

# Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğindeki Bisitopeni Tanılı Çocuk Hastaların Geriye Dönük Klinik ve Etiyolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

## Retrospective Clinical and Etiological Evaluation of Children Diagnosed with Bicytopenia in Clinic of Children's Health and Diseases of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital: A Single Center Experience

Gonca KESKİNDEMİRÇİ\*, Altay ABDULLAYEV\*\*, Gönül AYDOĞAN\*\*\*, Nuray AKTAY AYAZ\*\*\*\*, Deniz TUĞÇU\*\*\*\*\*, Arzu AKÇAY\*\*\*\*\*, Zafer ŞALCIOĞLU\*\*\*, Ferhan AKICI\*\*\*, Helen BORNAUN\*\*\*\*\*

\*S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

\*\*Oksijen Klinik Hastanesi, Çocuk Kliniği

\*\*\*S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

\*\*\*\*S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

\*\*\*\*\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

\*\*\*\*\*Acıbadem Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

\*\*\*\*\*S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği

### ÖZ

**Amaç:** Bisitopeni nedenleri, geçici viral baskılanmadan malign kemik iliği infiltrasyonuna bağlı baskılanmaya kadar olabilen geniş bir yelpazede incelenebilmektedir. Çalışmamızda hastanemize başvuran ve bisitopenisi saptanan hastaların etiyolojik ve klinik olarak retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011-Mart 2012 tarihleri arasında bisitopeni saptanan yaşları 2-17 yıl olan 58 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, kan sayımları, periferik yayma bulguları, Ebstein Barr Virus, Sitomegalovirus, Parvovirus B19, Salmonella ve Brusella aglutinasyon test sonuçları, anti-nükleer antikor, anti-çifti sarmal DNA, kemik iliği aspirasyon sonucu kaydedildi

**Bulgular:** Hastaların 28'i kız, 30'u erkekti. Yaş ortalamaları kızlarda 6,5 ( $\pm 4,0$ ) yıl, erkeklerde 8,8 ( $\pm 3,6$ )'di. En sık yakınmalar halsizlik, ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları (hapşırık, aksırık, gözlerde sulanma, öksürük, ateş), kemik ağrısı, dispeptik yakınmalar ve morluktu. En sık fizik muayene bulguları solukluk, lenfadenopati, splenomegali, ateş, hepatomegali, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, ekimozdu. Bisitopeni nedenleri %48,3 akut lösemi, %5,2 B12 vitamin eksikliği, %3,4 Brusella enfeksiyonu, %1,7 depo hastalığı, %1,7 portal hipertansiyon, %1,7 aplastik anemi, %1,7 sistemik lupus eritematozus, %36,2 bilinmeyen olarak saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Bisitopeni ile gelen hastalarda mutlaka malign nedenlerden dışlanmalı, her hastaya periferik yayma yapılmalıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu yapabilen viral etkenlerin bisitopeninin sık rastlanan nedenlerinden olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** bisitopeni, çocukluk çağı, periferik yayma

### ABSTRACT

**Introduction:** Etiology of bicytopenia can be examined within a wide spectrum ranging from temporary viral suppression to malignant infiltration of bone marrow. In our study, we aimed to investigate retrospectively the patients who applied to our hospital and diagnosed with bicytopenia, with etiological and clinical features.

**Material and Methods:** Fifty-eight patients with the age range of 2-17 years and diagnosed with bicytopenia between January 2011 and March 2012 were analyzed retrospectively. Patients' complaints, physical examinations, blood count, peripheral blood smear findings, Ebstein Barr Virus, Cytomegalovirus, parvovirus B19, Salmonella and Brucella agglutination test results, antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA, bone marrow aspiration results were recorded.

**Results:** Fifty-eight patients (28 female, 30 male) were enrolled in the study. The mean ages were 6.5 ( $\pm 4.0$ ) years for girls and 8.8 ( $\pm 3.6$ ) for boys. The most frequent complaints were fatigue, fever, upper respiratory tract infection symptoms (sneezing, watery eyes, cough, fever), bone pain, dyspeptic complaints and bruises. The most frequent physical examination findings were pallor, lymphadenopathy, splenomegaly, fever, hepatomegaly, upper respiratory tract infection symptoms and ecchymosis. Etiologies of bicytopenia were detected as; acute leukemia (48.3%), B12 vitamin deficiency (5.2%), Brucella infection (3.4%), storage disease (1.7%), portal hypertension (1.7%), aplastic anemia (1.7%), systemic lupus erythematosus (1.7%), and unknown causes (36.2%).

**Discussion and Conclusion:** Peripheral blood smear should be performed and malignant causes must be excluded in all patients presenting with bicytopenia. Viral etiologies of the upper respiratory tract infection should be kept in mind as frequently encountered causes of bicytopenia.

**Keywords:** bicytopenia, childhood, peripheral blood smear

Alındığı tarih: 09.12.2015

Kabul tarihi: 20.01.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gonca Keskindemirci, S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Turgut Özal Cad.

No: 1 Küçükçekmece / İstanbul

e-posta: keskindemirci@hotmail.com

## GİRİŞ

Kan, plazma ile üç ana hücre serisi olan eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşmaktadır. Bu hücre serisinin birinin eksikliği "sitopeni", iki hücre serisinin eksikliği "bisitopeni", her üç serinin eksikliği ise "pansitopeni" olarak adlandırılır <sup>(1)</sup>. Pansitopeni ve bisitopeninin nedenleri ve tanısal yaklaşımları önemli oranda çakışmaktadır <sup>(2)</sup>. Literatürde pansitopeni ile ilgili yazılar olmasına rağmen, bisitopeni ile ilgili çalışmalar çok az sayıdadır <sup>(2,3)</sup>. Bisitopeni ve pansitopeninin nedenleri geçici viral baskılanmadan malign kemik iliği baskılanmasına kadar uzanan geniş bir nedensel dağılım içinde bulunmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde bisitopeni saptanan çocuk hastaların etiyolojik nedenleri ve klinik bulgularını retrospektif olarak inceleyip sunmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2011-Mart 2012 tarihleri arasında yatarak takip edilen 1272 hastadan yaşları 2-17 yıl olup, bisitopeni tanısı alan 28'i kız, 30'u erkek toplam 58 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi Etik Kurul Onayı alındı (No:283). Yeni saptanan bisitopeni dışında bilinen kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru zamanı, başvuru yakınması, fizik muayene bulguları, kan sayımı, periferik yayma bulguları, laktat dehidrojenaz (LDH), direkt Coombs testi, retikülosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ferritin, demir-demir bağlama kapasitesi, B12 vitamin ve folik asit düzeyleri, viral seroloji (Epstein-Barr virus (EBV) VCA IgM/IgG, Parvo B19 IgM/IgG, anti-CMV IgM/IgG, HBsAg, AntiHAV IgM, AntiHCV, AntiHIV), salmonella ve brusella aglutinasyon testleri, anti nükleer antikor (ANA), anti-kardiyolipin antikor, anti-çift sarmal DNA (anti-ds DNA) sonuçları kaydedildi. Periferik yaymasında atipik hücre veya şüpheli atipik hücre saptanan ya da diğer tetkiklerinde bisitopeniyi açıklayacak sonucu olmayıp, yakın izlemede bisitopenisi devam eden hastalara yapılan kemik iliği aspirasyon sonucu kaydedildi. Tanıya yönelik olarak portal doppler ultrasonografi ve gastroözefageal endoskopi ileri tetkik amaçlı bir hastaya yapıldı.

Hemoglobin, eritrosit, lökosit ve trombosit sınırları yaşa göre değişkenlik gösterdiğinden bisitopeni tanısı için her hastaya uygun sınırlar referans olarak alındı.

## İstatistiksel Değerlendirime

Verilerin analizi için SPSS 19 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygun Kolmogrov-Smirnov (KS) kullanılmış olup, normal dağılım gösteren analizinde parametrik yöntem, normal dağılım göstermeyen değişkenliklerin analizinde nonparametrik yöntem uygulanmıştır. Bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında independent t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare, continuity correction ve Fisher'in Kesin testleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmadaki hasta sayımız, Ocak 2011-Mart 2012 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 1272 hastadan bisitopeni saptanan 28'i (%48,3) kız, 30'u (%51,7) erkek toplam 58 idi. Tüm hastaların %4,56'sının bisitopeni ile tetkik edildiği görüldü. Hastaların cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların yaş ortalaması kızlarda 6,5 ( $\pm 4,0$ ) yıl, erkeklerde 8,8 ( $\pm 3,6$ ) olup, cinsiyete göre ortalama yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.023$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.**

Cinsiyet	n	Yaş (yıl)
Kız	28	6,5 ( $\pm 4,0$ )
Erkek	30	8,8 ( $\pm 3,6$ )

Hastaların yatış tarihleri incelendiğinde 21 (%36,2) hastanın kış mevsiminde, 16 (%27,6) hastanın ilkbahar mevsiminde, 12 (%20,7) hastanın yaz mevsiminde, 9 (%15,5) hasta sonbahar mevsiminde başvurduğu görüldü. Mevsimsel karşılaştırmada mevsimlere göre dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.134$ ).

Başvuru yakınmaları incelendiğinde 27 (%46,5) hasta hâlsizlik, 21 (%36,2) hasta ateş, 10 (%17,2) hasta hapşırma, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) yakınmaları, 10 (%17,2) hastada kemik ağrısı, 9 (%15,5) hastada

**Tablo 2. Hastaların yakınma ve fizik muayene bulguları.**

Yakınma	n	Fizik muayene	n
Hâlsizlik	27 (%46,5)	Solukluk	28 (%48,2)
Ateş	21 (%36,2)	Lenfaenopati	22 (%37,9)
ÜSYE yakınmaları	10 (%17,2)	Splenomegali	22 (%37,9)
Kemik ağrısı	10 (%17,2)	Ateş	19 (%32,7)
Dispeptik yakınma	9 (%15,5)	Hepatomegali	18 (%31,3)
Morluk	9 (%5,5)	ÜSYE bulguları	17 (%29,3)
Kanama	7 (%12)	Ekimoz	12 (%20,6)
Solukluk	7 (%12)	Döküntü	2 (%3,4)
Kas ağrısı	4 (%6,8)	Diğer	1 (%1,7)
Boyun/aksiller şişlik	4 (%6,8)		
Beslenememe	3 (%5,1)		
Döküntü	2 (%3,4)		
Diğer	1 (%1,7)		

dispeptik yakınmalar, 9 (%15,5) hastada morluk, 7 (%12) hastada kanama, 7 (%12) hastada solukluk, 4 (%6,8) hastada kas ağrısı, 4 (%6,8) hastada boyun, koltuk altında şişlik, 3 (%5,1) hastada beslenememe, 2 hastada (%3,4) hastada döküntü yakınmaları mevcuttu. Ayrıca %1,7 oranında göğüs ağrısı, çarpıntı, titreme, kilo kaybı, bacaklarda şişlik, yüzde kızarıklık, bayılma, testislerde şişlik, sararma yakınması da kaydedildi. Hâlsizlik, ateş, kemik ağrısı, ÜSYE yakınmaları, morluk, kanama, solukluk yakınmalarının bisitopeni ile birlikte görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ) (Tablo 2).

Bisitopeni saptanan hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde; 28 (%48,2) hastada solukluk, 22 (%37,9) hastada lenfadenopati (LAP), 22 (%37,9) hastada splenomegali (SM), 19 (%32,7) hastada ateş, 18 (%31,3) hastada hepatomegali (HM), 17 (%29,3) hastada rinore, öksürük ve ateşin olduğu ÜSYE bulguları, 12 (%20,6) hastada ekimoz, 2 (%3,4) hastada döküntü mevcuttu. Aritmi, batında hassasiyet, ikter, kanama, ödem %1,7 oranında kaydedildi. Solukluk, LAP, SM, ateş, HM, ÜSYE bulguları ve ekimoz bulgularının bisitopeni ile birlikte görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ). Üç hastada fizik muayenede belirgin patolojik bulguya rastlanmadı (Tablo 2).

Bisitopeninin hücre serisi olarak ayrıntılı istatistiksel değerlendirilmesinde, anemi ve trombositopeni 32 (%55,1) hastada, trombositopeni ve lökopeni 13 (%22,4) ve lökopeni ve anemi 13 (%22,4) hastada mevcuttu. Anemi - trombositopeni görülme sıklığı, lökopeni - anemi ve lökopeni - trombositopeni görülme sıklığı ile karşılaştırıldığında, görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ).

Hastaların periferik yaymaları incelendiğinde 30 (%51,7) hastada malign hücre veya malignite şüpheli atipik hücre, 4 (%6,8) hastada hipersegmente nötrofiller, makrositoz saptanırken, 24 (%41,3) hastada periferik yaymasında bisitopeni bulgusu dışında bulguya rastlanmadı. Periferik yaymada bulunan patolojik bulgular bisitopeni etiyojisi belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ). Periferik yaymasında malign hücre veya malignite şüpheli atipik hücre olan 30 hasta ile ve periferik yaymasında patolojik bulguya rastlanmayıp yapılan tetkiklerde etiyojistik neden bulunmayan ve bisitopenisi devam eden 9 hastaya; toplamda 39 (%67,2) hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda 8 (tüm hastaların %13,7'si) hastada kemik iliğinde patolojik bulguya rastlanmazken, 31 (tüm hastaların %53,44'ü) hastada kemik iliğinde patolojik bulgu saptandı. Bunların dağılımı; 28 hastada akut lösemi (akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML)), 1 hastada histiosit artışı, 1 hastada depo hücresi, 1 hastada aplastik anemi bulguları şeklinde idi. Bisitopeni ile gelen hastalarda kemik iliğinde patolojik bulgu saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ).

B12 vitamin düzeyi 55 (%94,8) hastada normal, 3 (%5,2) hastada düşük bulundu. B12 vitamin düzeyi düşüklüğü ve bisitopeni arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

*Salmonella* aglutinasyon testi tüm hastalarda (58 hasta) (%100) negatif saptandı. Brusella aglutinasyon testi 56 (%96,6) hastada negatif, 2 (%3,4) hastada pozitif saptandı. Ancak brusella enfeksiyonu ve bisitopeni arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Viral seroloji (EBV VCA IgM, Parvovirus B19 IgM/IgG, Anti CMV IgM/IgG, HBsAg, AntiHAV IgM, AntiHCV, AntiHIV) tetkikleri incelendiğinde tüm hastalarda (58 hasta (%100)) negatif saptandı. Bisitopeni etiyojisi ile arasında anlamlı fark bulunmadı.

ANA, Anti kardiyolipin anikor, Anti ds DNA sonuçlarından; 1 (%1,7) hastada ANA ve Anti-dsDNA pozitif saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 3. Bisitopeni nedenleri.**

Bisitopeni nedenleri	n
Akut Lösemi	28 (%48,3)
B12 Vitamin eksikliği	3 (%5,2)
Brusella Enfeksiyonu	2 (%3,4)
Depo hastalığı	1 (%1,7)
Portal Hipertansiyon	1 (%1,7)
Aplastik anemi	1 (%1,7)
SLE	1 (%1,7)
Bilinmeyen	21 (%36,2)

Bir hastanın ileri tetkik amaçlı yapılan portal doppler USG'sinde portal hipertansiyon saptandı.

Bisitopeni tanısı ile tetkik edilen hastaların etiyolojik olarak değerlendirilmesinde 28 (%48,3) hasta akut lösemi, 3 hasta (%5,2) vitamin B12 eksikliği, 2 (%3,4) hasta brusella enfeksiyonu, 1 (%1,7) hasta depo hastalığı, 1 (%1,7) hasta portal hipertansiyon, 1 (%1,7) hastada aplastik anemi, 1 (%1,7) hasta sistemik lupus eritematosus tanısı alırken 21 (%36,2) hastada tespit edilebilen neden bulunamadı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda bisitopeni, yaşa göre uygun sınırlar referans alınarak hemoglobün, eritrosit, lökosit ve trombosit değerlerinde yaşa göre normalin alt sınırında olması olarak tanımlandı.

Bisitopeni olan hastaların cinsiyet dağılımında istatistiksel fark olmamakla birlikte, yaşa göre kıyaslandığında kızlar ve erkekler arasında fark olduğu görüldü. Literatürde bisitopenilerde yaş ve cinsiyet dağılımı ile kıyaslandığı çalışmaya ulaşamamış olup, bu bulgu çalışmamızda değerli bir bulgu olarak dikkati çekmektedir.

Vakaların başvuru tarihleri incelendiğinde mevsimsel fark olmadığı görülmüştür. Literatürde bisitopeni ve pansitopeni ile ilgili yapılan çalışmalarda, mevsimsel özellik belirtilmemekle birlikte trombositopeni gibi tek hücreli seriyi tutan sitopenilerin kış ve bahar aylarında ve akut viral enfeksiyonların sık olduğu mevsimlerde daha sık görüldüğünü vurgulayan çalışmalar olmakla birlikte, fark olmadığı vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır<sup>(4,5)</sup>.

Başvuru yakınmaları incelendiğinde halsizlik, ateş, kemik ağrısı, ÜSYE yakınmaları, morluk, kanama,

solukluk yakınmalarının ön planda olduğu görüldü. Fizik muayenede solukluk, LAP, SM, ateş, HM, ÜSYE bulguları, ekimoz bulguları anlamlı bulundu. Yalaki ve ark.'nın<sup>(3)</sup> bisitopenili hastalarda yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edildiği görüldü ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu. Ayrıca pansitopeni ile yapılan çalışmalarda da benzer başvuru yakınmalarının ve fizik muayene bulgularının olduğu görüldü<sup>(2,6)</sup>.

Anemi ve trombositopeni birlikteliği ile olan bisitopeninin daha sık görülmesi çalışmamızda elde ettiğimiz yeni bir bilgi olarak dikkati çekmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamin eksikliği yaygın olarak görülmekte ve bunun nedeninin nutrisyonel olduğu belirtilmektedir<sup>(7,8)</sup>. Pakistan'da yapılan bir çalışmada çocuk kliniğinde bisitopeni ve pansitopeninin en sık nedeninin B12 vitamin eksikliği olduğu bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Hindistan'da yapılan çalışmada da B12 eksikliğine bağlı pansitopeninin aplastik anemi ve lösemiden daha sık olduğu vurgulanmıştır<sup>(10-12)</sup>. Bizim çalışmamızda, 3 hastada B12 vitamin eksikliği saptanmış olup, etiyolojik nedenler arasında anlamlı olarak bulunmamıştır. Hasta sayısı göz önüne alındığında daha fazla hasta serisi ile B12 vitamin eksikliğini bisitopeni etyolojisindeki yerinin yeni çalışmalarla incelenebileceğini düşünmekteyiz.

*Salmonella* enfeksiyonları, dünya genelinde bir dağılıma sahip olup, insidansı toplumun sahip olduğu bazı sosyoekonomik parametrelerle yakından ilgilidir. *Salmonella* enfeksiyonu ile sitopeni/pansitopeni bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Memon ve ark.'nın<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmada, enterik ateş pansitopeni etiyolojisinde %10,8 oranı ile 4. sırada yer almaktadır. Çalışmamızda da bisitopeni ve salmonella enfeksiyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Çocukluk çağı brusellozunda anemi, göreceli lenfositoz ile birlikte lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar görülebilmektedir<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda 2 hastada brusella enfeksiyonu saptanmıştır.

Shano ve ark.'nın<sup>(2)</sup> yaptığı çalışmada, 396 çocuk hastanın 64'ünde malign olmayan, 241'inde malign, 42'sinde özgül bir neden olmayan ve 49'unda da aldıkları tedaviye bağlı bisitopeni saptanmış olup, en önemli malign nedeninin akut lösemi bunun da en sık akut lenfoblastik lösemi olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da etiyolojide ilk sırada %48,3

ile akut lösemi bulunmuş ve en sık alt tipinin akut lenfoblastik lösemi olduğu görülmüştür. Bulgumuz literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bisitopeni ile gelen hastaların hepsine periferik yayma yapılmış olup, %51,7 hastada periferik yaymada malign hücre veya malignite şüpheli hücre görülmüş ve bu hastaların yapılan kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesinde malignite bulgusu saptanmıştır. Çalışmamız ile bisitopeni etiyojisinde periferik yaymanın önemi bir kez daha vurgulanmış bulunmaktadır.

EBV enfeksiyonu erken dönemde lökopeni veya normal lökosit sayısı ile görülebilmekle birlikte genellikle EBV enfeksiyonu sırasında reaktif lenfositozun olduğu vurgulanmaktadır. Reaktif lenfositoz anemi ve trombositopeninin eşlik ettiği durumlarda malignitenin araştırılması önerilmektedir<sup>(15)</sup>. Ayrıca EBV enfeksiyonu seyri sırasında nadir fakat yaşamı tehdit eden hemofagositik sendrom oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda pansitopeni görülmektedir<sup>(15,16)</sup>. Ancak çalışmamızda, hastalarımızda EBV enfeksiyonu saptanmamıştır. CMV enfeksiyonu çocuklarda çoğunlukla subklinik seyretmektedir. CMV enfeksiyonu seyri sırasında nadir olarak görülen komplikasyonlar trombositopeni, nötropeni ve hemolitik anemidir<sup>(17,18)</sup>. Çalışmamızda ise CMV enfeksiyonu ve bisitopeni arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Parvovirus B19, seçici olarak eritroid progenitor hücreler (pronormoblast) üzerine sitotoksiktir<sup>(19-21)</sup>. Çalışmamızda da izole bisitopeni ve Parvovirus B19 enfeksiyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Akut hepatit A enfeksiyonunun önemli komplikasyonları arasında hematolojik komplikasyonlar gelmektedir. Lökopeni, lökositoz, anemi, trombositopeni, trombositoz, pansitopeni görülebilir. Uluğ ve ark.'nın yaptığı çalışmada, en sık anemi ve lökositoz izlenirken, Taşkesen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, %26 anemi, %7,1 trombositopeninin Hepatit A enfeksiyonuna eşlik ettiği görülmüştür<sup>(22,23)</sup>. Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu seyri sırasında da trombositopeni görülmektedir<sup>(24)</sup>. Çalışmamızda ise izole bisitopeni ve hepatit enfeksiyonları ile ilişki bulunmamıştır. HIV enfeksiyonu başlangıcında da tek belirti trombositopeni olup, ileri dönemde anemi, lökopeni de gelişebilir. Ancak hiçbir hastamızda HIV enfeksiyonu tespit edilmemiştir<sup>(25)</sup>.

Romatolojik hastalıkların seyri sırasında da hematolojik parametrelerde bozukluk görülmektedir. Özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'da ilk

rastlanan patolojik laboratuvar bulgusu trombositopeni olabilmektedir. SLE'de en sık görülen patolojik bulgular anemi, lenfopeni, lökopeni ve trombositopenidir. Keskin' in çalışmasında SLE'de anemi ve lökopeninin hastaların %50'sinde gözleendiği vurgulanmıştır<sup>(26)</sup>. Bizim çalışmamızda ise bisitopeni ile başvuran 1 hastaya SLE tanısı koyulmuştur.

Hemofagositik sendrom seyri sırasında da bisitopeni görülmekle birlikte, çalışmamıza katılan hastaların hiçbirinde hemofagositik sendrom düşündürücü ek bulgular (ferritin yüksekliği ve/veya fibrinojen düşüklüğü ve/veya kemik iliğinde hemofositik hücre ve/veya ateş) yoktu.

İlaç kullanımı da bisitopeni ve pansitopeni yapabilmektedir. Ancak çalışmamızda, bisitopeni saptandığı dönemde ilaç kullanım öyküsü olmaması nedeniyle etiyojide ilaç kullanımı istatistiksel değerlendirilmeye alınmamıştır.

Bisitopeni saptanan 21 hastamızda ise hiçbir etiyojik neden saptanmamış olup, hastaların 13'ünde belirgin ÜSYE semptomları mevcuttu. ÜSYE'nin en sık nedeni virüslerdir. Ünüvar ve ark.'nın<sup>(27)</sup> yaptığı çalışmada, ÜSYE'li hastalarda en sık nedeninin virüsler olduğu (%29,8) ve etiyojik sınıflamada en sık influenza A daha sonra sırasıyla adenovirüs, respiratuvar sinsisyal virüs, parainfluenza virüs tip-1, parainfluenza virüs tip-3 ve influenza B virüsü izole edildiği vurgulanmıştır. Hastalarımızın klinik ve laboratuvar takipleri ile semptomların gerilediği ve hematolojik parametrelerin de düzelme olduğu gözlenmiştir. On üç hastamızda belirgin ÜSYE bulgularının olması olası etkenin viral etkenler olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çocuklarda bistopeni ile yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, bisitopeni saptanan hastalarda malignitenin ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Bu sayede periferik yaymanın önemi bir kez daha vurgulanmak istenmektedir. Etiyojik neden tam aydınlatılmamakla birlikte fizik muayene bulguları ve klinik takibi incelendiğinde 2. en sık nedenin ÜSYE nedeni olabilen viral nedenler olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bistopeni etiyojisinin geniş olduğu ve daha fazla sayıda hasta sayısının olduğu çalışmalarla etiyojik değerlendirmelerin artabileceğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. **Bates I, Bain BJ.** Approach to diagnosis and classification of blood disease. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 10 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006: p:609-24.
2. **Naseem S, Varma N, Das R, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Marwaha RK.** Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:75-80  
<http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.77329>
3. **Yalaki Z, İöz S, Arıkan Fİ, Aliođlu B, Dallar YB.** Ankara Hastanesi Çocuk Kliniği'nde yatan hastalarda bisitopeni deneyimimiz. *J Pediatr İnf* 2014;8:23-7.  
<http://dx.doi.org/10.5152/ced.2014.1688>
4. **Gebauer E, Vijotov G.** Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Medicinski Pregled* 1998;51:127-34.
5. **Akyüz F, Keleçi S, Söker M, Karabel M, Şen V.** İmmun trombositopenik purpura olgularımızın değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2013;20:246-51.
6. **Memon S, Shaikh S, Nizamani MA.** Etiological spectrum of pancytopenia based on bone marrow examination in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:163-7.
7. **Elkıran T, Çelebi H.** Megaloblastik anemili hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2001;6:534-9.
8. **Katar S, Mehmet NÖ, Yaramş, A, Ecer S.** Nutritional Megaloblastic Anemia in Young Turkish Children is Associated with Vitamin B12 Deficiency and Psychomotor Retardation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:559-62.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mph.0000212958.89091.c0>
9. **Ayub T, Khan FR.** Prevalence of megaloblastic anaemia in a paediatric unit. *Gomal J Med Sci* 2009;7: 62-4.
10. **Bhatnagar SK, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V, Dutta AK.** Pancytopenia in children-Etiological profile. *J Trop Pediatr* 2005;51:296-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmi010>
11. **Khunger JM, Arulselvi S, Sharma U, Ranga S, Talib V.** Pancytopenia a clinicohematological study of 200 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;45:375-9.
12. **Kumar R, Kalra SP, Kumar H, Anand AC, Madan H.** Pancytopenia- a six year study. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1078-81.
13. **James J, Dutta TK, Jayanthi S.** Correlation of clinical and hematologic profiles with bone marrow responses in typhoid fever. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57: 313-6.
14. **Çelebi S, Hacmustafaođlu M, Demirtaş F, Sah E, Gül Ü, Özel M.** Çocukluk çağında bruselloz. *J Pediatr İnf* 2011;5:59-62.
15. **Kılıç A, Beka İY, Ađafidan A, Ünüvar A, Yanar Ö, Ünüvar E, Ođuz F.** Çocuklarda farklı klinik tablolarla enfeksiyöz mononükleoz 369 olgunun geriye dönük incelemesi. *Türk Ped Arş* 2012;47:189-92.
16. **Pasic S, Micic D, Kuzmanovic M.** Epstein-Barr virüs asociated haemophagocytic lymphohistiocytosis in Wiskott Aldrich syndroem. *Act Paediatr* 2003;92:859-862  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb02548.x>
17. **Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, Rossmann SN, Mahoney DH Jr, Morad AB.** Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Ped Hem/Oncol* 2001;23:318-20.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200106000-00018>
18. **Levy AS, Bussel J.** Immune thrombocytopenic purpura: Investigation of the role of cytomegalovirus infection. *Br J Haem* 2004;126:622-3.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05068.x>
19. **Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA.** Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in-vitro: evidence of cell death by apoptosis. *J Pathol* 1993;169:213-20.  
<http://dx.doi.org/10.1002/path.1711690207>
20. **Heegaard ED, Brown KE.** Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.  
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.3.485-505.2002>
21. **Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, Sugamura K.** Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol* 2003;13:347-59.  
<http://dx.doi.org/10.1002/rmv.395>
22. **Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Uluğ N.** Çocuk yaş grubu akut viral hepatit A olguları ve komplikasyonlarının irdelenmesi. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:65-70.
23. **Taşkesen M, Taş MA, Ecer S, Özel A, Karabiberođlu S.** Akut viral hepatit A olgularının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg* 2008; 35:155-8.
24. **Hatipođlu H, Eerkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R.** Enfeksiyon hastalıklarının tanısında laboratuvar bulguları. *JOPP Derg* 2011;3:5-11.
25. **Antmen AB.** Çocukluk çağında görülen trombositopeni. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji. *Güncel Pediatri Dergisi* 2008;6:1-15.
26. **Keskin G.** Sistemik lupus aritematozusta hematolojik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1: 59-61.
27. **Ünüvar E, Yıldız İ, Kılıç A, Selvi Aslan S, akal B, Toprak, et al.** Viral Etiology and Symptoms of Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children. *Turk J Med Sci* 2009;39:29-35.