

Nötropeniye Yaklaşım

Selime AYDOĞDU*, Ahsen ÇELİK*, Zeynep KARAKAŞ*

Nötropeniye Yaklaşım

Mutlak nötrofil sayısının $15000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak tanımlanan nötropeni çocukluk çağında sık rastlanan ve etiopatogenezinde birçok mekanizmanın rol aldığı bir tablodur. Konjenital ve akkiz nedenlerle ortaya çıkabilir. Klinik yelpazesi oldukça geniştir. Çok ağır ölümcül olabilen enfeksiyonlarla seyrebildiği gibi, semptom vermeden yalnızca laboratuvar tanısı almış vakalar da mevcuttur. Nedene bağlı olarak değişen klinik bulgular nedeniyle klinisyenler tanı koyma ve tedavi yaklaşımında bazen güçlükler yaşayabilmektedir. Nötropenik bir hastada değerlendirme yaparken ateşin öncelikli varlığı dikkate alınmalıdır. Ateş varsa ayırıcı tanı için değerlendirme yapmadan hızlı bir şekilde hastanın tedavisine başlamak sonrasında, detaylı değerlendirmeleri yapmak uygun yaklaşımdır. Bu yazıda nötropenik hastanın tanısı ve tedavi yaklaşımları üzerine derleme yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, çocuk, tanı, tedavi

Çocuk Dergisi 2015; 15(1):3-9

An Approach to Neutropenia

Neutropenia is defined as an absolute neutrophil count below $15000/\text{mm}^3$. It is frequently encountered in pediatric age and many mechanisms can be involved in its etiopathogenesis. It can manifest as a congenital or an acquired entity. The clinical presentation can range from potentially fatal infections to asymptomatic laboratory findings.

Because of varying symptoms dependent on etiologies, clinicians often have difficulty in diagnosis and management. The presence of fever priorly requires attention when evaluating neutropenia. When fever is present, commencing immediate treatment of the patient without making assessments for differential diagnosis and performing detailed evaluations is an appropriate approach. This manuscript reviews the diagnostic, therapeutic approaches to neutropenia.

Keywords: Neutropenia, child, diagnosis, treatment

J Child 2015; 15(1):3-9

GİRİŞ

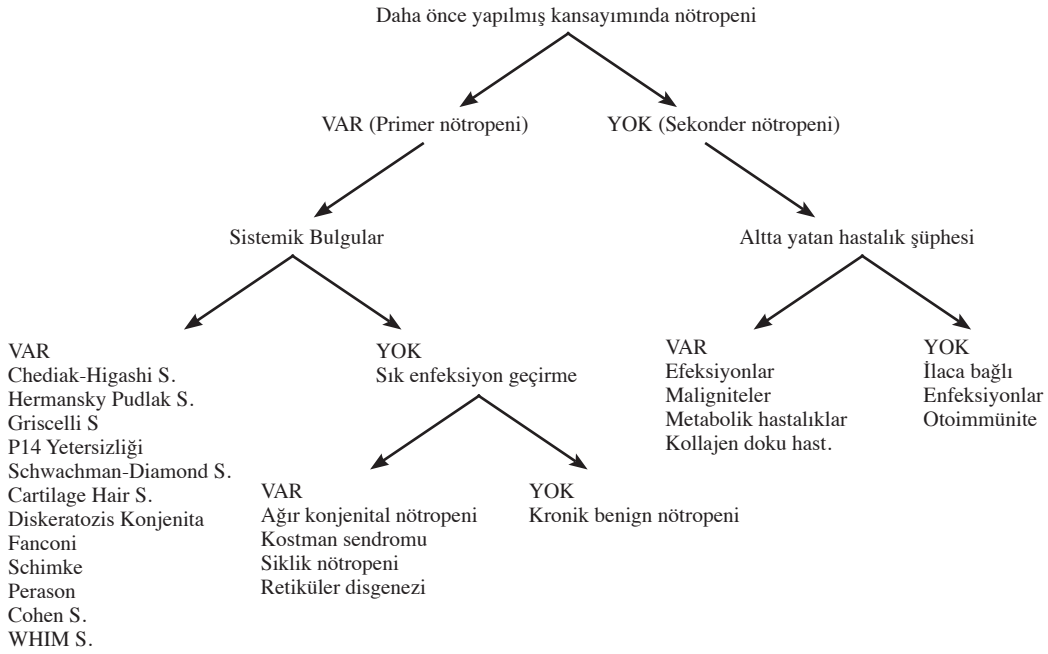
Nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) $1.500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi (2-12 ay arasındaki çocuklarda $1000/\mu\text{L}$) durumunda kullanılan terimdir. MNS total lökosit sayısının kandaki nötrofil ve çomak sayısı yüzdeleri toplamıyla çarpılması sonucu elde edilir. Nötrofil sayısı $1.000-1.500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise hafif, $500-1000/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa orta, $500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ağır ve $200/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa çok ağır nötropeni olarak sınıflandırılır⁽¹⁾.

İsveçli bilim adamı Rolf Kostmann ilk kez 1956'da "İnfantil genetik agranülositozis" tanımını kullandı. Aradan geçen 20 yıldan sonra aynı bilim adamı 1975'te 10 olgu tanımladı. Dale ve

ark.⁽⁶⁾ ilk nötropeni mutasyonunu (ELANE gen) 2000 yılında gösterdiler. Takiben diğer nötropeni gen mutasyonları tanımlandı. 2007 yılında HAX-1 geni, 2008'de G6PC3 eksikliği tanımlandı. Bundan sonraki yıllarda çalışmalar hızlandı. CSF3R, GFI-1, WAS genleri ve 2013'te VPS45 gen mutasyonu tanımlandı. Çalışmalar devam etmekte ve her geçen yıl yeni mutasyonlar eklenecek gibi görünmektedir.

Nötropeni sınıflaması değişik özellikler dikkate alınarak birkaç farklı şekilde yapılabilir. Nötropeni süresi 3 aydan az devam ederse akut nötropeni, 3 aydan uzun sürerse kronik nötropeni olarak tanımlanır. Konjenital nedenler primer; akkiz nedenler sekonder nötropenileri oluşturur⁽²⁻⁴⁾. Kemik iliği kaynaklı nedenler intrensek, kemik iliği dışından kaynaklanan nedenler ekstrensek nedenleri oluşturur. Nötropeniler ayrıca yapım azalması, yıkım artışı, açığa çıkma sorunlu, anormal dağılıma (psödonötropeni) bağlı gelişen nötropeniler olarak da sınıflandırılır (Şekil 1).

*İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Selime Aydoğdu, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul
e-posta: selime69@hotmail.com



Şekil 1. Nötropenik hastaya yaklaşım algoritması.

Primer/Konjenital Nötropeniler

- Granülositopöz bozuklukları: Retiküler-disgenezi, siklik nötropeni, ağır konjenital nötropeni
- Sendromik nötropeniler: Ribozomal disfonksiyon, Schwachman-Diamond sendromu, Diskeratozis Konjenita
- Metabolik bozukluklar: Barth sendromu, Glikojen depo tip 1b hastalığı, Pearson sendromu
- Veziküler transport bozuklukları: Chediak-Higashi sendromu, Cohen sendromu, Griselli tip2 sendromu, Hermansky Pudlak tip2, P14 eksiliği
- İmmün fonksiyon bozuklukları: Kıkırdak-Saç hipoplazisi, Schimke'nin immün osseöz displazisi, Wiskott-Aldrich sendromu, Miyelokateksis ve WHIM sendromu

Sekonder/Akkiz Nötropeniler:

- Postenfeksiyöz
- İlaçlara bağlı
- Otoimmün nötropeni
- Evans sendromu
- İmmün bozukluklarla gelişen nötropeni
- Metabolik hastalıklarla birlikte görülen nötropeniler

- Nutrisyonel eksikliklerle görülen nötropeni
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
- Neonatal alloimmün nötropeni
- Neonatal otoimmün nötropeni
- Kemik iliği tutulumları
- Retiküloendotelial sistemde (RES) sekestrasyon
- Kronik benign nötropeni
- Kronik idiyopatik nötropeni

Enfeksiyonlar, ilaçlar, immün mekanizmalar akut nötropeniye yol açarken, kronik nötropeniler B12 vitamini, folat bakır gibi nutrisyonel eksikliklerin veya immün nedenlerin kemik iliğini etkilemesine bağlı ekstrensek nedenler veya miyelodisplazi, aplastik anemi, metabolik hastalıklar, konjenital nötropeniler ve nötropenik sendromların neden olduğu kemik iliği üretim sorunlarıyla ortaya çıkabilir ^(5,6).

Ağır Konjenital Nötropeni (AKN)

Tek bir hastalık olmayıp birden fazla gen defektinin neden olduğu bir hastalık grubudur. Kalıtım şekilleri otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X'e bağlı monogenik kalıtım olabilir. Prototipi Kostmann sendromudur (AKN3). AKN 1 en sık görülen formudur. ELANE geninde mutasyon sap-

tanmıştır. AKN2'de GF11 gen mutasyonu, AKN 4 G6PC3 mutasyonu, AKN 5'te VPS45 mutasyonu vardır. En son tanımlanan AKN varyant Wiskott Aldrich sendromu olarak isimlendirilmiştir. X'e bağlı resesif kalıttır ⁽⁷⁾. ELANE geni yalnızca miyeloid hücrelerde, HAX1 ve G6PC3 pek çok doku ve organ-da eksprese edilir, bu nedenle AKN'de nörolojik bulgular, kardiyak anomaliler, ürogenital anomaliler ve venöz anjiektaziler görülebilir. AKN'de lösemik transformasyonla ilgili sitogenetik anomaliler sık görülür. Hastaların %10-12'sinde kemik iliği nakli yapılmazsa MDS/AML gelişir. Onkogeni mutasyonlar, monozomi 7, RAS onkogeni mutasyonu, GCSFR mutasyonları, nötrofil elastaz mutasyonu ve HAX-1 mutasyonudur.

Kostmann Sendromu

HAX-1 geninde mutasyon saptanmıştır. Otozomal resesif geçişlidir. Hastalar ilk aylardan itibaren sık sık pnömoni, otitis media, gingivitis, cilt enfeksiyonları, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları geçirmektedirler. Sık hastane yatışı ve yaşamı tehdit eden ağır sistemik enfeksiyonlar görülür. Etkenler stafilkok, psödomonas, *E. coli* ve mantar enfeksiyonları olabilir. Yaşamın 2. dekadında konvülsiyonlar ve mental retardasyon gelişebilir. MNS genelde 200/mm³'ün altında kalır, periferik yaymada monositoz, eozinofili gözlenir. Kemik iliği incelemesinde promyelosit veya myelosit aşamasında maturasyon arresti tanı koydurucu özelliğdir.

Tedavide enfeksiyon atakları sırasında geniş spektrumlu antibiyotikler ve grantilosit koloni stümlile edici faktör (G-CSF) kullanılır. G-CSF nötrofil sayısını artırır, promyelosit apoptozunu azaltır. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı süperoksit yapımını artırarak direnç gelişiminde rol alır. G-CSF öncesi ortalama sağ kalım 3 yılla sınırlıyken, G-CSF yaşam süresini belirgin artırmıştır. Ancak akut myeloid lösemi (AML) veya displaziye dönüşüm görülebilmektedir. On yılın sonunda hastaların %8'i sepsisten, %22'si MDS/AML'den kaybedilir, 15 yıl sonunda MDS insidansı %40 civarındadır. Bu nedenle küratif tedavisi kemik iliği nakli (KIT)'dir ⁽⁸⁾.

Siklik Nötropeni

Nötrofil elastaz geninde (ELANE) OD mutasyon

sonucu oluşur. Gen lokusu AKN'den farklı bölgededir. Bu nedenle klinik farklı seyredir. Periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülür. Nötropeni atakları 14-35 gün (ortalama 21 gün) aralıklarla gelişir. Bu dönemde ciddi nötropeni (<200/mm³) görülmektedir. Ayrıca periferik kan monosit, eozinofil, lenfosit, trombosit ve retikülosit sayılarında da siklik dalgalanmalar olabilmektedir ⁽⁹⁾. Yaşla birlikte hastalarda iyileşme gözlenir. Ciddi enfeksiyonlar %10'unda gözlenir. Pnömoni, selülit, gangren veya peritonit gibi sistemik enfeksiyonlarla ölümcül olabilir. Enfeksiyonların ciddiyeti, nötropenin derecesiyle ilişkilidir. Nötropenik periyotlar boyunca ise ateş, gingivitis, stomatitis, selülit ve perirektal apseler oluşabilmektedir. Hastalık lösemi veya aplastik anemi için predispozan değildir. Kemik iliğinde myeloid seri prekürsörler vardır, ancak fizyolojik düzeydeki G-CSF yanıtları yetersiz olarak saptanmıştır. Kemik iliği nötropenik epizodlarda hipoplazik veya maturasyon kesintili, iyileşme döneminde ise hiperplazik olarak gözlenir. Tanı için şüphelenilen olgularda altı hafta süresince haftada 2-3 defa tam kan sayımı yapılarak 2 nötropenik epizodun saptanması gereklidir. Tedavide G-CSF ile nötropenikperiyot ve enfeksiyonlarda azalma meydana gelmektedir. Akut enfeksiyon sırasında antibiyotik ve G-CSF kullanımı genellikle yeterli olmakta, ağır enfeksiyonlarda hastane yatışı gerekebilir.

Nötropeniye Seyreden Sendromlar

Shwachman-Diamond sendromu: Shwachman-Diamond tarafından 1964'de tanımlanan otozomal resesif geçişli hastalıktır, 7. kromozomdaki SBDS geninde mutasyonla oluşur. Ekzokrin pankreas yetmezliği, kronik ishal gibi GİS bulguları, ciltte egzema iktiyozis, kemiklerde metafiziel displazi, psikomotor retardasyon, nötropeni, anemi, trombositopeni, HbF artışı ile geniş bir klinik spektrum oluşturur. Vakaların %15'inde kemik iliği yetmezliği, lösemi ve MDS gelişebilir. G-CSF kullanımı rutin olarak önerilmez.

Diskeratozis Konjenita: X'e bağlı resesif, OD veya OR geçişleri mevcuttur. Klinik bulguları oral lökoplaki, tırnak distrofisi, deride anormal pigmentasyondur. Üç yaşından sonra bir hematolojik seride azalma görülmeye başlanır. Vakaların yarısında 10 yaş civarında aplastik anemi gelişir. Hastaların yaklaşık %9'unda

Hodgkin lenfoma ve değişik karsinom riski vardır. KİT ile küratif tedavi olasıdır, ancak fenotipik özellikler kalıcıdır.

Retiküler Disgenezi: Mitokondriyal adenilat kinaz 2 genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Aslında kombine bir immün yetmezlik sendromudur. Nötropeni yanında lenfopeni de vardır. Yaşamın ilk yılından itibaren ağır enfeksiyonlarla kendini belli eder. Tedavisi kemik iliği nakli ile olasıdır.

Barth sendromu: X'e bağlı resessif taşınır. Tafazzin (TAZ) geninde mutasyonlarla olur. Kardiomyopati, nötropeni, artmış apoptoz veya nötrofil fagositozu. kas zayıflığı, büyüme geriliği vardır. Tedavi kişiye özeldir. İleri olgularda kalp nakli düşünülmelidir.

Glikojen Depo Hastalığı tip 1 b: G6PT1 geni defekti mevcuttur. Hipoglisemi, hiperlipidemi, hiperlaktik asidemisi, hiperürisemi, hepatomegali, büyüme geriliği, osteopeni vardır. Nötropeni nedeniyle yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar, aftöz ülserler görülür. İnflamatuvar bağırsak hastalığına yatkınlık olduğu saptanmıştır. Nötropenide G-CSF verilir.

Chediak Higashi sendromu: CHS genindeki mutasyonlar nedeniyle olur. Enfeksiyonlara eğilim, okülökütanöz albinizm, hafif kanama eğilimi, progressif periferik nöropati, periferik yaymada özel görünümlü nötrofiller (stoplazmada iri azurofilik granüller) vardır. Hemofagositik sendrom gelişebilir, Küratif tedavi için KİT yapılmalıdır.

Pearson sendromu: Mitokondrial DNA'da büyük delesyonlar nedeniyle apoptoz hızlanır. Nötropeni, makrositik anemi, ekzokrin pankreas yetersizliği, büyüme geriliği. KIA'da vakuollü öncüller, hemosideroz, ring sideroblastlar gözlenir. Tedavide nötropeni için G-CSF, Pankreas yetersizliği için enzim verilir.

Cohen sendromu: Otozomal resessif geçer. Sorumlu gen 8. kromozomdaki VPS 13 B genidir. Mental retardasyon, mikrosefali, aydede yüzü, göz bulguları, obezite görülür. Ligamentlerde hiperlaksite mevcuttur. Olguların %90'ında nötropeni görülür.

Griselli sendromu: Üç tipi vardır. Sorumlu gen RAB 27 A'dır. Özellikle Tip 2'de nötropeni sıktır,

ama orta şiddette görülür. Albinizm veya özel saç rengi (kül grisi) vardır. Sık piyojenik enfeksiyonlar görülür. Hemofagositik sendrom riski vardır. Küratif tedavi için KİT ile olasıdır.

Hermansky Pudlak sendromu: Otozomal resessif geçer. Sorumlu gen AP3B1 genidir. Hücrenin veziküller transport sistemi bozukluk vardır. Klinikte albinizm, kanama diatezi, ciddi nötropeni görülür. Hemofagositik sendrom gelişebilir. Tedavi kemik iliği nakli ile olasıdır.

P14 eksikliği: Otozomal resessif geçer. Sorumlu MAP3B genindeki mutasyonlardır. P14 endozomların biogenezi için gerekli bir genidir. Nötropeni, parsiyel albinizm, boy kısalığı, B hücre ve sitotoksik T hücre eksikliği vardır. Tedavide henüz uzlaşma yoktur.

Kıkırdak saç hipoplazisi: Otozomal resessif geçer. Sorumlu gen RMRP genidir. Kısa ekstremiteli cücelik, seyrek saçlar, immün yetersizlik, nötropeni artmış kanser riski ile birlikte. Tedavide kemik iliği nakli yapılmaktadır.

Hiperimmunglobulin M sendromu: Sorun immünglobulinlerin "switch"inden sorumlu genlerde (CD40 ligand, NEMO, AICDA, HIGM2, HIGM5, CD geni)'dir. IgM artmış, IgA ve IgG azalmıştır. Sık bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar görülür. Coombs (+) hemolitik anemi, lenfoid hiperplazi, nötropeni diğer bulgulardır. Endojen G-CSF azalmıştır. IVIG + G-CSF ile replasman tedavisi yapılabilir. Ağır formlarda küratif tedavi KİT ile olur.

Schimke'nin immün-osseöz displazisi: Otozomal resessif geçer. Sorumlu gen SMARCAL 1'dir. Spondilopifizeal displazi, büyüme geriliği, nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği, nötropeni görülür. Hücrel immünite defekti mevcuttur. G-CSF kullanılabilir, kemik iliği nakli nötropeni ve immün yetmezlik için önerilir.

Miyelokateksis/WHIM sendromu: Otozomal dominant geçişlidir. Sorumlu gen CXCR4 genidir. Nötropeni, siğiller, hipogammaglobulinemi, yineleyen enfeksiyonlar görülür. Periferik yaymada nötrofiller arasındaki ligamentler ince ve uzun, stoplazmaları vakuollü olarak görülür. Nötropeni için G-CSF verilir.

WisKott Aldrich sendromu (varyant): WAS geninde farklı bir mutasyonla olur. X'e bağlı resessif taşıdır. Kanama diatezi ve ekzema yoktur. Yineleyen enfeksiyonlar AKN'yi düşündürür. Kemik iliğinde azalmış granülositopoez ile her üç serideki displazi dikkati çeker. Nötropeni için G-CSF verilir.

Sekonder Nötropeniler

Post enfeksiyöz nedenler: Nötrofillerin dolaşımından marjinal havuza geçmeleri, sekestrasyon, artmış tüketim veya kemik iliği rezervlerinin azalması sonucu görülebilir. Genellikle 24. saatte başlar, 3-8 gün sürer ⁽¹⁰⁾. Enfeksiyon geçirme veya geçirmiş olma öyküsü vardır. Sorumlu olabilecek bir ilaç dışlanmış olmalıdır. Altı hafta içinde veya daha önce normale dönmüşse, primer bir nedene bağlanamamışsa enfeksiyona bağlı nedenler düşünülür ve etkenin bulunmasına yönelik tetkik yapılırken 6 hafta boyunca haftalık kan sayımı yapılır. Düzellemezse kemik iliği incelemesi gerekir. Etkenler:

- Virusler: CMV, Ebstein Barr, hepatit A ve B, influenza A ve B, kızamık, RSV, parvovirus B19, rubella, suçiçeği,
- Bakteriler: Tifo, paratifo, tüberküloz, bruselloz, tularemi
- Parazitler: Plasmodium vivax, plasmodium falciparum

İlaça bağlı nötropeni: Nötropeni yaptığı bilinen ilaç kullanan hastada ortaya nedenin bilinmesi tanıyı kolaylaştırır. Ancak herhangi bir ilaç kullanımı sırasında gelişmişse ve ilacın kesilmesiyle normale dönmüşse şüphelenilir. İlacın verilmesiyle tekrar ortaya çıkmışsa tanı kesinleşir. Tedavisi neden olan ilacın kesilmesi ile olasıdır. Nötropeniye neden olan ilaçlar aşağıda listelenmiştir ⁽¹¹⁾.

- Analjezikler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar:** Asetaminofen, asetil salisilik asit, aminopirin, diklofenak, dipiron, indometazin, ibuprofen, naproksen, fenilbutazon, piroksikam, tolmetin
- Antipsikotikler:** Klorpromazin, kloimipramin, klozepin, diazepam, haloperidol, fluksetin, imipramin, mianserin, risperidon, fenotiyazinler
- Antiepileptikler:** Karbamazepin, etosüksimid, fenitoin, trimetadon, valproik asit

- Antitiroid ilaçlar:** Karbimizol, metimazol, potasyomperklorat, propiltiourasil
- Kardiyovasküler ilaçlar:** Amiodaron, kaptpril, kumarinler, dipiridamol, furasemid, hidralazin, lisinopril, nifedipin, fenindion, prokainamid, propranolol, kinidin, tiazidler, spirinolakton.
- Antienfektif ajanlar:** Penisilinler, asiklovir, sefalosporinler, kloramfenikol, klorakin, siprofloksasin, klindamisin, dapson, etambutol, fusidik asit, gentamsin, izoniyazid, levamizol, metronidazol, mebendazol, makrolidler, minosiklin. Nitrofrontoitin, novobiosin, rifampisin, streptomisin, tetrasiklinler, kotrimaksazol, vankomisin, zidovudin.
- Diğer:** Asetozolamid, asetilsistein, alloprunol, aminoglutetimid, simetidin, kolşisin, levadopa, klorfeniramin, oral antidiabetikler, metaklopramid, omeprazol, tamoksifen, penisilamin, sülfosalazin.

Neonatal Nötropeniler

1. Alloimmün neonatal nötropeni: Mekanizması Rh hastalığına benzemektedir. HNA-1a, HNA-1b ve HNA-1c antijenleri bu tabloya en sık yol açan antijenlerdir. Nötropeni omfalit, selülit veya sepsise yol açabilir. Genellikle 6 haftada düzelmesine rağmen, 6 aya kadar uzayabilir. Tedavide antibiyotikler, IVIG ve gerektiğinde G-CSF kullanılır.

2. Otoimmün neonatal nötropeni: Annede var olan otoantikorlar bebeğe geçer. Lupuslu anne çocuğu bu hastalığa örnektir. Tedavide IVIG ve G-CSF kullanılır.

Otoimmün Nötropeni

Nötropenin en sık nedenlerinden biridir. Genellikle erken çocukluk döneminin kronik otoimmün nötropeni olarak görülür. Benign seyirlidir. Çoğu vakada tanı akut ateşli hastalık ile konur, genellikle MNS 200-1.000/mm³ arasındadır ^(12,13). Antinötrofil antikorlar patogeneze sorumludur, % 75 hastada pozitif bulunur. Genellikle 3-5 yaşlarında spontan düzelir, ortalama 17 ay sürer. Antibiyotik tedavisi genellikle enfeksiyon tedavisinde yeterlidir, ağır vakalarda G-CSF tedaviye eklenebilir. Büyük çocuklarda kronik otoimmün lenfoproliferatif hastalık veya yaygın varyabl immün yetmezlik gibi konjenital immünolojik

hastalıklar akla gelmelidir. Periferik kanın akım sitometrisi ile incelemesinde T hücre reseptör α/β pozitif, CD4/CD8 double- negatif T hücre saptanması tanıyı destekler. Büyük çocuklarda mevcut bir sistemik otoimmün hastalık varlığı da kronik nötropeniye yol açabilir.

İdiopatik Nötropeni

Diğer en sık nedendir. Nötrofillerin azalmış veya inefektif üretimi artmış apopitoza bağlı olabilir. Klinik olarak daha hafif seyirlidirler. Bazılarının antikorları negatifleşmiş otoimmün nötropeni olabileceği varsayılmaktadır. Eğer hasta bir önceki değerlendirmede herhangi bir gruba dâhil edilememişse, kemik iliğinde matürasyon arresti yoksa, antinötrofil antikorlar negatif ise akla gelmelidir. Bunların bazılarında immün nedenler zaman içinde gösterilebilir. Bu nedenle takip edilmelidir. Zamanla iyileşme görülebilir.

Psödonötropeni: Nötrofiller marjnal havuza (küçük kılcal damar ağı) geçmiştir. Kemik iliği normal görünümündedir. Adrenalinle nötrofil sayısının normale dönmesi tanı koydurucudur.

Nötropenik Hastanın Değerlendirilmesi

Detaylı bir anamnez alınarak ve sistemik muayene yapılarak hastalık hakkında çok önemli ipuçları elde edilir. Öncelikle hastanın ateşi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ateş varlığı acil bir durumdur ve hızlı bir şekilde müdahale gerektirir. Çocuk hasta görünümüne ateş olmasa da acil müdahale gerekebilir. Ateşli nötropenik hasta kültürler alındıktan sonra hemen intravenöz geniş spektrumlu antibiyoterapi alınmalıdır. Ateşi yok ve hasta görünmüyorsa detaylı incelemeye geçilebilir. Hastanın nötropenisinin süresini öğrenmek açısından eski kan sayımı varlığı yol göstericidir. Daha önceden tam kan sayımı yapılmış ve normal olarak değerlendirilmişse olay sonradan gelişen bir durumdur. Hastanın bilinen hastalığı varsa o da dikkate alınmalıdır. İlaç kullanım öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Aile anamnezi önemlidir. Kardeş ölüm öyküsü, akraba evliliği varlığı konjenital nötropeniler açısından uyarıcı olmalıdır. Anne ve babanın tam kan sayımlarında nötropeni varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede fenotipik olarak saptanan bulgular sendromik nötropenileri akla getirir. Hastanın laboratuvar

incelemesinde tam kan sayımında diğer serilerde anormallik olup olmadığı önemlidir. Altta yatan hastalık öyküsü olmayan, nötropeni daha önceden bulunmayan, akut nötropeni gelişen hastada sedimentasyon, viral seroloji, antinötrofil antikor, direkt Coombs, ANA, C3, C4 bakılması yeterlidir. Altta yatan hastalık şüphesinde (enfeksiyonlar, maligniteler, metabolik hastalık, beslenme bozuklukları) enfeksiyon belirteçleri, viral seroloji, metabolik tarama testleri, vitamin B12, folikasıit, bakır, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, kollajenoz tetkikleri ve kemik iliği aspirasyonu yapılacak tetkikleridir. Nötropeni sebat etmiş olan hastada sendromik özellikler yoksa hastanın sık yineleyen ağır enfeksiyon geçirip geçirmediği sorgulanır. Sık ağır enfeksiyonları olan olgularda immün yetmezlikle giden nötropeniler, ağır konjenital nötropeniler ve siklik nötropeni açısından araştırma yapılmalıdır. Bu durumda immunglobulinler, lenfosit al grupları, kemik iliği aspirasyonu ve moleküler tetkikler yol göstericidir. Nötropeni 3 aydan kısa süren hastalarda enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi geçici nötropeni yapan nedenler düşünülür ve ileri tetkik genellikle nötropeni düzeldiğinden gerekmez. Haftalık tam kan sayımı ile takip edilerek 6 hafta içinde düzelen nötropenilerde ek tetkik yapılmasına gerek yoktur. Ancak bir nedene bağlanamayan nötropenilerde öncelikle sikliknötropeni açısından 6 hafta boyunca haftada 3 kez kan sayımı yapılır ve sonrasında kemik iliği incelemesi önerilir.

Koloni Stimüle Edici Faktör (CSF)

Nötrofil prokürsörlerinin farklılaşmasını ve nötrofillerin fonksiyonunu stimüle etmektedir. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) sentetik moleküler klonlama yöntemiyle *E. coli* bakterisinde veya Çin hamster ovaryan hücrelerinde üretilmektedir. İnternasyonal patentli ismi filgastrim (neupojen)'dir. Pegfilgastrim (neulesta) da kullanılmaktadır. Granülasit-makrofaj CSF (sargramostim; leukine) diğer bir formdur. Siklik nötropenideeksojen G-CSF hatalı siklusu elimine edemez, siklus süresini kısaltır. AKN'de 7-10 gün içinde G-CSF tedavisine yanıt alınmaktadır. SC/IV yapılabilir. Siklik nötropenide 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, konjenital nötropenide ise 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ şeklinde uygulanmaktadır. Yan etkileri: Osteoporoz, osteopeni, kemik ağrıları (artmış osteoklastik aktiviteye bağlı), hepatomegali, hematüri, glomerulonefrit,

trombositopeni, vaskülit, splenomegalidir. Ayrıca konjenital nötropenili hastalarda AML gelişimine yatkınlık olduğundan izlenmelidir ⁽¹⁴⁾.

Nötropenik Hastada Bakım

Ağız bakımı, perine bakımı, diyet, aşılama, el yıkama günlük banyo, rektal girişim ilaç yasağı, kalabalık ortamlardan kaçınma, güneş yanığı, yaralanma ve kesiye dikkat etme, kuyu suyu, hayvan dışkı ve idrar temasından kaçınma, kuru derinin nemlendirilmesi çok önemlidir.

Nötropenide Kemik İliğı Nakli

Konjenital nötropenide tedaviye cevapsızlara lösemi veya MDS gelişmeden yapılmalıdır. G-CSF yanıtı fakat >18 mcg/kg üzeri dozlara gereksinim duyanlar, G-CSFR gen mutasyonu olanlar, kemik iliğinde miyelodisplazi veya sitogenetik bozukluğu olanlar, Shwachman-Diamond sendromu, Fankoni sendromu, Diskeratozis Konjenita, CHS, Griselli sendromu kemik iliğı nakli için adaydırlar ⁽¹⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. **Bonilla MA.** Disorders of white blood cells. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011, PPP:272-320.
2. **Clay ME, Schuller RM, Bachowski GJ, et al.** Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology* 2010;26:11-21.
3. **Newburger PE, Dale DC.** Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* 2013;50:198-206. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.010>
4. **Boxer LA.** How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;174-82.
5. **Dinauer MC Newburger PE.** Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7 thedition, Philedelphia, Saunders Elsevier, 2009;1137-1152.
6. **Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al.** The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006; 3:220-31. <http://dx.doi.org/10.3816/SCT.2006.n.020>
7. **Marton Keszei, Lisa S.** Westerberg. Congenital defects in neutrophil dynamics. Department of microbiology Tumor and Cell Biology. Karoinska Instituted. Received 29 May 2014, Accepted 2 July 2014: Published 5 August 2014.
8. **Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, et al.** Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:1-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.003>
9. **Vandenberghe P, Beel C.** Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep* 2011;3(Suppl 2):e9. PMID:22053285 PMCID:3206537 <http://dx.doi.org/10.4081/pr.2011.s2.e9>
10. **Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, et al.** Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:575-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318250084a>
11. **Andre's E, et al.** Current opinion in hematology 15.15.2008. <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
12. **Bux J, Behre G, Jaeger G, et al.** Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
13. **Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, et al.** Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *VoxSang* 2005;88:52-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00585.x>
14. **Berliner N, Horwitz M, Loughran TP.** Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Educ Program* 2004. pp:63-79. PMID:15561677
15. **Janka GE, Lehmborg K.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:605-11.