

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİYİ ANLAMAK

Hastalar ve aileleri için el kitabı

**Uluslararası Ağır Kronik Nötropeni Veri Kayıt Sistemi
için yazılmıştır.**

2. Revize baskı2017

Cornelia Zeidler, M.D., MPH
Severe Chronic Neutropenia International Registry
Hannover Medical School
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30623 Hannover, Germany

İlk baskı Kasım 2000'de:

Audrey Anna Bolyard, R.N., B.S.

Tammy Cottle

Carole Edwards, R.G.N/R.S.C.N., BSc.

Sally Kinsey, M.D.

Beate Schwinzer, Ph.D.

Cornelia Zeidler, M.D. tarafından yazılmıştır.

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

İçindekiler

Önsöz.....	5
Giriş.....	6
Kan nasıl oluşur?.....	7
Nötropeni nedir?.....	9
Nötropeni Semptomları.....	11
Nötropeni Nedenleri.....	12
Ağır Kronik Nötropeni Sıklığı.....	12
Kalıtım Üzerine Temel Bilgi.....	13
Konjenital Nötropenin Genetiği.....	13
Ağır Kronik Nötropeni Tipleri.....	16
Ağır Konjenital Nötropeni.....	16
Siklik Nötropeni.....	18
Shwachman-Diamond Sendromu (SDS).....	20
Nötropeni ile giden Metabolik Bozukluklar.....	21
G6PC3-CN.....	21
İdiyopatik Nötropeni.....	21
Otoimmün Nötropeni (OİN).....	22
Neonatal Alloimmün Nötropeni (NAN).....	23
Nötropeni ile İlişkili Diğer Durumlar.....	24
Ağır Kronik Nötropenide Kullanılan Tanısal Testler.....	25
Tam Kan Sayımı.....	25
Diğer Kan Testleri.....	25
Antikorların Tespiti.....	26
Moleküler Genetik İncelemeler.....	26
Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi.....	26
Kemik İliği Örnekleri (Morfoloji).....	27
Sitogenetik Değerlendirme ve Moleküler Testler.....	28
G-CSF Reseptör Gen Analizi.....	28
Diğer Hastalardaki Araştırmalar.....	29
Ağır Kronik Nötropenin Alt Tiplerinin Tedavisi.....	29
Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF).....	31
Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	33

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniyi Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Diğer tedaviler.....	34
Destek Tedaviler	34
Prognoz.....	35
Sekonder Lösemi.....	36
Ağır Kronik Nötropenin Uzun dönem Yönetimi ve İzlemi	37
Mutlak Nötrofil Sayısı Monitorizasyonu	37
Kemik iliği Monitorizasyonu	38
Periodontit	38
Hamilelik.....	38
Psikososyal durumlar	39
Hasta Destek Grupları	39
Uluslararası Ağır Kronik Nötropeni Veri Kayıt Sistemi.....	42
SCNIR Avrupa Birimi.....	43
Destek Grupları	45
Ağır Kronik Nötropeni ile İlgili Sık Sorulan Sorular ve Cevapları	47
Sözlük.....	55

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Önsöz

2. revize edilmiş ve güncellenmiş baskı

Sayın okurlar,

Ağır Kronik Nötropeni alanındaki araştırmalar hızlı ilerleme dönemindedir. Bu hastalıklar hakkındaki bilgi, yoğun araştırmalar sayesinde son on beş yılda kat kat artmıştır.

Bu nedenle ikinci baskıda, bu konu hakkındaki en son bilgileri de içerecek şekilde içeriği genişletmek, düzenlemek ve güncelleme yapmak gerekti. Değişikliklerin çoğu yeni moleküler genetik hakkındaki bilgiler, neden olan gen mutasyonları ile ilgili olduğu gibi, hastalık ile ilişkili özellikler ve uzun dönem sonuçları ile de ilgilidir.

Size en güncel bilgiyi vermek ve sorabileceğiniz tüm sorulara cevap verebilmeyi umut ediyoruz.

Cornelia Zeidler, M. D., MPH

Giriş

Ağır kronik nötropeni (AKN), diğer bazı klinik özelliklerle birlikte nötropenin primer veya esas problem olduğu bir grup duruma verilen addır. Nötropenin ciddiyeti ve semptomları, nötropeni alt tiplerine göre ve hatta her hastalık grubu için hastadan hastaya bile değişkenlik gösterir.

Bu el kitabı AKN'yi daha iyi anlayabilmeniz ve nötropeni ve tedavisi hakkında sorabileceğiniz birçok soruya cevap verebilmeniz için yazılmıştır. Umarız ki bu kitap siz ve/veya çocuğunuza hastalıkla başa çıkma konusunda yardımcı olur. Bu kitabın amacı size bilgi vermek ve doktorunuza soru sorabilmeniz için sizi cesaretlendirmektir. Nötropeni, nedenlerini ve en iyi tedavileri öğrenmek süregelen bir durumdur. Devam eden çalışmalar, her gün öğrendiklerimize ve nötropeni hastalarına ve ailelerine önerdiklerimize yenisini eklemektedir. Dolayısıyla, bu el kitabında herşey mevcut değildir.

Nötropeni hakkındaki en güncel bilgileri Uluslararası Ağır Kronik Nötropeni Veri Kayıt Sisteminin (SCNIR) sponsor olduğu aşağıdaki web sitelerinden elde edebilirsiniz.

- www.scnir.de;
- www.depts.washington.edu/registry/

ve Ebeveyn/Hasta destek grubu **National Neutropenia Network (NNN)**:www.neutropenianet.org/

veya Pubmed'den araştırma makalelerini okuyarak

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=severe+chronic+neutropenia&cmd=DetailsSearch>

Bu el kitabının ilk baskısı SCNIR'nın ekibi ve danışma kurulu üyeleri tarafından Amgen Inc., Thousand Oaks., CA, USA sponsorluğunda 1994'te yazılmıştır. 2000 yılında Amerika'da Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Avrupa'da Avrupa Komisyonu veri tabanının sponsoru olmuştur. Amgen'e veri kayıt sistemini başlattığı ve yıllarca desteklediği için müteşekkirimiz.

2000 yılından itibaren, SCNIR Ağır Kronik Nötropeni nedenleri, sonuçları ve en iyi tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalarını devlet kaynakları, vakıf ve özel bağışlar sponsorluğunda sürdürmektedir. ABD'de Ulusal Allerjik ve Enfeksiyöz Hastalıklar Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüsünün bir bölümü, SCNIR'nin halen ana sponsorudur. Avrupa'da SCNIR ayrıca Filgrastime biyobenzer ürünler oluşturmak isteyen ve güvenli raporları almaya çalışan ilaç firmaları ve bazı vakıflar tarafından da destek almaktadır. SCNIR bu bağışlar ve destekler sayesinde çalışmaya devam etmektedir ve eğer sizler de destek olmak isterseniz memnun oluruz. Bu el kitabındaki "sen" siz /sizin çocuğunuz anlamına gelmektedir.

Metinde *italik* harflerle yazılan kelimelerin anlamı sözlükte açıklanmıştır.

Kan nasıl oluşur?

Kemik iliği, bütün kan hücrelerinin üretildiği yerdir.

Kemik iliği, adından da belli olduğu gibi, kemikte bulunur. Erişkin iskeleti farklı tip kemiklerden oluşur. Kollar ve bacaklar, içerisinde yağ dokusu, sinirler ve kan damarlarının bulunduğu uzun kemiklerden oluşur. Uzun kemiklerin içerisindeki kemik iliği içindeki yağ dokusundan dolayı sarı renklidir ve bu sarı ilik erişkinlerde kan hücrelerinin üretiminde aktif olarak rol almaz.

Kırmızı renkli, kan hücrelerinin üretildiği kemik iliği farklı bir tip kemik olan iman tahtası ve leğen kemiği gibi düz kemiklerde bulunur. Bu kemiklerin içinde boşluk yoktur ancak kemik dokusundan oluşan süngerimsi bir yapı bulunur. Bu kemik yapılarının arasındaki alanlarda kan üreten hücreler, kan üreten hücreleri destekleyici hücreler bulunur. Kan üretiminin tıp dilindeki adı *hematopoez*dir (Şekil 1).

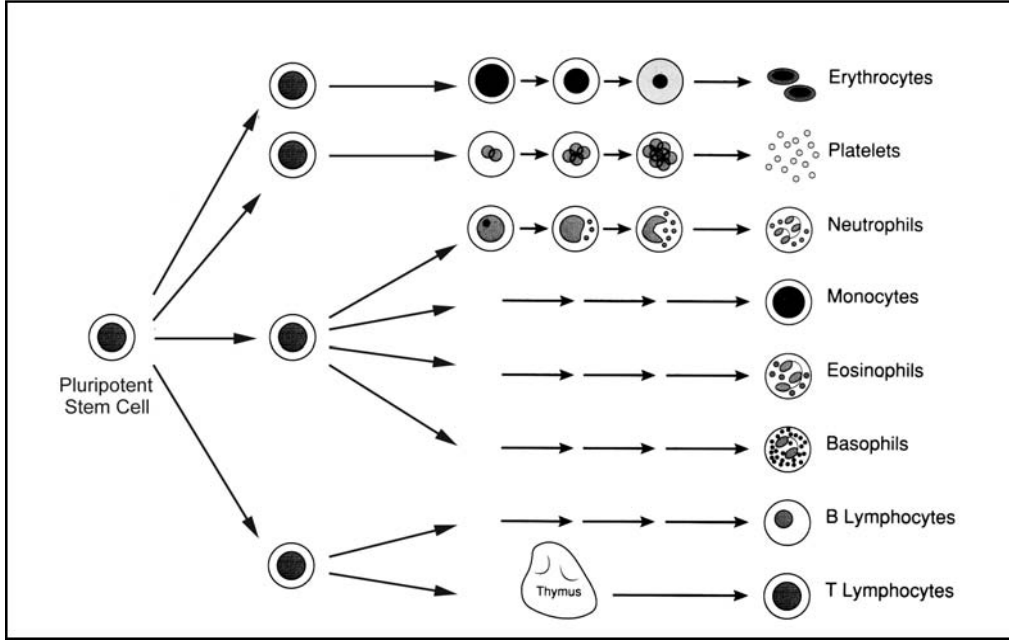
Üç tip kan hücresi vardır:

Alyuvarlar (*eritrositler*) akciğerden aldıkları oksijeni vücudumuzdaki tüm dokulara taşırlar.

Kan pulcukları (*trombositler*) kanın pıhtılaşması için gereklidir.

Akyuvarlar (*lökositler*) vücudu enfeksiyonlara karşı korurlar.3 ana tip akyuvar vardır: granülositler, monositler ve lenfositler. Nötrofiller granülositlerin çoğunluğunu oluşturur.

Her hücre tipinden doğru sayıda üretilerek, vücudu sağlıklı tutabilmek için kan üretimi kemik iliğinde kontrol edilmektedir. Her saniye yaklaşık olarak 3 milyon alyuvar ve 120 bin akyuvar üretilmektedir. Olgun hücreler kemik iliğini terk ederek kana karışır ve tüm vücudu dolaşır. Bütün kan hücreleri hematopoetik kök hücre (vücuttaki her hücreye ve dokuya dönüşebilen embriyonik kök hücreden bağımsız/ farklı olarak) denilen tek bir hücre tipinden farklılaşır. Kemik iliği ve kan hücrelerinin çok küçük bir kısmı kök hücredir. Bu hücreler kemik iliği nakli (KİT) diye de isimlendirilen hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) için toplanması gereken hücrelerdir.



Şekil 1. Tüm kan hücreleri pluripotent hematopoetik kök hücre denilen tek bir “anne hücre”den oluşur. Pluripotent hücre; farklı kan hücrelerini oluşturabilecek potansiyeldeki hücre.

Bütün kan hücreleri ölür, fakat farklı kan hücre tiplerinin ömrü farklıdır. Akyuvarlar kemik iliğini terk ettikten sonra ortalama 4 ay kadar yaşarlarken, trombositler sadece birkaç gün ve granülositler (nötrofiller) birkaç saat yaşar.

Nötropeni nedir?

Nötrofil sayısının çok düşük olması nötropeni olarak tanımlanır. Bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede nötrofiller hayati rol oynar. Bu nedenle nötrofil sayısındaki azalma bakteriyel enfeksiyon ihtimalini artırır(Şekil 2).

Mutlak nötrofil sayısını (MNS) hesaplamak için Nötrofillerin yüzdesi (parçalı+band nötrofil yüzdesi) ile toplam akyuvar sayısı ile çarpılarak 100’e bölünmesi ile elde edilir. Formülde gösterildiği gibi;

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

$$MNS = \frac{[\text{parçalı} (\%) + \text{band nötrofil} (\%)] \times \text{Toplam akyuvar sayısı}}{100}$$

Sağlıklı bir erişkinin kanında μl 'de 1500 ile 7000 nötrofil ($=1,5-7,0 \times 10^9/l$) bulunur.6 yaşın altındaki çocuklarda nötrofil değerleri daha düşük olabilir. Nötrofil sayısı etnik gruplar arasında da farklılık gösterir. Düşük nötrofil sayısı Afrika kökenli bazı insanlarda ve Orta Doğu'daki bazı etnik gruplarda sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu durum benign etnik nötropeni olarak adlandırılır ve hiçbir klinik problem ile ilişkili değildir.

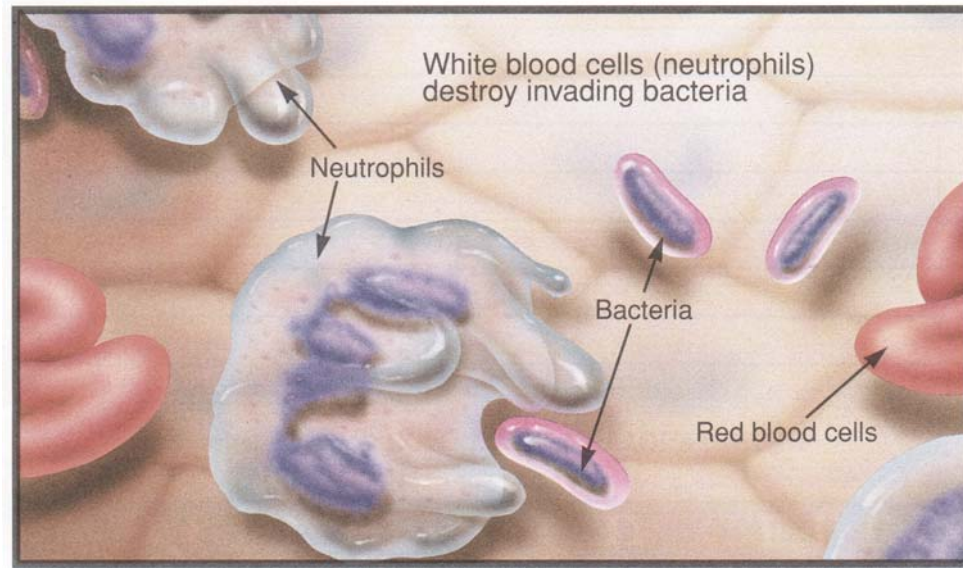


Figure 2. Dolaşımında nötrofilin bakteriyeye nasıl saldırdığı resmedilmiştir.

Nötropeni ağırlığı mutlak nötrofil sayısına (MNS) göre üç gruba ayrılır.

Nötropenin Ağırlığı	Mutlak nötrofil sayısı
İlımlı	1,000-1,500/ μ l
Orta	5,00-1,000/ μ l
Ağır	< 500/ μ l

Nötropeni hastalığın süresine göre de ayrılır:

- Akut (kısa süreli, birkaç günlük)
- Kronik (3 aydan daha uzun süreli)

Geçici (Transient) Nötropeni nötropenin var olduğu ancak bir süre sonra düzeldiği durumu tanımlar. Ağır Kronik Nötropeni terimi ise altta yatan nedenden bağımsız olarak bütün nötropenileri tanımlar.

Nötropeni Semptomları

Hastaların semptomları nötropenin ağırlığına göre değişir. Daha düşük nötrofil değerlerinin daha yüksek enfeksiyon riski vardır. Eğer nötrofil değerleri 3 günden daha uzun süreli düştüyse risk daha da artar. En sık görülen enfeksiyonlar orta kulak iltihabı, bademcik iltihabı, ağız içinde ülserler, mukozit ve cilt abseleridir. Zatürre ve böbrek abseleri gibi iç organ abseleri daha nadir görülür. Eğer hasta sürekli nötropenik ise bu enfeksiyonlar hayatı tehdit edici olabilir. Bu nedenle nötropenik hastaları, enfeksiyon yada enflamasyon bulgusu olduğunda (örn ateş >38,5°C olduğunda) hemen klinisyene göstermenin ve gerektiğinde antibiyotik tedavisi başlamanın hayati önemi vardır.

Nötropeni Nedenleri

Ağır kronik nötropenin birçok farklı nedeni vardır. Nötropeni:

1. Kanser için uygulanan kemoterapiye ikincil olarak
2. [Viral](#) enfeksiyonlar (örn. Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus)
3. Bazı ilaçlar (diüretik, sülfonamidler, metamizol, griseofulvin, kloramfenikol, antibiyotikler, benzen gibi kimyasallar)
4. Kalıtsal: bazı insanlar genetik nedenlerle nötropenik doğar ([konjenital](#))
5. İmmünolojik nedenler: nötrofillere karşı [antikorlar](#) gibi bazı nedenlere bağlı olabilir.

Bazı olgularda neden belirlenemez ve bu alt grup doktorlar tarafından “İdiyopatik Nötropeni” olarak adlandırılır.

Ağır Kronik Nötropeni Sıklığı

Kronik Nötropenin bütün tipleri nadir görülen hastalıklardır. Primer [otoimmün](#) Nötropeni sıklıkla süt çocukluğu döneminde görülür. Ancak sıklığı ([insidans](#)) net olarak bilinmemektedir. Konjenital Nötropeni ise bir milyonda 1 ile 4 olguda görülür.

Kalıtım Üzerine Temel Bilgi

İnsanlardaki tüm hücrelerde genetik yapıyı çocuğa aktaran farklı özellikleri olan iki (allel) gen vardır.

Bir genetik özellik anneden bir genetik özellik babadan geçer. Genler dominant (baskın) yada resesif (çekinik) olarak kalıtılır:

Otozomal dominant (baskın) kalıtım, cinsiyetten bağımsız bir kalıtım tipidir. Ebeveynlerden birinde bulunan bir tane etkilenmiş gen hastalığın çocuğa geçmesi için yeterlidir. Genellikle çocuğa etkilenmiş geni aktaran ebeveyn de hastadır. Her hamilelikte etkilenen genin ve hastalığın görülme ihtimali %50'dir. Örnek olarak *ELANE*-CN verilebilir.

Otozomal resesif (çekinik) kalıtım, başka bir tip cinsiyet bağımsız kalıtımdır. Her iki ebeveyn de etkilenmiş genleri taşıyabilir, fakat hastalıktan etkilenmez. Hastalığın görülebilmesi için her iki ebeveynden geçen genin de etkilenmiş olması gerekir. Böyle bir durumda her hamilelikte hastalığın çocuğa geçme ihtimali %25'tir. Örnek olarak *HAX1*- CN verilebilir.

X'e bağlı resesif (çekinik) kalıtım cinsiyete özel kalıtımdır. Anneler etkilenen geni taşırlar fakat erkek çocuklar XY kromozomlarını taşımaları nedeni ile klinik olarak etkilenirler.

Tıbbi durumlar bu kalıtım tipleri ile oluşur fakat istisnalar olabilir.

Konjenital Nötropeninin Genetiği

1999 yılında , Seattle'da Horwitz ve Dale siklik nötropenili hastalarda gen sekanslama yöntemi ile nötrofil elastaz genini (*ELANE*) buldu.

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniye Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Mutasyonlar *ELANE*-geninin her yerine dağılmıştı ve siklik nötropenili hastaların çoğunda ve konjenital nötropenili hastaların yaklaşık %50'sinde mevcut olduğu görüldü. Aileler incelendiğinde, kalıtsal mutasyonlar (*otozomal* dominant kalıtım) olabildiği gibi kendiliğinden de mutasyonlar olabildiği görüldü. Ancak otozomal resesif kalıtımın olduğu ailelerde *ELANE* mutasyonu saptanmadı.

Sadece birkaç yıl sonra, Hannover'dan Klein ve Welte Ortadoğudan gelen hastalarda *HAX1*-genini (*otozomal* resesif kalıtım) keşfettiler. İlginç olarak bu mutasyonlar Rolf Kostmanın tanımladığı İsveçli ailede de tanımlandı.

2014'te, Klein Cezayirdeki Sefarad Yahudilerinde *JAGN1*-gen (*otozomal* resesif kalıtım) mutasyonunu keşfetti. Daha sonra mutasyonlar Ortadoğudan gelen hastalarda da bulundu. Bu hastalar *ELANE*- ve *HAX1*-CN ile benzer özellikleri taşırlar.

Tablo 1 Konjenital Nötropeni alt gruplarında görülen genetik bozukluklara genel bakış.

Şu ana kadar genetik bozukluğu tanımlanan birçok hastalığa rağmen, nadir hastalıklar üzerindeki araştırmalar bitmekten çok uzaktır. Halen yaklaşık olarak %30 hastada altta yatan genetik bozukluk bilinmemektedir ve klinik özelliklerine göre alt tipleri tanımlayarak yeni genetik mutasyonları taramak gereklidir.

Tablo 1: Nötropenide genetik bozukluklar

Tanı	Gen	Çekinik	Baskın	Nötropeni+
ELANE-CN	<i>ELANE</i>	-	+	Pre-lösemik Sendrom
Kostmann Sendromu	<i>HAX1</i>	+	-	Pre-lösemik Sendrom, SSS konvülsiyonlar
JAGN1-CN	<i>JAGN1</i>	+	-	Osteoporoz, Kalp malformasyonları, Ekzokrin Pankreas yetmezliği
G6PC3-CN	<i>G6PC3</i>	+	-	Kısa boy, Kalp ve ürogenital malformasyonlar, belirgin subkutan venler
GFII Mutasyonu ile birlikte konjenital nötropeni	<i>GFII</i>	-	+	B-/T-Hücre defekti
WHIM Sendromu	<i>CXCR4</i>	-	+	Myelokateksi, IgG düşüklüğü, siğiller
Shwachman Diamond Sendromu	<i>SDBS</i>	+	-	Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, Kısa boy, İskelet anomalileri, Anemi, Trombositopeni
Barth Sendromu	<i>TAZI</i>	X'e bağlı	-	Dilate Kardiyomiyopati, Skeletal Miyopati, Kısa boy, 3-Metilglutakonik asidüri
WAS Mutasyonu ile birlikte nötropeni	<i>WAS</i>	X'e bağlı	-	Monositopeni, Normal trombosit sayısı
Glikojen depo Tip 1b	<i>SLC37A4</i>	+	-	Hepatosplenomegali, Hipoglisemi, Laktik asidoz
Hermansky-Pudlak Sendromu	<i>AP3B1</i>	+	-	Kısmi Albinizm, Kısa Boy, IgG düşüklüğü, Kanama Bozukluğu
Hermansky-Pudlak-benzeri Sendrom	multiple	+	-	Kısmi Albinizm, Kısa Boy, IgG düşüklüğü
Griscelli Sendromu	<i>RAB27A</i>	+	-	Hemofagositoz
Chediak-Higashi Sendromu	<i>LYST</i>	+	-	Albinizm, T-/NK-Hücre ve Kemotaksis Bozukluğu
Hiper IgM Sendromu	<i>CD40LG</i>	X'e bağlı	-	IgG, IgA, IgE Düşüklüğü
VPS45 Mutasyonu ile birlikte Nötropeni	<i>VPS45</i>	+	-	Nefromegali, Splenomegali, Osteoskleroz ve Nörolojik Anormallikler
Konjenital Nötropeni (sınıflandırılmamış)	bilinmiyor	?	?	IgG yüksekliği

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Ağır Kronik Nötropeni Tipleri

Ağır kronik nötropeni doğuştan (konjenital) olabildiği gibi, hayatın herhangi bir döneminde (kazanılmış nötropeni) de olabilir. Tek başına nötropeni görülebileceği gibi, altta yatan hastalığa bağlı bazı bulgular olabilir. “Konjenital Nötropenin Genetiği” bölümünde genetik alt tipler ayrıntılı anlatılmıştır.

Aşağıda nötropeni tipleri tanımlanmıştır:

- Konjenital Nötropeni
 1. Ağır *konjenital* nötropeni (örn., ELANE-CN; HAX1-CN, JAGN1-CN) “Kostmann sendromu” olarak da bilinir
 2. Siklik Nötropeni
 3. G6PC3 ve diğer genetik alt tipler
- Metabolik hastalıklarla ilişkili Nötropeni
 1. Shwachman-Diamond *sendromu*
 2. Glikojen depo hastalıkları
 3. Barth *sendromu*
- Nötropeni ile ilişkili immün bozukluklar:
 1. Myelokateksi/WHIM sendromu
 2. Wiskott-Aldrich *sendromu*
- Kazanılmış nötropeni
 1. İdiyopatik nötropeni
 2. *Otoimmün* nötropeni

Ağır Konjenital Nötropeni

Kostmann sendromu olarak da adlandırılan *Konjenital Nötropeni* doğumdan itibaren görülen nadir bir nötropeni tipidir. Kalıtsal bir

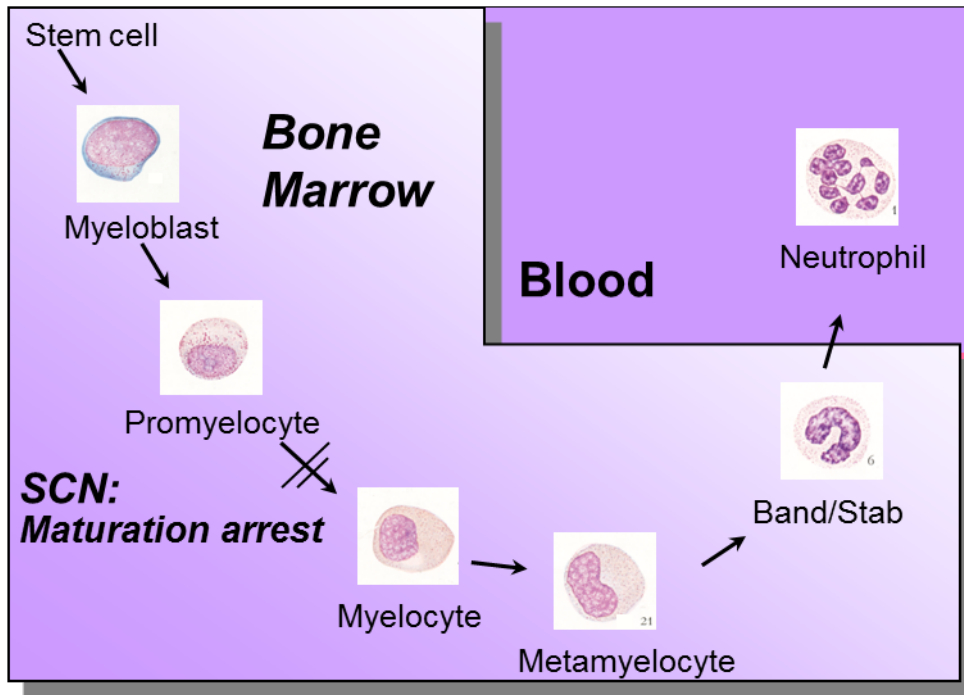
Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

hastalıktır, bu nedenle bir ailede birden fazla kişi etkilenebilir. Ancak seyrek olarak ailede sadece bir vakanın etkilenmesi de mümkündür. Spesifik genetik mutasyonun tanımlandığı ailelerde prenatal genetik test ile doğumdan önce tespit edilebilir. Ancak nütropeniye neden olan genetik bir mutasyonun tespitinin kürtaj için endikasyon olup olmadığı halen cevaplanamamıştır ve uzmanlar, etik kurullar ve aile arasında tartışılarak karar verilmesi gerekir.



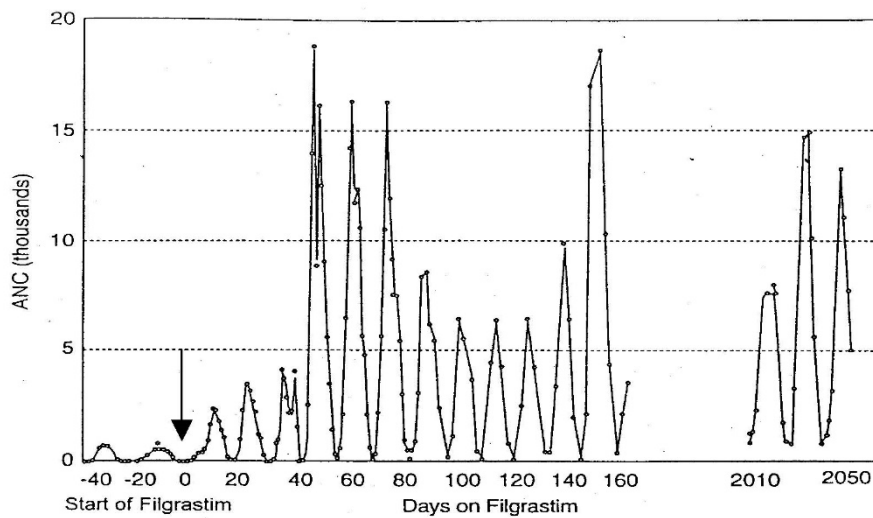
Şekil 3. Sağlıklı bireylerde, Nötrofilik granülosit segmente nötrofile dönerek kemik iliğini terk eder ve kana karışır. Konjenital nütropenide öncül hücre aşamasında iken olgunlaşma basamağında duraklama olur.

Konjenital nütropeni genellikle ağırdır ve bu hastalarda tanı sırasında nötrofiller yok denecek kadar azdır. Konjenital nütropeni tanısı alan hastalarda ([Şekil 3](#)) de gösterildiği gibi kemik iliğinde nötrofil gelişiminde (myelopoez) erken evrede olgunlaşmada duraklama görülür. Bu nötrofillerin bakterilerle savaşabilecek kadar olgun olan nötrofillere dönüşmesi oldukça nadir olur demektir.

Tedavi almayan hastalar sıklıkla hayatın ilk aylarında omfolit (göbek bağı iltihabı) , tekrarlayan bronşit, zatürre, cilt abseleri veya orta kulak iltihabı gibi ağır enfeksiyonlar geçirirler. Bu nedenle, hastaların çoğu konjenital nütropeni tanısını süt çocukluğu döneminde alırlar. G-CSF tedavisi periferik kandaki nütrofil sayılarını yükseltir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı korur. ([G-CSF tedavisi](#) bölümüne bakınız).

Siklik Nütropeni

Siklik nütropeni bir diğer kalıtsal nütropeni tipidir. Adından da belli olduğu gibi, tipik 21 günlük siklik (döngüsel) bir özellik gösterir. Bu sikluslar hastadan hastaya değişir. Bazı hastalar bütün siklus boyunca nütropenikken, bazı hastalarda birkaç gün düşük nütrofil değerleri görülür ve siklusun diğer zamanları nütrofil değerleri normal olur ([Şekil 4](#)). Bakteriyel enfeksiyon sıklığı nütropenik sürenin uzunluğuna göre değişir. Daha uzun süreli nütropenik dönemi olan olgular kısa süreli nütropenik olan olgulara göre daha sık bakteriyel enfeksiyonlara yakalanırlar.



Şekil 4. Kandaki mutlak nütrofil sayısı siklik nütropeni hastalarında tipik bir paterndedir. G-CSF (filgrastim) tedavisi altında iken de dalgalanma vardır ancak nütropenik fazın derinliği azalmıştır.

Eğer enfeksiyonlar, ateş veya aftöz stomatit (ağız içinde iltihap ve ülser) yaklaşık 3 haftalık aralarla oluyorsa, siklik nötropeni tanısı koymak için 6 hafta süre ile haftada en az üç kez farklı tam kan sayımları yaparak nötropenideki siklik dalgalanma görülerek tanı konulur.

Neredeyse tüm siklik nötropeni hastalarının 3 haftada bir bazı semptomlarla giden ağır nötropeni ($MNS < 200 / \mu l [0.200 \times 10^9 / l]$) dönemleri olur fakat zatürre veya bakteriyemi gibi ağır enfeksiyonlar sık değildir. Siklik nötropeni kemik iliği kök hücrelerindeki hücre üretim hızındaki dalgalanmalar nedeni ile olur. Diğer nötropeni nedenlerinden farklı olarak siklus sırasında nötrofil üretimi açısından kemik iliği normal ile ağır olgunlaşma duraklaması arasında değişkenlik gösterir.

Alyuvarlar ve kan pulcukları da siklus sırasında dalgalanma gösterebilir. Siklik nötropeni hastaları G-CSF tedavisinden fayda görür “[Ağır Kronik Nötropeni Alt Tiplerinin Tedavisi](#)” bölümüne bakınız). Sıklıkla ağır konjenital nötropeniye göre daha düşük dozlar yeterlidir. G-CSF tedavisi nötrofillerin siklik özelliğini engellemez. Siklusu 21 günden 14 güne kadar kısaltır. G-CSF tedavisinin amacı $MNS < 500 / \mu l$ olduğu süreyi 3 günden aza indirerek enfeksiyon gelişmesini önlemektir. Siklik nötropenili hastaların %50’inde ELANE geninde *otozomal* değişiklikler bildirilmiştir. ELANE negatif olan hastalardaki genetik neden halen bilinmemektedir. Şimdiye kadar ELANE geninde farklı mutasyonlar tespit edilmiştir. Siklik ve konjenital nötropenideki bazı ELANE mutasyonları aynıdır.

Shwachman-Diamond Sendromu (SDS)

SDS nadir görülen otozomal resesif kalıtılan, hematopoetik değişiklikler (sıklıkla nötropeni), pankreas yetmezliği (yağ sindirim bozukluğu neticesinde büyük hacimli yağlı dışkı), büyüme geriliği psikomotor gerilik veya nörolojik problemleri içerebilen ve değişken derecelerde iskelet, kalp, karaciğer ve bağışıklık sistemi bozuklukları ile giden multisistemik bir hastalıktır.

2003 yılında SDS geninin bu durum ile ilişkili olduğu tespit edildi.

SDS'nin semptomları tanı anında hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. Büyük çoğunluğuna süt çocukluğu döneminde tanı konulur. Hastaların büyük bir kısmında pankreatik yetmezlik daha ileri dönemlerde görüldüğü ya da nötropeniden önce bu şikayetler geçebildiği için, SDS tanısı pankreatik yetmezlik olmadığında da düşünülmelidir.

Eğer nötropeni ağırlaşır (nötrofil değerleri uzun süre ile $<500/\mu\text{l}$), bu hastalar tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara yakalanırlar ve G-CSF tedavisinden fayda görürler. Hastaların büyük çoğunluğunda G-CSF tedavisi ile nötrofil değerleri yükselir ve bakteriyel enfeksiyon sıklığı azalır. SDS'de diğer kan hücrelerinin sayıları da değişen derecelerde azalabilir (anemi ve/veya trombositopeniye neden olacak kadar).

Konjenital nötropeni hastalarında belirtildiği gibi SDS hastalarında da artmış lösemi gelişme riski vardır, bu nedenle yılda bir kez kemik iliği incelemesi ve sitogenetik değerlendirme önerilir.

Nötropeni ile giden Metabolik Bozukluklar

Glikojen depo hastalığı tip 1b, glikozun (şeker) depo formu olan glikojenin yıkımını bozan nadir görülen otozomal resesif kalıtım gösteren bir metabolik hastalıktır. Glikojen karaciğer, dalak ve diğer dokularda depolanır. Hastalar karaciğer ve dalakta büyüme, büyüme geriliği, böbrek problemleri, hipoglisemi (kan şekeri düşüklüğü) ve tekrarlayan enfeksiyonlarla başvurabilir. Nötropeni her zaman görülürken, dalak büyümesi anemi ve trombositopeniye neden olabilir. Bu hastalarda kronik nötropeniye, nötrofillerde bakterileri öldürmedeki fonksiyon bozukluğu da eşlik eder G-CSF tedavisi ile hem mutlak nötrofil sayıları artar hem de nötrofillerin fonksiyonları düzelir.

G6PC3-CN

G6PC3 gen mutasyonları nedeni ile oluşan kronik nötropeni çok nadir görülen otozomal resesif bir kalıtsal hastalıktır. G6PC3 (Glukoz-6-Fosfataz, Katalitik Subunit 3) – geni, Glukoz-6- Fosfatın enzimatik aktivitesini düzenler. Ancak bu gendeki değişiklikler Glikojen depo tip 1b'deki gibi şeker metabolizmasında değişikliği neden olmaz. Bu hastalarda nötropeni dışında, kısa boy veya gelişme geriliği, kardiyak ve ürogenital malformasyonlar, belirgin subkutan venler iç kulak işitme kaybı gibi şikayetler de olabilir.

İdiyopatik Nötropeni

İdiyopatik nötropeni terimi hayatın herhangi bir döneminde başlayan ve nedeni bilinmeyen birçok tip nötropeniye tanımlar. Diğer nötropeni tiplerinde daha önce belirtildiği gibi enfeksiyonların sıklık ve ciddiyeti nötrofil sayıları ile korelidir. Nötrofil sayıları ile klinik problemler bu

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniye Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

hastalarda çok değişken olabilir, fakat sıklıkla daha ağır nötropenili hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyonlar görülür. Hastaların büyük çoğunluğu G-CSF tedavisine iyi yanıt verir, fakat uzun süreli tedaviye ihtiyaç gösterirler.

Otoimmün Nötropeni (OİN)

Nötrofillere karşı antikorların bulunduğu 6 ay ile 4 yaş arasındaki nötropenik çocuklarda artmış nütrofil yıkımı görülebilir. Otoimmün nütropeni olarak adlandırılan bu durum, bu yaş grubu çocuklarda nütropenin sık görülen nedenidir. Vücudun kendi nütrofillerine karşı neden antikor geliştirdiği halen bilinmemektedir. Enfeksiyonlar otoimmün nütropeni gelişimi ile ilişkili olabilir.

Bu çocukların çok düşük mutlak nütrofil sayıları olmasına karşın genellikle ağır bakteriyel enfeksiyon geçirmezler. Hastalar yakından takip edilmelidir ancak sıklıkla antibiyotik veya G-CSF tedavisi gerekmez. Bu grup nütropenili hastaların bir kısmı tesadüfen enfeksiyonu yokken rutin nedenlerle kan alımı sonrası tanı alır.

Nütrofil sayısından bağımsız olarak, bakteriyel enfeksiyon sıklığına göre hastalara oral antibiyotik (örn. Kotrimoksazol) ile profilaksi verilebilir. Ağır enfeksiyon geçiren veya yaşam kalitesi bozulan (sık acil başvurusu) olan az sayıdaki hasta G-CSF tedavisinden fayda görür. Ancak otoimmün nütropenili hastaların büyük çoğunluğu herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymaz.

Canlı aşılarda da dahil tüm aşılama, aşı takviminde önerildiği gibi zamanında yapılmalıdır.

Otoimmün nütropenili çocuklar günlük hayattaki aktivitelerin hepsine katılabilirler, örn kreşe gidebilirler.

Primer Otoimmün nütropenin prognozu belirgin olarak iyidir. Antikorlar süt çocukluğu döneminde veya en geç okul çağına

gelmeden kendiliğinden kaybolur. Çocukların büyük çoğunluğunun kan sayımı 3-5 yaşlarında normale döner.

Bu güne kadar, bu hastaların hiç birinde sonradan gelen bir immunolojik rahatsızlık bildirilmemiştir.

Otoimmun nötropeni sıklıkla genç kadınlarda olmakla birlikte erişkinlerde de görülebilir (Sekonder nötropeni) .Erişkin tip nötropeni genellikle kendiliğinden düzelmez ve başka bir otoimmun hastalıkla ilişkili olma ihtimali yüksektir.

Otoimmun nötropeni kanda anti nötrofil antikorların tespiti ile tanı konur. Ancak antikorların tespit edilememesi otoimmun nötropeni tanısını dışlayamayacağı gibi, antikorların varlığı da konjenital nötropeni tanısını dışlamaz. Bu nedenle tekrarlayan negatif test sonuçları ve/veya diğer kan hücre sayımlarında anormallik varlığında veya beklenmedik ve ya ağır enfeksiyon varlığında konjenital nötropeniyi ekarte etmek için kemik iliği aspirasyonu yapılması gereklidir.

Neonatal Alloimmun Nötropeni (NAN)

Alloimmun nötropeni antikor ilişkili bir nötropenidir. Hamilelik sırasında küçük miktarlarda bebek kanı plasenta aracılığı ile annenin kan dolaşımına geçer. Eğer bu hücreler annenin kan özelliklerinden farklı özellikler taşıyorsa, annenin bağışıklık sistemi tarafından üretilen antikorlar plasenta aracılığı ile çocuğun dolaşım sistemine geçerek çocuğun nötrofillerinde yıkıma neden olabilir. Doğumdan sonra bebeğin kanında nötropeni tespit edilirken annenin kan sayımı normaldir. Nötropeni süresince bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir ve bu durumda antibiyotik profilaksisi faydalı olabilir. Bu antikorlar “satın alındığı” (bebek tarafından üretilmediği) için yaklaşık 11 hafta sonra kendiliğinden kaybolurlar ve kan sayımı normale döner.

Teorik olarak, takip eden hamileliklerde annede antikorlar yeniden ortaya çıkabilir, bu nedenle kardeşlerin de tam kan sayımı takip edilmelidir.

Nötropeni ile İlişkili Diğer Durumlar

Nötropenin semptomlarından bir tanesi olduğu birkaç durum vardır. Altta yatan durumun özelliğine bağlı olarak tedavi saf ağır konjenital nötropeniye göre değişir.

Nötropenin de eşlik ettiği ana durumlar:

- Ağır [aplastik anemi](#)
- Fanconi anemisi
- *Viral* hastalıklar
- [Kemoterapi](#) veya radyoterapi sonrası (radyasyon maruziyeti)
- İlacın tetiklediği durumlar (örn.antibiyotikler, ağrı kesiciler)

Nötropeni ile ilişkili (örn. Myelokateksi, hiper IgM sendromu veya ağır kombine immun yetmezlik gibi) bazı daha nadir konjenital veya kazanılmış hastalıklar vardır.

Nötropeni ile ilişkili hastalıklara yeni bakış açıları olması nedeni ile liste halen tamamlanamamış olabilir

Ağır Kronik Nötropenide Kullanılan Tanısal Testler

Nötropeniden şüphelenildiğinde (örn. döngüsel olarak tekrarlayan enfeksiyonların varlığında) , klinisyen farklı zamanlarda tam kan sayımı ve gereğinde ileri incelemeler yapacaktır. Bu değerlendirmeler hastadan kemik iliği aspirasyonu yapılmasına kadar genişletilebilir. En önemli incelemeler aşağıda açıklanmıştır.

Tam Kan Sayımı

Daha önce de belirtildiği gibi nötropeniden şüphelenildiğinde ilk yapılması gereken tam kan sayımı yaparak mutlak nötrofil sayısını hesaplamaktır. Eğer nötrofil sayısı düşükse hemogram kontrolü tekrarı yapmak nötropenin devam ettiğinden emin olmak için sık yapılan bir uygulamadır. Ağır kronik nötropenili olgularda nötrofil sayılarında hafif oynamalar olabilir ancak siklik nötropeniye zıt olarak nötrofil değerleri hep çok düşüktür. Eğer nötrofil sayıları belirgin derecede değişken ise, doktor siklik nötropeniden şüphelenebilir. Tanıyı kesinleştirmek için haftada 3 kez en az 6 hafta süre ile hemogram kontrolü planlayarak nötrofil sayılarında siklik özellik olup olmadığını görmek isteyebilir.

Diğer Kan Testleri

Doktorunuz ayrıca *otoimmun* nötropeniye ekarte etmek için *antikorlara* bakmak üzere kan örneği alabilir (“[Otoimmun Nötropeni](#)” bölümüne bakınız).

Antikorların Tespiti

Bu testler çok hassas olduğu ve negatif test sonucunun otoimmün nötropeniye dışlayamaması nedeni ile antikor testi sadece bu konuda özelleşmiş laboratuvarlarda yapılmalıdır.

Moleküler Genetik İncelemeler

Konjenital, kalıtsal, tip nötropeniden şüphelenildiğinde bilinen genetik mutasyonları taramak için genetik inceleme yapmak gerekir. (“[Konjenital Nötropenin Genetiği](#)” bölümüne bakınız). Bu incelemeler birkaç özelleşmiş laboratuvarda yapılabilir. Eğer ailenizde nötropeni öyküsü varsa, doktorunuzla bu tip testler hakkında konuşmalısınız. Sonuçlar aileyle konuşulmalı ve gereğinde genetik danışma önerilmelidir.

Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi

Eğer hastanın kan testleri konjenital nörtropeniye düşündürüyorsa kemik iliği aspirasyonu yaparak mikroskopta hücreleri değerlendirmek tanı koymak için önemlidir ([Şekil 5](#)). Kemik iliği hücreleri sıklıkla büyük kalça kemiği, leğen kemiği veya sternum (iman tahtası) kemiğinden alınan örneklerle değerlendirilir. Süt çocuklarında bacaktaki tibia isimli kemikten de örnek alınabilir. Bu işlem sıklıkla genel yada lokal anestezi eşliğinde uyutularak yapılır. Teknik tedaviyi yapan merkezden merkeze değişebilir. Doktorunuz size uygulanacak olan prosedürü ayrıntılı olarak anlatacaktır.

Kemik iliği değerlendirmesi yapmak için iki farklı metot vardır. İlkinde, tıpkı damardan kan örneği alır gibi kemiğin orta kısmından iğne ile girilerek kemik iliği örneği (kemik iliği aspirasyonu) alınır. İkincisinde küçük kemik örneğini de içerecek şekilde kemik iliği örneğinin (kemik iliği biyopsisi) alınması ve daha farklı işlemlerden geçirilerek kemik iliğinin yapısının incelenmesidir.

Kemik iliği aspirasyonu ile alınan materyal mikroskop altında kemik iliği hücrelerinin değerlendirilebilmesi (morfoloji) için yayma yapımında kullanılır.

Ek olarak, kemik iliği örnekleri sitogenetik inceleme (genetik inceleme ile karıştırmayın) veya G-CSF reseptör gen gibi daha ileri inceleme için ayrılır. Eğer mümkünse SCNIR hücre bankasına, ilerideki araştırma projelerinde kullanılmak üzere örnek dondurulabilir. (“*Veri Kayıt Sistemi*” bölümüne bakınız).

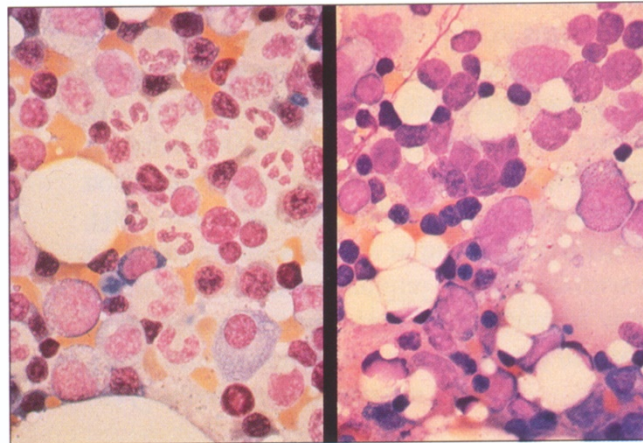


Figure 5. Olgun nötrofillerin olmadığı kemik iliği yayması (sağ), sağlıklı bir hastanın olgunlaşmanın her aşamasında nötrofillerinin görüldüğü kemik iliği yayması (sol)

Kemik İliği Örnekleri (Morfoloji)

Kemik iliği yaymalarını boyadıktan sonra tüm hücreler sayılır ve şekilleri değerlendirilir. Bazen periferik yaymada görülmeden önce kemik iliği yaymalarında kanser hücreleri (lösemi) görülebilir

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

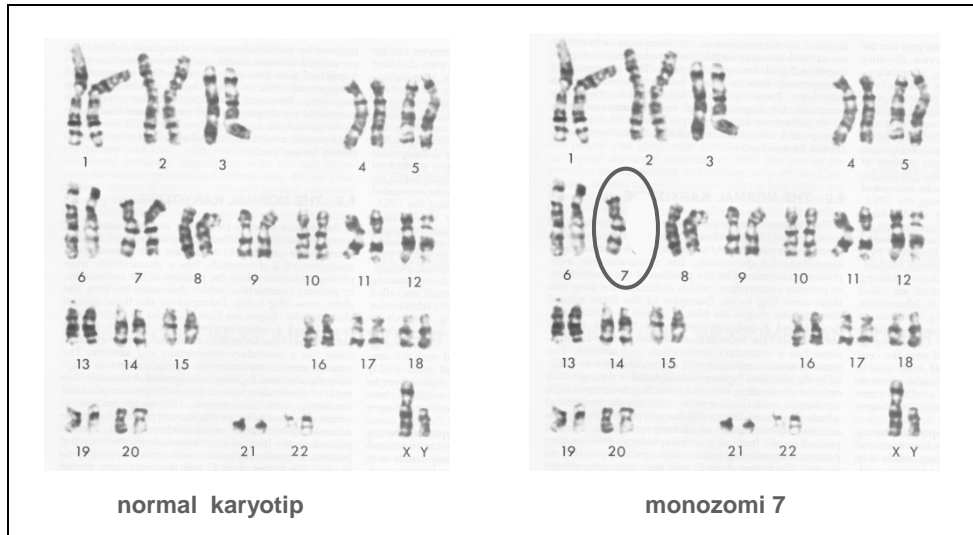
Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Sitogenetik Değerlendirme ve Moleküler Testler

Sitogenetik incelemede kemik iliği hücrelerindeki kromozomlar incelenir. Bu hücrelerdeki kromozom değişiklikleri zararsız olabilir fakat bazı olgularda lösemiye dönüşümü gösterebilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, kemik iliği hücrelerinden daha önce kromozomal değişiklikler görülmesi nedeni ile kemik iliğinin sitogenetiğini monitorize etmek önemlidir. Lösemi gelişimini erken evrede yakalayabilmek için bu testler gereklidir. Bu nedenle yıllık kemik iliği kontrolü önerilir. Nötropeni nedeni ile takip edilen olguların büyük çoğunluğunda test sonuçları tamamen normaldir. [Şekil 6](#) da normal ve sitogenetik anormalliğin gösterildiği 2 kromozom tipi (karyotip) gösterilmektedir.



Şekil 6. Resimde solda belirtildiği gibi, insanda her hücre (yumurta ve sperm hariç) 22 çift kromozoma ilaveten iki tane cinsiyet kromozomu içerir (kadınlar: XX, erkekler XY). Spesifik bir kromozomun kaybı prelösemik bir durumu gösterir (sağda gösterilen monozomi 7 gibi).

G-CSF Reseptör Gen Analizi

[G-CSF reseptör](#) gen analizi reseptörün yapısı hakkında bilgi verir. Reseptörün fonksiyonu hücre bölünmesi ve olgunlaşması için hücre içine sinyal iletimini sağlayan hücre dışı moleküllere bağlıdır. *G-CSF*

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniye Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

reseptörü bütün granüositlerde bulunur ve G-CSF sitokininin hücreye bağlanmasını sağlar. Dolayısıyla hücrenin yönetim merkezi olan nükleusta olgunlaşma, hücre bölünmesi veya hücreleri güçlendirmek için gerekli sinyalleri iletir Konjenital nötropenili bazı hastalarda bu reseptör bazı değişikliklere uğrar ve bu durum lösemiye dönüşümü tetikleyebilir. Bu değişiklikler G-CSF faktör yanıtını etkilemez ve lösemi gelişiminden yıllar önce tespit edilebilir. Bu nedenler G-CSF reseptör analizi bu hastalarda önemli bir belirteçtir. G-CSF analizi yanında yılda (en az) bir kez sitogenetik inceleme de dahil olmak üzere kemik iliği değerlendirmesi yapılması önerilir.

Diğer Hastalardaki Araştırmalar

Scwachman-Diamond Sendromu, glikojen depo tip 1b gibi hastalıklarda tanı için gerekli testler sadece kan ile ilgili olmayabilir ve kemik iliği testleri gerekebilir. Doktorunuz hangi ileri testlerin gerekli olduğunu size söyleyecektir. Bazı olgularda başka doktorlardan da görüş alınabilir.

Ağır kronik nötropeni nadir bir hastalıktır. Bazı merkezler tedavi etmenin yanı sıra ağır kronik nötropeni çalışmalarında da aktif olarak rol almaktadır ve bu nedenle daha ileri çalışmalar yapabilir ve bununla ilgili hasta ile konuşabilir.

Ağır Kronik Nötropenin Alt Tiplerinin Tedavisi

Ağır kronik nötropeni tedavisinin ana amacı hastaların okul, aile ve iş hayatı gibi günlük hayatını normal bir şekilde devam ettirmeyi sağlamaktır.

İlk etapta tedavi için doğru bir ağır konjenital nötropeni tanısı esastır.

Konjenital, siklik ve idyopatik nötropeni tedavisinde kullanılanlar;

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeni Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

- Granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF)
 - *Hematopoetik kök hücre nakli* (HKHN; kemik iliği nakli olarak da adlandırılır)
 - Diğerleri:
 - Diğer *sitokinler*
 - antibiyotikler
 - kortikosteroidler*
 - immünsüpresif ilaçlar*
 - immunglobulinler
 - vitaminler
 - Akyuvar hücre transfüzyonları
- * Bu ajanlarla tedavi, bağışıklık sisteminin başka kısımlarını bozacağı için, romatolojik hastalıklar (örn.lupus) dışında önerilmez.
- Destek tedavi, aşağıda tartışılmıştır.

Doktorunuz tarafından yazılan ilaçlar enfeksiyon riskinizi belirgin olarak düşürecektir. Doktorunuzun yazdığı reçete dışında enfeksiyon riskini azaltmak için iyi beslenme ve hijyen (iyi diş hijyeni de dahil) çok önemlidir. Ancak nutrisyonel tedaviler (sağlıklı ve dengeli beslenme) kronik nötropenide tek başına nötrofillerinizi yükseltmez.

Hastalar spesifik tedavi yöntemlerini, tedavinin faydaları yanı sıra potansiyel riskler ve yan etkilerini doktorları ile konuşmalıdır.

Ağır kronik nötropenili hastaların büyük bir kısmı granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisinden fayda görür. Bakteriyel enfeksiyonları önlemek için tanıdan hemen sonra [hematopoetik büyüme faktörleri](#) (*sitokinler*) başlanabilir. Akut yada devam eden enfeksiyon (iltihap) durumunda G-CSF tedavisine ilaveten antibiyotik tedavisinin de eklenmesi gerekebilir.

Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)

G-CSF insan vücudunda normal olarak üretilen bir sitokindir. Tedavi amaçlı verilen G-CSF insandan elde edilmez. *Genetik mühendisliği* ile güvenli olarak aynı molekül benzer aktivite ve fonksiyon özelliklere sahip bir sitokin olarak üretilir. Bu nedenle G-CSF tedavisi ile viral enfeksiyon bulaş riski yoktur.

G-CSF, olgun nötrofillerin üretimini sağlamak yanı sıra aktivitelerini (örn. Bakteri öldürme fonksiyonu gibi) de destekler. Granülositlerde bulunan bir reseptör aracılığı ile G-CSF hücrelere bağlanır ve hücreye olgunlaşması, bölünmesi ya da fonksiyonlarını arttırması için sinyal yollar.

Ağır kronik nötropenili hastalar kendi G-CSF'lerini üretirler, fakat Nötrofil azlığını kompanze edebilmeleri için çok daha yüksek dozlarda G-CSF'e ihtiyaç duyarlar. Vücutta üretilen G-CSF'in neden yetersiz olduğu halen bilinmemektedir. Bu nedenle (ilaç olarak) G-CSF'e ihtiyaç vardır.

Nötrofil sayısını 1,000/ μl ($1 \times 10^9/\text{l}$) seviyesine yükseltip bu seviyeyi korumak için gerekli G-CSF dozu çok değişkendir. Hastaların büyük çoğunluğuna 5-20mcg/kg/gün (kilogram başına günlük doz) günlük cilt altı enjeksiyon yeterlidir. Bazı hastaların 120mcg/kg/gün'e kadar varan çok yüksek dozlarda tedaviye ihtiyacı olur ki böyle bir durumda günde birden fazla enjeksiyon veya damar yolu ile gönderilmesi gerekebilir. Bazı hastaların ise 0.01mcg/kg/gün gibi çok düşük dozlarda tedaviye yanıt verir. Bazı kronik nötropenili hastalara G-CSF tedavinin daha az sıklıkta uygulanma ihtiyacı olabilir ancak enfeksiyon durumunda ek kısa süreli G-CSF dozları uygulanabilir. Gerek duyulan doz doktor tarafından belirlenir ve mutlak nötrofil sayıları monitörize edilerek doz ayarlaması yapılır.

G-CSF genellikle cilt altı enjeksiyon olarak yapılır. Enjeksiyon için önerilen yerler karında göbek altı, üst kolların dış kısmı, ve üst dış

bacaktır ([Şekil 7](#)). G-CSF tedavisinin hasta tarafından uygulanmasının cesaretlendirilmesi hastanın kendini bağımsız hissetmesi ve tedavinin kendi kontrolünde olduğunu hissederek tedavi uyumunu artırması açısından önemlidir. Düzenli ve sık enjeksiyon yapılması durumunda iz oluşumunu ve rahatsızlık hissi oluşmasını önlemek için enjeksiyon yapılan yerlerin sürekli değiştirilmesi önerilir. Enjeksiyon genellikle ağrılı değildir ancak uygulama sonrası kısa süreli yanma hissi olabilir.

G-CSF uygulaması sonrası kanda nötrofil seviyeleri dramatik bir şekilde artar ve ağır kronik nötropeni tedavisinde en etkin tedavi olduğundan hiç şüphe yoktur. Bazı ağır kronik nötropenili hastalar (özellikle erişkinler) G-CSF uygulanması sonrası kas veya kemik ağrısı ve [splenomegali](#) bildirmişlerdir. Diğer yan etkiler nadirdir, fakat birkaç hastada *trombositopeni*, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, vaskülit, idrarda kan veya protein kaçağı ve bazı cilt hastalıklarının bulgularının çoğalması (sedef hastalığı gibi) bildirilmiştir.

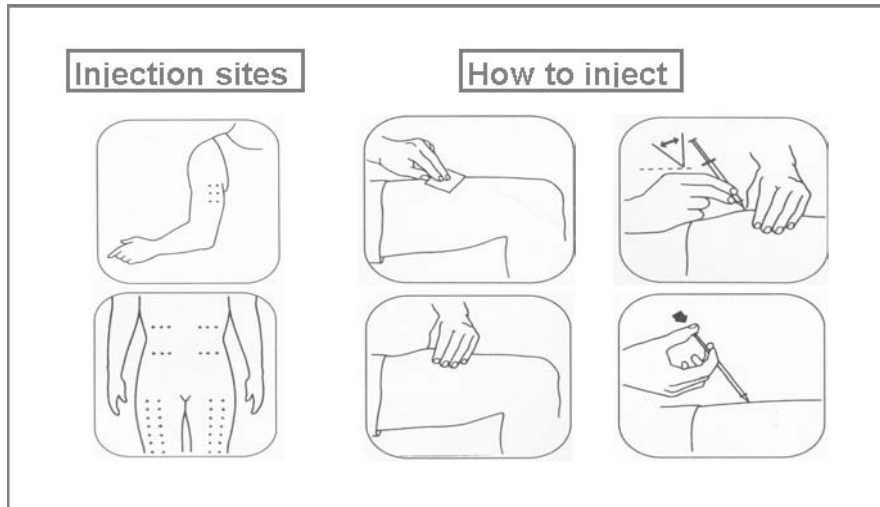


Figure 7. G-CSF ne zaman ve nasıl yapılır.

Eğer bu yan etkilerden bir ya da birkaç tanesi görülürse doktora haber verilmelidir. İhtiyaç duyulan günlük en düşük dozlarla kemik ve kas ağrıları kaybolur.

Ek olarak G-CSF ile tedavi edilen konjenital nötropenili hastalarda

[miyelodisplastik sendrom \(MDS\)](#) ve [lösemi](#) sendromuna dönüşebilen sitogenetik anomaliler görülür. Güncel yayınlar alltta yatan genetik bozukluk ile lösemi riskinin ilişkili olduğunu göstermektedir. (“[Prognoz](#)”bölümüne bakınız).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HKHN ağır kronik nötropeni için tek iyileştirici tedavidir. Tedaviye yanıt vermeyen veya MDS ve Lösemiye dönüşen hastaların tedavisinde düşünülmelidir. Transplantasyon çok ciddi riskleri olan çok ağır bir tedavidir, bu nedenle ilk seçenek tedavi olarak önerilmez. Hastanın doktorla bu işlemin faydalarını ve risklerini ayrıntılı olarak konuşması çok önemlidir. Görevli doktor bu konu ile ilgili size ileri düzey bilgi verecektir.

HKHN, kemoterapi ile kemik iliğindeki normal olmayan hücrelerin yok edilmesinin ardından vericinin kemik iliğinin damar yolundan kateter yardımı ile kan transfüzyonu yapar gibi verilmesidir; cerrahi içermez. Sıklıkla, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek için uzun süreli ilaç tedavisi gerekli olur. Yakın akraba veya uyumlu gönüllü verici kemik iliğine anestezi altında uygulanan çok sayıda iğne ile veya plazmaferez (damar yolundan bir cihaz yardımı ile kök hücrelerin toplanması ve başka bir damar yolu ile kanın geri verilmesi) ile gerekli hematopoetik kök hücreyi sağlar. *Hematopoetik kök hücre* doku tipi uygun olmak şartı ile dondurulmuş ve saklanmış kordon kanından da elde edilebilir. *Hematopoetik kök hücreleri* kan ve bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerdir fakat embriyonik kök hücreler gibi teorik olarak bütün vücudu oluşturabilen hücrelerden farklıdır.

Diğer tedaviler

Kortikosteroidler:

Bazı durumlarda kortikosteroidler nötrofil değerlerini yükseltmede uzun süreli etkilidir. Steroidler nötrofillerin kemik iliğini terketmesini ve dolaşıma katılmasını uyarır. Ancak kemik iliğinde yeni nötrofil üretimini uyarmaz. Hatta nötrofillerin fonksiyonlarını ve diğer hücre tiplerinin sayılarını azaltabilir ve bu durum enfeksiyon riskini arttırabilir ve lösemiye gizleyebilir. Genel olarak, ağır kronik nötropenili hastalarda steroidin etkisinin faydalı olduğu ispatlanamamıştır.

Akyuvar transfüzyonu:

Akyuvar transfüzyonu nadiren kullanılır. Daha çok hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında düşünülür. Birçok nedenle transfüzyon ile nötrofillerin yerine konması uzun dönem uygulanabilecek bir tedavi değildir. Bu hücrelerin toplanması zordur ve sadece belli özelleşmiş merkezlerde yapılabilir. Ayrıca nötrofiller çok kısa ömürlüdür ve bu hücreler birkaç saatten daha uzun saklanamaz.

Hayatı tehdit edici enfeksiyonu olan hastalara, daha önceden G-CSF tedavisi uygulanmış vericilerden alınan nötrofiller transfüze edilir. Vericiye uygulanan G-CSF nötrofillerin ömrünü uzatır. Ayrıca her kan ürününün transfüzyonunda olduğu gibi, hepatit vb gibi viral enfeksiyon bulaş riski vardır.

Destek Tedaviler

Birçok destek tedavi vardır, en önemlileri aşağıda listelenmiştir:

- **Ağız bakımı:** Düzenli dişhekimi kontrollerini içermelidir. İyi ağız hijyeni çok önemlidir ve antibakteriyeller ile ağız yıkaması önerilir.

- Aşılama ve bağışıklık: Ağır kronik nötropenili hastaların viral enfeksiyonların ölümcül etkilerinden koruyan normal antikör üretiminin olduğu sağlam bir bağışıklık sistemi vardır. Bu nedenle ülkenizdeki aşı programında önerilen aşuların hepsi aşı takvimine uygun olarak uygulanabilir.
- Vücut ısısı takibi: 38.5°C/101.3°F ve üzeri ateş varlığında hemen tıbbi olarak değerlendirilmesi gerekir.
- El yıkama da dahil iyi genel vücut temizliği.
- Doktor/hastane/klinik ile hızlı iletişim: hastanenin, görevli doktorun ya da takip eden kliniğin her zaman ulaşılabilinecek telefon numaralarının olması önemlidir.
- Yurt dışı seyahat: gideceğiniz yer ile ilgili doktorunuzla önlemler, aciller ve iletişim numaralarını görüşün. Farklı Avrupa ülkelerindeki nötropeni uzmanlarının listesini web sitemizden bulabilirsiniz (www.severe-chronic-neutropenia.org).

Ne yazık ki, sadece destek tedavi ile nötrofillerin normalleşmesi mümkün olmaz.

Prognoz

Günümüzde hastalar konjenital nötropeni tanısı alır almaz G-CSF tedavisine başlanır. Bu tedavi ile hastaların %90'ından fazlasında nötrofiller hedeflenen değer olan 1,000/µl'nin üzerine çıkarak ağır bakteriyel enfeksiyon gelişimini önler. Hastaların beklenen yaşam süresi günbe gün artarak erişkinlik çağına ulaşmışlardır; G-CSF

1980'lerin sonundan itibaren kullanıma girdiği için beklenen yaşam süresini hesap edebilmek mümkün değildir.

Sekonder Lösemi

G-CSF tedavisi mümkün olmadan önce de konjenital nütropenili hastalarda lösemi üzerine vakalar bildirilmiştir. O dönemdeki beklenen kısa yaşam süresi nedeni ile mevcut lösemi riski tam olarak belirlenememiştir.

Günümüzdeki bilgi birikimine göre, nütropenin bazı genetik alt tiplerinde %10'dan fazlası lösemi geliştirirler. Lösemi gelişimi sadece ELANE ilişkili nütropeni ile sınırlı değildir. Bu nütropeni alt tiplerinde uzamış yaşam beklentisinin mi yoksa G-CSF tedavisinin getirdiği ek riskin mi lösemiye tetiklediği halen bilinmemektedir (örn. G-CSF kanser hücre grubunun çoğalmasını da uyarıyor mu?). Güncel bulgulara göre nütropenin ciddiyeti ile lösemi geliştirme arasında direkt ilişki vardır. Ayrıca lösemi gelişimi ile neden olan genetik mutasyon arasında da ilişki olduğu görülmektedir. Bu nedenle konjenital nütropeni prelösemik (kanser öncülü) bir durum olarak sınıflandırılmalıdır. Hastalar sıklıkla akut myeloblastik lösemi olmak üzere akut lenfoblastik lösemi ve kronik miyelomonositik lösemi de geliştirebildikleri bildirilmiştir.

SCNIR'nin Avrupa bölümünün 2017 yılı veri analizinde, 118 ELANE mutasyonlu hastanın 17'si (%14,4) ve 48 HAX1 mutasyonlu hastanın 6'sı (%12.5) lösemi geliştirdiği görülmüştür. Shwachman–Diamond sendromlu 88 hastanın 7'sinde (%9) lösemi gelişmiştir. Ancak konjenital nütropenilerin genetik alt grupları lösemi gelişimi açısından son kararı vermek için halen çok küçüktür.

Uygun tedavinin uygulanabilmesi, hastanın takibi ve prognozu için, doğru tanının konulması ve bu sayede risk faktörlerini ve uzun dönem

prognozunu bilinmesi çok önemlidir. Almanya Hannoverdaki SCNIR genel merkezinden ayrıntılı konsültasyon önerilir. G-CSF reseptör, RUNX1 ve diğer mutasyonlar gibi erken risk faktörlerinin taranması önerilir.

Not: Tahmin edilen risk oranları istatistiksel değerlerdir ve nötropeni nedeni ile takip edilen hastaların toplamını, önemli ve uygulanabilir durumlarını temsil eder. (tüm lösemi risk faktörlerini içermez)

Lösemi ayrıca beklenmedik derecede sessiz bir şekilde uygun veya uygun olmayan durumlarda ilerleyebilir.

Ağır Kronik Nötropenin Uzun dönem Yönetimi ve İzlemi

“Nötropeni alt tiplerinin tedavisi” bölümünde de belirtildiği gibi ağır kronik nötropeni tedavisinde esas hayatı normalleştirmek ve hastayı normal bir hayat yaşaması için teşvik etmektir. Bu okula devam, seyahat ve sosyal yaşamı içermektedir. G-CSF uygulaması nötrofil değerlerinin tehlikeli sınırlara düşmesini engelleyerek nötropenik hastanın günlük hayatına devam etmesini sağlar.

Tam kan sayımı (CBC) değerlendirmesi doktora sizin mutlak nötrofil değerlerinizi monitörize etmek için yeterli bilgiyi verir. Monitörize edilen mutlak nötrofil değerlerine göre doktor gerekli G-CSF dozunu ayarlar.

Mutlak Nötrofil Sayısı Monitorizasyonu

G-CSF tedavisi başlandığında doktorunuz mutlak nötrofil sayınızı, özellikle ilk 4 ile 10 hafta, size uygun G-CSF dozunu ayarlayabilmek için yakından takip etmeye başlayacaktır. Doz sabitlendikten sonra ağır kronik nötropenili hastaların 3 ayda bir tam kan sayımı ile izlemi veri tabanı tarafından önerilmektedir. Hergün G-CSF tedavisi alan

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniyi Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

hastalarda kan tahlili G-CSF uygulamasında 18 saat sonra alınmalıdır. 24 saatten daha uzun aralarla G-CSF alan hastaların kan örneği sıradaki uygulamadan hemen önce alınmalıdır. Bu doktora mutlak nötrofil sayısının en düşük olduğu noktayı monitörize etmesini sağlar.

Kemik iliği Monitorizasyonu

Uluslararası ağır kronik nötropeni veri kayıt tabanı, sitogenetik inceleme de dahil olmak üzere konjenital nötropenili hastalara yada uzun süreli G-CSF tedavisi alan hastalara en az yılda bir kez kemik iliği değerlendirilmesi yapılamasını önerir. G-CSF tedavisi almayan hastalara yıllık kemik iliği incelemesi yapıp yapılmayacağı hastanın genetik alt tipine göre görevli doktor tarafından hasta ile de tartışılarak karar verilmelidir.

Periodontit

Ağır kronik nötropenili hastalarda hematopoetik büyüme faktörleri başlanmadan önce, ağız içinde iltihap, aftlar, şişme, kemik kaybına bile denenebilecek kadar ciddi çene kemiği dejenerasyonu bildirilmiştir. Bu semptomların varlığı bakteriyel enfeksiyonlara karşı eksik olan savunma ile açıklanabilir. Ancak bazı hastalar G-CSF tedavisi altında bile uygunsuz G-CSF dozu ya da düzenli kullanmama gibi nedenlerden dolayı periodontit geliştirebilir.

Hamilelik

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniyi Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

SCNIR ağır kronik nötropenili hastaların hamilelikleri ve ağır kronik nötropenili erkeklerin eşlerinin hamilelikleri ile ilgili verileri toplamaktadır. Bu zamana kadar bildirilen hamilelikler görece olarak azdır. Ancak, geriye dönük incelemelere göre hamilelik sırasında G-CSF tedavisi uygulanması doğmamış çocuk için güvenlidir.

G-CSF tedavisine bağlı düşük veya yenidoğanda malformasyon riskinde artış yoktur. Hamilelik süresince de enfeksiyon riskini önlemek için G-CSF tedavisine devam edilmesi önerilir. G-CSF tedavisi plasentadan geçerek bebeğe de gideceği için, hamileliğin sonlarında kalıtsal nötropeni ile doğacak bebeğin perinatal enfeksiyon geçirmesini de önler. Veri kayıt tabanına hamilelik ile ilgili yeni bilgiler eklendikçe hastalara hamilelik olması durumunda doktorlarına ve ağır kronik nötropeni veri tabanına bildirmeleri tavsiye edilir.

Psikososyal durumlar

Günlük yaşamın sonuçları

Aile bireylerinden birinde kronik hastalık olması nedeni ile artan stres aile dinamikleri, okul ve iş hayatını etkileyebilir. Ağır kronik nötropenisi olan hastalar ve aileleri, bir aile üyesinde diyabet, epilepsi, kistik fibrozis veya diğer kronik hastalıklar olan bireylere benzer stress yaşarlar. Genel olarak, ağır kronik nötropenili çocuklar normal çocukluk aşamaları yanında kronik bir hastalığa sahip olmanın stresini de yaşayacaktır. Ek semptom ve organ tutulumu olanlarda (örn. Shwachman Diamond sendromu, glikojen depo tip 1b gibi) istisnalar olabilir.

Hasta Destek Grupları

Ağır kronik nötropeni tanısını koymak zordur. Bazı hastaların hayatı tehdit edici enfeksiyonları olacaktır, bazılarının sürekli enfeksiyonları

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniyi Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

varken çok azında aralıklı enfeksiyonlar olur. Tedavi edilmeyen ağır kronik nötropenili hastalarda tahmin edilemeyen enfeksiyonlar nedeni ile normal aile yaşantısı olmaz. Enfeksiyonların tahmin edilemeyen doğası nedeni ile seyahatler yasaklanabilir. Aileler, arkadaşlarından ve toplumdaki izole edilmiş gibi hissedebilirler ve kendileri gibi bu nadir hastalıkla uğraşan ailelerle konuşmak isteyebilirler.

Ağır kronik nötropeni tanısından sonra hasta ve ailesi şaşkınlık, endişe ve sinirlilik gibi duyguları yaşayabilir. Destek gruplarına katılmak, aileye bu duygularla baş edebilmeyi sağlar. Aşağıda nötropeni ile hayatı etkilenen hasta ve ailelerine yardım eden *destek grupları* belirtilmiştir.

Ağır kronik nötropenin - diğer kronik hastalıklar gibi- aile, okul ve aynı zamanda profesyonel hayat üzerinde belirgin baskısı vardır. Belli olgularda, hatta hastanede yatmayı gerektirecek kadar ağır hayatı tehdit edici enfeksiyonlarda bile olabilir. Hasta bireyin durumuna göre günlük hayat değişken derecelerde etkilenebilir. Bu nedenle ağır kronik nötropeni tanısına hastalar ve aileleri çok farklı şekilde reaksiyon verebilir. Reaksiyon hastaya yoğun ilgi göstermek ile tüm ailenin geleceği için endişe duymaya kadar çok değişken olabilir. Bazen başlangıçta kızgınlık ve öfke devam edebilir (neden ben/biz?). Bu noktada tedaviye uyumu ve sorumluluğu paylaşmanın “normal bir hayat” için yardımcı olduğunu net bir şekilde açıklamak gereklidir. Örneğin, yurt dışı turlar (tatil gezileri gibi) doktorunuzla görüşüp uygun bir planlama yapılarak yapılabilir. Yani hastaların kendilerini dış dünyadan izole hissetmelerine ve kendilerini soyutlamalarına gerek yoktur. Ayrıca kendileri gibi etkilenmiş hastalarla konuşarak tecrübelerini paylaşmak ve destek olmak için gruplar oluşturabilirler.

Okul öncesi yaştaki çocuk için öncelik onun çevresini kontrol etmektir. Bu yaşta, ağır kronik nötropenili çocuk enfeksiyonları en iyi önleme yollarını çoktan öğrenmiş olmalıdır. Hiç tereddüt yok ki, sık el yıkama ile birlikte iyi bir kişisel hijyen önemlidir. Ek olarak, küçük sıyrık ve yırtılma olması durumunda hemen temizliğini yapabilmeyi ve bir erişkine göstermesi gerektiğini öğrenmelidir. Tabi ki, çocuk

bakıcıları, öğretmenler veya okul hemşiresi çocuğun hastalığı hakkında bilgilendirilmelidir.

Bütün çocukluk çağı çocuklarının sosyalleşmek ve akademik gelişim için okula gitmesi gereklidir. Bu gelişim, çocukluk çağı basamaklarının ilerlemesi için gereklidir. Çocukların bakıcılarının (okul öğretmenleri, okul hemşiresi, günlük bakıcılar ve koçlar gibi) ağır kronik nütropeni bilmesi önemlidir. SCNIR web sitesi (severe-chronic-neutropenia.org) ağır kronik nütropeni hakkında açıklayıcı bilgiler içermektedir ve bu bilgileri bakıcılarla paylaşabilirsiniz.

Okul çocukları için hastalığının farkında olmak önemlidir ancak hastalıklarını utanç verici bir şey gibi hissetmemelidirler. Hastalıkla yaşamayı mümkün olduğunca normalmiş gibi görmek en iyisidir. Ayrıca, öğretmenlere olduğu kadar okul yönetimine de hastalık hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi önemlidir. Böylece, ağır kronik nütropenili hastalar olası önyargı ve dışlanmalardan korunmuş olur. Adolesanın hayatındaki en zor zamanlar muhtemelen ergenliktir. Özellikle bu dönemde, “farklı” olmak önemlidir ve bazı hastaların hastalık nedeni ile arkadaşlarından kendini dışlama olasılığına dair korkuları olur. Bununla başa çıkabilmek için bazen hastalar hastalığını görmezden gelir. Hastalığının olası tehlikelerini göz ardı eder ve tedaviyi boş verirler. Bu yaş grubunda özellikle ebeveynlerin olumlu desteği ile tedaviye uyumun sağlanması önemlidir. Sadece kendinden emin olan insanlar özgünlüğü kabul eder. Ek olarak ebeveynler çocuklarındaki veya çocuklarının kendilerine davranışlarındaki noktasal değişikliklere bile dikkat etmeli ve vaktinde gerekli önlemleri almalıdır. Gereğinde doktorundan ya da öğretmenlerinden yardım istemelidir.

Uluslararası Ağır Kronik Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Her nötropeni alt tipinin nadir görülmesi nedeni ile hastalıkların karakteri ve klinik gidişi hakkındaki bilgilerimiz büyük oranda uluslararası verilerin derlenmesi ile ortaya çıkmıştır: Ağır kronik nötropeni veri kayıt sistemi (SCNIR) 1994'te kurulmuştur ve o dönemden itibaren hastalık hakkında klinik gidiş, ikincil hastalık gelişimi, tedaviye yanıt ve G-CSF tedavisinin yan etkileri ve lösemi gibi komplikasyonlar ve konjenital veya kazanılmış ağır kronik nötropenide kök hücre nakli hakkında bilgiler toplanmıştır.

SCNIR'nin Avrupa Şubesi Almanyadaki Hannover Tıp Fakültesindedir; Amerika, Kanada ve Avustralya 'daki ağır kronik nötropenileri toplamak için Seattle'da Washington Üniversitesinde de ek bir ofis vardır.

Veri kayıt sisteminin ana amacı tüm dünyadaki tüm nötropeni alt tiplerinin klinik özelliklerini mümkün olduğunca ayrıntılı bir şekilde toplamaktır. Elde edilen veriler tedavi ve uzun dönem prognozları açısından analiz edilmektedir. SCNIR'nin bilimsel yönetimi Prof. Dr. Karl Welte (Hannover ve Tübingen) ve Prof. Dr. David Dale (Seattle) tarafından sağlanmaktadır. SCNIR verileri yıllık düzenli olarak danışma kurulu ile birlikte analiz edilmekte ve 15 Uluslararası bilim uzmanı ve hasta temsilcileri ile tartışılmaktadır. Son bulgulara göre ağır kronik nötropeni tanı ve tedavisi için öneriler danışma kurulu tarafından formüle edilmektedir.

SCNIR Avrupa Birimi

2017'ye kadar, SCNIR 23 Avrupa ülkesine ilaveten İsrail, Türkiye, Fas'ın da dahil olduğu bir iletişim ağı kurmuştur. Bugüne kadar, SCNIR Avrupa'ya 740 hasta eklenmiştir ([Tablo 2](#)). Bu Avrupa iletişim ağı Hannover Tıp Fakültesinden Dr. Cornelia Zeidler tarafından koordine edilmiştir. Her ülkede en az bir tane ağır kronik nötropeni alanında uzman SCNIR ile iletişim kurar ve Avrupa SCNIR birliğinin üyesidir Avrupa ülkelerinde bulunan SCNIR ile bağlantılı yerel doktor listesini giriş sayfamızda bulabilirsiniz (severe-chronic-neutropenia.org).

SCNIR Avrupa Şubesine;

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Medizinische Hochschule Hannover

Kinderklinik

D-30625 Hannover, Germany

Phone +49 (511) 557105

FAX +49 (511) 557106

E-mail info@scnir.de ulaşabilirsiniz.

Daha ayrıntılı bilgi, başvuru formlar, referanslar/ daha ileri düzey bilgi (doktorlar için de) aşağıdaki adresten elde edilebilir:

www.severe-chronic-neutropenia.org

Tablo 2: SCNIR'ye katılan ülkeler

Country	2017 (n=777)	2014 (n=647)	2011 (n=544)	2005 (n=403)	2000 (n=212)
Austria	26	21	18	13	*
Belarus	6	6	2	*	*
Belgium	28	28	28	25	19
Croatia	2	2	2	*	*
Czech Republic	4	4	4	3	*
Germany	324	275	215	138	69
Greece	12	12	12	10	*
Ireland	12	12	12	10	8
Israel	17	17	16	11	8
Italy	50	46	44	36	18
Luxembourg	3	3	2	2	1
Morocco	1	1	1	1	1
The Netherlands	15	14	14	13	9
Norway	19	19	19	14	*
Poland	19	6	5	4	*
Portugal	3	2	2	1	1
Russia	24	1	1	1	*
Serbia	2	2	2	2	*
Spain	21	21	20	19	16
Sweden	36	30	29	27	14
Switzerland	27	12	10	6	*
Turkey	43	37	19	5	*
UK	83	76	66	62	48

Destek Grupları

Destek grupları hastaya ve hasta yakınına diğer etkilenmiş kişilerle iletişim kurmalarını sağlar ve hastalıkla mücadele etmelerine yardım eder. Bu gruplara SCNIR üzerinden ya da direk olarak ulaşılabilir:

Avrupanın Almanca konuşulan kısmı için:

Interessengemeinschaft Neutropenie e.V.

Phone: +49-5175-1233

www.neutropenie-ev.de

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Phone: +49-2365-931406

www.glykogenose.de

Shwachman e.V.

Phone: +49-5132-589581

E-mail: jane.weyer@web.de

www.shwachman.de

İtalya'da

Shwachman Sendromu Derneği

E-mail: aiss@shwachman.it

www.shwachman.it

Hollanda'da

Shwachman Sendromu Derneği

E-mail: info@shwachman.nl

www.shwachman.nl

İngiltere'de

Shwachman Diamond UK

E-mail: family_matters@shwachman-diamond-uk.org

Uluslararası Konjenital Ağır Nötropeni Veri Kayıt Sistemi

Ağır Konjenital Nötropeniye Anlamak

Hastalar ve aileleri için el kitabı

2017

Kanada'da

Neutropenia Support Assoc. Inc.
P.O. Box 243, 971 Corydon Ave.
Winnipeg, MB, Canada R3M 3S7
Toll Free (Canada & U.S.): +1-800-6-Neutro
www.neutropenia.ca

Amerika Birleşik Devletlerinde

Uluslararası Ağır Kronik Nötropeni Veri Kayıt
University District Building
1107 NE 45th Street, Suite 345
Seattle, WA 98105
Phone: +1-206-543-9749
Tollfree: +1-800-726-4463 (inside the U.S. only)
Fax: +1-206-543-3668
www.depts.washington.edu/registry

Shwachman-Diamond Sendromu Veri Kayıt
www.sdsregistry.org

Ulusal Nötropeni İletişim Ağı
www.neutropenianet.org

Barth Sendromu Vakfı
Toll Free: +1-855-662-2784
www.barthsyndrome.org

Ağır Kronik Nötropeni ile İlgili Sık Sorulan Sorular ve Cevapları

Temel Sorular

1) *Neden benim ya da benim çocuğumun kronik ağır nötropenisi var?*

Ağır kronik nötropeni neden ve nasıl geliştiğini kimse tam olarak bilmiyor. Sıklıkla, fakat her zaman değil, genetik olarak kalıtılır. Kalıtımın bütün potansiyel yollarını listelemek bu kitapta da bahsedilen bütün olasılıklardan çok daha fazladır- özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi kalıtımın ilk başta farzedilenden çok daha çeşitli yolları vardır.

Bazı ailelerde başka herhangi etkilenen ebeveyn ya da akrabası olmadan, nötropeni ilk defa olabilir.

Bu nedenle, doktorunuzla ya da direk olarak Hannoverdaki ofis ile eğer ailenizde kalıtsal nötropeniden şüpheleniliyorsa iletişim kurmanız önerilir.

2) *Benim çocuğum konjenital nötropenili; Genleri ben/bizden geçtiği için ben/bizin suçu mu?*

Hayır, bu doğru değil. Nasılsa, mantıklı gibi görünse de, kronik hastalık nedeni ile etkilenen bireyler duygusal strese bağlı bu tarz sorular ile mücadele edebilirler ancak kendilerine eziyet etmemelidirler.

Daha ayrıntılı bilgilendirilmeniz çok önemli ve bunun için yeniden doktorunuza ya da Hannover'daki ofise başvurmanızı öneririz. Ek olarak, bazı olguların bu konuları bir psikoterapist ile konuşması faydalı olabilir.

3) *Benim kronik nütropenili çocuğum diğer çocuklar gibi normal olarak büyüüp gelişecek mi?*

Bu soru olgudan olguya değişir-nütropenisi olan çocukların çoğunluğu normal olarak gelişse de, istisnalar olabilir. Örneğin metabolik hastalığı olan çocuklarda genellikle bir sürü başka hastalıklar da eşlik eder. Bu konu hakkında doktorunuzla konuşun, size bazı tavsiyelerde bulunabilir.

4) *Kronik nütropenili bir çocuğun beklenen yaşam süresi nedir? Ve bu sorunun belirsizliği ile nasıl davranmak gerekir?*

G-CSF'in uygulanabilirliğinden önce, kronik nütropenili hastaların enfeksiyonlarla (bazıları hayatı tehdit edici olabilen) çok problemleri vardı. Bazı hastalar erken yaşta enfeksiyondan öldüler. Günümüzde, hastalar genel olarak G-CSF ile tedavi edilmekte ve bu nedenle onları enfeksiyonlardan koruyan normale yakın mutlak nötrofil sayıları bulunmaktadır. Kesin hüküm vermek mümkün olmasa da beklenen yaşam süresi muhtemelen normaldir.

İkinci sorunun da söylediği gibi bu cevap yeterli olmayabilir: Bazı durumlarda ufak bir belirsizlik bile strese neden olur. Eğer bu konu hakkında rahatsız olduysanız ve hayatınızın kısıtlandığını hissediyorsanız ve bu konu hakkında konuşmak istiyorsanız özel psikoterapist tarafından profesyonel destek almanız önerilir. Kronik hastalıklar belirgin kısıtlılıklara neden olabilir ve günlük hayatta sıkıntı verebilir -bunu en iyi siz bilirsiniz: Siz (Hasta ve aileleri), bu konuyla baş etmek için gereğinde destek almaktan korkmamalısınız.

Günlük hayatı ilgilendiren sorular

5) *Çocuğumuzun hastalığına rağmen nasıl olabileceği kadar normal yaşayabiliriz ve çocuğumuza bu hastalıkla başedebileceğini nasıl gösterebiliriz?*

Bu soruya ilişkin, farklı seviyeler göz önünde bulundurulmalı:

Her gün seviyesinde, hastalığın tedavisini yönetmek konusunda (örn, G-CSF uygulaması) yardımcı olmak faydalı olur. Ebeveynlerin rol modeli olarak tedavi ile ilgilenmeleri (örn. tedaviyi yapmaları) oldukça normal bir durummuş gibi yaklaşmaları önemlidir. Tedavinin mümkün oldukça normal bir günlük aktiviteymiş gibi davranırken, çocukların duyguları göz ardı edilmemelidir. Eğer gerekirse çocuk ile duyguları konuşulmalıdır.

Daha fazlası, çocuğunuza karşı doğru miktarda ilgiyi bulmalısınız: bir yandan bazı önlemler alırken, diğer yandan bütün dikkatimizi hastaya verip, kardeşlerini ihmal etmemeliyiz. Gelecek soruda özel durumdaki çocuğa belirli durumlarda nasıl davranılması gerektiği hakkında önerilerde bulunulacaktır. Böyle bir özel durum çocuğun uzun dönemde benlik algısını etkileyebilir.

Diğer yandan, kronik hastalık sahibi olmanın sorumlu bir farkındalığı çok farklı açılardan hayata bakış ve benlik algısına neden olabilir. Ağır kronik nötropeni ile mücadele etmek ve çocukların daha ileri yaşlarda öğreneceği daha erken öğrenmek çocuğu güç verebilir.

Sonuç olarak, hastalık hakkında ebeveyn olarak siz ne düşünüyorsunuz, kendinize sormalısınız: kızgınlık, öfke, korku, belirsizlik ve daha önce de belirtildiği gibi suçluluk hissediyor musunuz? Belki bazen hasta olmayan aileleri kıskanıyorsunuz. Bunlar çoğu zaman dayanması zor olsa da tamamen normal duygular: Bu duyguların farkında olmak, onlarla başedebilmek

ve onların hakkında diğer insanlarla konuşabilmek için size yardım edebilir. Aksi halde gizli duygular ve düşüncelerinizi çocuğunuz hissedebilir ve etkilenebilir.

6) *Benim 7 yaşındaki kızım kampa gitmek istiyor. Ağır kronik nötropenisi olması ve kendisine günlük G-CSF uygulamasını ben yapmaktayım ve bu aktiviteye katılması konusunda isteksizim. Ayrıca böyle bir fırsatı kaçırmamasını da istemiyorum. Bana ne tavsiye edersiniz?*

Temel olarak, çocuğunuzun böyle aktivitelere katılması için cesaretlendirilmesi gerekir. Kamp öncesi tatil kampını düzenleyen yetkililerle G-CSF uygulamasının orada yerel ambulans hemşirelik hizmeti ya da yerel doktor tarafından uygulanıp uygulanamayacağını sormalısınız. Eğer tıbbi destek sağlanabilecekseniz ve kampı organize eden yetkililer çocuğunuzun hastalığı hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olduysa, çocuğunuzun kampa katılmasına engel bir durum olmayacaktır.

7) *Çocuğum okul aktivitelerine katılabilir mi ve öğretmene ne söylemeliyim?*

Sizi tedavi eden doktor çocuğunuzun bazı okul aktivitelerine (atletizm gibi) katılmamasını önerebilir. Eğer bu konu hakkında kısıtlama yoksa çocuğunuz istediği tüm aktivitelere (atletik veya diğerleri) katılabilir. Okulun sizin çocuğunuzun özel durumu hakkında bilgi sahibi olması önemlidir ve tanısı öğretmenlere ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır.

Tıbbi Sorular

8) *Çocuğuma uyguladığım çok farklı isimde bir sürü ilaç var. Bunlar farklı ilaçlar mı? Eğer bunu açıklayabilirsiniz sevinirim.*

Gözleminiz tamamen doğrudur: Aynı ilacı ya da etken maddeyi tanımlayan birkaç terim vardır.

Bu nötropenili hastaların kanında yeterli miktarda bulunmayan belirli *kan hücreleri (granülosit)* için büyüme hormonudur. Bu nedenle bu madde “granulosit koloni uyarıcı faktör” (G-CSF) olarak adlandırılır.

İlk isim olan *granülosit* büyümesi uyarılan kan hücreleridir. Bu ilaçlar hücre kültürlerinde üretildiği için koloni terimi kullanılır.

G-CSF farklı ilaç firmalarında farklı şekilde üretilir. “[Lenograstim](#)”, “*Filgrastim*” ve “*Pegfilgrastim*” etken maddeli ürünler vardır. Ayrıca bu etken maddeli ilaçların farklı ticari isimleri vardır ki, mevcut isim listesini arttırır.

İlaçların dozaj formlarına dikkat etmek gereklidir çünkü ilaç konsantrasyonu firmadan firmaya değişir ve ilacın ticari ismi değişse bile günlük dozun değişmeden verilmesi gereklidir.

9) *Ben 27 yaşındayım ve siklik nötropenim var. Bu nedenle haftada 3 gün G-CSF tedavisi alıyorum. Birkaç ay sonra erkek arkadaşım ve ben evleneceğiz ve bir aile kurmaya çalışacağız. Bizim çocuğumuzun siklik nötropeni olma ihtimali nedir? Bize ne tavsiye edersiniz?*

Eşinizde siklik nötropeni olmaması nedeni ile sizin çocuğunuzda da siklik nötropeni olma ihtimali %50'dir. Bu durum siklik nötropeninin otozomal dominant kalıtılması nedeniyledir. Ağır kronik nötropenide hamilelik ile ilgili sorulara daha ayrıntılı yanıt için bu kitapta anlatılanlardan fazlası gerekir. Hamilelik sırasında en iyi olası tedaviyi garanti etmek için sizi takip eden doktorunuz ve Kadın Doğum uzmanına Hannover'daki ofisten konsültasyon isteyerek en doğru tedaviyi tanımlamalarını istemelisiniz (Hamilelik bölümüne bakınız).

10) *Benim oğlum 3 ay önce ağır kronik nötropeni tanısı aldı ve G-CSF tedavisi başlandı. Kendisini daha iyi hissetmesine rağmen hala aralıklı diş eti iltihabı ve aftlar çıkıyor ve çok rahatsız oluyor. Bunu önlemek için yapabileceğimiz bir şey var mı?*

Özellikle çocuklar, diş ipi ile temizleme ve düzenli diş kontrolleri de dahil olmak üzere iyi ağız bakımından çok fayda görürler.

Üniversite hastanelerinde nötropeni gibi hastalığı olan hastalara bakan uzmanlaşmış diş hekimleri vardır. Bu diş hekimlerinin adresleri Hannover'daki SCN ofisinden bulunabilir. Ayrıca enfeksiyon olduğunda aynı gün akşamında nasıl kendi kendine müdahale edeceğiniz hakkında bilgi de alabilirsiniz. Bazı hastalarda nötrofil değerlerini yükseltmek için G-CSF dozunu arttırmak gerekebilir. Bu konunun doktorla konuşulması gereklidir.

11) *Çocuğuma bazı aşılar uygulanacak, bu çocuğum için güvenli mi?*

Genel olarak, çocuğunuzun aşılanması güvenlidir (yılda bir uygulanan grip aşılması da dahil). Sağlık Bakanlığının önerdiği tüm aşılar ağır kronik nötropenili olgulara da yapılabilir. Özel soru varlığında(örn. özel ek aşılar) doktorunuzla ya da Uluslararası SCNIR ile iletişim kurabilirsiniz.

12) *Çocuğum yakın zamanda çok ağır bir grip geçirdi fakat doktorumuz antibiyotik vermedi. Ancak düşme sonrası kesisi olan çocuğuma antibiyotik başladı. Doktorum gribin antibiyotiğin fayda etmediği farklı bir enfeksiyon olduğunu söyledi. Hangi tip enfeksiyonlarda daha dikkatli olmalıyım kafam karıştı. Bana bunu açıklayabilir misiniz?*

Enfeksiyonlar farklı ajanlarla meydana gelebilirler. Virüsler ve bakteriler olmak üzere iki ana etken vardır. Örneğin grip virüslerle olur. Diğer yandan cilt kesilerinde iltihap olur ve bu

sıklıkla bakteriyeldir. Çocuğunuzun düşük sayıda nötrofil var ve bu bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırıyor (çünkü bakterilerle nötrofiller savaşır). Bakteriyel enfeksiyonlar antibiyotiklerle tedavi edilirler. Virüsler ise daha çok soğuk algınlığı, grip ve suçiçeği gibi diğer çocukluk çağı hastalıklarını yapar. Bu hastalıklar antibiyotikle tedavi edilemez. Virüsler lenfositlerle temizlenir ve sizin çocuğunuzun lenfosit değerleri düşük değil. Nötropeni hastalarının viral enfeksiyonlara karşı çoğu zaman normal bağışıklık yanıtı vardır

Eğer çocuğunuzun ne tip bir enfeksiyon geçirdiğine karşı şüpheniz varsa, onu doktora götürmelisiniz.

13) *Çocuğum ne zaman G-CSF tedavisine başlamalı?*

Eğer çocuğunuz sık ağız yaralarından yakınıyorsa ve sık enfeksiyon geçiriyorsa ve bu nedenle hayat kalitesi azalıyorsa- nötrofil değerlerinin ne kadar düşük olduğundan bağımsız olarak G-CSF tedavisi başlanmalıdır. Uzun süredir nötrofil değerleri $<500/\mu\text{l}$ seyreden (3 aydan uzun süreli) konjenital nötropenili hastalara yüksek enfeksiyon riski nedeni ile G-CSF tedavisi başlanmalıdır. Aynı nötrofil değerleri ile farklı bireylerde farklı sıklıkta enfeksiyonlar görülebilir. Tedavi öncesi çocuğunuzun nötrofil değerinin kaç olduğundan ziyade, asıl amaç çocuğunuzda görülebilecek enfeksiyon sayısı ve ciddiyetini azaltmaktır.

14) *Ne kadar süre güvenli bir şekilde G-CSF ile tedavi edilebilir?*

SCNIR'de uzun süreli G-CSF tedavisi alan birçok hastanın bilgisi vardır. Hastaların hemen hepsi G-CSF tedavisi ile yeterli nötrofil seviyesini koruyabilirler. 1980'lerin sonlarından itibaren toplanan verilere göre uzun süreli G-CSF tedavisi güvenilir ve etkilidir.

15) *G-CSF tedavisi alırken ameliyat olmak güvenli mi?*

Doktorunuzun durumunuz ve G-CSF tedavisi aldığınızdan haberi varsa tamamen güvenlidir. Elektif cerrahi öncesi hematoloğunuzdan ameliyat olabilir yazısı ve G-CSF tedavi dozlaması ve planı almanız gereklidir.

16) Belirli bir diyet benim hastalığımı iyileştirir mi?

Dengeli ve sağlıklı beslenme, bütün gerekli element ve vitaminleri de içereceği için sizin ve ailenizin genel sağlığı için faydalıdır ve normal büyüme gelişmeyi destekler. Ancak nötrofil sayılarını yükselten bilinen hiç bir bitki veya özel bir diyet yoktur.

17) Diğer hastalarla nerede ve nasıl iletişim kurabilirim? Daha ayrıntılı bilgiye nereden ulaşabilirim?

Web sitesi ve telefon numarası da dahil olmak üzere Almanya'daki ve diğer ülkelerdeki hasta destek gruplarına (www.severe-chronic-neutropenia.org) giriş sayfasından ve hasta el kitabından ulaşabilirsiniz.

18) *Hastalık hakkında daha fazla yayını (bilgiyi) nereden bulabilirim?*

[SCNIR](#) web sayfasında çoğunluğu İngilizce olan referans yayın listesi mevcuttur. Ayrıca ofislerle iletişim kurarak da literatür (yayın/bilgi) toplayabilirsiniz.

Sözlük

Abse, cilt ve mukozanın iltihabi durumu.

Akut miyeloblastik lösemi (AML), löseminin akut şekli, özellikle monosit ve granülositleri etkileyen malign hastalık. Kemik iliğinde ve periferik kanda olgunlaşmamış ve anormal hücrelerin görülmesi ile karakterizedir.

Akyuvar, beyaz kan, lökosit , mikroplarla savaşıyan kan hücreleri.

Alyuvar, eritrosit, kırmızı küre, vücuda oksijen taşıyan kan hücreleri.

Anemi, Alyuvarların az sayıda olması, kansızlık.

Antibiyotikler, bakterileri öldüren ve enfeksiyonun yayılmasını önleyen, nötrofilleri bakteri öldürme konusunda destekleyen ilaçlar.

Antikorlar, akyuvarların belli bir grubu tarafından üretilen - lenfositler- vücutu savunmakla görevli proteinlerdir. *Antikorlar* direk virus ve bakteri gibi yabancı maddelere karşıdır. Ancak vücudun kendi hücrelerine ve yapısına da karşı olabilir, örneğin vücudun kendi nötrofillerine karşı olan anti-nötrofil antikorlar nötrofilleri parçalar.

Aplastik anemi, bütün tip kan hücrelerinin tama yakın yokluğudur.

Artrit, eklem iltihabı.

Ateş, vücut sıcaklığının 38.5°C ve üzeri olması.

Bakteri, hastalığa neden olan çekirdeği olmayan tek hücre. Sağlıklı insanlarda zararsız bakteriler olabilir (örneğin barsak florasındaki bakteriler) .

Band, genç nütrofiller. Nütrofil olarak sayılırlar ve mutlak nütrofil sayısına (MNS) eklenirler. Stab olarak da bilinirler.

Bazofiller, splenektomi sonrası artabilen bir grup granülosit.

CBC (Complete Blood Count), tam kan sayımı, hemogram.

Eritrositler, alyuvarlar (vücuda oksijen taşırlar).

Filgrastim, rekombinant G-CSF'in uluslararası ticari olmayan ismi.

G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör, granülositlerin çoğalmasını ve fonksiyonlarını arttırması uyaran bir protein.

G-CSF reseptörü, hücrelerin yüzeyinde bulunan G-CSF'in bağlandığı ve hücre içine sinyalleri (örn. büyüme, bölünme, olgulaşma gibi) yolladığı yapı.

Genetik mühendisliği, laboratuvar ortamında genin yapısının değiştirilmesi ya da yeniden üretilmesi. Gen klonlama, rekombinant proteinlerin (G-CSF gibi) üretimi ve gen tedavisini de içerir

Granülosit, nütrofil ile birlikte eozinofil ve bazofilleri de içeren bir grup akyuvar. Genellikle "granülosit", "nütrofil" veya "polimorfonükleer lökosit" terimleri birbiri yerine kullanılır.

Hematopoez, kemik iliğinde kan üretimi. Bütün kan hücreleri bir öncül hücreden üretilir ve buna da hematopoetik kök hücre denilir.

Hematopoetik büyüme faktörü, kan hücrelerinin üretimini ve büyümesini uyaran protein.

Hematopoetik kök hücreler, Herhangi bir tip olgun kan hücresine (alyuvar, akyuvar, kan pulcuğu gibi) dönüşebilen nadir görülen kemik

iliği yada kan hücresi. Bunlar embriyonik kök hücre ile aynı değildir. Aynı zamanda pluripotent kök hücre olarak da adlandırılırlar.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), Kan oluşturan hücrelerin bir bireyden (donör) alınarak başka birine verilmesi neticesinde kendi kemik iliği yerine kemik iliği, kan ve immun sisteminin kalıcı donör hücrelerinden oluşmasıdır. Kök hücreler donörün kanından veya kemik iliğinden gelebilir. Bu prosedür kemik iliği nakli (KİT) olarak da adlandırılır.

Hematüri, idrarda kan varlığı.

Hepatomegali, karaciğerin büyümesi.

HIV, insan immünyetmezlik virüsü.

İnsidans, belirli bir sürede belli bir hastalıkta görülen vaka sayısı.

Kan hücreleri, (sayılmış) akyuvarlar (lökositler), alyuvarlar (eritrositler), ve kan pulcukları (trombositler)'ndan oluşur.

Kemik iliği, kemiklerimizin merkezinde bulunan süngerimsi yapı. alyuvar, akyuvar, kan pulcukları, T ve B lenfositleri ve makrofajların üretildiği kök hücrelerimizin evi.

Kemoterapi, kanser hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ve çok yan etkisi olan bir grup ilaç.

(KİT), “hematopoietic kök hücre nakli.”ne bakın.

Konjenital, doğuştan.

Kostmann sendromu, *HAX1* gen mutasyonu neticesinde olan otozomal resesif kalıtılan ağır konjenital nütropeni tipi.

Kök hücreler, çoğu dokuda nadir olarak bulunan, kendi kendini bölünme ve değişken derecede olgunlaşma ile yenileme yeteneğine sahip özel hücreler. Kan üretimi için hematopoetik kök hücreye bakınız.

Kromozomlar, hücrenin çekirdeğinde bulunur ve bütün genetik bilgiyi taşır. Kromozomlardaki değişiklikler bazı hastalıkların gelişimine işaret eder. Sitogenetik test ile sayılır ve incelenir.

Kutanöz, cildi ilgilendiren

Lenograstim, rekombinant G-CSF formunun uluslararası ticari olmayan ismi.

Lösemi, akyuvarların kanseri.

Lökositler, akyuvarlar, granülosit, monosit ve lenfositleri de içeren beyaz kan hücreleri.

Lenfositler, vücudun virüslerle savaşan (T lenfositler) ve antikor oluşturan (B lenfositler) akyuvarların alt grubu.

Metabolik, yiyeceklerin alımı, sindirimi ve kullanı arasındaki denge.

Metabolik hastalık, sindirim sistemi ve metabolik işlem ve fonksiyonların etkilendiği hastalıklar.

Miyelodisplastik sendrom (MDS), azalmış kan hücreleri, kemik iliğinde anormal hücrelerin varlığı ve kemik iliği hücrelerinde kromozom değişikliklerinin görüldüğü bir sendrom. Lösemiye dönüşebilir.

Miyelokateksi, n6trofillerin kemik iliğini terkedip dolaşıma katılamadığı nadir bir n6tropeni t6r6.

MNC (mutlak n6trofil sayısı), segmente n6trofillerin ve band n6trofillerin y6zdesinin toplam beyaz k6re sayısı ile çarpılarak y6ze b6l6nmesi ile hesaplanır. Bu kan testinde bakterilerle savaşabilecek olan mevcut n6trofil sayısını g6sterir. Normal MNS 1800 ile 7000 arasında seyreder.

Monositler, Enfekte partik6l ve h6creleri yiyip sindirerek elemine eden akyuvar alt grubu.

Morfolojik, fiziksel Şekil ve boyut.

N6tropeni, kandaki n6trofil sayısının azalması.

N6trofiller (n6trofil gran6lositler), bakterilere ve mantarlara karşı savaşan bir gran6losit alt grubu.

Osteopeni, kemiğin mineralizasyonunun azalması.

Osteoporoz, ileri derecede mineralizasyon kaybı sonucu kırıkların da eşlik edebildiği durum.

Otoimm6n, imm6n sistemin v6cudun kendisi ile savaŐması.

Otozomal, cinsiyet kromozomuna bağlı olmayan kromozomlarda olan 6zel bir karakteristik için olan genetik bilgi.

Plateletler, pıhtılaşmadan sorumlu h6creler, kan pulcukları, trombositler.

Pluripotent kök hücre, bütün kan hücrelerini üreten anne hücre. Hematopoetik kök hücre olarak da adlandırılırlar.

Polimorfonükleer lökosit veya “poli”, çok loblu nükleusu olan nötrofil.

Promiyelositler, kemik iliğindeki granülosit öncülleri.

Profilaktik, koruyucu.

Profilaksi, istenmeyen durumları önlemek için uygulanan herhangi bir uygulama. örn enfeksiyon gelişimini önlemek.

Proteinüri, idrarda protein varlığı.

Psöriasis, sedef hastalığı.

Romatoid artrit, çeşitli eklemlerin kronik iltihabı.

Segmente nötrofiller, olgun nötrofiller. Bunlar nötrofil olarak sayılır ve mutlak nötrofil sayısına eklenir.

Sitogenetik, mikroskop altında kromozom sayılarının sayıldığı ve incelendiği bir yöntem.

Sitokin, özellikle immun hücrelerdeki iletişim için önemli küçük proteinler.

Splenektomi, cerrahi olarak dalağın çıkarılması.

Splenomegali, dalağın büyümesi.

Sporadik, bir ailede daha önceden olmayan bir baskın durumun mutasyon sonucu görülmesi (gebelik öncesi ebeveynlerde spermde yada yumurtada mutasyonun görülmesi).

Subkutan, cilt altı.

Sendrom, hastalığın tipine göre çok değişken olan bir grup özellik.

Trombositler, kan pulcukları, pıhtılaşmadan sorumlu kan hücreleri.

Trombositopeni, kandaki trombosit sayısının azalması ($< 150,000/mm^3$).

Ülserasyon, ülser oluşumu.

Vaskülit, küçük damar duvarı iltihabı.

Viral, virüsler tarafından olan.

Virüsler, sinsan hücrelerinde ve diğer hücrelerde hücre içinde çoğalabilen ve onara zarar verebilen küçük organizmalar.

WHIM sendromu, siğil, hipogamaglobülinemi (kandaki antikorların düşüklüğü) , enfeksiyonlar ve myelokateksi (düşük sayıda akyuvar ve nötrofillerin kemik iliğinde birikmesi) ile giden genetik bir bozukluktur.