

بررسی وضعیت بیماران دارای لکوسیتوز بستری در بیمارستانهای لقمان حکیم و

شهید لبافی نژاد طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲

دکتر مسعود مردانی، دکتر افشین منیری، دکتر مهدی بشارت*

* گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: فرمول شمارش کامل خون (CBC: Complete blood count) از جمله تست‌های آزمایشگاهی است که به وفور در تشخیص بیماریها درخواست می‌شود و لکوسیتوز شایعترین یافته آزمایشگاهی در این خصوص محسوب می‌گردد. مطالعات محدودی به علل ایجادکننده لکوسیتوز پرداخته‌اند. در این مطالعه، علل ایجادکننده لکوسیتوز در دو بخش عفونی وابسته به دانشگاه شهید بهشتی در سال ۸۳-۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: یکصد بیمار بستری (۷۱ مرد و ۲۹ زن) با متوسط سنی ۵۲ سال مورد بررسی قرار گرفتند. با مراجعه روزانه به آزمایشگاه هماتولوژی این دو مرکز، فرمول شمارش ۱۰۰ بیمار بستری که حداقل یکبار لکوسیتوز بالای $10/000/mm^3$ داشتند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. علل ایجادکننده لکوسیتوز با تکمیل فرم اطلاعاتی مربوطه مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: در مجموع در ۷۵ بیمار علت عفونت مشخص شد. از این تعداد، ۲۹ بیمار (۳۸/۷٪) پنومونی، ۱۹ بیمار (۲۵/۳٪) عفونت دستگاه اداری، ۱۴ بیمار (۱۸/۷٪) عفونت پوست و بافت نرم، ۴ بیمار (۵/۳٪) عفونت استخوان و مفصل، ۳ بیمار (۴٪) عفونت دستگاه عصبی، ۲ بیمار (۲/۷٪) عفونت قلب و عروق، ۲ بیمار (۲/۷٪) فارتزیت، ۱ بیمار (۱/۳٪) گاستروانتریت و ۱ بیمار (۱/۳٪) آبسه داخل شکمی داشتند. در این مطالعه استرس فیزیولوژی در ۱۱٪، داروها ۵٪، بیماریهای هماتولوژیک و بدخیمی‌ها ۲٪ و نکروز التهابی در ۴٪ بیماران دیده شد. ۳ بیمار بدون تشخیص فوت کردند. در این بررسی متوسط گلبول‌های سفید خون $15286 \pm 4747/mm^3$ بود. نتیجه‌گیری: عفونتها، بخصوص عفونتهای ریوی شایعترین علل ایجادکننده لکوسیتوز محسوب می‌شوند. با این حال علل غیرعفونی را نیز باید در نظر داشت. علی‌رغم تعداد کم موارد بدخیمی در این مطالعه، به نظر می‌رسد با بالا رفتن هر چه بیشتر موارد لکوسیتوز، شانس بدخیمی افزایش یابد.

واژگان کلیدی: لکوسیتوز، عفونت، شمارش کامل خون.

مقدمه

فرمول شمارش خونی (CBC) درخواست می‌شود (۱). در این بین لکوسیتوز شایعترین یافته آزمایشگاهی است (۲). لکوسیتوز بنا به تعریف عبارتست از افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون بیش از ده هزار در هر میلی‌متر مکعب خون (۳). واکنش طبیعی مغز استخوان به یک‌سری روندهای عفونی و التهابی و حتی دارویی که باعث آزادسازی گلبول‌های سفید خون بخصوص سلول‌های چندهسته‌ای و اشکال نابالغ سلولی (شیفت به چپ) از جمله علل این افزایش به شمار می‌آیند. در موارد نادر بیماریهای اولیه مغز استخوان نیز باعث بروز این

فرمول شمارش کامل خون (CBC: Complete blood count) از جمله تست‌های آزمایشگاهی است که به وفور درخواست می‌شود. در مرکز پزشکی نگراس که یکی از بزرگترین مراکز پزشکی جهان محسوب می‌شود، سالانه بیش از یک میلیون

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری،

دکتر مسعود مردانی (email: mmardani@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۹/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۲/۲

در سال ۱۹۹۸ مطالعه Reding و همکاران بر روی ۱۰۰ بیمار با $WBC > 25000$ و گرانولوسیت بیشتر از ۵۰٪ نشان داد، شایعترین عامل ایجادکننده لکوسیتوز عفونتهایی (۴۸٪) نظیر پنومونی (۳۷٪) و عفونتهای دستگاه ادراری (۲۵٪) بود. سایر علل شایع لکوسیتوز عبارت بودند از: استرس فیزیولوژیک (۱۷٪)، بیماریهای هماتولوژیک (۱۵٪)، داروها (۱۲٪) و نکروز و التهاب (۶٪). محققین به این نتیجه رسیدند که وجود تب و $WBC > 15000$ با افزایش ریسک باکتری می مخفی در کودکان و بزرگسالان همراه بوده و مورتالیتی با افزایش تعداد گلبولهای سفید افزایش یافته و در صورت وجود $WBC > 45000$ شایعترین عامل ایجاد لکوسیتوز، بدخیمیها می باشد (۹).

در سال ۱۹۹۸ مطالعه‌ای توسط Singh و همکاران بر روی ۴۷ بیمار دریافت‌کننده پیوند کبد جهت تعیین علل لکوسیتوز بعد از پیوند کبد صورت گرفت. در این مطالعه مشاهده شد لکوسیتوز یک یافته شایع بعد از پیوند بوده و به طور شایع بواسطه عفونتهای باکتریایی (به ندرت قارچی و انگلی) ایجاد شده، هر چند درجات متوسطی از لکوسیتوز در ارتباط با رد پیوند یا به واسطه درمان با کورتیکواستروئید جهت جلوگیری از رد پیوند می باشد. البته زمان ایجاد لکوسیتوز مهم بود به طوری که در چهارده روز اول بیشتر به واسطه استرس‌های فیزیولوژیک بعد از عمل و استروئید، ولی بعد از دو هفته شایعترین علت ایجادکننده آن عفونتها (۱۰۰-۷۵ درصد) بودند. همچنین محققین به این نتیجه رسیدند که درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی بدون اتیولوژی خاص، باید محدود شود (۱۷).

در مطالعه Wanahita و همکاران بر روی ۴۰۰ بیمار بستری با $WBC \geq 15000$ ، بیماران به ۶ گروه، عفونتها، استرس‌های فیزیولوژیک، داروها، بیماریهای سیستم هماتوپوئیتیک و بدخیمیها، نکروز و التهاب و علل ناشناخته تقسیم شدند و این نتایج بدست آمد: بیشترین عامل ایجادکننده لکوسیتوز عفونتها و سپس استرس‌های فیزیولوژیک (۳۸٪)، داروها (۱۱٪)، بیماریهای سیستم هماتوپوئیتیک (۶٪)، نکروز و التهاب (۶٪) و در نهایت علل ناشناخته (۴٪) بودند (۱). در بین عفونتها پنومونی (۴۷٪)، عفونتهای دستگاه ادراری (۲۹٪) و عفونتهای بافت نرم (۱۶٪) شایعتر از بقیه بودند. نکته قابل توجه در این مطالعه همراهی لکوسیتوز و عفونت C.difficile در ۱۶٪ موارد حتی در غیاب اسهال بود. با توجه به مطالب عنوان شده، هدف از انجام این مطالعه تعیین وضعیت عوامل ایجاد لکوسیتوز به ترتیب شیوع و اهمیت می باشد.

حالت می شوند (۲). عوامل مختلفی باعث بروز لکوسیتوز می شوند که می توان به موارد زیر اشاره کرد: عفونتها بخصوص باکتریال و قارچی و ندرتاً ویروسی (۵،۴)، استرس‌های فیزیولوژیک (ترومای شدید یا جراحی‌های سنگین طی سه روز اول، ضربه مغزی و بیهوشی عمومی و ...) (۶،۱)، داروهای نظیر کورتیکواستروئیدها، اپی نفرین، کوکائین، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی، لیتیموم و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (۲، ۱۰-۷)، آپاندیسیت (۱۱)، انفارکتوس میوکارد (۱۲)، آنژین صدری (۱)، انفارکتوس ریوی (۱۳)، پانکراتیت (۹)، نارسایی حاد کلیه (۹)، نقرس (۹)، آبسه‌های داخل شکمی (۱۴)، بیماریها و بدخیمی‌های خونی (اسپلنکتومی، لوسمی، لنفوم)، بدخیمی‌های کولورکتال، برونکوژنیک و دستگاه ادراری تناسلی و با منشاء نامشخص (۱۲).

همانطور که مشاهده می شود لکوسیتوز دارای طیف وسیعی از علل می باشد ولی می توان با همراه ساختن آن با سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تشخیصهای افتراقی را محدودتر نمود. بعنوان مثال تب و لکوسیتوز (بخصوص واکنش لکوموئید، $WBC > 25000$) نشان دهنده عفونت می باشد (۳). همچنین درجه لکوسیتوز در پیش‌بینی علت احتمالی بکار می رود بطوری که بدخیمی‌ها بیشتر با $WBC > 45000$ همراه می باشد (۹).

در برخی مطالعات ارتباط بین درجه لکوسیتوز و شدت بعضی بیماریها نظیر بیماریهای عروق کرونر (۹)، افسردگی (۱۶) و شدت صدمات در تروما (۹) نشان داده شده است. در این موارد درجه‌های بالاتر لکوسیتوز نشانه شدت بیماری و پروگنوز ضعیف و مورتالیتی بالا (بخصوص در موارد بدخیمی‌ها، انفارکتوس میوکارد، ضربه مغزی، خونریزی ساب‌آرآکنوئید و هپاتیت الکلی) می باشد (۹).

اگر چه در مقالات بسیاری به صورت موضوعی از لکوسیتوز نام برده شده ولی تعداد اندکی از آنها به علل اختصاصی آن براساس شیوع و اهمیت پرداخته‌اند.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ توسط Chang بر روی ۷۵ بیمار با $WBC > 15000$ صورت گرفت، شایعترین علت ایجاد لکوسیتوز استرس‌های فیزیولوژیک (۶۴٪) و سپس عفونتها (۳۸٪)، بیماریهای هماتولوژیک (۲۸٪)، نکروز و التهاب (۲۲٪) و داروها (۲۲٪) عنوان شد. لکوسیتوز با نوتروفیلی واضح (معادل $WBC > 25000$ با ۸۰٪ نوتروفیل) با پروگنوز بد همراه بوده و یک شاخص پروگنوستیک در بیماران بستری بدون توجه به بیماری زمینه‌ای می باشد (۱۵).

مواد و روشها

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی است که با تکنیک مشاهده-مصاحبه و تکمیل فرم اطلاعاتی (توسط یک نفر) انجام شد. جامعه مورد مطالعه، بیماران بستری در بیمارستانهای لقمان حکیم و شهید لبافی نژاد طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲ بوده و تعداد افراد مورد نیاز مطالعه بر اساس آلفای ۰/۵۰ و $d=10\%$ حدود ۹۶ نفر تعیین شد.

با مراجعه روزانه به آزمایشگاه هماتولوژی این دو مرکز CBC صد بیمار بستری که حداقل یکبار $WBC > 10000$ داشتند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. بر اساس یک مطالعه توصیفی و در نظر داشتن اطلاعات دموگرافیک، شرح حال و تاریخچه بیماری، معاینات بالینی اولیه و سیر بیماری، نتایج کلینیکی و پاراکلینیکی (اعم از آزمایشگاهی و رادیولوژیک و پاتولوژی) و مشاوره‌های انجام شده و در موارد جراحی شرح و یافته‌های حین عمل و پاسخ به درمان تجربی و همچنین تشخیص اولیه، بیماران در شش گروه ذیل تقسیم بندی شدند: عفونتها، استرس‌های فیزیولوژیک، داروها، بیماریهای هماتوپویتیکی و بدخیمی‌ها، نکروز و التهاب و علل ناشناخته.

همچنین تعداد گلبول‌های سفیدخون را در سه دسته ۱۹۹۹۹-۱۰۰۰۰، ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ و بیشتر از ۳۰۰۰۰ قرار دادیم. اطلاعات حاصل توسط برنامه SPSS (Version 11.0) آنالیز شدند.

یافته‌ها

در این تحقیق ۱۰۰ بیمار (۷۱ مرد و ۲۹ زن) با $WBC > 10000$ مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این افراد $51/9 \pm 23/2$ سال (۱۰۰-۱۳ سال) بود. در ۸۵ بیمار تعداد گلبول‌های سفید خون ۲۰-۱۰ هزار، در ۱۴ بیمار ۳۰-۲۰ هزار و در یک بیمار بیش از سی هزار سلول در میلی‌متر مکعب گزارش شد. میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون $15386 \pm 4747/mm^3$ (۱۰۱۰۰-۳۴۶۰۰) بود.

۷۷ بیمار با تشخیص اولیه بیماریهای عفونی بستری شده بودند. بین تعداد گلبول‌های سفید و تشخیص اولیه همبستگی معنی‌داری وجود نداشت. توزیع افراد مورد بررسی براساس تشخیص اولیه و مقدار گلبول‌های سفید خون در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در ۷۵ بیمار تشخیص نهایی وجود روند عفونی را نشان می‌داد. بین این دو شاخص همبستگی معنی‌داری وجود نداشت. توزیع

افراد بر اساس تشخیص نهایی و مقدار گلبول‌های سفید خون در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران دارای لکوسیتوز براساس تشخیص اولیه و تعداد گلبول‌های سفیدخون

تعداد گلبولهای سفید خون (هزار)	تشخیص اولیه			جمع
	>۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۱۹/۹	
عفونت	۶۵	۱۱	۱	۷۷
استرس فیزیولوژیک	۱۱	۱	۰	۱۲
دارو	۳	۰	۰	۳
بیماریهای هماتولوژیک و بدخیمی	۱	۱	۰	۲
نکروز و التهاب	۵	۱	۰	۶
جمع	۸۵	۱۴	۱	۱۰۰

جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران دارای لکوسیتوز بر اساس تشخیص نهایی و تعداد گلبول‌های سفید خون

تعداد گلبولهای سفید خون (هزار)	تشخیص اولیه			جمع
	>۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۱۹/۹	
عفونت	۶۴	۱۰	۱	۷۵
استرس فیزیولوژیک	۱۰	۱	۰	۱۱
دارو	۳	۲	۰	۵
بیماریهای هماتولوژیک و بدخیمی	۱	۱	۰	۲
نکروز و التهاب	۴	۰	۰	۴
جمع	۸۵	۱۴	۱	۱۰۰

در بین علل عفونی شایعترین علل عبارت بودند از: ۲۹ بیمار (۳۸/۷٪) پنومونی، ۱۹ بیمار (۲۵/۳٪) عفونت دستگاه ادراری، ۱۴ بیمار (۱۸/۷٪) عفونت پوست و بافت نرم، ۴ بیمار (۵/۳٪) عفونت استخوان و مفاصل، ۳ بیمار (۴٪) عفونت دستگاه عصبی، ۲ بیمار (۲/۷٪) عفونت قلب و عروق، ۲ بیمار (۲/۷٪) فارنژیت، ۱ بیمار (۱/۳٪) گاستروانتریت و ۱ بیمار (۱/۳٪) آبسه داخل شکمی.

استرس فیزیولوژیک در ۱۲ بیمار مشاهده شد که عبارتند از: ۴ مورد ترومای منجر به جراحی، ۲ مورد متعاقب جراحی الکتیو به همراه بیهوشی عمومی، دو مورد نارسایی حاد قلبی، دو مورد اختلالات متابولیک، یک مورد مسمومیت با منوکسید کربن و یک مورد درد ناحیه تحتانی کمر بدون التهاب. متوسط تعداد گلبول‌های سفید خون در این افراد $13618 \pm 3926/mm^3$ (۱۰۱۰۰-۲۴۳۰۰) بود.

جدول ۳- مقایسه فراوانی بین تشخیص اولیه و نهایی در بیماران دارای لکوسیتوز بستری شده در بیمارستانهای لقمان حکیم و لبافی نژاد تهران در سال ۸۳-۱۳۸۲

تشخیص نهایی	تشخیص اولیه		بیماری هماتولوژیک و بدخیمی	دارو	استرس فیزیولوژیک	عفونت	جمع
	نکروز التهاب	بیماری هماتولوژیک					
عفونت	۰	۰	۰	۱	۳	۷۱	۷۵
استرس فیزیولوژیک	۱	۰	۰	۰	۹	۱	۱۱
دارو	۲	۱	۱	۲	۰	۰	۵
بیماری هماتولوژیک و بدخیمی	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۲
نکروز و التهاب	۳	۰	۰	۰	۰	۱	۴
جمع	۶	۲	۲	۳	۱۲	۷۴	۹۷

۵ بیمار به دنبال مصرف پردنیزولون (سه مورد بدنبال پالس- تراپی) دچار لکوسیتوز شده بودند که متوسط تعداد گلبول‌های سفید خون این افراد $4740 \pm 13460 /mm^3$ (۲۱۸۰۰-۱۰۴۰۰) بود. دو بیمار یکی با تشخیص سرطان تخمدان و دیگری با تشخیص لنفوم بستری شدند که در گروه بیماریهای هماتولوژیک و بدخیمی‌ها قرار گرفتند. متوسط تعداد گلبول‌های سفید این دو بیمار $636 \pm 20150 /mm^3$ (۲۰۶۰۰، ۱۹۷۰۰) بود. در چهار بیمار نکروز و التهاب (شامل کله‌سیستیت حاد گانگرنه، سندرم رایتز، بیماری استیل و انفارکتوس حاد میوکارد) با متوسط تعداد گلبول‌های سفید خون $1180 \pm 12350 /mm^3$ (۱۴۶۰۰-۱۰۷۰۰) مشاهده شد. سه مورد که با تشخیص اولیه سپسیس، اندوکاردیت و اختلال متابولیک بستری شده بودند، بدون تشخیص نهایی فوت کردند. متوسط تعداد گلبول‌های سفید خون این افراد $4548 \pm 14733 /mm^3$ (۱۹۸۰۰-۱۱۰۰۰) بود. با حذف سه نفری که تشخیص نهایی آنان نامعلوم اعلام شده بود و در مقایسه دو تشخیص اولیه و نهایی، ضریب توافق کاپا برابر 0.71 بدست آمد که نشان‌دهنده توافق نسبی خوبی بین دو تشخیص فوق می باشد. (جدول شماره ۳)

بحث

هدف ما از این مطالعه بررسی وضعیت بیماران دارای لکوسیتوز بستری در بیمارستان بود. شایعترین و بیشترین درخواست آزمایشگاهی CBC می باشد. تقریباً در هر مرجعی جدولی از علل لکوسیتوز وجود دارد ولی به طور واضح مطالعات اندکی براساس شیوع و اهمیت علل ایجادی انجام

شده است. مطالعه حاضر این امکان را به پزشکان می‌دهد که به طور عملی‌تری در تشخیص و درمان بیماران دارای لکوسیتوز تصمیم‌گیری نمایند.

همانطور که عنوان شد طیف وسیعی از عوامل باعث لکوسیتوز می‌شوند و در این مطالعه عفونتها درصد لیست علل با هر درجه از لکوسیتوز قرار داشتند. در ۷۵٪ بیماران یک کانون عفونی یافت شد که در این بین عفونتهای ریوی و پنومونی و عوارض ناشی از آن نظیر آبسه و افوزیون پاراپنومونیک (۳۸/۷٪) و عفونتهای دستگاه ادراری- تناسلی (۲۵/۳٪) بیشترین فراوانی را داشتند.

در درجه دوم اهمیت استرس‌های فیزیولوژیک (۱۱٪) که دارای طیف وسیعی از عوامل می‌باشند، قرار دارند. در مطالعه حاضر تروما و استرس ناشی از بیهوشی و جراحی (۵۴/۶٪) بیشترین موارد مشاهده شده بود. دیگر علل به ترتیب فراوانی داروها (۵٪) که هر ۵ مورد به علت استفاده از پردنیزولون، نکروز و التهاب (۴٪) و بیماریهای خونی و بدخیمی (۲٪) بودند. نتایج این مطالعه در مقایسه با سه مطالعه مشابه در جدول ۴ آورده شده است (۱، ۹، ۱۵).

همانطور که مشاهده می‌شود نتایج بدست آمده در مطالعه Wanahita و Reding تا حدودی مشابه نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌باشد و عفونتها و استرس‌های فیزیولوژیک رتبه اول و دوم را دارند ولی در مطالعه Reding بدخیمی‌ها و بیماریهای هماتولوژیک در رتبه سوم قرار دارند که به علت در نظر گرفتن $WBC > 25000$ می‌باشد. در هر دو مطالعه عفونتهای تنفسی (پنومونی) بیشتر موارد را تشکیل می‌دهند به طوری که در مطالعه Wanahita پنومونی ۴۷٪، عفونت دستگاه ادراری ۲۹٪ و عفونتهای بافت نرم ۱۶٪ موارد را تشکیل می‌دادند (۱).

جدول ۴- مقایسه مطالعه حاضر با سه مطالعه در خصوص

علل شایع لکوسیتوز

مطالعه حاضر	Chang	Reding	Wanahita	علت
۷۵(۷۵)	۲۷(۳۸)	۴۸(۴۸)	۲۰۷(۵۲)	عفونت
۱۱(۱۱)	۴۶(۶۴)	۱۷(۱۷)	۱۵۲(۳۸)	استرسهای فیزیولوژیک
۵(۵)	۱۶(۲۲)	۱۲(۱۲)	۴۲(۱۱)	داروها
۴(۴)	۱۶(۲۲)	۶(۶)	۲۲(۶)	نکروز و التهاب
۲(۲)	۲۰(۲۸)	۱۵(۱۵)	۲۲(۶)	بیماریهای خونی و بدخیمی
۳(۳)	—	۲(۲)	۱۶(۴)	ناشناخته
۱۰۰(۱۰۰)	۱۴۱(۱۹۶)	۱۰۰(۱۰۰)	۴۶۱(۱۱۲)	جمع

در مطالعه Reding پنومونی ۳۷/۵٪، عفونت دستگاه ادراری ۲۵٪ و سپسیس ۱۸٪ موارد را تشکیل می‌دادند (۹). در مطالعه Reding نیز بیماریهای خونی و بدخیمی‌ها در تعداد گلبول‌های سفید خون بالاتر (>۴۵۰۰۰) شایع‌تر بود (۹). در پایان می‌توان گفت علی‌رغم مشاهده عفونت در ۷۵٪ بیماران دارای لکوسیتوز، باید سایر عوامل نیز در نظر گرفته شوند و صرف داشتن یک لکوسیتوز بدون تشخیص اتیولوژیک خاص از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی خودداری نمود. علی‌رغم تعداد محدود موارد بدخیمی به نظر می‌رسد که در درجه‌های بالای لکوسیتوز شانس بدخیمی‌ها و بیماریهای خونی افزایش می‌یابد.

REFERENCES

1. Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM. Condition associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *C. difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1585-92.
2. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: Basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000;62:2053-60.
3. Holland SM, Gallin JI. Disorder of granulocytes and monocytes. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principle of internal medicine*. 15th edition. New York, Mc Graw-Hill, 2001.
4. Dale DC, editor. *Hematology*. 4th edition. New York, Mc Graw-Hill, 1990;p:816.
5. Mandlle JL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principle and practice of infections disease*. 5th edition. Philadelphia, Churchill-Livingstone 2000.
6. Jakubson BW, Pederson J, Egeberg BB. Postoperative lymphocytopenia and lymphocytosis after epidural and general anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1986;30:668-71.
7. Schoenfeld Y, Gurewich Y, Pinkhas J. Prednisolone induced leukocytosis: influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981;71:773-8.
8. Brody SL, Wrenn KD, Wilber MM, Slovis CM. Predicting the severity of cocaine associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1990;19:1137-73.
9. Reding MT, Hibbs JB, Morrison VA, Swaim WR, Filince GA. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med* 1998;104:12-6.
10. Carmen J, Okafor K, Ike E. The effects of lithium therapy on leukocytes, a 1 year follow up study. *J Natl Med Assoc* 1993;85:301-3.
11. Nase HW, Kovalcik PJ, Cross GH. The diagnosis of appendicitis. *Am J Surg* 1980;46:504-7.
12. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:94-100.
13. Afzal A, Noor HA, Gill SA. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;115:1329-32.
14. Carabtree TD, Pelletier SJ. Cohort study of fever and leukocytosis diagnosis and prognostic indicators in infected surgical patients. *World J Surg* 2001;25:739-44.
15. Chang R, Wong GY. Prognostic significance of marked leukocytosis in hospitalized patients. *J Gen Int Med* 1991;6:199-203.
16. Maes M, Van Der Planken M, Sterens WJ. Leukocytosis, monocytosis, and neutrophilia: Hallmarks of severe depression. *J Psychiatr Res* 1992;26:125-34.
17. Singh N, Gayowski T, Marino IR. Causes of leukocytosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:199-203.
18. Mitchell RG, Michael M, Sandidge D. High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. *South Med J* 1991;84:281-2.