



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE
İLK BAŞVURUSUNDA PANSİTOPENİ SAPTANAN
HASTALARDA ETİYOLOJİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze SANCAKTAR

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. İrfan KUKU

Malatya-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pansitopeni	2
2.2. Megaloblastik Anemiler	5
2.2.1. B12 Vitamin Eksikliği.....	5
2.2.2. Folat Eksikliği	8
2.3. Akut Myeloblastik Lösemi.....	9
2.4. Aplastik Anemi	13
2.5. Miyelodisplastik Sendrom	17
2.6. Enfeksiyonlar	20
2.7. İlaçlar	22
2.8. Lenfomalar	24
2.8.1. Hodgkin Lenfoma	25
2.8.2. Nonhodgkin Lenfoma	26
2.9. Kronik Karaciğer Hastalığı	28
2.10. Akut Lenfoblastik Lösemi.....	28
2.11. Diğer Hematolojik Hastalıklar	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan, her aşamada desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. İrfan KUKU'ya,

Tezimin istatistiklerinde benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendi branşlarında teorik ve pratik bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemedi aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm hocalarıma,

Fikir alışverişinde bulunduğum, sıkıntı ve sevinçlerimi paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bana hayatım boyunca verdikleri maddi ve manevi desteğin yanı sıra benim bugünlere ulaşmamdaki katkılarından dolayı sevgili annem Binnaz, babam Kemal ve canım kardeşim Fatih SÖNMEZ'e, her konuda desteğiyle yanımda olan sevgili eşim ve meslektaşım Fatih SANCAKTAR'a ve doğduğu günden beri ailemize şans ve mutluluk getiren bir tanecik oğlum Yavuz'uma çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

Erişkin Hematoloji Kliniğine İlk Başvurusunda Pansitopeni Saptanan Hastalarda Etiyolojik Nedenler

Giriş: Pansitopeni, periferik kanda her üç seri elementin normal referans değerlerinin altında olduğu tıbbi bir durumdur. Pansitopenili olgularda destek tedavileri ile birlikte etiyolojiye yönelik tanısal çalışmalar sonucuna göre uygun tedavinin başlatılması kritik öneme sahiptir. Merkezler tarafından muhtemel etiyolojik nedenlerin bilinmesi, pansitopeni olgularının ayırıcı tanısının daha erken yapılmasına katkı sağlayabilir. Bu çalışmada, erişkin hematoloji kliniği tarafından ilk değerlendirmesinde pansitopeni saptanan hastalarda etiyolojik nedenlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda 2009 ile 2018 tarihleri arasında hematoloji polikliniğine ilk başvurusunda veya ilk konsültasyonunda pansitopeni tespit edilen hastalar alındı. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya pansitopeni saptanan toplam 467 hasta alındı. Pansitopeni, hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL (kadınlarda <12 g/dL), lökosit $<4 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin ve trombosit $<150 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin olması şeklinde tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen 467 pansitopenili erişkin hastanın pansitopeni nedenleri ve ilk değerlendirmedeki laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya retrospektif olarak pansitopeni tespit edilen 467 hasta dahil edildi. 467 hastanın 215'i (%46.0) kadın, 252'i (%54.0) ise erkekti. Hastalarımızda yaş ortalaması 56.2 ± 19.351 yıl olarak bulundu. Analizlerimize göre pansitopeni etiyolojisinde 116 (%24.8) hasta ile en sık neden megaloblastik anemi saptandı; bunu 60 (%12.8) hasta ile akut myeloblastik lösemi, 56 (%12.0) hasta ile enfeksiyon hastalıkları, 55 (%11.8) hasta ile myelodisplastik sendrom ve diğerleri izledi. Pansitopeni tespit edilerek çalışmaya alınan 467 hastanın ilk hemogram değerlendirmesinde ortalama hemoglobin değeri 8.66 ± 2.50 g/dL, lökosit sayısı $2.54 \pm 0.96 \times 10^3/\text{microL}$ ve trombosit sayısı ise $67.88 \pm 40.03 \times 10^3/\text{microL}$ olarak bulundu.

Sonuç: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmamızda, tanı sırasında pansitopeni saptanan hastalarda megaloblastik anemiler en sık neden olarak bulundu. Çalışmamızda akut myeloblastik lösemiler ikinci ve enfeksiyonlar ise üçüncü en sık pansitopeni nedeni olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Pansitopeni, Anemi, Trombositopeni, Nötropeni

ABSTRACT

Etiology of Patients with Pancytopenia at the First Application to Adult Hematology Outpatient Clinic

Introduction: Pancytopenia is a medical condition in which all three serial elements in peripheral blood are below normal reference values. In patients with pancytopenia, it is critical to initiate appropriate treatment according to the results of diagnostic studies with etiology as well as supportive treatments. Knowledge of possible etiologic causes by centers may contribute to the differential diagnosis of pancytopenic cases earlier. In this study, we aimed to investigate the etiological causes of patients with pancytopenia in the first evaluation by adult hematology clinic.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed with pancytopenia at the first presentation of the hematology outpatient clinic or in the first consultations between 2009 and 2018 were included in our study. A total of 467 patients with pancytopenia were included in this retrospective study. Pancytopenia was defined as the hemoglobin value being <13 g/dL in males (<12 g/dL in females), leukocytes $<4.0 \times 10^3/\text{microL}$ and platelet $<150 \times 10^3/\text{microL}$. The causes of pancytopenia and the laboratory parameters in the first evaluation were evaluated retrospectively.

Results: 467 patients with pancytopenia were included in the study retrospectively. Of 467 patients, 215 (46.0%) were female and 252 (54.0%) were male. The mean age of the patients was 56.2 ± 19.351 years. In our study the most common cause of pancytopenia was megaloblastic anemia with 116 (24.8%) patients, followed by 60 (12.8%) patients with acute myeloblastic leukemia, 56 (12.0%) with infectious diseases, 55 (11.8%) patients with myelodysplastic syndrome and the others. In the first hemogram evaluation of 467 patients diagnosed with pancytopenia, the mean hemoglobin value was 8.66 ± 2.50 g/dL, leukocyte count was $2.54 \pm 0.96 \times 10^3/\text{microL}$ and thrombocyte count was $67.88 \pm 40.03 \times 10^3/\text{microL}$.

Conclusion: In this retrospective study, megaloblastic anemia was found to be the most common cause in patients with pancytopenia at the time of diagnosis. In our study, acute myeloblastic leukemias were the second and infections were the third most common cause of pancytopenia.

Keywords: Pancytopenia, Anemia, Thrombocytopenia, Neutropenia

KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin Kemoterapisi
AML	: Akut Miyeloblastik Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ARA-C	: Sitozin Arabinosid
ATG	: Antitimosit Globulin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBC	: Tam Kan Sayımı
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
ĐİC	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EPO	: Eritropoietin
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
FAB	: Fransız-Amerikan-İngiliz Grubu
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GvHD	: Graft versus Host Hastalığı
HCL	: Hairy Cell Lösemi
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HiDAC	: Yüksek doz Sitozin Arabinosid
HHV-8	: Human Herpes Virüs-8
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HKHT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HL	: Hodgkin Lenfoma
IF	: İntrensek Faktör
IFN	: İnterferon

IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
KİAB	: Kemik İliği Aspirasyon/Biyopsisi
KKH	: Kronik Karaciğer Hastalığı
KMML	: Kronik Miyelomiyelositer Lösemi
KLL/SLL	: Kronik Lenfositik Lösemi/Small Lenfositik Lenfoma
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MA	: Megaloblastik anemi
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
Min-mak	: Minimum-maksimum
MM	: Multipl Miyelom
MMA	: Metilmalonik Asit
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
NLHL	: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PMF	: Primer Myelofibrozis
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PY	: Periferik Yayma
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SS	: Standart Deviasyon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TS	: Trombosit Süspansiyonu
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Pansitopenilerin etiyolojik nedenleri	2
Tablo 2. 2. B12 vitamin eksikliği nedenleri.....	6
Tablo 2. 3. Folik asit eksikliği nedenleri	8
Tablo 2. 4. AML sitogenetik risk değerlendirmesi	11
Tablo 2. 5. Akut Myeloblastik Lösemi’de WHO sınıflaması (2016)	11
Tablo 2. 6. Edinsel Aplastik anemi nedenleri	14
Tablo 2. 7. Aplastik anemide hastalık şiddetinin tanımlanması	16
Tablo 2. 8. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)	19
Tablo 2. 9. Pansitopeniye neden olabilen mikroorganizmalar.....	20
Tablo 2. 10. Pansitopeniye neden olabilen ilaçlar	23
Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri	32
Tablo 4. 2. Yaş aralığı-cinsiyete göre dağılımı.....	32
Tablo 4. 3. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı	32
Tablo 4. 4. Pansitopeni saptanan hastalarımızda etiyolojik nedenler ve oranları.....	33
Tablo 4. 5. Yaşa ve cinsiyete göre pansitopeni yapan en sık nedenler.....	34
Tablo 4. 6. Pansitopeni etiyolojisinde sık görülen hastalıklarda yaş dağılımı.....	34
Tablo 4. 7. Etiyolojik hastalıkların tanı sırasındaki tam kan sayımı ortalamaları	35
Tablo 4. 8. Pansitopeni hastalarında hematolojik- non-hematolojik hastalık oranları	35
Tablo 4. 9. Yaşa göre hematolojik ve non-hematolojik hastalık dağılımı	36
Tablo 4. 10. Hematolojik hastalıkların etiyolojileri ve sıklıkları.....	36
Tablo 4. 11. Non-hematolojik hastalıkların etiyolojileri ve sıklıkları	37
Tablo 4. 12. Pansitopenide benign etiyolojik nedenler ve sıklıkları.....	37
Tablo 4. 13. Pansitopenide malign etiyolojik nedenler ve sıklıkları	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik kanda her üç seri elemanlarının normal referans aralığının altında olmasına pansitopeni denir. Pansitopenik hastalarda anemi ile birlikte nötropeni ve trombositopeni de saptanır. Pansitopenik hastalarda anemiye bağlı başlıca solukluk, çabuk yorulma, halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntı, trombositopeniye bağlı çeşitli mukokütanöz kanamalar ve nötropeniye bağlı enfeksiyonlara artmış eğilim görülür. Ayrıca bu tabloya pansitopeniye neden olan primer hastalığın bulgu ve belirtileri de eşlik edebilir. Anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlı ortaya çıkan bu bulgu ve belirtilerin şiddetini belirleyen faktörlerin başında, sitopenilerin derecesi ve ortaya çıkış hızları gelmektedir. Pansitopenilerin etiyolojik nedenleri coğrafik bölge, genetik, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir. Akut lösemiler, miyeloproliferatif neoplaziler, myelodisplastik sendromlar, aplastik anemi, megaloblastik anemi, miyelofibrozis, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) ve lenfomalar gibi birçok hematolojik hastalıkta pansitopeni görülebilir. Hematolojik hastalıklar yanında çeşitli enfeksiyonlar, ilaçlar, kemik iliği metastazları, radyasyon, depo hastalıkları, sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA), kimyasal/toksik maddeler ve hipersplenizm yapan hastalıklar da non-hematolojik nedenlere bağlı pansitopeni ile ortaya çıkabilir. Daha nadir olmakla birlikte bazı konjenital hastalıkların da pansitopeni nedeni olabileceği bilinmektedir.

Pansitopenili olgularda destek tedavileri ile birlikte etiyolojiye yönelik tanısal çalışmalar sonucuna göre uygun tedavinin başlatılması kritik öneme sahiptir. Merkezlerin muhtemel etiyolojik nedenleri bilmesi, pansitopeni olgularının ayırıcı tanısının daha erken yapılmasında katkı sağlayabilir. Bu çalışmada, erişkin hematoloji polikliniğine ilk başvurusunda veya konsültasyonunda pansitopeni saptanan hastalarda pansitopenilerin etiyolojik nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pansitopeni

Pansitopeni çoğu kez çeşitli etkenlere bağlı kemik iliğinde her üç seride (eritroid, miyeloid ve megakaryositik seride) hücre yapımının azalmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca pansitopeni kemik iliğinde hücre yapımı normal olduğu halde çevre kan hücrelerinin büyümüş dalakta göllenmesi (hipersplenizm), veya hücrelerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu da oluşabilir. Pansitopeni, periferik kanda (çevre kanında) anemi ile birlikte trombositopeni ve lökopeninin de bulunması olarak tanımlanır. Başka bir ifade ile pansitopenik olgularda çevre kanında her üç seride de azalma vardır (1). Bazen pansitopenik olguların erken dönemlerde sadece bir seride azalma (sitopeni) saptanırken ilerleyen süreçte iki seri (bisitopeni) veya her üç seride de (pansitopeni) azalma ortaya çıkabilmektedir. Pansitopenik olguların erken dönemlerinde hematolojik olmayan bulgu ve belirtiler ön planda olabilir ve bu dönemde ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilir. Pansitopeninin etiyolojik nedenleri ve görülme sıklıkları tanısal tetkiklerin yeterliliği, coğrafi bölgeler, genetik nedenler ve sosyoekonomik durum gibi birçok etkene bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (2, 3). Tablo 2.1.'de görüldüğü gibi birçok edinsel ve konjenital hastalıklar/ nedenler pansitopeniye yol açabilmektedir.

Tablo 2. 1. Pansitopenilerin etiyolojik nedenleri

Edinsel nedenler
I. Kemik iliği infiltrasyonu/replasman
A. Kanserler
• Akut lösemiler
• Kronik lösemiler
• Myelodisplastik sendromlar
• Hairy cell lösemi
• Multipl myelom
• Metastatik Karsinom
• Lenfomalar
B.Kanser dışı nedenler
• Depo hastalıkları
• Enfeksiyonlar (Tüberküloz, fungal)
II. Kemik iliği yetmezliği
A. İmmün destrüksiyon/süpresyon
• Aplastik anemi

• Paroksizmal nokturnal hemoglobüri
• İlaçlar
• Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, Sarkoidozis vb.)
B. Nütrisyonel
• Vitamin B12 eksikliği
• Folat eksikliği
• Anoreksiya nervoza
• Malnütrisyon
C. Kemik iliği süpresyonu
• Viral infeksiyonlar (Hepatit A-B-C, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, Epstein-Barr virüsü)
D. İnefektif hematopoez
• Myelodisplastik sendromlar
• Nütrisyonel
III. Destruksiyon/sekestrasyon/redistribüsyon
A. Tüketim (Dissemine intravasküler koagülasyon)
B. Splenomegali
• Portal hipertansiyon/siroz
• Kanserler
• Depo hastalıkları
• Otoimmün hastalıklar
• İnfeksiyon hastalıkları
Konjenital nedenler
• Fankoni Aplastik Anemisi, Wiskott Aldrich Sendromu, GATA 2 Eksikliği vb.

Kemik iliğinin kanser hücreleri tarafından infiltrasyonu, kemik iliğinde immün destrüksiyon, kemik iliği süpresyonu, inefektif hematopoez, tüketim koagülopatisi ve splenomegali gibi çeşitli mekanizmalar pansitopenilerin ortaya çıkmasında rol oynar. Bazı hastalarda bu mekanizmaların birkaçı (multifaktoriyel) pansitopeni oluşumunda rol oynayabilir.

2.1.1. Klinik

Pansitopenik hastalarda azalmış her üç seriye bağlı çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkar. Anemiye bağlı sıklıkla halsizlik, çabuk yorulma ve kuvvetsizlik görülür. Ayrıca solukluk, nefes darlığı, baş ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, kulak çınlaması ve konsantrasyon eksikliği gibi semptomlar da anemiye bağlı görülebilir. Pansitopenik hastalarda trombositopeni peteşi, purpura, ekimoz, diş eti kanamaları, epistaksis, menoraji, gastrointestinal kanamalar, hematüri ve nadiren de intrakraniyal

kanamalara neden olabilir. Pansitopenik hastalarda nötropeniye bağlı ise enfeksiyonlara artmış eğilim görülür. Bu enfeksiyonlar nötropenin derecesine bağlı olarak basit enfeksiyonlardan sepsis gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Pansitopenik hastalarda anemi, trombositopeni ve nötropeni semptom ve bulgularına pansitopeniye neden olan primer hastalığın bulgu ve belirtileri (splenomegali, lenfadenopati, hepatomegali, nörolojik bulgular vb.) de eşlik edebilir. Pansitopenik hastalarda sitopenilere (anemi, nötropeni ve trombositopeni) bağlı ortaya çıkan bu bulgu ve belirtilerin şiddetini belirleyen faktörlerin başında sitopenilerin derecesi ve ortaya çıkış hızları gelmektedir.

2.1.2. Ayırıcı Tanı

Pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenin belirlenmesi bazen oldukça kolaydır. Şöyle ki; periferik yaymada artmış blast (%20 ve üzerinde) ve immünfenotiplendirme, myeloblastik lösemi veya lenfoblastik lösemi tanısının kısa süre içerisinde konulmasını sağlarken, göz yaşı hücreleri ve lökoeritroblastik tablo varlığı primer myelofibroz için anlamlıdır. Benzer şekilde periferik yaymada hipersegmentasyon ve makroovalosit görümesi megaloblastik anemiler için, toksik granülasyon ve sola kayma özellikle bakteriyel enfeksiyonlar açısından oldukça değerlidir. Bazen de pansitopenik hastalarda ayırıcı tanı zordur ve zaman alıcı olabilir. Bu hastalarda pansitopeninin etiyolojisine yönelik sitogenetik inceleme ve mutasyon analizleri gibi ayrıntılı incelemeler yapmak gerekebilir. Kemik iliği incelenmesi (aspirasyon/biyopsisi) başta hematolojik hastalıklar olmak üzere pansitopenik etiyolojinin aydınlatılması açısından son derece öneme sahiptir. Bununla birlikte özellikle splenomegaliye bağlı gelişen pansitopenilerin bir kısmında kemik iliği incelemesinin normal olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.3. Tedavi

Pansitopenik hastalarda tedavi yaklaşımı primer hastalığın tedavisi ve destek tedavisi olmak üzere iki başlık altında incelenir. Pansitopenik hastalarda primer hastalığın başka bir ifade ile pansitopeniye neden olan hastalığın tanı aşaması ve tedavisi uzun süre alabilir. Bu dönemde bazı pansitopenik hastalara hem tanı aşamasında hem de primer hastalığın tedavisi süresince destek tedavisi verilmesi hayati öneme sahiptir. Primer hastalığın tedavisi ilgili bölümlerde anlatılmıştır.

Destek tedavisi: Pansitopenik hastalarda eritrosit transfüzyon endikasyonu diğer pansitopenik olmayan hastalar gibidir. Semptomatik anemisi (kardiyak iskemi,

hemodinamik bozukluk) olan pansitopenik hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılması önemlidir. Pansitopeninin etiyojisine bağılı olarak bazı anemili hastalarda rekombinant eritropoietin (EPO) kullanılması uygundur ve bundan fayda görürler. Anemi nedeniyle yaklaşık 100 mL/kg eritrosit transfüzyonu (yaklaşık 20-25 transfüzyon) yapılan ve serum ferritin düzeyinin 1.000 µg/L'nin üzerinde olan hastalara demir şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir. Febril nötropeni gelişen pansitopenik hastalarda *Pseudomonas*'ları kapsayan geniş spektumlu ampirik antibiyotik tedavisine en kısa süre içerisinde başlanmalıdır. Pansitopeninin etiyojisine bağılı olarak nötropenili hastaların bir kısmında granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılması uygundur. Kanaması olmayan trombositopenik hastalarda trombosit değeri $>10 \times 10^3/\text{microL}$ olacak şekilde (ateşli hastalarda $>20 \times 10^3/\text{microL}$) profilaktik trombosit süspansiyonu verilmelidir. Trombositopeniye bağılı kanaması olan hastalarda ise trombosit değerinin $>50 \times 10^3/\text{microL}$ olacak şekilde (intrakraniyal kanamalarda $>100 \times 10^3/\text{microL}$) trombosit süspansiyonu verilir.

2.2. Megaloblastik Anemiler

Genellikle B12 vitamini ve folik asit eksikliği sonucu oluşan makrositik (MCV >100 fL) anemiler megaloblastik anemiler olarak adlandırılır. Megaloblastik anemilerde kemik iliğinde 3 serinin de etkilenmesi sonucunda anemiye trombositopeni ve/veya lökopeni de eşlik edebilir. Hem B12 vitamininin hem de folik asitin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde önemi büyüktür. Bu nedenle bunların eksikliklerinde DNA sentezinde bozukluklar oluşur ve kemik iliğinde anormal megaloblastik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur.

2.2.1. B12 Vitamin Eksikliği

B12 vitamini (kobalamin) kaynağı hayvansal gıdalar özellikle kırmızı ettir. Vitamin B12'nin günlük gereksimi ortalama 2-5 µg/gündür (4). İnsan vücudunda toplam 2-5 mg B12 vitamini bulunur ve başlıca depolanma yeri karaciğerdir (5, 6).

Proteinlere bağılı olarak yiyeceklerle alınan kobalamin midede asit ve pepsin ile bağılı olduğu bu proteinlerinden ayrılır, tükürük ve gastrik sekresyonda bulunan haptokorrine (R-proteinleri) bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazların etkisi ile serbest hale gelir. Kobalamin proksimal ileumda ise midenin parietal hücrelerinin salgılamış olduğu intrinsik faktöre bağlanır. Oluşan kobalamin-intrinsik faktör kompleksi terminal ileum mukoza hücreleri üzerinde

bulunan cubam (cubilin-amnionless) reseptörlerine bağlanıp endositozla hücre içine alınarak dolaşıma salınır ve transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür (7-9).

2.2.1.1. B12 Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

Farklı birçok etiyolojik nedene bağlı vitamin B12 eksikliği gelişebilir. Tablo 2.2. 'de vitamin B12 eksikliğine yol açan başlıca etiyolojik nedenler görülmektedir.

Tablo 2. 2. B12 vitamin eksikliği nedenleri

Yetersiz Alım
• Katı vejeteryan diyet • Kötü sosyoekonomik koşullar • Malnütrisyon
Emilim Bozuklukları
A. Mideyle ilgili problemler: • Pernisiyöz anemi • Atrofik gastrit • Gastritis • Gastrektomi • Bariatrik cerrahi • Zollinger-Ellison sendromu • Konjenital intrinsik faktör eksiklikleri • Koroziif madde
B. Barsak hastalıkları: • Geniş ileal rezeksiyonlar • İleal hastalıklar • Kır barsak sendromu, • <i>Diphyllobothrium latum</i> • Crohn hastalığı • İmerslund-Grasbeck sendromu • Çölyak hastalığı • Kronik pankreas hastalıkları
İlaçlar
• Neomisin, • Biguanidler (metformin), • Proton pompa inhibitörleri (omeprazol), • Histamin H2 reseptör antagonistleri (simetidin), • Nitrik oksit • Kolşisin
Kaıtsal transkobalamin II eksikliği

2.2.1.2. Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik Belirti ve Bulgular

Vitami B12 eksikliğine bağı gelişen anemi hastalarında halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, kulak çınlaması, göz kararması, konsantrasyon güçlükleri gibi anemilerin genel semptomları görülür. Fizik muayenede skleralarda hafif ikter, solukluk, taşikardi, takipne, dil papillerinde atrofi, düz ve parlak kırmızı dil saptanabilir (10). Parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, depresyon, huzursuzluk, ataksi, nöropsikiyatrik bozukluklar, demans gibi nörolojik belirti ve bulgular görülebilir. Medulla spinalis posterolateral kolonunda tutulum, alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybına sebep olabilir (11, 12).

2.2.1.3. Vitamin B12 Eksikliğinde Tanı

Tam kan sayımı: Vitami B12 eksikliği ile birlikte MCV'nin >100 fL olduğu görülür. Hastalarda anemi ile birlikte trombositopeni ve/veya lökopeni veya pansitopeni saptanabilir.

Periferik Kan Yayması: Eritrositlerde anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma, Cabot halkaları, Howell-Jolly cisimcikleri, makroovalositoz ve normoblastlar görülebilir. Nötrofillerde hipersegmentasyon görülür.

Retikülosit sayısı: Anemiye retikülosit sayısında azalma eşlik eder.

Kemik iliği aspirasyon/biyopsisi (KİAB): Kemik iliği sellülerdir. Megaloblastik değişiklikler izlenir (eritroid hiperplazi, dev metamiyelositler ve artmış mitoz).

Biyokimya: LDH, indirekt bilirubin seviyesi artar, haptoglobin ise azalır. B12 vitamin eksikliği LDH düzeyinin en fazla arttığı kan hastalıklarındandır.

Serum vitamin B12 düzeyi: Serum vitamin B12 düzeyi ölçümü standart testtir. Serum vitamin B12 düzeyi <200 pg/ml yaygın olarak alt düzey olarak kabul edilir (8).

Serum homosistein düzeyi: B12 vitamin eksikliğinde serum homosistein düzeyleri yükselebilir. Normal olması tanıyı dışlamaz (13, 14).

Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi: B12 vitamin eksikliğinde serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi yükselebilir. Normal olması tanıyı dışlamaz (13, 14).

Üst gastrointestinal sistem endoskopi ve biyopsi: Gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisi bulunması pernisiyöz anemi lehinedir (8).

2.2.1.4. B12 Vitamin Eksikliği Tedavisi

Vitamin B12 tedavisi parenteral veya oral tedavi verilebilir. Vitamin B12'nin parenteral formu ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogramlık ampül veya hidrokobalamin içeren B vitamin kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Birbirinden farklı tedavi rejimleri vardır. 100-1000 µ/gün intramusküler uygulama ilk hafta her gün, 2. ve 3. haftalarda haftada 2 gün, 4.ve 5 haftalarda haftada 1 defa, takiben aylık tedaviye geçilir. Etiyolojik neden düzeltilemez ise bu aylık tedaviye ömür boyu devam edilir (8).

2.2.2. Folat Eksikliği

Folik asit (Vitamin B9), ısıya dayanıksız ve suda eriyen ve özellikle yeşil yapraklı sebze ve bitkilerde bol olarak bulunan bir vitamindir. Folik asit meyveler ve hayvansal gıdalarda da bol olarak bulunur. Folat eksikliğinin esas sebebi gıdalarla yeşil yapraklı sebzelerin alım eksikliği olsa da tablo 2.3.'de belirtilen birçok nedene bağlı olarak gelişebilir (15).

Tablo 2. 3. Folik asit eksikliği nedenleri

Yetersiz alım
• Alkolizm • Yetersiz/kötü beslenme • Pişirme yöntemleri (çok pişmiş gıdalar)
Malabsorbsiyon
• Çölyak hastalığı • İnflamatuvar barsak hastalığı • İnfiltratif barsak hastalıkları • Kısa barsak sendromu
İlaçlar
• Trimetoprim • Fenitoin • Sülfasalazin • Valproik asit • Etanol • Metotreksat
Artmış gereksinim
• Gebelik • Laktasyon • Kronik hemoliz • Eksfoliyatif dermatit

Erişkinlerde normal günlük folik asit gereksinimi ortalama 200-400 µ/gündür. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde ise ihtiyaç artarak 500-800 µ/güne çıkar. Folik asit eksikliğinde semptomlar vitamin B12 eksikliğine göre çok daha kısa sürede (4-5 ayda) ortaya çıksa da nörolojik komplikasyonlar çok daha nadirdir. Serum folat düzeyi <2 ng/mL ise tanısal değer taşır (açlık, oruç ve anoreksiya durumları hariç). Serum folat düzeyi >4 ng/mL ise folat eksikliği dışlanır (16, 17). Folat eksiklikleri tipik olarak 1-5 mg/gün oral folik asit ile tedavi edilir (10). Folik asit tedavisine ortalama 1-4 ay veya hematolojik bulgular düzelene kadar devam edilir.

2.3. Akut Myeloblastik Lösemi

Akut myeloblastik lösemi (AML) miyeloid blastların kemik iliği, periferik kan ve/veya diğer dokularda klonal olarak çoğalması ile karakterize heterojen bir hematolojik malignensidir. AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir ve erişkinlerdeki akut lösemilerin yaklaşık %80'ni oluşturur (18). AML'nin yıllık insidansı 3-5/100.000 olarak bildirilmektedir (19). AML'nin tanı anında median yaş 65 olup, yaşlı grupta insidans artar. Tanı sırasında AML hastaların %50'den fazlası 70 yaş üzerindedir. Erkek-kadın oranı yaklaşık 5:3'dür. AML'nin kesin nedeni bilinmemekle beraber çevresel faktörler (radyasyon, kemoterapi, kimyasal maddeler, tütün vb.) ve genetik faktörlerin (Trizomi 21, Fankoni anemisi, Bloom's sendromu vb.) önemli rolünün olduğu düşünülmektedir.

2.3.1. Klinik

AML hastaları genellikle pansitopeni ile ilişkili semptomlarla başvururlar. Anemiye bağlı halsizlik, kuvvetsizlik, çabuk yorulma, nefes darlığı ve çarpıntı gibi aneminin genel semptomları görülür. Trombositopeniye bağlı ekimoz, epistaksis ve diş eti kanaması ve menoraji gibi kanamalar ve nötropeniye bağlı değişik şiddette cilt, solunum yolu ve boğaz enfeksiyonu tabloları sıklıkla görülebilir (20, 21). AML hastalarında kemik ağrıları nadirdir. Bununla birlikte bazı AML hastaları sternal hassasiyet ve/veya özellikle alt ekstremite uzun kemiklerinde şiddetli ağrı hissedebilirler. AML hastalarında ateşin sıklıkla nedeni enfeksiyonlardır. AML'ye bağlı ateş nadir görülen bir durumdur. AML'de lösemik cilt tutulumu hastaların % 13'ünde görülür. Lösemik cilt tutulumu en sık monositik ve/veya miyelomonositik AML alt tiplerindeki hastalarda görülür (22). Benzer şekilde monositik ve/veya miyelomonositik AML'de santral sinir sistemi (SSS) tutulum ve dişeti hipertrofisi diğer alt tiplere göre

daha sık görülür. Palpable lenfadenopati AML hastalarında nadir olarak saptanır. Benzer şekilde, hepatomegali ve/veya splenomegali AML'de sık değildir, tanı sırasında hastaların yaklaşık %10'unda saptanır (23). AML hastalarında özellikle monoblastik infiltrasyona bağlı diğ eti hipertrofisi görülebilir.

2.3.2. Laboratuvar

Tanı sırasında AML hastalarında sıklıkla değışik şiddette normokrom normositik anemi görülür. Retikülosit sayısı normal ya da azalmış olarak bulunur. Tanı sırasında AML hastalarının yaklaşık %75'inde trombosit sayısı $100 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altında ve yaklaşık %25 AML hastasında ise $25 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altında saptanır. AML hastalarında tanı sırasında median lökosit sayısı yaklaşık $15 \times 10^3/\text{microL}$ 'dir. Hastaların %20'sinde lökosit sayısı $100 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin üzerindedir. AML hastalarının %25-40'ında ise lökosit sayısı $5 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altında saptanır. Tanı sırasında AML hastalarının %95'inde periferik yayma değerlendirmesinde miyeloblast saptanır. AML hastalarında periferik kan ve/veya kemik iliğinden yapılan akım sitometri ile immunfenotiplendirme önemli tanısal değere sahiptir. Biyokimya incelemesinde sıklıkla ürik asit ve LDH düzeyleri artmış olarak saptanır.

2.3.3. Tanı

AML tanısı için periferik kan ve/veya kemik iliğinde blast sayısı $\geq 20\%$ değildir. Ancak t(15;17), t(8;21), inv 16/t(16;16) pozitif olan veya biyopsi ile miyeloid sarkom tanısı alan hastalarda AML tanısı için blast sayısı $\geq 20\%$ olma şartı gerekli değildir. Bir hastada saptanan lösemi hücrelerinin myeloid orijinli olduğunu göstermek için Auer çubukları, sitokimyasal myeloperoksidaz pozifliği ve/veya immünfenotiplendirmede miyeloid/monositik belirteçlerden yararlanılır.

2.3.4. Sitogenetik

Yeni AML hastalarının yaklaşık %50'si sitogenetik anomaliler gösterir. AML hastalarında tanı sırasında sitogenetik risk değerlendirmesi tablo 2.4. 'de görölmektedir (24).

Tablo 2. 4. AML sitogenetik risk değerlendirmesi

Risk kategorisi	Genetik anomaliler
İyi risk grubu	• t(8;21) • t(15;17) • inv (16) veya t(16;16) • FLT3-ITD yokluğunda NPM1 mutasyonu • NPM1 mutasyonu ve FLT3-ITD düşük allel • Biallelik CEBPA mutasyonu
Orta risk grubu	• Normal sitogenetik • +8 • t(9;11) • NPM1 mutasyonu ve FLT3-ITD yüksek allel pozitif • İyi ve kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik bozukluklar • Wild-tip NPM1 ve FLT3-ITD negatif • Wild-tip NPM1 ve FLT3-ITD düşük allel
Kötü risk grubu	• Kompleks karyotip (≥ 3 anormal klon) • -5 veya del(5q); • -7; 7q- • Monozomal karyotip • -17/17p anomali • t(v;11q23.3) • inv(3), t(3;3) • t(6;9) • t(9;22) • TP53 mutasyonu

2.3.5. Sınıflandırma

AML tanısı konulduktan sonra, hastaların tablo 2.5. 'de belirtilen Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasına göre alt tiplendirmesi yapılır (25).

Tablo 2. 5. Akut Myeloblastik Lösemi’de WHO sınıflaması (2016)

Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilişkili neoplazmalar
Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML
• t(8;21)(q22;q22.1)
• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)
• PML-RARA
• t(9;11)(p21.3;q23.3)
• t(6;9)(p23;q34.1)
• inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)
• t(1;22)(p13.3;q13.3)
• <i>NPM1</i> mutasyonu
• Biallelik <i>CEBPA</i> mutasyonları
Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle olan AML
Tedavi ile ilişkili miyeloid neoplazmalar
Sınıflandırılmayan grup
• Minimal farklılaşma gösteren AML
• Maturasyon göstermeyen AML
• Maturasyon gösteren AML
• Promiyelositer lösemi
• Miyelomonositer lösemi
• Monoblastik lösemi
• Eritrolösemi
• Megakaryoblastik lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Miyelofibrozu akut panmiyeloz
Miyeloid sarkom
Down Sendromu ilişkili miyeloid proliferasyonlar

2.3.6. AML Tedavisi:

Altmış yaş altı hastalar:

Remisyon indüksiyon tedavisi (3+7 rejimi)

AML hastalarında remisyon sağlanması için yapılan tedaviye remisyon indüksiyon tedavisi denir. Remisyon indüksiyon tedavisinde Sitozin arabinozid (ARA-C) 100-200 mg/gün/m² (7 gün sürekli infüzyon) ve daunorubicin dozu 60-90 mg/m²/gün (3 gün) veya idarubisin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoksantron 10-12 mg/m²/gün (3 gün)

uygulanır. İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi kemik iliği değerlendirmesi ile yapılır. Remisyon sağlanan AML hastalarında sitogenetik sonucuna göre ;

(I). İyi risk grubu: Yüksek doz ARA-C (HiDAC) 3 g/m² 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1,3,5. günler 3- 4 siklus uygulanır.

(II). Orta risk grubu: HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojenik kök hücre nakli, uygun verici yoksa 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kök hücre nakli yapılır veya HiDAC 3-4 siklus uygulanır.

(III). Kötü risk grubu: Allojenik kök hücre nakli, uygun verici yoksa 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kemik iliği nakli veya klinik araştırma protokollerine dahil edilir.

Altmış yaş üstü hastalar:

Hastalar için tedavi seçiminde hastanın yaşı, performans durumu, sitogenetik risk grubu, birlikte olan diğer hastalıkları ve klinik özelliklerine göre her hasta ayrı ayrı değerlendirilerek aşağıdaki seçeneklere yönlendirilir.

(I). ARA-C 100-200 mg/m²/gün (7 gün) sürekli infüzyon + idarubicin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya daunorubicin 45-60 mg/m²/gün (3 gün)

(II). Düşük yoğunluklu tedavi: düşük doz ARA-C, 5-azacytidine, decitabine

(III). Çalışma protokollerine dahil etme.

(IV). Destek tedavisi

2.4. Aplastik Anemi

Aplastik anemi (AA) kemik iliğinde retikülin lif artışı ve infiltrasyon olmaksızın hiposellüler kemik iliğine bağlı pansitopeni ile seyreden bir kemik iliği yetmezliğidir. AA, kemik iliğinin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. AA olgularının kemik iliği incelemesinde normal hematopoetik dokunun yerini yağ dokusunun almış olduğunun saptanması tanısal öneme sahiptir. AA, 15–25 yaşlarda (genç erişkin) daha sık görülse de 60 yaştan sonra ikinci bir pik daha yapar (26). İnsidansı Avrupa’da milyonda 2-3 iken, doğu Asya’da daha yüksektir (27). AA vakalarının çoğu edinseldir. Vakaların %70-80’i idiyopatikdir, herhangi bir neden/etken bulunamaz (28). AA patofizyolojik süreç ve nedenlerini, (I) otoimmün mekanizma, (II) hematopoietik kök

hücrelerin direkt zedelenmesi (kimyasallar, ilaçlar, radyasyon), (III) viral enfeksiyonlar ve (IV) klonal ve genetik hastalıklar oluşturur.

2.4.1. AA Nedenleri

AA hastalarının çoğunda altta yatan bir neden bulunamaz ve idiopatik AA olarak adlandırılır. Tablo 2.6.'da ise edinsel aplastik aneminin başlıca nedenleri görülmektedir.

Tablo 2. 6. Edinsel Aplastik anemi nedenleri

İdiopatik
Viral enfeksiyonlar
• Epstein-Barr virüs • Seronegatif (non-A -G) hepatitler • HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) • Diğer herpes virüsler
Toksik kimyasallar
• Benzen • Solventler • Pestisidler
İmmün bozukluklar
• Sistemik lupus eritematozus • Graft-versus-host hastalığı (GvHD) • Eozinofilik fasiitis
İlaçlar
• Antiepileptikler • Antibiyotikler • Antitiroid ilaçlar • Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar • Altın tuzları • Arsenik
Diğer nedenler
• Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri • Timoma • Anoreksiya nervosa • Gebelik

2.4.2. Semptom ve Bulgular

AA tanılı hastalarda pansitopeni tablosu vardır. Hastalarda klinik bulgular sitopenilerin şiddetine ve ortaya çıkış hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalar

sıklıkla anemi ve/veya trombositopeniye bağılı semptom ve bulgularla hekime başvurulur. Anemiye bağılı halsizlik, çabuk yorulma, nefes darlığı, çarpıntı, baş ağırsı, kulak çınlaması ve efor dispnesi gibi değişik semptomlar görülebilir. Trombositopeniye bağılı peteşi, purpura, ekimoz, diş eti kanamaları, hematüri, menoraji, gastrointestinal sistem kanaması, retinal kanamalar ve intrakranyal kanama gibi çeşitli kanamalar görülebilir. AA hastalarında nötropeni derecesi ile ilişkili olarak pnömoni, st solunum yolları enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gibi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. AA olgularının fizik muayenesinde ise; anemiye bağılı solukluk (konjonktiva, deri, mukoza) ve/veya trombositopeniye bağılı kanamalar (peteşi, diş eti kanaması, ekimoz vb.) dışında genellikle bir özellik yoktur. AA olgularında splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati görülmesi beklenmez, bunların varlığı başta lenfoma ve lösemiler olmak üzere diğer tanılarını düşündürür.

2.4.3. Tanı

AA tanısı için hemoglobin <10 g/dL, trombositler $<50 \times 10^3/\text{microL}$, nötrofiller $<1,5 \times 10^3/\text{microL}$ 'den en az ikisi olması gereklidir. AA olgularında genellikle lenfosit sayısı korunsa da tam kan sayımında pansitopeni (anemi, trombositopeni, nötropeni) ve pansitopeniye eşlik eden retikülositopeni vardır. evre kanı incelemesinde tipik olarak normokrom normositer anemi (bazen makrositik olabilir) görülür. Periferik atipik hücreler (miyeloblast, lenfoblast) görülmez. Periferik kan incelemesinde lökosit ve trombosit morfolojisi normaldir. Periferik kanda veya kemik iliği incelemesinde displazik değişiklikler ve atipik hücre bulunmaz. Kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin azalmasına bağılı hiposellerite vardır ve yağ dokusu artmıştır. Kemik iliğindeki kalan hematopoetik dokunun morfolojisi normaldir ve megaloblastik değişikler bulunmaz. Ayrıca kemik iliğinde malign hücre infiltrasyonu ve fibrozis saptanmaz. AA tanısı koymak ve diğer nedenleri ekarte etmek için KİAB gerekir. AA, kemik iliğinde anormal bir infiltrasyon veya kemik iliği fibrozisi olmaksızın hiposelüler kemik iliğine bağılı pansitopeni olarak tanımlanır. AA'de hastalığın şiddetinin tanımlanması Tablo 2.7.'de görülen kemik iliği ve tam kan sayımı değerlendirmesine göre belirlenir (29).

Tablo 2. 7. Aplastik anemide hastalık şiddetinin tanımlanması

Ağırlık Derecesi	Kemik iliği	Periferik kan
Ağır aplastik anemi	Hücresellik < %25 veya Hücresellik %25 -50 ve rezidüel hematopoetik hücre <%30)	VE I. Nötrofiller <0,5 x10 ³ /microL II.Trombositler <20 x10 ³ /microL III. Retikülosit <20 x10 ³ /microL (En az ikisi olmalı)
Çok ağır aplastik anemi	Hücresellik < %25 veya Hücresellik %25 -50 ve rezidüel hematopoietik hücre <%30)	VE I. Nötrofiller <0,2 x10 ³ /microL II. Trombositler <20x10 ³ /microL III. Retikülosit <20 x10 ³ /microL (I+II+III veya I+II veya I+III)
Ağır olmayan aplastik anemi	Yukarıdaki çevresel kan kriterlerini karşılamayan bulgular	

2.4.4. Aplastik Anemide Tedavi

Ağır olmayan AA'da sitopenilere bağlı herhangi bir semptom yoksa hastalar tedavisiz izlenir.

Destek tedavisi

Transfüzyon tedavisi: Semptomatik anemisi olan hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı bulunan yaşlı hastalarda hemoglobin değeri daha yüksek tutulur. Bununla birlikte kemik iliği nakli adayı olan hastalarda alloimmunizasyonu önlemek amacıyla çok gerekmedikçe eritrosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Sık eritrosit transfüzyonu alan hastalarda demir birikimi gelişebilir. Yaklaşık 20 ünite eritrosit transfüzyonu yapılmış ya da serum ferritin düzeyi >1000 ng/ml olan hastalara şelasyon tedavisi başlanmalıdır (30). Trombositopeniye bağlı kanama bulguları olan hastalara veya trombosit değeri <10 x10³/microL olan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu yapılır.

Antimikrobiyal tedavi: AA'de en sık ölüm nedeni bakteri ya da mantar infeksiyonlarıdır. Bununla birlikte çoğu kez antimikrobiyal profilaksi gerekmez. İnfeksiyon varlığı düşünüldüğünde kültür sonuçları beklenmeden uygun antimikrobiyal tedavi hemen başlatılmalıdır. İmmunosupresif tedavi uygulanan hastalarda en az 6 ay süreyle *Pnömosistis jiroveci* profilaksisi yapılmalıdır (31).

Ağır AA tedavisi:

AA hastalarında küratif tedavi allojenik kök hücre naklidir. Ağır AA hastalarında; (I) HLA uyumlu verici, (II) hastanın yaşı ve (III) performansı gibi

faktörlere göre birinci sıra tedavide allojenik kök hücre nakli yapıp yapılmayacağına karar verilir. İleri yaş, gönülsüz hasta, HLA uyumlu verici yokluğu veya kötü performans gibi değişik nedenlerle allojeneik kök hücre nakli yapılamayan AA hastalarına immünsüpresif tedavi uygulanır. İmmünsüpresif tedavi antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin birlikte kullanılır. Son yıllarda yayınlanan önemli bir çalışmada AA tedavisinde kullanılan immünsüpresif tedaviye eltrombopag eklenmesinin hematolojik cevabı artırdığı bildirilmektedir (31).

2.5. Miyelodisplastik Sendrom

Heterojen bir grup olan miyelodisplastik sendromlar (MDS), displastik ve inefektif hematopoezle karakterize ve akut lösemiye dönüşme riski taşıyan hematopoetik kök hücrelerin malign hastalıklarıdır. MDS, büyük çoğunlukla ileri yaşta görülür ve yaşla birlikte MDS görülme riski artar. Erkeklerde daha sık görülen MDS median yaş ≥ 65 yıldır (31-33). Tedavi ile ilişkili MDS hariç, hastalığın 50 yaş öncesi görülmesi nadirdir (34). MDS'nin insidansı tam olarak bilinmiyor. Ancak literatürde MDS insidansının 4.1-10/100.000 olarak değiştiği raporlanmaktadır (32, 35, 36). MDS gelişimi çevresel faktörler (radyasyon, tütün, kemoterapi, benzen vb.), kalıtsal genetik anomaliler (Trizomi 21, Fankoni anemisi, Bloom sendromu vb.) ve benign hematolojik hastalıklar (PNH) nedeniyle olabilir (37, 38).

2.5.1. MDS’de Klinik Belirti ve Bulgular

MDS hastalığına spesifik klinik belirti yoktur. Hastaların önemli bir kısmı tanı sırasında asemptomatiktir ve hekime rutin hemogram anormallikleri nedeni ile başvurur. Diğer kalan hastalarda ise sitopenilerin (anemi, trombositopeni, lökopeni) şiddetine bağlı olarak değişik klinik bulgular ortaya çıkar. Anemi en sık rastlanılan sitopenidir ve hastalar yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, anjina ve baş dönmesi gibi semptomlarla başvururlar (39, 40). MDS hastalarında daha az sıklıkla enfeksiyon ve/veya kanama bulguları görülür. MDS hastalarında nötropeni ve granülosit disfonksiyonuna bağlı enfeksiyon gelişebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar çoğunluktadır ve en sık cilt enfeksiyonları görülür (41). MDS hastalarında spesifik fizik muayene bulgusu yoktur. Bununla birlikte MDS hastalarında anemiye bağlı solukluk, kanama odakları veya ateş gibi nonspesifik bulgular tespit edilebilir.

2.5.2. Laboratuvar

MDS, anormal hücre morfolojisi (displazi), kan ve kemik iliği elemanlarının (eritrositler, granülositler, trombositler) birinde veya daha fazlasında kantitatif

değişiklikler ile karakterizedir. Tanı sırasında MDS hastalarının yaklaşık yarısında (%50) pansitopeni saptanır. İzole anemi nadir değildir. Ancak MDS hastalarının %5'inden azında anemi olmadan izole trombositopeni, nötropeni veya monositoz tespit edilir (42). Periferik kan yaymasında genellikle eritroid ve miyeloid serilerde displazi görülür. Trombositler genellikle morfolojik olarak normaldir. Kemik iliğinde hücresellik genellikle artmış olarak izlense de bazen normal ya da azalmış olarak da saptanabilir. Kemik iliğinde tek ya da çoklu dizide displazik değişiklikler saptanır.

2.5.3. Tanı

Anamnez ve fizik muayene önemlidir. Toksik madde maruziyeti, sigara, alkol, ilaçlar ve enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. Tanı, periferik kan ve kemik iliği bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. MDS'de sitopeni; hemoglobin <10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı $<1,8 \times 10^3/\text{microL}$ ve trombositler $<100 \times 10^3/\text{microL}$ olması şeklinde tanımlanır. MDS'de periferik kan ve KİAB'da eritroid, miyeloid veya megakaryosit serilerinden en az birinde morfolojik olarak $\geq 10\%$ displastik değişiklikler izlenir. Periferik kanda ve/veya kemik iliğinde blast sayısı artabilir ancak çekirdekli hücrelerin $\geq 20\%$ 'ini geçmez. Blast periferik kanda ve/veya kemik iliğinde $\geq 20\%$ ise AML olarak kabul edilir. Mieloid sarkom (ekstramedüller AML) veya $t(8;21)$, $inv(16)$, veya $t(15;17)$ varlığında blast oranına bakmaksızın AML olarak değerlendirilir. MDS'de tanı sitopeni(ler) ve periferik kan/kemik iliğinin morfolojik bozukluklarla (displaziler) birlikte değerlendirilmesi ile konur. Ayrıca MDS'da +8, -7, 5q- ve 20 q- gibi tipik sitogenetik anomaliler saptanması tanısal açıdan değerlidir.

2.5.4. Sınıflandırma

MDS'de morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özelliklerinin kombinasyonuna dayanan 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi kullanılır (25).

2.5.5. Prognoz

MDS'de prognoz belirlemede tablo 2.8.'de gösterilen Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi (IPSS=International Prognostic Scoring System) kullanılmaktadır.

Tablo 2. 8. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)

Puan	0	0,5	1	1,5	2
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Karyotip (i)	İyi	Orta	Kötü		
Sitopeni (ii)	0-1	2-3			

(i): İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q), Kötü: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri.

Orta: Diğer anomaliler

(ii). Hemoglobin <10 gr/dL, mutlak nötrofil sayısı <1,8 $\times 10^3$ /microL, trombosit <100 $\times 10^3$ /microL

2.5.6. MDS Tedavisi

Destek tedavileri:

Eritrosit süspansiyonu (ES): Hemoglobin değerinin komorbiditesi olan hastalarda 10 g/dL, komorbiditesi olmayanlarda ise 8 g/dL'nin üzerinde olacak şekilde ES transfüzyonu yapılması genel olarak kabul gören bir uygulamadır. Bununla birlikte her hastada transfüzyon kararı hastanın klinik durumunu göre değişkenlik gösterebilir. Allojenik kemik iliği nakil adayı hastalarda ışınlanmış ES kullanılmalıdır.

Trombosit süspansiyonu (TS): Trombosit transfüzyon sıklığı ve sınırı her hasta için değişkenlik gösterir. Kanaması olmayan hastalarda 10 $\times 10^3$ /microL' nin üzerinde TS transfüzyonu önerilmez. Ateşi olan hastalarda trombosit değerinin 20 $\times 10^3$ /microL üzerinde tutulması önemlidir.

Demir şelasyonu: Yaşam beklentisi nispeten uzun olan (bir yılın üzerinde) transfüzyona bağımlı MDS hastalarında serum ferritin 1000 mcg/L'nin üzerine çıktığı zaman veya 20 ES transfüzyonundan sonra demir şelasyonu tedavisi (deferasiroks, deferoksamin) başlanmalıdır.

Düşük Riskli MDS hastası:

Anemi (genellikle hemoglobin <10 g/dL ise) eritropoez uyarıcı (eritropoetin, darbopoetin) ilaçlar ile tedavi edilir. Eritropoez uyarıcı ilaçlara yanıtını kestirebilmek için serum eritropoietin düzeyi ve aylık ES gereksinimi bilinmesi önemlidir. Bu hasta grubunda belirli şartlarda immünsüpresif tedaviler (ATG ile birlikte siklosporin veya ATG için kontrendikasyon varsa tek başına siklosporin) kullanılır. Bununla birlikte bu hasta grubunda immünmodülatör ilaçlar (lenalidomid, talidomid) ilaçlar ve hipometile edici ajanlar (azasitidin, desitabin) diğer tedavi seçeneklerini oluştururlar.

Yüksek Riskli MDS hastası:

İndüksiyon kemoterapisi için uygun olan yüksek risk grubundaki MDS hastaları allojenik kök hücre nakli için değerlendirilmelidir. HLA uygun vericisi bulunan hastalarda allojenik kök hücre nakli mümkün olduğunca erken dönemde yapılması önemlidir. Allojenik kök hücre nakline uygun vericisi bulunamayan veya ileri yaş veya komorbiditesi olan hastalarda hipometile edici ajanlar, yoğun/düşük doz kemoterapötik tedaviler uygulanır.

2.6. Enfeksiyonlar

Pansitopeni daha çok hematolojik hastalıklar sonucunda görülen laboratuvar bulgu olmasına rağmen hematolojik dışı nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Bunlardan en önemlilerinden biri de enfeksiyonlardır. Pansitopeniler özellikle viral enfeksiyonlar sırasında/sonrasında izlense de, bakteriyel, fungal, paraziter etkenler de pansitopeniye sebep olabilir.

Pansitopenik hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları enfeksiyon etkenine göre değişiklikler gösterebilir. Pansitopeni tablosu gelişen hastalarda enfeksiyonun kliniğine ek olarak sitopenilere (anemi, trombositopeni, lökopeni) bağlı halsizlik, yorgunluk, solukluk, çarpıntı, nefes darlığı, baş ağrısı, peteşi, purpura, ekimoz, hematüri, göz içi veya intrakraniyal kanamalar ve sekonder enfeksiyonlar gibi bulgular gözlenebilir. Her ne kadar birçok enfeksiyon pansitopeniye neden olsa da Tablo 2.9.'da pansitopeni yaptığı bilinen mikroorganizmaların önemlileri gösterilmiştir.

Tablo 2. 9. Pansitopeniye neden olabilen mikroorganizmalar

Viral enfeksiyonlar
CMV, EBV, HIV, Parvovirüs, Rubella, İnfluenza, Parainfluenza, Rubeola, Mumps virüsü, Hepatit A virüsü, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Human Herpesvirüs-8 (HHV-8)
Bakteriyel enfeksiyonlar
Bruselloz, Tifo, Veba, Tularemi, Tüberküloz, Riketsiya enfeksiyonları, Lyme hastalığı, Leptospiroz
Paraziter enfeksiyonlar
Kala-Azar, Toxoplazmoz, Sıtma, Kriptokok enfeksiyonu
Mantar enfeksiyonları
Mukormikoz, Histoplazmoz

Parvovirüs B19 pansitopeniye direk proeritroblastlara saldırarak neden olur, diğer virüslerin neden olduğu pansitopeni ise genellikle T hücresi aracılı mekanizmalar aracılığıyla kemik iliği aplazisi gelişmesine bağlıdır (43). Hepatit B ve C virüsleri, bazen sitomegalovirüs, Epstein-Barr Virüsü, HIV ve nadiren Hepatit A virüsü ile pansitopeni oluşabilir. Diğer nadir nedenler kızamıkçık, grip, parainfluenza, kızamık ve kabakulaktır.

İmmün yetmezlikli hastalarda gelişen ölümcül CMV enfeksiyonlarında kalıcı viremi ve çoklu organ tutulumu izlenir. CMV'nin bu agresif seyrinde sıklıkla kliniğe bakteriyel, fungal veya protozoal enfeksiyonlar eklenir ve hastalarda pansitopeni, hiperamilazemi, progresif pulmoner infiltratlar ve hipotansiyon sık izlenir. Bu hastalarda tanıyı koymak oldukça zordur ve genellikle otopside birçok organda CMV inklüzyonları saptanır (44).

HIV enfeksiyonunda pansitopeni genellikle ileri evrelerde görülür. İleri HIV aşamasında pansitopeninin sebebi multifaktöriyeldir ve yüksek viral yük, antiretroviral tedavinin kullanımı ve akut veya kronik fırsatçı enfeksiyonu bu faktörlerin önemlileridir. Viral hepatitin de hastalık seyri sırasında geçici pansitopeniye neden olduğu bilinmektedir ve ayrıca aplastik anemi ile ilişkili bulunmuştur (45, 46).

Çocuklarda sık görülen primer HHV-8 enfeksiyonu döküntü ve ateş ile başlar. Fakat immünsüpresif hastalarda ateş kliniğine splenomegali, lenfoid hiperplazi ve pansitopeni eklenir. Bu nedenle immünsüpresif çocuklarda ateş splenomegali, LAP, pansitopeni saptanması durumunda akla HHV-8 enfeksiyonu getirilmelidir (44).

Bruselloz, Orta Asya'da ve bazı gelişmekte olan ülkelerde sık zoonotik bir enfeksiyondur. *B. Melitensis* etkeni Türkiye'de sıktır ve insanlar çiğ süt, peynir, et ya da hasta hayvanlarla doğrudan temas yoluyla enfekte olabilir. Retiküloendotelial, kas-iskelet ve sinir, kardiyovasküler, gastrointestinal sistemleri tutar ve klinik tutulum yerine göre değişir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı ve splenomegali saptanır. Kemik iliği ve dalak tutulumu sıktır. Hafif anemiden pansitopeniye kadar değişen hematolojik bulgulara neden olur. Bu nedenle brusellanın endemik olduğu ülkemizde pansitopeni ve enfeksiyöz bulguları olan hastalarda akla mutlaka getirilmelidir (47).

Tüberküloz da ülkemizde yaygın bir hastalıktır. Tüberkülozun akut septisemik şekline nonreaktif miliyer tüberküloz denir. Bu formda çok miktarda tüberküloz basili hematojen yayılır ve hızlı ölümcül seyreden hastalığın bu şeklinde pansitopeni sık izlenir (48). Yaygın milier tüberkülozun da pansitopeniye neden olduğu bilinmektedir. Pansitopeni tüberkülozda nadir görülmesine rağmen; pansitopeni, açıklanamayan

iştahsızlık ve kilo kaybı ile başvuran hastalarda mutlaka tüberküloz düşünülmelidir. Hem tüberküloz hastalığı hem de anti-tüberküloz tedavi pansitopeni patogeneğinde rol oynamaktadır. Leishmaniazis ve tüberküloz doğrudan etki yoluyla kronik kemik iliğı süpresyonuna neden olabilir ve bu hastalıklar endemik olduğı ülkelerde test edilmelidir (43).

Kronik veya tekrarlayan sıtma enfeksiyonlarında da pansitopeni ortaya çıkabilir. Afrika ve Asya gibi sıtmanın endemik olduğı tropikal bölgelerde yaşayan kişiler, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı anormal immünolojik reaksiyon sergilerler. Bu immünolojik reaksiyonlar sonucunda splenomegali gelişir. Bunun sonucunda hastalarda pansitopeni ve ileri dönemde şiddetli sepsis gelişebilir (49).

Sepsis ve enterik ateş de kemik iliğı supresyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve enfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom geliştirerek pansitopeniye sebep olabilir. (46).

Birçok enfeksiyonda pansitopeni ortaya çıkabilir fakat hematolojik hastalıklardaki gibi kalıcı değil genellikle kan değerlerindeki baskılanma enfeksiyonun iyileşmesi ile düzelir. Fakat özellikle hepatite neden olan Parvovirüs B19, EBV, HIV ve Hepatit (non-A, non-B, non-C, non-G) virüslerinden sonra gelişen aplastik anemi ile hastalardaki bu süreç dönüşümsüz olabilir.

2.7. İlaçlar

İlaçlar pansitopeninin yaygın nedenidir ve kullanımda olan birçok ilaç pansitopeniye neden olabilir. İlaçlar; (I) direk sitotoksik etki, (II) immün aracılı (idiyosinkratik) veya (III) doza bağımlı olmak üzere farklı mekanizmalar ile pansitopeniye neden olabilirler.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve gün geçtikçe de kullanımı artan kemoterapötik ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antiepileptikler, başta kloramfenikol olmak üzere antibiyotikler ve değişik nedenlerle kullanılan birçok ilaç pansitopeniye neden olabilir. Bu ilaçların çoğunda pansitopeni tablosu ilaç kesildikten sonra düzelir. Ancak ilaçların bir kısmına bağılı aplastik anemi gelişebilir. İlaç kullanımına bağılı kemik iliğinin baskılanma mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber, (I) ilaçların kök hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi, (II) ilaca bağılı salınan sitokinler ile kemik iliğinin baskılanması veya (III) otoimmün mekanizmalar ile olduğı düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada hücrelerde P-glikoproteininin düşük aktivitesi olan hastalarda, sitoplazmada ilaçların birikmesine ve

toksik seviyelere ulaşmasına neden olduğu ve bu hastalarda pansitopeni ve aplastik aneminin daha sık görüldüğü saptanmıştır (43). Tablo 2.10.'da pansitopeniye neden olan bazı ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 2. 10. Pansitopeniye neden olabilen ilaçlar

Kategoriler	Örnekler
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar	- Aspirin - Diklofenak - İbuprofen - İndometazin - Sulindak - Fenilbutazon
Antimikrobiyaller	- Albendazol - Kloramfenikol - Sidofovir - Dapson - Sülfonamidler - Gansiklovir - Kinin-Kinidin
Anti-gut	- Allopurinol - Kolşisin
Antiepileptikler	- Karbamazepin - Fenitoin - Valproat - Fenobarbital
Anti tiroid	- Metimazol - Propiltiourasil
Kardiyovasküler	- Amiodaron - Kaptopril - Lisinopril - Nifedipin - Tiklopidin
Gastrointestinal	- Mesalamin - Sülfasalazin - Simetidin
Diüretikler	- Tiazidler - Asetazolamid - Furosemid
Psikiyatrik	- Bupropion - Lityum
Romatolojik	- Azatioprin - Altın tuzları - Leflunomid - Penisilamin - Metotreksat

İlaç kullanımına bağlı pansitopeniye neden olan mekanizmalarından biri idiyosenkratik reaksiyondur. Bir ilacın idiyosenkratik reaksiyona neden olma eğilimi hem kimyasal özelliklerine bağlıdır, hem de hastaya ait faktörler ve bireysel duyarlılığa bağlıdır. Hücre yüzeyinde ilaca karşı gelişen immünolojik reseptörler ekprese edilir. İlaçlarla karşılaşıldığında kemik iliğindeki Th1 hücrelerden IFN- γ salınarak hematopoez baskılanır (50). NSAİİ, kolşisin, antipsikotikler, antitiroid ilaçlar ve antiepileptikler bu mekanizma ile hematopoezi baskıladığı bilinen ilaçlardır. İdiyosenkratik reaksiyon

ile pansitopeniye neden olduğu bilinen ilaçların başında kloramfenikol gelmektedir. Kloramfenikol hem doza bağımlı hem de idiyosenkratik reaksiyon ile pansitopeniye neden olabilir. Kloramfenikolde görülen idiyosenkratik reaksiyonda olduğu gibi, ilaçların kemik iliğı üzerindeki etkileri geri dönüşümsüz olabilir.

Özellikle romatolojik ve hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ve immünoşüpresif bir ilaç olan azatioprin, genellikle lökopeniye ve nadiren pansitopeniye neden olabilir (46). Bilinen konvansiyonel kemoterapötik ajanların çoğu, doğrudan kemik iliğı toksisitesine bağı pansitopeniye neden olur.

Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilaç, kanserde kullanılan kemoterapotiklerin çoğu, ayaktan veya yatan hastalarda kullanılan bazı antibiyotik/antiviraller veya başka nedenlerle kullanılan birçok ilaç yan etki olarak pansitopeniye neden olabilir. Pansitopeniye bağı bulgularla gelen hastalar genellikle ilacın kesilmesi ile kan değerlerinde düzelme görülür. Fakat kan değerlerinin normale gelmesi ilaca göre, kemik iliğinin etkilenme süresine ve kemik iliğinin rezervine bağı olarak değişebilir (46).

Aşırı alkol tüketimi de pansitopeniye neden olabilir. Alkol sitopenik etkisini farklı yollarla yapabilir. Bunlardan biri kemik iliğine direk sitotoksik etkisidir. Diğer bir yol hepatit ve siroza yol açarak splenomegali gelişmesi ve splenomegaliye sekonder pansitopeni gelişmesidir. Başka bir yol ise alkolün hücre membranındaki fosfolipitlerin yapısını bozması ve folat absorpsiyonunu etkilemesidir (43).

Radyasyon hematopoetik hücrelerde sitotoksik etki yaparak pansitopeniye neden olabilir. 5 Gy'den yüksek dozlarda kemik iliğı hipoplazisi gelişir. İlk önce lenfositler etkilenir sonra lökosit ve trombositler düşer. Radyoterapiden sonra sitopeni 1-4 haftaya kadar gelişir fakat sitopeninin gelişmesi ayları da bulabilir. Radyoterapinin uygulandığı bölge de pansitopeninin gelişmesinde önemlidir. Özellikle omurga, kaburga ve pelvise uygulanan radyasyon sonrasında daha sık izlenir fakat genellikle geri dönüşümlüdür (43).

2.8. Lenfomalar

Lenfomalar, lenfositlerin oluşturduğu hematolojik bir kanser tipidir. Lenfoma lenf dokusunun habis tümörüne verilen genel bir isimdir. Malign lenfoid hücreler; lenf düğümü, dalak, kemik iliğı, kan ve diğer organlarda çoğalarak ciddi klinik tablolara sebep olabilirler. Lenfomalar, Hodgkin Lenfoma ve Non hodgkin lenfoma olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

2.8.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin Lenfoma (HL) tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu, tüm kanserlerin ise %0.6'sını oluşturur (51). Yıllık görülme insidansı toplumda 2.3/100.000'dür (19). HL vakaları tüm yaş gruplarında görülse de genç erişkinlikte (20'li yaşlar) ve ileri yaşta (65 yaş civarları) olmak üzere iki pik yapar (52). Klasik Hodgkin lenfoma alt tipi HL olgularının %95'ini oluştururken lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi %5'ini oluşturur. Klasik HL mikst sellüler, nodüler sklerozan, lenfositten zengin ve lenfositten yoksun alt tipi olmak üzere 4 histopatolojik alt tipe ayrılır. Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan, ekonomik olarak az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise mikst sellüler histolojik alt tipi daha sık görülür. Sosyoekonomik durum, çevresel faktörler, immünsüpresyon, otoimmünite ve genetik yatkınlık HL gelişimi için bilinen risk faktörlerindendir (53-57).

2.8.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Lenfadenopati HL'nın en önemli fizik muayene bulgusudur. Lenfadenopati sıklıkla periferik lenf nodlarında büyüme ile başlar ve tanı sırasında hastaların yarısından fazlasında supradiafragmatik lenfadenopati vardır (58). HL'de lenfadenopatiler tipik olarak ağrısız, mobil ve lastik kıvamındadır. HL hastalarında lenfadenopati dışında alkol aldıktan sonra lenf nodlarında ağrı olması, vücutta kaşıntı, halsizlik ve yorgunluk görülebilir. Ayrıca HL hastalarının bir kısmında tanı sırasında kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri (B semptomları) görülebilir. B semptomları; evreleme, tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. HL hastalarının hemogram değerlendirmesinde normokrom/normositer anemi, lökositoz, eozinofili, monositoz, trombositoz ve lenfopeni görülebilir. Bazı hastaların biyokimyasal parametrelerinde (hipoalbuminemi, hiperkalsemi vb.) değişiklikler de izlenebilir.

2.8.1.2. Tanı

HL tanısı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Klasik HL'da Reed-Sternberg hücreleri görülürken NLPHL'da lenfosit baskınlığı görülür. Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 ile boyanırken bazen CD20 (+) ve CD45 (-) saptanır. Lenfosit baskın hücreler CD20 ve CD45 ifadesine sahip iken, CD15 ve CD30 ifade etmezler (59).

2.8.1.3. Evreleme

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evrelemede pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) öncelikli olarak tercih edilir. Lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır.

2.8.1.4. Tedavi

HL hastalarının tedavisi hastalığın evresi ve risk grubuna göre değişiklik gösterir. Tedavide kemoterapi, radyoterapi veya kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavileri kullanılır. Yeni tanı HL hastalarında en sık kullanılan ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapi rejimidir.

2.8.2. Nonhodgkin Lenfoma

Nonhodgkin lenfomalar (NHL) B lenfositler, T lenfositler ve nadiren NK hücrelerden kaynaklanan heterojen bir gruptur. NHL hastalarında klinik lenfomanın tipine ve tutulum alanına bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir. Bazı NHL tipleri (indolent lenfomalar) yıllarca herhangi ciddi bir semptom/bulguya neden olmazken, bazı NHL tipleri oldukça agresif seyreder ve tedavi edilmeyen vakalar kısa sürede ölümle sonuçlanır. Agresif lenfomalar (Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma vb.) genellikle hızlı büyüyen kitle, B semptomları ve/veya hiperkalsemi, yüksek LDH ve ürik asit seviyesi ile prezente olurlar. İndolent lenfomalar (foliküler lenfoma, KLL/SLL vb.) genellikle sinsidir ve yavaş büyüyen lenfadenopati, splenomegali veya hepatomegali ile prezente olurlar.

2.8.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Tanı sırasında NHL'li hastaların üçte ikisinden fazlasında genellikle ağrısız olan periferik lenfadenopati vardır. NHL hastalarının %10-35'i primer ektranodal lenfoma olarak tanı alırlar (60). Bu nedenle NHL hastalarında tanı sırasında semptom ve bulgular oldukça değişkenlik gösterebilir. Şöyle ki; primer gastrointestinal sistem lenfomalı hastalar anoreksi, kilo kaybı, bulantı ve kusma, kronik ağrı, karın dolgunluğu, erken doyumluk, kanamalar veya akut perforasyonla, primer santral sinir sistemi lenfomaları baş ağrısı, letarji ve çeşitli nörolojik semptomlar ile başvurabilirler. NHL hastalarında anemi, trombositopeni veya lökopeni (I) yaygın kemik iliği tutulumu, (II) hipersplenizm veya (III) immün yıkım sonucu gelişebilir. Ortaya çıkan bu sitopenilere bağlı NHL hastaları anemi, çeşitli kanamalar veya enfeksiyon bulgu ve belirtileriyle başvurabilirler. Kemik iliği tutulumunun büyük çoğunluğu indolent lenfomalar başta

olmak üzere tanı sırasında %30-50 olguda görülür (61). Tanı sırasında NHL hastalarının yaklaşık %40'ında ateş, kilo kaybı veya gece terlemesi gibi sistemik semptomlar saptanır (60).

2.8.2.2. Etiyoloji

Bazı hastalıklar, enfeksiyon ajanları, ilaçlar ve toksinler NHL etiyolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı kalıtsal bağışıklık sistemi bozukluklarında (Wiskott-Aldrich sendromu, Klinefelter sendromu, Bloom sendromu vb.) veya edinilen bağışıklık sistemi bozuklukları (HIV enfeksiyonu, multisentrik Castleman hastalığı vb.) NHL riskini arttırmaktadır. Ayrıca otoimmün hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu vb.) bazı kimyasal ve ilaçlar (fenitoin, pestisitler, kemoterapötikler, iyonize radyasyon vb.) NHL riskini artmaktadır. HIV dışında EBV, Human T cell lösemi/lymphoma virus, *Helicobacter pylori*, hepatit B virüs, hepatit C virüs, *Campylobacter jejuni* vb. gibi enfeksiyonlarda NHL riski artmaktadır (62-66).

2.8.2.3. Evreleme

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evrelemede görüntüleme olarak PET/BT öncelikli olarak tercih edilir.

2.8.2.4. Tanı

İmmün fenotiplendirme ve sitogenetik inceleme tanı ve ayırıcı tanıda büyük öneme sahip olsa da NHL hastalarında kesin tanı için lenf nodu biyopsisi gerekir.

2.8.2.5. Tedavi

NHL hastalarında tedavi planlaması histolojik alt tipi, evresi ve hastanın performansı gibi faktörler dikkate alınarak yapılır. NHL hastalarında temel tedavi yaklaşımı kemoterapi tedavisidir. Histolojik alt tipe ve evresine göre birçok farklı kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Ayrıca radyoterapi, monoklonal antikor tedavileri, bekle ve gör yaklaşımı ve kök hücre nakilleri de diğer seçenekleri oluşturmaktadır.

2.9. Kronik Karaciğer Hastalığı

Siroz hastalarında hematolojik parametrelerde anormallikler sık olarak görülür. Trombositopeni en yaygın görülen hematolojik anormallik iken anemi ve lökopeni hastalığın ileri döneminde gelişirler (67). Trombositopeni çoğunlukla portal hipertansiyon nedeni ile oluşan konjestif splenomegaliye bağlı ortaya çıkar. Büyümüş bir dalak, dolaşımdaki trombosit kitlesinin %90'ına kadar geçici sekestrasyona neden olabilir. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında azalmış trombopoetin seviyesi de trombositopeni gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak kronik karaciğer hastalarında trombosit sayısının $50 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altında nadiren görülür (68). Anemi akut/kronik gastrointestinal sistem kanamaları, folat eksikliği, alkole bağlı direkt toksisite, hipersplenizm, kronik hastalık anemisi ve hemoliz gibi multifaktoriyel nedenlerden kaynaklanır. Bu hastalarda lökopeni ve nötropeni hipersplenizme bağlı gelişebilir.

2.10. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) 15 yaş altı çocukluklarda en sık rastlanan malignensidir ve 3-4 yaşlarında birinci, 60 yaştan sonra ise ikinci pikini yapar (69). ALL erişkin popülasyonda akut lösemilerin yaklaşık %20'sini oluşturur ve insidansı 0.7-1.8/100.000/yıl'dır (70). ALL farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmiyor. Hastalar spesifik olmayan çabuk yorulma, egzersiz toleransında azalma, ateş, kolay morarma, kanama, baş dönmesi, eklem/ekstremitte ağrıları gibi semptomlardan biri veya birkaçı ile başvururlar. Fizik muayenede ise solukluk, ekimozlar, peteşiler, lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanabilir. ALL hastalarında tanı sırasında kemik iliği yetmezliğine bağlı anemi (normokrom normositer), nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Lökosit sayısı normal, düşük veya yüksek olabilir. Tanı morfolojik, sitokimya, immunfenotiplendirme ve sitogenetik incelemeler ile konur. ALL hastalarında genel tedavi yaklaşımı remisyon indüksiyon, SSS profilaksisi, konsolidasyon, idame ve/veya kök hücre nakillerinden oluşur.

2.11. Diğer Hematolojik Hastalıklar

Multipl myeloma (MM), hairy cell lösemi, primer myelofibrozis ve diğer birçok hematolojik malign hastalıkta tanı sırasında pansitopeni tablosu görülebilir. Multipl myeloma erişkinlerde en sık görülen hematolojik malignansilerden biridir. MM hastalarında tanı sırasında en sık rastlanan hematolojik anomali anemidir. Bir çalışmada tanı sırasında MM hastaların %73'ünde normokrom normositik anemi (hemoglobin

≤ 12 g/dL) tespit edildiği raporlanmaktadır (71). Aneminin myelofitizik (malign hücre infiltrasyonu), eritropoetin eksikliği (böbrek yetmezliğinde) ve kronik hastalık anemisi gibi farklı nedenlere bağlı gelişir. İleri evre MM hastalarında trombositopeni ve nötropeni gelişebilir (72). Daha nadir de olsa çeşitli nedenlere bağlı MM hastalarında pansitopeni tablosu ortaya çıkabilir (73-75).

Hairy cell lösemi (tüylü hücreli lösemi, HCL) erişkin lösemilerinin %2'sini oluşturur. Tüylü hücreli lösemi hastalarının %85'i anemik (hematokrit %20-35), %80'i trombositopenik ($20-100 \times 10^3/\text{microL}$), %80'i nötropenik ve %80'i de monositopeniktir. Ayrıca tüylü hücreli lösemi hastalarının %10-20'sinde tanı sırasında lökositoz da ($>10.0 \times 10^3/\text{microL}$) saptanır. Tanı sırasında tüylü hücreli lösemi hastalarının % 60-80'inde pansitopeni (monositopeni ile birlikte) saptanır (76-78) .

Primer miyelofibroz (PMF) hastalarının laboratuvar tetkiklerinde en sık anemiye rastlanır. Tanı sırasında PMF hastalarının yaklaşık yarısında hemoglobin değeri 10 g/dl'nin, % 20'sinde ise 8g/dl'nin altındadır. PMF hastalarında anemi multifaktoriyeldir. PMF hastalarının tanı sırasında %8'inde lökopeni ve % 26'sında trompositopeni görülür (79, 80).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmamızda 2009 ile 2018 tarihleri arasında erişkin hematoloji kliniği tarafından değerlendirilen yaklaşık 26 bin erişkin (18 yaş ve üzeri) hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Retrospektif olarak değerlendirilen bu tıbbi kayıtlardan pansitopenisi tespit edilen toplam 467 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda pansitopeni saptanan toplam 467 erişkin hastanın pansitopeni etiyolojileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya erişkin hematoloji polikliniğine ilk başvurusunda veya hematolojik konsültasyonunda pansitopeni saptanan erişkin hastalar alındı. Çalışmamızda pansitopeni; tam kan sayımında hemoglobin değeri erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL, lökosit sayısını $< 4,0 \times 10^3$ /microL ve trombosit sayısı $<150 \times 10^3$ /microL'nin altında olması şeklinde tanımlandı. Pansitopeni saptanan hastaların tam kan sayım çıktılarından hemoglobin değeri, lökosit ve trombosit sayıları, hematokrit ve MCV değerlendirildi. Çalışmada bu tetkiklere ek olarak hastaların önemli bir kısmından C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, ürik asit, albumin, alkalen fosfataz (ALP), LDH, B12, folat, ferritin çalışıldı. Pansitopenili hastaların tümünde belirlediğimiz bu veriler dışında retrospektif olarak periferik kan yayması incelemesi, kemik iliği aspirasyon/biyopsi ve sitogenetik analiz kayıtları dikkatli bir şekilde incelenerek elde edilen bulgular ışığında hastaların pansitopeni etiyolojisi saptandı. Ayrıca hastalara yapılan görüntülemelerde karaciğer ve dalak boyutu incelendi. Gerektiğinde olguların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin otomasyon sistemi hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı.

Pansitopenik hastalara spesifik periferik yayma bulguları ile birlikte serum vitamin B12 düzeyi 200 pg/mL'nin altında olan hastalara vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı konuldu. Çalışmada folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi izlenmedi. Pansitopeni saptanan ve kemik iliği biyopsisinde anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği varlığında aplastik anemi tanısı konuldu. Hastalara MM tanısı serum ve/veya idrarda monoklonal protein ve kemik iliğinde artmış ($\geq\%10$) atipik klonal plazma ve/veya klonal plazmositom saptanmasıyla konuldu. Periferik yayma ve/veya kemik iliği incelemesinde blast ($\geq\%20$) saptanan hastalar akım sitometri ve sitogenetik çalışmalar

sonucu AML ve/veya ALL tanıları konuldu. NHL veya HL tanıları lenf nodu ve/veya tutulan organ biyopsisi sonucunda histopatolojik olarak konuldu. Primer miyelofibrozis tanısı ise hastalara dünya sağlık örgütünün primer miyelofibrozis için önerdiği tanı kriterleri ile konuldu (81). Ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, öksürük, kas ağrısı olan hastalarda kan, idrar tahlilleri ve kültürlerinde enfeksiyona yönelik değerlendirme yapıldı. Hastalar özellikle son 6 ay içerisinde almış olduğu ilaçlar, bu ilaçların dozları, kullanım süreleri ve kullanım nedenleri ayrıntılı olarak soruldu. Ayrıca hastaların bitkisel ürünler kullanıp kullanmadığı araştırıldı. Anamnez, fizik muayene ve tetkiklerin sonuçları analiz edilerek pansitopeni etiyolojisinde olabilecek enfeksiyon ve ilaçlar sorgulandı. Kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı pansitopeni gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS Statistics version 25.0 yazılımı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimize ilişkin veriler ortalama ($\bar{X}$) $\pm$ standart sapma (SS) ile, kategorik değişkenlerimize ilişkin veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Ölçümsel değişkenlerimize ilişkin verilerin normal dağılım gösterdiği Kolmogorov Smirnov testi ile saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle ölçümsel değişkenlerimize ilişkin verilerin karşılaştırılması unpaired t testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerimize ilişkin verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare analizi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Üniversite Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Protokol No:2019/6-2)

4. BULGULAR

Bu çalışmaya retrospektif olarak incelenen yaklaşık 26000 hastadan ilk başvurusunda veya hematoloji konsültasyonunda pansitopeni tespit edilen 467 hasta dahil edildi. Çalışmadaki toplam 467 hastanın 215'i (%46,0) kadın ve 252'si (%54,0) ise erkekti. Pansitopenik hastalardan ≤ 65 yaş “genç hasta” ve > 65 yaş “yaşlı hasta” olarak kabul edildi. Hastaların %60'ı (280 hasta) genç hasta ve %40'ı (187 hasta) yaşlı hasta olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve yaş aralığı-cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1. ve tablo 4.2. 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta sayısı	467
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	215/252
Yaş ortalaması (min-mak)	56,41 (18-93)
Hemoglobin g/dl (min-mak)	8,66 (2,5-12,9)
Beyaz küre $\times 10^3$ /microl (min-mak)	2,54 (0,1-3,94)
Trombosit $\times 10^3$ /microl (min-mak)	68,88 (2-147)

Tablo 4. 2. Yaş aralığı-cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	≤ 65 yaş	> 65 yaş	n	%
Kadın	143	72	215	46,0
Erkek	137	115	252	54,0
Toplam	280	187	467	100,0

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 56,41 ($\pm 19,351$) yıl olarak bulundu. Kadınlarda yaş ortalaması 54.02 yıl ($\pm 19,851$), erkeklerde ise yaş ortalaması 58,45 yıl ($\pm 18,714$) olarak bulundu. Hem kadın hem de erkek pansitopenik hastalarda 18 en küçük yaş ve 93 en büyük yaş olarak bulundu. Tablo 4.3.'de cinsiyet-yaş ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4. 3. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı

Cinsiyet	X $\pm$ SS	Minimum yaş	Maksimum yaş	n
Kadın	54,02 $\pm$ 19,851	18	93	215
Erkek	58,45 $\pm$ 18,714	18	93	252
Toplam	56,41 $\pm$ 19.351	18	93	467

Çalışmamızda pansitopeni etiyolojisinde en sık neden olarak megaloblastik anemi saptandı. Verilerimizin analizinde pansitopenilerin etiyolojisinde ilk sırada 116 (%24.8) hasta ile megaloblastik anemi, 2. sırada 60 (%12,8) hasta ile akut myeloblastik lösemi, 3. sırada 56 (%12.0) hasta ile enfeksiyon hastalıkları ve 4. sırada ise 55 (%11.8) hasta ile myelodisplastik sendromların olduğu görüldü. Pansitopeniye yol açan etyolojik nedenler ve oranları Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 4. Pansitopeni saptanan hastalarımızda etiyolojik nedenler ve oranları

Tanı	n	%
Megaloblastik Anemi	116	24,8
Akut Myeloblastik Lösemi	60	12,8
Enfeksiyon	56	12,0
Myelodisplastik Sendrom	55	11,8
İlaç	33	7,1
Aplastik Anemi	31	6,6
Kronik Karaciğer Hastalığı	26	5,6
Lenfoma	16	3,4
Multipl Myelom	13	2,8
Akut Lenfoblastik Lösemi	13	2,8
Myelofibrozis	9	1,9
Hairy Cell Lösemi	6	1,3
Sistemik Lupus Eritematozus	5	1,1
Diğer*	5	1,1
Etiyolojik neden saptanamayan	23	4,9
Toplam	467	100,0

* Çöliak hastalığı, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus, paroksizmal nokturnal hematüri

Yaşa ve cinsiyete göre etiyolojik nedenlerin analizinde her iki cinsiyetteki genç hastalarda ve ≤ 65 yaş erkeklerde megaloblastik anemiler, ≤ 65 yaş kadınlarda ise enfeksiyon en sık pansitopeni etiyolojik nedeni olarak saptandı. 2. sıklık etiyolojik neden ≤ 65 yaş hastalarda enfeksiyon iken ≤ 65 yaş erkek hastalarda AML, > 65 yaş hastalarda, > 65 yaş kadın ve > 65 yaş erkek hastalarda MDS olduğu görüldü. Tablo 4.5.'de genç ve yaşlı kadınlarda ve erkek pansitopenik hastalarda en sık saptanan etiyolojik nedenler belirtilmiştir.

Tablo 4. 5. Yaşa ve cinsiyete göre pansitopeni yapan en sık nedenler

Yaş	1.en sık	2.en sık	3.en sık	4.en sık
≤ 65 yaş	MA	Enfeksiyon	AML	AA
> 65 yaş	MA	MDS	AML	Enfeksiyon
≤ 65 yaş kadın	Enfeksiyon	MA	AML	İlaçlar
> 65 yaş kadın	MA	MDS	İlaçlar	Enfeksiyon
≤ 65 yaş erkek	MA	AML	Enfeksiyon	AA
> 65 yaş erkek	MA	MDS	AML	Enfeksiyon
Kadın	MA	Enfeksiyon	İlaçlar/MDS	AML
Erkek	MA	AML	MDS	Enfeksiyon
AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, MA: Megaloblastik Anemi, MDS: Myelodisplastik Sendrom				

Pansitopeni saptanan hastalarda AML, ALL, lenfoma, enfeksiyon, ilaç, AA, kronik karaciğer hastalığı, myelofibrozis, HCL ve SLE daha çok genç hastalarda, MDS ve multipl myelom ise en çok yaşlı popülasyondaki hastalarda saptanmıştır. Bununla birlikte megaloblastik anemi genç ve yaşlı popülasyonda oranları birine yakın tespit edildi. Yaş ortalaması ve etiyolojik hastalık ilişkisinde ise en genç pansitopenik hastalar 31,8 (±12,637) yaş ortalaması ile SLE’de, en yaşlı hastalar ise 69,22 (±16,895) yaş ortalaması ile MDS hastalarının olduğu belirlendi. Tablo 4.6.’da pansitopeni etiyolojisinde sık görülen hastalıklarda yaş dağılımı görülmektedir.

Tablo 4. 6. Pansitopeni etiyolojisinde sık görülen hastalıklarda yaş dağılımı

Etiyoloji	X±SS	Yaş(min-max)	Kadın(n)	Erkek(n)	Toplam(n)
MA	59,63±19,050	21-93	46	70	116
AML	54,23±20,040	20-89	23	37	60
Enfeksiyon	47,91±19,843	21-89	29	27	57
MDS	69,22±16,895	21-93	24	31	55
İlaç	56,88±16,221	24-85	24	9	33
AA	49,16±18,466	18-78	14	17	31
KKH	52,38±13,880	23-79	13	13	26
Lenfoma	59,38±14,605	25-77	6	10	16
MM	71,62±9,996	50-85	4	9	13
ALL	40,69±13,701	18-67	7	6	13
Toplam	56,41±19,351	18-93	215	252	467
AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KKH: Kronik Karaciğer Hastalığı, MA: Megaloblastik Anemi, MDS: Myelodisplastik Sendrom, MM: Multipl Myelom					

Çalışmaya dahil edilen 467 pansitopenik hastanın CBC değerlendirmesinde ortalama hemoglobin değeri 8,66±2,50 g/dL, lökosit sayısı 2,54±0,96 x10³/microL ve trombosit sayısı ise 67,88±40,03 x10³/microL olarak bulundu.

Tablo 4. 7. Etiyolojik hastalıkların tanı sırasındaki tam kan sayımı ortalamaları

Tanı	WBC X±SS	Hemoglobin X±SS	Hematokrit X±SS	MCV X±SS	Trombosit X±SS
MA	2,91±0,85	7,07±2,42	20,83±7,40	100,56±23,04	74.04±36,66
AML	2,18±0,93	8,63±2,10	25,65±5,78	93,90±10,81	50,72±32,72
Enfeksiyon	2,30±0,96	9,93±2,18	30,02±6,17	83,65±15,49	77.23±42.79
MDS	2,75±0,84	9,46±2,01	29,07±6,30	92,12±11,20	72,95±43,59
İlaç	2,00±1,15	8,76±2,35	27,47±8,93	90,24±9,08	65,67±42,21
AA	2,39±0,96	8,48±2,64	25,44±7,70	95,99±21,27	37,13±35,60
KKH	2,71±0,92	9,71±1,96	29,67±7,06	85,62±8,34	69,62±32,59
Lenfoma	2,50±0,83	9,66±2,25	30,99±5,72	87,22±8,12	75,81±41,10
MM	3,03±0,92	8,41±2,87	25,57±8,91	95,26±13,0	98,77±39,84
ALL	2,24±1,06	9,36±2,53	30,01±5,45	90,72±9,37	64,15±42,94
Toplam	2,54±0,96	8,65±2,50	26,67±7,47	92,61±15,97	67.22±40,23
AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KKH: Kronik Karaciğer Hastalığı, MA: Megaloblastik Anemi, MDS: Myelodisplastik Sendrom, MM: Multipl Myelom					

Çalışmamızda pansitopeniye neden olan hastalıkların 320'si (%68,5) hematolojik, 124'ü (%26,5) non-hematolojik hastalık saptanırken, 23 hastada (%4,9) etiyolojik neden belirlenmedi. Tablo 4.8.'de pansitopeni etiyolojiler içerisinde hematolojik ve non-hematolojik hastalık oranları görülmektedir.

Tablo 4. 8. Pansitopeni hastalarında hematolojik- non-hematolojik hastalık oranları

Hastalık grubu	n	%
Hematolojik hastalıklar	320	68,5
Non-hematolojik hastalıklar	124	26,5
Etiyolojik neden belirlenemeyen	23	5,0
Toplam	467	100,0

Pansitopeniye neden olan hematolojik ve non-hematolojik hastalıklar genç ve yaşlı hasta popülasyonunda dağılımları farklı dağılım gösterdiği bulundu. Tablo 4.9.'da pansitopenide yaş grubuna göre hematolojik ve non-hematolojik hastalıkların dağılımı görülmektedir.

Tablo 4. 9. Yaşa göre hematolojik ve non-hematolojik hastalık dağılımı

Hastalık grubu	≤ 65 yaş		>65 yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hematolojik hastalıklar	174	54,4	146	45,6	320	100
Non-hematolojik hastalıklar	93	75	31	25	124	100

Hematolojik etiyolojik nedenlerden megaloblastik anemi %36,2 (116 hasta) ile 1.sıklıkta, AML %18,6 ile (60 hasta) 2.sıklıkta ve MDS %17,1 (55 hasta) ile 3.sıklık tespit edildi. Non-hematolojik etiyolojik nedenlerden ise 1.sıklık %45,2 (56 hasta) enfeksiyon, 2.sıklıkta %26,6 (33 hasta) ilaç ve 3.sıklık %21,0 (26 hasta) oranda kronik karaciğer hastalığı izlendi. Tablo 4.10.'da ve tablo 4.11.'de pansitopeniye neden olan hematolojik ve non hematolojik etiyolojik nedenler ve sıklıkları görülmektedir.

Tablo 4. 10. Hematolojik hastalıkların etiyolojileri ve sıklıkları

Etiyoloji	n	%
Megaloblastik Anemi	116	36,2
Akut Myeloblastik Lösemi	60	18,6
Myelodisplastik Sendrom	55	17,1
Aplastik Anemi	33	10,3
Lenfoma	16	5,0
Multiple Myelom	13	4,0
Akut Lenfoblastik Lösemi	13	4,0
Myelofibrozis	9	2,7
Hairy Cell Lösemi	6	1,8
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	1	0,3
Toplam	320	100,0

Tablo 4. 11. Non-hematolojik hastalıkların etiyolojileri ve sıklıkları

Etiyoloji	n	%
Enfeksiyon	56	45,2
İlaç	33	26,6
Kronik Karaciğer Hastalığı	26	21,0
Sistemik Lupus Eritematozus	5	4,0
Diğer*	4	3,2
Toplam	124	100,0

*Crohn hastalığı, Çöliak hastalığı, Gaucher hastalığı

Çalışmaya alınan pansitopenik hastaların %63,3'ünde (281 hasta) benign, %36,7'sinde (163 hasta) ise malign etiyolojik nedenler saptandı. Benign etiyolojik nedenlerde 1. sıklıkta 116 (%41,3) hasta ile megaloblastik anemi, 2. sıklıkta 56 (%19,9) hasta ile enfeksiyon ve 3. sıklık 33 (%11,7) hasta ile ilaçlar saptandı. Malign etiyolojik sebeplerde ise 1. sıklık 60 (%36,8) hasta ile AML, 2. sıklıkta 55 (%33,7) hasta ile MDS ve 3. sıklık 16 (%9,8) hasta ile lenfomalar saptandı. Tablo 4.12.'de ve tablo 4.13.'de pansitopeniye neden olan benign ve malign etiyolojik nedenler ve sıklıkları görülmektedir.

Tablo 4. 12. Pansitopenide benign etiyolojik nedenler ve sıklıkları

Etiyoloji	n	%
Megaloblastik Anemi	116	41,3
Enfeksiyon	56	19,9
İlaç	33	11,7
Aplastik Anemi	31	11,0
Kronik Karaciğer Hastalığı	26	9,3
Myelofibrozis	9	3,2
Sistemik Lupus Eritematozus	5	1,8
Diğer*	5	1,8
Toplam	281	100,0

*Diğer; Crohn hastalığı, Çöliak hastalığı, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Tablo 4. 13. Pansitopenide malign etiyolojik nedenler ve sıklıkları

Etiyoloji	n	%
Akut Myeloblastik Lösemi	60	36,8
Myelodisplastik Sendrom	55	33,7
Lenfoma	16	9,8
Multiple Myelom	13	8,0
Akut Lenfoblastik Lösemi	13	8,0
Hairy Cell Lösemi	6	3,7
Toplam	163	100,0

5. TARTIŞMA

Periferik kanda her üç seri (eritroid, miyeloid ve megakaryositik) elemanlarının normal referans aralığının altında olmasına pansitopeni denir. Başka bir ifade ile pansitopenide periferik kanda eritrosit, lökosit ve trombosit sayılarında anormal bir azalma söz konusudur. Pansitopenik hastalarda anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, hematüri, diş eti kanaması, intrakraniyal kanama ve lökopeniye bağlı enfeksiyonlara artmış eğilim görülebilir. Pansitopenili hastalara yeterli ve zamanında destek tedavisi ile birlikte altta yatan etiyolojik nedenin bir an önce tespit edilerek gerekli önlem ve tedaviler uygulanması kritik öneme sahiptir.

Pansitopenilerin etiyolojilerinde birçok neden ve hastalık vardır; bunlar yaşa, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterebilir. Ancak pansitopeninin tanımı için kabul edilen hematolojik parametreler çalışmaların çoğunda birbirinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle halen pansitopeni için tam bir standart tanım yapılamamıştır. Merkezler genellikle kendi laboratuvar referans değerlerine göre pansitopeniyi tanımlamaktadır. Biz çalışmamızda pansitopeniyi hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL, lökosit sayısını $< 4 \times 10^3/\text{microL}$ ve trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin olması şeklinde tanımladık. WHO, hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL ve kadınlarda <12 g/dL olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (82). Bu nedenle çalışmamızda pansitopeni için WHO tanımı esas alındı ve hemoglobin değeri erişkin erkeklerde 13 g/dL'nin ve kadınlarda 12 g/dL'nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız WHO'nun anemi tanımı için belirlediği hemoglobin eşik değerlerine göre yapılmış olsa da bildirilen pansitopenik çalışmaların önemli bir kısmında farklı hemoglobin eşik değerler kabul edilmiştir. Çeşitli yaş gruplarını kapsayan (2-80 yaş) 104 pansitopenik hastanın incelendiği bir çalışmada tüm yaş grupları ve cinsiyetler için hemoglobin değeri 9 g/dL'den düşük olanlar, 13 yaş ve üzerindeki hastaların dahil edildiği 85 pansitopenik başka bir çalışmada ise hemoglobin ≤ 10 g/dL olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (83, 84). On sekiz yaş üzeri pansitopenik erişkinlerde yapılan daha küçük (56 hasta) bir çalışmada ise hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altında olan hastalar alınmıştır (2). Bu 3 çalışmada pansitopeni tanımında kullanılan hemoglobin değerleri çalışmamıza göre daha düşüktür. Ancak yeni tanı 250 (193 erişkin, 57 çocuk) pansitopenik hastanın kemik iliği inceleme

sonuçlarının yayınlandığı çalışmaya ise hemoglobin değeri erkeklerde 13,5 g/dL kadınlarda ise 11,7 g/dL'nin altında olanlar alınmıştır (85). Pansitopenilerin etiyolojik profillerinin incelendiği ve 15 yaş üzeri toplam 100 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada ise erkeklerde hemoglobin değerlerinin 13,5 g/dL kadınlarda ise 11,5 g/dL altında olanlar dahil edilmiştir (86). Etiyolojik spektrumlarının incelendiği 111 pansitopeni (13-65 yaş) hastasının araştırıldığı başka bir çalışmaya ise tüm yaş ve cinsler için hemoglobin değerleri 12 g/dL'nin altında olanlar dahil edilmiştir (87). Tüm yaş gruplarının dahil edildiği (82 hasta pediatrik grup) 400 pansitopenik geniş bir seride ise tüm yaş ve cinsiyetler için anemi tanımında hemoglobin için eşik değer 11 g/dL'nin altı kabul edilmiştir (88). Çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda ise WHO'nun anemi tanımında kabul ettiği hemoglobin değerlerine (erkeklerde <13 g/dL ve kadınlarda <12 g/dL) göre pansitopeni hastaları raporlanmıştır (89, 90).

Pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenlerini incelediğimiz bu çalışmada eşik trombosit değerini $150 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altı olarak kabul ettik. Pansitopenilerle ilgili çalışmaların çoğunda da çalışmamıza benzer şekilde trombositopeni tanımı için trombosit sayısı $150 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altı olarak kabul edilmiştir (84, 86, 88, 90). Ancak literatürde pansitopenik hastalarda yapılan bazı çalışmalarda trombositopeni tanımı için farklı eşik değerlerin de olduğu görülmektedir. Gayathri ve arkadaşları pansitopenik etiyolojilerini inceledikleri 104 hastada, ülkemizden yayınlanan 137 erişkin pansitopeni etiyolojisinin incelendiği çalışmada ve bildirilen diğer bazı çalışmalarda trombositopeni için eşik değer $100 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altı alınmıştır (84, 86, 88, 90, 91). Literatürde pansitopenik hastaların değerlendirildiği yayınlarda trombositopeni için eşik değeri olarak trombosit sayısı $<140 \times 10^3/\text{microL}$ olarak kabul eden yayınlar da bulunmaktadır (92, 93).

Pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenleri incelediğimiz bu çalışmada lökosit değeri $4 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altında olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Aynı şekilde literatürdeki pansitopeni ile ilişkili yayınların büyük çoğunluğunda da eşik lökosit değeri $4 \times 10^3/\text{microL}$ 'nin altı olarak kabul edilmektedir (2, 85, 88, 90, 91). Bununla birlikte pansitopeni ile ilişkili bazı yayınlarda lökosit sayısı yerine mutlak nötrofil sayısı ($<1.5 \times 10^3/\text{microL}$) dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır (94, 95). Literatürde pansitopenik hastaların incelendiği yayınların bazılarında pansitopeni tanımı için kabul edilen hemoglobin (erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL) trombosit ($<150 \times 10^3/\text{microL}$) ve lökosit ($<4 \times 10^3/\text{microL}$) eşik değerleri tamamen bizim ile aynı olan yayınlar da bulunmaktadır (89, 90).

Çalışmamızda pansitopeni tespit ettiğimiz 467 erişkin hastanın 116'sında (%24,8) megaloblastik anemileri en sık etiyolojik neden olarak saptadık. Daha önce yayınlanan çalışmaların belirli bir kısmında megaloblastik anemiler pansitopenilerin en sık nedenleri arasında ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Özellikle Hindistan'dan bildirilen çalışmaların önemli bir kısmında megaloblastik anemiler diğer etiyolojik nedenlere göre oldukça yüksek oranlarda raporlandığı göze çarpmaktadır. Şöyle ki Kumar ve arkadaşlarının 136 erişkin ve 74 pediatrik (216 hasta) pansitopenik hastanın incelemesinde megaloblastik aneminin hastaların yarıdan fazlasında (%61,9) etiyolojik neden olduğunu bildirdiler (95). Aynı şekilde Hindistan'dan bildirilen, pediatrik ve erişkin (2-70 yaş) pansitopenik olguların dahil edildiği toplam 200 kişilik hasta grubunun büyük çoğunluğunda megaloblastik anemiler en sık (%72) etiyolojik neden olarak raporlandı (96). Bu çalışmada aplastik anemi %14 oranında ikinci en sık pansitopenik neden olarak saptandı. Yine Hindistan'dan bildirilen 56 (>18 yaş) ve 100 (>15 yaş) pansitopenik hastayı içeren daha küçük iki ayrı çalışmada da megaloblastik anemiler sırası ile % 42,9 ve %45 oranda en sık etiyolojik neden olarak raporlanmıştır (2, 86). Benzer şekilde Savage ve arkadaşlarının Zimbabwe'de hospitalize pansitopenik 134 hastanın %35,8'inde megaloblastik anemiye birinci, %26,1'inde aplastik anemiye ikinci sıklıktaki etiyolojik neden olarak saptamışlardır (97). Hemen hemen tüm yaş gruplarını kapsayan (2 gün-90 yaş) 400 hastalı geniş bir pansitopenik hasta grubunun değerlendirmesinde, enfeksiyonlar % 43,8 (175 hasta) ile birinci, megaloblastik anemiler ise %23,25 (93 hasta) ile en sık ikinci etiyolojik neden olarak bildirildi (98). Ülkemizde pansitopenilerle ilişkili yayınların önemli bir kısmı daha çok enfeksiyon veya ilaç kullanımına bağlı gelişen pansitopenik olgu bildirimleri şeklindedir. Bununla birlikte az sayıda da olsa pansitopenilerin etiyolojilerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizden pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenleri araştıran en önemli çalışmalardan biri retrospektif olarak Ecirli ve arkadaşlarının tarafından yapılmıştır (99). Toplam 198 pansitopenik erişkin hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada hipersplenizm (%23,2) ilk sırada ve megaloblastik anemiler % 22,2 ile en sık ikinci etiyolojik neden olarak saptanmıştı. Yokuş ve Gedik tarafından yapılan ve 137 pansitopenik erişkinin incelendiği diğer bir çalışmada ise vitamin B12 eksikliği (%17) birinci, kronik karaciğer hastalığı ikinci (%15) ve malignansilerin ise (%13) üçüncü sırada en sık etiyolojik neden olarak bildirmektedir (100). Noyan ve arkadaşları ise pansitopeni nedeni ile hastanede yatırarak tetkik ettikleri 56 hastanın (16-78 yaş) 13'ünde pernisiyöz anemiye (% 23,21) en sık etiyolojik neden olarak raporladılar (101).

Ülkemizden bildirilen daha geniş kapsamlı (251 erişkin) başka bir çalışmada ise Avcı ve arkadaşları pansitopenik hastaların % 28'inde (72 hasta) hipersplenizm, % 18'inde vitamin B12 eksikliği (46 hasta) ve %12'sinde (32 hasta) AML'yi en sık etiyolojik nedenler olarak raporladılar (102). Çalışmamız ülkemizde pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenleri araştıran en kapsamlı çalışmadır. Hasta sayımız ülkemizden bildirilen bu çalışmalara göre çok daha fazla olsa da pansitopenik hastalarda etiyolojik nedenlerimiz genel olarak benzerlik göstermektedir. Hem bizim hem de ülkemizden farklı merkezlerden bildirilen bu çalışmalarda megaloblastik anemilerin pansitopenik etiyolojik nedenler arasında ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Gelişmiş ülkelerden yapılan pansitopeni etiyolojisini inceleyen çalışmalarda megaloblastik anemiler sıralamada oldukça geride olduğu görülmektedir. ABD'de 250 yeni başlangıçlı (193 erişkin, 57 çocuk) pansitopeni hastasında yapılan etiyolojik değerlendirmede, erişkinlerin 125'inde (% 65) neoplastik hastalıklar en sık etiyolojik neden olarak raporlanmıştır (85). Bu çalışmada megaloblastik anemi nedeniyle oluşan pansitopeni raporlanmadı. Benzer şekilde yine Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden 132 pansitopenik hastada neden olan patolojilerin incelendiği başka bir çalışmada da miyeloid süreçlerin (%26 AML, %17 MDS) en yaygın etiyolojik neden olduğu bildirildi. Devitt ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları bu çalışmada megaloblastik aneminin sadece %2 hastada pansitopenilerin etiyolojik nedeni olduğunu bildirdiler (103). Fransa'da 213 erişkin pansitopenik hastada yapılan başka bir çalışmada ise malign miyeloid hastalıklar etiyolojik nedenlerin % 42'sini oluştururken vitamin eksiklikleri sadece %7,5 oranında bildirildi (104). Literatürde bildirilen bu çalışmaların değerlendirilmesinden ABD ve Avrupa'da malign hastalıklar, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde ise megaloblastik anemi ve enfeksiyonlar pansitopenik hastaların etiyolojilerinde öne çıktığı görülmektedir.

Bilindiği gibi AML erişkinlerde en sık (yaklaşık %80) görülen akut lösemi tipidir ve tanı sırasında hastaların bir kısmında pansitopeni tablosu görülebilir. Çalışmamızda pansitopeni etiyolojisinde ikinci sıklıkta 60 (%12,8) hasta ile AML saptandı. Ülkemizden Avcı ve arkadaşları bildirdikleri çalışmalarında, bizim çalışmamızın sonuçlarına (%12,8) oldukça yakın olarak pansitopenik hastaların %12'sinde AML'yi etiyolojik neden olarak raporladılar (102). Bununla birlikte Ecirli ve arkadaşları 198 pansitopenik hastanın 15'inde (%7,6) ve Noyan ve arkadaşları ise 56 pansitopenik hastanın 4'ünde (%7,1) AML'yi etiyolojik neden olarak saptadılar (100-102). Bu durum çalışmamızdaki (I) hasta sayımızın fazlalığı ve (II) üçüncü basamak

tedavi merkezi olmamız ile ilişkili olabilir. Yukarıda hem ABD hem de Fransa'dan bildirilen çalışmalarda da görüldüğü gibi, gelişmiş batı toplumlarında pansitopenilerin en sık etiyolojik nedenlerini malign hastalıklar oluşturmaktadır. Bununla birlikte batı dışında bazı toplumlardan bildirilen çalışmaların bir kısmında da malignensilerin önemli yer tuttuğu hatta etiyolojik nedenler arasında ilk sıralarda olduğu raporlanmaktadır. Bunun en önemli örneklerinden birini İran'dan bildirilen pediatrik ve erişkin (3-95 yıl) pansitopenik hasta grubunda yapılan çalışma oluşturmaktadır (93). Jalaeikhoo ve arkadaşları 2017 yılında yayınladıkları bu araştırmalarında hemoglobin <10 g/dL trombosit $<140 \times 10^3/\text{microL}$ ve lökosit $<4 \times 10^3/\text{microL}$ olan toplam 683 pansitopenik hasta dahil ettiler. Bu çalışmada pansitopenik hastaların % 21,4'ünde AML (142 hasta), % 14,4'ünde megaloblastik anemi (96 hasta) ve % 14'ünde (93 hasta) ALL'nin etkeni olduğu saptandı.

Başta virüsler olmak üzere birçok enfeksiyon etkeni hem erişkin hem de çocuklarda pansitopeniye neden olabilir. Çalışmamızda enfeksiyonları tüm pansitopenilerin etiyolojisinde %12,0 (56 hasta) ile 3. sırada saptadık. Non-hematolojik pansitopeni nedenleri arasında ise hastalarımızın % 45,2'sinde enfeksiyonları etiyolojide ilk sırada tespit ettik. Özellikle gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde enfeksiyonlar pansitopenilerin etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Toplam 250 pansitopenik hastanın etiyolojilerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, 64 hastada (%25,6) enfeksiyon etkenlerinin pansitopenilerin nedeni olduğu bildirdiler (105, 106). Jain ve arkadaşların Hindistan'ın kırsal kesimlerinde yaptıkları bu çalışmada sırası ile AIDS (14 hasta), sepsis (14 hasta) ve enterik ateş (9 hasta) en sık enfeksiyöz nedenler olarak saptandı. Pakistan'da 2016'da Arshad ve arkadaşlarının çalışmasında 70 pansitopenik hastanın 10'unda (%14,3) enfeksiyonları (7 hasta enfeksiyon/sepsis, 3 hasta visseral leishmaniasis) pansitopenilerin 3. en sık neden olarak tespit ettiler (106). Basavaiah ve arkadaşlarının bildirdikleri 400 hastalık başka bir seride, enfeksiyonlar 175 (% 43,8) hasta ile pansitopeni etiyolojisinde ilk sırada yer aldığı ve malaryanın en sık (108 hasta) enfeksiyon etkeni olarak tespit edildiği bildirildi (98, 106). Bu çalışmada pansitopeniye neden olan enfeksiyonlar sıklık sırasıyla ilk 3 sırada HIV, sepsis ve dang ateşi yer aldı. Özellikle Hindistan'dan bildirilen yayınların önemli bir kısmında malarya değişik oranlarda pansitopeni etiyolojisinde rol oynadığı raporlanmaktadır (2, 98, 105). Ülkemizden bildirilen az sayıdaki pansitopeni etiyolojisini araştıran çalışmalardan Ecirli ve arkadaşları 198 hastanın 2'sinin, Noyan ve arkadaşları 56 hastanın sadece 1'inin

etiyojisinde enfeksiyöz etken saptanırken, Yokuş ve arkadaşları 137 hastalık pansitopeni hasta grubunun etiyojisinde enfeksiyöz neden saptayamadılar (100-102). Ülkemizden bildirilen bu çalışmalarda enfeksiyöz etkenlerin sonuçlarımıza göre oldukça düşük bulunması, hasta sayısı ve coğrafi bölge farklılığı gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte Avcı ve arkadaşları yaptığı 251 hastanın değerlendirmesinde, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonların birlikte bu hastaların 39'unda (%15,5) pansitopeni nedeni olduğunu raporladılar (102). ABD ve Avrupa'dan bildirilen erişkin popülasyondaki pansitopeni çalışmalarda enfeksiyonların etiyojideki sıralamaları oldukça geridedir (85, 103). Toplam 250 hastayı kapsayan ve 193'ü erişkin pansitopenik hasta popülasyonda tüm etiyojik nedenler içerisinde 7 hastada (%3,6) enfeksiyonlar etken olarak raporlandı (85).

MDS inefektif hematopoez ve periferik sitopenilerle karakterize ve sıklıkla yaşlı popülasyonu etkileyen klonal bir grup hematolojik malignitelerdir. Çalışmamızda 55 hasta (%11,8) ile 4. sıklıktaki etiyojik sebep olarak saptanan MDS, hematolojik etiyojik nedenler içinde %15,5 ile 3. sırada ve malign etiyojilerde de %33,7 ile 2. sırada saptandı. MDS, 65 yaş üstü hasta popülasyonumuzda erkek ve kadınlarda 2. sıklıktaki etiyojik neden olarak saptandı.

Ecirli ve arkadaşları 198 erişkin pansitopenik hasta grubunda 5 hastada (%2,5), Noyan ve arkadaşları ise 56 pansitopenik hasta grubunda sadece 1 hastada MDS'yi pansitopeni nedeni olarak bildirdiler. Diğer bir çalışmada ise Avcı ve arkadaşları 251 pansitopenik hasta grubunun %7,2'sinde (18 hasta) MDS'yi etiyojik nedeni olarak bildirdiler (99, 101, 102). Pansitopenik hastalarda MDS'nin etiyojik nedenler arasındaki sıklığında bizim sonuçlarımıza en yakın olan çalışma Yokuş ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (100). Araştırmacılar 137 pansitopenik hastada yaptıkları bu çalışmalarında MDS'i pansitopenik hastalarının %13'ünde (18 hasta) bizim sonuçlarımıza (%11,8) oldukça benzer oranda etiyojik nedeni olarak raporladılar. Ülkemizden bildirilen bu çalışmaların dışında, bildirilen diğer çalışmalarda da MDS'nin değişik oranlarda pansitopenilerin etiyojilerinde rol oynadığı görülmektedir. 2018 yılında Kumar ve arkadaşlarının Hindistan'dan bildirdikleri yeni tanı 210 pansitopenik hastanın (136 erişkin, 74 çocuk) hiçbirinde MDS'i etiyojik nedeni olarak tespit edemediler (95, 107). Benzer şekilde Hindistan'dan bildirilen 250 ve 169 pansitopenik hastayı içeren 2 ayrı çalışma grubunda da MDS sırası ile sadece 1 ve 2 hastada etiyojik nedeni olarak oldukça düşük oranlarda raporlandı (105, 108). Buna karşın yine aynı ülkeden pansitopenik 50 hasta ile yapılan nispeten küçük bir grupta MDS %18 (9

hasta) oranında etiyolojik neden olarak saptansa da, Hindistan ve yakın coğrafi bölgesinden bildirilen çalışmalarda MDS pansitopeni etiyolojik nedenleri arasında genellikle düşük oranlarda raporlanmaktadır (2, 95, 105, 108-110). ABD'de 132 erişkin pansitopenik hastada yapılan çalışmada %17 (23 hasta) oran ile en sık ikinci, Meksika'dan ise kısa süre önce (2019 yılında) yayınlanan 109 pansitopenik hastanın 22'sinde (%20,2) en sık etiyolojik neden olarak MDS raporlandı (103, 111). Weinzierl ve arkadaşların ABD'de 2013 yılında yayınladıkları 193 erişkin pansitopeni hastasını kapsayan daha geniş seride de MDS %28,5 ile en sık etiyolojik neden olarak raporlandı (85).

Birçok ilaç aplastik anemiye neden olabilir. Başta kemoterapötik ilaçlar olmak üzere, NSAİİ'ler, antiepileptik ilaçlar, allopurinol, streoidler, penisilamin ve kloramfenikol genel olarak iyi bilinen ilaçlardır (112). Çalışmamızda pansitopeni etiyolojisinde 5. sıklıkta %7,1 (33 hasta) ile ilaçlar saptandı. İlaçlar, non-hematolojik etiyolojik nedenler arasında %26,6 ile ikinci sırada, benign etiyolojik nedenler arasında ise % 11,7 ile 3. sıradaki etiyolojik neden olarak bulundu. Çalışmada en sık pansitopeni yapan ilacın metotreksat (romatizmal hastalıklar nedeni ile) kullanımına bağlı olduğu tespit edildi. Metotreksata bağlı pansitopenileri bildiren hem ülkemizden hem de yurtdışından yayınlanan azımsanmayacak sayıda olgu sunumları ve hasta serileri mevcuttur (113-116). Literatürde farklı birçok ilaç kullanımına bağlı gelişen pansitopeniler ile ilişkili oldukça değişik oranlar bildirilmektedir. Gupta ve arkadaşları 169 hastayı içeren seride ilaca bağlı pansitopeni sıklığını % 4,73 bulurken, Santra ve arkadaşları 111 hastada kronik ilaç kullanımına bağlı bu oranı % 13,5 olarak bildirdiler (87, 108). Weinzierl neoplastik nedenler dışında gelişen 68 pansitopeni hastasının etiyolojik incelemesinde 7 hastada (%10) pansitopeninin ilaçlara bağlı geliştiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda AA % 6,6 (31 hasta) ile 5. sıklıktaki pansitopenilerin etiyolojik nedeni olarak bulundu. AA, hematolojik etiyolojik nedenler içerisinde %10,3 ile 4. sırada ve benign etiyolojilerde de %11,0 ile 4. sırada saptandı. AA hastalarımızın yaş ortalaması diğer etiyolojik nedenlere göre nispeten daha düşük (genç popülasyon) olduğu görüldü. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda pansitopenik hastalarda AA'nin etiyolojideki oranları nispeten bizim sonuçlarımıza uyumlu olarak %4,8 ile %14,3 arasında değişmektedir (99-102). Ancak ülkemiz dışından bildirilen yayınlarda birbirinden oldukça farklı AA oranları raporlanmaktadır. Bu çalışmalardan, Dasgupta arkadaşları pediatrik hastaları da (3-84 yaş) dahil ettikleri 248 hastada % 33,47 (83

hasta), Hayat ve arkadaşları ise 85 hastada (13-70 yaş) % 35,29 (30 hasta) oranı ile AA'nin pansitopenik hastalarda en sık etiyolojik neden olduğunu bildirdiler (84, 117). Bu çalışmalara karşın bazı çalışmalarda AA pansitopenik hastaların etiyolojilerinde daha düşük oranlarda bildirilmektedir (85, 98, 105).

Çalışmamızda pansitopenik hastalarımızda kronik karaciğer hastalığı 26 hasta (%4,3) ile 7., lenfomalar 16 hasta (%3,4) ile 8., MM ve ALL 13'er hasta (%2,8) ile 9., miyelofibrozis 9 hasta (%1,9) ile 10. ve HCL 6 (%1,3) hasta ile 11.sırada etiyolojik neden olarak saptandı. Pansitopeni yapan etiyolojik faktörlerin tümü kemik iliğinde kan yapımını azaltarak/bozarak ve/veya artmış periferik yıkımına neden olarak pansitopeni oluştururlar. Çalışmamızda pansitopeni saptadığımız hastaların 23'ünde (%4,9) herhangi bir etiyolojik nedeni belirleyemedik. Bu durum başlıca; (I) hasta kontrole gelmemesi, (II) başka hastaneye başvurusu veya (III) araştırma sırasında pansitopeni tablosunun düzelmesi ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, birçok nedene bağlı pansitopeni tablosu ortaya çıkabilir. Pansitopenilerde çevre kanında üç seride de azalma esas olsa da, halen standart olarak belirlenmiş eşik değerler yoktur. Bu nedenle merkezler yayınlarında kendi laboratuvar referans değerlerine göre pansitopeniyi tanımlamaktadır. Çalışmamızda, pansitopenik hastalarımızda megaloblastik anemileri birinci, AML'yi ikinci ve enfeksiyonları üçüncü sırada etiyolojik neden olarak tespit ettik. Her ne kadar pansitopenilerin etiyolojik nedenleri yaş, ülkelerin gelişmişliği/sosyoekonomik durum ve coğrafi bölge gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilse de sonuçlarımız literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.

KAYNAKLAR

1. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *ASH Education Program Book*. 2012;2012:485-91.
2. Jella R, Jella V. Clinico-hematological analysis of pancytopenia. 2017. 2017;3:4.
3. Yadav BS, Varma A, Kiyawat P. Clinical Profile Of Pancytopenia: A Tertiary Care Experience. *International Journal of Bioassays*. 2015;4:3673-7.
4. Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia--the dawn of molecular medicine. *The New England journal of medicine*. 2014;370:773-6.
5. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;Cd004655.
6. Hsu JM, Kawin B, Minor P, Mitchell JA. Vitamin B12 Concentrations In Human Tissues. *Nature*. 1966;210:1264.
7. He Q, Madsen M, Kilkenney A, Gregory B, Christensen EI, Vorum H, Højrup P, Schäffer AA, Kirkness EF, Tanner SM, de la Chapelle A, Giger U, Moestrup SK, Fyfe JC. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood*. 2005;106:1447-53.
8. Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu.Ulusal Tedavi Kılavuzu.Türk Hematoloji Derneği.2011.
9. Andersen CBF, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B 12–intrinsic factor complexes. *Nature*. 2010;464:445.
10. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, Haematology BCfSi. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British journal of haematology*. 2014;166:496-513.
11. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:149-60.
12. Hemmer B, Glocker F, Schumacher M, Deuschl G, Lücking C. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance

- imaging findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65:822-7.
13. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency [see comments]. *Blood*. 1990;76:871-81.
 14. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *American journal of hematology*. 1990;34:99-107.
 15. Kelly G. Folates: supplemental forms and therapeutic applications. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 1998;3:208-20.
 16. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *The American journal of the medical sciences*. 1994;308:276-83.
 17. Antony AC. Megaloblastic anemias. *Hematology: Basic principles and practice*, 4th ed. Churchill Livingstone, New York 2005. p. 519.
 18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67:7-30.
 19. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2011;105:1684.
 20. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788-93.
 21. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128:357.
 22. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3785-93.
 23. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461): presented in part at the 43rd

- annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 10, 2001, and published in abstract form. 59. *Blood*. 2002;100:4325-36.
24. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93:1267-91.
 25. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
 26. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2016;172:187-207.
 27. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte J-R. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93:518-23.
 28. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon- Smith EC, Keidan J, Laurie A, Martin A, Mercieca J. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2009;147:43-70.
 29. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *British journal of haematology*. 2007;136:549-64.
 30. Kemik iliği yetersizlikleri tanı ve tedavi kılavuzu.Ulusal Tedavi Kılavuzu.Türk Hematoloji Derneği.2011.
 31. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1540-50.
 32. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109:1536-42.
 33. McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, Campbell LJ, Wall M, Curtis DJ, Farrugia H, McNeil JJ, Sundararajan V. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014;120:1686-94.

34. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. Groupe Francais de Morphologie Hematologique. *Cancer*. 1987;60:1385-94.
35. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age- related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1992;82:358-67.
36. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112:45-52.
37. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *Journal of the national cancer institute*. 2012;104:1724-37.
38. Ma X, Lim U, Park Y, Mayne ST, Wang R, Hartge P, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *American journal of epidemiology*. 2009;169:1492-9.
39. McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, Campbell LJ, Wall M, Curtis DJ, Farrugia H, McNeil JJ, Sundararajan V. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population- based data linkage study. *Cancer*. 2014;120:1686-94.
40. Jansen A, Essink- Bot ML, Beckers E, Hop W, Schipperus M, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion- dependent myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2003;121:270-4.
41. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*. 1991;90:338-44.
42. Koeffler HP, Golde DW. Human preleukemia. *Ann Intern Med* 1980; 93:347–53.
43. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood reviews*. 2018;32:361-7.
44. B ke A . Sitomegalovir s ve  nsan Herpesvir sleri Tıp 6, 7 ve 8,  eviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Bibero lu. *Harrison    Hastalıkları Prensipleri 17 Baskıdan  eviri*.  stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.

45. Kar M, Ghosh A. Pancytopenia. *The Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*. 2002;3(1):29-34.
46. Garg AK, Agarwal A, Sharma G. Pancytopenia: Clinical approach.450-3.
47. Sari I, Altuntas F, Hacioglu S, Kocyigit I, Sevinc A, Sacar S, Deniz K, Alp E, Eser B, Yildiz O, Kaynar L, Unal A, Cetin M. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol*. 2008;83:334-9.
48. Çavuşoğlu C. Tüberküloz. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 17 Baskıdan Çeviri Çeviri Editörü: Prof Dr Kadir Biberoglu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 1006.
49. Döşkaya M, Gürüz AY. Sıtma. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 17 Baskıdan Çeviri Çeviri Editörü: Prof Dr Kadir Biberoglu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 1280.
50. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacological reviews*. 2013;65:779-808.
51. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64:9-29.
52. Ries L, Kosary C, Hankey B, Miller B, Harras A, Edwards B. SEER cancer statistics review, 1973-1994, National Cancer Institute. *NIH Pub*. 1997:156-9.
53. Tinguely M, Vonlanthen R, Muller E, Dommann-Scherrer CC, Schneider J, Laissue JA, Borisch B. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11:307-12.
54. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1992;1:261-8.
55. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Seminars in hematology*. 1999;36:260-9.
56. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge

- diagnosis of autoimmune disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:5081-7.
57. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Møller L, Olsen JH, Hemminki K, Linet MS. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*. 2004;100:1902-8.
 58. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91:434-42.
 59. Lenfoma.Ulusal Tedavi Kılavuzu.Türk Hematoloji Derneği.2018.
 60. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, DeVita VT, Jr. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer*. 1982;50:2699-707.
 61. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8:1163-72.
 62. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjose S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111:4029-38.
 63. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, Berndt SI, Ricker W, Parsons R, Engels EA. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *International journal of cancer*. 2009;125:398-405.
 64. Talamini R, Montella M, Crovatto M, Dal Maso L, Crispo A, Negri E, Spina M, Pinto A, Carbone A, Franceschi S. Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus: a case-control study from northern and southern Italy. *International journal of cancer*. 2004;110:380-5.
 65. Wang F, Xu RH, Han B, Shi YX, Luo HY, Jiang WQ, Lin TY, Huang HQ, Xia ZJ, Guan ZZ. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype

- non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer*. 2007;109:1360-4.
66. Ollberding NJ, Maskarinec G, Conroy SM, Morimoto Y, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, Le Marchand L, Goodman MT, Hernandez BY. Prediagnostic circulating carotenoid levels and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the Multiethnic Cohort. *Blood*. 2012;119:5817-23.
 67. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7:689-95.
 68. Kajiwarra E, Akagi K, Azuma K, Onoyama K, Fujishima M. Evidence for an immunological pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90:962-6.
 69. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119:34-43.
 70. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Reviews in clinical and experimental hematology*. 2002;6:114-41; discussion 200-2.
 71. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78:21-33.
 72. Barbara BJ, Clark DM, Wilkins BS. Multiple myeloma and related disorders. *Bone marrow pathology*. 4th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2009. pp. 332–59.)
 73. Medhi K, Kalita D, Chopra A, Anand M, Raina V, Kumar R. Multiple myeloma presenting with coexisting severe marrow hypoplasia. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2008;51:543-5.
 74. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. *Indian journal of cancer*. 2009;46:40-5.

75. Pich A, Chiusa L, Marmont F, Navone R. Risk groups of myeloma patients by histologic pattern and proliferative activity. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21:339-47.
76. Catovsky D. Hairy-cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia. *Clinics in haematology*. 1977;6:245-68.
77. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*. 1978;89:677-83.
78. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, Foa R, Brugiatelli M, Annino L, Baldini L, Capnist G, Chisesi T, di Celle PF, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1994;5:725-31.
79. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, Gianni L, Zuffa E, Aloe Spiriti MA, Latagliata R, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75:4-9.
80. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996;88:1013-8.
81. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092-7.
82. Organization WH. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. 1968.
83. Gayathri B, Rao KS. Pancytopenia: a clinico hematological study. *Journal of laboratory physicians*. 2011;3:15.
84. Hayat AS, Khan AH, Baloch GH, Shaikh N. Pancytopenia; study for clinical features and etiological pattern of at tertiary care settings in Abbottabad. *Professional Med J* 2014;21(1): 60-5.
85. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Human pathology*. 2013;44:1154-64.

86. Doshi D, Shah AN, Somani S, Jain A, Jivarajani H, Kothari P. Study of clinical and aetiological profile of 100 patients of pancytopenia at a tertiary care centre in India. *Hematology*. 2012;17:100-5.
87. Santra G, Das B. A cross-sectional study of the clinical profile and aetiological spectrum of pancytopenia in a tertiary care centre. *Singapore medical journal*. 2010;51:806.
88. Sridevi HB, Sharada R, Pooja KS, Somesh MS, Binit K. Clinicopathological Diversity of Pancytopenia: A Series of 400 Cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018 Mar, Vol-12(3).
89. Kulkarni Naveen S, Patil Appu S, Karchi SD. Study of Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital in North Karnataka *Int J Med Res Health Sci* 2017, 6(3): 61-67.)
90. Santiago-Rodríguez EJ, Mayor AM, Fernández-Santos DM, Hunter-Mellado RF. Profile of HIV-Infected Hispanics with Pancytopenia. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13:ijerph13010038.
91. Das Makheja K, Kumar Maheshwari B, Arain S, Kumar S, Kumari S, Vikash. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29:1108-11.
92. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55:1099-105.
93. Jalaiekhoo H, Kashfi SMH, Azimzadeh P, Narimani A, Gouhari Moghadam K, Rajaienejad M, Ariana M, Keyhani M. Acute Myeloid Leukemia as the Main Cause of Pancytopenia in Iranian Population. *Iranian journal of pathology*. 2017;12:265-71.
94. Zeb Jan A, Zahid B, Ahmad S, Gul Z. Pancytopenia in children: A 6-year spectrum of patients admitted to Pediatric Department of Rehman Medical Institute, Peshawar. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29:1153-7.
95. Kumar V, Khare M, Kishore M, Sharma M, Marwah S, Nigam AS, Singh P. Diagnostic Approach of New-Onset Pancytopenia: Study from A Tertiary Care Center. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*, Vol. 5, Issue 8, August, 2018. A641-6 p.

96. Khunger JM, Arulselvi S, Sharma U, Ranga S, Talib VH. Pancytopenia--a clinico haematological study of 200 cases. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2002;45:375-9.
97. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, Levy LM, Gwanzura C, Moyo A, Mudenge B, Kiire C, Mukiibi J, Stabler SP, Lindenbaum J. Pancytopenia in Zimbabwe. *Am J Med Sci*. 1999;317:22-32.
98. Basavaiah SH, Rai S, Suresh PK, Shivaprasad SM, Khandelia B. Clinicopathological diversity of pancytopenia: A series of 400 cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018 Mar 1;12(3):EC01-EC05. .
99. Şâmil ECİRLİ AB, Hakkı POLAT. Pansitopeni Tespit Ettiğimiz 198 Erişkin Olgunun Klinik Değerlendirilmesi. *Türkiye Tıp Dergisi* 2002;9(1):26-9.
100. Yokuş O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna journal of medicine*. 2016;6:109.
101. Noyan F, Usalan N, Surardamar A, Akdoğan F, Doğan B, Gündoğar S, Hatırnaz N, Albayrak A. The Causes and Incidence of Pancytopenia. *Med Med J*. 2002;17:142-4.
102. Avcı Y, Yokuş O, Gedik H. Pancytopenia: A Report Of 251 Cases. *Acta Medica*. 2016;32:941.
103. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1099-105.
104. Imbert M, Scoazec JY, Mary JY, Jouzult H, Rochant H, Sultan C. Adult patients presenting with pancytopenia: a reappraisal of underlying pathology and diagnostic procedures in 213 cases. *Hematologic pathology*. 1989;3:159-67.
105. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC hematology*. 2013;13:10.
106. Arshad U, Latif RK, Ahmad SQ, Imran MM, Khan F, Jamal S. Clinical and Aetiological Spectrum of Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2016;66:323-27.
107. Khare M, Kishore M, Sharma M, Marwah S, Nigam AS, Singh P. Diagnostic Approach of New-Onset Pancytopenia: Study from A Tertiary Care Center Pancytopenia 2 Years Retrospective Study 2018. A641-6 p.

108. Gupta M, Chandna A, Kumar S, Kataria sp, Hasija S, Singh G, Sen R. Clinicohematological Profile of Pancytopenia: A Study from a Tertiary Care Hospital 2016.
109. Devi PM, Laishram RS, Sharma PS, Singh AM, Singh MK, Singh YM. Clinico-hematological profile of pancytopenia in Manipur, India. *J Kuwait Med Assoc.* 2008;40:221-4.
110. Tareen SM, Bajwa MA, Tariq MM, Babar S, Tareen AM. Pancytopenia in two national ethnic groups of Baluchistan. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad.* 2011;23:82-6.
111. Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Padilla-Ortega JA, Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology.* 2019;24:399-404.
112. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med.* 2002;136:534-46.
113. Nadir I, Mehmet Şencan M. A Case of Severe Pancytopenia Secondary to Low Dose Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 24 (2): 81–2, 2002.
114. Top C, Erikçi A, Danacı M. Düşük Doz Metotreksat Kullanımına Bağlı Pansitopeni (Olgu Sunumu) *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol.* 2003;14(2):93-5.
115. Gonzalez-Ibarra F, Eivaz-Mohammadi S, Surapaneni S, Alsaadi H, Syed AK, Badin S, Marian V, Elamir M. Methotrexate induced pancytopenia. *Case reports in rheumatology.* 2014;2014:679580.
116. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A, Misra R, Mishra R, Agarwal V. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *International journal of rheumatic diseases.* 2017;20:846-51.
117. Dasgupta S, Mandal PK, Chakrabarti S. Etiology of pancytopenia: an observation from a referral medical institution of Eastern region of India. *Journal of laboratory physicians.* 2015;7:90.