

Lökositoz: Sebebini Nasıl Anlarıım?

Gülsüm ÖZET

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği Şefi

Yetişkinlerde normal lökosit sayısı 4400-11000/uL arasındadır ve yaklaşık %60'ı olgun nötrofildir.

Lökositoz lökosit sayısının ortalamanın iki standart sapma üzerinde ya da yetişkinde 11 000/uL üzerinde olması olarak tanımlanır.

Lökositoz en sık mutlak nötrofil sayısının artmasına bağlıdır. Ancak mutlak lenfosit, eozinofil, monosit ve çok nadiren bazofil artışına da bağlı olabilir. Lökositoz tanımı yaşa ve topluma bağlı nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil ortalamalarına göre yapılmalıdır.

Lökoid reaksiyon: Lösemi dışı nedenlerle lökosit sayısının 50 000/uL üzerine çıkması olarak tanımlanır.

Nötrofilik Lökositoz: Lökosit sayısının 11 000/uL üzerinde, mutlak nötrofil sayısının ortalamanın iki standart sapma üzerinde (yetişkin için 7 700/uL üzerinde) olmasıdır. Mutlak nötrofil sayısı (MNS):

$MNS = \text{Lökosit sayısı} \times \% (\text{nötrofil} + \text{band}) / 100$ formülü ile hesaplanır.

Nötrofil sayısı yeni doğanda değişkenlik gösterip ortalama 11 000/uL (6 000 -26 000/ul)'dir. İlk 12 saatte lökosit sayısı 38 000 /uL'ye dek yükselir. 1 haftada lökosit sayısı düşer ve nötrofil hakimiyeti vardır. 2. hafta ile 5-6 yıl arası formülde lenfositler hakimdir (1).

Nötrofilik lökositoz primer veya sekonder nedenlere bağlı olabilir (Tablo 1).

Lenfositik Lökositoz: Toplam lökosit sayısının, mutlak lenfosit sayısının 4 000/uL üzerinde olmasına bağlı 11 000/uL üzerinde olmasıdır. Normal lökosit sayısı varlığında mutlak lenfosit artışı lenfositozdur.

Lenfositik lökositoz enfeksiyonlara (Enfeksiyöz mononükleoz, boğmaca gibi) veya lenfoproliferatif hastalıklara bağlı olabilir (Tablo 2).

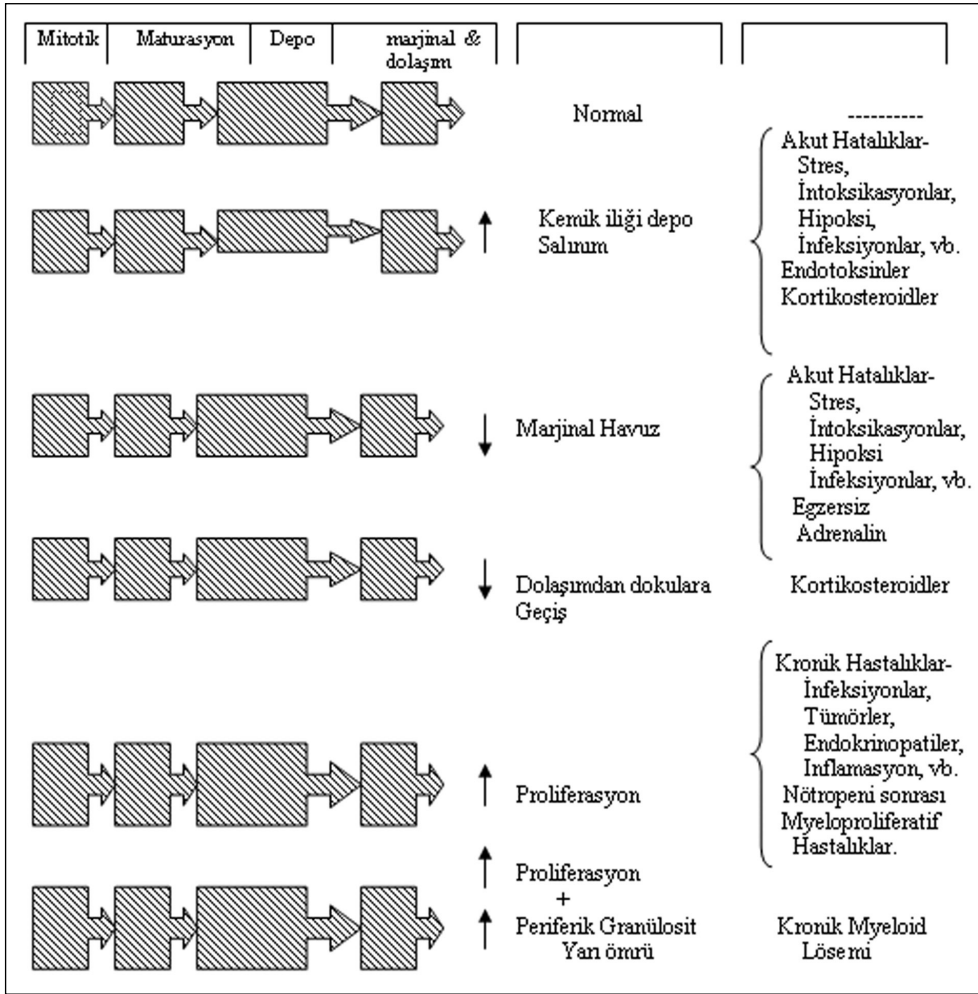
Monositik Lökositoz: Toplam lökosit sayısının mutlak monosit sayısının 800/uL üzerinde olmasına bağlı 11 000/uL üzerinde olmasıdır. Akut ve kronik lösemilerin monositik varyantlarında, akut bakteriyel enfeksiyon veya tuberkülozda görülebilir (Tablo 3).

Eozinofilik Lökositoz: Mutlak eozinofil sayısının 450/uL üzerinde olmasına bağlı lökosit sayısının 11 000/uL üzerinde olmasıdır. Kronik lösemiler, solid tümörler, parazit enfestasyonu, allerjik reaksiyonlar ve İnterlökin -2 tedavisini takiben görülebilir (Tablo 4).

Bazofilik Lökositoz: Mutlak bazofil sayısının 200/uL üzerinde olmasına bağlı lökosit sayısının 11 000/uL üzerinde olmasıdır. Çok nadirdir ve akut veya kronik lösemilerin bazofilik veya mast hücre varyantlarında görülür.

Nötrofil

Lökositoz en sık nötrofilik komponentin artmasına bağlı olduğu için nötrofil ile lökositoz genelde eş anlamlı kullanılır.



Perifer kandaki nötrofil sayısı çeşitli kompartmanlar arasındaki dengeyi yansıtır. Kemik iliğinde mitoz, maturasyon ve depo havuzu vardır. Kemik iliği dışında dolaşım, marjinal ve doku havuzu vardır. Nötrofiller kemik iliğinden kana, buradan dokulara hareket ederler. Tam kan sayımı yapıldığında sadece dolaşımdaki transit halindeki nötrofiller sayılır. Buna göre nötrofili:

- 1-Kemik iliğinde yapımın artmasına;
- 2-Kemik iliğinden salınımın hızlanmasına;
- 3-Kandan dokulara nötrofil geçişinin azalmasına;
- 4-Marjinal havuzundaki nötrofillerin dolaşıma geçmesine bağlı oluşur (Şekil: 1).

Nötrofiller eritrosit, megakaryosit, eozinofil, bazofil ve monositlerle birlikte aynı progenitörden gelişir. Progenitörün proliferasyonu IL-3 ve GM-CSF tarafından stimüle edilir. G-CSF tarafından olgun-

laşma regüle edilir. Nötrofil yapımı inflamatuvar uyarı varlığında artar. Bazı çalışmalarda nötrofil yapımının negatif feedback ile düzenlendiği gösterilmiştir. Nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunan Laktoferrin monositlerin büyüme faktörü üretimini baskılayarak nötrofil yapımını azaltır.

Nötrofillerin kemik iliğinden salınımı kısmen anlaşılabilir. Endotoksin, glikokortikoidler, kemotaktikler (örn. C5a), sitokinler (TNF-alfa gibi) ve çeşitli androjenler nötrofil salınımını indüklerler.

Kemik iliğindeki deponun salınması ile dolaşımdaki nötrofil sayısı 4-5 saatte 2-3 katına çıkabilir. Dolaşımdaki nötrofillerin yarısı vasküler endotele tutunmuştur ve stres anında dakikalar içinde dolaşıma salınırlar (2).

Tablo 1. Nötrofil nedenleri:

Yalancı

- Trombosit kümeleşmesi
- Krioglobulinemi

Primer

- Herediter nötrofil
- Kronik idiyopatik nötrofil
- Myeloproliferatif hastalıklar (KML ,KNL,PV gibi)
- Familial myeloproliferatif hastalıklar
- Konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon
- Down Sendromu
- Lökosit Adezyon eksikliği

Sekonder

- Enfeksiyon, inflamasyon
- Stres (fizik, emosyonel, ağır egzersiz)
- Myokard infarktüsü
- Sigara
- İlaçlar (Glikokortikoidler, epinefrin, Lityum, ATRA , G-CSF, GM-CSF)
- Solid Tümörler
- Sıcak çarpması
- Kemik iliği stimülasyonu (Hemoliz gibi)
- Aspleni ve hipospleni

Tablo 2. Lenfositoz nedenleri

1. Reaktif Lenfositoz

- Mononükleozis sendromları (Epstein Barr virus, Sitomegalovirus, toxoplasma gondii, HIV, herpes simplex tip VI, rubella virus, adenovirus, hepatit)
- Akut enfeksiyöz lenfositoz
- Bordatella pertussis
- Kronik inatçı lenfositoz (Otoimmün hastalıklar, kanser, sigara, kronik inflamasyon, hiposplenizm, postsplenektomi, sarkoidoz, timoma)
- Akut stres lenfositozu (Akut kalp yetmezliği, septik şok, hipersensitivite reaksiyonları, travma, orak hücre krizi, cerrahi, status epilepticus)

2. Primer Lenfositoz

- Lenfositik malignansiler (Akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, prolenfositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, erişkin T hücreli lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi)
- Anlamı belirlenemiyen monoklonal B hücre lenfositoz
- İnatçı poliklonal B hücre lenfositozu

Lökositozu Olan Hastayı Değerlendirme

1-Periferik yayma değerlendirilerek lökositoz tanısı doğrulanmalı ve yalancı lökositoz ekarte edilmiştir.

Yalancı lökositoz:Günümüzde hemen her yerde kullanılan otomatik kan sayım cihazı ile kan örneğindeki problemler veya çeşitli hastalıklara bağlı lökosit sayısı yanlış yüksek bulunabilir.

Trombosit kümeleşmesi sonucu lökosit sayısı yüksek bulunabilir:

a) Antikoagulan yetersiz ise trombosit kümeleşmesinin lökosit gibi sayılması sonucu yalancı lökositoz ve trombositopeni saptanır.

b) Normal bireylerin yaklaşık % 0.1 inde izlenen EDTA bağımlı aglutininler trombosit kümeleşmesine yol açar. EDTA yerine Heparin veya Sitrat kullanılarak problem çözülebilir (3).

Krioglobulinemi varlığında çöken partiküllerin büyüklüğüne bağlı olarak lökosit sayısı 50000/uL, trombosit sayısı 2 kat yüksek bulunabilir. Bu etki örnek soğudukça artar, vücut ısısına yükselince kaybolur (4).

Eritroblast ve parçalanmayan eritrosit olduğunda lökosit sayısı yüksek okunur.

Normal varyasyon: Toplumda %2.5 oranında sağlıklı bireylerde lökosit sayısı 11 000/uL üzerinde olabilir. Lökositoz nedeni araştırılırken bu da göz önüne alınmalıdır.

2-Periferik yayma ile artan lökosit alt grubu ve maturasyonu belirlenmelidir.

3-Ayrıntılı öykü ile nötrofil nedeni araştırulmalıdır (Tablo 1).

- Aktif inflamasyon ve enfeksiyon
- Sigara içimi (Hafif nötrofilinin en sık nedenlerinden biridir.)
- Gebelik ve doğum
- Daha önce tanı konmuş hematolojik hastalıklar
- Anksiyete, depresyon,emosyonel stres varlığı veya tedavisi
- Ağır egzersiz,
- Yakın zamanda elektrik çarpması, cerrahi veya travma
- Nötrofil yükselmesine yol açan nonhematolojik hastalıklar (eklampsi, hipertroidi ,Cushing)
- Splenektomi veya bilinen aspleni
- Aile öyküsü
- Yakın zamanda aşı veya yılan sokması açısından sorgulanmalıdır.

İlaçlar: Hastanın kullandığı tüm ilaçlar so-

Tablo 3. Eozinofili nedenleri

- Allerjik Hastalıklar: Astma, allerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker
- İlaçlar: İL-2, karbamezapin, maprotilin,
- Enfeksiyonlar: Parazitler (doku invazyonu olanlar), bakteriler (kızıl, tuberküloz), klamidy, fungal (koksiidiomikozis)
- Cilt hastalıkları: eksema, psoriasis, pemfigus vulgaris,
- Kollajen doku hastalıkları: romatoid artrit, PAN, SLE, skleroderma, dermatomyozit
- Pulmoner hastalıklar: bronşektazi, kistik fibroz, Löfler Sendromu
- Hepatit: kolestatik
- Malign hastalıklar: Hodgkin hastalığı, kutanöz T hücreli lenfoma, lösemi (myeloid, lenfoblastik) myeloproliferatif hastalıklar, MDS, solid tümörler
- İmmün yetmezlik: hiper İg E, GVHD, İg A eksikliği
- Endokrin hastalıklar: Adrenal yetmezliği
- Renal hastalık: İnterstitial nefrit
- İdiopatik: Hiper eozinofili sendrom (HES)

rulmalıdır. Bazı ilaçlar nötrofiliye yol açabilir. (Tablo:1) Bunun dışındakilerde eğer nötrofili ilaçla birlikte başladıysa yan etkileri açısından araştırılmalıdır.

4-Enfeksiyon, inflamasyon ve malign hastalıkları ekarte etmek için ayrıntılı fizik muayene yapılmıştır. Bu hastalıkların varlığına ait bulgular:

- Ateş,
- Hipotansiyon, şok, taşikardi, hipotermi (ağır sepsis)
- Abse veya herhangi bir bölgede enfeksiyon varlığı,
- Abdominal hassasiyet,
- Pulmoner konsolidasyon veya plevral efüzyon bulgusu,
- Eklemlerde şişlik, kızarıklık, hassasiyet
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati.

5-Tam kan sayımında nötrofili dışındaki patolojilerin varlığı da değerlendirilmelidir.

Anemi: Nötrofili ile anemi birlikteliği nonspesifik bulgu olup enfeksiyon, inflamasyon, hemoliz ve malignite gibi pek çok durumda görülebilir. Eritrosit morfolojisi ve indeksleri tanıya ait ipucu verebilir (Örneğin orak hücreli anemi gibi).

Hematokrit Yüksekliği: Nötrofili ve polisitemi birlikteliği polisitemia verayı düşürür. Trombositoz, bazofil ve/veya eozinofili varlığı mikrositik eritrosit indeksleri birlikte bulunan bulgulardır.

Trombositoz: Nötrofili ile birlikteliği spesifik değildir. Çünkü ikisi de enfeksiyon, inflamasyon,

malign hastalıklarda ve kemik iliğinin toparlanma döneminde artar. Asemptomatik hastada ikisinin varlığı esansiyel trombositozu akla getirir.

Trombositopeni: Nötrofili ve trombositopeni birlikteliği en sık sepsiste görülür. Birlikte dissemine intravasküler koagülasyon olabilir veya olmayabilir. Periferik yaymada nötrofilik seride sola kayma, toksik granülasyon, Döhle cisimciği ve sitoplazmik vakuoller görülür.

Hemen tanısı konması gereken ve tedavi edilmezse fatal olan iki klinik tablo trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromda (HÜS) nötrofili ve trombositopeni yanında retikülositoz, parçalanmış eritrositler ve büyük trombositler mevcuttur. TTP-HÜS'lu hastaların %50'sinde nötrofiller 20 000/uL üzerine çıkabilir ve bu çocuklarda kötü prognozla ilişkili olabilir (5).

Eritroblast varlığı: Primer hematolojik hastalık olmaksızın periferik yaymada nötrofili ve eritroblast birlikteliği sıklıkla septik şokta izlenir

Nötrofili ve eritroblastla birlikte gözyaşı hücresi ve erken granülosit seri hücresi varsa Lökoeritroblastik reaksiyon olarak adlandırılır ve fibrozis, malign ve granülamatoz hastalıklar gibi kemik iliğini infiltre eden durumlarda görülür

Sola kayma: Bant hücreleri 700/uL üzerinde olunca sola kayma olarak tanımlanır Enfeksiyonlarda metamyelositlere kadar genç formlar periferde bulunabilir (6,7). Daha genç formların (promyelosit, blast) periferde olması myeloproliferatif hastalıklar, kronik myelositer lösemi, agnojenik myeloid metaplazi veya akut lösemilerde gözlenir.

Monositoz: Gebelik, aspleni ,enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar depresyon ve kortikosteroid tedavisinde nötrofili ve monositoz birlikte görülebilir.

Nötrofili ve monositozla birlikte anemi, trombositopeni, hücre maturasyonunda bozukluk (makrositoz, defektif lobulasyon büyük ve granüllü trombositler) varsa kronik myelomonositer lösemi düşünülmelidir.

6-Lökosit Alkalen Fosfataz (LAP) skoru hesaplanmalıdır.

Enfeksiyon, inflamasyon ve polisitemi verada yüksektir. Kronik myeloid lösemi (KML) ve parok-

Tablo 4. Monositoznedenleri

| <i>Hematolojik Hastalıklar</i> | <i>İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar</i> |
|---------------------------------------|---|
| - Hematopoetik kök hücre hastalıkları | Kollajen doku hastalıkları |
| Myelodisplazi | Romatoid artrit |
| Akut Myeloid lösemi | Sistemik lupus eritamatozis |
| Monositik Tip | Temporal arterit |
| Myelomonositik tip | Myozit |
| Kronik Myeloid Lösemi | Poli arteritis nodoza |
| Myelomonositik tip | Gastrointestinal Hastalıklar |
| Monositik Tip | Alkolik karaciğer hastalığı |
| Polisitemia Vera | Ülseratif kolit |
| Lenfoproliferatif hastalıklar | Rejyonel enterit |
| Kronik Lenfositik Lösemi | Sprue |
| Non-Hodgkin Lenfoma | Sarkoidoz |
| Hodgkin lenfoma | İnfeksiyonlar |
| Makroglobülinemi | Sitomegalovirüs enfeksiyonu |
| Multipl Myelom | Varisella zoster virüs |
| Histiyositoz | Subakut bakteriyel endokardit |
| Hemolitik anemi | Sifiliz |
| İdiyopatik Trombositopenik | Nonhematopoetik malignansiler |
| Purpura | |
| Tüberküloz | Diğer nedenler |
| | Tetrakloretan intoksikasyonu |
| | Langerhans hücreli histiyositoz |
| | Glukokortikoid kullanımı |
| | İlaçlar |
| | Depresyon |
| | Egzojen sitokin kullanımı |
| | Myokard infarktüsü |

sismal nokturnal hemoglobinüride düşüktür. Ancak polisitemi vera, KML de (özellikle juvenil ve nötrofilik formunda) normal olabilir. Kronik nötrofilik lösemide ise yüksektir.

7-Diğer Testler

Enfeksiyon ve inflamasyon varlığını göstermek için testler yapılabilir ancak halen standart olarak kabul edilen test yoktur. Bu testler C-reaktif protein, sedimentasyon hızı, plazma fibronektin konsantrasyonu ve nötrofil CD 16 ekspresyonudur. Ayrıca enfeksiyona yönelik kültür ve yaymalar, gö-rüntüleme yöntemleri ayrıca tanıda önemlidir.

8-Kemik iliği İncelenmesi

Kemik iliği aspirasyonunun lökoeritroblastik tablo, immatur hücrelerin (blast ve metamyelositten genç hücreler) periferde izlenmesi dışında lökositoz değerlendirilmesinde yardımı azdır. Bu durumlarda kemik iliği biyopsisi de yapılmalıdır. Ayrıca mantar ve mikobakteri kültürü yapılmalıdır. Biyopsi ile granülom tesbit edildiğinde mantar için daha ayrıntılı arama yapılmalıdır.

Eğer periferik yayma ile lösemi veya myeloproliferatif hastalık düşünülürse, belirgin splenomegali varsa kemik iliği biyopsisi hemen yapılmalıdır. HIV (+) hastalarda hem lenfomayı değerlendirmek hem de kültür materyali almak için kemik iliği biyopsisi erken dönemde yapılmalıdır.

9-Sitogenetik

KML ve diğer myeloproliferatif hastalıklar düşünülürse tanı için sitogenetik (konvansiyonel, FISH veya moleküler) testler yapılmalıdır. Sitogenetik nötrofiliye yol açan konjenital hastalıkların tanısında da yardımcıdır.

10-Lökositozun genetik ve ailesel nedenlerini tesbit için ebeveyn ve kardeşlerin kan sayımları yapılabilir.

Nötrofili Nedenleri

Primer Nötrofili: Nötrofilik sistemin primer hastalığına veya nötrofil yapımının regulasyonunun bozulmasına bağlıdır. Sekonder Nötrofili: Enfeksiyon, inflamasyon, ilaçlar, malign hastalıklar ve sigara içimine sekonder oluşur.

Sekonder Nötrofil Nedenleri

a-Sigara içimi: Hafif nötrofilinin en sık nedenidir. Lökosit sayısı % 25 artar. 2 paket/gün içenlerde MNS 2 katına çıkabilir. Mekanizma bilinmemektedir. Sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonrasına kadar lökosit sayısı yüksek kalabilir (8).

b-Akut Enfeksiyon: Sola kayma ve lökositoz pek çok akut bakteriyel enfeksiyonda görülür. Pnömonok ve Stafilokok enfeksiyonlarında lökosit sayısı çok yükselebilir. Ancak ağır enfeksiyonlar kemik iliği deposunu boşaltarak nötrofiliden çok nötropeniye yol açabilir (9).

Akut enfeksiyonda kemik iliği depo havuzundaki nötrofil ve band formların salınımı ve marjinasyon havuzunun dolaşıma geçmesi ile nötrofil ve sola kayma dakikalar saatler içinde gelişir. Epinefrin salınımı endotele nötrofil tutunmasını azaltarak, endotoksin kemik iliği sinuzoidlerinden nötrofil salınımını kolaylaştırarak nötrofilie yol açarlar (10).

Enfeksiyon ve inflamasyonda nötrofillerde toksik granülasyon, Döhle cisimciği ve sitoplazmik vakuoller bulunabilir.

c-Kronik İnflamasyon: Granulosit yapımını stimüle eder. Juvenil ve yetişkin romatoid artrit, Kawasaki hastalığı (lökoid reaksiyon olabilir), Crohn hastalığı, ülseratif kolit, bronşektazi ve kronik hepatitte özellikle aktivasyon döneminde lökositoz görülür (11).

Proinflamatuvar Sitokinlerin Etkisi: Kronik inflamatuvar proseste TNF-alfa, G-CSF, GM-CSF, MIP-2, IL-1 beta IL-6 ve IL-8 gibi çok sayıda sitokin rol alır (12). IL-8 nötrofillerin aktivasyonunda önemli rol alır. Anti IL-8 varlığında veya IL-8 reseptörleri yok edildiğinde nötrofillerin inflamasyon sahasına göç edemedikleri hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Bu durumda nötrofil aracılı inflamasyonun tedavisinde IL-8 yeni bir hedef olarak görülmektedir (13).

GM-CSF 250ug/m² dozunda gönüllülere verildiğinde (14 güne kadar) kemik iliğinden salınımı hızlandırarak ve inflamasyon alanlarına göçü azaltarak nötrofil sayısını 3.5 kat arttırdığı tesbit edilmiştir (14).

G-CSF 10ug/kg'ma 5-6 gün verildiğinde nötro-

fil sayısını 12 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada nötrofillerin ve endotel hücrelerinin aktive olduğu tesbit edilmiştir (15).

d-Strese bağlı nötrofil: Egzersiz, stres, veya epinefrin enjeksiyonunu takiben marjinasyon havuzunun dolaşıma geçmesine bağlı dakikalar içinde nötrofil oluşur. Epinefrin etkisi in vivo propranolol, in vitro anti-c AMP antikorları ile bloke edilir (10).

Egzersiz: Akciğerde sekestre edilen nötrofillerin dolaşıma verilmesi ile ve daha sonra kemik iliğinden salınımın artması ile nötrofilie gözlenir (16).

Myokard Enfarktüsü

Operasyon: Yaklaşık 3 saat sonra nötrofil sayısı ikiye katlanır. Anestezi tipi ile ilişkili değildir (17).

e-İlaçlar: Kortikosteroidlerle nötrofil adezyonunun azalmasına ve kemik iliği depolarından salınımın artmasına bağlı nötrofilie görülür. 40 mg prednizon ile MNS yaklaşık 4000/uL artar.

Beta agonistleri (epinefrin gibi) akut nötrofilieye yol açar.

Lityum: Koloni stimulan faktörlerin yapımını arttırarak nötrofil sayısını arttırır (18).

Rekombinan koloni stimulan faktörler (rG-CSF, rGM-CSF) Yapımı ve kemik iliğinden salınımı arttırmazlar.

Retinoik Asit Sendromu: All-trans retinoik asit (ATRA) kullanan akut promyelositer lösemili hastaların %25'inde gelişir. Ateş, dispne, kilo artışı, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal effüzyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyreder. Yine ATRA kullanan hastaların %50'sinde hızla gelişen lökositoz izlenir. Lökositoz ve retinoik asit sendromu sıklıkla birlikte görülse de aralarındaki ilişki henüz net değildir (19).

f-Kemik İliğinin Uyarılması: Hemolitik anemi veya İTP gibi durumlarda kemik iliğinin sürekli uyarılması sonucu belirgin lökositoz görülebilir.

Kemik iliği supresyonunun iyileşme fazında haftalar süren rebound lökositoz görülebilir.

g- Kemik iliği invazyonu ve lökoeritroblastik re-

Tablo 5. Lökomoid reaksiyon ayırıcı tanısı

| Lökomoid reaksiyon | Myeloproliferatif hastalık |
|--|---|
| Tanımlanabilen İnflamatuvar hastalık (pnömoni, nekrotik tümör, vaskülit) | Özel tetkiklerle (CT) başka etiyoloji saptanamaz |
| Matüre nötrofil:<%10 band; WBC genellikle 50.000/µL civarındadır | Myeloid seride sola kayma WBC > 100.000/µL olabilir |
| Yüksek LAP Bazofili, eozinofili, monositoz yok | KML'de düşük LAP; sıklıkla eozinofili, bazofili, monositoz |
| Trombositler genellikle küçük >600.000-700.000/µL, agregasyon normal | Trombositler büyük, sıklıkla fonksiyon bozukluğu var 1.000.000 /µL' nin üzerinde |
| Trombositopeni yok, periferik kanda eritroblast yok; Eritrosit morfolojisi normal | Trombositopeni ortaya çıkabilir, periferik yaymada eritroblast sıklıkla vardır ve anormal eritrosit morfolojisi (gözyaşı hücresi, polikromatofili) |
| Splenomegali yok | Splenomegali (%25-%75) |
| Kemik iliği hiperplazik ve normal karyotipte X-linked inaktivasyon tekniği ile klonalite yok, Southern blot veya PCR ile bcr-abl gösterilemez | Kemik iliğinde sıklıkla megakaryosit ve trombosit kümeleri veya fibrozis olabilir. Karyotip anomalisi olabilir. Özellikle KML' de Ph Kromozomu; Southern blot veya PCR ile bcr-abl , X-linked inaktivasyon tekniği ile klonalite gösterilir. |

aksiyon: Nötrofil yanısında immatur granulosit, eritroblast ve gözyaşı hücresinin periferde görülmesi (lökoeitroblastik reaksiyon) tümör, fibroz do-ku veya granülopoezin hastalığının kemik iliğine in-vaze olmasına bağlıdır. Bu durumda kemik iliği as-pirasyonu, biyopsisi ve mantar ve mikobakteri için kültür örneği alınması gereklidir.

h- Plazma Hücre Diskrazisi: Literatürde kronik nötrofilik lösemi ve plazma hücre diskrazisi olan 20 olgu yayınlanmıştır. Ancak daha sonra 2 olgu-da granülopoezin poliklonal olduğu gösterilmiştir. Bugün plazma hücre diskrazisi ile görülen nötrofi-linin sekonder olduğu düşünülmektedir (20,21).

i- Solid Tümörler: Lökositoz sıklıkla solid tümör-lerle birlikte, özellikle büyük hücreli akciğer kan-seri ile görülür (22).

Genellikle lökosit sayısı 12 000-30 000/uL ara-sındadır. Ancak kemik iliği metastazı olmadan da 100 000/uL'e dek yükselebilir. Mekanizması tam anlaşılammıştır. Kemik iliği invazyonu ve infla-masyon yanında bazı solid tümörlerin koloni sti-mulan aktivitesi olan maddeler salgıladıkları gös-terilmiştir (23).

j-Sweet Sendromu: Akut febril nötrofilik derma-toz ateş, nötrofil ve eritamatöz, ağırlı plaklarla ka-rakterizedir. Olguların % 25'inde malignite mevcuttur.

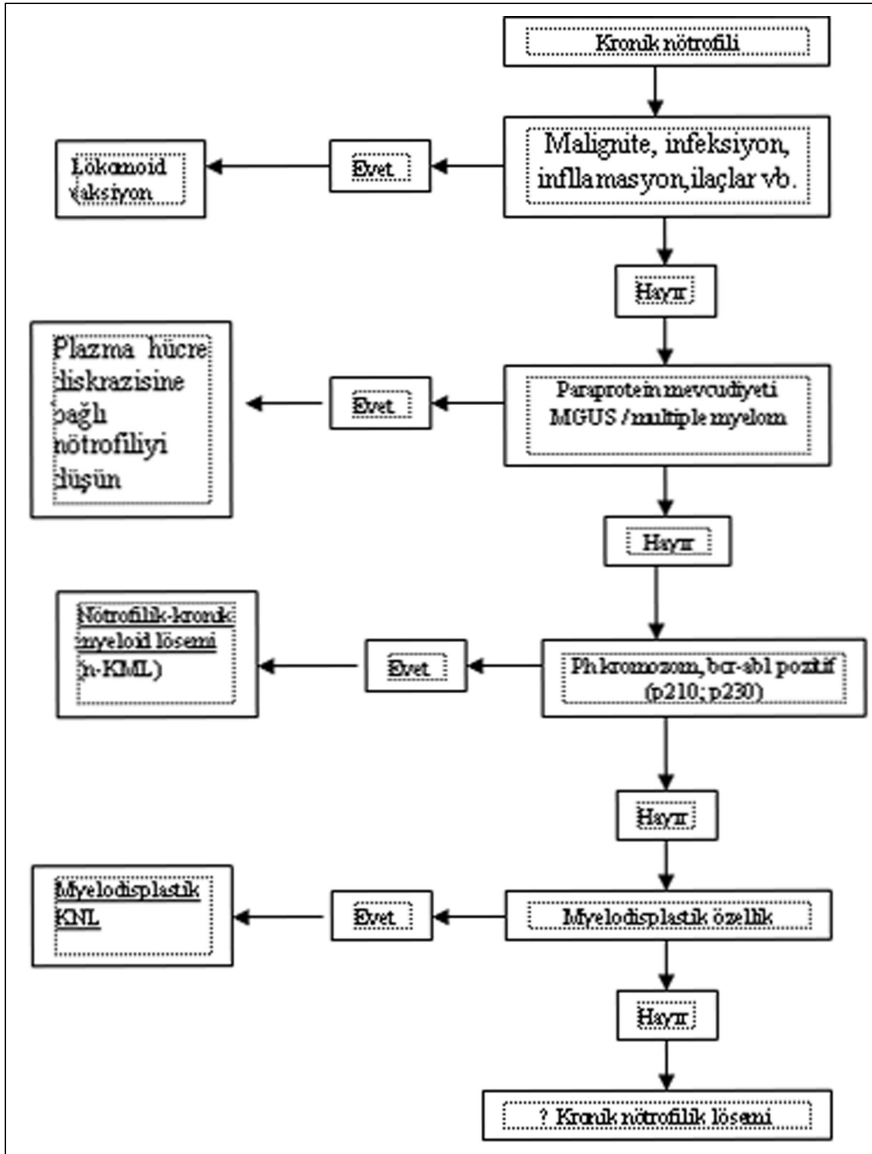
k-Sıcak çarpması: Lökosit sayısı 30 000/uL'ye dek yükselebilir.

l-Aspleni: Splenektomi, otoinfarkt veya konjen-tal yokluğunda orta derecede nötrofil izlenir.

Primer Nötrofil nedenleri

a-Herediter nötrofil: Otozomal dominanttır. Lö-kosit sayısı 20 000-100 000 /uL'dir. Masif spleno-megali, yüksek LAP skoru, normal nötrofil fonksi-yonu ve CD18/CD11b ekspresyonu mevcuttur. Enfeksiyona yatkınlık yoktur ancak trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama diatezi mev-cuttur (24).

b-Kronik idiyomatik nötrofil: Nötrofil dışında hiç-bir bulgu yoktur. 34 olguluk bir seri (lökosit sayısı 11 000- 40 000/uL, Kİ normal, LAP normal) 20 yıl izlenmiş ve hiçbir medikal problem gelişmemiştir.



Şekil 2. Kronik nötrofilik lösemi tanı algoritması

Normal kişilerde (toplumun %2.5'i) lökosit sayısı ortalamamın iki standart sapma üzerinde çıkabilir. Kişi asemptomatikse sayı normal kabul edilmelidir. Granülosit yapımı kısmen genetik olarak düzenlendiğinden ebeveyn ve kardeşlerin kan sayımları yardımcı olabilir (1).

c-Kronik Myeloid Lösemi: Lökomoid reaksiyondan ayırıcı tanısı yapılması gereken en önemli klinik tablodur. Yetişkinde KML lökomoid reaksiyondan:

-Düşük LAP skoru,

-Philadelphia kromozomu veya bcr-abl füzyon ürünü,

-Periferde band hücrelerden daha immatur hücrelerin varlığı, eozinofili, bazofilili ve monositöz olması ile ayrılabilir (Tablo 5).

d-Kronik Nötrofilik Lösemi: Nadir ve diğer myeloproliferatif hastalıklardan farklıdır. Olgun nötrofilili, hepatosplenomegali, yüksek LAP skoru, bcr-abl negatifliği, artmış serum B12 vitamini ve ürik asit yüksekliği ile karakterizedir. Tanı zor olup diğer lökomoid reaksiyona yol açan nedenlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir (25). Tanısal yaklaşım Şekil 2'de verilmiştir.

e-Diger myeloproliferatif hastalıklar: Nörofilili: Polistemia Vera, Agnojenik Myeloid Metaplazi ve

Esansiyel Trombositozda görülür. Polistemia Vera'da artmış eritrosit kitlesi ve LAP skoru, Agnojenik Myeloid Metaplazi'de dev dalak ve lökoeritroblastik tablo bulunur.

Familyal myeloproliferatif hastalıklar: Gelişme geriliği, hepatosplenomegali, anemi ve gelişme geriliği ile karakterize klinik tablodur.

f-Konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon: Amegakaryositik trombositopeni ve Fallot tetroljisi gibi konjenital anomalilerde lökositoz görülebilir.

g-Down Sendromu: Bu çocuklarda konjenital akut lösemi ve KML yi taklit eden geçici lökomoid reaksiyon görülebilir.

h-Lökosit adezyon eksikliği: İnataç lökositoz, göbek kordonunun geç ayrılması, sık enfeksiyon ve nötrofil aktivasyonunda defektle karakterizedir. Bu hastaların nötrofillerinde CD 18, integrinlerin ekspresyonu yoktur ve endotele adezyonları bozulmuştur (1).

i-Pelger-Huet Anomalisi: Otozomal dominant geçişli olup nötrofillerin terminal diferansiyasyonunda defekt vardır. Nötrofillerin çoğunun çekirdeği iki loblu olup sola kayma ile karışabilir. Nötrofil fonksiyonları normaldir.

Myelodisplastik sendrom ve lösemilerde benzer anomali (pseudo Pelger –Huet) gözlenebilir (2).

Nötrofilinin ayırıcı tanısında en önemlisi, tedavisi buna yönelik olacağı için myeloproliferatif hastalıkların tanısını koyabilmek ve gizli malignansiye düşünmektir. Sekonder olanlar neden (enfeksiyon, inflamasyon, ilaç vb) ortadan kalkınca düzelir. Konjenital ve idiopatik olanlar ise belirli periodlarla takip edilir.

Lenfositoz

Mutlak lenfosit sayısının erişkinlerde 4 000/uL üzerinde olması lenfositoz olarak tanımlanır. Eğer lökosit sayısı bu nedenle 11 000/uL üzerinde ise lenfositik lökositoz olarak tanımlanır. 2. haftadan 5-6 yaşına kadar lenfosit sayısı yüksektir ve formülde lenfosit hakimiyeti vardır.

Kanda bulunan lenfositler T, B ve natural killer (NK) hücrelerinden oluşur. Bunların kandaki

normal oranları aşağıda belirtilmiştir.

- T hücreleri - %60-80 (CD3 + hücreler)
- Helper / Inducer T hücreleri - %60-70 (CD4 + hücreler)
- Suppressor / Sitotoksik T hücreleri - %30-40 (CD 8 + hücreler)
- B hücreleri - %10-20 (CD 20 + hücreler)
- NK hücreleri - %5-10 (CD 56 + hücreler)

Lenfositoz saptandığında nötrofili de olduğu gibi öncelikle periferik yayma ile doğrulanmalıdır. (Çünkü eritroblastlar ve parçalanmayan eritrositler otomatik kan sayım cihazında lenfosit olarak okunabilir). Daha sonra lenfositoz nedenleri açısından (Tablo 2) ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

Lenfositoz nedenleri reaktif ve primer olarak ikiye ayrılır.

Reaktif Lenfositoz Nedenleri

İnfeksiyon, toksin, sitokin ya da bilinmeyen faktörlere cevap olarak gelişen mutlak lenfosit sayısındaki artıştır. Reaktif lenfositoz tecrübesiz kişiler tarafından Wright – Giemsa ile boyanmış kan yaymalarında malign lenfositoz ile karışabilir. Reaktif lenfositozda genellikle periferik kanda iki tip lenfositten biri izlenir.

1-Olgun normal görünümlü küçük lenfositlerde mutlak bir artış (Pertussis ve akut infeksiyöz lenfositozda görüldüğü gibi).

2-Bol bazofilik sitoplazmalı ve büyük irregüler şekilli nükleus ve bazen bir nükleolus içeren daha büyük lenfositlerde mutlak bir artış. Bunlara atipik lenfosit yada reaktif lenfosit denir (Mononükleozis sendromlarında görüldüğü gibi).

a-Enfeksiyöz Mononükleoz: Epstein-Barr virus en önemli ajan olup reaktif "atipik" lenfositoz mevcuttur. Bunlar hastalığın 2., 3. haftasında pik yapıp 2 aya kadar devam edebilir. EBV B lenfositleri infekte eder ancak kanda CD 8 (+) T lenfositler artar (26).

b-Mononükleoz Sendromu: EBV dışındaki ajanlarla da enfeksiyöz mononükleozu taklit eden tab-

lo oluşabilir. En önemli ikisi CMV ve HIV -I dir (27). Human Herpes virus Tip 6, Adenovirus Tip 12 ve Toksoplazma da yol açabilir.

c-Akut infeksiyöz lenfositoz Çocuklarda coxsackie virus B2, poliovirus ve diğer enteroviruslar infeksiyöz lenfositoz denen benign bir durumla birlikte olabilir. Total lökosit sayısı 20000-100000/uL arasındadır. Bunların çoğu küçük olgun T lenfositlerdir. Lenfositoz 4-10 haftada düzelir. Hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak ateş, solunum sistemi belirtileri, diare, karın ağrısı veya döküntü ortaya çıkabilir. Bordotella pertussis: Bordotella pertussis hariç akut bakteriyel infeksiyonlar nadiren lenfositozu sebep olur. Mutlak lenfosit sayısı 8000-70 000/uL arasındadır. Lenfositler morfolojik olarak normal görünümündedir ve çoğunlukla CD4 + T hücreleridir. Lenfositozun sebebi pertussis toksininin G proteinini bloke ederek lenfositlerin kandan lenf nodlarına geçişini engellemesidir (28).

d- Postsplenektomi lenfositozu Splenektomiyi takiben hastaların çoğunda büyük granüler lenfositlerde artış ortaya çıkar. Mutlak lenfosit sayısı 4 000-8 700/uL arasında değişir. Bu durum ortalama 50 ay devam edebilir.

e- Sigara içenlerde görülen lenfositoz: Sigara içenlerde poliklonal CD4 + T hücreleri ve B hücrelerinde artış olabilir. Bu hücrelerden bazıları çift çekirdekli bir morfolojiye sahiptir.

f-Otoimmün Hastalıklar: Romatoid artritte büyük granüllü lenfosit artışına bağlı lenfositoz görülebilir. Otoimmün pure red cell aplazi ve immün trombositopenide poliklonal T ve NK hücre artışı görülebilir (26,29).

Primer Lenfositoz Nedenleri

Lenfositlerde intrinsek bir defekte bağlı olarak mutlak lenfosit sayısındaki artışla birlikte olan durumları tanımlar. Bu durumlar akut ya da kronik lenfoproliferatif hastalıklar ve çoğunlukla monoklonal B, T ya da NK hücrelerinin neoplastik artışına bağlıdır.

a-Lenfositik Malignansiler: Malign lenfositozları benign olanlardan ayırmak için klinik bilgi, periferik yayma bulguları, kemik iliği, immün fenotiplendirme, gen rearanjman çalışmaları ve/veya sitogenetik çalışmaların yapılması gerekir. Lenfositoz-

la birlikte olan malign lenfoproliferatif hastalıklarda monoklonalite genellikle aşağıdaki anomalilerden bir veya daha fazlasının bulunmasıyla tayin edilir (30).

- Hastalığın anormal bir karyotip özelliği (Çoğu çocukluk çağı akut lenfositik lösemide görülen t (12,21) gibi)
- Monoklonal immünglobulin gen rearanjmanı (B hücreli lenfoma- lösemiler)
- Monoklonal T hücre reseptör gen rearanjmanı (T hücreli lösemiler-lenfomalar)
- Dolaşan lenfoid hücrelerde tek bir hafif zincirin bulunması (Kappa veya Lambda)

Lenfoid malignansilerde periferik kanda lenfoid hücreler altta yatan hastalığı düşündürcek bazı karakteristik görünümlere sahip olabilir. Bunlar:

- Splenik marjinal zon lenfomada; polar villöz uzantılara sahip lenfositler;
- Kronik lenfositik lösemide; normal görünüm- lü küçük lenfositler ve sıklıkla çok sayıda dağılmış lenfosit (basket hücreleri)
- Tüylü hücreli lösemide; saç şeklinde uzantılar
- Büyük granüler lenfositik lösemide; büyük granüllü lenfositler
- Folliküler lenfoma ve mantle hücre lenfomasında; çentikli nükleus içeren küçük lenfositler
- Mycosis fungoideste; "cerebriform" nükleus içeren lenfositlerdir.

Ancak sadece morfoloji ile lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak mümkün değildir. Bunun için klinik bilgi, immünfenotiplendirme, immünhistokimya, sitogenetik ve moleküler inceleme gereklidir.

b-Anlamı belirlenemeyen monoklonal B hücre lenfositozu: Akım sitometrisi ve moleküler tanı tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte başka klinik belirti ve semptom olmaksızın monoklonal B hücre artışına sahip hastalar tanımlanmıştır. Bazı hastalarda daha sonra neoplastik lenfoproliferatif bir hastalık gelişebilir (31).

c-İnatçı poliklonal lenfositoz: Genç-orta yaşta sigara içen kadınlarda periferik kanda görülen binükleer lenfositler ve serum Ig M düzeyinde artışla karakterize bir sendromdur. Bazen splenomegali ve lenfadenopati görülebilir. Vakaların çoğu

HLA-DR 7 (+)'dir. Klinik seyir yıllarca stabil kalır. Hastaların büyük bir bölümü sitogenetik anomalilere sahiptir. (İlave izokromozom +i(3), t(14,18)) Bu nedenle preneoplastik bir durum olabileceği düşünülmektedir (32).

Eozinofili

Lökosit formülünde mutlak eozinofil sayısının 450/uL den fazla olduğu durumlarda eozinofili söz konusudur. Bu nedenle lökosit sayısı 11 000/uL üzerinde ise eozinofilik lökositoz denir. Eozinofiliye sebep olan allerjik, enfeksiyöz, neoplastik ve idiyopatik hastalıklar kendi kendini sınırlayan patolojilerden, hayatı tehdit eden hastalıklara kadar geniş bir spektrum içinde dağılır.

Eozinofili nedenleri klonal eozinofilik hastalıklar (eozinofilik lösemi gibi), reaktif nedenler ve idiyopatik (Hiper eozinofilik sendrom (HES)) olmak üzere üç ana başlık altında toplanır.

Eozinofiller solunum, gastrointestinal ve alt genitouriner sistem gibi mukozal epiteliyal dokuya sahip organlarda daha yoğun şekilde bulunurlar. Kan eozinofil sayısı daima doku infiltrasyonunu göstermez. Çünkü eozinofiller dokulara geçerek, kana oranla yüzlerce kat yoğunlukta dokularda bulunabilirler.

Eozinofili saptanan hasta değerlendirilirken öykü (özellikle etkilenen organ(burun, solunum sistemi vb) yönünden) fizik muayene, laboratuvar inceleme ve radyolojik tetkikler gereklidir.

Eozinofili saptandığında aşağıdaki olasılıklar düşünülmelidir:

a-Allerjik Hastalıklar: Eozinofili genellikle atopi ve ilaç reaksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. İlaça bağlı eozinofililer Ig-E aracılı olmayıp, mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır.

Allerjik Rinit: Kandaki eozinofiliden çok nazal eozinofilinin hastalığın bulgu ve semptomları ile orantılı olduğu saptanmıştır.

Astma: Allerjik ve nonallerjik astmada kan eozinofil sayısı ve solunum yollarında doku eozinofilleri sayıca artmıştır. Balgamda eozinofilinin saptanması astmanın KOAH' dan ayırıldığını sağlar.

İlaçlara Bağlı Eozinofili : Eozinofili tesbit edildiğinde hastanın kullandığı veya daha önce aldığı

ilaçların sorgulanması gereklidir. İlaça bağlı kan ve/veya doku eozinofilisinden bir veya daha fazla eozinofilik büyüme faktörü (IL-5 gibi) sorumlu tutulmaktadır. İlaçların kesilmesi ile eozinofilinin gerilemesi bu mekanizmayı desteklemektedir. İlaça bağlı olarak kanda eozinofili oluşması ilacı kesmek için mutlak endikasyon oluşturmaz. Doku eozinofilisi özellikle akciğerler, böbrekler ve kalp dokusunda eozinofili araştırılmalıdır. Eğer organ disfonksiyonu gelişirse ilaç mutlaka kesilmelidir. İL-2 infüzyonunu takiben eozinofili izlenir (33).

b-İnfeksiyöz Hastalıklar: Akut bakteriel veya viral enfeksiyonlarda (kızıl ve kronik tuberkuloz hariç) eozinopeni meydana gelir. Hatta parazitik veya allerjik hastalıklarda oluşan eozinofili, bu hastalıklara eşlik eden bakteriel veya viral bir enfeksiyon olduğu takdirde, bu sekonder enfeksiyon iyileşene kadar süprese olur.

Dolayısıyla ateşli bir hastada artmış ve hatta normal eozinofil saptandığı takdirde eozinofilik sendrom veya adrenal yetmezlik gibi nonenfeksiyöz patolojiler göz önünde tutulmalıdır. Enfeksiyona bağlı eozinopeni, artmış endojen kortikosteroid yapımına ve muhtelif inflamatuvar mediatörlere bağlanmaktadır(34).

Parazitik Enfeksiyonlar: Pekçok parazitik enfeksiyonda eozinofili ortaya çıkar. Çeşitli helmintik parazitler IL-4, IL-5 yapımından sorumlu TH-2 stümulasyonuna sebep olur, ardından Ig G, Ig E salgılayan hücrelerin aktivasyonu ile eozinofili ortaya çıkar.

Helmintlere karşı oluşan eozinofilik cevap parazitlerin enfekte ettikleri organizmadaki dağılımı, migrasyonu ve gelişimi ile, enfekte kişinin immun yanıtına bağlıdır.

Bazı helmintler uzun süreli eozinofiliye yol açarlar. Bunların ayırıcı tanısında klinik bulgular ve coğrafi özellikler gözönüne alınmalı, gaita incelemeleri ve serolojik testler kullanılmalıdır.

Helmintler arasında özellikle Kancalı Kurt, Strongyloides Stercoralis ve Toxocara Canis değerlendirilmelidir.

Strongyloides enfeksiyonu hafif eozinofiliden, yanlışlıkla idiyopatik hipereozinofilik sendrom tanısı konulmasına yol açacak denli yüksek eozinofiliye sebep olabilir. Yanlışlıkla kortikosteroid veya

immunosüpresif tedavi verilen olgularda yaygın, fatal hastalık ortaya çıkabilir. Gaita tetkikleri açıklayıcı olmadığı takdirde seroloji ile strongyloides enfeksiyonu saptanabilir.

Toxocara Canis'e bağlı visseral larva migrans köpek askaris yumurtaları ile kontamine yiyecekler ile bulaşır. Serolojik testler ile tanı konulur.

Fungal İnfeksiyonlar: Bronkopulmoner aspergilloz ve Coccidiomycosisde eozinofili görülür. Bronkopulmoner aspergillozlu hastaların çoğunda ve Coccidiomycosisli hastaların yaklaşık %25'inde hastalığın 2. veya 3. haftasında pik yapan eozinofili saptanır.

HIV ve Diğer Retroviral İnfeksiyonlar: Sebebi bilinmeyen orta veya belirgin derecedeki eozinofili HIV ile infekte hastalarda görülebilir. HIV-1'e bağlı eozinofili ilaçlara, adrenal yetmezliğe veya eozinofilik follükülite bağlı olabilir (35).

HTLV-1 enfeksiyonuna eozinofili eşlik edebilir.

c- Hematolojik ve Neoplastik Hastalıklar: Eozinofili beningn veya malign hematolojik hastalıklar ya da solid tümörlere bağlı olabilir.

Hipereozinofilik sendrom (HES): Belirgin periferik eozinofili ile birlikte kalp, GİS, akciğerler, beyin ve böbrekler gibi multiple organ tutulumu ile karakterize idiopatik bir hastalıktır. En az 6 aydır devam eden, başka bir sekonder sebebin bulunmadığı ve klonalite bulgusunun saptanamadığı end-organ hasarı da bulunan olgularda HES düşünülmelidir (33).

Mastositozis: Sistemik mastositozis mast hücrelerinin proliferasyonu ve cilt, karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodları gibi muhtelif organlarda akümüasyonu ile karakterizedir. Hastalarda organomegali, cilt bulguları ve hematolojik bulgular ile mast hücre mediatörlerinin salınımına bağlı komplikasyonlar izlenir. Olguların %20 kadarında periferik eozinofili tesbit edilirken kemik iliği biopsilerinde belirgin eozinofil artışı mevcuttur (33).

Lösemi: Akut Myelomonositik Lösemi (M4) fenotipinde karakteristik 16. Kromozom inversiyonu ile birlikte periferik eozinofili vardır. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda da eozinofili bildirilmiştir. Klonal veya non-klonal olabilir. Hastalığın relapslarının

da da ortaya çıkması lösemik klonun varlığını gösteren sensitif bir bulgudur (36).

Myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendromda da eozinofili görülebilir.(33).

Lenfoma: Hodgkin's hastalığı olan olguların ortalama %15, B hücreli Non-Hodgkin's Lenfoma olgularının ise %5'inde eozinofili saptanır. Hodgkin Hastalığında eozinofili Reed Sternberg hücrelerinde eksprese edilen IL-5 mRNA ile korele bulunmuştur (37).

Diğer maligniteler: Bazı diğer malignitelerde de periferde eozinofili ve lezyonda eozinofilik infiltrasyon vardır. Sezary sendromunda Th-2 lenfositlerinin sitokin yapım regülasyonunun bozulması artmış IgE düzeyi ve eozinofili ile birlikte. Tümörle ilişkili eozinofili büyük hücreli non-keratinize servikal tümörler, büyük hücreli andiferansiye akciğer karsinomları, vajina, penis, cilt ve nazofarinksin squamoz hücreli karsinomları, mide adenokarsinomları, kalın barsak, uterus ve mesanenin değişici epitel karsinomlarında görülür. Eozinofilik infiltrasyon bu karsinomların prognozunu etkilemez.

d-Diğer Sebepler: **Adrenal Yetmezlik:** Nedeni ne olursa olsun adrenal yetmezlikte endojen glikokortikoidlerin kaybına bağlı olarak kanda eozinofili meydana gelir. Ağır hastalarda relatif eozinofili varsa adrenal yetmezlik düşünülmelidir (38).

İmmün yetmezlik Durumları: Hiperimmünglobulin-E sendromu ve Omenn's sendromu içeren bazı primer immün yetmezlik hastalıklarına eozinofili eşlik eder. Timoma kemik iliği eozinofilisi ile birlikte. Graft versus host hastalığında da eozinofili görülebilir.

Eozinofili reaktif (enfeksiyon, alerji ,ilaçlar ,vas-kulit, lenfomalar, kollajen doku hastalıkları vb), klonal (akut ve kronik eozinofilik lösemi, KML, MDS, Mastositoz, myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplazi) ve idiopatik (HES) olabilir. Klonal olanları tespit etmek hayati önem taşır. Çünkü özellikle genç hastalarda tedavi, kök hücre nakli gibi yoğun tedavi ile küratif olabilir (33).

KAYNAKLAR

1. Curnutte JT and Coates TD. Disorders of Phagocyte Function and Number. In: Hoffman R, Benz Jr: EJ, Shattil SJ, Furie B. Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000; 720-762
2. Dale D.C. Neutropenia and Neutrophilia. In Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S. Williams Hematology Sixth Edition Int. 2001; 823-835
3. Savage, R. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. Am J Clin Pathol 1984; 81:317-322
4. Patel, K., Hughes, C., Parapia L. Pseudoleukocytosis and pseudotrombocytosis due to cryoglobulinemia. J Clin Pathol 1987; 40:120-121
5. Fitzpatrick, MM, Shah, V, Trompeter, RS, et al. Interleukin-8 and polymorphonuclear leucocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. Kidney Int 1992; 42:951-956
6. Christensen, RD, Bradley, PP, Rothstein, G. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. J Pediatr 1981; 98:101-105
7. Seebach, JD, Morant, R, Ruegg, FR, et al. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. Am J Clin Pathol 1997; 107:582-591
8. Schwartz, J, Weiss, ST. Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. Ann Epidemiol 1994; 4:236-242
9. Christensen, RD, Rothstein, G, Anstall, HB, et al. Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection: neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils. Pediatrics 1982; 70:1-6
10. Boxer, La, Allen, JM, Baehner, RL. Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence. Function dependent upon release of cyclic AMP by endothelial cells alter stimulation of beta receptors by epinephrine. J Clin Invest 1980; 66:268-274
11. Wilson, CB, Jones, PW, O'Leary, CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. Eur Respir J 1998; 12:820-824
12. Xing, Z, Gaudie, J, Cox, G, et al. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. J Clin Invest 1998; 101:311-320.
13. Mukaida, N, Matsumoto, T, Yokoi, K, et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8 (IL-8). Inflamm Res 1998; 47 Suppl 3:S151-157
14. Dale, DC, Liles, WC, Llewellyn, C, Price, TH. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on neutrophil kinetics and function in normal human volunteers. Am J Hematol 1998; 57:7. 15-
15. Falanga, A, Marchetti, M, Evangelista, V, et al. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor. Blood 1999; 93:2506-2514
16. Christensen, RD, Hill, HR. Exercise-induced changes in the blood concentration of leucocyte populations in teenage athletes. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987; 9:140-142
17. Jakobsen, Bw, Pedersen, J, Egeberg, BB. Postoperative lymphopenia and leucocytosis after epidural and general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:668-671
18. Boggs, D, Joyce, R. The hematopoietic effects of lithium. Semin Hematol 1983; 20:129-138
19. Botton SD, Dombret H, Sanz M et al. Incidence, clinical features and outcome of All Trans Retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1998; 92(8): 2712-2718
20. Cehreli C., Undar B., Akkoc N. et al. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with light chain myeloma. Acta Haematol. 1994; 91:32-34.
21. Stevenson, JP, Schwarting, R, Schuster, SJ. Analysis of clonality using X-linked polymorphisms in a patient with multiple myeloma and myelofibrosis. Am J Hematol 1998; 59:79-82
22. Ascensao, J, Oken, M, Ewing, S, et al. Leukocytosis and large cell lung cancer. A frequent association. Cancer 1987; 60:903-905
23. Lee, MY, Kaushansky, K, Judkins, SA et al. Mechanism of tumor-induced neutrophilia: Constitutive production of colony-stimulating factors and their synergistic actions. Blood 1989; 74:114-122
24. Herring, WB, Smith, LG, Walker, RI, Herion, JC. Hereditary neutrophilia. Am J Med 1974; 56:729-734
25. Reilly J.T. Chronic neutrophilic leukemia: A distinct clinical entity?. Br J Haematol 2002; 126(1):10-18
26. Brown KA. Nonmalignant disorders of lymphocytes. Clin Lab Sci 1997; 10:329
27. Steeper TA, Horwitz CA, Hanson M. Heterophil-negative mononucleosis-like illness with atypical lymphocytosis in patients undergoing seroconversions to the human immunodeficiency virus. Am J Clin Pathol 1988; 90:169-174
28. Kubic VL, Kubic PT, Brunning RD. The morphologic and immunophenotypic assessment of the lymphocytosis accompanying Bordetella pertussis infection. Am J Clin Pathol 1991; 95:809-815
29. Kaita K., Otsubo H., Ogasawara Y. Severe aplastic anemia associated with chronic natural killer lymphocytosis. Int J Hematol 2000; 72:463-465
30. Rockman SP. Determination of clonality in patients who present with diagnostic dilemmas. A laboratory experience and review of the literature. Leukemia 1997; 11:85
31. Kimby E, Mellstedt H, Bjorkholm M, Holm G. Clonal cell surface structures related to differentiation, activation and homing in B cell chronic lymphocytic leukemia and monoclonal lymphocytosis of undetermined significance. Eur J Haematol 1989; 43:4
32. Delage R, Jacques L, Massinga-Loembe M. Persistent polyclonal B cell lymphocytosis: further evidence for a genetic disorder associated with B cell abnormalities. Br J Haematol 2001; 114: 666-670

33. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, Including. The Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *B.J Haematol* 2003; 121,203-223
34. Bass, DA, Gonwa, TA, Szejda, P et al. Eosinopenia of acute infection. Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980; 65: 1265-1271
35. Cohen, AJ, Steigbigel, RT. Eosinophilia in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1996; 174:615-618
36. Jain P.,Kumar R.,Gujral S et al:Granular acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilic syndrom. *Annals of Haematol*:79,272-274
37. Somoszuk M,Nansen L. Detection of Interleukin-5 messenger RNA in Reed Stenberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* 1990;75(1):13-16
38. Beishuizen, A, Vermes, I, Hylkema, BS, Haanen, C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999; 353:1675-1676