



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İZOLE LÖKOPENİ NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
ETİYOLOJİNİN SAPTANMASI

Dr. Gülay MART

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2020



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IZOLE LÖKOPENİ NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
ETİYOLOJİNİN SAPTANMASI

Dr. Gülay MART

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında çekinmeden tecrübesine başvurduğum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sorularımı yanıtsız bırakmayan, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Tezimin oluşma süresi boyunca tecrübelerine ve bilgisine başvurduğum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sevgili Dr. Elifcan Aladağ Karakulak ablama,

Hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, yaşadığım tüm sıkıntılarda beni destekleyen ve yardımına koşan canım annem, babam, erkek kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülay MART
ANKARA, 2020

ÖZET

Mart G. İzole Lökopeni Nedeni İle Başvuran Hastalarda Etiyolojinin Saptanması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2020.

Bu çalışmadaki amacımız izole, spesifik olmayan (özellikle nötropeniye bağlanamayan) lökopeninin klinik ile ilişkisini değerlendirmek ve hasta yönetiminde faydalı olacak bir algoritma oluşturabilmektir. Bu retrospektif veri tarama çalışmasında 2014–19 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Polikliniğine lökopeni nedeniyle başvuran hastalar değerlendirildi. Eşlik eden (demir eksikliği dışı) anemi veya trombositopenisi olanlar dışlandı. Bu şekilde belirlenen vakalarda ve özellikle tanınal zorluk doğuran nötropenik olmayan vakalarda yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları ve varsa ulaşılan nihai tanımlar gözden geçirildi. Sonuç olarak çalışmaya dağılımda belirgin kadın hakimiyeti olacak şekilde 169 hasta dahil edildi (144 kadın, 25 erkek, ortalama yaş 49 [17-82]). Bunların 110 (%65,1) kadarında (95 kadın, 15 erkek) nötrofil sayısı 1500/µl veya üstündeydi. Bu şekilde nötropenik olmayan hastalarda lökopeni gelişmesinde katkısı olduğu düşünülen faktörler şu şekildeydi: 24 hastada (%21,8) demir eksikliği anemisi, 19 hastada (%17,3) otoimmün/otoinflamatuvar (tiroid dışı) hastalık, 24 hastada (%21,8) otoimmün tiroid hastalığı, 3 hastada (%2,7) otoimmün laboratuvar bozukluğu, 14 hastada (%12,7) ilaçlar, 6 hastada (%5,5) enfeksiyon, 3 hastada (%2,7) hematopoietik bozukluk, 3 hastada (%2,7) hipersplenizm, 2 hastada (%1,8) radyoterapi sekeli, 2 hastada (%1,8) B₁₂ eksikliği. 44 (%40) hastada neden belirlenemedi. Öte yandan <1500/µl nötrofil sayısı olan hastalardaki (49 kadın, 10 erkek) etiyolojik dağılım şu şekildeydi: 6 hastada (%10,2) demir eksikliği anemisi, 10 hastada (%17) otoimmün/otoinflamatuvar (tiroid dışı) hastalık, 3 hastada (%5,1) otoimmün tiroid hastalığı, 5 hastada (%8,5) otoimmün laboratuvar bozukluğu, 5 hastada (%8,5) ilaçlar, 4 hastada (%6,8) enfeksiyon, 7 hastada (%11,9) hematopoietik bozukluk, 1 hastada (%1,7) hipersplenizm, 1 hastada (%1,7) radyoterapi sekeli, 1 hastada (%1,7) B₁₂ eksikliği. 28 hastada (%47,5) neden belirlenemedi. Nötropenisi olan hastalarda klinisyenin kemik iliği incelemesi kararını daha kolay aldığı tespit edildi. İzole anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği de (29 hasta) otoimmünite lehinde değerlendirilmek suretiyle 169 hastadan 91'inde (%53,8) otoimmünite tanısı veya laboratuvar bulgusu vardı. Bu lökopenik hasta kohortumuzdaki kadınlarda otoimmünite sıklığı erkeklerden belirgin olarak daha yüksekti. Dolayısıyla otoimmün problemlerle ilişkili lökopeninin kadınlarda belirgin olarak daha sık olduğu ve bu sık etiyolojik faktörden dolayı izole lökopeninin kadınlarda daha yüksek oranda gelişebildiği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Lökopeni, nötropeni, otoimmünite

ABSTRACT

Mart G. Determination of Etiology in Patients Admitted Due to Isolated Leukopenia.

Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, ANKARA, 2020.

Patients with isolated leukopenia pose difficulties in diagnosis because there is no related guideline in the literature. In this study, our aim was to evaluate the clinical and laboratory associations of isolated, nonspecific (not related to neutropenia) leukopenia and to create an algorithm and a guide that would be useful in patient management. In this retrospective data review study, patient who were admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Hematology Outpatient Clinic between 2014 and 2019 due to leukopenia were evaluated. The patients with anemia (other than iron deficiency) or thrombocytopenia were excluded. Clinical and laboratory data and the final diagnoses (if present) of the remaining cases and especially of those without neutropenia (the most difficult group to diagnose) were evaluated. 169 patients (144 female, 25 male; median age: 49 [17-82]) were included in the study. 110 (65,1%) of them (95 female, 15 male) had 1500/ μ l or higher neutrophil count. In these non-neutropenic cases, the etiological factors contributing to leukopenia were as follows: iron deficiency anemia (24 cases, 21.8%), other autoimmune/autoinflammatory disease (19, 17.3%), autoimmune thyroid disease (24, 21.8%), autoimmune laboratory disorder(s) (3, 2.7%), drug(s) (14, 12.7%), infection (6, 5.5%), hematopoietic disorder (3, 2.7%), hypersplenism (3, 2.7%), radiotherapy sequel (2, 1.8%), B12 deficiency (2, 1.8%). No etiology was recognized in 44 (40%) patients. On the other hand, the etiological factors were as follows in patients (51 female, 10 male) with neutrophil count <1500/ μ l: iron deficiency anemia (6 cases, 10.2%), other autoimmune/autoinflammatory disease (10, 17%), autoimmune thyroid disease (3, 5.1%), autoimmune laboratory disorder(s) (5, 8.5%), drug(s) (5, 8.5%), infection (4, 6.8%), hematopoietic disorder (7, 11.9%), hypersplenism (1, 1.7%), radiotherapy sequel (1, 1.7%), B₁₂ deficiency (1, 1.7%). No etiology was recognized in 25 (41%) patients. Physicians ordered bone marrow examination more frequently in the patients with neutropenia. When isolated anti-nuclear antibody (ANA) positivity (29 cases) was also considered in favor of autoimmunity, 91 out of 169 (53.8%) cases had an autoimmune diagnosis or laboratory finding. Autoimmunity was prominently higher among females compared to males. So, it can be suggested that autoimmune-related leukopenia was a problem strikingly more prevalent among females. Higher frequency of leukopenia among females may be due to this difference in the prevalence of autoimmune leukopenia.

Keywords: Leukopenia, neutropenia, autoimmunity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
GRAFİK DİZİNİ	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hemogramın Tanımı	3
2.2.Normal Kemik İliği Hematopoetik Fonksiyonu	3
2.3.Lökopeninin Tanımlanması	3
2.4.Nötropeni (Agranülositoz) Patogenezi	4
2.5.Nötropenide Kemik İliği Bulguları	4
2.6. Nötropeni Klinik Bulguları	5
2.7.Lökopeni Nedenleri	5
2.7.1. İlaç İlişkili Lökopeni	5
2.7.2. Otoimmün Hastalıklar	8
2.7.3. Hipersplenizm	12
2.7.4. Enfeksiyonlar	12
2.7.5. Nutrisyonel Faktör Eksiklikleri	13
2.7.6. Hematolojik Maligniteler	15
2.7.7. Radyoterapi	16
2.7.8. Tiroid Hastalıkları	17
2.8. Lökopenik Hastaya Yaklaşım	17
2.8.1. Teşhis	17
2.8.2. Öykü	18
2.8.3. Fizik Muayene	19
2.8.4. Laboratuvar İncelemeleri	19

2.8.5. Kemik İliği İncelemesi	20
3. HASTALAR ve YÖNTEM	22
3.1.ARAŞTIRMANIN TİPİ	22
3.2.ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ	22
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ	22
3.4.ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI	23
3.5.ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ	23
3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri	23
3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu	23
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
3.7.ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	24
4. BULGULAR	25
4.1.Hastaların Başlıca Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri	25
4.2.İlaç Öyküsü	27
4.3.Lökosit Ve Diğer Tam Kan Sayımı Değerleri İle İlgili Tanımlayıcı İstatistik	28
4.4.Lökopeninin Seyri, İzlem Aralığı	29
4.5.Etiyoloji İle İlgili Olabilecek Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	29
4.6.Otoimmün Hastalık ve Laboratuvar Bulguları	32
4.7.Kemik İliği İncelemesi	33
4.8.Nötropeni, kemik iliği biyopsisi yapılmasında belirleyici mi?	34
4.9.Olası Tanılar	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	

EK-1 Lökopeni Yaklaşım Algoritması

EK-2 Veri Toplama Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA	Anti-nükleer Antikor
BK	Beyaz Kan Hücresi
CMV	Sitomegalovirüs
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
DMARD	Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal ilaçlar
EBV	Epstein Barr Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
HD	Hemodiyaliz
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IF	İntrinsik Faktör
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
NSAII	Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar
pSS	Primer Sjögren Sendromu
RA	Romatoid Artrit
KK	Kırmızı Kan Hücresi
RF	Romatoid Faktör
RT	Radyoterapi
Örn.	Örneğin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SS	Sjögren Sendromu
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF	Tümör nekrozis faktör

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Nötropeni ile ilişkili ilaçlar	8
Tablo 4.1. Hastaların başlıca demografik özellikleri ve komorbiditeleri	26
Tablo 4.2. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar	27
Tablo 4.3. Lökosit ve diğer tam kan sayım değerleri	28
Tablo 4.4. Kadın ve erkeklerdeki nötropeni oranları	29
Tablo 4.5. Tüm Hastalar Etiyolojiye Yönelik Laboratuvar Sonuç Dökümü	31
Tablo 4.6. Cinsiyete göre otoimmünitenin dağılımı	32
Tablo 4.7. Otoimmünite durumlarının, nötropeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 4.8. Kemik iliği biyopsisi sonuçları	34
Tablo 4.9. Nötropeni düzeyi ile kemik iliği incelemesi yapılması arasındaki ilişki	35
Tablo 4.10. Nötropeni varlığı ile kemik iliği patolojisi ilişkisi	35
Tablo 4.11. Tüm izole lökopeni hastaları ile nötropenisi olan ve olmayan hastaların cinsiyete göre etiyolojik nedenler açısından karşılaştırılması	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sitopeniler genellikle yorgunluk, kanama veya ateş gibi anormal klinik bulguların nedenleri olarak veya rutin kontroller veya başka nedenlerle kan alındığında tesadüfi olarak keşfedilir. Sitopeniler kendi başlarına bir hastalık değildir; çeşitli altta yatan hastalık süreçlerinin ifadesidir ve etnik nötropeni durumunda olduğu gibi normal olabilir(1).

Lökopeni, dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin sayısının (özellikle granülositler) anormal şekilde azalmasıdır. Lökopeni terimi sıklıkla nötropeni ile yer değiştirilerek kullanılabilir. Lökopeniye beyaz kan hücrelerinin üretiminin azalması ya da kullanımın ve yıkımın artması, ya da her ikisi birden neden olabilir. Enfeksiyonlar, ilaçlar, malignensiler, megaloblastozis, hipersplenizm ve immunlökopeni birçok vakada lökopeniden sorumlu olan nedenlerdir. Primer lökopeni nadirdir. Bazen, özellikle çocuklarda herediter veya gelişimsel defektlere bağlı olabilir(2).

Kan hücrelerinin yapımı birçok kompleks mekanizmlarla kontrol edilir. Örneğin; büyüme faktörü ve sitokinler de dahil olmak üzere biyolojik ağların etkileşimi, hematopoetik mikroçevre, immun sistem, diğer hücreler arası iletişim ağları ve çeşitli hücre içi iletişim ağları. Ayrıca genetik, epigenetik ve metabolik faktörler de kan hücresi üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunur. Hücrelerin "doğal yaşlanması", büyüme önleyici sitokinler, yaşlı veya hasarlı "uç hücrelerin" immün aracılı klirensi ve apoptoz veya anoikis gibi hücreSEL (intrinsik) klirens mekanizmaları dahil çeşitli negatif düzenleyici ve temizleme mekanizmaları tarafından kontrol edilir. Bu mekanizmaların tümü, sağlıklı insanlarda yaşamları boyunca kan hücresi sayımlarını kontrol etmek ve korumak için oldukça sabit bir fizyolojik aralıkta birlikte etki eder. Çeşitli patolojik durumlarda, bu düzenleyici sistemlerin biri veya daha fazlası daha az aktif, baskılı, hasarlanmış veya hiperaktif olabilir ve bu nedenle sitopeninin gelişimine neden olabilir(3).

Rutin bir hemogram spesifik beyaz hücre hastalıkları ve hipoproliferatif veya hiperproliferatif bir süreç varlığı hakkında ilk bilgileri verebilir. Temel metabolik ve hepatik fonksiyon testlerini, haptoglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve demir parametrelerini içeren testler hemogram bulgularını daha da doğrulayabilir. Periferik yayma değerlendirmesi ayırıcı tanıyı daha da daraltabilir ve karar verilmesine yardımcı olabilir, kemik iliği biyopsisinin gerekip gerekmediğine karar verilebilir. Altta yatan koşulları dışlamak için romatolojik hastalıklar için antikor testleri, viral serolojiler, kantitatif immünoglobülinler, B12 vitamini, folat ve bakır seviyeleri ile görüntüleme (örn. bilgisayarlı tomografi taraması) gibi ek araştırmalar klinik endikasyon varsa yapılmalıdır(1).

İzole, spesifik bir nedene bağlı olmadan lökopenisi olan ve hematolojiye başvuran hastalarda tanı koymada ve takipte güçlük yaşanmaktadır. Bu hastaların lökopenisinin nedenleri, bunların sıklıkları tam olarak bilinmemektedir. İzole spesifik olmayan lökopeni durumu ile başvuran hastalarda, hastanın yönetimi ile ilgili yayınlanmış veya fikir birliğine varılmış bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız izole lökopeninin klinik asosiyasyonlarını ortaya koymak ve hasta yönetiminde faydalı olacak bir algoritma oluşturabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hemogram Tanımı:

Hemogram, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositler olmak üzere 3 ana bileşeni değerlendirir. Klinik uygulamada, beyaz kan sık kullanılan bir tanı aracıdır. Birçok hastalık süreci en iyi şekilde tanımlanır ve hemogramın tüm bileşenleri birlikte değerlendirilir(4).

Tüm bu kan elemanları kemik iliğinde bulunan ortak bir kök hücreden gelişir. Yetişkin insan vücudunda her gün kemik iliğindeki hematopoez yoluyla 100 milyardan fazla hücre üretilir(4).

2.2.Normal Kemik İliği Hematopoetik Fonksiyonu:

Dolaşımdaki periferik kan hücrelerinin ömrü sınırlıdır. Kemik iliğinin temel işlevi, bu olgun hücrelerin sürekli yenilenmesidir. Ortalama büyüklükteki bir yetişkinde, aksiyel iskelet boyunca dağılmış 3,5 kg'lık vasküler kemik iliği dokusu günde yaklaşık $2,5 \times 10^9$ kırmızı hücre, $2,5 \times 10^9$ trombosit ve $1,0 \times 10^9$ nötrofil üretir. Bu yüksek mitotik aktivite, talebe göre önemli ölçüde dalgalanma gösterebilir.

2.3.Lökopeninin Tanımlanması:

“Löko” Yunanca beyaz anlamına gelen “leukos” tan gelir. “-sitoz” ve “-fili” tıbbi son ekleri hücre sayısında bir artışa işaret ederken, “-peni” bir eksikliği ifade etmektedir. “Lökositoz”, normal aralığın üzerindeki beyaz kan hücresi sayımlarını ifade eder. "Lökopeni" normal aralığın altındaki beyaz kan hücresi sayımlarını ifade eder(4).

Lökopeni, kandaki beyaz kan hücresi (BK) miktarının anormal derecede azaldığı durum olarak tanımlanabilir (normal BK sayısı 4000-11.000/ μ L'dir). Jeneralize lökopeni olarak görülebilir veya;

- Nötropeni veya granülositopeni (normal nötrofil sayısı 1800-7000/ μ L'dir)
- Lenfopeni (normal lenfosit sayısı 1500-4000/ μ L'dir)(5)

2.4.Nötropeni (Agranülositoz) Patogenezi:(5)

1. Nötrofillerin yetersiz veya inefektif üretimi
 - Miyeloid kök hücrelerin baskılanması (aplastik anemi) ve çeşitli infiltratif kemik iliği bozuklukları (tümörler ve granülomatöz hastalık)
 - Granülositik öncüllerin baskılanması (bazı ilaçlara maruz kaldıktan sonra)
 - İnektif granülopoez ile karakterize olan hastalıklar (megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar)
 - Spesifik genlerdeki genetik defektlerin neden olduğu granulosit farklılaşmasındaki bozukluklarla karakterize bazı kalıtsal durumlar
2. Hızlandırılmış nötrofil yıkımı veya hasarı
 - Nötrofillerin immün aracılı hasarı: idiyopatik, immünolojik bozukluklar (örn. sistemik lupus eritematozus [SLE]), ilaçlar (alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler)
3. Splenik sekestrasyon
4. Bakteriyel, fungal ya da riketsiyal enfeksiyonlar (periferik kullanımın artması)

2.5.Nötropenide Kemik İliği Bulguları: (5)

Birbirine tamamen zıt 2 patolojik değişiklik görülebilir:

1. Hiposelüler kemik iliği: Lökositlerin kemik iliğindeki prekürsör hücreleri ilaçlar, toksinler, irradiasyon ya da diğer faktörlerle yıkılmış ya da

hasarlanmıştır. Bazı durumlarda, kemik iliği fibröz doku (miyelofibrozis) veya tümör hücreleri (myelofitizik anemi) ile infiltre olmuştur.

2. Hiperselüler kemik iliği: Kemik iliği, çoğunlukla immatür granülositik prekürsör hücreler ile doludur. Bu, tipik olarak myelodisplastik sendromda veya megaloblastik anemide görülür.

2.6.Nötropeni Klinik Bulguları:(5)

- Bakteriyel enfeksiyonlara karşı azalmış direnç
- Enfeksiyonlar sıklıkla oral mukoza ülserleri, gingivit, farinjit (agranülositik angına adı verilen) olarak bulunur.
- Lokal lenf nodlarında büyüme
- İleri vakalarda sık görülen pnömoniler
- Terminal vakalarda sıklıkla sepsis bulunur

2.7. Lökopeni Nedenleri:

2.7.1. İlaç İlişkili Lökopeni

İlaçlar, klinik uygulamada karşılaşılan sitopenilerin önemli bir yüzdesini oluşturur. Mekanizma, bağışıklık aracılı toksisite veya doğrudan kemik iliği toksisitesi olabilir. İzole sitopeni en yaygın olmasına rağmen, kemik iliği toksisitesi vakalarında pansitopeni mevcut olabilir(6). İlaçlar genellikle kemik iliği hücresi üretimini baskılamak yerine periferik kan hücresi sağkalımını kısaltarak periferik sitopenilere neden olur (örn. otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni)(7). Nötropeni ile ilişkilendirilen ilaçlar Tablo 2.1. de belirtilmiştir.

İmmunosüpresifler (örn. azatiyoprin), steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAI) (örn. fenilbutazon) ve kloramfenikol gibi antibiyotikler de kan hücrelerinin üretimini baskılayabilir. Aplastik anemi, antikonvülsanlar (örn. felbamat, valproik asit, karbamazepin ve fenitoin), sülfonamidler ve nifedipin ile de ilişkilendirilmiştir(6).

Çok sayıda ilaç, lökopeni ve nötropenin potansiyel nedenleri olarak bildirilmiştir. Hem kemik iliğine doğrudan toksisite hem de nötrofillerin bağışıklık aracılı yıkımı söz konusudur(6).

İmmün aracılı nötropenide yer alan yaygın ilaçlar, anti-tiroidler, klozapin, tiklopidin, beta-laktamlar, trimetoprim-sülfametoksazol, sülfasalazin, vankomisin, rifampisin, furosemid, spironolakton, IVIG (intravenöz immunglobulin), anti-TNF (tümör nekrozis faktör) ajanları ve rituksimabdır(6). Rituksimaba bağlı nötropeni, uygulamadan sonra erken değil geç de ortaya çıkabilir(8). Lenfopeni, glukokortikoidlerden kaynaklanabilir. Öte yandan, metotreksat, siklofosfamid, kolşisin, azatiyoprin ve gansiklovir, kemik iliği supresyonuna bağlı izole nötropeniye neden olabilir. Bununla birlikte, bu ilaçlar sıklıkla birden fazla seriyi etkiler(6).

Antitiroid ilaçlar: propiltiourasil, karbimazol ve tiamazol (metimazol) (karbimazolün metabolize olduğu aktif bileşen) yılda 3/100.000 agranülositoz insidansı ile ilişkilidir. En yüksek insidans, tedavinin ilk 3 ayındadır(7).

Sulfasalazin: Agranülositozun, sülfasalazin tedavisinin ilk 3 ayında 700 hastadan 1'inde görüldüğü, bunu takiben riskin düşük olduğu bulunmuştur(7).

Miyelosupresyon, sitotoksik kemoterapinin yaygın ve beklenen bir yan etkisidir(7). Kemoterapi ajanları nötropeniyi en sık indükleyen ilaçlardır. Diğer ilaçlar; antibiyotikler, antiepileptikler, immünsüpresan ilaçlar ve alkol. Kemoterapi olmayan ilaca bağlı agranülositoz, immünolojik veya sitotoksik mekanizmalar nedeniyle periferik nötrofil sayısında 500/ μ l'nin altına düşmesi ile karakterize nadir görülen bir advers reaksiyondur. Zararlı maruziyetin devam etmesini önlemek için nedensel ilaçla tedavinin kesilmesi çok önemlidir, ancak polifarmasi olan hastalarda tanımlanması zor olabilir. Bir hasta alt grubunda, ilaca bağlı anti-nötrofil antikörlerinin saptanması ilacın nedenselliğini kanıtlayabilir, ancak bu yöntem standardizasyondan yoksundur ve immünolojik olmayan mekanizmalarla agranülositoza neden olan ilaçlar için uygun değildir(9).

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylı atipik antipsikotik bir ilaçtır. Hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler, lökopeninin en ciddi formu olan agranülositoz (nötrofil<500/μl) nedeni ile dikkatle kullanılmıştır. Agranülositoz insidansı yaklaşık %0-3,9'dur (10).

Kemoterapi: Kemoterapi, kanser tedavisinin ana bileşenidir ve çoğu kanser hastası tedavileri sırasında bir süre kemoterapi alır. Bununla birlikte, kemoterapi yorgunluk, iştah kaybı, bulantı, ishal, alopesi, bilişsel sorunlar ve miyelosupresyon gibi çeşitli olumsuz olaylara neden olabilir. Lökopeni (genelde BK<4000/μl kastedilir), miyelotoksik antikanser ajanların kullanımı ile karşılaşılan en yaygın yan etkilerden biridir. Neredeyse kemoterapi alan tüm hastalar, rejime, doza, kanser tipine vs bağlı olmakla birlikte, lökopeni gelişimi açısından risk altındadır. Kemoterapiye bağlı lökopeni, konağın immun sisteminin bozulması nedeni ile hayatı tehdit edici enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle, genellikle hastaneye yatış süresini uzatır ve hastane içi mortaliteyi artırır. Diğer taraftan, kanser hastalarındaki lökopeni kemoterapi tedavisini geciktirir ve ilaç dozunu azaltır, bu da potansiyel olarak tedavi edilebilir kanserlerdeki klinik sonuçları tehlikeye atabilir(11).

Granülosit ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler son zamanlarda kemoterapi nedeni ile düşmüş olan lökosit düzeylerini düzeltmek için kullanılabilir.

Literatürde kemoterapiye bağlı lökopeni tedavisinde akupunkturun etkinliği ile ilgili yayınlar da mevcuttur(11).

Tablo 2.1. Nötropeni ile ilişkili ilaçlar: (12)

Antibiyotikler	Vankomisin, Penisilinler, Sulfa, Linezolid, Kloramfenikol
Antitiroid ilaçlar	Metimazol, Propiltiourasil
Kardiyovasküler	Ticlopidine, Prokainamid
Antipsikotikler	Klozapin, Olanzapin, Klorpromazin
Antikonvülzanlar	Fenitoin, Karbamazepin, Valproik Asit
Anti-inflamatuar	İndometazin, Sülfasalazin, Fenilbutazon
H2 inhibitörleri	Simetidin, Ranitidin
Analjezikler	Dipiron
Antineoplastik	Rituksimab
Antihelmintik	Levamisol

2.7.2. Otoimmün Hastalıklar:

Sitopeniler çeşitli sistemik romatolojik hastalıkların habercisi olabilir veya eşlik edebilir. Bu nedenle, kan sayımında düşüklük olan hastalar olası altta yatan otoimmün hastalıklar açısından yönlendirilir. Başlangıç değerlendirmede ilaç, enfeksiyonlar, toksisite, hematolojik/miyelopoetik bozukluklar gibi non-romatolojik hastalıkları değerlendirmek amaçlanır(6).

Otoimmün lökopeniler primer (saptanabilen başka bir patoloji ile ilişkisi yok) ve sekonder (otoimmün hastalık sonucu) olarak sınıflandırılır. Anti-nötrofil antikorları, nötropeniye; periferik sekestrasyon, kemik iliği inhibisyonu veya apoptoz yoluyla da indükleyebilir. Otoantikorların spesifik hedefi bilinmemektedir ve bu vakalarda aynı anda trombositopeni veya hemolitik anemi de yaygındır. Bir çalışmada, şiddetli nötropeni ile miyelositler ve promiyelositler üzerinde IgG varlığı ve olgun hücreler arasında bağlantı kurulmuştur. Orta derecede nötropeni hastalarında sadece nötrofiller ve metamiyelositler üzerinde IgG vardı, buna karşılık kontrol grubunda IgG periferik kan veya daha önceki öncüler üzerinde birikmemiştir(13). Sekonder nedenler genellikle, romatolojik (özellikle Felty sendromu ve SLE) veya hematolojik (büyük granüler lenfosit [LGL] sendromu) başka bir patolojinin olduğu durumlardır(14). Romatoid artrit (RA), SLE, Wegener granulomatozis ve hipertiroidi nötropeni ile ilişkili bulunmuştur(4).

Pernisiyöz anemi (PA) ve bazı tiroid hastalıkları otoimmün süreçlerden kaynaklanır. Pernisiyöz anemi, gastrik glikoprotein, intrinsik faktörün (IF) yokluğuna bağlı olarak B₁₂ vitamini (kobalamin) emiliminin bozulmasından kaynaklanan karmaşık bir otoimmün hastalık durumudur. B₁₂ eksikliğinin neden olduğu megaloblastik aneminin ana nedeni olarak kabul edilmektedir. Anti-pariyetal antikör genellikle ayrı olarak tarif edilir; ancak PA, pariyetal hücre antikörlerinin midede IF üreten pariyetal hücrelerin tahrip olmasına yol açtığı otoimmün gastritin son aşaması olarak daha doğru bir şekilde tarif edilebilir(15).

Hematolojik anormallikler SLE'de hem tanı sırasında hem de hastalık boyunca yaygındır. SLE'nin başlıca hematolojik belirtileri arasında anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati ve/veya splenomegali bulunur. 1997'de Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerinin güncellenmesi ile en az 2 kez lökopeni (<4000/μl) ve en az 2 kez lenfopeni (<1500/μl) olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde, SLICC (Sistemik Lupus Eritematozus Uluslararası İş birliği Klinikleri) sınıflandırma kriterlerinde, lökopeni (en az bir durumda <4000/μl) ve lenfopeni (en az bir kez <1000/μl) de SLE sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır(13).

Lökopeni ve SLE hastalık aktivitesi arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiştir. SLE'deki lökopeni, hastalık aktivitesinin yanı sıra enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi veya hematolojik bozukluklardan kaynaklanabilir. Şiddetli nötropeni nadir de olsa SLE hastalarında hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Enfeksiyon riski yanında lökopeni varlığı, immünosüpresif ilaçların kullanımı veya daha yakın zamanda yeni biyoteknolojik ilaçlar gibi terapötik kararlar için de klinik bir zorluk teşkil edebilir. Hastalık aktivite değerlendirmesine ek olarak, ayrıntılı bir ilaç öyküsü, enfeksiyon belirtileri için dikkatli bir fizik muayene (özellikle ateşli nötropeni varlığında kapsamlı mikrobiyolojik araştırmalarla birlikte) zorunludur. Bazı durumlarda, lenfoproliferatif bir bozukluğun veya miyelotoksikite vakalarının dışlanması için kemik iliği analizi de düşünülmelidir(16, 17). SLE hastalarında trombositopeni, merkezi sinir sistemi tutulumu ve immünsüpresif ilaçlar nötropeni gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(13).

Velo-García ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anından itibaren aktif hastalığı olan 158 SLE hastasından %75'inde lenfopeni mevcuttu(13). Hastalık yeniden aktivasyonundan sonra, diğer %18'lik bir grup da lenfopeni geliştirdi. Carli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lökopeni prevalansı vakaların %22-41,8'inde, lenfopeni hastaların %15-82'sinde, nötropeni %20-40'ında tanımlanmıştır(17).

Lökopeni, SLE'de sık görülür ve genellikle lenfopeni, nötropeni veya her ikisinin kombinasyonuna sekonderdir. Eozinopeni ve bazofilopeni nadirdir ve daha az klinik öneme sahiptir. T hücre lenfopenisi lenfopenilerin en yaygın tipidir. Mutlak lenfopeni, SLE aktivitesi ve yüksek DNA antikor titreleri ile ilişkilidir. Eş zamanlı lenfopeni ve trombositopeni, hastalık aktivitesinin yüksek bir göstergesidir(16, 17). Lenfositlere karşı IgG titresinin lenfosit ve kompleman düzeyleri ile ters ilişkili olması lenfositlere karşı otoantikor gelişiminin patogeneizde rol oynadığını göstermektedir(18). Anti-Ro/SSA, anti-dsDNA ve anti-ribozomal P titreleri de lenfopenik grupta daha yüksek bulunmuştur(13). Lenfopeni, diğer hematolojik değişikliklerle birlikte ertesi yıl alevlenmenin bir göstergesidir(19).

SLE hastalarında granülositik öncü hücre (CFU-C) sayısında anlamlı bir azalma vardır. Bunun nedeninin anti-nötrofil antikorları tarafından yönlendirilen kompleman aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir(13). 72 hastadan oluşan bir çalışmada anti-Ro/SSA antikorları, bu antikorlar olmayan hastalara göre daha düşük nötrofil ortalaması ile ilişkili bulunmuştur(20).

Sjögren sendromu (SS), tükürük bezleri ve lakrimal bezleri hedef alan inflamasyonla tanımlı, çoğunlukla ağız ve göz kuruluğu yapan, hastaların bir kısmında da persistan veya rekürren tükürük bezi büyümesine neden olan, sistemik otoimmün bir hastalıktır(21). SS hastalarında yaygın olarak görülen ekzokrin bezlere lenfosit infiltrasyonu, sonuçta tükürük ve lakrimal bez fonksiyon bozukluklarına neden olur. Bunun yanında hastaların yaklaşık %25'inde vaskülit, böbrek fonksiyon bozukluğu, lenfoma, anemi, lökopeni gibi ekstrasgladüler organ tutulumları da görülür(21, 22). SS çoğunlukla başka bir romatizmal veya romatizmal olmayan otoimmün hastalıkla ilişkili veya overlap olarak ortaya çıkan bir otoimmün

romatizmal hastalıktır. En sıklıkla otoimmün tiroid hastalığı, RA ve SLE ile ilişkilidir(21). İkinci hastalık sınıflandırma kriterlerini yerine getirmek için yeterli özelliklere sahip olduğunda, geleneksel olarak “sekonder SS” terimi uygulanırken, diğer tüm hastalara “primer SS (pSS)” terimi uygulanır. SS hastaların %10-25’inde lökopeni gözlenir(23). pSS'deki lökopeni ağırlıklı olarak hafiftir ve beyaz kan hücresi sayısı tüm hastaların sadece %0,2'sinde 2000/ μ l'den azdır(24). Nötropeni kabaca %5-30, lenfopeni yaklaşık %10 ve eozinofili %12 olarak görülür.

pSS hastalarının serumlarında, anti-nükleer otoantikorlar (örn. Anti-SS-A/Ro ve anti-SS-B/La antikorları), karbonik anhidraz ve muskarinik asetilkolin tip 3 reseptörleri (M3R) antikorları dahil olmak üzere birçok otoantikor mevcuttur(22). Kovacs ve arkadaşları pSS'li hastaların %90'ında anti-M3R otoantikorları olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, serum anti-M3R otoantikorları olan pSS hastalarında, anti-M3R otoantikorları olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek lökopeni sıklığı gösterilmiştir(25).

Nötropeni RA'lı hastalarda tanınan bir bulgudur, ancak gerçek insidansı özellikle erken RA'da iyi tanımlanmamıştır. Patogenezi multifaktöryel olabilir, önerilen birkaç mekanizma: 1) Anti-granülosit antikorlarının bazen bulunduğu RA bağlamında otoimmün nötropeni, 2) Kemik iliği yetmezliği, 3) Felty sendromu, 4) Büyük granülositik lenfosit lösemi, 5) Viral enfeksiyonlar ve 6) İlaçlar(26).

RA'da nötropeniye katkıda bulunan çeşitli potansiyel faktörler vardır; bunlar arasında ilaçlar (konvansiyonel ve biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar [DMARD]), otoimmün mekanizmalar (örn. Felty sendromu), birlikte viral enfeksiyonlar ve büyük granülositik lenfositik lösemi gibi diğer durumlar bulunur(26). Kronik lökopeni, artrit ve splenomegalisi olan hastalar Felty olarak tanımlanmıştır. Bunu araştırmak için özel olarak tasarlanmış hiçbir çalışma olmamasına rağmen, metotreksat ve sülfasalazin, RA'da artan nötropeni oluşumuyla en fazla ilişkili olduğu düşünülen ilaçlardır. Aslında, DMARD'larla monoterapi alan RA'lı hastaların bilgisayar kayıtlarını analiz eden büyük bir çalışmada, bu iki ilaç için nötropeni eşit derecede yaygın bulunmuştur. Mevcut DMARD rehberlerinde, ilk 1-3

ay için her 2-4 haftada bir ve daha sonra daha az sıklıkta (örn. 4-12 haftada bir) kan tetkiki ile düzenli izlem önerilir(26).

2.7.3. Hipersplenizm:

Hipersplenizm, kan hücrelerinin bir veya daha fazla sitopeniye neden olan bir dereceye kadar dalakta birikmesi veya sekestrasyonu anlamına gelir. Tipik olarak, sitopeni nispeten hafiftir ve transfüzyonlar nadiren endikedir. Dalak genellikle büyür (splenomegali) ve kanla konjesyone olur, ancak hipersplenizm ve splenomegali her zaman bir arada bulunmaz(27).

Hipersplenizm, büyümüş bir dalak ile karakterize, kan hücrelerinin hızlı ve prematur yıkımına yol açan yaygın bir bozukluktur (28). Beyaz kan hücresi sayısı $<4000/\mu\text{l}$, kırmızı kan hücresi (KK) sayısı $<3.5\times 10^6/\mu\text{l}$ veya trombosit sayısı $<100\times 10^3/\mu\text{l}$ olarak tanımlanan sitopeni, hepatik siroz ve portal hipertansif splenomegali hastalarında çok yaygındır. Bu hastaların %90'ında prognozu etkileyen bir veya daha fazla tip periferik sitopeni vardır(27).

Dameshek hipersplenizm tanısı için dört kriter önermiştir: 1) Splenomegali 2) Bir veya birkaç tip sitopeni 3) Kemik iliği normal veya hiperplastik durumda 4) Splenektomi sonrası kan hücrelerinin patolojik değişikliklerinin ortadan kalkması(27).

2.7.4. Enfeksiyonlar:

Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar lökopeniye neden olabilir. Viral enfeksiyonlar arasında; influenza, hepatitler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), epstein barr virüs (EBV), kızamık, varisella, parvovirüs ve sitomegalovirüs (CMV) bulunur. Malaria, tifoidal ateş, tüberküloz, ehrlichiosis ve bazı stafilokokal enfeksiyonlar gibi atipik enfeksiyonlar da nötropeni ile ilişkili olabilir(29).

Nötropenin önemi, ciddi bir lökositoya neden olduğu bilinen sepsisi gösterebilmesidir. Nötropenideki ateşlerin aksi ispatlanana kadar enfeksiyöz olduğu varsayılmalıdır ve geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikleri başlatmak ve kaynağı saptamak için düşük bir eşik olmalıdır(29, 30).

Viral enfeksiyonlar, özellikle genç bireylerde sitopenilerin yaygın nedenleri olduğu halde suçlanan virüs her zaman tanımlanmamıştır. Herhangi bir viral enfeksiyon sırasında hafif sitopeniler ortaya çıkabilir, ancak başlangıç ayırıcı tanıda EBV, CMV, HIV, hepatit virüs grubu ve parvovirüs B19 yer almalıdır(31).

Çok sayıda viral enfeksiyon, kemik iliği yetmezliği veya hiperproliferatif sendromlarla ilişkilendirilmiştir(32). Hem virüsler hem de bunlara yönelik immün yanıtlar hematopoez üzerinde etkilidir. Bir derlemede, King ve Goodell daha önce genel olarak enfeksiyonların hematopoietik kök hücre biyolojisinde neden olabileceği dört farklı mekanizmayı kategorize etmişlerdir. İlk iki mekanizma hematopoietik kök hücreler üzerinde doğrudan etkiler yoluyla etki eder: 1) Doğrudan enfeksiyon veya 2) Bir patojenin doğrudan tanınması. Diğer iki mekanizma dolaylıdır: 3) Diğer hücreler tarafından salınan pro-inflamatuar sitokinler yoluyla veya 4) Kemik iliği mikro-ortamındaki değişiklikler yoluyla. Bu dört senaryo birbirini dışlamaz ve hatta birbirini arttırabilir veya zayıflatabilir. CMV, Hepatit C virüsü (HCV) ve insan herpes virüsleri dahil olmak üzere bir dizi virüsün hematopoietik kök ve progenitör hücreleri doğrudan enfekte edebileceği tarif edilmiştir(31).

2.7.5. Nutrisyonel Faktör Eksiklikleri:

Ciddi kalori malnütrisiyonu olan hastalar (örn. anoreksiya) lökopenik olabilir; fakat genellikle hafiftir. Folat veya vitamin B₁₂ eksikliği olan hastalar nötropenik olabilir; fakat bu nadiren eşlik eden makrositoz ve pansitopeni olmadan ortaya çıkar. Bakır eksikliği, lökopenini daha az yaygın olan bir nedendir. B₁₂ eksikliğiyle örtüşen bazı klinik özelliklere sahiptir ve en yaygın olarak belirli tipte gastrik bypass cerrahisi geçiren hastalarda bulunur(33).

Yeme bozuklukları, genetik, psikolojik ve çevresel faktörlere bağlı endokrin anormalliklerinin çok faktörlü etiyojisine sahiptir(34). Hafif-orta şiddette anoreksiya nervoza olanlarda kırmızı küreler, beyaz küreler ve trombositlerde eksiklikleri olan hematolojik anormallikler tanımlanmıştır. Hücre serilerindeki anormallikler, vitamin eksikliğinden ziyade kemik iliğinin jelatinimsi dönüşümü ile ilişkili görünmektedir. Seröz atrofi veya açlık iliği olarak da adlandırılan jelatinimsi kemik iliği transformasyonu, yağ hücresi atrofisi, hematopoietik hücrelerin kaybı ve hyaluronik asit açısından zengin ekstraselüler, jelatinimsi mukopolisakkaritlerin birikimi ile karakterizedir (35).

B₁₂ vitamini yapısında bir metal iyonu ve kobalt içerir, dolayısıyla kobalamin adını alır. DNA sentezi, kırmızı kan hücreleri gelişimi ve nörolojik fonksiyonlarda önemli rollere sahiptir. Kobalamin, enzimler için bir kofaktördür (metiyonin sentaz ve L-metilmalonil-koenzim A mutaz). Kobalamin eksikliği, hızlı bölünen hücrelerde etkisiz DNA sentezine yol açar. Kemik iliğinde megaloblastik anemi, sitopeni ve displastik değişikliklere yol açar(36). B₁₂ vitamini eksikliği geri dönüşümlü megaloblastik anemiye, demiyelinizan nörolojik hastalığa veya her ikisine birden neden olur. Otoimmün gastrit (pernisyöz anemi) ciddi eksikliğin en yaygın nedenidir. Pernisyöz anemi veya malabsorpsiyonlu hastalarda ömür boyu B₁₂ vitamini tedavisi endikedir(37).

B₁₂ eksikliği ile ilişkili olan durumlar: (38)

- ✓ Yetersiz alım: hayvansal ürün tüketiminin azalması, katı vegan diyet, emzirme
- ✓ Emilim azlığı: gastrektomi, bariatrik cerrahi, crohn hastalığı, çölyak hastalığı
- ✓ Diğer otoimmün durumlar: tiroid hastalığı, vitiligo, pernisyöz anemi gibi
- ✓ İlaç ve tıbbi tedaviler: metformin, histamin reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörü (PPI), nitrik oksit
- ✓ Nadir genetik bozukluklar

Folik asit eksikliği ile ilişkili olan durumlar:

- ✓ İhtiyacın artması: gebelik, hemolitik anemi

- ✓ Yetersiz alım, aşırı alkol tüketimi
- ✓ Gastrik bypass cerrahisi sonrası emilim azlığı
- ✓ Hemodiyaliz sırasında kayıp
- ✓ İlaç ve tıbbi tedaviler: metotreksat, sülfasalazin
- ✓ Nadir genetik bozukluklar

B₁₂ vitamini ve folat eksikliklerinin her ikisi de hemogram ve periferik yaymada kan hücresi morfolojisi ile ilgili benzer bulgulara yol açabilir. Şunlardan biri veya daha fazlası olabilir: anemi, makrositoz, hafif lökopeni/trombositopeni, düşük retikülosit sayısı, hipersegmente nötrofiller.

Demir eksikliği: Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yüksek lökopeni insidansını saptanmıştır. Lökopeni şiddeti, doza bağlı bir şekilde hemoglobinin azalması ile ilişkilidir. BK alt grupları arasında, lenfosit sayısı önemli ölçüde etkilenmiştir(39).

2.7.6. Hematolojik Maligniteler:

Lenfatik ve hematolojik sistemin yaygın maligniteleri arasında lösemiler, lenfomalar, miyeloproliferatif neoplazmlar ve plazma hücre diskrazileri bulunur. Erken evrelerde, tamamen asemptomatik olabilirler veya nonspesifik genel semptomlarla ortaya çıkabilirler. Hematolojik maligniteler hem sitopeniye hem de hipertositoya neden olabilir. Löseminin klinik görünümü, etkilenen hücre serilerine bağlı komplikasyonlarla ilgilidir ve yorgunluk, halsizlik, cilt solukluğu, enfeksiyonlar, ekimozlar ve peteşiler görülebilir. Hepatomegali/splenomegali mevcutken lenfadenopati nadirdir. Kronik lösemi asemptomatik olabileceği gibi splenomegali yaygındır. Şüphe durumunda periferik yayma ve kemik iliği incelemesi gerekirken, diğer bulgular kemik iliği bulguları tarafından yönlendirilir. Ateş (>38), kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik şikayetler karakteristiktir. Yüksek serum LDH ve ürik asit seviyeleri yaygın laboratuvar bulguları iken, kemik iliği infiltrasyonu durumunda sitopeni gelişir. Genel olarak, lenfomaya bağlı lenfadenopati, otoimmün hastalıklarda görülenlerden daha yaygındır. Multipl miyelom (MM) ve ilişkili bozukluklar genellikle anemi ile birlikte görülürken,

lökopeni veya trombositopeni nadirdir. Anemi, böbrek hastalığı, kemik ağrısı ve hiperkalsemi gibi diğer özelliklerle birlikte MM şüphesini artırmalıdır(6).

2.7.7. Radyoterapi

Hematopoietik sistemde radyasyon hasarı, progenitör hücrelerin tükenmesine bağlı akut bir yan etki veya kemik iliği, timus ve dalak gibi lenfoid organlarda damarlardaki değişim ve fibrozdaki değişikliklere bağlı kronik hasar olarak ortaya çıkabilir.

Şimdiye kadar incelenen baskın hematolojik toksisiteler nötropeni, anemi ve trombositopeni olmuştur. Fakat RT ile indüklenen sitopeni açısından, lenfositlerin eritroid, miyeloid ve lenfoid serileri arasında en radyosensitif hücreler olduğu iyi bilinmektedir(40). Radyasyona bağlı lenfopeni nedenleri hastalık bölgelerine göre değişmekle birlikte, daha büyük radyasyon portalları, bu lenfositlerin radyasyona daha fazla maruz kalması nedeniyle dolaşımdaki lenfositlerin daha fazla tükenmesini tetikleme eğilimindedir. Ayrıca, primer lenfoid organlar olan kemik iliği ve timus, sekonder lenfoid organlar olan dalak ve lenf düğümleri gibi lenfopoez bölgelerine kasıtlı olmayan RT potansiyel katkıda bulunabilir. Kalp, primer ya da sekonder lenfoid organ olmamasına rağmen, dolaşımdaki lenfosit havuzunun büyük bir kısmını barındırır ve ayrıca kasıtsız olarak ışınlanabilir. Radyasyonun lenfositlere doğrudan isabeti açısından, kilit organlar timus, kemik iliği, dalak, lenf düğümleri ve tümörün kendisidir. Timus, adölesan sonrası sessiz ve inaktif hale gelir. Kemik iliği erişkinde hematopoezisin primer bölgesidir. Pelvis, servikal vertebra, torasik vertebra, lumbal vertebra, sakrum, kafatası, sternum, kosta ve klavikulanın aktif kemik iliği üretimine rölatif katkısı bulunmaktadır(40).

2.7.8. Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroidopatisi olan hastalarda eşlik eden otoimmün belirtilerin sıklığı artmıştır. Hematolojik bozukluklar, özellikle de tek seri anormallikleri, tiroid bozuklukları ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Hipertiroidi ile ilişkili nötropeni, nötrofil dolaşım süresinin azalması veya kemik iliği granülositik rezervinin azalmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, immün aracılı akut nötropeni ve hatta agranülositoz, antitiroid ilaçların iyi bilinen ciddi bir yan etkisidir. Bununla birlikte, nötropeni ve eşzamanlı veya önceki tiroid hastalığı olan erişkinlerin sistematik değerlendirilmesi ile ilgili raporlar sınırlıdır. Ayrıca nötropeni olan veya olmayan tiroid hastalığı olan hastalarda periferik lenfosit subsetlerinin dağılımı hakkındaki veriler azdır (41).

2.8. LÖKOPENİK HASTAYA YAKLAŞIM:

2.8.1. Teşhis:

Başlangıç değerlendirme kapsamlı öykü ve fizik muayeneyi içermelidir. İlaç kullanımı, lenfadenopati, splenomegali, ekimozlar, trombosit sayıları, mutlak nötrofil ve lenfosit sayılarını belirlemek ve eşlik eden anemi veya trombositopeniyi dışlamak için gereklidir. Kan yayması, KKve BK morfolojisi hakkında önemli bilgiler sağlar.

Pansitopeni veya lökopeni kliniği, sitopeninin şiddeti ve altta yatan herhangi bir tanı ile belirlenir. Süreyi ve ilişkili semptomları belirlemek, tıbbi öykü ve aile öyküsünü belirlemek, ilaç veya destek ürün kullanımı ile çevresel maruziyetlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ilk adımlardır(1).

Tesadüfen bulunan sitopenilerde hastalar asemptomatik olabilir ya da hastalar ateş, halsizlik, yorgunluk veya kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar gösterebilir. Lokal enfeksiyon semptomları mevcut olabilir; sarılık, hemolizi (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi) veya inefektif hematopoezisi (B₁₂

vitamini eksikliği) destekleyebilir. Anoreksiya nervoza hastalarında karşılaşılan ciddi protein-enerji malnutrisyonu, kemik iliğinin jelatinimsi dejenerasyonu ile pansitopeni ile sonuçlanabilir(1).

SLE veya Sjögren sendromu gibi altta yatan otoimmün hastalıkları olan hastalar döküntü, artralji, kuru göz gibi telkin eden semptomlara sahip olabilir. Dikkatli bir seyahat öyküsü alınmalıdır. Sosyal öykü aşırı alkol kullanımı veya intravenöz (iv) ilaç kullanımını ve bununla birlikte hepatit ve HIV enfeksiyonu riskini ortaya çıkarabilir. Meslek öyküsü, toksin maruziyeti (AA [aplastik anemi]'nin nedeni olarak tanımlanan ilk çevresel toksin benzen) veya artmış viral enfeksiyon riskini ortaya çıkarabilir. Tıbbi öykü ve aile öyküsü kalıtsal sendromları akla getirebilir(1).

2.8.2. Öykü:

Sitopeni ile başvuran hastalarda, altta yatan hastalığı tespit etmek için kapsamlı bir tıbbi öykü önemlidir. İlgili ilaç maruziyeti, viral hastalığı düşündüren semptomlar ve yakın zamandaki seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Daha sonra, konstitüsyonel semptomlar (örn. yorgunluk, ateş) veya klinik semptomlar (örn. ışığa duyarlılık, artralji, sabah tutukluğu, miyalji veya Raynaud) veya genel olarak yaygın olan fakat bir araya geldiğinde romatolojik hastalık düşündüren diğer özelliklerin (örn. saç dökülmesi, sicca) sorgulanması elzemdir. Özellikle antifosfolipid sendromu ile ilişkili morbiditeler için (örneğin tekrarlayan gebelik kaybı, fetal ölüm, preeklampsi) kadın bir hastanın obstetrik öyküsü sorgulanmalıdır. Otoimmün hastalığı olan hastalar (örn. Hashimoto tiroiditi) başka bir otoimmün bozukluk geliştirme riski taşımaktadır. Ayrıca, otoimmün durumlar için aile öyküsü ek bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Sitopenilerin paterni, etiyolojiye yönelik nedeni göstermede yardımcı olabilir. Relapsing-remitting paterni, enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar, ilaç toksisitesi veya maligniteler yerine otoimmün bir süreçle daha bağlantılıdır(6).

2.8.3. Fizik Muayene:

Fizik muayenenin temel amacı, tıbbi öykü ile saptanamayan klinik bulguları tespit etmektir. Deri döküntüleri (örn. yüz veya gövde eritemi, polisiklik döküntüler), livedo retikularis, dijital veya mukozal (oral veya nazal) ülserler, objektif saç dökülmesi veya artrit gibi bulguları tespit etmek için dikkatli bir muayene yapılmalıdır. Bu bulguların varlığı, özellikle birlikteliği, sitopeninin nedeni olarak bir bağ dokusu hastalığı varlığını destekler. Özellikle sitopeni ile başvuran tüm hastalar, sinovyal ödem veya artriti düşündüren diğer belirtiler açısından dikkatle incelenmelidir. Bu bulgular, otoimmün romatizmal hastalıklarda en sık rastlanan klinik bulgulardır(6).

2.8.4. Laboratuvar İncelemeleri:

Beyaz kan hücresi diferansiyeli, ortalama korpüsküler hacim, kırmızı hücre dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmini içeren rutin bir hemogram, spesifik beyaz hücre bozuklukları ve hipoproliferatif veya hiperproliferatif bir sürecin varlığı hakkında ilk fikri verebilir(1).

Temel metabolik ve hepatik fonksiyon testlerini, haptoglobulin, LDH ve demir parametrelerini içeren testler hemogram bulgularını doğrulayabilir. Periferik yayma değerlendirmesi ayırıcı tanıyı daha da daraltabilir ve kemik iliği biyopsisinin gerekip gerekmediğine karar verilebilir. Altta yatan koşulları dışlamak için romatolojik hastalıklar için antikor testleri, viral serolojiler, kantitatif immünoglobülinler, B₁₂ vitamini, folat ve bakır seviyeleri ile görüntüleme (örn. bilgisayarlı tomografi) gibi ek araştırmalar klinik endikasyon varsa yapılmalıdır. Sonuç olarak, invazif olmayan testlerden bir neden belirlenemediğinde veya tanının histolojik olarak doğrulanması gerektiğinde, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gereklidir. Kemik iliği aspirat yayması, demir boyası, akım sitometrik analizi, biyopsi materyalinin histolojisi ve genetik çalışmalar, kemik iliği örneklerinin değerlendirilmesinde rutin olarak yapılır(1).

Romatizmal hastalıkların teşhisi büyük ölçüde klinik olmasına rağmen, immünolojik testler özellikle yararlı olabilir. Genel olarak, şüpheli otoimmün hastalığı olan herhangi bir hastada anti-nükleer antikorlar (ANA) yapılırken, klinik şüpheyeye bağlı olarak daha spesifik otoantikorlar aranır. Bununla birlikte, ANA'nın özgüllüğü herhangi bir romatizmal hastalık için yüksek değildir. Otoimmün hastalığı olan hastaların bir kısmında, özellikle erken evrelerde, otoantikor bulunmayacaktır. Örneğin, SLE'li hastaların yaklaşık%10-15'inde klinik tanı sırasında negatif veya düşük titreli ANA olabilir. SLE için yüksek şüphe varsa anti-dsDNA, C3/C4 düzeyleri ve ENA (extractable nuclear antigens) (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm içerir) istenmelidir. Romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüline protein antikoru (CCP) esas olarak RA'lı hastalarda görülür, ancak RF diğer birçok kronik inflamatuvar durumda pozitif olabilir. Spesifik klinik sendrom ve endikasyon yoksa diğer otoantikorlar istenmemelidir (örn. miyozite spesifik antikorlar)(6).

2.8.5. Kemik İliği İncelemesi:

Başlangıç girişimsel olmayan çalışmalar tanıyı doğrulamazsa veya tedaviye yanıt yetersizse kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi düşünülmelidir. Sitopenilerin şiddeti, periferik kan yayması anormallikleri ve sitopeniden kaynaklanan komplikasyonların varlığı ile özellikle primer hematolojik hastalık veya kemik iliği yetmezliği sendromlarından şüphelenildiğinde biyopsi yapma kararı alınır. İlaç toksisitesinin belirlenmesinde, kemik iliği bulguları genellikle dikkat çekmez, ancak miyelosit aşamasında granülositik maturasyon arresti, eozinofillerde artış ve diseritropoezde görülebilir. İmmün sistem ilişkili sitopenilerde kemik iliği bulguları her zaman tanısal olmayabilir. Miyelodisplazi benzeri bulgular RA'lı hastaların yanı sıra diğer otoimmün veya inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda inflamasyon nedeni ile bulunabilir. Lökopenisi olan SLE'li bireylerin %47,3'ünde (9/19) granülositik hipoplazi gözlenmiştir. SLE'de miyelofibroz ve aplastik anemi nadiren pansitopeni nedenleri olarak bildirilmiştir (6).

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi endikasyonları:

- Açıklanamayan anemi, lökopeni ve trombositopeni

- Pansitopeni
- Periferik yaymada anormal bulgular saptanması (blast, gözyaşı hücreleri, saçaklı hücreler)
- Multiple myelom şüphesi
- Non-hodgkin lenfoma evrelemesi
- Açıklanamayan splenomegali
- İmmun yetmezlikli hastada nedeni bilinmeyen ateş
- Depo hastalığı şüphesi (amiloidoz, Niemann Pick hastalığı, Gaucher hastalığı)

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Mevcut araştırma; izole, spesifik olmayan (özellikle nötropeniye bağlanamayan) lökopeninin klinik ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, kohort çalışmasıdır.

3.2.ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ

Bu retrospektif veri tarama çalışmasında 2011–20 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Polikliniğine lökopeni nedeniyle başvuran hastalar değerlendirildi. Eşlik eden (demir eksikliği dışı) anemi veya trombositopenisi olanlar dışlandı. Bu şekilde belirlenen vakalarda ve özellikle tanısız zorluk doğuran nötropenik olmayan vakalarda yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları ve varsa ulaşılan nihai tanımlar gözden geçirildi. Hastalar elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlendive çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirildi. Arşiv kayıtları Eylül 2019–Aralık 2019 tarihleri arasında incelenerek tamamlandı.

3.3.ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Lökopeni grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) 17 yaşından büyük olmak
- 2) HÜTF Hematoloji Polikliniği'ne en az 1 kere lökopeni nedeni ile başvurmuş ve hemogram yapılmış olması
- 3) Beyaz kan hücresi sayısı $<4000/\mu\text{l}$ olması

Lökopeni grubu dışlanma kriterleri:

- 1) 17 yaşından küçük olmak
- 2) Kayıtlarda eksiklik ya da tutarsızlık olması

- 3) Bilinen aşıkâr nedeni (diğer sitopenilerle birlikte lökopeni yaptığı kesin olarak bilinen ilik hastalığı, hematolojik malignitesi) olması
- 4) Eşlik eden (demir eksikliği dışı) anemi (erkeklerde hemoglobin<13 g/dL, kadınlarda hemoglobin<12 g/dL olması)
- 5) Trombosit sayısı<140×10³/μl olması

3.4.ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alınmıştır (Onay Tarihi: 17/12/2019, Proje No: GO 19/1115) (EK-1).

3.5.ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini lökopeni ile ilişkileri araştırılan yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik veriler, komorbiditeler (organomegali varlığı, demir eksikliği, B₁₂ eksikliği, folik asit eksikliği varlığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmünite varlığı, romatizmal hastalık varlığı), aktif enfeksiyon varlığı ve tanı anında kullanılan ilaçlar oluşturmaktadır. Hastaları tanımlamak üzere başvuru tarihleri, tanı anındaki biyokimyasal tetkikler, hemoglobin ve trombosit değerleri, takip süresi, bakılan toplam hemogram sayısı ve tespit edilen toplam lökopeni sayısı da değerlendirildi.

3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu

Tetkiklerinde lökopeni saptanmış olan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, SLE, RA, sjögren hastalığı, FMF, diğer romatizmal hastalık, tiroid hastalığı, otoimmünite, demir eksikliği anemisi, kronik viral hepatit, malignite, çölyak hastalığı, gastrik bypass cerrahisi, anoreksia nervosa, pernisiyöz anemi), tüm

hastalarda hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit ve trombosit değerleri, TSH, tiroid otoantikörleri (antiTG, antiTPO), ANA, RF, coombs, brucella antigen, anti HBs, HBs ag, anti HBc total, HBV virüs yükü, anti HCV, anti HIV, B₁₂, folik asit, demir eksikliği anemisi açısından demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin, EBV IgM, CMV IgM, parvovirüs, kemik iliği biyopsisi değerlendirilmesi, T-klonalite, organomegali varlığı açısından yapılan muayene veya görüntüleme sonuçları kayıtlara eklenmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir (EK-2).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Scienses (SPSS, IBM, Armonk, NY) 25. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal veya ordinal değişkenler için ise ortanca (minimum–maksimum) belirtilmiştir. Nötropenik olan ve olmayan hastalardaki karşılaştırmalar, kadın ve erkek cinsiyetler arasındaki etiyolojideki farklılıklar ki-kare testi ile kıyaslanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.

4. BULGULAR

HÜTF Hematoloji Polikliniği'ne Mayıs 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında lökopeni nedeni ile başvurmuş olan, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 169 hasta, izole lökopeni hastaları olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

4.1. Hastaların Başlıca Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri

İzole lökopenisi olan hastaların demografik bilgileri incelendiğinde hastaların 144'ü (%85,2) kadın, 25'i (%14,8) erkek idi. Hastaların bariz çoğunluğunu kadınların oluşturduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşının 49 (17-82) yıl idi (Bkz. Tablo 4.1.).

Nötropenisi olmayan hastalar ve tüm hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar arasında 1 ülseratif kolit, 1 çölyak hastalığı, 1 pernisiyöz anemi, 2 bariatrik cerrahi öyküsü, 2 anoreksia nervroza tanısı olan hasta mevcuttu; bu hastalıklar beslenme bozukluğu olarak sınıflandırıldı. 1 otoimmün hemolitik anemi, 1 aplastik anemi tanısı olan hasta mevcuttu. Bu hastalar da diğer hematolojik hastalıklar olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan bir hastanın komorbiditeleri arasında tip 3 glikojen depo hastalığı mevcuttu. Bu hastada etiyolojide diğer faktörler yanında depo hastalığının kemik iliği tutulumu şüpheli idi; fakat kemik iliği değerlendirmesi mevcut değildi.

Tablo 4.1. Hastaların başlıca demografik özellikleri ve komorbiditeleri

	Total n=169 (%100)	Nötropenik olmayan hastalar n=110 (%65)	Nötropenik Hastalar n=59 ((%35)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	144/25(%85,2/14,8)	95/15 (%86,4/13,6)	49/10 (%83,1/16,9)
Yaş (ortanca, min-maks)	49 (17-82)	51,8 (18,3-82)	42,2 (17-81,9)
Komorbiditeler	Hasta sayısı (%)		
1. Otoimmün/Otoinflamatuvar hastalıklar (tiroid dışı)	36 (%21,3)	21 (%19,1)	15 (%25,4)
-Sjögren hastalığı	4(%2,4)	3 (%2,7)	1 (%1,7)
-Sistemik lupus eritematozus	5(%3)	2 (%1,8)	3 (%5,1)
-Romatoid artrit	9(%5,3)	4 (%3,6)	5 (%8,5)
-Diğer bağ doku hastalıkları (AS, Behçet hastalığı, gut...)	9 (%5,3)	6 (%5,5)	3 (%5,1)
-Ailevi Akdeniz ateşi	4(%2,4)	2 (%1,8)	2 (%3,4)
-Diğer*	11 (%6,5)	7 (%6,4)	4 (%6,7)
2. Otoimmun tiroid hastalığı	28 (%16,6)	24 (%21,8)	4 (%6,8)
3. Diğer tiroid hastalığı (tiroid nodülü veya tiroid kanseri)	19 (%11,2)	15 (%13,6)	4 (%6,8)
4. Diğer komorbiditeler			
-Tip 2 diabetes mellitus	15 (%8,9)	13 (%11,8)	2(%3,4)
-Hipertansiyon	42 (%24,9)	32 (%29,1)	10 (%16,9)
-Koroner arter hastalığı	12 (%7,1)	8 (%7,3)	4 (%6,8)
-Demir eksikliği ¹	56 (%33,1)	37 (%36,3)	19 (%32,8)
-Solid organ malignitesi (Renal hücreli karsinom, meme kanseri, tiroid kanseri vb)	12(%7,1)	9 (%8,2)	3 (%5,1)
-Beslenme bozukluğu (gastrik bypass cerrahisi öyküsü, anoreksiya, PA, çölyak hastalığı, ülseratif kolit vb)	6(%3,6)	4 (%3,6)	2(%3,3)
-B ₁₂ eksikliği ¹	6(%3,8)	4 (%4)	2(%3,5)
-Folat eksikliği ¹	1(%0,8)	1 (%1,2)	0
-Hematopoitik bozukluklar (Polistemia vera ve MF)	2(%1,2)	2 (%1,8)	0
-Diğer ²	72 (%42,6)	46 (41,8)	26 (%43,3)
-Kronik viral hepatit (HBV/HCV)	7 (%4,1)	5 (%4,5)	2(%3,4)
4. Otoimmünite/otoinflamasyon sıklığı	91(%53,8)	54 (%49,1)	37 (%62,7)

AS: ankilozan spondilit, FMF: ailesel akdeniz ateşi, PA: pernisiyöz anemi, MF: mikozis fungoides

¹ Laboratuvar parametrelerine bakılanlar arasından oranlar hesaplanmıştır.

² gruplandıramadığımız (sık olmaması nedeni ile) diğer komorbid hastalıklar

*Çölyak hastalığı, multiple skleroz, pemfigoid, guillain barre sendromu, vitiligo, liken planopilaris, liken planus, miyastenia graves, otoimmün hemolitik anemi, pernisiyöz anemi

4.2. İlaç Öyküsü

Hastaların başvuru sırasında ilaç kullanım öyküsü incelendiğinde 104 (%60,8) hastanın herhangi bir ilaç kullanmakta olduğu saptandı. 65 (%38) hasta ilaç kullanmıyordu, 2(%1,2) hastanın ilaç öyküsüne ulaşamadı.

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar, analiz edilebilmesi için gruplandırılarak değerlendirildi. Kullanılan ilaç gruplarına göre incelendiğinde; hastaların antihipertansif ilaç, levotiroksin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, antidepresan/antipsikotik, antiagregan, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD [hidroksiklorokin dışındaki]), hidroksiklorokin, kolşisin, PPI kullandığı tespit edildi. Kullanılan ilaç gruplarına göre sayısal veriler Tablo 4.2.'de özetlenmiştir. Hidroksiklorokin kullanan hasta sayısı çoğunlukta olması nedeni ile diğer DMARD'lardan ayrı olarak değerlendirildi. Hastaların kullanmakta olduğu diğer ilaçlara bakıldığında yeterli çoğunlukta olmadıkları için istatistiksel anlamda değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4.2. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar

Kullanılan ilaç grubu	Hasta sayısı, %
Antihipertansif	38 (%22,2)
L-tiroksin	27 (%15,8)
NSAII ve benzeri	31 (%18,1)
Antidepresan/Antipsikotik	22 (%12,9)
Antiagregan	22 (%12,9)
Hidroksiklorokin	14 (%8,2)
Diğer DMARD (<i>hidroksiklorokin dışındaki; metotreksat, sülfasalazin, leflunomid gibi</i>)	20 (%11,7)
Kolşisin	8 (%4,7)
PPI	12 (%7)

DMARD: Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar, PPI: Proton Pompa İnhibitörleri, NSAII: Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Lökopeni 5 (%2,9) hastada ilaç ile ilişkilendirilmişti. Bu hastaların aldıkları ilaçlar şunlardı:

1. Hasta; klonazepam, klozapin, essitalopram
2. Hasta; olanzapin, metformin, pioglitazon, glüklazid, amlodipin
3. Hasta; mikofenolat, prednizolon, takrolimus, trimetoprim-sülfametoksazol
4. Hasta; teriflunomid, kolşisin, essitalopram, metilprednizolon
5. Hasta; kolşisin

4.3. Lökosit Ve Diğer Hemogram Değerleri İle İlgili Tanımlayıcı İstatistik

Çalışmaya alınan 169 hastanın lökosit ve diğer hemogram değerleri Tablo 4.3.'te özetlenmiştir. Kadın ve erkekte dışlama kriterlerindeki hemoglobin düzeyleri farklı olduğundan ayrı ayrı incelendi. Demir eksikliği anemisi dışlama kriteri olmadığından kadındaki minimum hemoglobin düzeyinin 10,2 gr/dL olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Lökosit ve diğer tam kan sayım değerleri

	Ortanca, (min-maks)
Lökosit (/µl)	3400 (500-3900)
Nötrofil (/µl)	1700 (0-3200)
Lenfosit (/µl)	1300 (293-2600)
Monosit (/µl)	300 (0-700)
Hemoglobin (g/dL)	
Kadın	12,9 (10,2-16,3)
Erkek	14,4 (12-16,9)
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	208 (141-411)

Tüm izole lökopeni hastalarının %35,7'sinin (61 hasta) nötropenik ($<1500/\mu\text{l}$) olduğu görüldü. Kadın ve erkeklerdeki nötropeni oranları Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Kadın ve erkeklerdeki nötropeni oranları

Cinsiyet	Nötropeni		Total
	Var	Yok	
Erkek	10 (%40)	15 (%60)	25
Kadın	49 (%34)	95 (%66)	144
Total	59 (%34,9)	110 (%65,1)	169

4.4. Lökopeninin Seyri, İzlem Aralığı

Çalışmaya alınan 169 hastanın ilk CBC tarihi (HÜTF Hematoloji Polikliniği'ne başvurusundan önce veya sonra) ve son hemogram tarihi kaydedilerek izlem aralığı saptanmıştır. Lökopeni nedeni ile HÜTF'e başvuran hastalar arasında izlemine devam etmeyenler, tek hemogram kontrolü olanlar mevcuttu. Çalışmaya aldığımız hastaların maksimum izlem süresinin ise 19,19 yıla ulaştığı görüldü. Ortanca izlem süresi 4,4 (0-19,19) yıl idi.

Çalışmaya alınan hastaların ortanca 16 (1-124) CBC değeri mevcuttu. Bu hastaların izleminde ortanca 7 (1-61) lökopenik değer saptanmıştı. Bunlar arasında izlemine devam etmeyen, yalnızca 1 kez hemogram ölçümü yapılan hastalar mevcuttu. Birden fazla (2 ve daha fazla) hemogram ölçümü olan hasta sayısı 149 idi. Bu hastalardan 134'ünde (%90) mükerrer (≥ 2) lökopeni mevcut idi. Birden fazla hemogram değeri olan hastaların 15'inde (%10) ise tek lökopeni saptandı.

4.5. Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada lökopeni etiyolojisine yönelik olarak yakın tarihli enfeksiyon öyküsü, organomegali varlığı, TSH, otoimmün belirteçler (tiroid otoantikorları [antiTG, antiTPO], ANA, RF, coombs), brucella antigen, viral hepatit varlığı, B₁₂/folik asit eksikliği, demir eksikliği, EBV IgM, CMV IgM, kemik iliği biyopsisi değerlendirmesi, T-klonalite, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut faz

cevabı açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Bu değerlendirmelerin kaç hastada yapıldığı ve oranları Tablo 4.5.'te ifade edilmiştir.

Tablodaki verilerimize ek olarak değerlendirmeye aldığımız hastaların sonuçları incelendiği sırada anti-pariyetal antikor bakılan hastalardan 3'ünde anti-pariyetal antikor pozitif olduğu görüldü. 1 hastanın da pernisiyöz anemi tanısı mevcuttu. CMV IgM pozitif saptanan hastada bakılan parvovirus serolojisinin de pozitif olduğu görüldü.



Tablo 4.5. Tüm hastalar etiyolojiye yönelik laboratuvar sonuç dökümü

	Toplam hasta sayısı (n, %)	Var (n, %)	Yok (n, %)	Bilinmiyor (n, %)
Aktif enfeksiyon		9(%5,3)		162 (%94,7)
Organomegali	88 (%51,8)	21(%23,9)	67(%76,1)	82(%48,2)
- <i>Hepatomegali</i>		6(%6,8)		
- <i>Splenomegali</i>		6(%6,8)		
- <i>Hepatosplenomegali</i>		3(%3,4)		
- <i>Lenfadenopati</i>		6(%6,8)		
Demir eksikliği	160 (%94,7)	56(%35)	104(%65)	9(%5,3)
Folik asit eksikliği	131(%77,6)	1(%0,8)	130(%99,2)	38(%22,4)
B₁₂ eksikliği	156(%92,4)	6(%3,8)	150(%96,2)	13(%7,6)
KCFT bozukluğu	147 (%87)	6(%3,6)	141(%96,4)	22(%13)
BFT bozukluğu	158 (%93,5)	1(%0,6)	157(%99,4)	11(%6,5)
HBsAg	132 (%78,1)	5(%3,8)	127(%96,2)	37(%21,9)
Anti-HBs	104 (%61,5)	59(%56,7)	45 (%43,3)	65(%38,5)
Anti-HCV	128 (%75,7)	1(%0,8)	127(%99,2)	41(%24,3)
Anti-HIV	91 (%53,8)	0	91(%100)	78 (%46,2)
Brucella antijen	25 (%14,7)	0	25(%100)	145(%85,3)
EBV IgM	25 (%14,7)	1(%4)	24(%96)	144 (%85,3)
CMV IgM	33 (%19,6)	1(%3)	32(%97)	136 (%80,4)
ANA	114 (%67,5)	58(%50,9)	56(%49,1)	55 (%32,5)
- <i>1/100</i>		30(%51,7)		
- <i>1/160</i>		13(%22,4)		
- <i>1/320</i>		10(%17,2)		
- <i>1/1000</i>		2(%3,4)		
- <i>Bilinmeyen</i>		3 (%5,2)		
RF	91 (%53,8)	5(%5,5)	86(%94,5)	78(%46,2)
Coombs	24(%14,2)	0	24(%100)	145(%85,8)
Anti-TG	101 (%59,8)	15 (%14,9)	86(%85,1)	68(%40,2)
Anti-TPO	94 (%55,6)	20(%21,3)	74(%78,7)	75(%44,4)
T-klonalite	12 (%7,1)	3(%25)	9(%75)	157(%92,9)
Akut Faz Cevabı	139 (%82,2)	23(%16,5)	116(%83,5)	30(%17,8)
TFT bozukluğu	155 (%91,7)	31 (%20)	124(%80)	14 (%8,3)

KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, BFT: böbrek fonksiyon testleri, RF: romatoid faktör, ANA: anti-nükleer antikor, TFT: tiroid fonksiyon bozukluğu

4.6. Otoimmün Hastalık ve Laboratuvar Bulguları

Romatolojik veya diğer otoimmün hastalığa sahip olanların yanında otoimmün tiroiditler ve izleyen hekimler lökopeniden sorumlu tutmasalar da izole otoimmün laboratuvar bozuklukları (ANA, RF veya tiroid otoantikörleri pozitif) olan hastalar dahil edildiğinde 91 (%53,8) hastada otoimmünite olduğu tespit edildi. Nötropenik olmayan 110 hastadan 54'ünde (%49,1), nötropenik olan hastaların 37'sinde (%61,7) en az bir otoimmünite varlığı tespit edildi. En az bir otoimmün hastalık ve/veya laboratuvar bulgusu olan hastalar cinsiyete göre ayrılmıştır (Tablo 4.6.). Kadınlarda otoimmünite saptanma oranının erkeklere göre bariz olarak daha fazla olduğu görüldü ($P=0,002$).

Tablo 4.6. Cinsiyete göre otoimmünitenin dağılımı

Cinsiyet		Otoimmünite (n, %)		P
		Var	Yok	
Tüm Hastalar	Kadın n=144	85(%59)	59 (%41)	0,002
	Erkek n=25	6(%24)	19(%76)	
Nötropenik Olmayan Hastalar	Kadın n=95	51 (%53,7)	44 (%46,3)	0,032
	Erkek n=15	3 (%20)	12 (%80)	
Nötropenik Hastalar	Kadın n=49	34 (%69,4)	15 (%30,6)	0,03
	Erkek n=10	3 (%30)	7 (%70)	

Otoimmün tiroid hastalıkları diğer otoimmün hastalıklarından ayrı olarak değerlendirildi. Bu gruptan otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan hastalar da ayrıldı. Tanılı herhangi bir otoimmün hastalığı olmadığı halde otoantikörleri pozitif olan hastalar da izole otoimmün laboratuvar pozitifliği grubu olarak sınıflandırıldı. Bunlardan izole ANA, izole RF veya izole anti-TPO/anti-TG pozitifliği olanlar da ayrıca değerlendirildi. Otoimmünite durumunun sınıflandırılması, nötropenik olan ve olmayan gruplardaki ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Otoimmünite durumlarının, nötropeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı

Nedenler	Nötropenik n= 59(%)			Nötropenik olmayan n=110 (%)			Tüm hastalar n=169 (%)		
	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total	Kadın	Erkek	Total
	n= 49	n= 10	n= 59	n= 95	n= 15	n= 110	n= 144	n= 25	n=169
Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık (Tiroid dışı)	13 (%26,5)	2 (%20)	15 (%25)	20(%21 ,1)	1 (%6,7)	21 (%19,1)	33 (%22,9)	3 (%12)	36 (%21,3)
Otoimmün tiroid hastalığı	4 (%8,2)	0	4 (%6,7)	23 (%24,2)	1 (%6,7)	24 (%21,8)	27 (%18,8)	1 (%4)	28 (%16,6)
Diğer tiroid hastalığı	2 (%4,1)	2 (%20)	4 (%6,7)	15 (%15,8)	9	15 (%13,6)	17 (%11,8)	2 (%8)	19 (%11,2)
İzole otoimmün laboratuvar pozitifliği	19 (%38,8)	1 (%10)	20 (%33,3)	17 (%17,9)	2 (%13,3)	19 (%17,3)	36 (%25)	3 (%12)	39 (%23,1)
-İzole ANA (+)	12 (%24,5)	1 (%10)	13(%21 ,7)	13 (%13,7)	2 (%13,3)	15 (%13,6)	25(%17 ,4)	3(%12)	28(%16, 6)
-İzole RF (+)	0	0	0	1 (%1,1)	0	1 (%0,9)	1(%0,7)	0	1(%0,6)
-İzole anti- TPO(+)	1 (%2)	0	1 (%1,7)	7 (%7,4)	0	7 (%6,4)	8(%5,6)	0	8 (%4,7)
- İzole anti-TG (+)	2(%4,1)	0	2(%3,3)	2 (%2,1)	0	2 (%1,8)	4(%2,8)	0	4 (%2,4)
Herhangi bir otoimmünite bulgusunun varlığı	34 (%69,4)	3 (%30)	37 (%61,7)	51 (%53,7)	3 (%20)	54 (%49,1)	85(%59)	6(%24)	91 (%53,8)

4.7. Kemik İliği İncelemesi

Çalışmaya alınan 30 (%17,8) hastaya kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Kemik iliği biyopsisi yapılan hastalardan 21'inin (%70) biyopsisi normal olarak sonuçlandı. 5(%16,7) hastanın biyopsi sonucu hiposelüler olarak raporlandı. Bu hastalar klinik ve laboratuvar değerleri gözetildiğinde ağır olmayan aplastik anemi olarak değerlendirildi. Selülarite oranları Tablo 4.8.'de belirtilmiştir.1(%3,3) hastaya kemik iliği biyopsisi sonucu düşük dereceli B hücreli lenfoma tanısı kondu. Kemik

iliğinde displazi saptanan 1 (%3,3) hasta, blast artışı ile giden MDS (miyelodisplastik sendrom) (MDS-EB2) tanısı almıştı. Bu hastanın sitogenetik sonucu normaldi (46XX[20]). 1(%3,3) hastada kemik iliğinde derece 2/3 fibrozis izlenmişti, bu hastanın da sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon sonuçları normal saptandı. Klinik tablo belli bir hastalığa uymuyordu. ANA pozitifliği eşlik ettiği için otoimmünite ile ilişkili ilik fibrozisi olabileceği düşünüldü. 1 (%3,3) hasta kemik iliği biyopsisi sonucu myelom tanısı almıştı (Bkz. Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Kemik iliği biyopsisi sonuçları

Kemik İliği biyopsisi(n=30)		n (%)
Normal		21(%12,3)
Hiposelüler		5(%2,9)
Selülarite	%30	2(%1,2)
	%20-30	2(%1,2)
	<%10	1(%0,6)
Lenfoma		1(%3,3)
Displazi		1(%0,6)
Myelom		1(%0,6)
Fibrozis *		1(%0,6)

*Derece 2/3 fibrozis saptandı, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon sonuçları normaldi.

4.8. Nötropeni, kemik iliği biyopsisi yapılmasında belirleyici mi?

Nötropenisi olan hastalarda klinisyenin kemik iliği incelemesi kararını daha kolay aldığı tespit edildi. Nötrofil $\geq 1500/\mu\text{l}$ olan ve nötrofil $< 1000/\mu\text{l}$ olan hastalarda kemik iliği yapılan hasta sayıları Tablo 4.9.'da belirtilmiştir. Nötropeni derinleştikçe kemik iliği yapılma oranlarının arttığı görülmektedir ($P=0,015$).

Tablo 4.9. Nötropeni düzeyi ile kemik iliği incelemesi yapılması arasındaki ilişki

Hasta Sayısı (n)	Kemik iliği (+) n(%)	Kemik iliği (-) n (%)	Total n	P
Nötrofil<1500	15(%25,4)	44 (%74,6)	59	0,056
Nötrofil≥1500	15 (%13,6)	95 (%86,4)	110	
Nötrofil≤1000	7 (%41,2)	10 (%58,8)	17	0,015
Nötrofil>1000	23 (%15,1)	129 (%84,9)	152	
Total	30 (%17,8)	139 (%82,2)	169	

Nötropenisi olan (<1500/μl) ve kemik iliği incelemesi yapılan 15 hastanın 7'sinde (%46,7) patoloji saptandı. 1 hastada plazmaproliferatif hastalık, 1 hastada MDS, 5 hastada hiposelüler kemik iliği (selülarite 2 hastada %30, 2 hastada %20-30, 1 hastada<%10) saptandı.

Nötropenik olmadıkları halde (nötrofil ≥1500/μl) kemik iliği incelemesi yapılan 15 hastanın 2'sinde (%13,3) patoloji saptandı. 1 hastada derece 2/3 fibrozis, 1 hastada düşük dereceli B hücreli lenfoma saptandı (nötrofil: 1700 ve 1900/μl). Kemik iliği biyopsisi yapılan 9 hastanın nötrofil sayısı ≥1800/μl idi; bunlardan 1'i düşük dereceli B hücreli lenfoma tanısı alan hasta idi. Bu hastada radyolojik incelemelerde lenfadenopatiler de mevcuttu. Diğer 8 hastanın kemik iliği biyopsisi sonucu normal idi (Bkz. Tablo 4.10.).

Tablo 4.10.Nötropeni varlığı ile kemik iliği patolojisi ilişkisi

Hasta Sayısı (n)	Kemik İliği Patolojisi n (%)		Total (n)	P
	Yok	Var		
Nötropeni (Nötrofil<1500/μl) n (%)	Yok	13(%86,7)	2(%13,3)	0,109
	Var	8(%53,3)	7 (%46,7)	
Nötropeni (Nötrofil≤1000/μl) n (%)	Yok	15 (%65,2)	8 (%34,8)	0,393
	Var	6 (%85,7)	1 (%14,3)	

4.9. Olası Tanılar

169 vakada ve özellikle tanısız zorluk doğuran nötropenik olmayan vakalarda yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları ve varsa ulaşılan nihai tanımlar gözden geçirildiğinde bazı hastalarda birden fazla nedenin lökopeniden sorumlu olduğu düşünüldü. Sonuç olarak 30 (%17,8) hastada demir eksikliği anemisi, 19 (%11,2) hastada ilaç, 10 (%5,9) hastada enfeksiyon, 27 (%16) hastada otoimmün tiroid hastalığı, 10 (%5,9) hastada hematopoietik bozukluk, 29 (%17,2) hastada otoimmün/otoinflamatuar (tiroid dışı) hastalık, 8 (%4,7) hastada otoimmün laboratuvar bozukluğu, 4 (%2,4) hastada hipersplenizm, 3 (%1,8) hastada radyoterapi sekeli, 3 (%1,8) hastada B₁₂ eksikliği lökopeniden sorumluydu. 72 (%42,6) hastada herhangi bir sorumlu hastalık belirlenemedi. İzole ANA pozitifliği de (28 hasta, %16,6) otoimmünite lehinde değerlendirilmek suretiyle 169 hastadan 91'inde (%53,8) otoimmünite vardı. Bazı hastalarda etiyolojiden birden fazla neden sorumlu idi. Tüm hastalar içerisinde birden fazla neden olan 35 hasta vardı. Bu nedenlerin her biri ayrı ayrı sayılmıştır.

Tüm izole lökopeni hastaları ile nötropenisi olan ve olmayan hastaların cinsiyete göre etiyolojik nedenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.11.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Tüm izole lökopeni hastaları ile nötropenisi olan ve olmayan hastaların cinsiyete göre etiyolojik nedenler açısından karşılaştırılması

Nedenler	Nötropenik n=59 (%)			Nötropenik olmayan n=110 (%)			Tüm hastalar n=169 (%)
	K N=49 (%)	E N=10 (%)	T N=59 (%)	K n=95 (%)	E n=15 (%)	T n=110 (%)	
Belli değil	21 (%42,9)	7 (%70)	28 (%47,5)	38 (%40)	6 (%40)	44 (%40)	72 (%42,6)
Otoimmün / otoinflamatuar hastalık (Tiroid dışı)	8 (%16,3)	2 (%20)	10 (%17)	18 (%18,9)	1 (%6,7)	19 (%17,3)	29 (%17,2)
Demir eksikliği anemisi	6 (%12,2)	-	6 (%10,2)	21 (%22,1)	3 (%20)	24 (%21,8)	30 (%17,8)
Otoimmün tiroid hastalığı	3 (%6,1)	-	3 (%5,1)	23 (%24,2)	1 (%6,7)	24 (%21,8)	27 (%16)
Otoimmün laboratuvar bozukluğu	4 (%8,2)	1 (%10)	5 (%8,5)	3 (%3,2)	-	3 (%2,7)	8 (%4,7)
İlaç	4 (%8,2)	1 (%10)	5 (%8,5)	11 (%11,6)	3 (%20)	14 (%12,7)	19 (%11,2)
Hematopoietik bozukluk	6 (%12,2)	1 (%10)	7 (%11,9)	3 (%3,2)	-	3 (%2,7)	10 (%5,9)
Enfeksiyon	4 (%8,2)	-	4 (%6,8)	4 (%4,2)	2 (%13,3)	6 (%5,5)	10 (%5,9)
Hipersplenizm	1 (%2)	-	1 (%1,7)	2 (%2,1)	1 (%6,7)	3 (%2,7)	4 (%2,4)
Radyoterapi sekeli	1 (%2)	-	1 (%1,7)	1 (%1,1)	1 (%6,7)	2 (%1,8)	3 (%1,8)
B ₁₂ eksikliği	1 (%2)	-	1 (%1,7)	2 (%2,1)	-	2 (%1,8)	3 (%1,8)

Etiyolojide sorumlu olan nedenler değerlendirildiğinde otoimmün tiroiditler dahil otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar ve otoimmün laboratuvar bozuklukları nötropenik olmayan kadınların 43'ünde (%45,3), erkeklerin 2'sinde (%13,3) otoimmünite etiyolojide yer almakta idi. Otoimmünite dışı faktörlerin cinsiyet dağılımında bariz bir farklılık dikkati çekmiyordu.



5. TARTIŞMA

İzole, spesifik bir nedene bağlı olmadan lökopenisi olan ve hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda, literatürde bununla ilgili kılavuz olmaması nedeni ile tanı koymada ve takipte güçlük yaşanmaktadır. Bu hastaların lökopenisinin nedenleri ve bunların sıklıkları tam olarak bilinmemektedir, halbuki anemi ve trombositopeni ile ilgili birçok çalışma ve kılavuz bulunmaktadır. Literatürde daha önceden yapılmış izole lökopeniye yönelik çalışmaya rastlanmamıştır. Çoğunlukla nötropeni, lökopeni yerine kullanılmıştır. Bizim amacımız izole, spesifik olmayan lökopeninin klinik ile ilişkisini değerlendirmek ve hasta yönetiminde faydalı olacak bir algoritma oluşturabilmektir.

Bu çalışmada izole lökopeni nedeniyle HÜTF Polikliniği'ne başvuran hastalar değerlendirildi. Eşlik eden (demir eksikliği dışı) anemi veya trombositopenisi olanlar dışlandı. Bu şekilde belirlenen 169 vakada ve özellikle tanısız zorluk doğuran nötropenik olmayan vakalarda yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları ve varsa ulaşılan nihai tanımlar gözden geçirildi. Çalışmaya aldığımız izole, spesifik olmayan lökopeni hastalarının ortalama izlem süresi $5,3 \pm 4,7$ (0-19,19) yıl idi. Literatürde ilk kez bu kadar geniş bir kohortta izole, spesifik olmayan lökopeninin klinik ve laboratuvar asosiyasyonları tanımlanmıştır.

İzole lökopenisi olan 169 hastanın demografik bilgileri incelendiğinde hastaların 144'ü (%85,2) kadındı. Lökopeninin kadınlarda çok daha sık olduğu saptandı. Bunun yanında kadınlarda otoimmünite saptanma oranının bariz olarak daha fazla olduğu görüldü ($P=0,002$). Literatürde cinsiyet ile lökopeni arasındaki ilişkiyi ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kadınlarda otoimmünitenin erkeklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. İzole anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği de (29 hasta) otoimmünite lehinde değerlendirilmek suretiyle 169 hastadan 91'inde (%53,2) otoimmünite tanısı veya laboratuvar bulgusu vardı. Lökopenik hasta kohortumuzdaki kadınlarda otoimmünite sıklığı erkeklerden belirgin olarak daha yüksekti. Dolayısıyla otoimmün problemlerle ilişkili lökopeninin kadınlarda daha sık olduğu ve bu sık

etiyojik sebepten dolayı lökopeninin kadınlarda daha yüksek oranda gelişebildiği düşünüldü.

Hastaların tanı anındaki yaşları ortanca 49 (17-82) yıl idi. Literatürde hemogram değerlerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini inceleyen tek çalışma bulunmuştur. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (42) granülosit yüzdesinin yaşla azaldığı, lenfosit yüzdesinin arttığı görülmektedir.

İzole lökopeni nedeniyle hastaneye başvuran, nötropenisi olmayan hastalarda muhtemel nedenler şunlardır: 24 hastada (%21,8) demir eksikliği anemisi, 19 hastada (%17,3) otoimmünite, 24 hastada (%21,8) otoimmün tiroid hastalığı, 14 hastada (%12,7) ilaçlar, 2 hastada (%1,8) otoimmün laboratuvar bozukluğu, 6 hastada (%5,5) enfeksiyon, 3 hastada (%2,7) hematopoietik bozukluk, 3 hastada (%2,7) hipersplenizm, 2 hastada (%1,8) radyoterapi sekeli, 2 hastada (%1,8) B₁₂ eksikliği. Nötropenik olmayan 110 hastanın 44'ünde (%40), nötropenik olan 59 hastanın 28'inde (%47,5) etiyoloji saptanamadı. Yani, çalışmaya alınan önemli oranda hastada hiçbir bozukluk tespit edilememiştir. İzole ANA pozitifliği de (15 hasta) otoimmünite lehinde değerlendirilmek suretiyle 110 hastadan 54'ünde (%49,1) otoimmünite vardı. Bu veriler izole, spesifik olmayan lökopeni hastalarında otoimmünitenin çok sık olduğunu göstermiştir. Olası nedeni saptamada izole ANA pozitifliği dahi olsa, otoimmüniteyi göz önünde bulundurmak önemlidir.

Otoimmün nötropenide çeşitli mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili çeşitli yayınlara mevcuttur. Anti-nötrofil otoantikorlarının nötropeniye neden olabileceğine dair ilk kanıt, 1975'te Boxer ve arkadaşları tarafından sunulmuştur(43). Aynı yıl Lalezari ve arkadaşları otoantikorların bir dereceye kadar kronik nötropeniye neden olabileceğini göstermiştir(44). Lawrence ve arkadaşları(45) ve Simpson ve Ross(46) tarafından yapılan daha önceki deneyler, nötropeniye neden olmada anti-nötrofil otoantikorlarının önemini göstermiştir. İnsanlarda otoantikorlar otoimmün nötropeniye indüklemeye büyük bir opsonize edici rol oynarlar(14). Nötropeni derecesi ile dolaşımdaki otoantikor seviyeleri arasında yakın bir ilişki yoktur, bu

çeşitli faktörlere bağlanmıştır. ANA tarafından aktive edilen komplemanın, ilave opsonize edici aktivitesi fagositozu artırabilir. Otoantikörlerin nötropeniye indüklemeye kapasitesi, olgun hücrelerin yanında, kemik iliği miyeloid öncülleri tarafından eksprese edilen antijenik determinantları tanıma yetenekleri ile ilişkilidir(47). Bu gibi durumlarda şiddetli nötropeniye, kemik iliği hipoplazisi eşlik eder.

Hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde; nötropenik olmayan 21 (%19,1) hastada otoimmün/otoinflamatuvar hastalık (tiroid dışı) olduğu tespit edildi. Romatolojik hastalığın eşlik ettiği hastalarda lökopeni patogeneğinde çeşitli faktörler mevcuttur. Patogenezde otoimmünite en olası açıklama olmasına rağmen, enfeksiyonlar ve ilaç toksisitesi de düşünülmelidir. Kalıcı nötropeni vakalarında, miyelodisplazi veya miyelofibroz varlığı da değerlendirilmelidir.

Nötropenik olmayan 3 (%2,7) hastada Sjögren sendromu tanısı mevcuttu. SS konusundaki literatür çalışmaları incelendiğinde lökopeni ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalara rastlanmıştır. Nikolopoulos ve arkadaşlarının(6) ve Vivino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(23) pSS'li hastalardaki lökopeni gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 2 (%1,8) hastada SLE tanısı mevcuttu. Literatürde SLE'de lökopeni, lenfopeni ve nötropenin değerlendirildiği birkaç çalışma bulunmuştur. Velo-García ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anından itibaren aktif hastalığı olan 158 SLE hastasından %75'inde lenfopeni mevcuttu(13). Hastalık yeniden aktivasyonundan sonra, diğer %18'lik bir grup da lenfopeni geliştirdi. Carli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lökopeni prevalansı vakaların %22-41,8'inde, lenfopeni %15-82'sinde, nötropeni %20-40'ında tanımlanmıştır(17).

4 (%3,6) hastada RA tanısı olduğu saptandı. RA'nın hematolojik tezahürü ile ilgili yapılan literatür taramasında lökopeniye sık rastlandığı ve Felty sendromu ile ilgili bilgilere rastlanmıştır. Litreatür taramasında bulunan Duquenne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara naif, erken artritli hastalarda, başlangıç ve kalıcı lenfopeni prevalansı, altta yatan tanı ve

enfeksiyon veya malignite riski değerlendirilmiştir. Başlangıçta lenfopenisi olan 42 hastanın 15'inde (%35,7) 3 yıl sonra kalıcı lenfopeni gelişmiş olupbu 15 hastada nihai tanı RA (n=6), sınıflandırılmamış artrit (n=6), SLE (n=1), spondiloartrit (n=1) ve fibromiyalji (n=1) olarak saptanmıştır. En yaygın romatizmal neden, belirgin inflamasyon ve diğer sitopenilerin yaygın olduğu RA'dır (48).

Çalışmaya alınan 24 (%21,8) hastada otoimmün tiroid hastalığı komorbiditerlere eşlik ediyordu. Nötropenik hastalarda tiroid hastalığı sıklığı daha önce bildirilenden daha yüksek olabilir. Literatürde tiroid bozuklukları ile ilişkili olarak granülopoez anormallikleri tanımlanmıştır. Aggarwal ve arkadaşlarının yaptığı, yeni tanı konmuş Graves Hastalığı hastaları ile yapılan prospektif gözlemsel çalışma, hastaların %14,1'inin anti-tiroid ilaç tedavisine başlamadan önce nötropeniye sahip olduğunu göstermiştir ve bu durum daha şiddetli hipertiroidizmi olanlarda daha yaygındır. Ek olarak, otoimmün tiroid hastalığının tedavisinden sonra tiroid hormonlarının normalleşmesi ile tüm nötropenik hastalarda nötrofil sayıları normalleşmiştir. Verilerine ulaşılabilen 149 hastada, ötiroidizme ulaştıktan sonra nötrofil sayısındaki değişiklik, bağımsız olarak tiroid hormon düzeylerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur ($P<0.01$). Önceki çalışmalarda da hipertiroidizmde nötropeni prevalansının %15 ile %30 arasında olduğunu bildirilmiştir(49). Kyritsi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fT_3 ve mutlak nötrofil sayısı arasında negatif korelasyon, TPO-antikor/TG-antikor ve C4 ile negatif korelasyon ve $CD4^+$ sayıları T_4 ile ters ve TSH ile pozitif korelasyon gösterilmiştir. Anti-TPO titreleri, pozitif anti-nötrofil antikorları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti($P=0,04$). Anti-nötrofil antikorlarının varlığı ve farklı tiroid bozukluğu olan hastalar arasında farklı lenfosit alt kümelerinin dağılımı, tiroid hastalığına bağlı nötropenin patofizyolojisinde hem humoral hem de hücrel mekanizmaları göstermiştir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda eşlik eden otoimmün kutanöz veya sistemik belirtilerin sıklığı artmıştır (RA, SLE, Sjögren sendromu, otoimmün gastrit ve vitiligo) ($P=0,03$)(41).

5 (%4,5) hastada kronik viral hepatit (HBV/HCV) olduğu saptandı. Etiyolojik nedenler değerlendirilirken enfeksiyon grubunda değerlendirilmiş olsa da kronik bir

enfeksiyon durumu olmasının yanı sıra sirotik portal hipertansiyon ve splenomegaliye bağlı sitopeni veya tedavide kullanılan antiviral ilaç ilişkili sitopeni olabileceği düşünüldü. Sitopeni, hepatik siroz ve portal hipertansif splenomegali hastalarında çok yaygındır(27). Literatürde hepatit B ve C ile ilgili birkaç çalışma bulundu. Pascutti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CMV, HCV ve insan herpes virüsleri dahil olmak üzere bir dizi virüsün hematopoietik kök ve progenitör hücreleri doğrudan enfekte edebileceği tarif edilmiştir(32).

Nötropenik olmayan hastalarda komorbiditeler incelendiğinde demir eksikliği açısından değerlendirmesi olan 102 hastadan 37'sinde (%36,3) demir eksikliği saptanmasına rağmen 24 (%21,8) hastada lökopeninin etiyolojisinde sorumlu tutulmuştur. Bunun nedeni, demir tedavisi sonrası hastalarda düzelme olmaması veya daha dominant bir neden bulunması üzerine klinisyenin bu tanıdan uzaklaşmasıdır. Literatürdeki yayınlar araştırıldığında demir eksikliği ile lökopeni ilişkisini değerlendiren tek çalışmaya rastlanmıştır. Yoojoo ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada DEA olan hastalarda yüksek lökopeni insidansını saptanmıştır. Lökopeni şiddeti, hemoglobinin azalması ile ilişkilidir. BK alt grupları arasında, lenfosit sayısı önemli ölçüde etkilenmiştir(39).

Çalışmaya alınan 2 hastada (%1,8) lökopeni nedeni olarak etiyolojide B₁₂ eksikliği düşünüldü. Shipton ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi; kobalamin eksikliği, hızlı bölünen hücrelerde etkisiz DNA sentezine yol açar, kemik iliğinde megaloblastik anemi, sitopeni ve displastik değişikliklere yol açar(37).

4 (%3,6) hastada beslenme bozukluğuna yol açacak hastalık (gastrik bypass cerrahisi öyküsü, anoreksiya, PA, çölyak, ülseratif kolit gibi) öyküsü mevcuttu. Gastrik bypass cerrahisi sonrası mikro ve makro besinlerin eksiklikleri ortaya çıkar. Literatürde Bal ve arkadaşlarının yayınladığı derleme şeklindeki çalışmada bariatrik cerrahi sonrası nütrisyonel eksiklikler tanımlanmıştır. Mikrobeseinler arasında eser elementler, temel mineraller (kalsiyum, iyot, demir, magnezyum), suda ve yağda çözünen vitaminler yer alır. B₁₂ vitamini eksikliği, bariatrik cerrahiden sonra iyi tanımlanmış bir beslenme eksikliğidir(50). Sabel ve arkadaşlarının çalışmalarında

belirttikleri gibi hafif-orta şiddette anoreksiya nervoza olanlarda kırmızı küreler, beyaz küreler ve trombositlerde, her üç seride de eksiklikleri olan hematolojik anormallikler tanımlanmıştır(35). PA de lökopeni etyolojisinde yer alabileceğini düşündüğümüz, B₁₂ vitamini emiliminin bozulmasından kaynaklanan karmaşık bir otoimmün hastalık durumudur(15).

Nötropenik olmayan hastaların 14'ünde (%12,7) etiyolojide ilaçlar yer almakta idi. Literatürde çok sayıda ilaç, lökopeni ve nötropenin potansiyel nedeni olarak bildirilmiştir. Hem kemik iliğinedoğrudan toksisite hem de nötrofillerin immün aracılı yıkımı söz konusudur(6). Literatüre bakıldığında; ilaç ilişkili nötropeni ilk olarak 1931'de Kracke tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında da bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Son zamanlarda, öncelikle kemoterapötik ajanlar nedeniyle, insidans büyük ölçüde artmıştır. İlaça bağlı nötropeni, muhtemelen ilaçların daha sık kullanımı nedeniyle, kadınlarda ve yaşlılarda en yaygın olanıdır. Genetik ve fizyolojik özellikler de daha yüksek insidansa katkıda bulunabilir(51).

Çalışmaya alınan hastaların öykü veya laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde etiyolojide tüm hastalar arasından 10 hastada (%5,9), nötropenik olmayanlardan 6 hastada (%5,5) enfeksiyon varlığı tespit edildi. Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar lökopeniye neden olabilir. Viral enfeksiyonlar arasında; influenza, hepatitler, HIV, EBV, kızamık, varisella, parvovirüs ve CMV bulunur. Malaria, tifoidal ateş, brucella, tüberküloz, ehrlichiosis ve bazı stafilokokal enfeksiyonlar gibi atipik enfeksiyonlar da nötropeni ile ilişkili olabilir(29).

Çalışmaya alınan hastaların öykü, doktor muayeneleri, görüntüleme sonuçları organomegali açısından değerlendirildiğinde 6 (%6,8) hastada hepatomegali, 6 (%6,8) hastada splenomegali, 3 (%3,4) hastada hepatosplenomegali, 6 (%6,8) hastada lenfadenopatiler saptandı. Hipersplenizm, büyümüş bir dalak ile karakterize, kan hücrelerinin hızlı ve prematur yıkımına yol açan yaygın bir bozukluktur(28). Bu hastaların %90'ında prognozu etkileyen bir veya daha fazla tip periferik sitopeni vardır(27).

Tanı aşamasında başlangıç girişimsel olmayan çalışmalar tanıyı doğrulamazsa veya tedaviye yanıt yetersizse kemik iliği incelemesi düşünülmelidir. Sitopenilerin şiddeti, periferik kan yayması anormallikleri ve sitopeniden kaynaklanan komplikasyonların varlığı ile özellikle primer hematolojik hastalık veya kemik iliği yetmezliğinden şüpheleniliyorsa biyopsi yapma kararı alınır(6). Bizim çalışmamıza alınan 30 (%17,8) hastaya kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Nötropenisi olan hastalarda klinisyenin kemik iliği incelemesi kararını daha kolay aldığı tespit edildi. Nötrofil $\geq 1500/\mu\text{l}$ olan ve nötrofil $< 1000/\mu\text{l}$ olan hastalarda kemik iliği yapılan hasta sayıları Tablo 4.10.'da belirtilmiştir. Nötropeni derinleştikçe kemik iliği yapıma oranlarının arttığı görülmektedir ($P=0,056$). Nötropenisi olan ($< 1500/\mu\text{l}$) ve kemik iliği incelemesi yapılan 15 hastanın 7'sinde (%46,7) patoloji saptandı. 1 hastada plazmaproliferatif hastalık, 1 hastada MDS, 5 hastada hiposelüler kemik iliği (selülarite 2 hastada %30, 2 hastada %20-30, 1 hastada $< \%10$) saptandı. Nötropenik olmadıkları halde (nötrofil $\geq 1500/\mu\text{l}$) kemik iliği incelemesi yapılan 15 hastanın 2'sinde patoloji saptandı (1 hastada derece 2/3 fibrozis, 1 hastada düşük dereceli B hücreli lenfoma). Sonuç olarak nötropeni yoksa, kemik iliği incelemesi yapmayı gerektiren şüpheli diğer bulgular yoksa, kemik iliği incelemesinin tanı koymada başarısının düşük olduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan ve nötropenik olmayan 2 (%1,8) hastada RT lökopeniden sorumlu bulundu. Literatüre bakıldığında Venkatesulu ve arkadaşlarının yayınladığı bir sistematik derlemede çeşitli tümör tiplerinde radyasyon sonrası lenfopeni insidansının kesitsel bir görünümü sunulmaktadır. Radyasyona bağlı lenfopeni nedenleri hastalık bölgelerine göre değişmekle birlikte, daha büyük radyasyon portalları, bu lenfositlerin radyasyona daha fazla maruz kalması nedeniyle dolaşımdaki lenfositlerin daha fazla tükenmesini tetikleme eğilimindedir. Radyasyonun lenfositlere doğrudan isabeti açısından kilit organlar timus, kemik iliği, dalak, lenf düğümleri ve tümörün kendisidir(40).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İzole, spesifik bir nedene bağlı olmadan lökopenisi olan ve hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda, literatürde bununla ilgili kılavuz olmaması nedeni ile tanı koymada ve takipte güçlük yaşanmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız izole, spesifik olmayan (özellikle nötropeniye bağlanamayan) lökopeninin klinik asosiyasyonlarını değerlendirmek ve hasta yönetiminde faydalı olacak bir algoritma oluşturabilmektir. Bu çalışmada izole lökopeni nedeniyle HÜTF Hematoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar değerlendirildi. Eşlik eden (demir eksikliği dışı) anemi veya trombositopenisi olanlar dışlandı. Bu şekilde belirlenen 169 vakada ve özellikle tanısız zorluk doğuran nötropenik olmayan vakalarda yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları ve varsa ulaşılan nihai tanımlar gözden geçirildi. İzole lökopeninin kadınlarda çok daha sık olduğu saptandı. Çalışmaya aldığımız izole, spesifik olmayan lökopeni hastalarının ortanca izlem süresi $5,3 \pm 4,7$ (0-19,19) yıl idi. Literatürde ilk kez bu kadar geniş bir kohortta izole, spesifik olmayan (nötropeniye bağlanamayan) lökopeninin klinik ve laboratuvar asosiyasyonları tanımlanmıştır. Bu laboratuvar bozukluğuna yol açabilen muhtemel nedenler şunlardır: 24 hastada (%21,8) demir eksikliği anemisi, 19 hastada (%17,3) otoimmün/otoinflamatuvar (tiroid dışı) hastalık, 24 hastada (%21,8) otoimmün tiroid hastalığı, 2 hastada (%1,8) otoimmün laboratuvar bozukluğu, 14 hastada (%12,7) ilaçlar, 6 hastada (%5,5) enfeksiyon, 3 hastada (%2,7) hematopoietik bozukluk, 3 hastada (%2,7) hipersplenizm, 2 hastada (%1,8) radyoterapi sekeli, 2 hastada (%1,8) B₁₂ eksikliği. Nötropenik olmayan 110 hastanın 44'ünde (%40), nötropenik olan 59 hastanın 28'inde (%47,5) etiyoloji saptanamadı. Yani, çalışmaya alınan önemli oranda hastada hiçbir bozukluk tespit edilememiştir.

Bu hastalarda otoimmünitenin çok sık olduğu görüldü. Nötropenik olmayan 110 hastadan 54'ünde (%49,1) izole ANA pozitifliği de dahil olmak üzere en az bir otoimmün/otoinflamatuvar hastalık tanısı veya laboratuvar bulgusu varlığı tespit edildi. Kadınlarda otoimmünite saptanma oranının bariz olarak daha fazla olduğu görüldü ($P=0,032$). Bu durum genel olarak izole lökopeninin kadınlarda daha sık izlenmesi ile ilgili olabilir.

Tanı aşamasında başlangıç girişimsel olmayan çalışmalar tanıyı doğrulamazsa veya tedaviye yanıt yetersizse kemik iliği incelemesi düşünülmelidir. Ağır sitopeni, periferik kan yayması anormallikleri ve sitopeniden kaynaklanan komplikasyonlar varsa, özellikle primer hematolojik hastalık veya kemik iliği yetmezliğinden şüpheleniliyorsa biyopsi yapma kararı alınmalıdır. Nötropeni derinleştikçe kemik iliği yapıma oranlarının arttığı görülmektedir ($P=0,003$). Nötropeni yoksa, kemik iliği incelemesi yapmayı gerektiren şüpheli diğer bulgular yoksa, kemik iliği incelemesinin tanı koymada başarısının düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde; SLE, RA, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, ankilozan spondilit gibi otoimmün bağ dokusu hastalıkları ile otoimmün tiroid hastalıklarının birliktelikleri dikkat çekmektedir. Tanı anında 21 (%19,1) hastada otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar (tiroid dışı), 24 (%21,8) hastada otoimmün tiroid hastalığı mevcuttu.

Bütün hastalarda etiyolojiye yönelik tüm değerlendirmeler yapılmadığından, eksik veriler olduğundan nedenlerin saptanmasında aksaklıklar olabilmektedir. Bu nedenle etiyolojide saydığımız nedenlerin, özellikle otoimmün durumların bu çalışmada saptanandan daha fazla olması muhtemeldir. İzole lökopeni etiyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olacak değerlendirme basamakları bir algoritma oluşturularak özetlenmiştir. (EK-1)

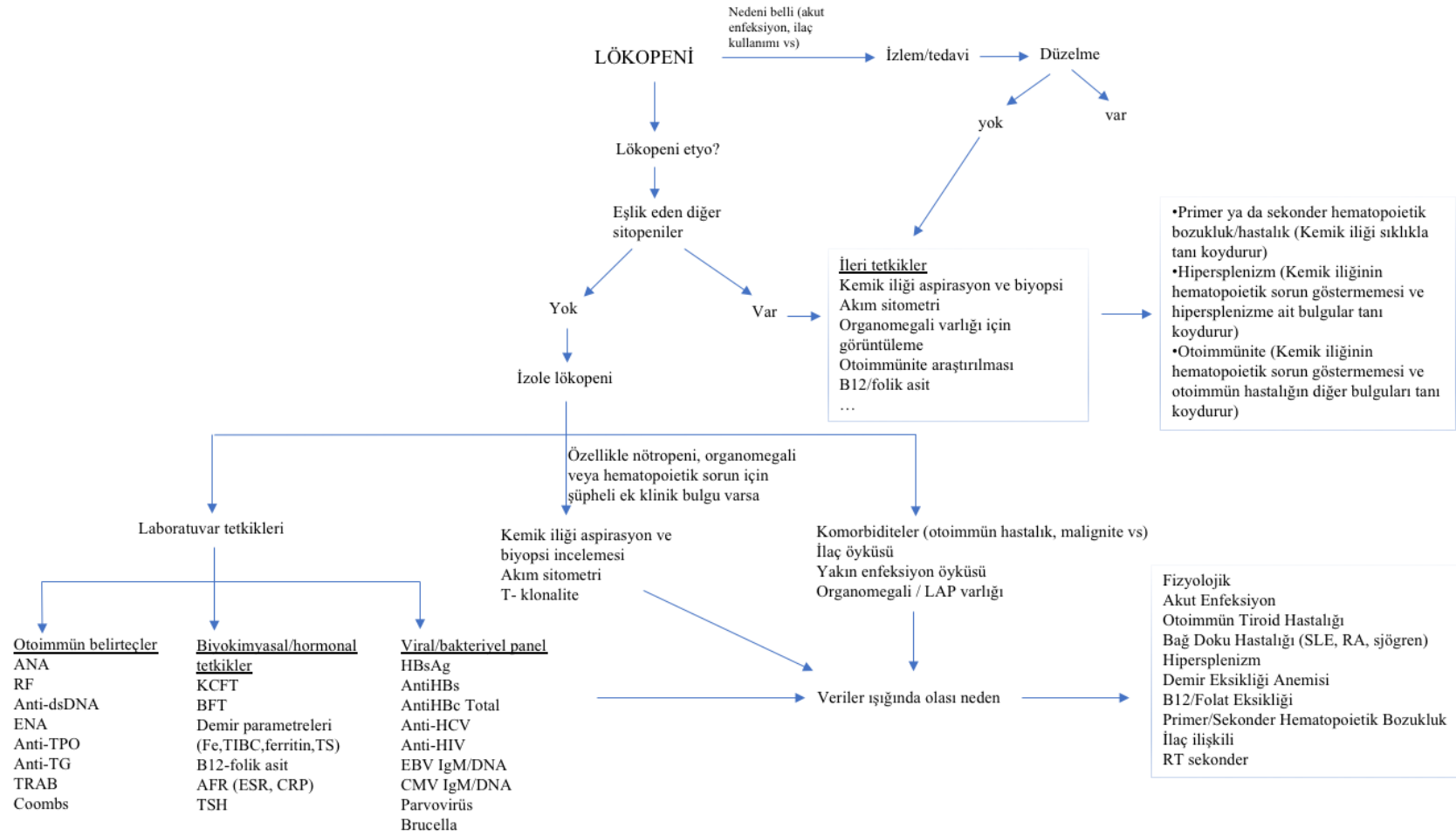
KAYNAKLAR

1. Onuoha C, Arshad J, Astle J, Xu M, Halene S. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care*. 2016;43(4):559-73.
2. Ing VW. The etiology and management of leukopenia. *Can Fam Physician*. 1984;30:1835-9.
3. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:485-91.
4. Parente J. Diagnostics for White Blood Cell Abnormalities: Leukocytosis and Leukopenia. *Physician Assistant Clinics*. 2019;4(3):625-35.
5. MarinNolaMD P. Chapter 9 - The Hematopoietic and Lymphoid Systems. Damjanov I, editor 2009. 161-202 p.
6. Nikolopoulos D, Adamichou C, Bertias G. Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with cytopenias. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019;33(4):101425.
7. Carey PJ. Drug-Induced Myelosuppression. *Drug Safety*. 2003;26(10):691-706.
8. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000034.
9. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Seminars in Hematology*. 2002;39(2):121-7.
10. Tunsirimas N, Pariwatcharakul P, Choovanichvong S, Ratta-apha W. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: Incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand. *Asian journal of psychiatry*. 2019;41:13-6.
11. Lee JH, Jang E, Jung MH, Ha K-T, Han C. Clinical effectiveness of acupuncture in the treatment of chemotherapy-induced leukopenia: A systematic review. *European Journal of Integrative Medicine*. 2016;8(5):802-8.
12. Brar RS, Schrier SL. Consultative Hematology. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. *Williams Hematology*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
13. Velo-Garcia A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139-60.
14. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(5):208.
15. Osborne D, Sobczynska-Malefora A. Autoimmune mechanisms in pernicious anaemia & thyroid disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):763-8.
16. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus—old and new. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(7):784-91.
17. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):190-4.

18. Noguchi M, Iwamori M, Hirano T, Kobayashi S, Hashimoto H, Hirose S, et al. Autoantibodies to T and B cell lines detected in serum samples from patients with systemic lupus erythematosus with lymphopenia and hypocomplementaemia. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(6):713-6.
19. Mirzayan M, Schmidt R, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2000;39(12):1316-9.
20. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000;120(1):209-17.
21. Noaiseh G, Baer AN. Toward better outcomes in Sjögren's syndrome: The promise of a stratified medicine approach. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;101475.
22. Namkoong E, Lee SW, Kim N, Choi Y, Park K. Effect of anti-muscarinic autoantibodies on leukocyte function in Sjogren's syndrome. *Mol Immunol*. 2017;90:136-42.
23. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2019.
24. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-92.
25. Kovács L, Marczinovits I, Gyorgy A, Tóth GK, Dorgai L, Pál J, et al. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3213–228 in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2005;44(8):1021-5.
26. Fragoulis GE, Paterson C, Gilmour A, Derakhshan MH, McInnes IB, Porter D, et al. Neutropaenia in early rheumatoid arthritis: frequency, predicting factors, natural history and outcome. *RMD Open*. 2018;4(2):e000739-e.
27. Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(7):744-9.
28. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. Hypersplenism: History and current status. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2377-82.
29. Berliner N. Leukocytosis and leukopenia. *Goldman's Cecil medicine: Elsevier*; 2012. p. 1098-106.
30. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Leukocytosis and Leukopenia. *Harrison's Manual of Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
31. Pascutti MF, Erkelens MN, Nolte MA. Impact of Viral Infections on Hematopoiesis: From Beneficial to Detrimental Effects on Bone Marrow Output. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(364).
32. Pascutti MF, Erkelens MN, Nolte MA. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. *Frontiers in immunology*. 2016;7:364.
33. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124(8):1251-8; quiz 378.

34. Tasegian A, Curcio F, Dalla Ragione L, Rossetti F, Cataldi S, Codini M, et al. Hypovitaminosis D3, Leukopenia, and Human Serotonin Transporter Polymorphism in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8046479.
35. Sabel AL, Gaudiani JL, Statland B, Mehler PS. Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Ann Hematol*. 2013;92(5):605-13.
36. Fahmawi Y, Campos Y, Khushman Md, Alkharabsheh O, Manne A, Zubair H, et al. Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Clin Pharmacol*. 2019;11:127-31.
37. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B₁₂ deficiency – A 21st century perspective *Clinical Medicine*. 2015;15(2):145-50.
38. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
39. Lim Y, Lee EY, Choi IS, Kim T-Y, Yoon S-S, Kim KH. Leukopenia in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Blood*. 2011;118(21):5279-.
40. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, Krishnan S. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;123:42-51.
41. Kyritsi EMA, Yiakoumis X, Pangalis GA, Pontikoglou C, Pyrovolaki K, Kalpadakis C, et al. High Frequency of Thyroid Disorders in Patients Presenting With Neutropenia to an Outpatient Hematology Clinic STROBE-Compliant Article. *Medicine*. 2015;94(23):e886-e.
42. Cheng CK-W, Chan J, Cembrowski GS, Van Assendelft O. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Laboratory Hematology*. 2004;10(1):42-53.
43. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(15):748-53.
44. Lalezari P, Jiang A-F, Yegen L, Santorineou M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(15):744-7.
45. Lawrence JS, Craddock CG, Campbell TN. Antineutrophilic serum, its use in studies of white blood cell dynamics. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1967;69(1):88-101.
46. Simpson DM, Ross R. Effects of heterologous antineutrophil serum in guinea pigs: Hematologic and ultrastructural observations. *The American journal of pathology*. 1971;65(1):79.
47. Harmon DC, Weitzman SA, Stossel TP. The severity of immune neutropenia correlates with the maturational specificity of antineutrophil antibodies. *British journal of haematology*. 1984;58(2):209-15.
48. Duquenne C, Cornec D, Marhadour T, Jousse-Joulin S, Cantagrel A, Pavy S, et al. Lymphopenia in early arthritis: Impact on diagnosis and 3-year outcomes (ESPOIR cohort). *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):417-22.
49. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(6):949-53.
50. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):544-56.
51. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia--pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(2):131-7.

EK – 1: LÖKOPENİ YAKLASIM ALGORITMA





EK – 2 VERİ TOPLAMA FORMU:**Hasta kodu**(İsim ve soyismin başharfleri ile kodlanacak)**Yaş:****Doğum tarihi** (gg, aa, yy):**Cinsiyet:****Komorbiditeler:**

Diabetes Mellitus.....

Koroner Arter Hastalığı.....

Hipertansiyon.....

Tiroid Hastalığı.....

Romatolojik Hastalıklar.....

Enfeksiyöz hastlıklar:

Malignite.....

Diğer.....

Kullandığı ilaçlar (etken maddelerini yazınız):**Hastanın HÜTF ilk başvuru tarihi**(G/A/Y):**Hastanın ilk hemogram tarihi**(G/A/Y):**Hastanın son hemogram tarihi**(G/A/Y):**Başvurudan önce kaç hemogram/lökopeni:****Başvurudan sonra kaç hemogram/lökopeni:****Toplam kaç hemogram:****Topam kaç lökopeni:****Hematolojiye başvuru anındaki kan değerleri:**

Hemoglobin:

Lökosit:

Nötrofil:

Lenfosit:

Monosit:

Trombosit:

Periferik yayma:

Son 3 ay içinde enfeksiyon öyküsü var mı? Varsa ne enfeksiyonu?

Tanıdan sonra hematoloji bölümünde bakılan biyokimyasal tetkiklerden:

TSH: anti-TG: anti-TPO:

Vitamin B₁₂: Folik asit:

Serum demir: Total demir bağlama kapasitesi:

Transferrin saturasyonu: ferritin:

ANA: RF:

Kre:

ALT:

AST:

ESR: CRP:

Viral Serolojik Belirteçler:

Anti-HIV: Anti-HCV:

HBsAg: Anti-HBs: Anti-HBc Total:

EBV IgM: CMV IgM:

Parvovirüs:

Yapılmışsa Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonucu:

Yapılmışsa sitogenetik sonucu:

T-klonalite:

Coombs:

Brucella ag:

Organomegali: var /yok