hastaların İzlemi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999