



**T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
ÇOCUK HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN  
ENFEKSİYONA İKİNCİL SİTOPENİLERİN  
GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SARE BETÜL KAYGUSUZ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. FATMA BETÜL ÇAKIR**

**İSTANBUL - 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Fatma Betül Çakır 'a;

Çocuk sağlığı ve hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı, deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Akın İşcan' a ve diğer tüm hocalarıma;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, benden desteğini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan, çok sevdiğim Yrd.Doç.Dr. Selçuk Uzun'er' e ve kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm uzmanlarıma;

Eğitimim süresince gece gündüz birlikte vakit geçirdiğimiz birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, ayrılmaz parçamız olan değerli çocuk sağlığı ve hastalıkları klinik hemşire ve personellerine;

Eğitimimin her kademesinde beni yalnız bırakmayan, beni yetiştiren sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olan kardeşime, desteğini esirgemeyen teyze ve anneanneme teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Sare Betül Kaygusuz

İstanbul-Kasım 2016

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR .....	III
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER .....	VII
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	49
BULGULAR .....	51
TARTIŞMA .....	78
ÖZET.....	83
KAYNAKLAR.....	85

## KISALTMALAR

<b>AKN</b>	: Ağır Konjenital Nötropeni
<b>AML</b>	: Akut myeloid lösemi
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>BFU-E</b>	: Burst Forming Unit-Erytroid
<b>CFU-E</b>	: Colony Forming Unit-Erytroid
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>CSF</b>	: Koloni stimüle edici faktör
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virus
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>GATA-1</b>	: GATA-bağlayıcı faktör 1
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
<b>HHV 6</b>	: Human Herpes Virüs 6
<b>HKH</b>	: Hematopoetik kök hücre
<b>HKHT</b>	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
<b>HSV</b>	: Herpes Simpleks Virüs
<b>HÜS</b>	: Hemolitik üremik sendrom
<b>IF</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: Immunglobulin
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin

<b>ITP</b>	: İdiyopatik trombositopenik purpura
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>KH</b>	: Kostmann Hastalığı
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LKH</b>	: Lenfoid kök hücre
<b>M-CSF</b>	: Monosit koloni stimüle edici faktör
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik sendrom
<b>Meg-CFC</b>	: Megakaryosit kolonisi oluşturan prekürsör hücreler
<b>MKH</b>	: Myeloid kök hücre
<b>MLS</b>	: Mutlak lenfosit sayısı
<b>MNS</b>	: Mutlak nötrofil sayısı
<b>NF-E2</b>	: Eritroid derive nükleer faktör
<b>OD</b>	: Otozomal dominant
<b>OR</b>	: Otozomal resesif
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>RSV</b>	: Respiratuar Sinsitiyal Virus
<b>SCF</b>	: Stem cell faktör
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>STAT1</b>	: Sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü-1
<b>TGF</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>TKS</b>	: Tam kan sayımı
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>TPO</b>	: Trombopoetin,

**TTP** : Trombotik trombositopenik purpura

**VZV** : Varisella Zoster Virüs

**YDP** : Yaygın damar içi pıhtılaşma



## TABLolar

Tablo 1: Nötropeni nedenleri .....	14
Tablo 2: Nötropenik hastada yapılacak tetkikler.....	19
Tablo 3: Lenfopeni nedenleri .....	29
Tablo 4: Oluşum mekanizmasına göre trombositopeniler .....	31
Tablo 5: Nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar .....	39
Tablo 6: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	52
Tablo 7: Başvuru Şikayetine İlişkin Dağılımlar.....	53
Tablo 8: Tanılara İlişkin Dağılımlar.....	54
Tablo 9: Nötropeni, Lenfopeni ve Trombositopeni Varlığına İlişkin Dağılımlar .....	54
Tablo 10: Nötropeni ve trombositopeni ağırlık derecesine göre dağılımlar .....	55
Tablo 11: Sitopenilerin dağılımı .....	56
Tablo 12: Pansitopeni gözlenen hastaların özellikleri.....	57
Tablo 13: Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	59
Tablo 14: Pozitiflik saptanan viral markerlar.....	60
Tablo 15: Hücre sayılarında düzelme süreleri.....	61
Tablo 16: Takiplerdeki Hücre Sayılarının Dağılımı.....	62
Tablo 17: Başvuru ve Son Kontroldeki Hücre Sayılarının Değerlendirilmesi.....	66
Tablo 18: Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılımlarının Değerlendirilmesi .....	70
Tablo 19: Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Başvurudaki Hücre Sayılarının Değerlendirilmesi .....	71
Tablo 20: Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Antibiyotik Kullanımlarının Ve Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	72
Tablo 21: Vitamin B12, Folik Asit, Demir Düzeylerine İlişkin Dağılımlar .....	73
Tablo 22: Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Vitamin B12, Folik Asit ve Demir Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	74
Tablo 23: Hücre Sayıları ile Biyokimya Sonuçlarının İlişkisi .....	76

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Hemotopoez evreleri .....	4
Şekil 2: Hematopoez .....	5
Şekil 3: Eritropoez .....	7
Şekil 4: Nötropeniye yaklaşım .....	18
Şekil 5: Trombositopeniye yaklaşım.....	35
Şekil 6: Başvuru zamanına göre hastaların dağılımı .....	53
Şekil 7: Hastalarda bakılan viral markerlar .....	60
Şekil 8: Takiplerdeki lökosit sayılarının dağılımı .....	63
Şekil 9: Takiplerdeki mutlak nötrofil sayılarının dağılımı .....	63
Şekil 10: Takiplerdeki lenfosit sayılarının dağılımı .....	64
Şekil 11: Takiplerdeki monosit sayılarının dağılımı .....	64
Şekil 12: Takiplerdeki hemoglobin ölçümlerinin dağılımı .....	65
Şekil 13: Takiplerdeki trombosit sayılarının dağılımı.....	65
Şekil 14: Başvuru ve son kontroldeki lökosit sayılarının dağılımı .....	67
Şekil 15: Başvuru ve son kontroldeki mutlak nötrofil sayılarının dağılımı .....	67
Şekil 16: Başvuru ve son kontroldeki lenfosit sayılarının dağılımı .....	68
Şekil 17: Başvuru ve son kontroldeki monosit sayılarının dağılımı .....	68
Şekil 18: Başvuru ve son kontroldeki trombosit sayılarının dağılımı .....	69
Şekil 19: Başvuru ve son kontroldeki hemoglobin ölçümlerinin dağılımı.....	69
Şekil 20: Başvurudaki lenfosit sayısı ile folat düzeyi ilişkisi.....	76
Şekil 21: Başvurudaki monosit sayısı ile ferritin düzeyi ilişkisi .....	77
Şekil 22: Başvurudaki trombosit sayısı ile demir düzeyi ilişkisi .....	77



## GİRİŞ VE AMAÇ

Sitopeni herhangi bir hücre serisinin sayıca azalması olarak tanımlanabilir. Bu durum çocuklarda genellikle enfeksiyona ikincil gelişmektedir. Biz bu çalışmada geriye dönük olarak 2015-2016 yılları arasında merkezimize sitopeni nedeniyle başvuran ve sitopeni nedeni enfeksiyona ikincil olarak belirlenen 70 hastanın dosyalarını geriye dönük olarak inceledik.

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının bir yaşın altında çocuklarda 1000/mm<sup>3</sup>; bir yaşından sonra ise 1500/mm<sup>3</sup> altında olması olarak tanımlanır. Konjenital veya edinsel nedenlere bağlı görülebilir. Kazanılmış nötropeni enfeksiyon, malignite, bağ dokusu hastalıkları veya ilaçlara ikincil olabilir. Çocuklarda akut görülen geçici nötropenin en sık nedeni enfeksiyonlardır (1). Nötropeni ile gelen çocukta nötropeni enfeksiyona ikincil gelişebileceği gibi enfeksiyonu başlatan asıl neden de olabilir. İkisinin ayrımında çocuğun genel durumu, fizik muayene ve öyküsü önem taşır. Hastada bunun için son zamanda geçirilmiş bakteriyel ve viral enfeksiyon sorgulanmalıdır. Ateş, kilo kaybı ve kemik ağrısı eşlik etmesi halinde ön planda malignite ekarte edilmelidir. Vitamin B12, folik asit ve bakır eksikliğinde de nötropeni görülebileceğinden hastanın beslenme durumu sorgulanmalıdır(2). Fizik muayenede nötropeni yapan fankoni anemisi, osteoporoz, diskeratozis konjenita ve aminoasidüriler gibi hastalıkların spesifik bulgularının görülmesi tanıya yardımcı olabilir.

Lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali saptanması altta yatan malign hastalık veya immün yetmezlik açısından dikkatli olmayı gerektirir (3). Başta respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza A ve B, Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan herpes virüsü 6 (HHV 6) ve parvovirüs olmak üzere çocuklukta sıklıkla görülen viral enfeksiyonların çoğunda nötropeniye rastlanır. Enfeksiyonlara ikincil gelişen nötropeni genelde iyi huyludur ve kendini sınırlar(4).

Lenfopeni ise lenfosit sayısının bir yaşın altında 3000/mm<sup>3</sup>; bir yaşın üstünde ise 1000/mm<sup>3</sup> altında olmasıdır. Primer immün yetmezlikler ve kemik iliği yetmezliği sendromlarında konjenital olarak görülebileceği gibi çeşitli hastalıklara ikincil de gelişebilir. Akut lenfopeni sıklıkla enfeksiyon ve/veya lenfosit toksik ilaçlara ikincil gelişmektedir. Çoğunlukla RSV, sitomegalovirüs (CMV), influenza, kızamık gibi enfeksiyonlara ikincil gelişmekte olup enfeksiyonla ilişkili lenfopeniye neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır(5).

Trombositopeni trombosit sayısının 150000/mm<sup>3</sup> altında saptanması olarak tanımlanır. EBV, CMV, parvovirüs, varisella ve riketsiya gibi bir takım enfeksiyonların seyrinde trombositopeni görülebilir. Enfeksiyona ikincil gelişen trombositopeni genelde geçicidir ve yapımda azalmaya bağlıdır(6).

Çalışmamızda çocuk hematoloji-onkoloji polikliniğine sitopeni nedeni ile başvuran hastalar ele alındı. Hastaların ilk başvuruda ayrıntılı hikayesi alınarak genel fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar olarak tam kan sayımı, periferik yayma, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon ve olası viral serolojileri araştırılmıştır. Bazı hastalardan aynı zamanda demir ve vitamin B12 eksikliğinden şüphe edilerek bu tetkikler de istenmiştir. Hastaların sitopenileri göz önünde bulundurularak belli aralıklarla hastalar kontrole çağrılmıştır. Bu kontrol günlerinde yine hastalardan fizik muayeneleri tekrarlandıktan sonra tam kan sayımları kontrol edilmiştir. Aynı zamanda ilk başvuruda patolojik olarak saptanan parametreler de kontrol edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların hücre sayımlarının normale dönme süresi ile cinsiyet, yaş, başvurudaki tam kan sayımı, C-reaktif protein ve prokalsitonin değeri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yine demir, çinko, vitamin B12 ve folik asit gibi çeşitli besin öğelerinin immün sisteme etkisi olduğu gösterildiği için çalışmada; demir, demir bağlama, ferritin, folat ve B12 düzeyi bakılmış olan hastalarda bu nutrientlerin nötropeni ve lenfopeni ile ilişkisini inceledik(7, 8).

Çalışmamızda çocuklarda enfeksiyona ikincil gelişen sitopenilerin tanımlanması, bu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi, başvurudaki hücre sayımları ve bu değerlerin nutrisyonel anemilerle ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

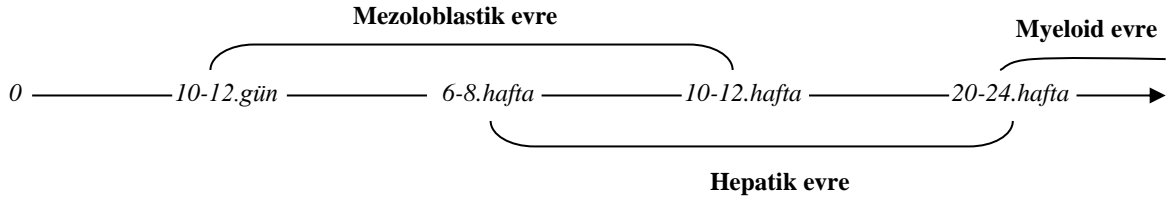
## I. Kemik İliği ve Hematopoez

Kemik iliği kemiğin meduller kavitesinde bulunur(6). Kemik iliği içerisindeki endosteal ve perivasküler alanlar; hematopoetik kök hücre yenilenmesi ve farklılaşmasının olduğu alanlardır. Fetal hayatta ve doğumdan sonraki dönemde hematopoezin yeri ve düzenlenmesi erişkinden çok farklıdır. Yenidoğan döneminde artmış eritrosit ihtiyacı nedeniyle çocuklarda kırmızı (aktif) ilik oranı erişkinlere oranla daha fazladır. Erişkinde yaş ilerledikçe kırmızı ilik alanı orta hattaki yassı kemiklere sınırlanır. Vertebra ve pelvik kemikler yaşam boyunca aktif hematopoezin sürdüğü kemiklerken, eritrosit ihtiyacının postnatal dönemde azalması ile yüz kemikleri ve radius, fibula gibi uzun kemiklerin diafizinde bulunan kemik iliğinin yerini zamanla yağ dokusu alır. Erişkinde hematopoez uzun kemiklerin metafizleri ile kafatası, vertebra ve pelvis kemiklerinde devam eder. Primer myelofibrozu, granuloma ve metastaz gibi kemik iliğini infiltre eden hastalıklarda hücre serilerinde azalma görülebilir ve kompensatuar olarak karaciğer, dalak, lenf nodları ve hatta kıkırdak yapılar, yağ dokusu ve adrenal bezlerde hematopoez görülebilir(9). Hematopoetik kök hücreler farklılaşma için büyüme faktörlerinin ve çevre hücre sel elemanların desteğine ihtiyaç duyar. Kemik, kemik iliği stroması ve mikroçevresi gerekli hücre sel desteği sağlar(10, 11). Kemik iliği boşluğundaki mikroçevreyi; retiküler fibroblastoid hücrelerin adventisyel yüzeyi oluşturduğu ve içinde hematopoetik ve yağ hücrelerinin bulunduğu çok sayıda sinusoidler oluşturur. Sinüzoidler hematopoetik hücrelerin venöz dolaşıma geçmesine izin veren özel damar yapılarıdır(12). Hematopoezi destekleyen bu mikroçevre; hematopoetik hücrelere yakın stroma hücreleri (endotel hücreleri, retiküler-adventisyel hücreler, yağ hücreleri, fibroblastlar gibi) ve bu hücrelerin birbirine tutunarak ağısı bir yapı oluşturmasını sağlayan stromanın hücre dışı elemanlarından meydana gelir. Hematopoetik kök hücreler (HKH) ve progenitör hücreler stromal hücre ağı tarafından desteklenir. Stromal hücre ağı iki önemli işlevi yerine getirir; gelişmekte olan hücrelerin tutunmasında adheziv rol alırken hematopoetik büyüme faktörlerinin üretimini de üstlenerek hücreleri bölünmeye ve farklılaşmaya sevk eder(13).

### 1-Hematopoez

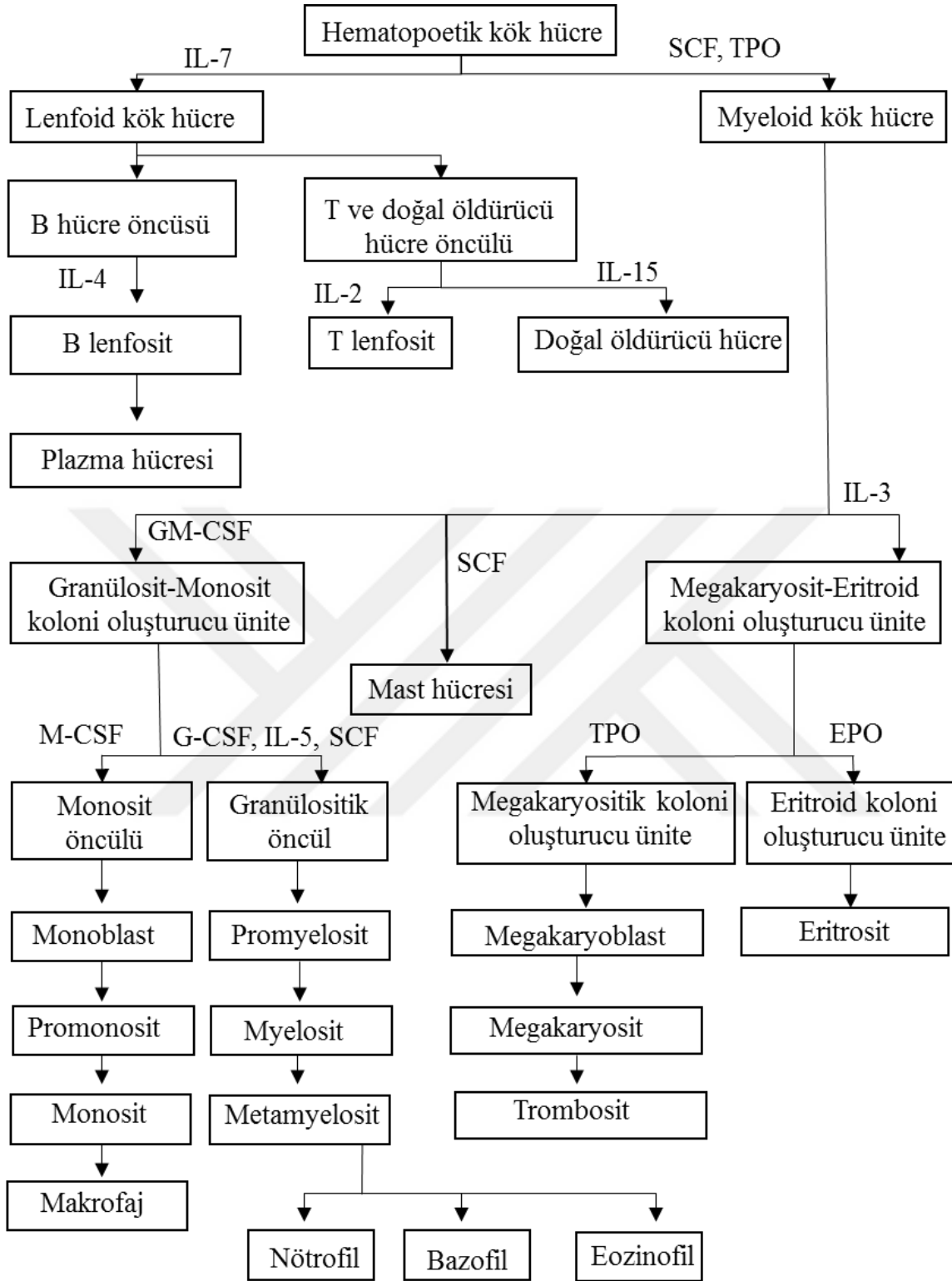
Hematopoez dokulara oksijen sağlanması, bağışıklık ve hemostaz gibi çeşitli işlevleri olan kan hücrelerinin yapımına denir. Dolaşımdaki kan hücreleri kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerden farklılaşarak meydana gelir(12). Kan yapımı embriyonik dönemin ikinci haftasında başlar. Fetal hayatta hematopoez ilk olarak yolk kesesinde gerçekleşir ( mezoblastik

dönem). Gestasyonun altıncı haftasından itibaren fetal karaciğer esas kan üretimini üstlenir, bu arada lökosit ve trombosit üretimide başlar (hepatosplenotimik dönem) . Ortalama 20.haftadan sonra ise hematopoez görevini kemik iliği (myeloid dönem) yerine getirir (Şekil 1) . Erişkin dönemde dalak ve karaciğer az miktarda hematopoeze katılır(10, 14).



**Şekil 1:** Hematopoez evreleri (15)

Hematopoetik kök hücrelerden büyüme faktörleri ve sitokinlerin de etkisiyle; eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit, doğal öldürücü ve dendritik hücreler gelişir (10, 14, 16). Tüm kan hücreleri ortak pluripotent kök hücreden oluşur. Pluripotent kök hücreler kemik iliğinde myeloid dizi veya lenfoid dizi hücrelerine dönüşmeye yönlendirilir. Multipotent myeloid kök hücreler tüm myeloid dizi hücrelerini; eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve trombositleri oluşturur. Multipotent lenfoid kök hücreler lenfoid dizi hücrelerine (B ve T lenfositler) dönüşür(9, 15) (Şekil 2).

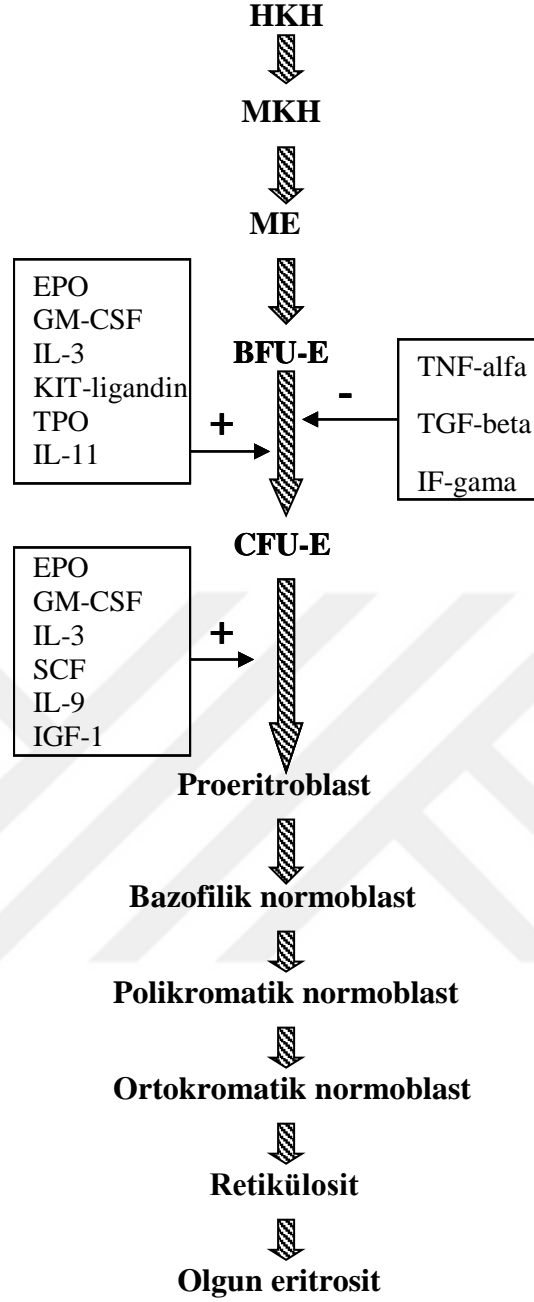


SCF:Stem cell faktör, TPO:Trombopoetin, EPO:Eritropoetin, IL: İnterlökin, GM-CSF: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör,M-CSF: Monosit koloni stimüle edici faktör

**Şekil 2:** Hematopoez (12, 15, 17)

## 1.1-Eritropoez

Eritroid hücre çoğalma ve farklılaşması fetal karaciğerde ve erişkin kemik iliğinde eritroid adacıklar denilen özelleşmiş yapılarda gerçekleşir(12). Eritroid öncüller hemoglobin içeren öncül oluşturma yeteneğine göre sınıflandırılır. Eritropoezin daha erken evresindeki, kendini yenileme kapasitesi olan ve sitokin uyarımı ile 30000-40000 hücre içeren koloniler oluşturma kapasitesine sahip öncüllere Burst Forming Unit-Erytroid (BFU-E) adı verilir. Daha fazla farklılaşmış, kendini yenileme kapasitesi olmayan ve bölünerek 8-65 hücrelik koloniler oluşturan öncül hücre grubu ise Colony Forming Unit-Erytroid (CFU-E) adını alır. Her iki hücre grubu da EPO'ya hassastırlar. Ancak CFU-E'de çok daha fazla EPO reseptörü bulunur ve hücre yaşamı EPO bağımlıdır. Her iki hücre grubunun çoğalma ve farklılaşması çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerince düzenlenir. BFU-E hücre grubu üzerinde stromal hücrelerden yapılan tirozin kinaz reseptörü ligandı (KIT-ligandin) ve T-hücrelerce yapılan IL-3 ün belirgin çoğaltıcı etkisi mevcuttur. BFU-E hücrelere pozitif yönde etki gösteren diğer faktörler GM-CSF, trombopoetin ve IL-11 dir. Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve interferon (IF)-gama ise negatif etki gösterir. CFU-E hücre grubunun farklılaşma ve çoğalmasında ise eritropoetine sinerjistik olarak SCF, GM-CSF, IL-3,IL-9 ve IGF-1 etkili-dir(12, 18). CFU-E den oluşan proeritroblastlar EPO etkisiyle bölünmeler geçirerek sırasıyla; bazofilik, polikromatik ve ortokromatik normoblasta kadar bölünürler. Ortokromatofilik normoblast çekirdeğin atılmasıyla retikülosite dönüşür. Retikülositler ise hemoglobin sentezi tamamlanınca olgun eritrosite dönüşür(12)(Şekil 3).



*EPO: Eritropoetin, TPO: Trombopoetin, IL: İnterlökin, GM-CSF: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör, TNF: Tümör nekroz faktörü, TGF: Transforme edici büyüme faktörü, IF: İnterferon, KIT-ligandin: Tirozin kinaz reseptörü ligandı, SCF: Stem cell faktör, IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü*

**Şekil 3:** Eritropoez (18)

## 1.2-Myelopoez

Myelopoez multipotent hematopoetik kök hücrelerin, en primitif myeloid progenitörlere farklılaşması ile başlar. Bir dizi spesifik farklılaşma programı sayesinde, olgun nötrofil, eozinofil, bozofil ve monosit oluşumu ile tamamlanır.

Granülosit (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ve monositlerden oluşan myeloid hücrelerin üretimi sıkı kontrol altındadır. Normal koşullarda, dolaşımında belirli sınırlarda bulunmaları, kemik iliğinde saatte yaklaşık  $10^8$  -  $10^{10}$  hücre üretilmesi ile sağlanmaktadır. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında üretim hızla artmaktadır. Bu süreçler farklılaşmayı sağlayan genleri aktive eden transkripsiyon faktörleri ile yürütülür (19). T lenfositleri, monosit/makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinden salınan; IL-3, IL-5, GM-CSF, G-CSF ve M-CSF gibi hemotopoetik büyüme faktörleri (20) ile retinoik asitde (21) hücre farklılaşmasında etkili olmaktadır. G-CSF nötrofillerin, M-CSF ve IL-5 ise sırası ile monosit ve eosinofillerin çoğalması ve terminal farklılaşmasında etkili olmaktadır (20).

### 1.2.1- Nötrofil oluşumu ve olgunlaşması

Nötrofil öncülleri kemik iliğindeki hücrelerin yaklaşık yarısını oluşturur. Çoğunluğu metamiyelosit ve sonraki evrelerde olan hücrelerdir. Hücreler farklılaşırken bazı özellikler kazanır ancak çoğalma yeteneklerini kaybederler. En erken tanımlanan granülosit öncülü dar stoplazması, belirgin nükleolusu ve az sayıda granülü olan miyeloblasttır. Miyeloblastlardan promiyelositler oluşur. Promiyelositler; miyeloblasttan büyük (> 20 mikron) ve stoplazmasında bol miktarda bulunan primer granüller ile karakterizedir. Miyelosit evresine geçiş nötrofillerin karakteristik boyanmasını sağlayan spesifik (ikincil) granüllerin ortaya çıkması ile gerçekleşir. Miyelosit evresinden sonraki hücreler artık bölünemez(22). Metamiyelositler miyelositlerden daha küçük, ince granüllerle dolu stoplazmaya sahip, poliribozom ve endoplazmik retikulum içermeyen hücrelerdir. Metamiyelositler bir sonraki evrede çomaklara farklılaşır. Bunlar çekirdeği uzamış ve atnalı görünümünde küçük hücrelerdir. Tam fagositoz yetenekleri vardır ve periferik yaymada % 3-5 oranında görülürler. Olgun nötrofiller periferik kanda 3-12 saat kaldıktan sonra 2-3 gün yaşadıkları dokulara göç eder(22). Nötrofiller vücutta kompartmanlaşma gösterir. İnsan vücudundaki nötrofillerin %75'i kemik iliğinde, geri kalan ise periferik kanda bulunmaktadır(23).

Primer (azurofilik) granüller bakterisid katyonik protein, proteolitik enzimler ve myeloperoksidaz içerir. Hem granülositlerde hem de monositlerde bulunurlar ve mikroorganizmaların



hücre içi öldürülmesinde gerekli proteinleri içerirler. İkincil granüller ve proteinleri nötrofile özgüdür ve laktoferrin, transkobalamin I, metalloproteaz ile nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin içerirler. Tersiyer granüller ise jelatinaz içerir ve nötrofil olgunlaşmasının daha geç evrelerinde oluşurlar(24-26).

### **1.2.1.1-Periferik dolaşımda nötrofil sayısının regülasyonu**

DNA'ları işaretlenmiş prekürsör hücrelerle yapılan çalışmalar, kemik iliğinde miyeloblasttan nötrofil oluşmasının sekiz gün sürdüğünü göstermektedir. Buradan dolaşıma karışan nötrofillerin ömürleri ortalama 5-8 saattir (27). Enflamasyon bölgesine gelen nötrofiller, buradan dolaşıma geri dönmezler ve buradaki ömürleri ortalama 2-3 gündür(28). Nötrofillerin dolaşıma salınmalarını sağlayan bazı mekanizmalar bilinmektedir. Bunlardan başlıcaları endotoksin, glikokortikoidler, C3e ile ilişkili lökosit mobilizasyon faktörü ve C5a gibi kompleman birimleri, G-CSF ve TNF $\alpha$  gibi sitokinler ve bazı androjenlerdir (29-33). Nötrofillerin dolaşımdan eliminasyonu, Fas proteini ile yürütülen apoptoz ve makrofajlarca yutulmaları ile olmaktadır(34). Bu nedenle Fas proteini ile yürütülen apoptozu önleyen, G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-IL-6, IL-15 gibi sitokinler, glukokortikoidler (35-37), endotoksin, C5a, TNF- alfa, IF-gama gibi enflamasyon mediatörleri nötrofil apoptozunu da önlemektedir(35).

### **1.2.2-Myelopoezin regülasyonu**

Farelerde yapılan çalışmalar, granülosit oluşumda G-CSF'ün hem normal durumlarda hem de enfeksiyon varlığında merkezi öneme sahip olduğunu göstermektedir. Sistemik enfeksiyonlarda bakteri hücre duvarında bol miktarda bulunan lipopolisakkaritlerin (LPS), endotel hücre yüzeylerindeki toll like reseptör 4 (TLR4) 'e bağlanmaları, bu hücrelerden G-CSF salınımını uyarır(38). Öte yandan LPS'lerin hemopoetik kök ve progenitor hücrelerdeki TLR'lere bağlanması da bu hücrelerin myeloid seriye doğru farklılaşmasını sağlamaktadır(39). Germ-free (mikroflora içermeyen) farelerde nötrofil sayısının, G-CSF reseptörü olmayan farelerden bile daha düşük bulunması, intestinal kommensal flora ile sağlanan LPS stimülasyonunun, TLR4 yoluyla G-CSF üretimini kontrol ettiğini düşündürmektedir(40)

### **1.2.3-Eozinofil yapımı**

Eozinofiller kemik iliği hücrelerinin %3 kadarını oluşturan eozinofil öncüllerinden oluşurlar. Olgunlaşma ve çoğalmalarında IL-3, IL-5 ve GM-CSF rol alır (22).

#### **1.2.4-Bazofil ve mast hücre yapımı**

Bazofil ve mast hücreleri parazitlere karşı gelişen immün yanıtta ana hücrelerdir. Alerjik yanıt oluşumunda da temel rol oynarlar. Mast hücreleri kemik iliğinden dolaşıma immatür hücreler olarak geçer ve gelişimlerini tamamlayacakları dokulara göç ederler. Bazofiller ise dolaşıma salındıklarında olgun hücrelerdir. Bazofil gelişiminde ana rolü IL-3 oynar. Parazit enfeksiyonuna bazofil yanıtı için IL-3 gereklidir. Bazofil yapımında IL-3 ün yanı sıra GM-CSF, IL-5 ve SCF de etkilidir (22).

#### **1.2.5-Monosit yapımı**

Monositler kemik iğindeki hücrelerin yaklaşık %3 ünü oluşturan promonositlerden kaynaklanırlar. Kandaki yaşam süreleri (8-72 saat) çok kısadır(12, 41). Dokulara geçerek geri dönüşümsüz olarak makrofajlara dönüşürler(41, 42).Akciğerlerde alveolar makrofaj(43),karaciğerde kupffer hücreleri (44), deride langerhans hücreleri (45), kemikte osteoklast (46), beyinde de muhtemelen mikrogliya hücreleri haline dönüşürler(47).

#### **1.3-Lenfopoez**

Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi ile HKH'lerden lenfoid kök hücreler oluşur. Lenfoid kök hücreden ise T ve NK hücre öncüleri ile B hücre öncülleri gelişerek lenfosit ve doğal öldürücü hücreleri oluştururlar.

#### **1.3.1-B hücresi yapımı**

Gestasyonun 8-14.haftasında B hücre gelişiminin ana bölgeleri fetal karaciğer ve omentumdur. İkinci trimesterde ise lenfoid kök hücreden gelişen pro-B, pre-B ve immatür-B hücreleri kemik iliği ve karaciğerde saptanır. İkinci trimester sonu ve erişkin yaşam boyunca ise B hücre gelişimi kemik iliğinde olur. Kemik iliğinde lenfoid kök hücrelerden ilk olarak pro-B hücreleri gelişir. Pro-B hücre yüzeyinde CD10, CD34 ve CD19 molekülü taşır. Pro-B hücrelerinin farklılaşması ile oluşan Pre-B hücrelerde ise CD34 ve TdT yüzeyde gözlenmez. Kanda dolaşan veya ikincil lenfoid dokularda bulunan olgun B hücrelerinin karakteristik özelliği hücre yüzeyinde yüzey immünglobulini (Ig) taşımasıdır (48).

### **1.3.2-T hücresi yapımı**

T hücre gelişimi başlıca timusta olur. Timik mikroçevre gestasyonun yaklaşık 4. haftasında gelişmeye başlar. Subkapsüler, kortikal ve medüller timus bölgelerinin gelişimi 9-15. gestasyon haftalarında gerçekleşir. T hücrelerinin olgunlaşması timusta bir dizi basamak sonrası olur. Timusta en erken tanımlanan lenfoid öncüller çok yönlü farklılaşma yeteneğine sahiptir. CD34+/CD1+ pre-T hücreler T hücre dizisine dönüşürler. Pre-T hücrelerin farklılaşması ile oluşan CD4+/CD8- ve CD4-/CD8+ timositler kanın ve ikincil lenfoid organların T hücre havuzunu meydana getiren yardımcı ve sitotoksik T hücrelerini oluşturur(48).

### **1.3.3-Doğal öldürücü hücreler**

Doğal öldürücü hücreler viral enfeksiyonlar ve bazı tümörlere karşı doğal bağışıklık yanıtını sağlayan büyük granüllü lenfositlerdir. Kan ve dalakta bulunan lenfositlerin %5' i doğal öldürücü hücrelerdir. Doğal öldürücü hücreler lenfoid kök hücreden köken alır. Direkt kemik iliğindeki öncüllerden köken alır ve gelişimi için timusa ihtiyaç duymaz. Gelişim ve çoğalması IL-21 tarafınca uyarılır. İmmün yanıtın erken fazında T hücre sayısı artmamışken viral enfeksiyonlardan korunmada rol oynar(48).

### **1.4-Trombopoez**

Megakaryositler insanda kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin % 0.1-0.05' ini oluşturmaktadır. Bu hücrelerin ortalama çapları 20-25 mikrondur. Diğer tüm kemik iliği hücreleri gibi megakaryositler de multipotent kök hücreden gelişir. Kök hücre önce erken megakaryosit/eritroid progenitör yönünde farklılaşır. Bu hücrelerden bir grubu hücre kültüründe (in-vitro) megakaryosit kolonisi oluşturur ve megakaryosit kolonisi oluşturan prekürsör hücreler olarak adlandırılır (Meg-CFC: Megakaryocyte colony-forming cell). Megakaryositler bu Meg-CFC'lerin farklılaşması ile gelişmektedir. Meg-CFC'lerin yüzeylerinde megakaryositlerde olduğu gibi glikoprotein IIb /IIIa bulunur, ayrıca bu hücreler de megakaryositler gibi IL-3 ve trombopoetin ile stimule olur ve mitoz gidebilirler(49-52). Meg-CFC'lerin hücre bölünmesi olmaksızın DNA'larını çoğaltması (endomitoz) ile hücreler olgun megakaryosit haline gelirler. Olgun megakaryositler poliploiddir ve normal diploid hücrenin 2-32 katı DNA içerirler(53, 54). Olgun megakaryositlerin kemik iliği sinüsoidlerine doğru uzanan yalancı ayak şeklindeki sitoplazma uzantılarının tomurcuklanması ile trombositler üretilir(55). Megakaryosit kolonisi oluşturan prekürsör hücrelerden trombosit oluşumu yaklaşık 5-7 gün içinde gerçekleşmektedir(52, 56). Bu süreçler sonunda bir megakaryositten yaklaşık 1000-3000 trombosit oluşmaktadır. Kemik

iliğinden dolaşıma salınan trombositlerin %70' i periferik dolaşımda, %30'u da dalakta bulunur(57) . Kemik iliğinden salınan megakaryosit veya protrombositler de akciğerlerde trombosit dönüşmektedir(58, 59). Akciğerlere gelen megakaryositlerin, trombosit oluşumunda primer önemi olduğuna dair dolaylı kanıtlar da bulunmaktadır(60). Megakaryosit farklılaşması ve olgunlaşması karaciğerde üretilen trombopoetin etkisi ile oluşur. Başlıca etkileri; Megakaryosit kolonisi oluşturan prekürsör hücrelerin (Meg-CFC) gelişmesi ile olgunlaşması, endomitozu hızlandırması ve apoptozu önlemesidir(61, 62). Bununla birlikte trombopoetinin olgun megakaryositlerden trombosit salınımı üzerine negatif etkisi vardır. IL-3 ve IL-11 gibi sitokinlerin de megakaryosit farklılaşması ve olgunlaşması üzerine etkisi varsa da, bunlar endomitoz üzerine etkisizdirler. Bu nedenle normal trombosit fizyolojisi üzerine etkileri kısıtlıdır(63). Dolaşımdaki trombopoetinin çoğu, büyük ölçüde trombositlere, kısmen de megakaryositlere bu hücrelerdeki reseptörüne (c-mpl) bağlanarak elimine edilir. Geride kalan trombopoetin basal düzeyde megakaryosit ve trombosit oluşumu için kullanılır. Kemoterapi sırasında kök hücre ya da megakaryosit progenitörü hücrelerin apoptozu ile oluşan trombositopeni gibi hallerde, vücutta bulunan trombosit kütle ve dolayısı ile c-mpl reseptörü miktarı azalacağından, dolaşımda yükselen trombopoetinin etkisiyle megakaryosit büyümesi ve trombosit oluşumu stimüle edilir. Deneysel trombosit infüzyonunda ise, dolaşımdaki trombopoetin miktarı azalacağından, megakaryosit büyümesi durdurulur (64, 65). GATA-1(GATA-binding factor 1; Erythroid transcription factor ) ve NF-E2 ( Nuclear factor erythroid derived 2) gibi transkripsiyon faktörlerinin megakaryosit gelişiminde gerekli olduğu bilinmektedir. GATA-1 transkripsiyon faktörü muhtemelen IF-gama/STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1) sinyal yolu üzerinden (66, 67) megakaryosit gelişimi ve olgunlaşmasına, NF-E2 ise megakaryosit sitoplazmasında değişikliklere ve trombosit oluşumuna etkili olmaktadır (68, 69). Trombositlerde alfa granülleri ve yoğun granüller olmak üzere iki tip granül bulunmaktadır. Alfa granülleri fibrinojen gibi trombosit proteinleri ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor), transforme edici büyüme faktörü-beta, trombosit faktörü-4 (platelet factor-4) ve von Willebrand faktörü gibi büyüme faktörleri içerir (70-72).Yoğun granüller ise başlıca serotonin ve kalsiyum içermektedir(73, 74). Trombositlerin ortalama ömrü 8-9 gündür(75) . Bu süre sonunda apoptozla dolaşımdan elimine olurlar(76) .

Sağlıklı kişilerde trombosit sayısı yaklaşık 3 kat kadar farklılık (150.000 – 450.000 / mikrolitre) gösterebilmektedir (77). Bununla birlikte bir kişideki trombosit sayısı tüm ömrü boyunca , hamilelik gibi fizyolojik ya da myelodisplazi gibi patolojik durumlar dışında sabit kalmaktadır (60). Akut enfeksiyonlarda ve enflamasyon hallerinde IL-6 ve IL-11 salınımı ile

trombosit sayısı artar (78). İnsan ve hayvanlarda trombosit sayısı ile trombosit ortalama hacmi arasında ters orantı bulunduğundan, bireylerde dolaşımda bulunan trombosit sayıları farklı olsa bile, dolaşımdaki trombosit kütleleri aynı kalmaktadır(79). Başka bir deyişle vücutta trombosit regülasyonu, trombosit sayısına göre değil de trombosit kütlelerine göre oluşmaktadır. Bu durum trombosit kütlelerinin 1/3'ünün bulunduğu dalağın büyümesi durumunda, dolaşımdaki trombosit sayısının düşmesine rağmen, vücuttaki toplam trombosit kütlelerinin sabit kalmasını sağlar.

## **II. Lökopeni**

Lökopeni total beyaz küre sayısının 4,000/mm<sup>3</sup> altında olması olarak tanımlanır. Lökopeni nötropeni, monositopeni veya lenfopeni sonucu gelişebilir. Monositopeni; glukokortikoid uygulanması sonrası, enfeksiyona ikincil veya kemik iliğini tutan hastalıklarla görülebilir(1).

### **A-Nötropeni**

Nötropeni mutlak nötrofil sayısında (MNS) düşüşe verilen addır. Mutlak nötrofil sayımında segmente nötrofiller ve band formlar yer alır. Nötrofilik metamiyelositler ve nötrofil serisinin daha erken evreleri MNS'ye dahil edilmez. Doğumda total beyaz küre sayımının büyük çoğunluğunu nötrofiller oluşturur ancak hayatın ilk günlerinde bu oran giderek azalır. İnfantlarda dolaşımdaki lökositlerin %20-30'unu nötrofiller oluşturur. Yaklaşık 5 yaşta kanda nötrofil ve lenfositler nerdeyse eşit orandadır. Puberte döneminde ise karakteristik %70 nötrofil dominansı görülür(80). 2 hafta ile 1 yaş arasında 1,000/mm<sup>3</sup> altında MNS nötropeni olarak tanımlanır; bir yaşından sonra nötropeni sınırı ise 1,500/mm<sup>3</sup> dür. MNS ırka göre değişiklik gösterir afriko-amerikanlarda MNS beyaz ırka göre 200–600/mm<sup>3</sup> daha düşüktür(1). Bir yaşından sonra siyahi ırkta nötropeni sınırı ise 1,200/mm<sup>3</sup> dür(80). Afrikalılar, Yemenliler, Etiyopya yahudileri gibi çeşitli etnik gruplarda benign etnik nötropeni saptanabilir. Bu kişilerde 1,000/mm<sup>3</sup> altında MNS normal olarak değerlendirilebilir ve artmış enfeksiyon riski taşımazlar(1).

Nötropeni yapımda azalma, olgunlaşan nötrofillerin kemik iliğinden salınımında bozulma, nötrofillerin artmış marginasyonu (psödonötropeni) ve artmış yıkımı sonucu meydana gelebilir(1) (Tablo 1). Çoğu vakada nötropeni edinseldir ve granülosit yapımında azalma veya yıkımında artışa bağlıdır. Kazanılmış nötropeni sıklıkla immünolojik mekanizmalarla gelişen artmış turnover hızına bağlıdır(81).

**Tablo 1: Nötropeni nedenleri(1)**

<b>I. ÜRETİMİN AZALMASI</b>
<b>A. Konjenital</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Bazı etnik gruplarda nötropeni</li><li>2. Kalıtsal<ol style="list-style-type: none"><li>a. Ağır konjenital nötropeni: sporadik (en yaygın) veya otozomal dominant ya da Kostmann hastalığı - otozomal resesif (OR)</li><li>b. Ailevi benign kronik nötropeni-otozomal dominant (OD)</li></ol></li><li>3. Kronik benign neutropeni</li><li>4. Retiküler disgenesis</li><li>5. Siklik nötropeni</li><li>6. Agammaglobulinemi ve disgammaglobulinemia ilişkili nötropeni</li><li>7. Kıkırdak-saç hipoplazisinde anormal hücrel bağışıklık ile ilgili nötropeni</li><li>8. Pankreas yetmezliği ilişkili nötropeni (Shwachman-Diamond sendromu ve Pearson sendromu)</li><li>9. Hiperimmünoglobulin M sendromu ile ilişkili nötropeni</li><li>10. Metabolik hastalıklarda görülen nötropeni<ol style="list-style-type: none"><li>a. Glikojen depo hastalığı (tip IB)</li><li>b. İdiopatik hiperglisinemi</li><li>c. İzovalerik asidemi</li><li>d. Metilmalonik asidemi</li><li>e. Propionik asidemi</li><li>f. DIDMOAD sendromunda tiamine yanıtı anemi</li><li>g. Barth Sendromu</li></ol></li><li>11. Kemik iliği yetmezliği<ol style="list-style-type: none"><li>a. Fanconi anemisi</li><li>b. Ailevi konjenital aplastik anemi</li><li>c. Diskeratozis konjenita</li></ol></li><li>12. Kemik iliği infiltrasyonu: osteopetroz, sistinozis, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı</li></ol>
<b>B. Edinilmiş</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Akut<ol style="list-style-type: none"><li>a. Akut geçici nötropeni</li><li>b. Virüs enfeksiyonu (örneğin, HIV, EBV, hepatit A ve B, solunum sinsitiyal virüsü, kızamık, kızamıkçık, varisella, influenza)</li><li>c. Bakteriyel enfeksiyon (örneğin, tifo, paratif, tüberküloz, bruselloz)</li><li>d. Riketsiya enfeksiyonu (ör ehrlichiosis)</li></ol></li><li>2. Kronik<ol style="list-style-type: none"><li>a. Kemik iliği aplazisi<ol style="list-style-type: none"><li>(1) İdiopatik</li><li>(2) İkincil: ilaçlar, kimyasallar, radyasyon, enfeksiyon, malnutrisyon, bakır eksikliği, B12 vitamini eksikliği, folik asit eksikliği</li></ol></li><li>b. Kemik iliği infiltrasyonu, neoplastik<ol style="list-style-type: none"><li>(1) Birincil: lösemi</li><li>(2) İkincil: nöroblastom, lenfoma, rabdomyosarkom</li></ol></li></ol></li></ol>
<b>II. NÖTROFİLLERİN KEMİK İLİĞİNDE SALINIMINDA BOZULMA</b>
<b>A. Myelokateksis ve WHİM Sendromu</b> [Siğiller, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, myelokateksis] (inefektif myelopoezis): Kortizon stimülasyon testi ile tanı konulur.
<b>III. NÖTROFİL MARGİNASYONUNDA ARTIŞ</b>
<b>A. Psödonötropeni</b> Epinefrin stimülasyon testi ile tanı konulur.
<b>IV. ARTMIŞ YIKIM</b>
<b>A. İmmün aracı</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. İlaç ile uyarılmış (örneğin, antikonvulzanlar)</li><li>2. Alloimmün (Izoimmün)<ol style="list-style-type: none"><li>a. Maternofetal</li><li>b. Tekrarlayan transfuzyonlar</li></ol></li><li>3. Otoimmün nötropeni<ol style="list-style-type: none"><li>a. İdiopatik</li><li>b. İkincil: Sistemik lupus eritematoz, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, otoimmün trombositopeni ve / veya oto-bağışıklık hemolitik anemi ilişkili</li></ol></li></ol>
<b>B. Nonimmün</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Enfeksiyonlar</li><li>2. Hipersplenizm</li></ol>

Nötropeni süre ve ağırlığı bakteriyel enfeksiyon gelişme ihtimali ile doğru orantılıdır. Nötropeni ağırlığı MNS ye göre derecelendirilir;

- Ağır nötropeni: MNS 500/mm<sup>3</sup> altındadır. MNS 200/mm<sup>3</sup> altında saptanması agranülositoz olarak adlandırılır.

- Orta derecede nötropeni: MNS 500–1,000/mm<sup>3</sup> arasındadır.

- Hafif nötropeni: MNS 1,000–1,500/mm<sup>3</sup> arasındadır.(1, 80)

Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni genellikle kendi orofarenks, gastrointestinal trakt ve deri floralarıdır. Bu nedenle bu hastalarda gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar ve *Staphylococcus aureus* sıktır. Tek başına nötropeni; parazitik, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaz(1, 80). Nötropenin monositopeni, lenfopeni veya hipogamaglobulinemi ile birlikte görüldüğü hastalar izole nötropeni saptanan kişilere göre daha yüksek enfeksiyon riski altındadır. Artmış yıkıma bağlı nötropenisi olan kişiler (örneğin otoimmün nötropeni) çok düşük MNS leri dahi enfeksiyon sıklıklarında artış olmadan tolere edebilirler(80).

Akut nötropeni birkaç gün içerisinde gelişir ve genellikle artmış nötrofil kullanımı ve/veya üretiminde azalmaya bağlıdır. Nötropeni üç aydan uzun sürmesi halinde kronik nötropeni olarak adlandırılır. Kronik nötropeni; artmış yıkım, azalmış yapım veya splenik sekestrasyonla ilişkilidir(80).

### **1-Klinik Bulgular**

Nötrofil sayısı 500/μL altında olan bireyler kendi endojen floralarının ve hastane kaynaklı organizmaların etken olduğu enfeksiyonlar açısından risk altındadır(80). Enfeksiyon riski mutlak nötrofil sayımı (MNS) ile ters orantılıdır. MNS 1000 / mm<sup>3</sup> altına düştüğünde; stomatit, gingivitis ve selülitlerin görüldüğü klinik tablo hakim olur. MNS 500 / mm<sup>3</sup> altında olduğunda ise perirektal apse, pnömoni ve sepsis gibi daha ciddi enfeksiyonlar oluşabilir(1). Ancak izole kronik nötropenili bazı hastalarda ciddi enfeksiyonlar görülmeyebilir. Bunun nedeni bağışıklık sisteminin diğer elemanlarının bozulmadan kalması veya otoimmün nötropenide olduğu gibi dokularda nötrofil iletiminin yeterli olmasıdır. Nötropenin sitotoksik tedavi, immünosupresif ilaçlar veya radyoterapiye ikincil geliştiği hastalar ise bağışıklık sisteminin diğer komponentleride etkilendiğinden ciddi bakteriyel enfeksiyonların gelişimine yatkındır. Deri ve mukoza bütünlüğü, kan dolaşımı ve beslenme durumu da enfeksiyon gelişiminde etkilidir.

Belirgin nütropenide sıklıkla ateş, aftöz stomatit ve gingivitis görülür. Nütropeni ile sıklıkla ilişkili enfeksiyonlar selülit, fronküloz, perirektal iltihap, kolit, sinüzit ve otitis mediadır. Pnömoni, derin doku apsesi ve sepsis gibi daha ciddi enfeksiyonlar da görülür. Nütropenik hastalarda en sık saptanan patojenler; *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif bakterilerdir. Ek-suda, fluktuasyon ve bölgesel lenfadenopati gibi lokal enfeksiyon bulguları nötrofillerin bölgede yeterli olmamasına bağlı olarak görülmeyebilir. Ancak agranulositozu olan hastalarda dahi genellikle ateş yanıtı mevcuttur ve enflamasyon bölgesinde ağrı hissi tarifleyebilirler(80).

Ağır kronik nütropeni hastalarında G-CSF sürekli nötrofil üretimini uyararak enfeksiyonun insidans ve şiddetini azaltır. G-CSF; hastalar tarafından iyi tolere edilir, yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir(1).

## **2-Nütropeniye yaklaşım**

Nütropeni ile başvuran hastada öykü alırken başvuru sırasında yada son zamanda geçirilmiş bakteriyel ve viral enfeksiyon sorgulanmalıdır. Ailede tekrarlayan enfeksiyon veya açıklanamayan çocuk ölümleri varlığında immün yetmezlik akla gelmelidir. HIV için risk faktörleri sorgulanmalı ancak bir risk olmasada HIV açısından antikor testi bakılmalıdır. Ateş, kilo kaybı ve kemik ağrısı eşlik etmesi halinde ön planda malignite ekarte edilmelidir. Hastada bu semptomlara döküntünün eşlik etmesi halinde kollajen vasküler hastalıklar da düşünülmelidir. Malnutrisyon, vitamin B12, folik asit ve bakır eksikliğinde de nütropeni görülebileceğinden hastanın beslenme durumu sorgulanmalıdır.(2)

Fizik muayenede nütropeni yapan fankoni aplastik anemisi, osteoporoz, diskeratozis konjenita ve aminoasiduriler gibi hastalıkların spesifik bulgularının görülmesi tanıya yardımcı olabilir. Nütropenik kişiler *S.aureus* gibi endojen cilt florası ve gram-negatif basiller (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*) ile piyojenik bakteriyel enfeksiyon için risk altındadır. Bu nedenle selülit ve apse oluşumu açısından cilt belirtileri muayene edilmelidir. Yine bu hastalarda gingivostomatit, perirektal selülit, otitis media ve pnömoni saptanabileceği akılda bulundurulmalıdır. Lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali saptanması altta yatan malign hastalık veya immün yetmezlik açısından dikkatli olmayı gerektirir. Artrit saptanması ise ön planda kollajen vasküler hastalığı düşündürür(3).

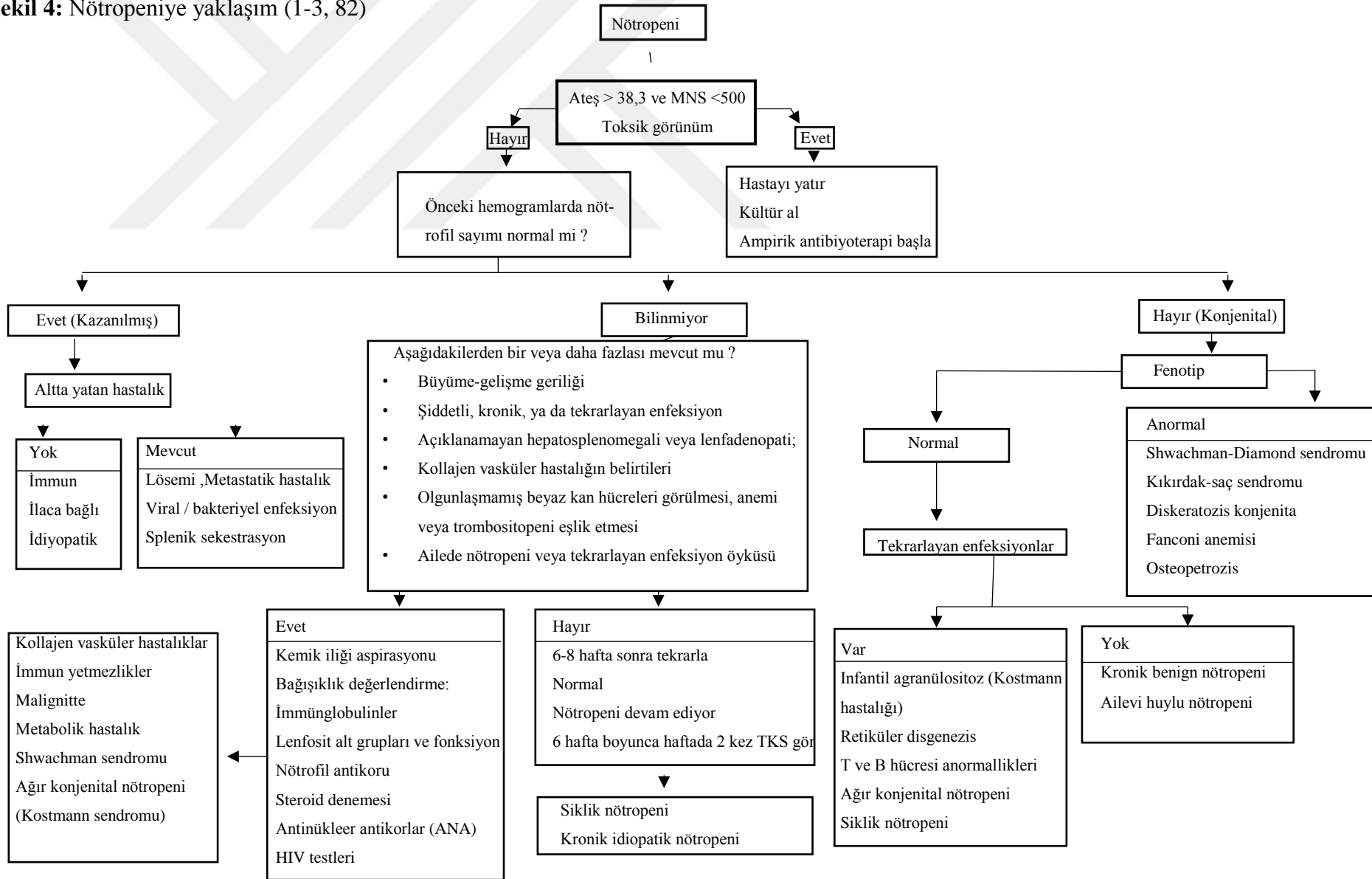
Aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının bulunması halinde hasta hematoloji uzmanınca değerlendirilmelidir(2);



- (1) Büyüme-gelişme geriliği
- (2) Şiddetli, kronik, ya da tekrarlayan enfeksiyon
- (3) Açıklanamayan hepatosplenomegali veya lenfadenopati;
- (4) Kollajen vasküler hastalığın belirtileri
- (5) Olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri görülmesi, anemi ve/veya trombositopeni eşlik etmesi
- (6) Ailede nötropeni veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü

Çocuğun genel durumu iyi ise ve seyrinde bozulma gözlenmezse tam kan sayımı (TKS) 6 - 8 hafta içinde tekrarlanır. İzlemde ek bir bulgu saptanması halinde daha erken TKS kontrolü görülür. Devam eden nötropeni benign, siklik yada immün yetmezlikler, metabolik veya vasküler hastalıklarla ilintili olabilir. Genel durumu iyi olan ve ek bulgusu olmayan hastada siklik nötropeni açısından 4-6 hafta boyunca haftada 2 gün TKS bakılır. Siklik nötropenide hastanın tam kan sayımında 12-21 günde bir 3-10 gün süreyle nötropeni gözlenir. Takipte ek bulgu gelişmesi halinde hasta hematoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Şekil 4: Nötropeniye yaklaşım (1-3, 82)



**Tablo 2:** Nötropenik hastada yapılacak tetkikler(1, 80)

İstenen Tetkik	Ön tanılar
İlk Değerlendirme	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anamnez: Geçirilmiş enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, daha önce nötropeni varlığı, toksine maruziyet</li><li>• Fizik muayene: Büyüme-gelişme, konjenital anomaliler varlığı, mevcut enfeksiyonun özellikleri, organomegali, lenfadenopati varlığı</li><li>• Aile bireylerinin tam kan sayımları: nötrofil sayıları</li><li>• Kan sayımı: Beyaz kürelerin tiplendirmesi ve platelet sayısını içeren tam kan sayımı, MNS ve retikülosit sayımı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfeksiyona ikincil nötropeni</li><li>• İlaç ilişkili nötropeni</li><li>• Konjenital sendromlar(Shwachman-Diamond, Wiskott-Aldrich, Fanconi anemisi, diskeratozis konjenita, glikojen depo hastalığı tip 1 b)</li><li>• Hipersplenizm</li><li>• Nötropeni, aplastik anemi, otoimmün sitopeniler</li></ul>
MNS <1.000 / µL	
<p>Ön planda akut nötropeni nedenleri düşünülür.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 3-4 hafta içinde tam kan sayımını tekrarla</li><li>• Enfektif ajanlar için seroloji ve kültürler</li><li>• Nötropeni ile ilişkili ilaçların kesilmesi</li><li>• Anti-nötrofil antikor tayini<ol style="list-style-type: none"><li>a. Granülosit immünfloresans testi (GIFT)</li><li>b. Granülosit indirekt immunfloresan testi (GIIFT)</li><li>c. Granülosit indirekt immunfloresan testi (GIIFT)</li><li>d. Granülosit aglütinasyon testi (GAT)</li><li>e. Enzim bağlantılı immunoassay (Enzyme linked immunoassay - ELİSA)</li><li>f. Granülosit antijenlerin monoklonal antikor spesifik immobilizasyonu (Monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens - MAIGA)</li></ol></li><li>• İmmün yetmezlik açısından yapılan testler<ol style="list-style-type: none"><li>a. Serum immünglobülin düzeyleri (IgA, IgG, IgM, IgE)</li><li>b. Hücresel immünite tetkikleri ( PPD, lenfosit alt grupları)</li><li>c. Lenfosit immünfenotiplendirmesi</li><li>d. ANA, C3, C4, CH50</li></ol></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geçici miyelosupresyon (örneğin, viral)</li><li>• Virüsler (örneğin, EBV, CMV), bakteri, mikobakteri, rickettsia ile aktif veya kronik enfeksiyon</li><li>• İlaç-ilişkili nötropeni</li><li>• Otoimmün nötropeni</li><li>• İmmün yetmezlik ile bağlantılı nötropeni</li></ul>

3 ayrı zamanda MNS <500/ uL	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kemik iliği incelemesi <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Miyeloid seri morfoloji ve maturasyonu; matur granulositlerde azalma olup olmadığının tespiti</li> <li>b. Megakaryositlerin ve eritroid öncüllerinin maturasyon ve sayısı</li> <li>c. İnfiltratif hücre varlığı</li> <li>d. Karyotip (myelodisplazi veya akut miyelositik lösemiye tanımlamak için) ve kromozom 7 ve 5q için FISH çalışmaları</li> <li>e. Elektron mikroskopi (subselüler morfoloji, konjenital disgranulopoezis)</li> </ul> </li> <li>•Glukokortikoid stimülasyon testi</li> <li>• 6-8 hafta süreyle haftada 3 gün nötrofil sayıları kaydı</li> <li>• Pankreas fonksiyon tetkikleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum amilaz ve tripsinojen düzeyleri, gaitada yağ aranması,bilgisayarlı tomografi (pankreatik lipomatozis açısından)</li> </ul> </li> <li>• Tüm iskelet grafisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağır konjenital nötropeni, Shwachman-Diamond sendromu,myelokateksis; kronik benign ya da idiyopatik nötropeni</li> <li>• Kronik benign ya da idiyopatik nötropeni, bazı otoimmün nötropeniler</li> <li>• Siklik nötropeni</li> <li>• Shwachman-Diamond sendromu</li> <li>• Kıkırdak-saç hipoplazisi,Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi</li> </ul>
MLS <1000 / uL	
3-4 hafta içinde kan sayımı tekrarlayın	Geçici lökopeni (örneğin viral)
3 ayrı zamanda MLS <1000/ uL	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1 antikor veya RNA testi</li> <li>• Kantitatif immüoglobulinler (G, A ve E)</li> <li>• Lenfosit alt grupları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV-1 enfeksiyonu, AİDS</li> <li>• Bağışıklık fonksiyonunun konjenital veya edinsel bozuklukları</li> </ul>
Pansitopeni	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi</li> <li>• Kemik iliği sitogenetik tetkikleri</li> <li>• Vitamin B12 ve folat düzeyleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemik iliği infiltrasyonu (malignite, fibrozis, granüloma, depolama hücreleri); aplastik anemi</li> <li>• Miyelodisplazi, lösemi</li> <li>• Vitamin eksiklikleri</li> </ul>
Diğer Tetkikler	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İdrar ve plazma aminoasitleri</li> <li>• Serum Vit. B12, folik asit, bakır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolik hastalık açısından</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemik dansitometrisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik nötropenili hastaların %14'ünde asemptomatik osteoporoz veya osteopeni görülür</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen mutasyon analizleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nötrofil elastaz (ELA-2) (ağır konjenital nötropeni ve siklik nötropeni),GFI-1 (ağır konjenital nötropeni),WAS (X'e bağlı nötropeni),SBDS Shwachman-Diamond),HAX 1, TAZ (Barth sendromu),LYST (Chediak Higashi sendromu) ve diğer gen mutasyonlarının moleküler tekniklerle saptanması tanıyı kesinleştirmede önemli rol oynar.</li> </ul>

### **3 -Azalmış Yapıma Bağlı Nötropeni**

#### **a) Ağır Konjenital Nötropeni ve Kostmann Hastalığı**

Ağır konjenital nötropeni (AKN) farklı kalıtım paternleriyle aktarılan heterojen bir hastalık grubunu içerir. AKN'lerin görülme sıklığı 2/1000000 dur. Kostmann hastalığı (KH) otozomal resesif olarak kalıtılır. KH'ye neden olan defekt birinci kromozomda bulunan HAX 1 genindeki homozigot mutasyondur. Otozomal dominant veya sporadik kalıtılan diğer AKN'lerin çoğunda (%60) nötrofil elastaz gen mutasyonu (ELA-2) saptanır. Hastaların çoğunda sporadik kalıtım gözlenir. Bunun nedeni otozomal dominant kalıtımın daha ölümcül seyretmesidir(1, 80) .

Nötrofil elastaz gen mutasyonu olanlarda nötrofil prekürsörlerinde erken apoptoz görülür. HAX1 bir apoptoz inhibitörüdür. Yokluğunda apoptoz denetlenmeden ilerler. Hastalarda G-CSF kullanımı ile anti-apoptotik yolların tetiklenmesi nötrofil sayısında artışa neden olur(1) .

Yaşamın ilk yıllarında genellikle stafilokoklar, streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, peptostreptokoklar ve mantarların etken olduğu omfalit, otitis medya, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, cilt abseleri, karaciğer abseleri görülür. Splenomegali mevcut olabilir. Kan sayımında MNS azalmış (200/mm<sup>3</sup> altında) ve kompensatuar olarak eozinofil ile monosit sayısı artmıştır. Hafif anemi ve trombositoz mevcut olabilir. Kemik iliği incelemesinde myelopoezde promiyelosit veya miyelosit evresinde duraklama saptanır. Monosit, eozinofil, makrofaj ve plazma hücrelerinde artış mevcuttur.(1, 80)

Tedavide G-CSF ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanır. AKN de önde gelen ölüm nedenleri enfeksiyon ve miyelodisplastik sendrom (MDS) / lösemidir.

Hastaların %12 sinde MDS ve / veya akut myeloid lösemi (AML) geliştiği için takipte belli aralıklarla kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.G-CSF yüksek dozlarda gerektiren hastalar MDS / AML geliştirme riski altındadır.(1)

#### **b) Retiküler disgenezis**

Retiküler disgenezi miyeloid ve lenfoid seri olgunlaşmasının kusurlu olduğu bir kök hücre hastağıdır. Trombosit ve eritrosit üretimi normaldir. Ağır nötropeni ve orta derecede - ağır lenfopeni saptanır. Hastalarda periferik lenf nodları palpe edilemez. Peyer plakları, tonsiller

ve splenik foliküller yoktur. Hayatın ilk yıllarında enfeksiyon nedeniyle kaybedilirler. Tedavi HKHT'dir.(1, 80)

### **c) Siklik Nötropeni**

Nadir görülen bir hastalıktır; infant ve çocukluk döneminde saptanır. Genel olarak benign seyirlidir ancak %10 hastada eşlik eden ağır enfeksiyon nedeniyle mortal seyredebilir.

Otozomal dominant veya sporadik olarak görülür. ELA-2 gen mutasyonu ile oluşur. Genellikle 21 günde bir 3-6 gün süren belirgin nötropeni (MNS 500 ve çoğunlukla da 200 altında) görülür, ardından MNS normalin alt sınırına çıkarak bir sonraki sıklusa kadar normal sınırlarda olur. Döngüleri 14 ila 40 gün arasında değişebilir. Nötropeni sırasında ateş, mukozal ülserasyon, gingivitis, stomatit ve sellülit, perirektal apse, mastoidit, pnömoni, adenitis gibi enfeksiyonlar görülebilir. Pnömoni ve peritonite ikincil gelişen sepsis (özellikle *Clostridium perfringens* kaynaklı) bu hastalarda ölümün en sık nedenidir. Kemik iliğinde nötropeni gelişmeden önce geç miyeloid öncülerinin yokluğu, nötropenik aşamada ise miyeloid hiperplazi görülür. Çoğu hastada retikülosit ve trombosit sayılarında da dalgalanma nötropenik siklusa eşlik ederken bir kısım hastada eozinofil ve lenfosit sayılarında farklılıklar gösterir. Nötrofil sayısının dip yaptığı evrede resiprokal monositoz gözlenir. Tanı genellikle en az 6 hafta süreyle haftada 2-3 kez (tercihen 3) tam kan sayımı görülerek siklusların belgelenmesi ile konulur. Tedavide hayati tehdit edici enfeksiyonlar ve dental komplikasyonlardan korunmak amaçlı G-CSF kullanılabilir. Tedavi günlük veya alterne biçimde kullanılabilir. G-CSF kullanımı ile sikluslar önlenmez ancak nötropenik gün sayısı azaltılabilir. Gerekliğinde antibiyotik tedavisi verilir. Hastaların ağız hijyenine uyması konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Seyrinde malignite gelişimi beklenmez. (1, 80)

### **d) X'e bağlı agammaglobulinemi ile ilişkili nötropeni**

Hastalık B-hücresi tirozin kinaz (BTK) geninde X'e bağlı resesif mutasyon sonucu ortaya çıkar. Serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinde ve B-lenfositlerde ciddi azalma görülürken ancak T-hücre fonksiyonu normaldir. BTK gen aynı zamanda miyeloid hücrelerinde ifade edilir ve miyeloid olgunlaşması için sinyal iletimine katılmaktadır. Nötropeni ihtiyaç halinde bu hücrelerin hızlı üretimi esnasında görülür. Nötropenik hastalar mantar ve *Pneumocystis carinii* enfeksiyonları geliştirmeye daha yatkındırlar. Gerekliğinde antibiyotik ve kısa süreli G-CSF kullanılabilir. (1, 80)

### e) Otozomal Resesif agammaglobulinemi ilişkili nütropeni

Otozomal resesif agammaglobulinemi  $\mu$  ağır zincir kodlayan gen mutasyonları sonucu oluşur. B-lenfositlerde azalma ve nütropeni görülür. Gerekğinde kısa süreli G-CSF kullanılabilir. (1)

### f) Kıkırdak-Saç Hipoplazisi

Hastalık otozomal resesif kalıtım gösterir. Kısa ekstremiteli cücelik ve ince saç yapısı tipik fenotip görünümü oluşturur. *RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease* ( RMRP) gen mutasyonu sonucu bozulan T-hücre fonksiyonu sonucu bu hastalarda hücrel immünite defektiftir. Hastalığa makrositik anemi, lenfopeni, enfeksiyona yatkınlığı artıran orta-ağır nütropeni eşlik eder. Tedavisi HKHT' dir. (1)

### g) Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

Sporadik, OD veya OR olarak kalıtılabilir. B-hücrelerin hafıza B-hücreleri ve plazma hücrelerine farklılaşmasında defekt mevcuttur. Hipogammaglobulinemi mevcuttur, tüm immünglobulinler düşük saptanır. B-hücre sayısı normaldir ancak antijene spesifik antikor üretmezler. CD4+ T -lenfositler ve CD4/CD8 oranı ise azalmıştır. Genellikle 20-30 yaşlarında bulgu verir. Genellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Pnömonok ve *H.influenza* en sık ajanlardır. Bu hastalar idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), sistemik lupus eritamatozus (SLE) ve tiroidit gibi otoimmün bozuklukları geliştirmeye yatkındırlar. Hastalıkta görülebilen nütropenin otoimmün olduğu düşünülmektedir. Tedavide G-CSF, intravenöz immünglobulin ve gerektiğinde antibiyotikler kullanılır. (1, 80)

### h) Myelokatheksis ve WHİM Sendromu

Hastalık OD geçiş gösterir. Anti apoptotik faktör olan bcl-x in azalmış ekspresyonuna bağlı olarak nütrofil apoptozu artmıştır. Hastalıkta tipik olarak siğiller, myelokateksis, hipogammaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Orta-ağır nütropeni gözlenir. Nütrofil ve eozinofillerde vakuoller, belirgin granüller, nukleer hipersegmentasyon ve ince filamanlarla bağlı piknotik nukleus görülür. Lenfositler, monositler ve bazofil morfolojisi normaldir. Nütrofil fonksiyonları genellikle normaldir. Tedavide G-CSF veya GM-CSF kullanılır. G-CSF tedavisi ile immünglobulin seviyeleri normale döner. (1, 80)

### **i) Selektif IgA Eksikliği ve Nötropeni**

Selektif Ig A eksikliği, otoimmün nötropeni ile ilişkili olabilmektedir. G-CSF kullanımının bu durumda etkili olup olmadığı bilinmemektedir. (1)

### **j) Dubowitz Sendromu**

Dubowitz sendromu yüksek IgM seviyeleri ile tekrarlayan nötropeni ve düşük IgG ve IgA, dismorfik yüz, mental retardasyon, mikrosefali, büyüme geriliği ve egzama ile karakterizedir. Otozomal resesif geçiş gösterir. (1)

### **k) Shwachman-Diamond sendromu**

Metafizyel kondrodisplazi (cücelik, yürüme bozukluğu, kalça displazisi), dismorfik bulgular (retinitis pigmentosa, dental displazi, klinodaktili vb) ve egzokrin pankreas yetmezliğini görüldüğü multisistemik nadir bir hastalıktır. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Hücre iskeleti ve mikrotubul fonksiyonlarında bozulmaya bağlı nötrofil işlevleri bozuktur. Hematopoez bozulmuştur. Myeloid hipoplazi, nötropeni (MNS:200-400/ mm<sup>3</sup>)(genelde resiprokal monositözun eşlik etmediği siklik paternde) ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Hastaların bir kısmında anemi ve trombositopenide görülür. Trombositopeni gelişmesi aplastik anemi veya myelodisplazi gelişeceğini gösterebilir. Hastaların %16'sında AML veya MDS gelişir ve kemoterapiye yanıtızdır. Tedavide pankreatik enzim replasmanı, G-CSF veya GM-CSF ve HKHT uygulanır. (1)

### **l) Hiperimmünglobulin M Sendromu**

X e bağlı ya da otozomal resesif olarak kalıtılır. Fırsatçı patojenlerle ( *Pneumocystis jiroveci*, histoplasmosis, *Cryptosporidium* gibi) ağır rekürren piyojenik enfeksiyonlar ve lenfoid hiperplazi görülür. Dolaşımdaki T-hücre sayısı normal, B-hücre sayısı normal veya artmıştır ancak hücreler arası etkileşim bozulmuştur. IgA, IgE ve IgG düzeyleri düşük IgM düzeyi ise yüksek olarak saptanır. T-hücrelerle kemik iliği stromal hücreleri arası etkileşimde bozulma G-CSF üretiminde azalmaya neden olur ve hastaların %10' unda siklik, %50' sinde ise kronik nötropeni gözlenir. Tedavide intravenöz immünglobulin, G-CSF ve HKHT yer alır. (1)



### **m) Metabolik Hastalıklar ve Nötropeni**

Metabolik hastalıklar ile ilişkili nötropenilerde genellikle letarji, kusma, yenidoğan döneminde ketozis ve dehidratasyon öyküsü ve büyüme gelişme geriliği görülür. Genellikle miyeloid öncülerinin sayısında azalma ve hipoplastik kemik iliği mevcuttur. İdiopatik hiperglisemi ve metilmalonik asidemide trombositopeni eşlik eder.

Glikojen depo hastalığı tip IB glukoz-6-fosfat translokaz bozukluğu sonucu glukoz endoplazmik retikulumu taşınamaz. Hastalarda hipoglisemi, bozuk kemotaksisi ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Hastalıkta görülen nötropenin mekanizması tam aydınlanmamıştır. Nötropeniye yönelik G-CSF kullanılabilir.

Barth sendromu; kardiyomyopati, hafif nötropeni, proksimal kaslarda miyopati, büyüme geriliği, düşük kreatinin düzeyleri, mitokondriyal anormallikler ve organik asidüri ile karakterizedir. X'e bağlı resesif kalıtılan bir lipid metabolizması kusurudur. Nötropeni hafif derecede olmasına rağmen kardiyak kusurların da eşlik etmesi nedeniyle bu hastalarda enfeksiyonların mortalitesi yüksektir(1).

### **n) Kemik iliği yetmezliği**

Kemik iliği yetmezliği konjenital (fankoni anemisi, diskeratozis konjenita) veya kazanılmış (idiyopatik ya da ikincil) olabilir. Kemik iliğini infiltre eden; depo hastalıkları (Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı), osteopetroz, sistinozis ve neoplastik (lösemi, nöroblastoma) hastalıklarda da kemik iliği yetmezliği gözlenir. Kemik iliği yetmezliğine neden olan hastalıklarda nötropeni pansitopeninin bir bileşenidir (1).

### **4-Artmış Yıkım Veya Dağılımda Bozukluğa Bağlı Nötropeni**

#### **a) İlaça Bağlı Nötropeni**

İlaça bağlı nötropeni idiosinkratik, doza bağımlı yada hapten ilişkili olarak görülebilir. Myelopoez baskılanması antibiyotikler (novobiosine, metisilin), sülfonamidler, antidiyabetikler (tolbutamid, klorpropamid), antitiroid ilaçlar (propiltiourasil, metimazol), antihistaminikler ve antihipertansifler (tiazidler, metildopa) gibi ilaçlarla bir takım duyarlı kişilerde dozdan bağımsız olarak idiosinkratik mekanizma ile oluşur. 6-merkaptopurin, metotreksat ve nitrojen mustard sitotoksik ilaçların veya antimetabolitlerin düzenli kullanımında ise doza bağımlı olarak myelosupresyon görülür. Hapten ilişkili reaksiyonda ilaç-nötrofil kompleksine karşı antikor gelişerek lökoaglutininlerin oluşmasına neden olur. Hapten ilişkili reaksiyona neden olabilen

ilaçlara örnek olarak aminopirinler (dipiron, fenilbutazon), sülfapiridin, cıvalı diüretikler ve klorpropamid verilebilir(1).

## **b) İmmun Nötropeni**

Dolaşımda antinötrofil antikorların varlığı söz konusudur.

### **1.Neonatal İmmun Nötropeni**

İmmün nötropeni alloimmün (izoimmün) veya otoimmün olarak gelişebilir. Alloimmün nötropenide yenidoğanın nötrofillerindeki antijene karşı gelişen maternal alloantikorların transplental transferi söz konusudur. Alloimmün nötropeni Rh hemolitik hastalığın eşdeğeri olarak düşünülebilir. Otoimmün nötropenide ise annede de nötropeni mevcuttur. Antilökosit antikorlu bulunan anneden (örneğin sistemik lupus eritematozus hastası ) doğan bebeklerde gelişen nötropeni otoimmün mekanizma ile gelişir(1).

#### **1.1.Alloimmün Neonatal Nötropeni**

Alloimmün nötropenide antikorlar sıklıkla nötrofile spesifik NA antijenlerine karşı gelişir. Hastalar asemptomatik olabilir. Semptomatik bebekler yaşamın ilk iki haftasında umbilikal kordun geç ayrılması, pyodermi, omfalit, ateş ve pnömoni ile başvururlar. Sıklıkla antibiyotik tedavisine yanıt iyidir. Nötropeni genellikle ağırdır ve 2 ay içerisinde düzelir. Kemik iliğinde hiperselülarite ve artmış nötrofil öncülleri görülür. Tedavide gerektiğinde antibiyoterapi, intravenöz immünglobulin (IVIG), G-CSF uygulanabilir(1, 80).

#### **1.2.Neonatal Otoimmün Nötropeni**

Otoimmün hastalığı bulunan annelerin çocuklarında geçici nötropeni olabilir. Nötropenin süresi bebeğin maternal IgG antikorlarını temizleme süresine bağlıdır ve birkaç hafta ile ay arasında değişir. Yenidoğan hemen her zaman asemptomatiktir(80).

### **2.Otoimmün Nötropeni**

Primer olduğu gibi çeşitli hastalıklara ikincil olarak gelişebilir. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeniye analogdur. Nötropeniye yol açan antikorlar başka otoimmün hastalık bulgusu olmadan, eritrosit ve/veya trombositlere karşı antikorlu olanlarda ve konnektif doku hastalığı olanlarda saptanabilir(1, 80).

## 2.1.Primer Otoimmün Nötropeni

Nötrofil antikorları nötrofillerin fonksiyonlarında olumsuz etkileyerek nötropeniye bağlı enfeksiyon riskini arttırabilirler. Nötrofil otoantikorları myeloid öncü hücreleride etkileyebilir. Bu durumda derin nötropeni gelişebilir. Ailesel değildir. Genellikle 3-30 ay arasında (ortanca yaş; 8 ay) görülür. Ancak 1 aylık hastalarda da görülebilir. Bazı hastalarda ise konjenitaldir. Fizik muayene genellikle normaldir. Bazen hafif splenomegali saptanabilir. Hastaların % 90 ında benign deri ve üst solunum yolu enfeksiyonları saptanır. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlar beklenmez ve genellikle standart antibiyoterapiye yanıt alınır. Nötrofil sayısı 0 - 1,000 / mm<sup>3</sup> arasında değişir. Monositoz yaygındır. Kemik iliği incelemesi normal olabilir veya miyeloid hiperplazi ile segmente nötrofillerde otoantikorlara bağlı yıkım sonucu belirgin azalma gösterebilir. Epinefrin veya hidrokortizon uygulanması sonrası MNS'de yükselme gözlenir. Antinötrofil antikorlar her zaman saptanamayabilir ve antikor tespiti için tarama tekrarlanmalıdır. Immunoassay otoimmün nötropeni tanısı için lökoaglutinasyon testinden daha hassastır. Granülosit immünofloresans testi (GIFT) ve Granülosit aglutinasyon testi (GAT) otoimmün nötropeni tanısında en sık kullanılan immunoassay yöntemleridir. Spontan iyileşme genellikle birkaç ay ile yıl arasında gerçekleşir. MNS de düzelme ortalama 30 ay (7-73 ay) da gerçekleşir. Olguların% 95'i 4 yaşında düzelmiştir. Ağır nötropeni ile ağır veya rekürren enfeksiyonu olan hastalar tedavi edilir. Hastalara ağız hijyenine dikkat edilmesi önerilmelidir. Gerektiğinde tedaviye yönelik veya proflaktik (trimethoprim-sulfametaksazol gibi) antibiyoterapi uygulanır. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda MNS 1,000–2,000/mm<sup>3</sup> olana kadar G-CSF kullanılır (1).

## 2.2.İkincil Otoimmün Nötropeni

Çocuklardan çok erişkinlerde görülür.

İkincil otoimmün nötropeni yapan hastalıklar;

- Evans sendromu
- Otoimmün hemolitik anemi
- Otoimmün trombositopeni
- Tiroidit
- İnsülin bağımlı diyabet mellitus

- Yaygın değişken immün yetmezliktir (1).

Tedavi altta yatan hastalığa yöneliktir. G-CSF kullanılabilir.

### **c) Nonimmün Nötropeni**

#### **1.Psödonötropeni**

Normal nötrofil popülasyonunun dolaşımdaki sayısının artmış marginasyona bağlı olarak azalmasıdır. Kemik iliği normaldir. Nötrofil fonksiyonlarında bozulma görülmez ve durum genellikle tesadüfi olarak saptanır. Epinefrin (0.1 ml 1: 1,000 epinefrin subkutan) uygulaması sonrası 5, 10, 15 ve 30. dakika MNS ölçülür. MNS'nin başlangıç değerin iki katına çıkması tanı koydurur(1).

#### **2.İnefektif myelopoez**

İnefektif myelopoez B12 vitamin eksikliği sonucu veya folik asit eksikliği sonucu gelişebilir. Yine trimetoprim-sulfometaksozol gibi folik asit metabolizmasını inhibe eden antibiyotiklerin veya ince barsakta folat emilimini bozan fenitoin gibi ilaçların kullanımı sonrasında gelişebilir. Nötropeni bebeklerde malnutrisyon ve uzun süre total parenteral nutrisyon uygulamaları sonrası da görülebilir(80).

#### **3.Hipersplenizm**

Hipersplenizm trombosit ve eritrositlerin olduğu gibi granülositlerin de periferik sekestasyonuna neden olur. Kemik iliğinde myeloid hiperplazi gözlenir ve hücre maturasyonu normaldir. Herhangi bir nedenle (örneğin talasemi, depo hastalıkları, lenfoma, portal hipertansiyon) gelişen splenomegali hipersplenizme neden olabilir. Primer splenik nötropenide ise nedeni belli olmayan splenomegali ve nötropeni görülür. Bu durumda hematolojik problem splenektomi ile düzelebilir. Hipersplenizmde nötropenin ağırlığıya körele olarak anemi ve trombositopeni tabloya eşlik eder. Tedavi altta yatan hastalığa yöneliktir(1).

#### **4.Enfeksiyonlar**

Pek çok enfeksiyon hastalığının seyrinde nötropeni gözlenebilir. Enfeksiyonlar çocukluk çağında nötropenin en sık nedenidir(80).

## B- Lenfopeni

Mutlak lenfosit sayısı (MLS) total beyaz küre sayısının lenfosit yüzdesi ile çarpılması ile hesaplanır. On iki ayın altındaki çocuklarda 3,000 / $\mu$ L, 12 ayın üstünde ise 1,000 / $\mu$ L altında MLS lenfopeni olarak kabul edilir. Orta ve hafif dereceli izole lenfopeniler genellikle bening seyirlidir ve başka bir şikayetle gelen hastanın tetkikleri sırasında tesadüfi olarak saptanır. Lenfosit alt grupları akım sitometri ile belirlenebilir(80).

**Tablo 3:** Lenfopeni nedenleri (80, 83)

Lenfopeni Nedenleri	
Edinsel	
Enfeksiyöz	Bakteriyel (örneğin, tüberküloz, tifo, brucella) Viral (örneğin HIV, ağır akut solunum sendromu [SARS], kızamık, hepatit, influenza) Mantar (örneğin, histoplazmoz) Parazit (örneğin, sıtma)
İyatrojenik	Kortikosteroidler, sitotoksik kemoterapi, yüksek doz PUVA*, immünosupresif tedavi, radyasyon, torasik duktus drenajı
Sistemik hastalıklar	Hodgkin hastalığı, myastenia gravis, protein kaybettiren enteropati, böbrek yetmezliği, sarkoidoz ,otoimmün hastalıklar (örneğin, sistemik lupus eritematoz, romatizmal artrit, şjogren sendromu), hiperkortizolemi
Diğer	Aplastik anemi, beslenme eksiklikleri, termal hasar, protein kaybettiren enteropati
Kalıtsal	
Lenfopoetik kök hücre aplazisi	Kıkırdak-saç hipoplazisi, ataksi telenjektazi, Ağır kombine immün yetmezlik, timoma, Wiskott-Aldrich sendromu

\*PUVA, psoralen and ultraviolet A irradiation

## **1-Edinsel Lenfopeni**

Akut lenfopeni genellikle enfeksiyon ve/veya lenfosit toksik ilaçlar ve tedavilerin iyatrojenik bir sonucudur. Lenfopeninin enfeksiyöz nedenleri arasında virüsler (örneğin, solunum sinsitiyal virüsü, sitomegalovirüs, influenza, kızamık ve hepatit); bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin, tüberküloz, tifo, histoplazmoz ve bruselloz) ve sıtma bulunmaktadır. Lenfosit spesifik immünosupresif ajanlar (örneğin, antilenfosit globülin, alemtuzumab ve rituksimab) kemoterapi ilaçları, kortikosteroidler ve radyasyon lenfopeninin sıklıkla karşılaşılan nedenleri arasındadır. Enfeksiyöz ve iyatrojenik nedenlere bağlı gelişen akut lenfopenini genellikle geri dönüşümlüdür. Kemoterapi ve lenfosit spesifik immünosupresif ajanlara bağlı gelişen lenfopeninin düzelmesi enfeksiyöz nedenlere göre daha uzun sürer ve aylar-yıllar sürebilir. Rekürren veya persistan enfeksiyonlar (özellikle HIV), malnutrisyon, lenfositlerin mekanik nedenlerle kaybı (torasik dukt hasarı, protein kaybettiren enteropati) ve sistemik hastalıklarda (lupus eritematosus, romatoid artrit, sarkoidoz, renal yetmezlik, lenfoma) ise uzamış lenfopeni görülebilir(80, 83).

## **2-Kalıtımsal Lenfopeni**

Primer immün yetmezlikler ve kemik iliği yetmezliği sendromları çocuklarda kalıtımsal lenfopeninin ana nedenidir. Primer immün yetmezliklerde X'e bağlı agammaglobulinemi ve ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) gibi lenfositlerin sayısında ciddi düşüklük veya Wiskott- Aldrich sendromu ve yaygın değişken immün yetmezlik gibi lenfosit işlevinde veya sayısında progresif bir bozulma da görülebilir. Retiküler displazi, diskeratozis konjenita ve GF11 mutasyonu sonucu gelişen ağır konjenital nötropeni gibi bir takım kalıtımsal kemik iliği yetmezliklerinde de lenfosit sayıları düşük olarak saptanabilir(80, 83).

## **III. Trombositopeni**

Trombosit sayısının mikrolitrede 150.000'den az olması trombositopeni olarak tanımlanır(84). Peteşiyal döküntü, kolay morarma ve mukozal kanama klinik olarak trombositopeniden şüphelendirir. Trombositopeni genellikle asemptomatiktir ve başka bir nedenle tetkik edilen hastada tesadüfi olarak saptanır(85). Konjenital trombositopeni nadir görülür. Trombositopeni sıklıkla otoimmün mekanizma ile ikincil olarak gelişir(86). Çocuklarda trombositopeninin sık bir nedeni İTP'dir (85).

## 1-Çocuklarda trombositopeni nedenleri

Trombosit boyutuna ve kazanılma şekline göre sınıflamalar da bulunmakla birlikte, trombositopeniler genellikle oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 4). Bununla birlikte trombosit boyutlarına göre yapılan sınıflamanın, özellikle trombosit boyutlarının normalden aşırı saptığı hastalıkların (immünite ilişkili trombositopenilerde ve MYH9 gen bozukluklarında dev trombositlerin, Wiskott-Aldrich sendromu veya X-bağımlı trombositopenilerde küçük trombositlerin görülmesi gibi) ayırıcı tanısında önemi vardır(85)

**Tablo 4:** Oluşum mekanizmasına göre trombositopeniler (85, 87)

Yıkım artışına bağlı	Yapım azlığına bağlı
<b>İmmünite ilişkili</b>	İnfeksiyon
İmmün trombositopeni (ITP)*	Beslenme yetersizliği
İlaçlarla oluşan trombositopeni	Kazanılmış kemik iliği yetersizliği
Sistemik Lupus Erythematosus (SLE)	Aplastik anemi, ilaçlar, viral enfeksiyonlar, myelodisplastik sendromlar
İnfeksiyon	İnfiltratif kemik iliği hastalıkları
Neonatal immün trombositopeniler	Akut lösemiler, metastatik kanserler
Post-transplant trombositopeni	İnfeksiyöz granulomalar, depo hastalıkları
<b>İmmün olmayan</b>	Genetik trombopoez bozuklukları
Hemolitik-üremik sendrom	Wiskott-Aldrich syndrome** X-bağımlı trombositopeni**
Trombotik trombositopenik purpura	Kongenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT)
Ekstrakorporal tedaviler (kardiyo-pulmoner bypass)	Radius yokluğu ile olan trombositopeni
Konjenital veya edinsel kalp hastalığı	Radioulnar sinositoz ile olan amegakaryositik trombositopeni
Dissemine intravasküler koagülasyon	Myeloid malignansi predispozisyonu oluşturan ailesel trombosit bozuklukları
Kasabach-Merritt sendromu	Bernard-Soulier sendromu*
Hipersplenizm	MYH9-ilişkili bozukluklar*
Hipotermi	Paris-Trousseau sendromu*
Type 2B von Willebrand hastalığı	Diseritropoezli X-bağımlı trombositopeni*
	Kalıtısal kemik iliği yetersizliği: Fankoni anemisi, konjenital diskeratoz, Shwachman-Diamond sendromu

\*Büyük trombosit çapı ile karakterize olan trombositopenilerdir.

\*\*Küçük trombosit çapı ile karakterize olan trombositopenilerdir.

## 2-Klinik

Çocuklar için normal trombosit sayısı 150.000 ile 450.000 /microL arasındadır(84). Genel olarak trombosit sayısı 100.000 / mikroL altına düşmedikçe kanama riski artmaz. Kanama riski trombosit sayısı düştükçe artar. Trombositopeni dışında pıhtılaşma sorunu olmayan hastalarda trombosit sayısı 50.000/mikroL altına düşmedikçe kanama beklenmez. Trombositopeniye bağlı spontan kanama görülmesi için ise trombosit sayısının 20.000/mikroL altında olması gerekir. Trombosit sayısı gibi trombositlerin yaşda kanama riskini etkiler. Trombositleri dolaşımdaki ömrü 8-10 gün arasında değişir. Genç trombositler daha iri ve hemostatik olarak daha aktiftirler. Bu nedenle trombositlerin immün nedenle yıkıldığı ve dolaşımdaki trombositleri genç olduğu İTP' de kanama aynı derecede trombositopenisi olan lösemi gibi kemik iliği yetmezliği nedeniyle trombositleri azalmış ve yaşlı olan hastalara göre daha az gözüktür(85).

Çoğu vakada orta ve hafif derecede trombositopeni asemptomatik seyreder. Semptomatik trombositopenisi olan hastalarda genellikle mukozal ve/veya kutanöz kanama görülür. Pubertal kızlarda trombositopeni menoraji (aşırı adet kanaması) ve metroraji (adet dönemleri arasında kanama) olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda yüzeysel deri kesisi sonrası uzun süren kanama gözlenebilir. Kanama şekli koagülasyon bozukluklarından farklılık gösterir. Trombositopeniye bağlı kanamalar doku içine, kaslara ve eklem boşluklarına genellikle olmaz. Kesi sonrası gelişen kanamalar genellikle lokal uygulamalara yanıtlıdır. Peteşi trombositopeni için karakteristik olmasına rağmen koagülasyon defektlerinde de görülebilir(85). Trombositopeni nedeniyle gelişen mukozal kanamalar genellikle epistaksis, diş eti kanaması ve yanak mukozasında bülloz kanamalar olarak görülür. Hastalarda gastrointestinal ve genitoüriner mukoza kanamaları da daha nadir olmakla beraber görülebilir. Mukozal kanaması olan hastalarda genellikle cilt ve ciltaltı kanamaları da birlikte olur. Mukozal kanama olması trombositopeninin daha ciddi olduğunu gösterir(88, 89). Kafa içi kanama nadir görülmekle birlikte etkilenen hastalarda ölümün en sık nedenidir. Genellikle öncesinde travma öyküsü mevcuttur. Trombositopeniden şüphelenilmesi ve/veya saptanması halinde kanama riskini en aza indirmek için önlemler alınması gereklidir. Hastalar travmadan korunmalı ve trombosit fonksiyonunu bozan ilaçların (örneğin nonsteroid antiinflamatuvarlar) kullanımından kaçınılmalıdır(85).



### **3-Trombositopenili Çocukların Değerlendirilmesi**

#### **3.1-Hasta hikayesi**

Trombositopeni ile başvuran hastada morarma, peteşi ve kanamaların tipi ve süresi, ailede kanama hikayesi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Diyare (HÜS-hemolitik üremik sendrom), nörolojik semptomlar (TTP-trombotik trombositopenik purpura), boğaz ağrısı (infeksiyöz mononükleoz, akut poststreptokokal glomerulonefrit) gibi yeni geçirilmiş bir hastalığın varlığı araştırılmalıdır. Ateş (enfeksiyon, AIDS (“*acquired immune deficiency syndrome*”, *edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu*), lösemiler ve diğer malignansiler veya otoimmün hastalıklar), kemik ağrısı veya topallama (lösemiler, otoimmün hastalıklar) gibi trombositopeni ile ilişkili olabilecek semptomlar araştırılmalıdır. Yeni uygulanmış tıbbi tedaviler trombosit antikorları oluşumu açısından sorgulanmalıdır.

#### **3.2-Fizik Muayene**

Ateş varlığı ve hastalığın ciddiyeti değerlendirilmelidir. Toksik görünümlü çocuklar (yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), sepsis, HÜS, TTP, ciddi kanama açısından) yakın takibe alınmalıdır. Kanama varsa süresi ve tipi kaydedilmelidir. Boy kısalığı, mikrosefali, iskelet anomalileri, hiperpigmentasyon, hipogenitalya (fankoni anemisi), radius yokluğu ve erkek çocuklarda kronik ekzama ile tekrarlayan enfeksiyonların (Wiskott–Aldrich sendromu) konjenital trombositopeni ile giden sendromlarla ilişkili olabileceği hatırlanmalıdır. Splenomegali veya yaygın lenfadenopati malignite, HIV veya infeksiyöz mononükleoz gibi enfeksiyonlar, depo hastalıkları veya hipersplenizm ile ilişkili olabilir. Artrit, ağız ülseri veya karakteristik döküntüler otoimmün hastalıkları düşündürür(86).

#### **3.3-Laboratuvar testleri**

Trombositopenili bir çocukta tam kan sayımı ile anemi veya nötropeni saptanması, daha sonra yapılacaklar konusunda yol gösterir. Nötropeni genellikle enfeksiyonlarla ilişkili olsa da, belirgin trombositopeni varlığında kemik iliği yetersizliğini düşündürmelidir. Anemi kemik iliği yetersizliği, intravasküler hemoliz, otoimmün hastalık, HIV enfeksiyonu veya trombositopeniye bağlı kanama ile ilişkili olabilir. Periferik yayma tanıda son derece yol göstericidir. Periferik yaymada eritrositlerin parçalanmış olması intravasküler hemolizi düşündürür. Sferosit (otoimmün hemoliz) veya makrosit (kemik iliği yetersizliği, fankoni anemisi veya retikülositoz) saptanması da etiyoloji konusunda ipucu verebilir. Trombosit morfolojisi ve boyutları özellikle kalıtsal trombositopeni ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Küçük trombositler Wiskott–Aldrich

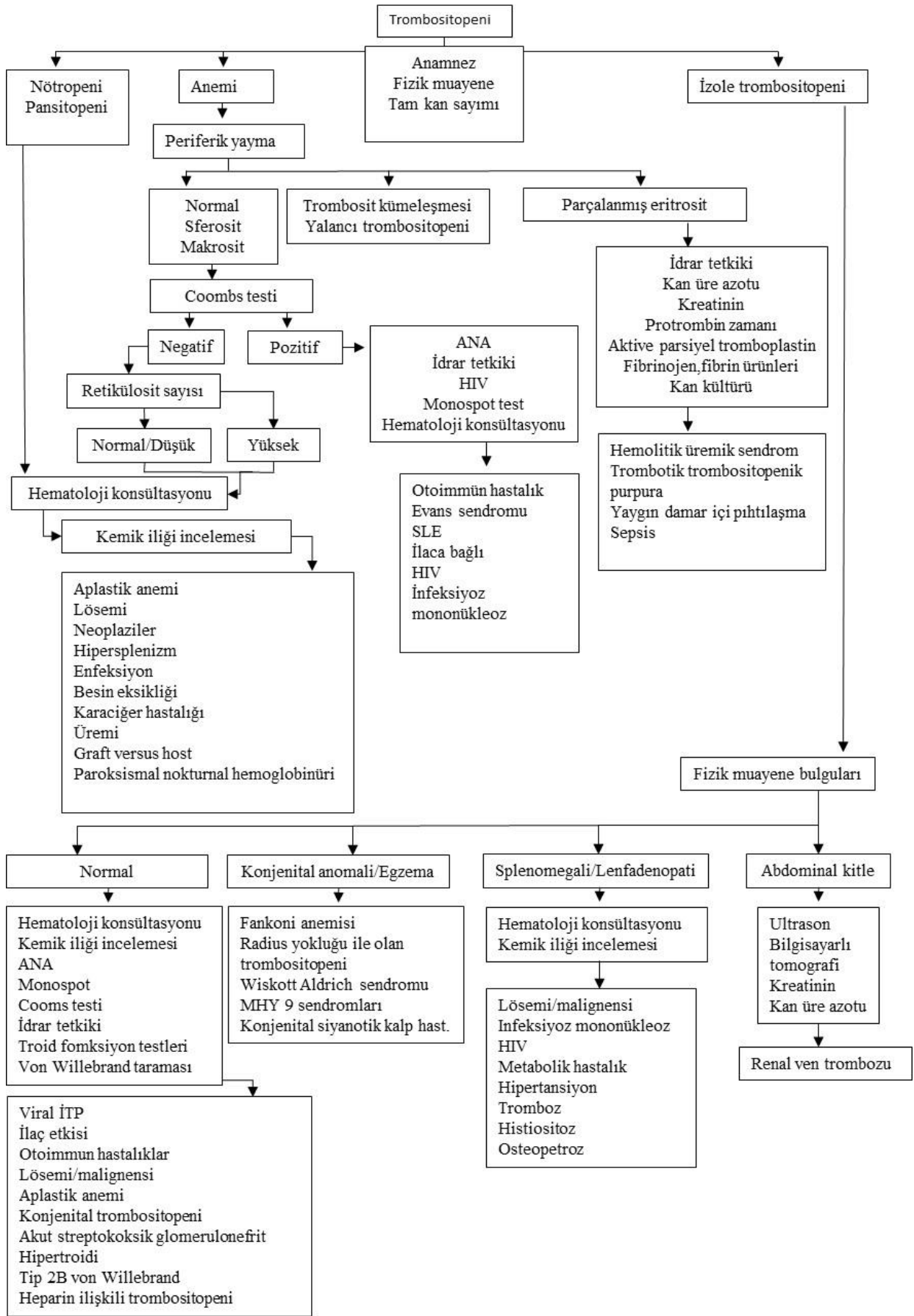
sendromunu, büyük trombositler ise yapımın hızlandığı İTP gibi durumları ya da Bernard–Soulie sendromu ve May-Hegglin gibi MYH9 ilişkili hastalıkları düşündürür(86).

### **3.4-Değerlendirme**

Kemik iliği incelemesi olguya göre seçilerek yapılabilir. Belirgin kanaması olmayan çocuklar, trombosit sayısı normale dönünceye kadar tam kan sayımı ile takip edilir. Rekürrensler nadir olduğundan, tam kan sayımını devam ettirmek gerekmez. Kemik iliği aspirasyonu öncesi, gerekli testlerin (biyopsi, genetik analiz, lenfoid markerlerin bakılması gibi) planlanması için hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır. Lenfadenopati, organomegali ve kan yaymasında blast saptanmaması lösemi olasılığını dışlamaz.

Sağlıklı çocuklardaki akut trombositopeninin en sık nedeni otoantikörlara bağılı olarak gelişen İTP'dir. Yenidoğanda ise alloimmün trombositopeni akla getirilmelidir. İTP'li çocuklarda splenomegali ve lenfadenopati beklenen bir bulgu değildir ve nadirdir. Bu nedenle belirgin trombositopeni ile birlikte splenomegali ve lenfadenopati saptanan çocuklarda, hipersplenizmi düşündüren portal hipertansiyon ile uzun süreli splenomegali ya da HIV enfeksiyonu gibi açıklayıcı bir neden yoksa, kemik iliği incelemesi öncelikle düşünölmelidir(86).

ANA veya coombs testi pozitifliğı, SLE gibi diğler antikörlara bağılı otoimmün bir hastalığı düşündürür.



Şekil 5: Trombositopeniye yaklaşım(86)

### 3.5-Trombosit Yıkımının Artışına Bağlı Trombositopeniler

Periferik yaymada büyük trombositler ile karakterizedir. Bu durum artan yıkımı kompanse edebilmek için, kemik iliğinden dolaşıma yeni oluşmuş trombositlerin katılması sonucu oluşur. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal ya da artmış bulunur(90)

#### a) İmmünite ilişkili yıkım:

Yıkıma bağlı trombositopeninin en sık nedenidir. Otoantikorlar, ilaç bağımlı antikorlar ile alloantikorların trombosit membran antijenleri ile bağlanması ya da immün kompleks oluşturmaları ve bağlı antikorların Fc uçlarının retikuloendotelial hücrelerde bulunan Fc reseptörlerince bağlanması ile dolaşımdaki trombositler azalır. İmmün mekanizma ile en sık oluşan trombositopeni nedeni idiopatik trombositopeni (ITP)'dir(90)

**1.İdiopatik Trombositopenik Purpura (İTP):** Çocukluk çağının en sık kanama bozukluğudur(84). Genellikle 2-10 yaşında çocuklarda, en sık 2-5 yaşlarında görülür. Sağlıklı görülen çocuklarda, sıklıkla geçirilmiş viral bir enfeksiyondan sonra ani morluklar ve/veya kanama ile ortaya çıkar. Bu hastalarda trombosit sayısı mikrolitrede 100.000'in altına düşer ve İTP tanısında bu eşik kullanılır(91). Viral enfeksiyonların seyrinde trombositlerin yeni bir antijenik özellik kazandığı veya trombosit proteinlerine karşı antikör oluştuğu düşünülmektedir. İTP gelişimine yol açtığı düşünülen enfeksiyonlar arasında en çok kanıtlanmış EBV enfeksiyonlarıdır(84). En ciddi komplikasyonu intrakranial kanamalardır ancak çok nadir görülür. Splenomegali yoktur. Genellikle 6 ay içerisinde spontan remisyona girer. 12. aydan sonra trombositopeninin devamı kronikleşmeyi gösterir ve yaklaşık hastaların %20 sinde görülür. Tedavide steroid ve intravenöz immünglobulin kullanılır(84).

**2.Neonatal alloimmün trombositopeni:** Her bin doğumdan birinde görülen bir sendromdur. Anne ve fetus arasında trombosit antijen uyumsuzluğu nedeni ile fetus trombositlerine karşı annede gelişen IgG alloantikör ile oluşur (90).

**3.Otoimmün hastalıklar:** Antifosfolipid antikör sendromu, sistemik lupus eritematosus, otoimmün lenfoproliferatif sendrom gibi bozukluklarda antikora bağlı trombositopeni oluşmaktadır(90).

**4.İlaçlara bağlı trombositopeniler:** İlaçların trombosit yüzey antijenlerine bağlanması ile oluşan yeni antijenik epitoplara antikörlerin bağlanması ile oluşmaktadır. Örneğin heparine

bağlı oluşan trombositopenide, heparin-trombosit faktör 4 kompleksine karşı antikor oluşmaktadır. Valproik asit, kinin, kinidin, trimetoprim-sulfametoksazol ve vankomisin trombositopeni yapabilen başlıca ilaçlardır (92).

### **b) Trombosit aktivasyonu ve tüketimi ile yıkım:**

YDP, HÜS ve TTP gibi hastalıklarda, trombosit aktivasyonu, aggregasyonu ve tüketimi ile trombositopeni gelişir. Periferik yaymada şistosit görülmesi, anemi ve renal yetmezlik bulunması HÜS ve TTP için karakteristiktir (90).

**1.Mekanik yıkım:** Ekstrakorporal membran oksijenasyonu, kardiyopulmoner bypass, hemodiyaliz ve aferez gibi tedavilerde trombositlerin mekanik yıkımına bağlı trombositopeni gelişmektedir (93).

**2.Trombosit kümelenmeleri:** Trombosit kütesinin yaklaşık 1/3'ü dalakta toplanır. Sıtmalı hastalarda olduğu gibi hipersplenizmi olanlarda bu oran artar ve dolaşımdaki trombosit sayısı azalır (94). Tip 2B ve trombosit tip von Willebrand hastalığında ise, trombositler von Willebrand faktörü multimerleri ile agregatlar oluşturarak dolaşımdan elimine edilirler(90).

### **3.6-Trombosit Yapımının Bozulmasına Bağlı Trombositopeniler**

Kemik iliği infiltrasyonu, süpresyonu veya yetersizliğine ya da megakaryosit gelişimi ve farklılaşmasında bozukluklara bağlı olarak gelişen trombositopenilerdir.

**a) Enfeksiyonlar:** Bazı olgularda neden immünite ile ilişkili olsa da, enfeksiyonlarla ilişkili trombositopeniler genellikle kemik iliği süpresyonu ile oluşmaktadır(95-97) .

**b) Siyanotik kalp hastalıkları:** Bu hastalardaki trombositopeni nedeni tam olarak bilinmemektedir. Megakaryosit üretiminin azalması ile trombositopeni oluştuğu düşünülür(98).

**c) Kemik iliği yetersizliği veya infiltrasyonu:** Aplastik anemi, kemoterapi uygulaması ve radyasyon gibi kemik iliği fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, ya da lösemi ve hemo-fagositik lenfohistiositoz gibi kemik iliğini tutan infiltrasyon varlığında gelişen pansitopeniler bu gruba örnek gösterilebilir(90).

**d) Beslenme yetersizlikleri:** Folat ve B12 vitamini eksikliği kemik iliğinde üretimi azaltarak (99) trombositopeniye, demir eksikliği ise trombopoezin son aşamasını bozarak hem trombositopeniye hem de trombositopeniye neden olmaktadır(100).

e) **Genetik nedenler:** Trombositopeni ile birlikte seyreden birçok kalıtsal hastalıkta, trombosit fonksiyonları da bozulmuştur. Bu durum megakaryosit oluşumundaki genetik bozukluktan kaynaklanır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında trombosit çapları dolayısı ile trombosit ortalama hacimleri önem taşır (90, 101, 102).

▪ **Küçük çaplı trombosit oluşumu ile karakterize olanlar:** Bu hastalıklarda ortalama trombosit hacmi 7 fL'den küçüktür. Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) ve ilişkili hastalıklar, X-bağımlı trombositopeni (XLT) bu gruptaki başlıca hastalıklardır(90).

▪ **Normal trombosit oluşumu ile karakterize olanlar:** Bu hastalıklarda ortalama trombosit hacmi 7-11 fL'dir. Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT), radius yokluğu ile birlikte olan trombositopeni sendromu, radioulnar sinositoz ile olan amegakaryositik trombositopeni ve myeloid tipte malignite predispozisyonu oluşturan ailesel trombosit bozuklukları bu gruba girer (90, 102).

▪ **Büyük çaplı trombosit oluşumu ile karakterize olanlar:** Bu hastalıklarda ortalama trombosit hacmi 11 fL'den büyüktür. Bazı trombositler eritrositlerden de büyüktür ve otomatize sistemlerle sayılamayabilir(103). Bernard-Soulier sendromu (104, 105), DiGeorge sendromu, May-Hegglin anomalisi, Fechtner, Epstein ve Sebastian sendromları gibi miyozin ağır zincir geni 9 (MYH9) bozuklukları (106-109), Paris-Trousseau sendromu, diseritropoezli X-bağımlı trombositopeni (110, 111) bu gruptaki başlıca hastalıklardır.

#### **IV-Enfeksiyonların Kan Tablosuna Etkileri**

##### **A-Nötropeni**

Nötropeni enfeksiyonlar için bir risk faktörü olmakla beraber çeşitli enfeksiyonların seyri sırasında gerek enfeksiyona gerekse tedavide kullanılan ilaçlara ikincil olarak gelişebilmektedir (Tablo 5). Nötropenik ve enfekte hastada nötropeni enfeksiyona ikincil gelişebileceği gibi enfeksiyonu başlatan asıl neden de olabilir. Öncelikli olan hastanın nötropeni nedeniyle ağır enfeksiyon riski altında olup olmadığının tespiti ve riskli hastalarda enfeksiyonun acilen kontrol altına alınmasıdır(81).

**Tablo 5:** Nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar (80)

Virüs	Sitomegalovirüs, deng ateşi, Epstein-Barr virüsü, hepatit virüsleri*, HIV, influenza, adenovirüs, RSV, enterovirüs, HHV-6, kızamık, parvovirüs B19, kızamıkçık, suçiçeği, parvovirüs B19**
Bakteri	Anaplasma phagocytophilum, brusella, paratifo, boğmaca, tüberküloz (dissemine), tularemi, tifo; herhangi bir nedenle gelişen sepsis
Mantar	Histoplazmoz (yaygın)
Protozoa	Sıtma, Kala-azar
Riketsiya	Psitakoz, kayalık dağlar ateşi, tifüs, riketsiyal çiçek

\*Hepatit virüsleri daha sıklıkla multipl sitopeni ile ilişkilidir.

\*\*ParvoB19 sıklıkla saf eritroid aplazi ile ilişkilidir.

Sık görülen çocukluk çağı viral enfeksiyonları ile ilişkili nötropeni genellikle hastalığın 1-2.gününde görülüp 3-8 gün kadar sürebilir. Sıklıkla akut viremi dönemine denk gelir. Bu dönemde nötropenin başta gelen nedeninin virüsün indüklediği nötrofil marginasyonu olduğu düşünülür. Virüse bağlı doku hasarı veya splenomegaliye bağlı sekestrasyonda nötropeniye neden olur (80). Enfeksiyöz hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, rubella, kızamık ve influenza lökopeni görülen viral hastalıklardır(6). AİDS ilişkili bulgu olarak HIV enfeksiyonunda kronik nötropeni gözlenebilir. Yine EBV ve CMV enfeksiyonlarında da kronik nötropeni gözlenebilir (80).

Bakteriyel enfeksiyonlarda görülen nötropeni çoğu zaman hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve küçük çocuklarda görülür (80). Meningokok, stafilokok, pnömokok ve diğer ajanlarla gelişen sepsis lökopeniye yol açabilir. Şigeloz band artışı ile birlikte nötropeni oluşturabilir (6).

## **B-Lenfopeni**

Lenfopeni nedenleri arasında; solunum sinsitiyal virüsü, sitomegalovirüs, influenza, kızamık ve hepatit gibi viral enfeksiyonlar başta gelir. Enfeksiyon ile ilişkili lenfopeniye neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak muhtemelen lenfosit yeniden dağıtımı ve artmış apoptoz rol oynamaktadır(80).

## **C-Trombositopeni**

Trombositopeni bazı enfeksiyonlar sırasında tüketim koagulopatisi olmaksızın görülebilir. Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, parvovirüs, varisella ve riketsiya trombositopeni oluşturan başlıca mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda gelişen trombositopeni geçicidir ve haftalar içinde düzelir. HIV ile enfekte hastalarda da sıklıkla trombositopeni gelişir. Bu hastalarda yukarıdaki enfeksiyon hastalıklarından farklı olarak, trombosit yıkımı da artmıştır(81). Enfeksiyonların seyrinde görülen trombositopeni genellikle yapımda azalmaya bağlıdır. Ancak bazı enfeksiyonların seyrinde immün kompleksle ilişkili trombositopeni gelişebilir(6).

## **D-Anemi**

Kronik enfeksiyonlar da diğer kronik hastalıklar gibi kronik hastalık anemisi ile ilişkilidir. Özellikle viral enfeksiyonlar olmak üzere akut enfeksiyonlar geçici kemik iliği aplazisi veya geçici izole eritrositopeniye neden olabilirler(112). Fakat eritrosit yaşam süresinin uzun olması nedeniyle geçici kemik iliği aplazisine bağlı anemi gelişimi nadirdir(6). Orak hücreli anemi, herediter sferositoz gibi altta yatan hemolitik hastalığa sahip olan kişilerde parvovirüs B19 enfeksiyonu hemoglobin değerlerinde hızlı bir düşüş ile anemi ve retikülositopeniyle karakterize eritroblastopenik krize yol açabilir. Bu hastalarda tabloya nötropeni eşlik eder. Yine bir çok bakteriyel ve viral enfeksiyonda hemolizle ilişkili olarak anemi gözlenebilir (112).

## **E-Bakteriyel Enfeksiyonlar**

Bakteriyel enfeksiyona karşı sıklıkla yanıt lökositoz ve band formların artışı (sola kayma) şeklindedir. Yenidoğanlar, özellikle premature bebekler enfeksiyona lökositoz yanıtı gösteremeyebilirler. Tifo, shigella enteriti, bruselloz, tularemi ve tüberküloz gibi bir takım bakteriyel enfeksiyonlar ise sıklıkla nötropeni ile ilişkilidir (112).



## **Tifo**

Tifo dirençli ateş ve abdominal semptomlarla karakterize sistemik bir hastalıktır. Tifoda %25-50 hastada lökopeni, nötropeni ve sola kayma eşlik eder (113). Pansitopeni nadir görülür. Hastalığın başlangıç evresinde belirgin nötropeni gözlenir ve sıklıkla trombositopeni eşlik eder(112, 114). Nötropeni kemik iliğinde granülositik hiperplazi ve hemofagositoz görülmesine bağlı görülebilmektedir(115, 116). Ayrıca plazmada endotoksin, TNF reseptörleri, IL-6, IF- $\gamma$  gibi inflamatar mediatörlerin artışı ile vasküler endotelial adezyon moleküllerinin artması sonucu polimorf nüveli lökositlerin endoteliuma yapışması da nötropeniye neden olur(117-120).

## **Kedi tırmığı hastalığı**

Gram negatif *Bartonella henselae*'nin etken olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık bölgesel lenfadenopati ile karakterizedir. Trombositopeni saptanabilir. Hafif ateş yükselmesi, titreme, sırt ağrısı, karın ağrısı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar gözlenebilir. Prognozu genellikle iyidir(112).

## **Şigella Enteriti**

Şigella enteritinde beyaz küre (BK) sayımı; lökopeni ile lökositoz arasında değişim gösterir ancak belirgin olarak sola kayma gözlenmesi hastalığın salmonella enfeksiyonları ve viral enteritten ayrımını sağlar(121, 122). Şigella enfeksiyonlarında nötropeni gelişim mekanizması bilinmemektedir. Ancak şigella membran proteini enjekte edilen tavşanlarda ateş ve lökopeniyi izleyen bir lökositoz tablosu gözlenmiştir(123).

## **Bruselloz**

Brusella hastalarında nötropeni %20-30 oranında görülür(124-126). Hastaların çoğunda anemi de saptanırken pansitopeni görülme oranı ise %20'dir(125-127).

Hipersplenizm, hemofagositoz, kemik iliğinde granulomatoz lezyon oluşumu bruselloziste oluşan sitopeni tablosunun sebepleri arasındadır(127-129). Pansitopeni gözlenen 16 bruselloz vakasında yapılan kemik iliği biopsisinde vakaların 11 inde nonkazeifikiye granülom gözlenmiştir(127).

## **Tüberküloz**

Hematojen yolla dissemine olmuş miliyer tüberküloz hastalarında hematolojik anormalliklere sıklıkla rastlanır. Yüzdokuz milier tüberküloz hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %15 inde lökopeni (bk < 4000/ microL),%87' sinde ise lenfopeni (mutlak lenfosit sayısı <1500/microL) saptanmıştır(130). Üçyüzseksen pulmoner tüberküloz hastasının olduğu bir başka çalışmada ise hastalık tablosu ağır olan hastaların %16' sında lökopeni ve lenfopeni birlikte gözlenmiştir(131).

## **Leptospirozis (Weil hastalığı)**

Hastalık etkeni *Leptospira icterohemorrhagiae* adlı bakteridir. Hastalıkta koagulopati mevcuttur. Tüketim koagulopatisi nadirdir ancak trombositopeni sıklıkla görülür(112).

## **F-Riketsiyal Enfeksiyonlar**

Riketsiyal hastalıklar artropod vektörler tarafından bulaştırılan, zorunlu intrasellüler gram negatif kokobasillerin yol açtığı bir hastalık grubudur. Nötropeni riketsiyal çiçek ve granülositik anaplazmoziste sıklıkla görülürken kayalık dağlar ateşinde genellikle ağır vakalarda saptanır(112).

## **Riketsiyal çiçek**

Lökopeni riketsiyal çiçek hastalarında %75 oranında görülür(132). Mutlak beyaz küre sayıları genellikle normal olan hastaların bir kısmında lenfositoz görülürken bir kısım hastada ise sola kayma gözlenir.

## **İnsan Granülositik Anaplazmoz (HGA)**

Anaplazmoz kan ve doku nötrofillerine tropizm gösteren zorunlu intrasellüler bir bakteri olan *Anaplasma phagocytophilum*'un neden olduğu kene teması sonucu oluşan bir hastalıktır. Hastalık kliniği nonspesifikçeşitli semptomlardan oluşur. Sıklıkla nötropeni ve/veya lenfopeni görülür ancak monositler bakteriye rezistandır. Hastaların çoğunda trombositopeni de saptanır(133).

## **Kayalık dağlar benekli ateşi**

Çoğu vakada lökosi tsayısı artmış veya normal olarak saptanır. Ancak mikrotromboz, şok ve çoklu organ yetmezliği ile giden ciddi hastalık durumunda nötropeni görülebilir(134).

## G-PARAZİTİK ENFEKSİYONLAR

Kala azar ve malarya karakteristik olarak nötropeni görülen parazitik enfeksiyonlardır (112).

### **Kala azar**

Visseral layşmanyaz (VL) retiküloendotelyal sistemi tutan, uygun tedavi edilmediğinde ölüme yol açan yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır(135). *Leishmania donovani* enfeksiyonu ateş, hepatosplenomegali, nötropenik lökopeni ve pansitopeni ile seyredebilmektedir. Anemi hastaların tamamında görülürken nötropeni gelişme oranı %43 tür.

Kala azarda görülen nötropeni polimorf nüveli lökositlerin dalak ve daha az oranda da karaciğerde göllenerek yıkılmasına bağlanmıştır(136). Kemik iliğinde hiperaktif makrofajlar da immatür eritroblastları fagosite ederek inefektif eritropoeze neden olur(137, 138). Yine hastalıkta lökosit kemik iliği rezervi bazı hastalarda azalmış olarak görülse de genelde myeloid hiperplazi ve megakaryositlerde artış görülmektedir(136, 139).

Pollack ve arkadaşları visseral leishmaniasis ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada membrana karşı gelişen IgG yapısında antiplatelet, antinötrofil ve antieritrosit antikolar göstermiştir(140). Kandaki parazit yükü, dalak boyutu ve iyileşme süresi pansitopeni derecesi ile ilişkilidir(137).

VL'de gelişen belirgin nötropeni ikincil enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu yatkınlık GM-CSF ile azaltılabilir. GM-CSF nin nötropeni ve enfeksiyon oranına etkisi 24 hastada Badaro ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Plasebo uygulanan hastalarda ikincil enfeksiyon gelişme oranı %80 iken GM-CSF uygulanan hastalarda bu oran %21 olarak saptanmış; GM-CSF uygulaması ile ikincil enfeksiyonda anlamlı azalma görüldüğü bulunmuştur(141).

### **Malarya**

Sıtma insanlarda en sık görülen parazitik hastalıktır. Akut enfeksiyonda anemi görülür. İntraselüler parazit metabolizması eritrosit membranındaki negatif yükte değişime neden olur ve osmotik frajilite artar. Dalak hasarlı eritrositleri parçalar. Sıtma seyrinde parazite karşı gelişen IgG antikolarının eritrositlere bağlanması ile kompleman aktivasyonu oluşarak otoimmün hemolitik anemi de gelişebilir. Yine IgG aracılı olarak trombositopeni de sıklıkla görülür(112).

Ağır hastalık durumunda nötrofili görülmesine rağmen sıtmada genel olarak orta derecede bir nötropeni görülür. Üçbinkırkdört malarya hastasının incelenmesi ile elde edilen verilerde nötropeninin küçük yaştaki çocuklarda daha sık olduğu ve başvuru anından çok izlem sürecinde geliştiği gözlenmiştir. İzlemde tüm hastaların nötrofil sayımlarının normale döndüğü gözlenmiştir(142).

Senaldi ve arkadaşları CD11a taşıyan nötrofilleri sıtmada mortalite ve mikrovasküler komplikasyonlardan sorumlu tutmuş, CD11a'ya karşı monoklonal antikor kullanılan sıçanlarda akciğerde nötrofil sekestrasyonu ve mortalitenin azaldığını saptamışlardır(143) .

## **H-VİRAL ENFEKSİYONLAR**

Viral enfeksiyonlar nötropeni ile gelebilirler. Hafiften ağıra kadar değişen geçici nötropeniye başta respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza A ve B, Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 (HHV 6) ve parvovirüs olmak üzere çocuklukta sıklıkla görülen viral enfeksiyonların çoğunda rastlanır. Çoğu vakada nötropeni viral hastalığın ilk günlerinde ortaya çıkar ve 3-8 gün devam eder(4).

### **Parvovirüs**

Parvovirüs B19 damlacık yoluyla yayılan ve sıklıkla okul çağında görülen eritema enfeksiyosum (beşinci hastalık) etkenidir. Vakaların yaklaşık yarısında enfeksiyon subklinikdir. Hastalık başlangıcında ateş, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı gibi nonspesifik semptomlar görülür; semptomlar 2-3 gün devam eder. Viremi fazı 7 -10 gün sürer ve nonspesifik grip benzeri semptomlar devam eder. Karakteristik döküntü hastalığın 10-14.günlerinde ortaya çıkar. Rutin viral kültürde saptanamaz,tanı IgM ile konulur(144). Kemik iliği aspirasyonunda eritroid prekursorlerin olgunlaşmasında duraksama veya azalma ve patognomonik dev pronormoblastlar görülebilir(112).

Parvovirüs B19 primer olarak eritroid seri öncüllerinde çoğalır. Bunun nedeni virüsün bu hücrelerde bulunan P antijenini reseptör olarak kullanmasıdır. Hastalığın birinci haftasında retikülositopeni görülür. Sağlıklı populasyonda fark edilmeden geçirilirken kronik hemolitik anemi hastalarında eritroblastopenik kriz gözlenebilir. Eritroid seri dışında da etkilenme görülebilir. Trombositopeni, nötropeni ve hemofagositik sendroma yol açabilir. İmmunsuprese kişilerde uzun süren aplazilere yol açabilir(112).

## HIV

HIV enfeksiyonlarında çok çeşitli hematolojik anomaliler saptanabilir. Hastalığın ağırlığıyla paralel olarak anemi, nötropeni ve trombositopeni görülme sıklığında artar(145-147).

HIV enfeksiyonunda sitopeniler çeşitli mekanizmalarla oluşur(112):

- Enfeksiyonlar: İkincil gelişen enfeksiyonların kemik iliğini etkileyerek myelosupresyona yol açması sonucu sitopeni gelişebilir. Mikobakteri, sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs, mantarlar ve nadiren pneumocystis jiroveci AIDS' lilerde myelosupresyona neden olabilir.
- Tümörler: İkincil gelişen maligniteler kemik iliğini infiltre ederek sitopeniye neden olabilir. AIDS hastalarında non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişen olguların % 30'unda kemik iliği infiltrasyonu görülür.
- İlaçlar: AIDS hastalarında yaygın olarak kullanılan antiviral ajanlar kemik iliğine toksik etkiye sahiptir. Genel olarak, kemik iliği supresyonu dozaj ve HIV hastalığının evresi ile bağlantılıdır. Zidovudin hastaların yaklaşık % 29'unda anemiye neden olur. İkincil enfeksiyon tedavilerinde ve profilakside kullanılan gansiklovir, trimetoprim / sulfametoksazol ve primetamin / sülfadiazin nötropeniye neden olurlar.
- Beslenme: HIV hastalığının ileri evrelerinde emilim bozukluğunun da eşlik edebildiği beslenme bozukluğu sık olarak görülür. B12 vitamini düzeylerinin anlamlı olarak azalmış saptanabilir. Ancak bu azalma emilim bozukluğu ve vitamin B12 bağlayıcı protein anomalilerine bağlı olduğu için vitamin B12 tedavisi çoğunlukla etkili değildir.

Akiz immünyetmezlik sendromu tanısı alan hastaların %40' ında nötropeni otoimmün mekanizma veya ilaç yan etkisi olarak görülmektedir (148-150). Lenfopeni ise hastalığa bağlı CD4+ hücrelerin azalması sonucu görülür(148).HIV ile enfekte nötropenik kişilerde bakteriyel enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyonun nötropeni derinliği ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir(145, 146).

Trombositopeni AIDS'li hastaların yaklaşık 40% 'ında görülür. Başlangıçta klinik bulgular İTP'ye benzemektedir. Splenomegali sıklıkla görülür. Trombositlere karşı gelişen antikolar genellikle immünkompleksler oluşturur. Kemik iliğinde megakaryositler normal veya

artmış görülürken trombosit yapımı azalmıştır. AIDS' in ileri evresinde ise TTP gözlenebilir(112).

Anemi hastaların %70-80 inde görülür(112). Zidovudin alan hastalarda rHuEPO tedavisi ile hematokrit değerlerinde belirgin iyileşme ve transfuzyon ihtiyacında azalma görülür(112). Granülosit koloni stimüle edici faktör (granulocyte colony-stimulating factor - G-CSF-) veya GM-CSF uygulaması ile MNS' da yükselme sağlanan hastalarda ise bakteriyel enfeksiyonlarda azalma saptanmıştır(151-153).

### **Epstein-Barr Virüsü**

EBV genellikle genç erişkinleri etkileyen, akut sporadik bir enfeksiyon hastalığı olan infeksiyöz mononükleoz (IMN) etkenidir. Ateş, farenjit, adenopati ve splenomegali kliniğini oluşturur(154). EBV enfeksiyonu 2 yaşından küçük çocuklarda genellikle asemptomatiktir(155). Klasik triadı eksudatif membranöz tonsillit, servikal lenfadenomegali ve splenomegalidir. Boğaz ağrısı çok şiddetli olabilir, lenfoid hiperplazi nedenli tonsillalar çok büyüktür(156). Splenomegali ise hastalığın geç döneminde olguların yaklaşık yarısında saptanır(155). EBV; B lenfositleri infekte ederek periferik kanda atipik lenfositlerin olduğu lenfositoz tablosuna yol açar. Atipik lenfositler uyarılmış sitotoksik T lenfositleridir. Virosit yada Downey hücresi gibi isimlerde verilen atipik lenfositler matür lenfositlerden daha büyük, çekirdekleri lobule veya çentikli, stoplazması daha geniş, bazofilik hücrelerdir(155). Enfeksiyonun erken döneminde lökopeni veya normal lökosit sayısı saptanabilir. Akut IMN seyrinde görülebilen anti-nötrofil antikorlar geçici nötrofil agregasyonuna veya çocuklarda daha sıklıkla ciddi nötropeniye yol açabilirler(157, 158). Hastalığın seyrinde trombositopeni, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, agammaglobulinemi, hemofagositik sendrom ve immün trombositopeni gelişebilir(112, 155).

### **Sitomegalovirüs**

CMV enfeksiyonunda ateş, boğaz ağrısı, adenopati, splenomegali ve myalji kliniği görülür. İmmünkompromize hastalarda ise mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Kan tablosu IMN de görülene benzerdir ancak anti nötrofil antikorlar bulunmaz. İmmünkompetan hastalarda CMV enfeksiyonlarında nötropeni beklenmezken immüsuprese hastalarda gelişen dissemine enfeksiyon yada gansiklovir uygulanması sonrası nötropeni gelişebilmektedir(159-161).

## **Hepatit Grubu Virüsler**

Hepatit A virüs enfeksiyonunda genelde hastalığın ikinci haftasında gelişen geçici nötropeni ve lenfopeni görülür(162). Agranülositoz görülen vakalarda bildirilmiştir(163). Hematolojik bulgular ciddi olabilir ve hepatik tutulumun ağırlığı ile korelasyon göstermez. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarında görülen nötropeni genellikle siroz, hipersplenizm yada interferon alfa tedavisine bağlıdır(164, 165).

Hepatitis ikincil aplastik anemi nadir görülür. Akut hepatit atağından 2-3 ay sonra ve genellikle erkeklerde gelişir. Hastalarda sorumlu virüs gösterilememiş olup, sitokin salınımına bağlı T hücre aktivasyonunun rol aldığı düşünülmektedir (166-168).

### **HHV-6**

HHV-6'nın neden olduğu roseola infantum ile birlikte nötropeni gözlenebilir(169).

### **Kızamık**

Kızamık inkubasyon döneminde ateşin başlangıcından üç gün öncesine kadar lökositoz gözlenebilir. Lökositoz görülen bu dönemi öksürük, koriza, konjunktivit ve döküntü ile birlikte lökopeni izler (170). Mutlak nötrofil sayısı inkubasyon periyodunda 2000-8000 /microL arası değişirken döküntü başlangıcı ile birlikte nötropeni görülür ve MNS 500-5000 /microL arasında değişir. Kızamık virüs antijeni dolaşımdaki nötrofillerde bulunur ve aktif enfeksiyon sırasında nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonları bozulmuştur(171-173). Canlı kızamık aşısı sonrası 3-16.günler arası beyaz küre sayısında geçici bir düşüş gözlenebilir. Orta derecede nötropeni genelde hafif ateşin olduğu 8.günde belirgindir ve aşından iki hafta sonra normale döner(174).

### **Kızamıkçık**

Kızamıkçık enfeksiyonunda nötropeni hastaların %50-60'ında görülür ve genelde altı hafta içerisinde düzelir(175). Hastalıkla birlikte genellikle lenfositoz görülür ancak bazı hastalarda lenfopenide saptanabilir.

### **Suçiçeği**

Suçiçeği genellikle orta derecede bir lökositoz ve nötrofil ile birlikte. Belirgin nötropeni, lökopeni ve band formda artış görülen hastalarda bildirilmiştir(176).

## **Diğer viral hastalıklar**

Nötropeni birçok viral hastalığın seyrinde görülebilir. Deng hummasında tipik olarak lökopeni, trombositopeni ve kanama diatezi görülür. Hastalık başlangıcında görülen nötropeni ateşin yedinci günü en düşük seviyeye iner ve iki hafta içinde düzelir. Lökopeniden virüsün kemik iliğine direkt etkisi sorumlu tutulmaktadır(177). Toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü (HSV) ve sifilizi içeren TORCH grubu kaynaklı konjenital enfeksiyonların tamamında yenidoğanda anemi,sarılık, trombositopeni ve hepatosplenomegali saptanabilir(112).





## GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2015 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğine sitopeni nedeniyle başvuran ve sitopeni nedeni enfeksiyona ikincil olarak belirlenen 70 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1.Malignite tanısı almış olmak
- 2.İmmün yetmezliği bulunmak
- 3.Konjenital nötropeni tanısı almış olmak
- 4.İdiyopatik trombositopenik purpura tanısı almış olmak
- 5.Metabolik hastalığa bağlı sitopenisi bulunmak

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında hastanemiz bilgisayar kayıt sistemi olan Bizmed'den; hastaların demografik ve klinik özellikleri olarak; yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, kullanmış olduğu antibiyotikler, muayene bulguları, tanıları, yatan hastaların yatış süreleri kaydedildi. Laboratuvar olarak; ilk başvuru sırasında, izlemde ve sitopeni düzeldiğinde alınan tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit, monosit, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı), C-reaktif protein ve prokalsitonin değeri, malignite ayırıcı tanısı için istenen sedimentasyon, laktat dehidrogenaz, ürik asit değerleri ve periferik yayma bulguları, viral markerlar, kültür sonuçları kaydedildi. Ayrıca Bazı hastalardan demir ve vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilerek istenmiş olan vitamin B12, folik asit, demir, demir bağlama, ferritin değerleri kaydedildi.

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının bir yaşın altında çocuklarda  $1000/\text{mm}^3$ ; bir yaşından sonra ise  $1500/\text{mm}^3$  altında olması (80) olarak tanımlandı. Nötropeni ağırlık derecesi; ağır nötropeni: MNS  $500/\text{mm}^3$  altında, orta derecede nötropeni: MNS  $500-1,000/\text{mm}^3$  arasında, hafif nötropeni: MNS  $1,000-1,500/\text{mm}^3$  arasında olarak tanımlandı(1, 80).

Lenfopeni lenfosit sayısının 12 ayın altında  $3000/\mu\text{L}$ , üstünde ise  $1000/\mu\text{L}$  altında olması olarak tanımlandı(80).

Trombosit sayısının mikrolitrede  $150.000$ 'den az olması trombositopeni olarak tanımlandı(80).

Anemi hematokrit veya hemoglobin düzeyinin yaş, ırk ve cinsiyete göre 2.5. persentilin altında olması olarak tanımlandı (178).

Tüm veriler toplandıktan sonra istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen hücre sayılarının başvuru ve son kontrol ölçümlerinin değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise, Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher's Exact test ve Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's Korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık kullanılan istatistik metoduna göre  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

17 Ekim 2016'da Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar etik kuruluna başvuruldu. Çalışma verileri etik kurul kararı çıktıktan sonra değerlendirildi.

## BULGULAR

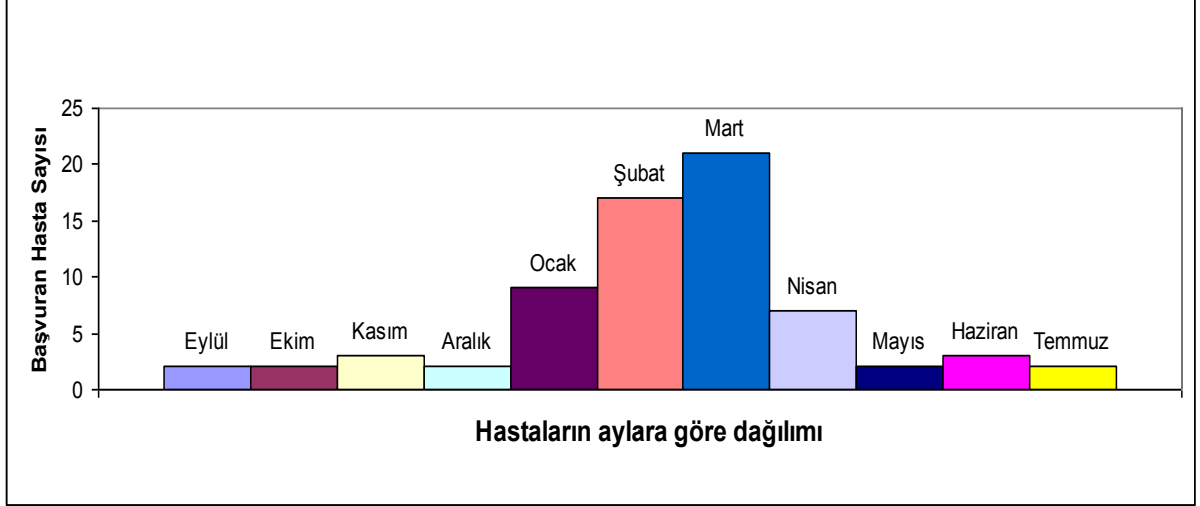
Çalışmamız Ağustos 2015 – Ağustos 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesini Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde %54.3'ü (n=38) erkek, %45.7'si (n=32) kız olmak üzere toplam 70 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 2 ay ile 201 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $67.63 \pm 50.24$  ay ve ortanca 57.5 ay olarak tespit edilmiştir.

Çocukların %74.3'ü (n=52) ayaktan tedavi edilirken; %12.9'unda (n=9) çocuk servisinde yatış, %12.9'unda (n=9) ise çocuk yoğun bakım servisine yatış saptanmıştır. Çocuk servisine yatış yapılan 9 çocuğun yatış süreleri 3 ile 18 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $7.8 \pm 4.3$  gün ve ortanca 7 gündür. Çocuk yoğun bakım servisine yatış yapılan 9 çocuğun yatış süreleri ise 7 ile 41 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $22.8 \pm 10.8$  gün ve ortanca 20-24 gün olarak saptanmıştır (Tablo 6). Ayaktan takip edilen 52 hastanın %23'ünde (n=12) başvuru anında antibiyotik kullanımı olduğu görüldü. Bu hastaların %66,7'sinde (n=8) üst solunum yolu enfeksiyonu, ikisinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve diğer ikisinde ise idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni tanılarıyla antibiyoterapi düzenlenmişti. Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne sitopeni nedenli başvuruların %77.2'sinin (n=54) Ocak-Nisan ayları arasında olduğu gözlenmiştir (Şekil 6). Genel olarak çocukların %41.4'ünde (n=29) antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Bu hastaların %31'i (n=9) çocuk yoğun bakım ünitesinde yatarak; %17,2'sinin (n=5) pnömoni, %13.7'sinin (n=4) merkezi sinir sistemi enfeksiyonu nedeniyle tedavi aldığı görüldü. Serviste yatarak antibiyoterapi alan diğer 8 hastanın ise %50'sinde (n=4) pnömoni %12,5'inde (n=1) idrar yolu enfeksiyonu, %37.5'inde (n=3) ise ateş ve ağır nötropeni bulunması nedeni ile antibiyoterapi başlandığı saptandı.

Çocukların %70.0'inde (n=49) kan tablosunun takipte düzeldiği görülürken, %28.6'sı (n=20) takibe devam etmemiştir, bir tane hasta da kaybedilmiştir. Kaybedilen hasta septik şoka bağlı organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		<b>Min-Mak (Ortanca)</b>	<b>Ort±SS</b>
<b>Yaş (ay)</b>		2-201 (57,5)	67,63±50,24
<b>Çocuk servisi yatış süresi (gün) (n=9)</b>		3-18 (7)	7.8 ± 4.3
<b>Çocuk yoğun bakım servisi yatış süresi (gün) (n=9)</b>		7-41 (20-24)	22.8 ± 10.8
		<b>Hasta sayısı (N)</b>	<b>(%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	38	54,3
	<b>Kız</b>	32	45,7
<b>Yatış yapılan servis</b>	<b>Ayaktan takip</b>	52	74,3
	<b>Çocuk servisi yatış</b>	9	12,8
	<b>Çocuk yoğun bakım yatış</b>	9	12,9
<b>Başvuru zamanı</b>	<b>Eylül</b>	2	2,9
	<b>Ekim</b>	2	2,9
	<b>Kasım</b>	3	4,3
	<b>Aralık</b>	2	2,9
	<b>Ocak</b>	9	12,9
	<b>Şubat</b>	17	24,3
	<b>Mart</b>	21	30,0
	<b>Nisan</b>	7	10,0
	<b>Mayıs</b>	2	2,9
	<b>Haziran</b>	3	4,3
	<b>Temmuz</b>	2	2,9
<b>Antibiyoterapi</b>	<b>Yok</b>	41	58,6
	<b>Var</b>	29	41,4
<b>Sonuç</b>	<b>Salah</b>	49	70,0
	<b>Ölüm</b>	1	1,4
	<b>Takibe devam etmeyen</b>	20	28,6



**Şekil 6:** Başvuru zamanına göre hastaların dağılımı

Başvuruda en sık şikayet hastaların %71'inde (n=50) görülen öksürük ve %14,2'sinde (n=10) görülen burun akıntısı idi (Tablo 7). Çocukların en sık almış oldukları tanılar incelendiğinde; %68,6'sı (n=48) üst solunum yolu enfeksiyonu, %12,8'i (n=9) pnömoni, ve %5,7'sinde (n=4) merkezi sinir sistemi enfeksiyonu görülmektedir (Tablo 8).

**Tablo 7:** Başvuru Şikayetine İlişkin Dağılımlar

		N	%
• Başvuru şikayeti	Öksürük	50	71
	Burun akıntısı	10	14,2
	Boğaz ağrısı	5	7,1
	Döküntü	5	7,1
	Karın ağrısı	2	2,8
	Bilinç değişimi	2	2,8
	İshal	2	2,8
	Kulak ağrısı	1	1,4

**Tablo 8:** Tanılara İlişkin Dağılımlar

	N	%
• Tanılar		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	48	68,6
Pnömoni	9	12,8
MSS enfeksiyonu	4	5,7
Gastrointestinal sistem hastalıkları	3	4,3
İdrar yolu enfeksiyonu	3	4,3
Döküntülü hastalıklar	3	4,3

Olguların %62,8.1'inde (n=44) nötropeni saptanmıştır. Hastaların %8.6'sında (n=6) ağır, %27.1'inde (n=19) orta, %27.1'inde (n=19) hafifi derecede nötropeni görülmüştür. Trombositopeni olguların %58.6'sında (n=41), lenfopeni ise %32,9'unda (n=23) saptanmıştır. (Tablo 9-10).

**Tablo 9:** Nötropeni, Lenfopeni ve Trombositopeni Varlığına İlişkin Dağılımlar

	N (%)
<b>Nötropeni; n (%)</b>	
<500	6 (8,6)
500-1000	19 (27,1)
1000-1500	19 (27,1)
Nötropeni saptanmayan	26 (37,1)
<b>Lenfopeni; n (%)</b>	
<1000 *	23 (32,9)
Lenfopeni saptanmayan	47 (67,1)
<b>Trombositopeni; n (%)</b>	
<50.000	7 (10,0)
50.000-100.000	11 (15,7)
100.000-150.000	23(32,9)
Trombositopeni saptanmayan	29 (41,4)

\* 1 yaş altında <3000

**Tablo 10:** Nötropeni ve trombositopeni ağırlık derecesine göre dağılımlar

<b>Nötrofil sayısı ( /mm<sup>3</sup>)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>&lt;500</b>	<b>Anemi ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Lenfopeni ve Trombositopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Trombositopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
<b>500-1000</b>	<b>Trombositopeni ile birlikte</b>	6 (8,6)
	<b>Lenfopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Lenfopeni ve Trombositopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Anemi ve Trombositopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Anemi ve Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Anemi ile birlikte</b>	1 (1,4)
<b>1000-1500</b>	<b>Trombositopeni ile birlikte</b>	7 (10)
	<b>İzole nötropeni</b>	5 (7,1)
	<b>Anemi ile birlikte</b>	4 (5,7)
	<b>Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Anemi ve Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Lenfopeni ve Trombositopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
<b>Trombosit sayısı ( /mm<sup>3</sup>)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>&lt;50.000</b>	<b>İzole trombositopeni</b>	4 (5,7)
	<b>Anemi ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Nötropeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Anemi ve Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
<b>50.000-100.000</b>	<b>İzole trombositopeni</b>	3 (4,3)
	<b>Nötropeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Anemi ve Lenfopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Nötropeni ve Lenfopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Anemi ve Nötropeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Anemi ile birlikte</b>	1 (1,4)
<b>100.000-150.000</b>	<b>Nötropeni ile birlikte</b>	11 (15,7)
	<b>İzole trombositopeni</b>	5 (7,1)
	<b>Nötropeni ve Lenfopeni ile birlikte</b>	3 (4,3)
	<b>Lenfopeni ile birlikte</b>	2 (2,9)
	<b>Anemi ve Lenfopeni ile birlikte</b>	1 (1,4)
	<b>Anemi ve Nötropeni ile birlikte</b>	1 (1,4)

Olguların %47.1' inde (n=33) iki hücre serisinde etkilenme gözlemiştir. İki hücre serisinde etkilenme gözlenen hastalarda; nötropeni ve trombositopeni %20 (n=14), nötropeni ve anemi %10 (n=7) sıklıkta saptanmıştır. Olguların %34.3'ünde (n=24) ise tek bir seride etkilenme görülmüştür. İzole trombositopeni %17 (n=12) sıklıkla tek başına en sık görülen sitopeni olarak saptanmıştır. Olguların %14,3'ünde (n=10) izole nötropeni, %2,9'unda (n=2) ise izole lenfopeni saptanmıştır. Üç seride etkilenme ve pansitopeni az sayıda hastada (n=5) gözlenmiştir. Anemi hastaların %30'unda (n=21) gözlenmiş olup anemiye en sık eşlik eden bozukluk nötropeni (%7) olarak saptanmıştır (Tablo 11) .

**Tablo 11:** Sitopenilerin dağılımı

	N (%)
<b>Nötropeni ve Trombositopeni</b>	14 (20)
<b>İzole trombositopeni</b>	12(17)
<b>İzole nötropeni</b>	10(14,3)
<b>Nötropeni ve Anemi</b>	7(10)
<b>Lenfopeni, Nötropeni ve Trombositopeni</b>	5(7,1)
<b>Lenfopeni, Trombositopeni ve Anemi</b>	4(5,7)
<b>Lenfopeni ve Anemi</b>	4(5,7)
<b>Lenfopeni ve Nötropeni</b>	4(5,7)
<b>Trombositopeni ve Anemi</b>	2(2,9)
<b>İzole lenfopeni</b>	2(2,9)
<b>Trombositopeni, Anemi ve Nötropeni</b>	2(2,9)
<b>Lenfopeni ve Trombositopeni</b>	2(2,9)
<b>Lenfopeni, Nötropeni ve Anemi</b>	2(2,9)

Pansitopeni saptanan 5 hastanın 4'ünde ayaktan takiplerde spontan olarak kan tablosunun normale döndüğü gözlemlendi, transfuzyon veya rekombinant koloni stimüle edici faktör ihtiyacı olmadı. 1 hasta ise menenjit tanısıyla çocuk yoğun bakım yatışının 7.günü septik şok nedeniyle kaybedildi. Ayaktan takip edilen hastaların periferik yayma ve biyokimyasal değerleri (sedimentasyon, ürik asit, LDH) bir hastada ürik asit yüksekliği dışında normal sınırlarda idi. Ürik asit yüksekliği olan hastanın takiplerinde bu değer normal sınırlara düştüğü gözlemlendi.



Pansitopeni saptanan hastalardan 1'i menenjit nedeniyle, 1'i idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyoterapi aldı. İnfluenza B antijeni pozitif saptanan bir hasta antiviral tedavi aldı. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı olan diğer 2 hasta ilaçsız izlendi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Pansitopeni gözlenen hastaların özellikleri

Yaş (ay)	Cinsiyet	Sedimentasyon, LDH, Ürik asit	Tanı	Takip
78	Kız	Normal sınırlarda	İdrar yolu enfeksiyonu	Ayaktan takip. Kan tablosunda normale dönüş süresi: Bir ay
100	Erkek	Normal sınırlarda	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Ayaktan takip. Kan tablosunda normale dönüş süresi: 14 gün
62	Kız	Normal sınırlarda	İnfluenza B	Ayaktan takip. Kan tablosunda normale dönüş süresi: 9 gün
77	Kız	Bakılmamış	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Ayaktan takip. Dördüncü gün alınan kontrolünde düzelme görüldü. Kan tablosunda normale dönüş süresi: İkinci ay kontrolü
38	Kız	Ürik asit yüksek	Menenjit	Çocuk yoğun bakım yatışı. Septik şok nedeniyle yoğun bakım yatışının 7.günü kaybedildi.

Tüm hastalara periferik yayma yapılmıştır. Periferik yaymaları değerlendirilen 70 hastada da blast saptanmamıştır. Hastaların hiç birinde klinik olarak malignite düşünülmemiştir. Tartı kaybı, iştahsızlık, yaygın kemik ağrıları, organomegali ve gerilemeyen sert immobil lenfadenopati saptanmamıştır. Serviste takibi yapılan 9 hastanın 3'ünden ikinci kez periferik yayma istenmiştir. İkinci kez yapılan yaymalarında da blast saptanmayan ve tam kan sayımı kontrollerinde düzelme saptanan hastalar 7 gün içerisinde taburcu edilmişlerdir. İkinci kez periferik yayma kontrolü görülen 3 hastanın 2 sinde düzelme 7 günden önce, taburculuk öncesi görülmüştür. Bir hastanın hücre sayımları ise ayaktan takipte ikinci ayda normale dönmüştür.

Sedimentasyon ölçümü yapılan 29 olgunun %75.9'unun (n=22) sedimentasyon düzeyi 20 mm/saat'in altında iken, %6.9'unun (n=2) sedimentasyon düzeyi 21-30 mm/saat, %6.9'unun (n=2) sedimentasyon düzeyi 31-40 mm/saat, %10.3'ünün (n=3) sedimentasyon düzeyi 40 mm/saat'in üzerindedir. Sedimentasyon yüksekliği saptanan olguların takiplerinde sedimentasyon değerlerinin normal sınırlara inişi gözlenmiştir. Sedimentasyon aynı zamanda akut faz reaktanı olarak yükseldiğinden akut dönemdeki hastaların bir kısmında yanlış pozitiflik beklenmesi nedeniyle sedimentasyon düzeyi çalışılmamıştır.

LDH ölçümü yapılan 42 olgunun %47.6'sının (n=20) LDH düzeyi 0-300 U/L, %47.6'sının (n=20) LDH düzeyi 301-600 U/L ve %4.8'inin (n=2) LDH düzeyi 601-900 U/L'dir. LDH yüksekliği saptanan olguların takiplerinde bu değerlerinin normal sınırlara indiği gözlenmiştir.

Ürik Asit ölçümü yapılan 43 olgunun %48.8'inin (n=21) ürik asit düzeyi 0-3 mg/dl, %51.2'sinin (n=22) ürik asit düzeyi 4-6 mg/dl'dir. Ürik asit yüksekliği saptanan olguların takiplerinde bu değerlerinin normal sınırlara indiği gözlenmiştir.

Solunum kültürü yapılan 11 olgunun %63.6'sında (n=7) üreme yokken, sadece iki nazal sürüntüde influenza B, bir nazal sürüntüde influenza A saptanmıştır. Bir hastada ise *Pseudomonas aeruginosa* suşu saptanmıştır. İnfluenza saptanan hastaların biri ayaktan antiviral tedavi almış, diğer iki hasta yatarak tedavi görmüştür. *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hasta mental motor retardasyon nedeniyle izlenmekte olup pnömoni teşhisi ile çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi almıştır.

İdrar kültürü yapılan 18 olgunun; 16'sında (%88.9) üreme yokken, bir hastada *Proteus mirabilis* ve diğer bir hastada *Staphylococcus aureus* üremesi olmuştur. İdrar kültürlerinde üreme olan ve yatarak tedavi alan her iki olguda da ağır nötropeni saptanmış olup periferik yayma ve tam kan sayımı takiplerinde on gün içerisinde bu değerlerinde spontan düzelme görülmüştür.

Kan kültürü alınan 17 olgunun 14'ünde (%82.4) üreme yokken, bir olguda *Brucella melitensis*, diğer iki olguda *Streptococcus pyogenes* ve *Cronobacter skazakii* üremesi saptanmıştır. Streptokok üremesi etken olarak kabul edilmemiştir. *Cronobacter skazakii* üremesi olan hasta menenjit nedeniyle çocuk yoğun bakımda yatmakta olup septik şoka bağlı yatışının 7.günü kaybedilmiştir. *Brucella* üremesi olan hasta bruselloz tanısı almış olup tarafımıza trombositopeni nedeniyle başvurmuştur. Hastanın takibinde trombositopenisi spontan olarak bir hafta içerisinde düzelmiştir (Tablo 13).

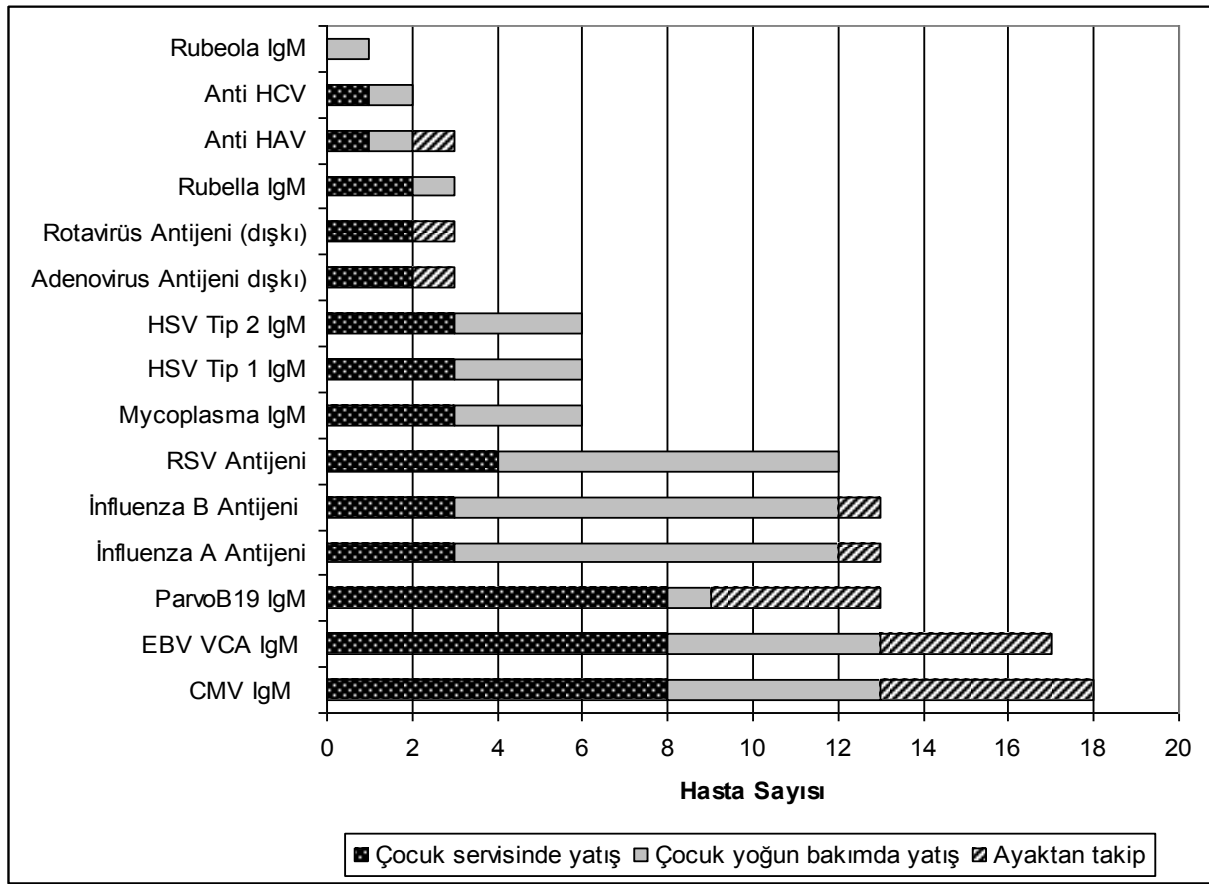
Prokalsitonin ölçümü yapılan 13 olgunun; ölçümleri 0.06 ile 117 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama  $20.93 \pm 37.60$  ng/ml ve ortanca 1.3 ng/ml'dir. CRP ölçümü yapılan 48 olgunun; ölçümleri 0.01 ile 26 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama  $2.69 \pm 4.68$  mg/dl ve ortanca 0.8 mg/dl'dir.

**Tablo 13:** Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

		N	%
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b> (n=29)	< 20	22	75,9
	21-30	2	6,9
	31-40	2	6,9
	> 40	3	10,3
<b>LDH (U/L) (n=42)</b>	0-300	20	47,6
	301-600	20	47,6
	601-900	2	4,8
<b>Ürik Asit (mg/dl) (n=43)</b>	0-3	21	48,8
	4-6	22	51,2
<b>Solunum kültüründe üreme</b> (n=11)	Üreme yok	7	63,6
	Nazal sürüntüde <i>İnfluenza B</i>	2	18,2
	Nazal sürüntüde <i>İnfluenza A</i>	1	9,1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	9,1
<b>İdrar kültüründe üreme</b> (n=18)	Üreme yok	16	88,9
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	5,6
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5,6
<b>Kan kültüründe üreme</b> (n=17)	Üreme yok	14	82,4
	<i>Brucella melitensis</i>	1	5,9
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	5,9
	<i>Cronobacter skazakii</i>	1	5,9
<b>Prokalsitonin (ng/ml)</b> (n=13); n (%)	≤ 2	9	(69,2)
	2,1-20	2	(15,4)
	21-50	0	(0)
	> 50	2	(15,4)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	0,06-117 (1,3)	
	<i>Ort±Ss</i>	20,93±37,60	
<b>CRP (mg/dl) (n=48); n (%)</b>	< 1	31	(64,6)
	1,1-5	9	(18,8)
	5,1-10	5	(10,4)
	> 10	3	(6,3)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	0,01-26 (0,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,69±4,68	

Hastaların %38.6'sında (n=27) viral markerlara bakıldığı görüldü. Çocuk yoğun bakım ve servis yatışı olan hastaların tümünde (n=18) viral markerlar bakılmış idi (Şekil 7). Bu hastaların 4'ünde (%14.8) bakılan markerlarda pozitiflik saptandı. İki hastada İnfluenza B antijeni, birinde İnfluenza A antijeni, birinde Parvovirüs-IgM pozitif bulunmuştur (Tablo 14).

**Şekil 7:** Hastalarda bakılan viral markerlar



**Tablo 14:** Pozitiflik saptanan viral markerlar

		N (%)
ParvoB19 IgM	Çocuk servisinde yatış	8 (11.4)
	Çocuk yoğun bakımda yatış	1 (1.4) *
	Ayaktan takip	4 (5,7)
İnfluenza A Antijeni	Çocuk servisinde yatış	3 (4.3)
	Çocuk yoğun bakımda yatış	9 (12,9)
	Ayaktan takip	1 (1.4) <sup>Φ</sup>
İnfluenza B Antijeni	Çocuk servisinde yatış	3 (4.3) <sup>Y</sup>
	Çocuk yoğun bakımda yatış	9 (12,9)
	Ayaktan takip	1 (1.4)

\* ParvoB19 IgM (+) saptanan hasta <sup>Φ</sup> İnfluenza A Antijeni (+) saptanan hasta

<sup>Y</sup> İnfluenza B Antijeni (+) saptanan iki hasta

Olguların %37.1'inde (n=26) nötropeni görülmezken, 5 hastanın (%7,1) takipten çıktığı saptandı. Yirmiiki hastada (%31.4) on günün altında düzelme, 17 (%24.3) hastada ise on gün ve üzerinde düzelme görülmüştür. Nötropenisi düzelen 39 olgunun, düzelme günleri 2 ile 73 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $13.74 \pm 15.05$  gündür (Tablo 15).

Olguların %67,1'inde (n=47) lenfopeni görülmezken, %5,7'si (n=4) takipten çıkmıştır. Onbeş hastada (%21.4) on günün altında düzelme, 4 hastada(%5.7) ise on gün ve üzerinde düzelme görülmüştür. Lenfopenisi düzelen 19 olgunun, düzelme günleri 2 ile 13 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $5.38 \pm 3.18$  gündür (Tablo 15).

Yirmidokuz olguda trombositopeni görülmezken, trombositopeni görülen olguların yedisi takipten düzelme gözlenmeden çıkmıştır. Yirmidört (%34.3) hastada on günün altında düzelme, 10 hastada (%14.3) ise on gün ve üzerinde düzelme görülmüştür. Trombositopenisi düzelen 34 olgunun, düzelme günleri 2 ile 42 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $8.53 \pm 7.41$  gündür (Tablo 15).

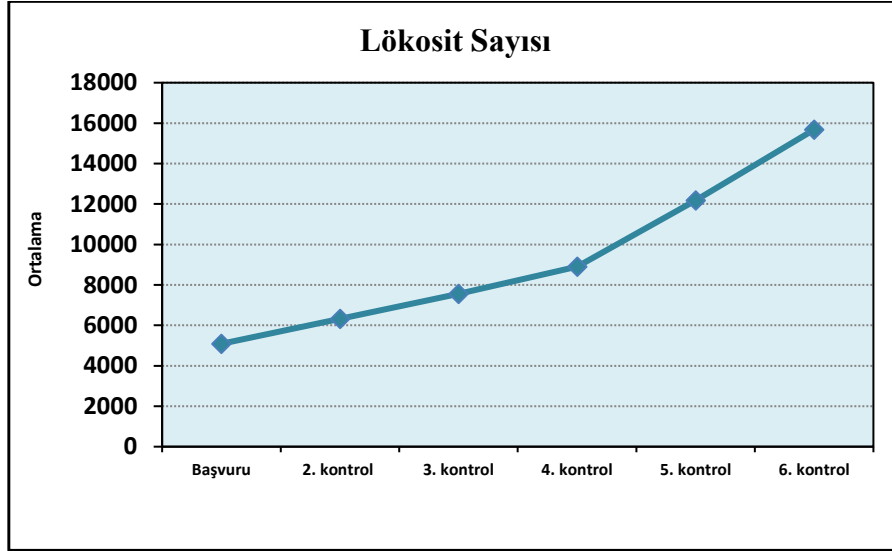
Takiplerdeki hücre sayılarının dağılımı Tablo 16'da görülmektedir.

**Tablo 15:** Hücre sayılarında düzelme süreleri

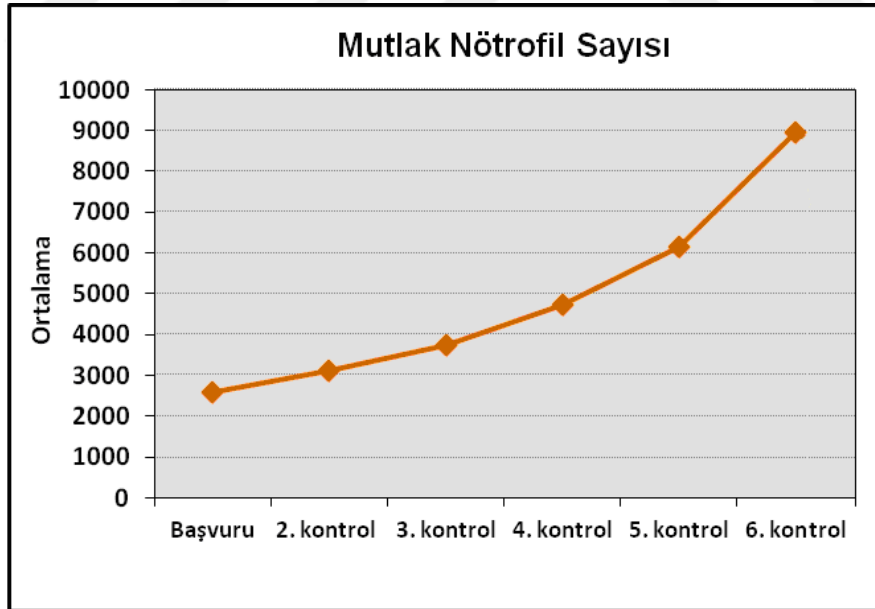
<b>Nötropeni düzelen (gün) (n=39)</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	2-73 (9)
	<i>Ort±Ss</i>	$13,74 \pm 15,05$
<b>Lenfopeni düzelen (gün) (n=19)</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	2-13 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	$5,38 \pm 3,18$
<b>Trombositopeni düzelen (gün) (n=34)</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	2-42 (6,5)
	<i>Ort±Ss</i>	$8,53 \pm 7,41$

**Tablo 16:** Takiplerdeki Hücre Sayılarının Dağılımı

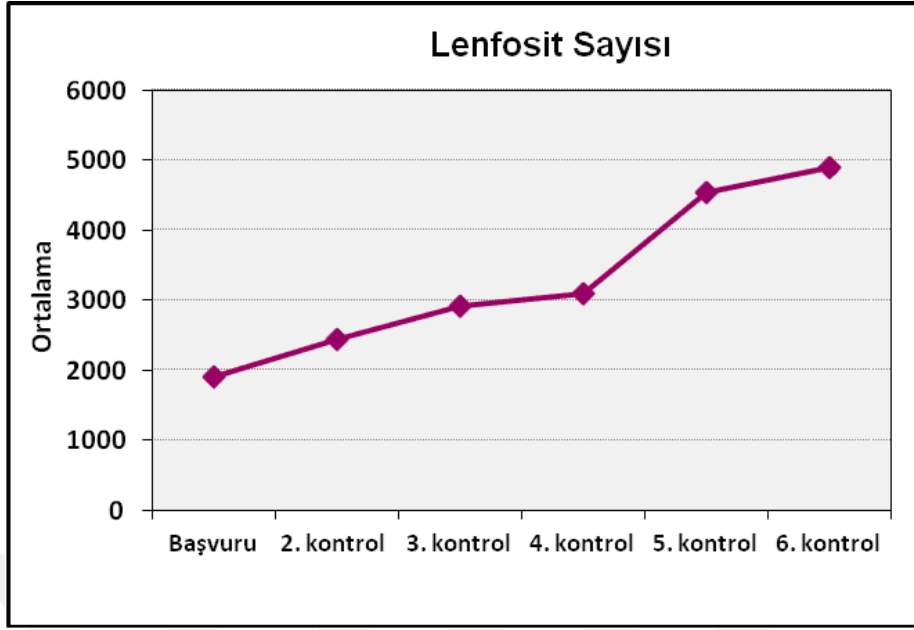
		<b>Başvuruda</b>	<b>2. kontrol</b>	<b>3. kontrol</b>	<b>4. kontrol</b>	<b>5. kontrol</b>	<b>6. kontrol</b>
<b>Lökosit sayısı</b>	<i>n</i>	70	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	600-18800	1400-17100	1840-21430	4100-21670	3400-35400	4100-28400
	<i>(Ortanca)</i>	(3935)	(5100)	(6700)	(8530)	(7715)	(14600)
	<i>Ort±Ss</i>	5087,96±3675,24	6329,06±3427,2	7551,75±4356,0	8908,28±4229,2	12184,17±9345,59	15677,7±8849,8
<b>Mutlak nötrofil sayısı</b>	<i>n</i>	70	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	238-15490	157-12300	68-20240	80-19500	60-21270	1050-25400
	<i>(Ortanca)</i>	(1320)	(1810)	(2100)	(3390)	(2341,5)	(4844)
	<i>Ort±Ss</i>	2597,90±3383,68	3119,82±3031,0	3731,85±4267,2	4741,34±4482,5	6166,33±7340,10	8952,44±8890,09
<b>Lenfosit sayısı</b>	<i>n</i>	68	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	240-7300	275-6020	432-7510	1004-6510	986-9523	1354-8440
	<i>(Ortanca)</i>	(1540)	(2210)	(2440)	(2820)	(4277,5)	(5170)
	<i>Ort±Ss</i>	1910,94±1455,61	2448,02±1364,2	2920,4±1717,83	3100,62±1572,2	4534,25±2483,97	4898,22±2533,50
<b>Monosit sayısı</b>	<i>n</i>	67	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	60-1940	66-2320	179-2320	122-2010	160-4190	390-3680
	<i>(Ortanca)</i>	(450)	(500)	(563,5)	(665)	(895)	(1190)
	<i>Ort±Ss</i>	500,46±376,29	601,97±369,90	690,05±432,96	728,10±423,59	1197,50±1068,02	1414,44±947,87
<b>Hemoglobin</b>	<i>n</i>	70	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	3,9-14,2	5,88-14	7,2-14,5	5,3-13,8	6,98-12,9	7,66-10,7
	<i>(Ortanca)</i>	(11,6)	(11,6)	(11)	(10,5)	(9,5)	(10)
	<i>Ort±Ss</i>	11,43±1,62	11,23±1,72	10,95±1,89	10,30±2,10	9,35±1,59	9,48±1,22
<b>Trombosit sayısı</b>	<i>n</i>	70	65	40	29	12	9
	<i>Min-Mak</i>	13-508	30-654	43-531	45-633	60-481	115-601
	<i>(Ortanca)</i>	(142,5)	(162)	(160)	(218)	(147,5)	(305)
	<i>Ort±Ss</i>	169,50±107,51	211,89±141,68	211,25±135,7	253,66±172,68	211,83±136,54	331,56±168,62



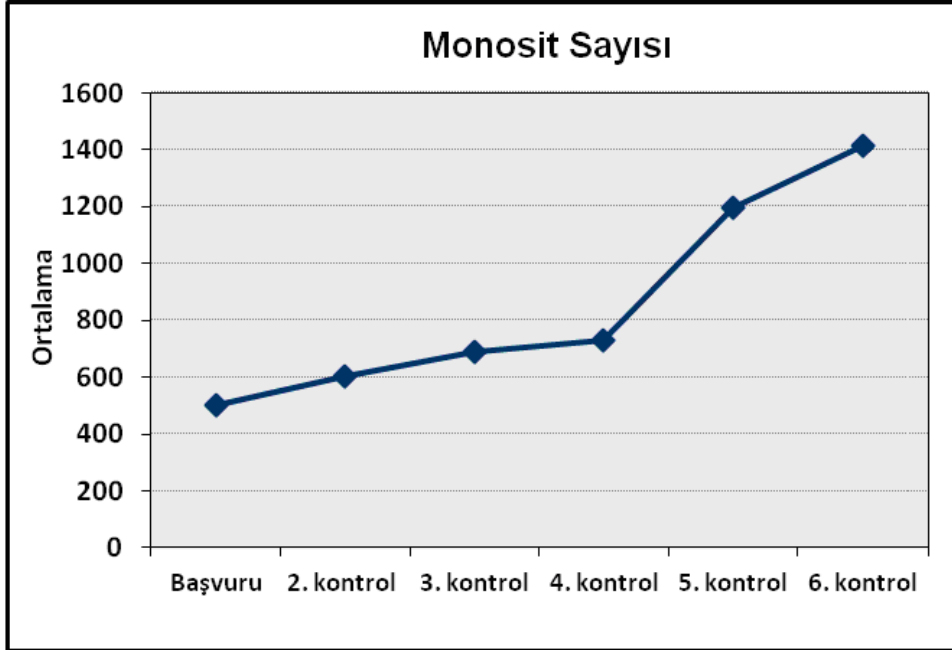
Şekil 8: Takiplerdeki lökosit sayılarının dağılımı



Şekil 9: Takiplerdeki mutlak nötrofil sayılarının dağılımı

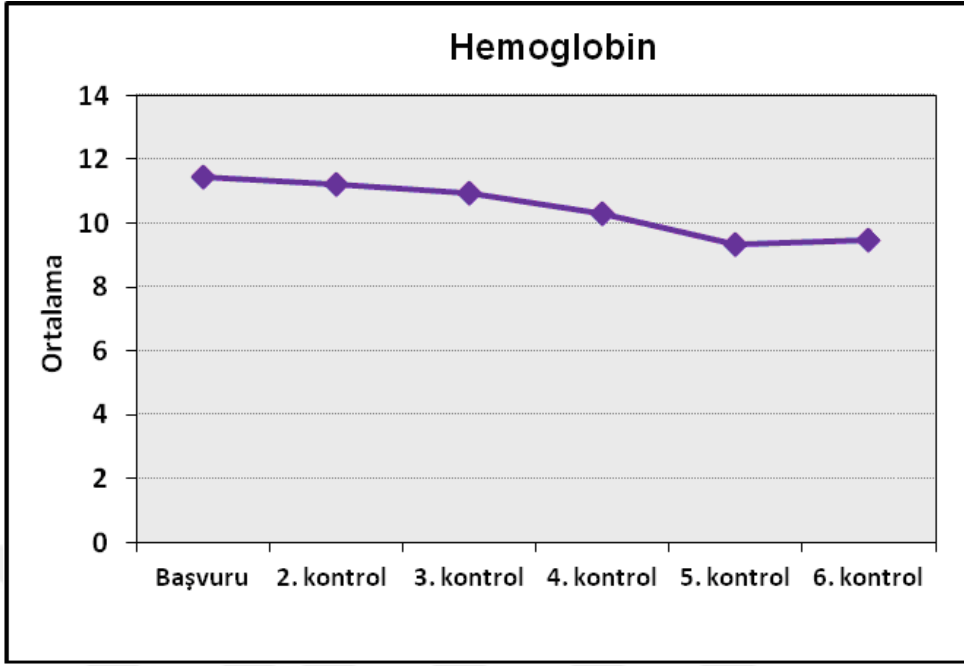


Şekil 10: Takiplerdeki lenfosit sayılarının dağılımı

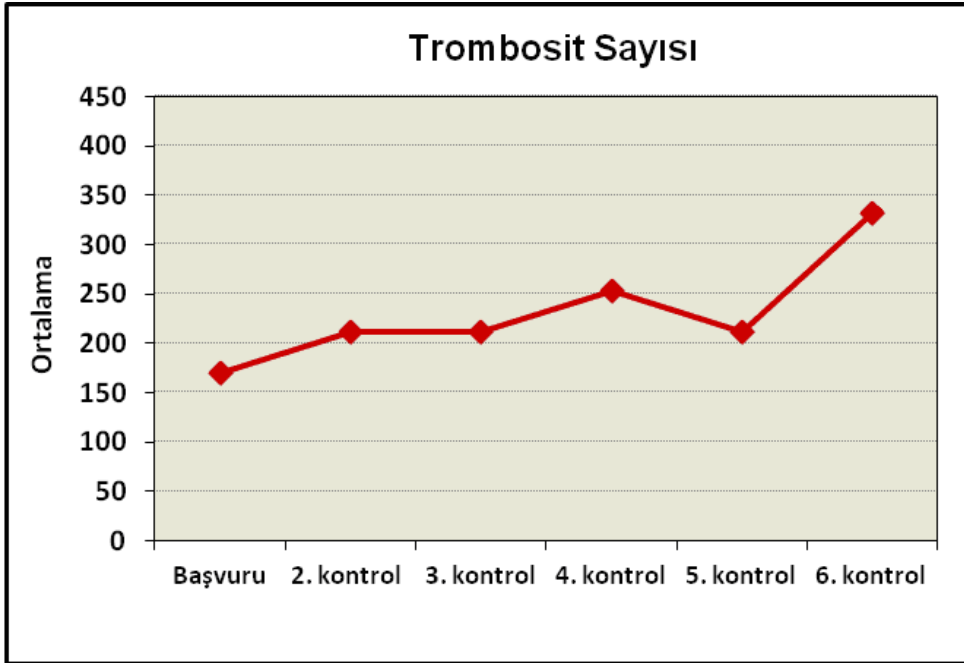


Şekil 11: Takiplerdeki monosit sayılarının dağılımı





Şekil 12: Takiplerdeki hemoglobin ölçümlerinin dağılımı



Şekil 13: Takiplerdeki trombosit sayılarının dağılımı

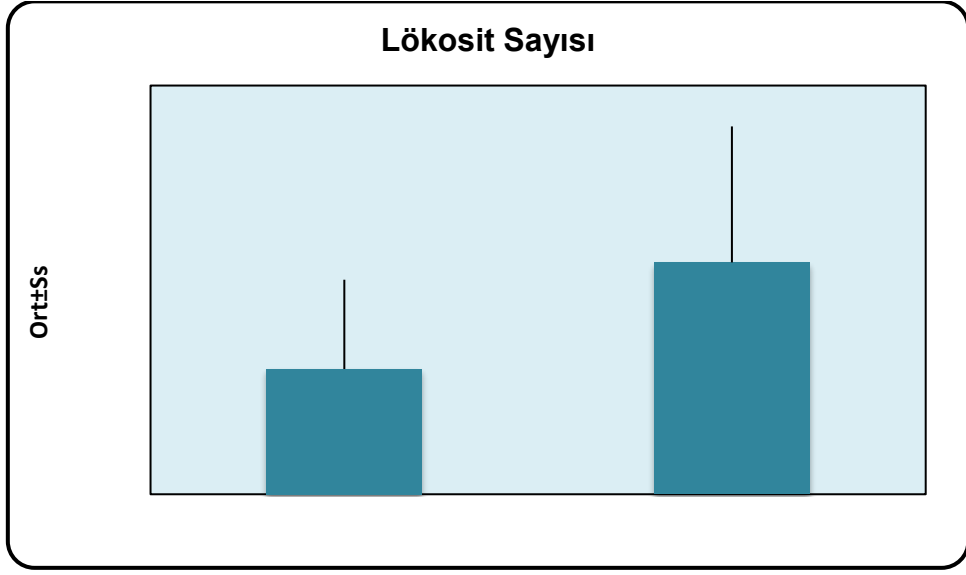
Olguların ilk başvurularındaki lökosit sayıları (ortanca: 3935/mm<sup>3</sup>) ile son kontrollerindeki lökosit sayıları (ortanca: 14600/mm<sup>3</sup>) karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Olguların ilk başvurularındaki MNS'leri (ortanca: 1320/mm<sup>3</sup>) ile son kontrollerindeki MNS'leri (ortanca: 4844/mm<sup>3</sup>) karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Olguların ilk başvurularındaki lenfosit sayıları (ortanca: 1540/mm<sup>3</sup>) ile son kontrollerindeki lenfosit sayıları (ortanca: 5170/mm<sup>3</sup>) karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Olguların ilk başvurularındaki monosit sayıları (ortanca: 450/mm<sup>3</sup>) ile son kontrollerindeki monosit sayıları (ortanca: 1190/mm<sup>3</sup>) karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Olguların ilk başvurularındaki trombosit sayıları (ortanca: 142500/mm<sup>3</sup>) ile son kontrollerindeki trombosit sayıları (ortanca: 305000/mm<sup>3</sup>) karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Olguların ilk başvurularındaki hemoglobin değerleri ile (ortanca: 11.6 g/dl) ile son kontrollerindeki hemoglobin değerleri (ortanca: 10 g/dl) karşılaştırılmış ancak aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0.248; p>0.05) (Tablo 17).

**Tablo 17:** Başvuru ve Son Kontroldeki Hücre Sayılarının Değerlendirilmesi

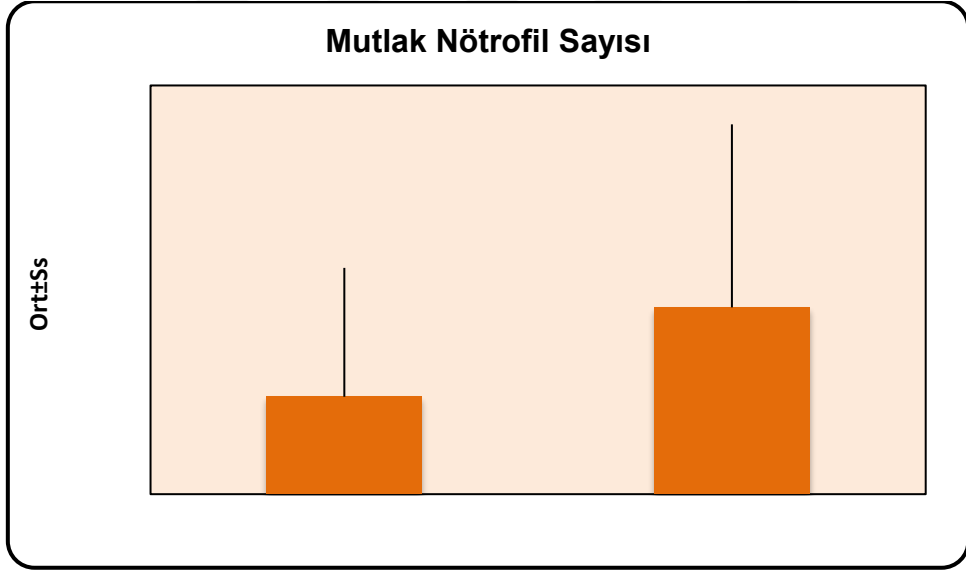
		<b>Başvuru</b> <b>(n=62)</b>	<b>Son kontrol</b> <b>(n=62)</b>	<b>p</b>
<b>Lökosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	600-18800 (3845) 4903,47±3495,35	3520-28400 (8185) 9076,13±5324,57	<b>0,001**</b>
<b>Mutlak nötrofil sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	238-15490 (1305) 2383,71±3152,74	910-25400 (3255) 4569,21±4479,10	<b>0,001**</b>
<b>Lenfosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	240-7300 (1580,5) 1939,29±1446,17	789-8440 (3110) 3428,98±1625,88	<b>0,001**</b>
<b>Monosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	60-1940 (428) 485,81±352,38	209-3680 (632) 774,21±555,77	<b>0,001**</b>
<b>Hemoglobin</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	3,93-14,2 (11,55) 11,38±1,64	7,66-14,5 (11,45) 11,19±1,64	<b>0,248</b>
<b>Trombosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	13-508 (142,5) 169,84±110,07	43-654 (280,5) 296,08±138,69	<b>0,001**</b>

*Wilcoxon Signed Ranks Test*

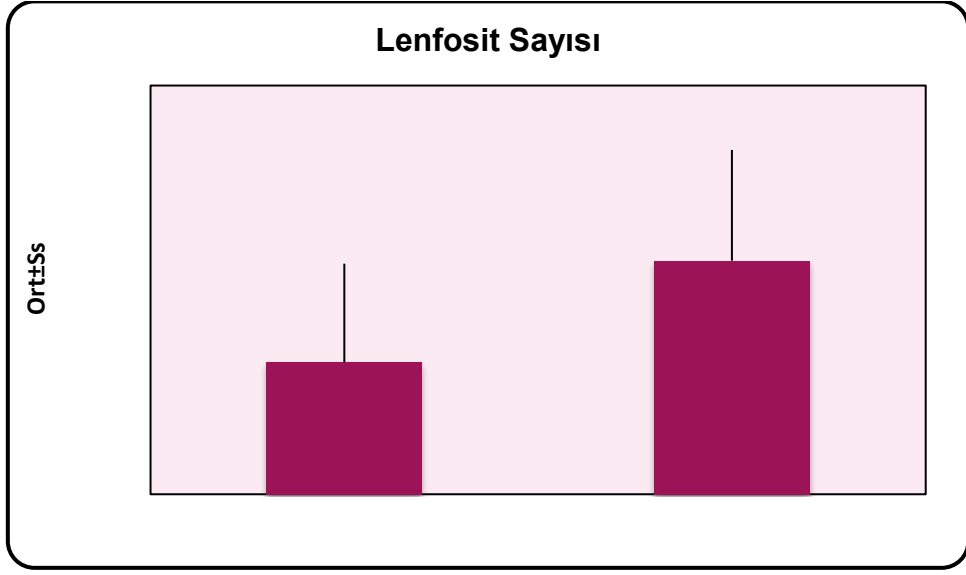
**\*\*p<0,01**



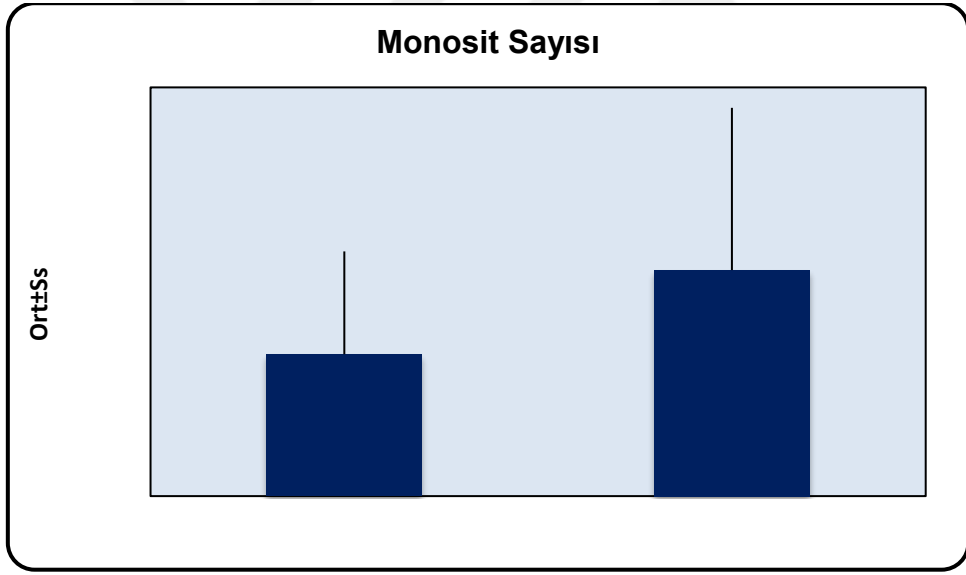
**Şekil 14:** Başvuru ve son kontroldeki lökosit sayılarının dağılımı



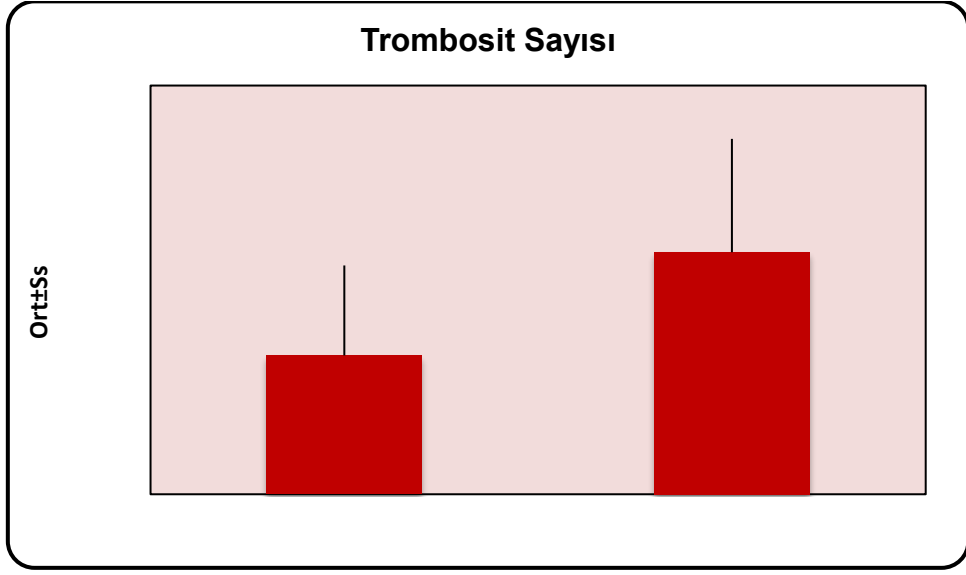
**Şekil 15:** Başvuru ve son kontroldeki mutlak nötrofil sayılarının dağılımı



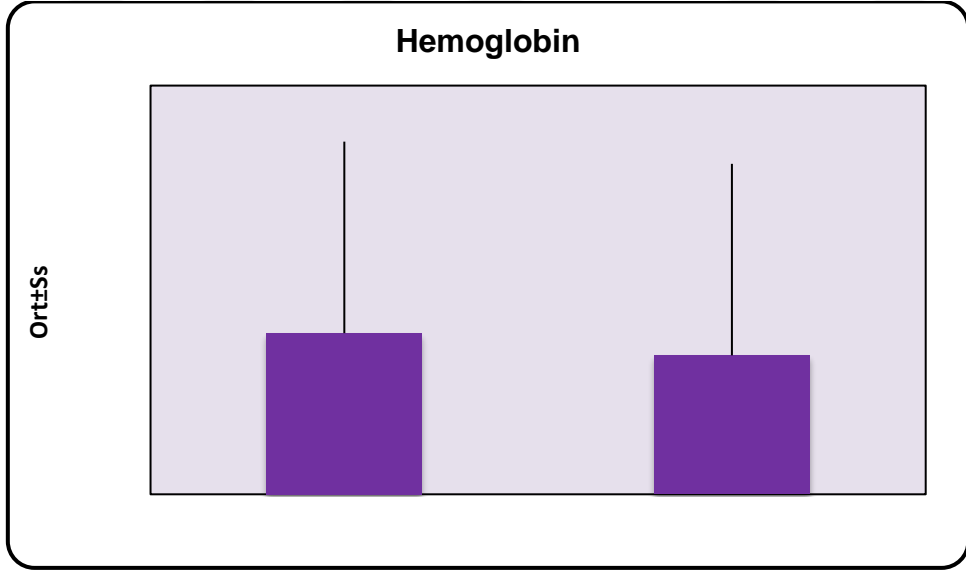
**Şekil 16:** Başvuru ve son kontroldeki lenfosit sayılarının dağılımı



**Şekil 17:** Başvuru ve son kontroldeki monosit sayılarının dağılımı



**Şekil 18:** Başvuru ve son kontroldeki trombosit sayılarının dağılımı



**Şekil 19:** Başvuru ve son kontroldeki hemoglobin ölçümlerinin dağılımı

Hastaların lenfopeni ve nötropenilerinde düzelme sürelerinin; yaş, cinsiyet, ilk başvurudaki hücre sayıları (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin ve trombosit), antibiyotik kullanımı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri ile ilişkisine bakılmıştır.

Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 18). Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında başvurudaki lökosit, mutlak nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin ve trombosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 19). Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında antibiyotik kullanımı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 18:** Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılımlarının Değerlendirilmesi

		Lenfopeni ve/veya nötropeni		
		< 10 gün	≥ 10 gün	
		(N=33)	(N=21)	<i>p</i>
<b>Yaş (ay)</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	2-201 (52)	6-175 (55)	<sup>a</sup> <b>0,619</b>
	<i>Ort±Ss</i>	67,00±49,19	60,86±49,04	
<b>Cinsiyet; n (%)</b>	<b>Erkek</b>	16 (48,5)	10 (47,6)	<sup>b</sup> <b>1,000</b>
	<b>Kız</b>	17 (51,5)	11 (52,4)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test

<sup>b</sup>Yates' Continuity Correction Test

**Tablo 19:** Hücre Sayımlarını Düzeltme Süresine Göre Başvurudaki Hücre Sayılarının Değerlendirilmesi

		Lenfopeni ve/veya nötropeni		<sup>a</sup> <i>p</i>
		< 10 gün (N=33)	≥ 10 gün (N=21)	
<b>Başvurudaki lökosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	600-18800 (3810)	1870-14000 (3480)	<b>0,901</b>
	<i>Ort±Ss</i>	4675,91±3876,86	4300,95±2725,84	
<b>Başvuruda mutlak nötrofil sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	238-15490 (1309)	270-12380 (998)	<b>0,267</b>
	<i>Ort±Ss</i>	2625,24±3603,61	1636,14±2547,46	
<b>Başvuruda lenfosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	240-4640 (1270)	544-6160 (1620)	<b>0,110</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1500,70±1003,83	2062,1±1386,34	
<b>Başvuruda monosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	60-1660 (331)	110-1940 (470)	<b>0,378</b>
	<i>Ort±Ss</i>	453,28±361,84	499,95±380,90	
<b>Başvuruda hemogloblin</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	6,92-14 (11,5)	3,93-14,2 (11,4)	<b>0,540</b>
	<i>Ort±Ss</i>	11,41±1,37	11,09±2,12	
<b>Başvuruda trombosit sayısı</b>	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	16-380 (146)	94-508 (177)	<b>0,201</b>
	<i>Ort±Ss</i>	163,42±93,62	214,95±128,91	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test

**Tablo 20:** Hücre Sayımlarını Düzeltme Süresine Göre Antibiyotik Kullanımlarının Ve Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Lenfopeni ve/veya nütropeni		
		< 10 gün	≥ 10 gün	
		N (%)	N (%)	<i>p</i>
<b>Antibiyotik kullanımı; n (%)</b>	<b>Yok</b>	20 (60,6)	8 (38,1)	<sup>b</sup> <b>0,182</b>
	<b>Var</b>	13 (39,4)	13 (61,9)	
<b>CRP (mg/dl); n (%)</b>	<b>&lt; 1</b>	19 (70,4)	10 (62,5)	
	<b>1,1-5</b>	4 (14,8)	4 (25,0)	
	<b>5,1-10</b>	2 (7,4)	2 (12,5)	
	<b>&gt; 10</b>	2 (7,4)	0 (0)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	0,01-17 (0,6)	0,01-6,5 (0,8)	<sup>a</sup> <b>0,792</b>
	<i>Ort±Ss</i>	2,14±3,61	2,19±2,49	
<b>Prokalsitonin (ng/ml); n (%)</b>	<b>≤ 2</b>	4 (57,1)	5 (100)	
	<b>&gt; 2</b>	3 (42,9)	0 (0)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	0,3-83 (1,3)	0,06-3,4 (0,2)	<sup>a</sup> <b>0,123</b>
	<i>Ort±Ss</i>	21,4±30,96	1,05±1,44	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test

<sup>b</sup>Yates' Continuity Correction Test

<sup>c</sup>Fisher-Freeman-Halton Test

<sup>d</sup>Fisher's Exact Test

Total demir bağlama kapasitesi ölçümü yapılan 34 olgunun; ölçümleri 246 ile 607 ug/dl arasında değişmekte olup, ortalama 382.12±76.90 ug/dl ve ortanca 375 ug/dl'dir. Demir ölçümü yapılan 35 olgunun; ölçümleri 7 ile 209 µg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 56.20±38.32 µg/dL ve ortanca 51 µg/dL'dir. Ferritin ölçümü yapılan 39 olgunun; ölçümleri 4.9 ile 180 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama 54.30±42.34 ng/ml ve ortanca 40 ng/ml'dir. Folat ölçümü yapılan 30 olgunun; ölçümleri 4 ile 15 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama 7.68±2.71 ng/ml ve ortanca 7.6 ng/ml'dir. B12 ölçümü yapılan 43 olgunun; ölçümleri 159 ile 954 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalama 437.49±193.42 pg/ml ve ortanca 374 pg/ml'dir. (Tablo 21).



**Tablo 21:** Vitamin B12, Folik Asit, Demir Düzeylerine İlişkin Dağılımlar

		N (%)
<b>Total demir bağlama kapasitesi (ug/dl) (n=34); n (%)</b>	<b>&lt; 450</b>	29 (85,3)
	<b>&gt; 450</b>	5 (14,7)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	246-607 (375)
	<i>Ort±Ss</i>	382,12±76,90
<b>Demir ( µg/dL) (n=35); n (%)</b>	<b>&lt; 30</b>	8 (22,9)
	<b>31-60</b>	18 (51,4)
	<b>61-90</b>	4 (11,4)
	<b>&gt; 90</b>	5 (14,3)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	7-209 (51)
	<i>Ort±Ss</i>	56,20±38,32
<b>Ferritin (ng/ml) (n=39); n (%)</b>	<b>&lt; 20</b>	11 (28,2)
	<b>21-60</b>	14 (35,9)
	<b>61-100</b>	9 (23,1)
	<b>101-150</b>	4 (10,3)
	<b>&gt; 150</b>	1 (2,6)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	4,9-180 (40)
	<i>Ort±Ss</i>	54,30±42,34
<b>Folat (ng/ml) (n=30); n (%)</b>	<b>&lt; 4</b>	1 (3,3)
	<b>4,1-8</b>	19 (63,3)
	<b>&gt;8</b>	10 (33,3)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	4-15 (7,6)
	<i>Ort±Ss</i>	7,68±2,71
<b>B12 (pg/ml) (n=43); n (%)</b>	<b>&lt; 200</b>	1 (2,3)
	<b>200-300</b>	10 (23,3)
	<b>300-400</b>	15 (34,9)
	<b>&gt; 400</b>	17 (39,5)
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	159-954 (374)
	<i>Ort±Ss</i>	437,49±193,42

Hastaların lenfopeni ve nötropeni düzelme sürelerinin; ferritin, total demir bağlama, demir, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile ilişkisine bakılmıştır. Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında vitamin B12, ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve demir düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.016$ ;  $p<0.05$ ); on gün ve üzerinde iyileşme görülenlerin folat düzeyleri, on günün altında iyileşme görülenlerden anlamlı düzeyde yüksektir. On gün ve üzerinde iyileşme görülenlerin folat düzeylerinin 8'nin üzerinde olma oranının, on günün altında iyileşme görülenlerden yüksek olması dikkat çekici düzeydedir (Tablo 22).

**Tablo 22: Hücre Sayımlarını Düzelme Süresine Göre Vitamin B12, Folik Asit ve Demir Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

		Lenfopeni ve/veya nötropeni		<i>p</i>
		< 10 gün	≥ 10 gün	
		N (%)	N (%)	
<b>Total demir bağlama kapasitesi (ug/dl); n (%)</b>	< 450	12 (75,0)	10 (90,9)	<b><sup>a</sup>0,961</b>
	> 450	4 (25,0)	1 (9,1)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	246-607 (371)	313-466 (382)	
	<i>Ort±Ss</i>	391,75±102,09	372,73±55,87	
<b>Demir ( µg/dL); n (%)</b>	< 30	3 (18,8)	5 (41,7)	<b><sup>a</sup>0,798</b>
	31-60	8 (50,0)	3 (25,0)	
	61-90	2 (12,5)	2 (16,7)	
	> 90	3 (18,8)	2 (16,7)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	7-209 (55,5)	8-114 (43,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	60,88±48,99	53,67±33,78	
<b>Ferritin (ng/ml); n (%)</b>	< 20	6 (31,6)	3 (25,0)	<b><sup>a</sup>0,968</b>
	21-60	6 (31,6)	5 (41,7)	
	61-100	4 (21,1)	3 (25,0)	
	101-150	3 (15,8)	1 (8,3)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	4,9-136 (41,9)	7,1-147 (35,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	52,58±39,92	51,63±39,91	
<b>Folat (ng/ml); n (%)</b>	4,1-8	12 (85,7)	5 (50,0)	<b><sup>a</sup>0,016*</b>
	> 8	2 (14,3)	5 (50,0)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	4,2-11 (5,8)	5,7-15 (8,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	6,36±1,91	8,73±2,77	
<b>B12 (pg/ml); n (%)</b>	< 300	5 (27,8)	3 (17,6)	<b><sup>a</sup>0,520</b>
	300-400	6 (33,3)	6 (35,3)	
	> 400	7 (38,9)	8 (47,1)	
	<i>Min-Mak (Ortanca)</i>	159-679 (368)	247-954 (387)	
	<i>Ort±Ss</i>	414,94±157,43	493,24±236,69	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test <sup>b</sup>Fisher-Freeman-Halton Test <sup>c</sup>Fisher's Exact Test

\* $p<0,05$

Olguların lenfosit sayıları ile demir, ferritin, B12, toplam demir bağlama kapasitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Olguların lenfosit sayıları ile folat düzeyleri arasında ise pozitif yönlü (Folat düzeyi arttıkça lenfosit sayısı da artan) %52.5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r: 0.525$ ;  $p=0.003$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 20) .

Olguların monosit sayıları ile demir, folat, B12, toplam demir bağlama kapasitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Olguların monosit sayıları ile ferritin düzeyleri arasında ise negatif yönlü (ferritin düzeyi arttıkça monosit sayısı azalan) %33.8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r: -0.338$ ;  $p=0.038$ ;  $p<0.05$ ) (Şekil 21).

Olguların hemoglobin ile demir, ferritin, folat, B12, toplam demir bağlama kapasitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Olguların trombosit sayıları ile ferritin, B12, folat, toplam demir bağlama kapasitesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Olguların trombosit sayıları ile demir düzeyleri arasında ise negatif yönlü (demir düzeyi arttıkça trombosit sayısı azalan) %47.7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r: -0.477$ ;  $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 22).

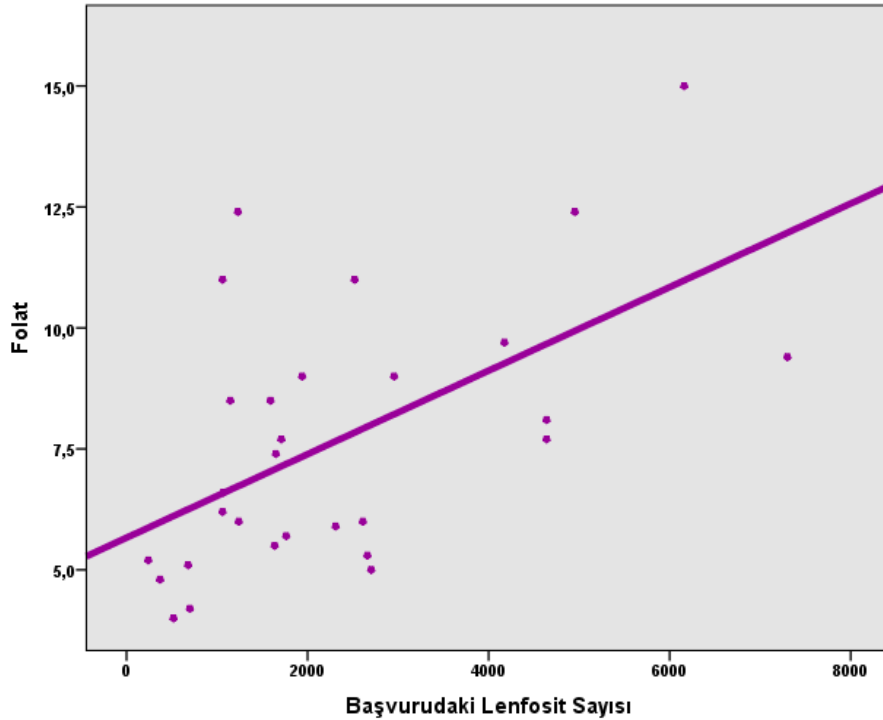
**Tablo 23:** Hücre Sayıları ile Biyokimya Sonuçlarının İlişkisi

		<b>Demir ( µg/dL)</b>	<b>Ferritin (ng/ml)</b>	<b>Folat (ng/ml)</b>	<b>B12 (pg/ml)</b>	<b>TDBK (ug/dl)</b>
<b>Lökosit sayısı</b>	<b>n</b>	35	39	30	43	34
	<b>r</b>	-0,100	0,052	0,220	-0,148	0,207
	<b>p</b>	<b>0,567</b>	<b>0,754</b>	<b>0,243</b>	<b>0,342</b>	<b>0,240</b>
<b>Mutlak nötrofil sayısı</b>	<b>n</b>	35	39	30	43	34
	<b>r</b>	-0,046	0,105	-0,130	-0,101	-0,040
	<b>p</b>	<b>0,793</b>	<b>0,524</b>	<b>0,493</b>	<b>0,518</b>	<b>0,822</b>
<b>Lenfosit sayısı</b>	<b>n</b>	34	38	29	42	33
	<b>r</b>	0,059	-0,072	0,525	-0,104	0,176
	<b>p</b>	<b>0,741</b>	<b>0,668</b>	<b>0,003**</b>	<b>0,511</b>	<b>0,326</b>
<b>Monosit sayısı</b>	<b>n</b>	34	38	29	42	33
	<b>r</b>	-0,140	-0,338	0,136	-0,077	0,133
	<b>p</b>	<b>0,430</b>	<b>0,038*</b>	<b>0,481</b>	<b>0,628</b>	<b>0,460</b>
<b>Hemoglobin</b>	<b>n</b>	35	39	30	43	34
	<b>r</b>	0,229	0,078	0,056	0,273	-0,166
	<b>p</b>	<b>0,186</b>	<b>0,635</b>	<b>0,767</b>	<b>0,076</b>	<b>0,347</b>
<b>Trombosit sayısı</b>	<b>n</b>	35	39	30	43	34
	<b>r</b>	-0,477	-0,215	0,010	-0,035	0,252
	<b>p</b>	<b>0,004**</b>	<b>0,189</b>	<b>0,959</b>	<b>0,825</b>	<b>0,150</b>

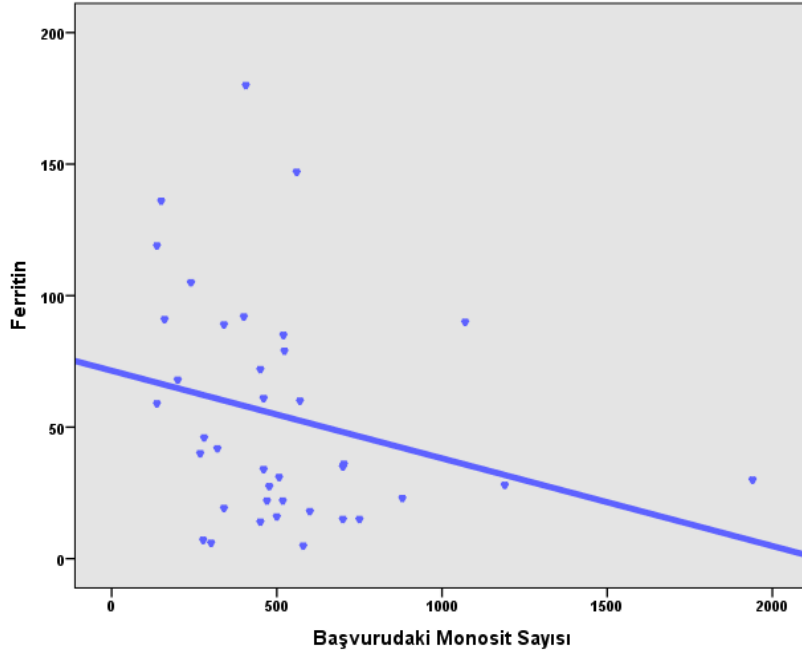
*r*: Spearman's Korelasyon Katsayısı

\* $p < 0,05$

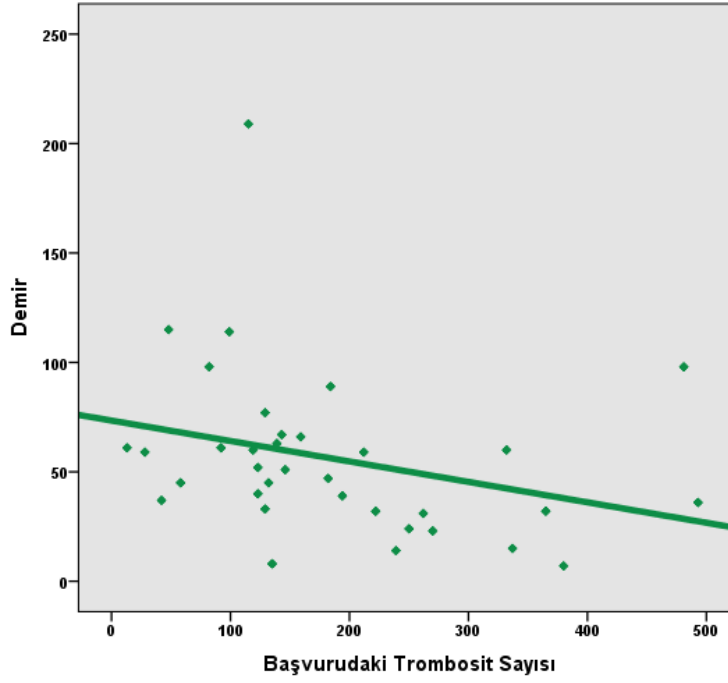
\*\* $p < 0,01$



**Şekil 20:** Başvurudaki lenfosit sayısı ile folat düzeyi ilişkisi



Şekil 21: Başvurudaki monosit sayısı ile ferritin düzeyi ilişkisi



Şekil 22: Başvurudaki trombosit sayısı ile demir düzeyi ilişkisi

## TARTIŞMA

Malignite, bağ dokusu hastalıkları, doğumsal metabolizma hastalıkları, akut ve kronik enfeksiyonlar gibi pek çok sistemik hastalıkta hematolojik sistem tutulumu görülebilir. Enfeksiyon hastalıklarında görülen hematolojik değişiklikler çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir(179). Bu durum;

- Kemik iliği disfonksiyonu
- Hemoliz
- İmmün sitopeniler
- Lökosit fonksiyon bozukluğu
- Hemostazda bozulma; koagülasyon faktörlerine karşı inhibitör gelişimi, kazanılmış Von Willebrand hastalığı, kazanılmış trombosit disfonksiyonu ile açıklanmaktadır.

Viral enfeksiyonlarda sıklıkla lökosit artışı görülmesine rağmen, tipik olan lökopeni saptanmasıdır. Hastalığın erken dönemlerinde lenfopeniyle granülositoza sıklıkla rastlandığı, ilerleyen dönemde ise granülositopeni geliştiği gösterilmiştir(179). Nötropeni nadiren ikincil bakteriyel enfeksiyona yol açacak düzeyde görülür. Nötrofil ve lenfosit sayısındaki değişiklikleri açıklayan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. CMV, EBV, HBV gibi viral enfeksiyonlarda direk lenfositotoksinite görülür(180). Rubeola ve CMV gibi bir takım enfeksiyonlarda ise kemik iliğinde öncül hücrelerde etkilenme gözlenir. Ayrıca aşırı interferon gama salınımında hemotopoetik hücre proliferasyonunu olumsuz etkiler(181).

Trombositopeni ise viral enfeksiyonlarda sıklıkla görülmekte ancak genellikle asemptomatik seyrermektedir. Trombositopeni CMV, kızamık ve su çiçeğinde olduğu gibi megakaryositlerde sitopatik değişim sonucu azalmış yapıma bağlı gelişebilir(182). Yine trombositlerin influenza, rubella gibi ajanlar tarafınca adsorbe edilmesi trombositopeniye neden olabilir(183, 184).

Enfeksiyöz ajanlara bağlı gelişen sitopenilerle ilgili az sayıda çalışma bulunmakta ve çalışmalar genellikle enfeksiyöz etyolojinin belirlenmesine yönelik olmaktadır(185-187). Bizim çalışmamızda sitopeni nedenli başvuruların %77.2'sinin (n=54) Ocak-Nisan ayları arasında olduğu gözlenmiştir. Dağılımın diğer çalışmalarda saptanan mevsim dağılımından farklı olarak kış aylarında yoğunlaşmış bulunması hastalarda muhtemel etkenin İnfluenza virüs olarak

düşündürmektedir. Çalışmamızda gözlenen ay dağılımı influenza virüs sezonu ile uyumlu bulunmuş olup hastaların başvuru şikayet ve tanıları büyük oranda üst solunum yolu enfeksiyonunun oluşturması da bununla uyumludur(188).

Bizim çalışmamızda sitopeni ile başvuran hastaların özelliklerinin yanı sıra iyileşme zamanına etki edebilecek faktörler de incelenmiş; vitamin B12, folat, demir, demir bağlama ve ferritin düzeylerinin sitopeni ağırlığı ve süresine etkisi sorgulanmıştır.

Hastaların yaş aralığı 2 ay ile 201 ay arasında değişmekte olup, diğer çalışmalarla uyumlu olarak hastaların çoğunluğunu infant ve küçük çocuklar oluşturmakta idi ( %51.4'ü 5 yaşın altında) (186, 189, 190). Postenfeksiyöz nötropeni görülen olguların çoğunluğunu küçük yaşlardaki çocukların oluşturmasının nedeni bu yaş grubunda myeloid hasara verilen cevap olabilir(191). Daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak yaş ile nötropeni süresi arasında bir ilişki ise saptanmadı(189, 190).

Erkek cinsiyetin daha sık olarak gösterildiği diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da E:K oranı 1.2:1 olarak saptandı(185, 192). Cinsiyet ile nötropeni süresi arasında bir ilişki saptanmadı.

Olgularda en sık etkilenen hücre serisi nötrofiller olarak bulunmuştur. Hastaların %62.8'inde nötropeni saptanmış olup nötropeniye en sık eşlik eden sitopeninin sırasıyla trombositopeni ve anemi olduğu görülmüştür. Bu bulgular diğer çalışmalarla da uyumludur(185, 189, 190).

Bu durum muhtemelen enfeksiyon sırasında nötrofillerin dokulara göçüne ve aynı zamanda dolaşımında yaşam sürelerinin kısa oluşuna bağlıdır(22, 23).

Çalışmamızda MNS düzelme süresi ortalama  $13.74 \pm 15.05$  gün (ortanca: 9 gün); lenfosit sayısı düzelme süresi ortalama  $5.38 \pm 3.18$  gün; trombositopeni düzelme süresi ise ortalama  $8.53 \pm 7.41$  gün olarak saptanmıştır. Hücre sayılarının normale dönme süreleri ile sitopenilerin ağırlığı arasında fark saptanmamıştır.

Husain ve arkadaşları prospektif olarak geçici nötropeni gözlenen 55 hastayı inceledikleri çalışmada MNS düzelme süresini ortalama  $16.7 \pm 15.0$  gün olarak saptamışlardır. Hücre sayılarının normale dönme süreleri ile başlangıç hücre sayıları arasında fark saptanmamıştır. Geçici nötropeniye en sık etken olan patojeni ise HHV6 (%30) ve enterovirüs (%23) olarak göstermişlerdir. Çalışmada diğer hücre serileri incelenmemiştir(186).

Pascual ve arkadaşları retrospektif olarak acil birimine enfeksiyona ikincil febril nötropeni ile başvuran öncesinde sağlıklı 190 hastayı incelemelerinde nötropeni süresinin ortanca 6 gün olarak saptamışlardır. Hasatların %19.8'inde viral etken saptanmıştır(187). Çalışmamızda ise hastaların %5.7'sinde viral etken tespit edilebilmiştir. Oranımızın düşük olmasının nedeni çalışmanın retrospektif oluşu ve etyolojik nedenden çok hücre serilerindeki etkilenmeyi inceliyor olması nedeniyle etkene yönelik tetkikleri yapılmayan hastaların da alınmış olmasıdır. Pascual ve arkadaşlarının en sık etken olarak saptadığı EBV için tetkik hastalarımızın sadece %24 ünde bakılmıştır.

Alexandropoulou ve arkadaşları prospektif olarak febril sitopenileri inceledikleri 116 hastanın 77 sinde enfeksiyona ikincil geçici nötropeni saptamıştır. Bu hastalarda MNS düzelme süresini ortalama  $32.48 \pm 43.5$  gün olarak saptamışlardır. Prospektif olarak hastaları inceledikleri bu çalışmada olguların %63.8 'inde enfeksiyöz etkeni saptamışlardır. Geçici nötropeniye en sık viral etkenlerin (%44.8) neden olduğunu göstermişlerdir(189). Aynı çalışmada viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda sıklıkla iki hücre serisinde etkilenme gözlenirken parazitik enfeksiyonlarda pansitopeni saptanmıştır. Enfeksiyöz etkenle sitopeni süresi arasında ise ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda etkenin ortaya konduğu hasta sayısının az olması nedeniyle böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Alexandropoulou ve arkadaşlarının prospektif olarak ateşli hastalık sırasında nötropeni saptadıkları 161 hastada yaptıkları bir başka çalışmada ise bu hastaların MNS düzelme süresini ortalama  $30.5 \pm 40.0$  gün olarak saptamışlardır. Sıklıkla etken viral enfeksiyon (%47) olarak gösterilmiştir. Enfeksiyöz ajanla nötropeni süresi arasında ise ilişki saptanmamıştır(190).

Karavanaki ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada nötropeni ile başvuran öncesinde sağlıklı 67 hastayı incelemişlerdir. Bu hastalarda MNS düzelme süresini ortalama  $22.8 \pm 15.5$  gün olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızdan ve Husain ve arkadaşlarının prospektif olarak geçici nötropeni gözlenen 55 hastayı inceledikleri çalışmadan(186) farklı olarak nötropeni süresi ile ağırlığı arasında doğru orantılı bir ilişki görmüşlerdir. Yine diğer çalışmalardan (189, 190) ve bizim çalışmamızdan farklı olarak nötropeni süresinin yaştan etkilendiğini ve ters orantı gösterdiğini saptamışlardır(185).

Olgularımızın hemogloblin değerlerinde başvuru ile son kontrolleri arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedeni muhtemelen eritrosit yaşam süresinin uzun olması ne-



deniyle geçici kemik iliği aplazisine bağlı anemi gelişiminin nadir olarak görülmesidir(6). Ancak Parvovirüs B19 enfeksiyonu tanısı alan bir hastamızda başvuruda hemoglobin değeri 9.4 gr/dl iken kontrolde spontan olarak 12 gr/dl 'ye yükseldiği gözlenmiştir. Parvovirüs enfeksiyonlarında altta yatan hemolitik hastalık olmadıkça hemoglobin değerlerinde hafif değişiklikler görülür. Trombositopeni ve nötropeni ise daha nadir olarak beklenir(193). Hastalarda 6 ile 8.gün arası IgM ve IgG gelişimiyle birlikte retikülositoz gözlenir(194). Bizim hastamızda da düzelme onuncu günde gözlenmiştir.

Folik asit, suda eriyen B grubu vitaminlerden birisi olup vücut için temel bir maddedir ve önemli fonksiyonlara sahiptir. Folat tek karbon transfer reaksiyonları için gerekli olup DNA ve RNA sentezinde pürin ve pirimidinlerin oluşumunda gereklidir(195). Folik asit eksikliğinde makrositik anemi, kardiyovasküler hastalık, doğumsal defektler ve karsinogenez görülür (196). Folat eksikliğinde çeşitli hücre tiplerinin çoğalmasında azalma gösterilmiştir(197, 198). Hücre bölünmesinin S fazında folat eksikliğinde nükleotid dengesizliği ve DNA sentezinde yavaşlamaya bağlı hücreler S fazında kalır. Bu hücrelerde aynı zamanda artmış DNA hasarı da gözlenir(199, 200).

Folat eksikliği olan hücreler folik asit eklenmesi ile proliferasyonun eski haline dönerek düzeldiği görülmüştür(199). Folat eksikliği daha çok nükleotid ihtiyacı fazla olan proliferatif hücreleri etkiler. İnsanlarda folat eksikliğinde dolaşımdaki T-hücre sayısı ve mitojen aktiviteye yanıtta azalma gösterilmiştir(201). Yine folat eksikliğinde T-hücrelerde apoptozun tetiklendiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur(202).

Çalışmamızda olgularda folat düzeyi arttıkça lenfosit sayısının da arttığı gözlenmiştir ( lenfosit sayıları ile folat düzeyleri arasında pozitif yönlü %52.5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r: 0.525; p=0.003; p<0.01)). Bu bulgu folatın lenfosit sayısı ve fonksiyonu üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumludur(197-203).

Partearroyo ve arkadaşları B12 vitamini ve folat düzeylerinin lenfoid hücre serisine etkisini araştırdıkları hayvan deneyinde vitamin B12 eksikliği oluşturdukları sıçanları folat eksik, normal folat düzeyi olan kontrol grubu ve folat suplementasyonu yapılan grup olarak ayırmışlardır. Kontrol grubu ve ek folat desteği verilen sıçanlarda T-lenfosit, B-lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin folat eksik sıçanlara göre daha az olduğu görülmüş. Bunun da B12 ve folik asit düzeylerinin immün fonksiyona etkisinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (204). Bizim çalışmamızda lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10

gün ve sonrasında olan gruplar arasında folat düzeyleri karşılaştırıldığında; on gün ve üzerinde iyileşme görülenlerin folat düzeyleri, on günün altında iyileşme görülenlerden anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.016$ ;  $p<0.05$ ). Özellikle on gün ve üzerinde iyileşme görülenlerin folat düzeylerinin 8 ng/ml' in üzerinde olma oranının, on günün altında iyileşme görülenlerden yüksek olması dikkat çekici düzeydedir. Folat düzeyleri normal aralığın çok üstünde ( $>8$  ng/ml) olması halinde hücreler üzerinde görülen bu olumsuz etki muhtemelen folat düzeylerinin B12 vitamini düzeyleriyle uyumsuz yüksekliğine bağlı olmuş olabilir.

Çalışmamızın retrospektif karakteri ve tek merkezli yürütülmesi nedeniyle az sayıda hastadan oluşması sınırlayıcı yönleridir. Bu nedenle enfeksiyon etkenleri gibi çeşitli parametrelerin olgulara etkisi gözlenememiş, viral enfeksiyonların sıklığı ve ikincil gelişen bakteriyel enfeksiyonların varlığı tam olarak belirlenememiştir. Ancak çalışmamız geçici sitopenilerde vitamin B12 ve folat düzeyleri arası ilişkinin irdelendiği ilk çalışma olup retrospektif olması nedeniyle vaka sayısı azdır. Geçici sitopenilerde vitamin B12 ve folat düzeyleri arası net ilişkinin ve nötropeni süresi ile ikincil bakteriyel enfeksiyon riskinin ortaya konulması için prospektif ve daha fazla sayıda vaka ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Sağlıklı çocuklarda enfeksiyona ikincil gelişen sitopeniler oldukça sıktır. Enfeksiyona ikincil gelişen nötroopeniler genellikle benign seyirlidir ve spontan düzelir. Ancak bu hastalar altta yatan etken viral olsa da sıklıkla gereksiz antibiyoterapi almaktadırlar. Çalışmamızın amacı enfeksiyöz nedene bağlı sitopeni gözlenen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini tanımlamak, hastaların hücre sayımlarının normale dönme süresi ile cinsiyet, yaş, başvurudaki hücre sayısı (hemoglobün, lökosit, trombosit, monosit, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı), C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri ile demir, demir bağlama, ferritin, B12 vitamini, folik asit arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Ayrıca demir, demir bağlama, ferritin, folat ve B12 düzeyi bakılmış olan hastalarda bu nutrientlerin nötroopeni ve lenfopeni ile ilişkisi incelenmiştir.

**Materyal- Metod:** Ağustos 2015 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğine sitopeni nedeniyle başvuran ve sitopeni nedeni enfeksiyona ikincil olarak belirlenen 70 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri olarak; yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, muayene bulguları, tanıları, yatan hastaların yatış süreleri ve kullanmış olduğu antibiyotikler kaydedildi. Laboratuvar olarak; başvuru, izlem ve sitopeni düzeldiğinde alınan tam kan sayımı (hemoglobün, lökosit, trombosit, monosit, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı), C-reaktif protein ve prokalsitonin değeri, malignite ayırıcı tanısı için istenen sedimentasyon, laktat dehidrogenaz ve ürik asit değerleri, viral markerlar, kültür sonuçları, vitamin B12, folik asit, demir, demir bağlama, ferritin değerleri, periferik yayma bulguları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yetmiş hasta alındı. Çocukların %74.3'ü (n=52) ayakta tedavi edilirken; %12.9'u (n=9) çocuk servisinde yatış, %12.9'u (n=9) çocuk yoğun bakım yatış yapmıştır. Çocukların %70.0'inde (n=49) kan tablosunun takipte düzeldiği görülürken, 1 olgu kaybedilmiştir. Yirmi olgu ise takibe devam etmemiştir. Olguların 44'ünde (%62,8) nötroopeni saptanmıştır. Bu hastaların %13.6'sında (n=6) ağır, %43'ünde (n=19) orta, %43'ünde (n=19) hafif derecede nötroopeni görülmüştür. Lenfopeni olguların 23'ünde (%32,9), trombositopeni ise 41'inde (%58.6) saptanmıştır. Nötroopeni düzelme süresi 2 ile 73 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $13.74 \pm 15.05$  gün, lenfopeni düzelme süresi 2 ile 13 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $5.38 \pm 3.18$  gün, trombositopeni düzelme süresi 2 ile 42 gün arasında değişmekte olup, ortalama  $8.53 \pm 7.41$  gündür. Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında yaş, cinsiyet, başvurudaki lökosit,

mutlak nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin ve trombosit sayıları antibiyotik kullanımı, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Lenfosit ve nötrofil sayılarının normale dönme süresi 10 günden önce olan ile 10 gün ve sonrasında olan gruplar arasında vitamin B12, ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve demir düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Folat düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.016$ ;  $p<0.05$ ); On gün ve üzerinde iyileşme görülenlerin folat düzeyleri, on günün altında iyileşme görülenlerden anlamlı düzeyde yüksektir.

**Sonuç:** Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda enfeksiyona ikincil gelişen sitopeniler genellikle benign karakterli ve geçicidir. Sıklıkla viral enfeksiyonlara ikincil gelişir. En sık olarak nötropeni görülür ve genellikle anemi veya trombositopeni ile birlikte gözlenir. Sitopeni süresi ile yaş, cinsiyet, başvurudaki hücre sayısı arasında ilişki yoktur. Sitopeni süresinin B12 vitaminiyle uyumsuz olarak folik asit düzeyleri yüksek olan hastalarda daha uzun olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Bonilla M. Disorders of white blood cells. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky ed, 5th edition. Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 272-320.
2. Ann-Christine Nyquist RN, Peter A. Lane. Neutropenia. In: Fletcher J, editor. Berman's pediatric decision making, fifth edition. USA: Elsevier; 2011. p. 616-7.
3. Bernini JC. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. Pediatric Clinics. 1996;43(3):773-92.
4. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. Pediatrics in review. 2008;29(1):12-23; quiz 4.
5. Walkovich KJ NPLIKR, Satnton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Elsevier; 2016. p. 1047-1054. Elsevier.
6. Şaşmaz İ. Sistemik Hastalıklarda Hematolojik Bulgular; Enfeksiyon Hastalıkları. In: S.Sema Anak GA, Mualla Çetin, Gülersu İrken, Sabri Kemahlı, Gülyüz Öztürk, M.Akif Yeşilipek, editor. Pediatrik Hematoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011. p. 1047-52.
7. Molls RR, Ahluwalia N, Mastro AM, Smiciklas-Wright H, Handte GC. Nutritional status predicts primary subclasses of T cells and the lymphocyte proliferation response in healthy older women. The Journal of nutrition. 2005;135(11):2644-50.
8. Ahluwalia N, Sun J, Krause D, Mastro A, Handte G. Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(3):516-21.
9. Overview of hematopoiesis and stem cell function [Internet]. 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hematopoiesis-and-stem-cell-function>.
10. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. Nature Reviews Immunology. 2006;6(2):93-106.
11. Taichman RS. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. Blood. 2005;105(7):2631-9.
12. Gülersu İrken ŞY. Hematopoez. In: S.Sema Anak GA, Mualla Çetin, Gülersu İrken, Sabri Kemahlı, Gülyüz Öztürk, M.Akif Yeşilipek, editor. Pediatrik Hematoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011. p. 17-49.
13. Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, Moorman M, Gerson SL. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow- derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. Journal of cellular physiology. 1998;176(1):57-66.
14. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. Blood. 2008;111(2):492-503.
15. Ohls R, Christensen R. Development of the hematopoietic system. Nelson textbook of pediatrics. 2000;16:1456-60.

16. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood*. 2008;111(2):485-91.
17. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood: Elsevier Health Sciences; 2008.
18. Colin A Sieff M, BCh, FRCPath. Regulation of erythropoiesis 2015 09.10.2016. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-erythropoiesis?source=search\\_result&search=Regulation%20of%20erythropoiesis&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-erythropoiesis?source=search_result&search=Regulation%20of%20erythropoiesis&selectedTitle=1~150).
19. Tenen DG, Hromas R, Licht JD, Zhang D-E. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood*. 1997;90(2):489-519.
20. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(19):2034-45.
21. Tsai S, Collins SJ. A dominant negative retinoic acid receptor blocks neutrophil differentiation at the promyelocyte stage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(15):7153-7.
22. Khanna-Gupta A, Berliner N. Granulocytopoiesis and monocytopenia. *Haematology: basic principles and practice*. 2005:289-301.
23. Athens JW RS, Haab OP, et al. Leukokinetic studies.III. The distribution of granulocytes in the blood of normal subjects. *J Clin Invest* 1961;40:159.
24. Borregaard N, Kjeldsen L, Lollike K, Sengeløv H. Granules and secretory vesicles of the human neutrophil. *Clinical and experimental immunology*. 1995;101(Suppl 1):6.
25. Cramer E, Pryzwansky KB, Villeval J-L, Testa U, Breton-Gorius J. Ultrastructural localization of lactoferrin and myeloperoxidase in human neutrophils by immunogold. *Blood*. 1985;65(2):423-32.
26. Gullberg U, Andersson E, Garwicz D, Lindmark A, Olsson I. Biosynthesis, processing and sorting of neutrophil proteins: insight into neutrophil granule development. *European journal of haematology*. 1997;58(3):137-53.
27. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, de Boer RJ, Borghans JA, et al. In vivo labeling with <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*. 2010;116(4):625-7.
28. Savill J, Hogg N, Ren Y, Haslett C. Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;90(4):1513.
29. Deinard AS, Page AR. A Study of Steroid- Induced Granulocytosis in a Patient with Chronic Benign Neutropenia of Childhood. *British journal of haematology*. 1974;28(3):333-45.
30. Ghebrehiwet B, Müller-Eberhard HJ. C3e: an acidic fragment of human C3 with leukocytosis-inducing activity. *The Journal of Immunology*. 1979;123(2):616-21.
31. Jagels MA, Chambers JD, Arfors K, Hugli T. C5a-and tumor necrosis factor-alpha-induced leukocytosis occurs independently of beta 2 integrins and L-selectin: differential effects on neutrophil adhesion molecule expression in vivo. *Blood*. 1995;85(10):2900-9.

32. Mitchell R, McClelland R, Kampschmidt R. Comparison of neutrophilia induced by leukocytic endogenous mediator and by cobra venom factor. *Experimental Biology and Medicine*. 1982;169(3):309-15.
33. Vogel JM, Yankee RA, Kimball HR, Wolff SM, Perry S. The effect of etiocholanolone on granulocyte kinetics. *Blood*. 1967;30(4):474-84.
34. Liles WC, Kiener PA, Ledbetter JA, Aruffo A, Klebanoff SJ. Differential expression of Fas (CD95) and Fas ligand on normal human phagocytes: implications for the regulation of apoptosis in neutrophils. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184(2):429-40.
35. Lee A, Whyte M, Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *Journal of Leukocyte Biology*. 1993;54(4):283-8.
36. Basu S, Hodgson G, Katz M, Dunn AR. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation. *Blood*. 2002;100(3):854-61.
37. Maianski NA, Mul FP, van Buul JD, Roos D, Kuijpers TW. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits the mitochondria-dependent activation of caspase-3 in neutrophils. *Blood*. 2002;99(2):672-9.
38. Boettcher S, Gerosa RC, Radpour R, Bauer J, Ampenberger F, Heikenwalder M, et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis. *Blood*. 2014;124(9):1393-403.
39. Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, Bahrn U, Kouro T, Akira S, et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity*. 2006;24(6):801-12.
40. Bugl S, Wirths S, Radsak MP, Schild H, Stein P, André MC, et al. Steady-state neutrophil homeostasis is dependent on TLR4/TRIF signaling. *Blood*. 2013;121(5):723-33.
41. Meuret G. Human monocytopoiesis. *Exp Hematol* 1974;2:238.
42. van Furth R, Raeburn JA, van Zwet TL. Characteristics of human mononuclear phagocytes. *Blood*. 1979;54(2):485-500.
43. Thomas ED, Ramberg RE, Sale GE, Sparkes RS, Golde DW. Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. *Science*. 1976;192(4243):1016-8.
44. Gale RP, Sparkes RS, Golde DW. Bone marrow origin of hepatic macrophages (Kupffer cells) in humans. *Science*. 1978;201(4359):937-8.
45. Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. 1979.
46. Ash P, Loutit J, Townsend K. Osteoclasts derived from haematopoietic stem cells. *Nature*. 1980;283:669-70.
47. Carr I. The biology of macrophages. *Clin Invest Med*. 1978;1:59.

48. Leiben T. Lymphopoiesis. In: Lichtman MA BE, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT editor. Williams Hematology, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1039-49.
49. Miyazaki H, Inoue H, Yanagida M, Horie K, Mikayama T, Ohashi H, et al. Purification of rat megakaryocyte colony-forming cells using a monoclonal antibody against rat platelet glycoprotein IIb/IIIa. *Experimental hematology*. 1992;20(7):855-61.
50. Levene RB, Lamaziere J, Broxmeyer HE, Lu L, Rabellino E. Human megakaryocytes. V. Changes in the phenotypic profile of differentiating megakaryocytes. *The Journal of experimental medicine*. 1985;161(3):457-74.
51. Broudy VC, Lin NL, Fox N, Taga T, Saito M, Kaushansky K. Thrombopoietin stimulates colony-forming unit-megakaryocyte proliferation and megakaryocyte maturation independently of cytokines that signal through the gp130 receptor subunit. *Blood*. 1996;88(6):2026-32.
52. Dolzhanskiy A, Basch RS, Karpatkin S. The development of human megakaryocytes: III. Development of mature megakaryocytes from highly purified committed progenitors in synthetic culture media and inhibition of thrombopoietin-induced polyploidization by interleukin-3. *Blood*. 1997;89(2):426-34.
53. Kuter DJ, Greenberg SM, Rosenberg RD. Analysis of megakaryocyte ploidy in rat bone marrow cultures. *Blood*. 1989;74(6):1952-62.
54. Jackson CW, Brown LK, Somerville BC, Lyles SA, Look AT. Two-color flow cytometric measurement of DNA distributions of rat megakaryocytes in unfixed, unfractionated marrow cell suspensions. *Blood*. 1984;63(4):768-78.
55. Radley J, Haller C. The demarcation membrane system of the megakaryocyte: a misnomer? *Blood*. 1982;60(1):213-9.
56. Nagata Y, Muro Y, Todokoro K. Thrombopoietin-induced polyploidization of bone marrow megakaryocytes is due to a unique regulatory mechanism in late mitosis. *The Journal of cell biology*. 1997;139(2):449-57.
57. Aster R. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia. *Journal of Clinical Investigation*. 1966;45(5):645.
58. Avecilla ST, Hattori K, Heissig B, Tejada R, Liao F, Shido K, et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nature medicine*. 2004;10(1):64-71.
59. Lane WJ, Dias S, Hattori K, Heissig B, Choy M, Rabbany SY, et al. Stromal-derived factor 1-induced megakaryocyte migration and platelet production is dependent on matrix metalloproteinases. *Blood*. 2000;96(13):4152-9.
60. Trowbridge E, Martin J, Slater D. Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes, implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation. *Thrombosis research*. 1982;28(4):461-75.



61. Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Kowalska MA, Vilaire G, Pan ZK, et al. Stromal-derived factor 1 and thrombopoietin regulate distinct aspects of human megakaryopoiesis. *Blood*. 2000;96(13):4142-51.
62. Zauli G, Vitale M, Falcieri E, Gibellini D, Bassini A, Celeghini C, et al. In vitro senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes. *Blood*. 1997;90(6):2234-43.
63. Choi ES, Hokom MM, Chen JL, Skrine J, Faust J, Nichol J, et al. The role of megakaryocyte growth and development factor in terminal stages of thrombopoiesis. *British journal of haematology*. 1996;95(2):337-233.
64. Penington D, Olsen T. Megakaryocytes in states of altered platelet production: cell numbers, size and DNA content. *British journal of haematology*. 1970;18(4):447-64.
65. Zeuner A, Signore M, Martinetti D, Bartucci M, Peschle C, De Maria R. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer research*. 2007;67(10):4767-73.
66. Shivdasani RA, Mcdevitt MA, Fujiwara Y, Orkin SH. Transcription factor GATA- 1 in megakaryocyte development. *Stem Cells*. 1998;16(S1):79-83.
67. Huang Z, Richmond TD, Muntean AG, Barber DL, Weiss MJ, Crispino JD. STAT1 promotes megakaryopoiesis downstream of GATA-1 in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):3890-9.
68. Lecine P, Shivdasani RA. Cellular and molecular biology of megakaryocyte differentiation in the absence of lineage- restricted transcription factors. *Stem Cells*. 1998;16(S1):91-5.
69. Lecine P, Villeval J-L, Vyas P, Swencki B, Xu Y, Shivdasani RA. Mice lacking transcription factor NF-E2 provide in vivo validation of the proplatelet model of thrombocytopoiesis and show a platelet production defect that is intrinsic to megakaryocytes. *Blood*. 1998;92(5):1608-16.
70. Greenberg SM, Kuter DJ, Rosenberg RD. In vitro stimulation of megakaryocyte maturation by megakaryocyte stimulatory factor. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262(7):3269-77.
71. Handagama P, Bainton D, Jacques Y, Conn M, Lazarus R, Shuman M. Kistrin, an integrin antagonist, blocks endocytosis of fibrinogen into guinea pig megakaryocyte and platelet alpha-granules. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(1):193.
72. Handagama PJ, Shuman MA, Bainton DF. Incorporation of intravenously injected albumin, immunoglobulin G, and fibrinogen in guinea pig megakaryocyte granules. *Journal of Clinical Investigation*. 1989;84(1):73.
73. Schick PK, Weinstein M. A marker for megakaryocytes: serotonin accumulation in guinea pig megakaryocytes. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1981;98(4):607-15.
74. White JG. Serotonin storage organelles in human megakaryocytes. *The American journal of pathology*. 1971;63(3):403.

75. Harker LA, Roskos LK, Marzec UM, Carter RA, Cherry JK, Sundell B, et al. Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers. *Blood*. 2000;95(8):2514-22.
76. Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, Collinge JE, Hilton AA, Ellis S, et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell*. 2007;128(6):1173-86.
77. Ross DW, Ayscue LH, Watson J, Bentley SA. Stability of hematologic parameters in healthy subjects: Intraindividual versus interindividual variation. *American journal of clinical pathology*. 1988;90(3):262-7.
78. Kaushansky K. Thrombopoiesis. *Semin Hematol*. 2015 Jan;52(1):4-11.
79. Brecher G, Cronkite EP. Morphology and enumeration of human blood platelets. *Journal of Applied Physiology*. 1950;3(6):365-77.
80. Walkovich KJ NP. Leukopenia. In: Kliegman R SB, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editor. *Nelson textbook of pediatrics 20th ed*: Elsevier; 2016. p. 1047-54.
81. Infectious causes of neutropenia [Internet]. Aug 16, 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia>.
82. Roskos RR BL. Clinical Disorders of Neutropenia. *Pediatrics in review*. 1991;12 202-18.
83. Approach to the child with lymphocytosis or lymphocytopenia [Internet]. Sep 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia>.
84. Scott JP. Platelet and Blood Vessel Disorders. In: Kliegman R SB, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editor. *Nelson textbook of pediatrics 20th ed*: Elsevier; 2016. p. 2400-8.
85. Clinical manifestations and evaluation of thrombocytopenia in children [Internet]. Sep 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-thrombocytopenia-in-children?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-thrombocytopenia-in-children?source=see_link).
86. Julie A. Panepinto. Thrombocytopenia. In: Fletcher J, editor. *Berman's pediatric decision making, fifth edition*. USA: Elsevier; 2011. p. 612-5.
87. Branchford B, Paola JD. Approach to the Child with a Suspected Bleeding Disorder. In: Nathan D, Orkin, SH, Ginsburg, D, Fisher, DE, Lux, S and Look, AT, editor. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 8th ed.*, Philadelphia: Saunders; 2015. p. 999-1009.
88. Crosby WH. Wet purpura, dry purpura. *Jama*. 1975;232(7):744-5.
89. Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2000;22(1):55-61.
90. Causes of thrombocytopenia in children [Internet]. Sep 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-thrombocytopenia-in-children>.

91. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
92. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007; 357 (6):580-7.
93. Bick RL, editor Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1985: Copyright© 1985 by Thieme Medical Publishers, Inc.
94. Ladhani S, Khatri P, El- Bashir H, Shingadia D. Imported malaria is a major cause of thrombocytopenia in children presenting to the emergency department in east London. *British journal of haematology*. 2005;129(5):707-9.
95. Corrigan JJ. Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children. *The Journal of pediatrics*. 1974;85(2):219-21.
96. Hashimoto H, Maruyama H, Fujimoto K, Sakakura T, Seishu S, Okuda N. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(3):211-4.
97. La Russa VF, Innis BL. 11 Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillière's clinical haematology*. 1995;8(1):249-70.
98. Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2006;98(2):254-8.
99. Sarode R, Garewal G, Marwaha N, Marwaha R, Varma S, Ghosh K, et al. Pancytopenia in nutritional megaloblastic anaemia. A study from north-west India. *Tropical and geographical medicine*. 1989;41(4):331-6.
100. Perlman MK, Schwab JG, Nachman JB, Rubin CM. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(5):380-4.
101. Balduini C, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(6):1006-19.
102. Kumar R, Kahr WH. Congenital thrombocytopenia: clinical manifestations, laboratory abnormalities, and molecular defects of a heterogeneous group of conditions. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(3):465-94.
103. Noris P, Klersy C, Zecca M, Arcaini L, Pecci A, Melazzini F, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2131-6.
104. Bragadottir G, Birgisdottir ER, Gudmundsdottir BR, Hilmarsdottir B, Vidarsson B, Magnusson MK, et al. Clinical phenotype in heterozygote and biallelic Bernard- Soulier syndrome—A case control study. *American journal of hematology*. 2015;90(2):149-55.

105. Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood*. 2001;97(5):1330-5.
106. Dong F, Li S, Pujol- Moix N, Luban NL, Shin SW, Seo JH, et al. Genotype–phenotype correlation in MYH9- related thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2005;130(4):620-7.
107. Han KH, Lee H, Kang HG, Moon KC, Lee JH, Park YS, et al. Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(4):549-55.
108. Pecci A, Panza E, Pujol- Moix N, Klersy C, Di Bari F, Bozzi V, et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC- IIA) mutations predicts the natural history of MYH9- related disease. *Human mutation*. 2008;29(3):409-17.
109. Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*. 2003;82(3):203-15.
110. Balduini CL, De Candia E, Savoia A. Why the disorder induced by GATA1 Arg216Gln mutation should be called “X-linked thrombocytopenia with thalassemia” rather than “X-linked gray platelet syndrome”. *Blood*. 2007;110(7):2770-1.
111. Del Vecchio GC, Giordani L, De Santis A, De Mattia D. Dyserythropoietic anemia and thrombocytopenia due to a novel mutation in GATA-1. *Acta haematologica*. 2005;114(2):113-6.
112. Vanan MI. Hematologic manifestations of systemic illness. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fourth ed*. Amsterdam: Elsevier Academic Pres; 2011. p. 100-9.
113. Abdool GM, Seedat Y, Coovadia Y, Khan Q. The white cell count in typhoid fever. *Tropical and geographical medicine*. 1992;44(1-2):23-7.
114. James J, Dutta TK, Jayanthi S. Correlation of clinical and hematologic profiles with bone marrow responses in typhoid fever. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1997;57(3):313-6.
115. Shin BM, Paik IK, Cho HI. Bone marrow pathology of culture proven typhoid fever. *Journal of Korean medical science*. 1994;9(1):57-63.
116. Sood R, Roy S, Kaushik P. Typhoid fever with severe pancytopenia. *Postgraduate medical journal*. 1997;73(855):41.
117. Keuter M, Dharmana E, Gasem MH, van der Ven-Jongekrijg J, Djokomoeljanto R, Dolmans WM, et al. Patterns of proinflammatory cytokines and inhibitors during typhoid fever. *Journal of Infectious Diseases*. 1994;169(6):1306-11.
118. Keuter M, Dharmana E, Kullberg B-J, Schalkwijk C, Gasem MH, Seuren L, et al. Phospholipase A2 is a circulating mediator in typhoid fever. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(1):305-8.

119. Netea MG, Drenth JP, De Bont N, Hijmans A, Keuter M, Dharmana E, et al. A semi-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction method for measurement of mRNA for TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in whole blood cultures: its application in typhoid fever and exentric exercise. *Cytokine*. 1996;8(9):739-44.
120. Suyasa I, Reka I, Inada K, Suda H, Kojima M, Mushiaki K, et al. Plasma endotoxin in typhoid fever. *The Kobe journal of medical sciences*. 1995;41(5):175-86.
121. Fried D, Maytal J, Hanukoglu A. The differential leukocyte count in shigellosis. *Infection*. 1982;10(1):13-4.
122. Halpern Z, Averbuch M, Dan M, Giladi M, Levo Y. The differential leukocyte count in adults with acute gastroenteritis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1992;24(2):205-7.
123. Witkowska D, Czarny A, Mulczyk M. Some biological properties of outer membrane proteins of *Shigella*. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 1986;35(6):759-62.
124. Al-Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection*. 1993;21(1):23-6.
125. Crosby E, Llosa L, Quesada MM, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *Journal of Infectious Diseases*. 1984;150(3):419-24.
126. Galanakis E, Bourantas K, Leveidiotou S, Lapatsanis P. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *European journal of pediatrics*. 1996;155(1):1-6.
127. Al-Eissa Y, Assuhaimi S, Al-Fawaz I, Higgy K, Al-Nasser M, Al-Mobaireek K. Pancytopenia in children with brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta haematologica*. 1993;89(3):132-6.
128. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis—the value of bone marrow culture. *Journal of infectious diseases*. 1986;153(1):122-5.
129. Kokkini G, Giotaki H, Moutsopoulos H. Transient hemophagocytosis in *Brucella melitensis* infection. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1984;108(3):213-6.
130. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *The American journal of medicine*. 1990;89(3):291-6.
131. Bozóky G RE, Góhér I, et al. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis. *Orv Hetil*. 1997;138:1053.
132. Rose HM. The clinical manifestations and laboratory diagnosis of rickettsialpox. *Annals of internal medicine*. 1949;31(5):871-83.
133. Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, Tilden RL, Asanovich K, Dumler JS. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *Jama*. 1996;275(3):199-205.

134. Hall G, Schwartz R. White blood cell count and differential in Rocky Mountain spotted fever. *North Carolina medical journal*. 1979;40(4):212.
135. Günay Ü, Baytan B, Güneş A. Çocukluk çağında Kala-azar. *Güncel Pediatri*. 2005;3:86-9.
136. Musumeci S, D'Agata A, Schiliro G, Fischer A. Studies of the neutropenia in kala-azar: results in two patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1976;70(5-6):500-3.
137. Marwaha N, Sarode R, Gupta R, Garewal G, Dash S. Clinico-hematological characteristics in patients with kala azar. A study from north-west India. *Tropical and geographical medicine*. 1991;43(4):357-62.
138. Sinha R, Datta U, Sehgal S. Importance of bone marrow culture for diagnosis of kala azar. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1993;25(6):787-9.
139. Rai ME, Muhammad Z, Sarwar J, Qureshi AM. Haematological findings in relation to clinical findings of visceral Leishmaniasis in Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(3):40-3.
140. Pollack S, Nagler A, Liberman D, Oren I, Alroy G, Katz R, et al. Immunological studies of pancytopenia in visceral leishmaniasis. *Israel journal of medical sciences*. 1988;24(2):70-4.
141. Badaro R, Nascimento C, Carvalho J, Badaro F, Russo D, Ho J, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reverses neutropenia and reduces secondary infections in visceral leishmaniasis. *The Journal of infectious diseases*. 1994:413-8.
142. Olliaro P, Djimdé A, Dorsey G, Karema C, Mårtensson A, Ndiaye J-L, et al. Hematologic parameters in pediatric uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;85(4):619-25.
143. Senaldi G, Vesin C, Chang R, Grau GE, Piguet PF. Role of polymorphonuclear neutrophil leukocytes and their integrin CD11a (LFA-1) in the pathogenesis of severe murine malaria. *Infection and immunity*. 1994;62(4):1144-9.
144. Koch WC. Parvoviruses. In: Kliegman R SB, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editor. *Nelson textbook of pediatrics 20th ed*: Elsevier; 2016. p. 2400-8.
145. Jacobson MA, Liu RC-c, Davies D, Cohen P. Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection. *Archives of internal medicine*. 1997;157(16):1825-31.
146. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of internal medicine*. 1995;155(18):1965-70.
147. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *British journal of haematology*. 1987;66(2):251-6.
148. Murphy M, Metcalfe P, Waters A, Carne C, Weller I, Linch D, et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *British journal of haematology*. 1987;66(3):337-40.

149. Perkocha LA, Rodgers GM. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. *American journal of hematology*. 1988;29(2):94-105.
150. Ribera E, Ocana I, Almirante B, Gomez J, Monreal P, Vazquez JM. Autoimmune neutropenia and thrombocytopenia associated with development of antibodies to human immunodeficiency virus. *Journal of Infection*. 1989;18(2):167-70.
151. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, Rachlis A, Wong RJ, Mallon KP, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *Aids*. 1998;12(1):65-74.
152. Manfredi R, Mastroianni A, Coronado O, Chiodo F. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rHuGM-CSF) in leukopenic patients with advanced HIV disease. *Journal of chemotherapy*. 2013.
153. Scadden DT, Bering H, Levine J, Bresnahan J, Evans L, Epstein C, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mitigates the neutropenia of combined interferon alfa and zidovudine treatment of acquired immune deficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology*. 1991;9(5):802-8.
154. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993.
155. Vardar F. EBV *J Curr Pediatr* 2008;6:62-5.
156. Evans AS. Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a five-year investigation. *American journal of hygiene*. 1960;71(3):342-62.
157. Guibaud S, Plumet-Leger A, Frobert Y. Transient neutrophil aggregation in a patient with infectious mononucleosis. *American journal of clinical pathology*. 1983;80(6):883-4.
158. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics*. 1985;75(6):1011-9.
159. Roberts WD, Weinberg KI, Kohn DB, Sender L, Parkman R, Lenarsky C. Granulocyte recovery in pediatric marrow transplant recipients treated with ganciclovir for cytomegalovirus infection. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1993;15(3):320-3.
160. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*. 1997;90(6):2502-8.
161. Farrugia E, Schwab TR, editors. Management and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clinic Proceedings*; 1992: Elsevier.
162. Havens Jr WP, Marck RE. The leukocytic response of patients with experimentally induced infectious hepatitis. *The American journal of the medical sciences*. 1946;212(2):129.
163. Nagaraju M, Weitzman S, Baumann G. Viral hepatitis and agranulocytosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1973;18(3):247-52.

164. Rakela J, WOOD JR, CZAJA AJ, O'BRIEN PC, TASWELL HF, Bowyer BA, et al., editors. Long-term versus short-term treatment with recombinant interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B: a prospective, randomized treatment trial. Mayo Clinic Proceedings; 1990: Elsevier.
165. Dusheiko G. Side effects of  $\alpha$  interferon in chronic hepatitis C. Hepatology. 1997;26(S3).
166. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. New England Journal of Medicine. 1997;336(15):1059-64.
167. Mary J, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood. 1990;75(8):1646-53.
168. Issaragrisil S, Kaufman D, Thongput A, Chansung K, Thamprasit T, Piankijagum A, et al. Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand. Hepatology. 1997;25(5):1255-7.
169. Linnavuori K, Hovi T, Peltola H. Serology versus clinical signs or symptoms and main laboratory findings in the diagnosis of exanthema subitum (roseola infantum). Pediatrics. 1992;89(1):103-6.
170. Benjamin B, Ward SM. Leukocytic response to measles. American Journal of Diseases of Children. 1932;44(5):921-63.
171. Abramowitz A, Tamir I, Livni N, Lotan C, Morag A. Polymorphonuclear leukocyte-associated antigenemia in measles: Demonstration and significance. Journal of medical virology. 1984;13(3):293-9.
172. Yetgin S, Altay C. Defective bactericidal function of polymorphonuclear neutrophils in children with measles. Acta Paediatrica. 1980;69(3):411-3.
173. Thatte U, Gangal P, Kulkarni M, Anklesaria P, Kumta N, Dahanukar S. Polymorphonuclear and monocyte functions in measles. Journal of tropical pediatrics. 1991;37(2):67-70.
174. Black F, Sheridan S. Blood leukocyte response to live measles vaccine. American Journal of Diseases of Children. 1967;113(3):301-4.
175. Hillenbrand F. The blood picture in rubella: its place in diagnosis. The Lancet. 1956;268(6933):66-8.
176. Koumbourlis AC, Heldrich FJ. Varicella infection with profound neutropenia, multisystem involvement and no sequelae. The Pediatric infectious disease journal. 1988;7(6):429.
177. Kalayanarooj S, Vaughn D, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. Journal of Infectious Diseases. 1997;176(2):313-21.
178. Approach to the child with anemia [Internet]. Sep 2016 [cited 10.10.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-anemia>.



179. Douglas RG. Leucocyte response during viral respiratory illness in man. *Ann Intern Med* 1965; 64:521.
180. Zoumbos N. Lymphokines and hematopoiesis. *Prog Hematol* 1985;16:201.
181. Wilson JJ, Neame PB, Kelton JG, editors. *Infection-induced thrombocytopenia. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1982: Copyright© 1982 by Thieme Medical Publishers, Inc.
182. Oski FA, Naiman JL. Effect of live measles vaccine on the platelet count. *New England Journal of Medicine*. 1966;275(7):352-6.
183. Schulman NR. *Platelet Immunology in Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and Clinical Practice Philadelphia: Lippincot* 1982. p. 274.
184. Terada H, Baldini M, Ebbe S, Madoff MA. Interaction of influenza virus with blood platelets. *Blood*. 1966;28(2):213-28.
185. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatrica*. 2006;95(5):565-72.
186. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(6):575-7.
187. Pascual C, Trenchs V, Hernández-Bou S, Català A, Valls A, Luaces C. Outcomes and infectious etiologies of febrile neutropenia in non-immunocompromised children who present in an emergency department. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016;35(10):1667-72.
188. Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, et al. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012–2013 influenza season in Italy. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):1.
189. Alexandropoulou O, Kossiva L, Giannaki M, Panagiotou J, Tsolia M, Karavanaki K. The epidemiology, clinical course and outcome of febrile cytopenia in children. *Acta Paediatrica*. 2015;104(3):e112-e8.
190. Alexandropoulou O, Kossiva L, Haliotis F, Giannaki M, Tsolia M, Panagiotou I, et al. Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. *European journal of pediatrics*. 2013;172(6):811-9.
191. Beausejour C. *Bone marrow-derived cells: the influence of aging and cellular senescence. Bone Marrow-Derived Progenitors: Springer*; 2007. p. 67-88.
192. Valiaveedan R, Rao S, Miller S, Brown A. Transient neutropenia of childhood. *Clinical pediatrics*. 1987;26(12):639-42.
193. Baranski B, Young N. Hematologic consequences of viral infections. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1987;1(2):167.
194. Mortimer PP, Humphries RK, Moore JG, Purcell RH, Young NS. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro. 1983.

195. Selhub J, Rosenberg I. Folic acid. Present knowledge in nutrition. 1996;1996:206-19.
196. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular genetics and metabolism*. 2000;71(1):121-38.
197. Koury MJ, Price JO, Hicks GG. Apoptosis in megaloblastic anemia occurs during DNA synthesis by a p53-independent, nucleoside-reversible mechanism. *Blood*. 2000;96(9):3249-55.
198. Zhu WY, Melera PW. Basal levels of metallothionein I and II expression in mouse embryo fibroblasts enhance growth in low folate through a cell cycle mediated pathway. *Cell biology international*. 2001;25(12):1261-9.
199. Huang R-FS, Ho Y-H, Lin H-L, Wei J-S, Liu T-Z. Folate deficiency induces a cell cycle-specific apoptosis in HepG2 cells. *The Journal of nutrition*. 1999;129(1):25-31.
200. Koury MJ, Horne DW. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(9):4067-71.
201. Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Progress in food & nutrition science*. 1990;15(1-2):43-60.
202. Courtemanche C, Huang AC, Elson-Schwab I, Kerry N, Ng BY, Ames BN. Folate deficiency and ionizing radiation cause DNA breaks in primary human lymphocytes: a comparison. *The FASEB journal*. 2004;18(1):209-11.
203. Courtemanche C, Elson-Schwab I, Mashiyama ST, Kerry N, Ames BN. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro. *The Journal of Immunology*. 2004;173(5):3186-92.
204. Partearroyo T, Úbeda N, Montero A, Achón M, Varela-Moreiras G. Vitamin B12 and Folic Acid Imbalance Modifies NK Cytotoxicity, Lymphocytes B and Lymphoproliferation in Aged Rats. *Nutrients*. 2013;5(12):4836-48.