

## Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran hastalarda benign lökopeni sıklığı ve nedenleri

*The frequency and the causes of benign leukopenia in patients who presented to the Pediatric Hematology Department*

Murat Çağlar\*, Yasemin Işık Balcı\*\*, Aziz Polat\*\*

\*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Denizli

\*\*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi BD., Denizli

### Özet

**Amaç:** Lökopeni lökosit sayısının  $4000/\mu\text{L}$ ' nin altında olmasıdır. Çocuklarda lökopeni çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmektedir. Bu çalışmanın amacı çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda benign lökopeni sıklığını ve nedenlerini belirlemektir.

**Gereç ve yöntem:** Haziran 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuran lökosit sayısı  $4000/\mu\text{L}$ ' nin altında olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takipte olan kanser hastaları, otoimmün hastalığı olanlar, aplastik anemi ve kronik nötropenili hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalar demografik özellikleri, lökopeni nedenleri ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Belirtilen sürede polikliniğimize ilk kez başvuran hasta sayısı 2.650 idi. Lökopeni tespit edilen 85 hasta [45 kız (%52.9), 40 erkek (%47.1)], ortalama yaş  $8.7\pm 4.4$  yıl] incelemeye alındı. Lökopeni insidansı % 3.2 bulundu. Ortalama lökosit sayısı  $2.965\pm 489/\mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $6.3\pm 2.4$  gün, ortalama takip süreleri  $15\pm 6$  gün olup, tüm hastalarda lökopeninin düzeldiği görüldü. En sık lökopeni nedeni olarak enfeksiyonlar (%68.2) tespit edildi. Diğer lökopeni nedenleri %10.6 ilaç kullanımı, %9.4 demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği, %4.7 vitamin B12 eksikliği, %4.7 malnütrisyon, %2.4 prematürite olarak saptandı. Demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği olan hastalarda enfeksiyon olmaksızın lökopeni geliştiği görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda çocukluk çağıında akut geçici lökopeninin en sık nedeni literatürle uyumlu olarak enfeksiyon saptandı. Ayrıca miks tip anemisi olanlarda da enfeksiyon olmaksızın lökopeni geliştiği ve izole vitamin B12 eksikliğine göre lökosit sayılarının daha düşük olduğu ve düzelleme süresinin daha uzun olduğu görüldü.

*Pam Tıp Derg 2014;7(1):53-56*

**Anahtar sözcükler:** Lökopeni, vitamin B12 eksikliği, enfeksiyon, anemi, çocuk.

### Abstract

**Purpose:** The condition where leukocyte cell count is below  $4000/\mu\text{L}$  is known as leukopenia. In children leukopenia may develop due to various causes. Our aim in this study is to determine the frequency and the causes of benign leukopenia in pediatric patients admitted to the hematology clinic.

**Materials and methods:** Data of patients, with total leukocyte count of less than  $4000/\mu\text{L}$ , who presented to the hematology clinic, between June 2010- February 2013 were analyzed retrospectively. Patients with cancer, autoimmune disease, aplastic anemia and chronic neutropenia were excluded. Patients' demographics, causes of leukopenia and complications were evaluated.

**Results:** During the mentioned period, a total of 2650 patients presented to the hematology clinic of which 85 cases were diagnosed with leukopenia [45 girls (52.9%), 40 boys (41.7%); mean age  $8.7\pm 4.4$ ] were analyzed. Leukopenia incidence was 3.2 %. Median duration of leukopenia was  $6.3\pm 2.4$  days, mean duration of follow up was  $15\pm 6$  days, and all the patients recovered. The most common cause of leukopenia was infections (68.2%). Other causes were medications (10.6%), B12 deficiency plus iron deficiency anemia (9.4%) (mix anemia), vitamin B12 deficiency (4.7%), malnutrition (4.7%) and prematurity (2.4%) respectively. In patients with both iron deficiency and vitamin B12 deficiency, leukopenia developed even without infections.

**Conclusion:** In this study, consistent with the literature, the most common causes of pediatric acute transient leukopenia were infections and drugs. Our study also reveals that leukopenia developed in mixed anemia without infections and also that the white blood cell count was lower and recovery time was longer when compared to isolated vitamin B12 deficiency.

*Pam Med J 2014;7(1):53-56*

**Key words:** Leukopenia, vitamin B12 deficiency, infection, anemia, child.

Murat Çağlar

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Denizli  
e-mail: dr\_murat80\_dr@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 10.07.2013

Kabul tarihi: 05.11.2013

## Giriş

Lökositler kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerinden köken alan, akut inflamasyon cevabı ve enfeksiyon ajanlarına karşı konak savunmasında önemli rol oynayan hücrelerdir. Lökopeni lökosit sayısının 4000  $\mu$ L'nin altında olmasıdır [1]. Çocuklarda lökopeni çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmektedir. Çocukluk çağında geçici lökopeninin en sık nedeni enfeksiyon ve ilaçlardır. Malnütrisyon ve vitamin B12 eksikliği lökopeniye sebep olmaktadır [2]. Bu çalışmanın amacı çocuk hematoloji polikliniğine başvuran çocuk hastalarda lökopeni sıklığını ve nedenlerini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Haziran 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında toplam 2 yıl 9 aylık sürede Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuran lökosit sayısı 4000  $\mu$ L'nin altında olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takipte olan kanser hastaları, otoimmün hastalığı olanlar, aplastik anemili ve kronik nötropenili hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalar demografik özellikleri, lökopeni nedenleri ve komplikasyonlar açısından incelendi. Bu amaçla yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, ilaç kullanımı, lökopeni düzelme süresi,

fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, hastaların tanısı, aldıkları tedaviler ve toplam takip süreleri kaydedildi. Hemoglobin değerinin yaşa ve cinse göre -2 SD'in altında olması ve ferritin konsantrasyonunun 15 ng/ml'den az olması demir eksikliği anemisi olarak tanımlandı [3]. Serum vitamin B12 düzeyinin <200 pg/ml olması vitamin B12 eksikliği olarak tanımlandı [4].

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi için *Statistical Package for the Social Sciences* 10.0 (SPSS) yazılım programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama (ort)  $\pm$  standart sapma (SD) ile nitel veriler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki-Kare Analizi* kullanıldı.

## Bulgular

Belirtilen sürede polikliniğimize ilk kez başvuran hasta sayısı 2650 idi. Lökopeni tespit edilen 85 hasta [45 kız (%52.9), 40 erkek (%47.1)], ortalama yaş 8.7 $\pm$ 4.4 yıl] incelemeye alındı. Lökopeni insidansı %3.2 bulundu. Ortalama lökosit sayısı 2965 $\pm$ 489  $\mu$ L, ortalama lökopeni süresi 6.3 $\pm$ 2.4 gün, ortalama takip süresi 15 $\pm$ 6 gün olup, hastaların tamamında lökopeninin düzeldiği görüldü. En sık başvuru şikayeti ateş (%28.2) olarak tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Lökopenili hastalarda başvuru şikayetleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	24	28.2
Baş ağrısı	13	15.3
Halsizlik-iştahsızlık	11	12.9
Öksürük	10	11.8
Karın ağrısı	6	7.1
Genel kontrol	6	7.1
Kilo alamama	5	5.9
İshal	5	5.9
Vücutta morluk	3	3.5
Kusma	2	2.4

Lökopeni nedeni olarak en sık enfeksiyonlar (%68.2) tespit edildi. Diğer nedenler %10.6 ilaç kullanımı, %9.4 demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği, %4.7 vitamin B12 eksikliği, %4.7 malnütrisyon, %2.4 prematürite olarak saptandı (Tablo 2).

Lökopeni ile birlikte trombositopenisi olan 4 hastaya ve lökopenisi 14 günden uzun süren 2 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve normal saptandı. Lökopeni şikayeti ile birlikte hepatomegalisi olan 6 hastanın 4'ünde Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu tespit edildi. İki

hastada etiyolojik neden belirlenemedi. İzlemde hepatomegalisi olan 6 hastanın karaciğer büyüklüğü düzeldi. Demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği olan hastalarda enfeksiyon olmaksızın lökopeni geliştiği görüldü.

## Tartışma

Çocuklarda lökopeni çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmektedir. İlaçlar, enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri en önemli nedenlerdir [1]. Çalışmamızda enfeksiyonlar (%68.2) en sık neden olarak tespit edildi. Enfeksiyon ajanlarından bakteriler (tüberküloz, brucella,

**Tablo 2.** Lökopenili hastalarda tespit edilen etyolojik nedenler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Viral enfeksiyon	20	23.5
Tonsillit	10	11.8
Sinüzit	8	9.4
Akut gastroenterit	7	8.2
Bronşiolit	7	8.2
Pnömoni	3	3.5
İdrar yolu enfeksiyonu	2	2.4
Leishmania	1	1.2
Demir eksikliği ve Vit-B12 eksikliği	8	9.4
Vitamin B12 eksikliği	4	4.7
Epilepsi + ilaç kullanımı (Valproik asit)	6	7.1
FMF + ilaç kullanımı (Kolşisin)	3	3.5
Malnütrisyon	4	4.7
Prematürite	2	2.4

tularemi, tifo), virüsler (CMV, EBV, HIV), mantarlar (histoplazma), parazitler (malarya, leishmania), riketsiyalar lökopeniye nedeni olsa da en sık virüsler suçlanmaktadır [2]. Lökopeni viral enfeksiyonların genelde ilk günlerinde başlamakta ve 3-6 gün içinde düzelmektedir [5]. Kılıç ve ark.'larının [6] 369 EBV enfeksiyonu olan olguyu inceledikleri çalışmalarında EBV'ye bağlı lökopeni sıklığı %5.6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 4 (%4.7) hastada viral enfeksiyon etkeni olarak EBV enfeksiyonu tespit edildi. EBV enfeksiyonuna sekonder genellikle lenfositöz saptansa da erken dönemde lökopeni görülebilmektedir. EBV'nin sebep olduğu lökopeni daha ciddi olup düzelmeye süresi uzundur. Bunun nedeni kemik iliğinde direkt hematopoetik öncül hücrelere hasar vermeleri ve bu olayın sonucunda granülosit üretiminin azalmasıdır [7]. Çalışmamızda EBV enfeksiyonu olan hastaların lökosit sayısı  $2125 \pm 285 \mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $7.8 \pm 1.2$  gün olarak tespit edildi. Diğer enfeksiyöz nedenlere göre lökosit sayısı daha düşüktü ve iyileşme süresi daha uzun saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Lökopeni yapan diğer bir neden ilaçlar ise antikor aracılı ve doza bağımlı olarak, metabolik enzimlerin ve büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile etki etmektedir. Antiepileptik, antipsikotik ve beta-laktam antibiyotik kullanımı lökopeniye neden olabilmektedir [7-9]. Çalışmamızda hastaların %10.6'sında ilaç kullanımı tespit edildi. En sık olarak valproik asit kullanımına bağlı lökopeni geliştiği tespit edildi.

Beslenme yetersizliğine bağlı gelişen Vitamin B12 eksikliği lökopeni yapabilmektedir. Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezi bozulmakta ve

myeloid seri üretimi azalmaktadır [10,11]. Nafil ve ark.'larının [12] vitamin B12 eksikliği olan 121 olguyu inceledikleri çalışmalarında lökopeni sıklığı %29 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %4.7'sinde vitamin B12 eksikliği, %9.4'ünde demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğine sekonder lökopeni geliştiği görüldü. İzole vitamin B12 eksikliği olan hastaların lökosit sayısı  $2565 \pm 370 \mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $8.2 \pm 1.6$  gün olarak tespit edildi. Demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği olan hastaların lökosit sayısı  $2180 \pm 280/\mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $9.3 \pm 1.4$  gün olarak saptandı. Demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği anemisi olan hastaların ortalama lökosit sayısının daha düşük olduğu ve daha geç düzeldiği tespit edilmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Miks tip anemi ile takip edilen tüm hastalarda lökopeninin demir ve vitamin B12 tedavisi sonrası düzeldiği görüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda çocukluk çağında akut geçici lökopeninin en sık nedeni literatürle uyumlu olarak enfeksiyon saptanmıştır. Farklı olarak demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği anemisi olanlarda da enfeksiyon olmaksızın lökopeni gelişebildiği ve izole vitamin B12 eksikliğine göre lökosit sayılarının daha düşük olduğu ve düzelmeye süresinin daha uzun olduğu görülmektedir.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002;39:75-81.
2. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in

- children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr* 2006;95:565-572.
3. Öner AF, Bay A. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:7-15.
  4. Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2011;5:11-19.
  5. Palmblad JE, von dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol* 2002;39:113-120.
  6. Kılıç A, Yıldız İ, Beka H. ve ark. Çocuklarda farklı klinik tablolarla enfeksiyöz mononükleoz: 369 olgunun geriye dönük incelenmesi. *Türk Ped Arş* 2012;47:189-192.
  7. Atay M.H, Kelkitli E, Özatlı D. Lökosit üretiminde yetersizlik ile giden kazanılmış hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4:56-58.
  8. Chakraborty S, Chakraborty J, Mandal S, Ghosal MK. A rare occurrence of isolated neutropenia with valproic acid: a case report. *J Indian Med Assoc* 2011;109:345-346.
  9. Hung WC, Hsieh MH. Neutropenia associated with the comedication of quetiapine and valproate in 2 elderly patients. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:416-417.
  10. Kamel S, Lu Z, Sikaris K. Comment on: Neutropenia and anemia with reduced serum vitamin B 12. *Am J Hematol* 2012;87:233-234.
  11. Krishna R, O'Donovan E, Bain BJ. Neutropenia and anemia with reduced serum vitamin B12. *Am J Hematol* 2011;86:417.
  12. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. Clinical, biological and therapeutic profile of anemia by vitamin B12 deficiency in the department of hematology of Marrakech. *Bull Soc Pathol Exot* 2013;106:83-88.