



## Çocuk Hematoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Benign Lökopeni Sıklığı ve Nedenleri: Üç Yıllık Çalışma

### The Frequency and Causes of Benign Leukopenia in Patients Admitted to the Pediatric Hematology Clinic: A Three-Year Study

Altay BABACAN<sup>1</sup> [ID], Feray Ferda ŞENOL<sup>2</sup> [ID], İlkay BAHÇECİ<sup>3</sup> [ID]

<sup>1</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye [Department of Pediatrics, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Türkiye].

<sup>2</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Birimi (Laboratuvarı), Elazığ, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Türkiye].

<sup>3</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize [Department of Medical Microbiology, Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Rize, Türkiye].

**Article Info:** Received; 04.04.2022. Accepted; 23.04.2022. Published; 10.05.2022.

**Correspondence:** İlkay Bahçeci; Assist.Prof., Department of Medical Microbiology, Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Rize, Türkiye. E-mail: [ilkay.bahceci@erdogan.edu.tr](mailto:ilkay.bahceci@erdogan.edu.tr)

#### Özet

Lökosit sayısının 3500/µL seviyesinin altında olması lökopeni olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla sekonder sebeplerle ilişkili olan ve immün sistem görevlerini etkileyebilmesi nedeniyle klinik önem taşıyan lökopeni çocuklarda farklı etiyolojik sebeplere bağlı olarak gelişebilmektedir. Çalışmamızın amacı çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda benign lökopeni sıklığını ve etiyolojik sebeplerini belirlemektir. Bu retrospektif çalışmada 2019-2021 yılları arasında Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran ve lökosit sayıları 3500/µL'nin altında olan hastalara ait veriler incelendi. Otoimmün hastalık, malignite, aplastik anemi ve kronik nötropeni olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Polikliniğimize başvuran 2500 hasta incelendi ve lökopeni insidansı %3.32 olarak bulundu. Lökopeni tespit edilen 83 hastanın 44'ü erkek (%53) ve 39'u kız (%47) hastalar olup, hastaların ortalama yaşı 8.5±4.5 yıl idi. Hastaların ortalama lökosit sayısı 2950±450/µL, ortalama lökopeni süresi 7.5±2.5 gün, ortalama takip süreleri 14±5 gün olarak tespit edildi ve tüm hastalarda lökopeninin düzeldiği gözlemlendi. Lökopeninin en sık nedenleri sırasıyla enfeksiyonlar %68.7 (57/83), vitamin B12 eksikliği %14.5 (12/83) ve ilaç kullanımı %10.8 (9/83) olarak tespit edildi. Çalışmamızda çocukluk çağında akut geçici lökopeni nedenleri arasında en sık sebebin enfeksiyon kaynaklı olduğu tespit edilirken, vitamin B12 eksikliğinin de lökopeniye sebep olabileceği gözlemlenmiş olup, bu olgularda lökopeninin tedavi ile düzeldiği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Benign lökopeni, Enfeksiyon, Etiyoloji, Prognoz.

#### Abstract

The condition where leukocyte cell count is below 3500/µL is known as leukopenia. In children, leukopenia, which is mostly associated with secondary causes and has clinical importance because it can affect immune system functions, may develop due to various etiological reasons. The aim of our study is to determine the frequency and etiological causes of benign leukopenia in patients admitted to the pediatric hematology outpatient clinic. In this retrospective study, the data of the patients who applied to Elazığ Fethi Sekin City Hospital Pediatric Hematology outpatient clinic between 2019-2021 and whose leukocyte counts were below

3500/ $\mu$ L were examined. Patients with autoimmune disease, malignancy, aplastic anemia, and chronic neutropenia were excluded. A total of 2500 patients presented to the hematology clinic were analyzed and the incidence of leukopenia was found as 3.32%. Of the 83 cases diagnosed with leukopenia, 44 (53%) were boys and 39 (47%) were girls, and the mean-age of the patients was  $8.5\pm 4.5$  years. The mean leukocyte count of the patients was  $2.950\pm 450/\mu$ L, the median leukopenia duration was  $7.5\pm 2.5$  days, the average follow-up period was  $14\pm 5$  days and all the patients recovered. The most common causes of leukopenia were infections 68.7% (57/83), vitamin B12 deficiency 14.5% (12/83) and drug use 10.8% (9/83), respectively. In our study, it was determined that the most common cause of acute transient leukopenia in childhood was infection, while it was observed that vitamin B12 deficiency can also cause leukopenia and it improves with treatment in these cases.

**Keywords:** Bening leukopenia, Etiology, Infection, Prognosis.

## Giriş

Kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerden (*pluripotent stem cells*) gelişen lökositler immün sistemin temel hücreleridir [1]. Akut enfeksiyon ve inflamasyona cevap olarak kemik iliği ve lenfoid dokularda hızla çoğalan lökositlerin farklı immün görevler için özelleşmiş alt grupları (lenfositler, monositler, eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve bu hücrelerden farklılaşan alt tipler) bulunmaktadır [2]. Bu hücrelerin sayısındaki fazlalık veya eksiklikler çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Sağlıklı insanlarda kanın her mikrolitresinde ( $\mu$ L) 3500 ile 11 bin arasında lökosit (beyaz kan hücresi) bulunurken, lökosit sayısının mikrolitrede 3500'den az olması lökopeni ve 11 binin üzerinde olması lökositoz olarak tanımlanır [3]. Lökosit sayısının azalış hızı ile lökopeninin şiddeti arasında korelasyon vardır.

Bebeklerde ve çocuklarda sonradan edinilen nötropeni (*nötrofil sayısının yaşa göre düşük düzeyde olması*) konjenital nötropeniye göre daha yaygın görülen bir durumdur [4]. Çocukluk döneminde gelişen lökopeni nedenleri arasında en sık karşılaşılan durumlar enfeksiyonlar ve ilaç kullanımınıdır. Vitamin B12 eksikliği ve malnutrisyon bu yaş grubunda lökopeniye sebep olabilen diğer nedenler olarak raporlanmaktadır [5]. Vitamin B12 eksikliği olanlarda zaman içerisinde kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler meydana gelebilmekte ve bu değişiklikler hastalarda anemi, trombositopeni ve lökopeniye neden olmaktadır [6,7]. Vitamin B12 ile birlikte folik asit eksikliğinin de megaloblastik değişikliklere ve granülositopeniye yol açtığı bildirilmiştir [4,8].

Bu çalışmanın amacı hastanemizin çocuk hematoloji polikliniğinde takip ettiğimiz lökopenili

hastalarda lökopeni nedenlerini, sıklığını ve tedavi ile iyileşme oranlarını belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma yerel etik kurul (Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı, 2022/02-08) onayı alındıktan ve katılımcılarından (hastaların ebeveynlerinden) bilgilendirilmiş olur alınması sonrası Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Retrospektif verilerin incelenmesine dayalı bu çalışmaya 2019-2021 yılları arasında Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran ve kan lökosit sayıları  $3500/\mu$ L'den düşük olan hastalar dahil edilmiştir. Malign hastalık, otoimmün hastalık, aplastik anemi veya kronik nötropeni olan hastalar inceleme haricinde bırakılmıştır. Çalışmada hastaların cinsiyetleri, yaşları, kullandıkları ilaçlar, hastaneye başvuru sebepleri, fizik muayene bulguları, lökopeninin normale dönme süresi, laboratuvar test sonuçları, hastaların almış oldukları tanıları, tanılardan dolayı aldıkları tedavileri ve ne kadar süreyle takip edildikleri araştırıldı.

Vitamin B12 serum değerinin  $200 \text{ pg/ml}$ 'nin altında olduğu değerler "vitamin B12 eksikliği" olarak kabul edilmiştir. Trombosit sayısı  $150 \text{ bin}/\mu$ L'nin altında olduğu hastalar trombositopenik olarak kabul edilmiştir. Lökopeni tablosu 15 günden fazla süren 3 hastaya ise kemik iliği biyopsisi yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS) programı kullanılmıştır. Nitel verilerin hesaplaması sayı ve yüzde ile, nicel verilerin hesaplamaları ise ortalama (ort)  $\pm$  standart

sapma (*standard deviation, SD*) olarak sunulmuştur. Niteliksel farklılıklar Ki-Kare analizi ile değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışma döneminde (2019-2021) poliklinik başvurusu yapan hasta sayısı 2500 idi. Bu hastaların 83'ünde (%3.32) lökopeni varlığı saptandı. Lökopeni tespit edilen 83 hastanın 44'ü erkek (%53) ve 39'u kız (%47) hastalar olup, hastaların ortalama yaşı  $8.5 \pm 4.5$  yıl olarak

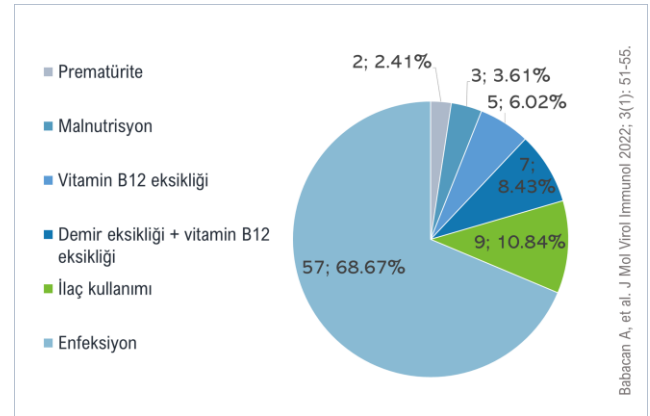
belirlendi. Hastaların ortalama lökosit değeri  $2950 \pm 450 \mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $7.5 \pm 2.5$  gün ve ortalama takip edilme süresi  $14 \pm 5$  gün olarak belirlenirken, tüm hastalarda lökopeni tablosunun tedavi ve takip sürecinde düzeldiği gözlemlendi.

Lökopenili hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en yaygın başvuru sebebi ateş %32.5 olarak tespit edildi, lökopeni tespit edilen hastaların diğer klinik şikayetleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Lökopenili hastaların başvuru şikayetleri (n:83).

Semptom	Sayı (n)	Yüzde (%)	Semptom	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	27	32.5	İshal	5	6.02
Öksürük	12	14.5	Karın ağrısı	4	4.82
İştahsızlık-Halsizlik	11	13.3	Vücutta morluk	4	4.82
Baş ağrısı	10	12.0	Kilo alamama	3	3.61
Genel kontrol	5	6.02	Kusma	2	2.41

Çalışma grubumuzu oluşturan hastalar arasında lökopeninin en sık nedeninin %68.7'lik oranla (57/83) enfeksiyonlar olduğu saptandı (**Şekil 1**). Lökopenisi olan hastalarda görülen enfeksiyonların önemli bir bölümünün ise (%22.9; 19/83) viral enfeksiyonlar olduğu belirlendi (**Tablo 2**). Lökopeni ile ilişkili sebeplerden vitamin B12 eksikliği (%14.5; 12/83) olguların yedisinde demir eksikliği anemisi ile birlikte idi. İlaç kullanımı, malnutrisyon ve prematürite gibi lökopeni ile ilişkili diğer nedenler **Şekil 1**'de özetlenmiş ve **Tablo 2**'de detaylandırılmıştır.



**Şekil 1.** Etkene göre lökopeni sıklığı.

**Tablo 2.** Lökopeninin etiyolojik sebeplerine göre dağılımı (n:83).

Etiyolojik sebepler	Sayı (n)	Yüzde (%)	Etiyolojik sebepler	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Enfeksiyonlar</i>	57	68.7	<i>Enfeksiyon dışı nedenler</i>	26	31.3
Viral enfeksiyonlar	19	22.9	<i>Vitamin B12 eksikliği</i>	7	8.43
Tonsillit	11	13.3	<i>Vitamin B12 eksikliği</i>	5	6.02
Bronşiyolit	8	9.64	<i>İlaç kullanımı</i>	5	6.02
Akut gastroenterit	5	6.02	<i>Konvülsiyon (tedavide valproik asit ve karbamazepin kullanımı)</i>	4	4.82
Pnömoni	4	4.82	<i>FMF (tedavide kolşisin kullanımı)</i>	4	4.82
Sinüzit	4	4.82	Malnutrisyon	3	3.61
Otit	3	3.61	Prematürite	2	2.41
İdrar yolu enfeksiyonu	2	2.41			
Brucella	1	1.20			

FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi (*Familial Mediterranean Fever*).

Sekiz (%9.63) hastada Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonuna bağlı sekonder lökopeni geliştiği saptandı. EBV enfeksiyonu ile ilişkili lökopenisi olan hastaların lökosit değeri  $2250 \pm 250/\mu\text{L}$  ve ortalama lökopeni süresi  $7.5 \pm 1.3$  gün olarak saptanırken, bu veriler lökopenili diğer hastaların sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Vitamin B12 eksikliği ile demir eksikliği olan hastaların lökosit sayısı  $2170 \pm 270/\mu\text{L}$ , ortalama lökopeni süresi  $9.4 \pm 1.3$  gün olarak saptanmış ve benzer şekilde diğer hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

Lökopeni en yaygın olarak viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve radyasyon maruziyetine bağlı olarak gelişirken, otoimmün bozukluklar, malign hastalıklar ve yetersiz beslenme gibi diğer birçok nedenin de lökopeni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [9]. Lökopenili çocukların yetişkinlere kıyasla daha düşük mutlak nötrofil sayısına sahip olduğu bilinmektedir [10].

Enfeksiyonların seyri sırasında lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek düzeylerde olabilir. Viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste lökosit sayısı  $5000/\mu\text{L}$ 'nin altında inebilir [11]. Lökopeni ile ilişkili enfeksiyöz nedenler arasında en sık karşılaşılanlar viral etkenler (EBV, sitomegalovirus, Human Immunodeficiency virus) olsa da, bakteriyel enfeksiyonlar (tularem, bruselloz, tüberküloz, tifo, riketsiyoz), invaziv fungal enfeksiyonlar (histoplazmoz) ve paraziter enfeksiyonların (laşmanyoz, malarya) da lökopeni nedeni olabileceği bildirilmiştir [5]. Viral enfeksiyonlarla birlikte görülen lökopeni genellikle enfeksiyonun ilk günlerinde başlayıp 3-6 gün içerisinde düzelebilmektedir [11]. Enfeksiyöz nedenler arasında öne çıkan EBV ilişkili lökopeni daha zorlayıcıdır ve lökopeninin düzelleme süresi daha uzundur. Bu durumun EBV'nin kemik iliğindeki hematopoetik öncü hücrelere direk olarak zarar vermesi ve granülosit üretimindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [12]. Kılıç ve ark. takip ettikleri 369 EBV enfeksiyonlu hastada lökopeni görülme sıklığını %5.6 olarak saptamışlardır [13]. Çalışmamızda ise 8 (%9.63) hastada EBV enfeksiyonuna bağlı sekonder

lökopeni geliştiği, ancak bu hastaların lökosit değerleri ve ortalama lökopeni sürelerinin diğer hastalara göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Çağlar ve ark. çocuk hematoloji poliklinik hastalarında benign lökopeni insidansını %3.2 (85/2650) olarak bulmuş ve lökopeninin en sık sebebinin %68.2'lik oranla enfeksiyonlar olduğunu tespit etmişlerdir [14]. Aynı çalışmada, ilaç kullanımı (%10.6), demir eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği (%9.4), vitamin B12 eksikliği (%4.7), malnutrisyon (%4.7) ve prematürite (%2.4) diğer lökopeni sebepleri olarak saptanmıştır [14]. Bizim çalışmamızda da lökopeni insidansı (%3.32) ve lökopeni ile ilişkili nedenlerin sıklık dağılımı (enfeksiyonlar; %68.7) ilgili çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Lökopeniye yol açan nedenler arasında diğer bir önemli grup olan ilaçlar ise doza bağımlı ve antikör aracılı olarak ve metabolik enzimlerin ve büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile etki göstermektedir. Beta-laktam grubu antibiyotikler, antiepileptikler ve antipsikotik ilaçlar lökopeniye neden olduğu bilinen ilaçlar arasında yer almaktadır [12,15]. Lökopeni bazı ilaçların kullanımı sırasında gözlemlendiği üzere doz ile ilişkili olarak (sitotoksik kemoterapi örneğinde olduğu gibi) gelişebilirken, idiyosenkratik reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir [16,17]. Yaygın olarak kullanılan birçok ilaç idiyosenkratik nötropeni veya agranülositoza neden olabilmektedir. Trimetoprim sülfametoksazol, klozapin, rituksimab ve deferipron içeren ilaçlar bu yolla nötropeni yapabilen ilaçlara örnek verilebilir [4]. Bizim çalışmamızda hastaların %10.8'inde ilaç kullanımına bağlı lökopeni geliştiği belirlenmiştir. Bir diğer lökopeni nedeni olan vitamin B12 eksikliğinde (yetersiz beslenme veya diğer nedenler) hastalarda gözlemlenen bulgular anemiden pansitopeniye kadar değişebilmektedir. Vitamin B12 eksikliği DNA sentezinde bozulmaya ve buna bağlı olarak miyeloid seri üretiminde azalmaya neden olmaktadır [18,19]. Nafil ve ark. vitamin B12 eksikliği olan hastalarda lökopeni oranını %29 olarak belirlemişlerdir [20]. Atay ve ark. ise vitamin B12 eksikliği olan 95 bebekten 9'unda (%9.5) makrositer anemi ve 16'sında (%16.8) nötropeni saptamışlar, ancak bu bebeklerin hiç birinde trombositopeni saptanmamıştır [21]. Aynı çalışmada, şiddetli

vitamin B12 eksikliği olan 117 ergenin ikisinde (%1.7) makrositer anemi ve birinde (%0.8) nötropeni tespit edilirken, benzer şekilde hiç birinde trombositopeni gözlemlenmemiştir [21]. Çalışmamızda hastaların %6.02'inde vitamin B12 eksikliği ve %8.4'ünde vitamin B12 ile birlikte demir eksikliğine bağlı lökopeni geliştiği belirlendi.

**Çıkar beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Wahlster L, Daley GQ. Progress towards generation of human haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2016; 18(11): 1111-7. [Crossref]
2. Kutlu H, Avcı E, Özyurt F. White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks. *Med Hypotheses* 2020; 135: 109472. [Crossref]
3. Skummer P, Kobayashi K, DeRaddo JS, Blackburn T, Schoeneck M, Patel J, et al. Risk Factors for Early Port Infections in Adult Oncologic Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31(9): 1427-36. [Crossref]
4. Dinuer MC, Newburger PE. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher D, Lux SE (eds), *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood* (7th edition). 2008, WB Saunders Company, Philadelphia, PA. pp:1109-217.
5. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr* 2006; 95(5): 565-72. [Crossref]
6. Metz J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. *Food Nutr Bull* 2008; 29(2 Suppl): S74-85. [Crossref]
7. Toprak B, Yalcın HZ, Colak A. Vitamin B12 and folate deficiency: should we use a different cutoff value for hematologic disorders? *Int J Lab Hematol* 2014; 36(4): 409-14. [Crossref]
8. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul* 2021; 8(3): 236-42.
9. Newburger PE. Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 38-42. [Crossref]
10. Ortiz MV, Meier ER, Hsieh MM. Identification and Clinical Characterization of Children With Benign Ethnic Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(3): e140-3. [Crossref]
11. Grace RF. Hematologic manifestations of systemic diseases. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT,

## Sonuç

Yapılan çalışma çocukluk döneminde benign lökopeninin en sık sebebinin literatür ile uyumlu olarak enfeksiyonlar olduğunu göstermektedir. Bununla beraber lökopenili olgularda vitamin B12 eksikliğinin de göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Lux SE, Nathan DG (eds), *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th edition). 2015, Elsevier Saunders, Philadelphia. pp:1167-203.

12. Atay MH, Kelkitli E, Özatlı D. Lökosit üretiminde yetersizlik ile giden kazanılmış hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011; 4(1): 56-8.
13. Kılıç A, Yıldız İ, Beka H, Ağaçfidan A, Ünüvar A, Yanar Ö, et al. Different clinical presentation of infectious mononucleosis in children: a retrospective analysis of 369 cases. *Türk Ped Arş* 2012; 47(3): 189-92. [Crossref]
14. Çağlar M, Balcı YI, Polat A. Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran hastalarda benign lökopeni sıklığı ve nedenleri. *Pam Tıp Derg* 2014; 7(1): 53-6.
15. Hung WC, Hsieh MH. Neutropenia associated with the comedication of quetiapine and valproate in 2 elderly patients. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(3): 416-7. [Crossref]
16. Çağan E, Çağan H, Sürmelihindi D. Metamizol Sodyum Kullanımına Bağlı Agranülositoz. *Cukurova Medical Journal* 2015; 40(3): 580-3. [Crossref]
17. Pisciotta AV. Drug-induced agranulocytosis. Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev* 1990; 4(4): 226-37. [Crossref]
18. Krishna R, O'Donovan E, Bain BJ. Neutropenia and anemia with reduced serum vitamin B12. *Am J Hematol* 2011; 86(5): 417. [Crossref]
19. Kamel S, Lu Z, Sikaris K. Comment on: Neutropenia and anemia with reduced serum vitamin B 12. *Am J Hematol* 2012; 87(2): 233-4. [Crossref]
20. 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 (Morocco). *Bull Soc Pathol Exot* 2013; 106(2): 83-8. [Crossref]
21. Atay E, Akin M, Ozhan B, Osman O, Karakus YT, Erdogan F. Frequency of hematological findings associated with severe plasma vitamin B12 deficiency in infants and adolescents. *Clin Lab* 2014; 60(4): 659-62. [Crossref]