

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ERİŞKİN ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN
PANSİTOPENİLİ HASTALARIN ETİYOLOJİK, KLİNİK VE HEMATOLOJİK
KARAKTERİSTİKLERİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Derviş KURNAZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ERİŞKİN ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN
PANSİTOPENİLİ HASTALARIN ETİYOLOJİK, KLİNİK VE HEMATOLOJİK
KARAKTERİSTİKLERİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Derviş KURNAZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA 2023

ÖNSÖZ

Asistanlık ve tez sürecindeki çok kıymetli bilgi, eğitim, katkı ve önerileriyle her zaman yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sedat KOÇAK hocam başta olmak üzere, Prof. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN , Prof. Dr. Z. Defne DÜNDAR , Doç. Dr. M. Kürşat AYRANCI ve Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN hocalarıma,

Acil servisin bütün zorluklarını beraber yüklediğimiz başta Arş. Gör. Dr. İbrahim TATAR ve Arş. Gör. Dr. Mustafa DOĞRU olmak üzere tüm asistan, intern doktor, hemşire, sekreter , güvenlik ve personel arkadaşlara,

Hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Fadime KURNAZ ve ağabeylerim Resul KURNAZ ve Yusuf KURNAZ’a, sevgili yeğenlerime, yengelerime,

Tanıştığımız ilk günden itibaren sevgisini ve saygısını kalbimde hissettiğim sevgili eşim ve meslektaşım Uzm. Dr. Aysel KURNAZ’a,

Hayatımızın neşe, mutluluk ve huzur kaynağı , gözümün nuru canım kızım Hilal’ime,

Aramızdan çok erken ayrılan, benim mutlu anlarıma bir yerlerden o güzel gülümsemesi ile izlediğine inandığım, yolumu her daim aydınlatan ufkuyla gurur duyduğum canım babam Ramazan KURNAZ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Derviş KURNAZ

KONYA-2023

ÖZET

Giriş

Pansitopeni, üç periferik kan hücresi serisinde azalma ile karakterize hematolojik bir bozukluktur ve klinik pratikte sık izlenmektedir. Pansitopeni, ilaca bağlı kemik iliği hipoplazisinden ölümcül kemik iliği yetmezliklerine ve lösemilere kadar uzanan birçok ciddi ve hayatı tehdit eden hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Hematoloji ve patoloji kliniklerine başvuran pansitopeni hastalarının özellikleri daha önce değerlendirilmiştir ancak acil servise başvuran pansitopeni hastaları daha önce değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, acil servisler sıklıkla pansitopeni ile başvuran hastalar için ilk tanı noktası olarak hizmet vermektedir. Çalışmamızın amacı, üçüncü basamak bir hastanenin acil servisine başvuran pansitopeni hastalarının etiyolojik, klinik ve hematolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya acil servise pansitopeni ile başvuran 541 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık varlığı ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Başvuru semptom ve bulguları, pansitopeni etiyolojisi ve pansitopeni ile ilişkili ilaç öyküsü kaydedildi. Hastaların acil servis sonlanımı servis yatış, taburculuk, yoğun bakım ünitesi yatışı ve exitus olarak değerlendirildi. Hastane içi mortalite oranları değerlendirildi, ilk 7 gün içerisinde kaybedilen olgular erken mortalite şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin hastane içi erken mortalite ve cinsiyete göre gruplandırılarak karşılaştırılması planlandı. “p” değeri 0.05'in altında olan analizler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $63,7 \pm 16,0$ yıl (20-96 yıl) idi. Erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Hastaların %74,5'inde anemi ile ilişkili semptomlar (halsizlik, çarpıntı, solukluk, baş dönmesi), %36,2'sinde nötropeni (ateş) ile ilişkili ve %19'unda trombositopeni ile ilişkili semptom ve bulgular izlendi. Pansitopeninin en yaygın etiyolojileri sırasıyla hematolojik malignite (%34,9), ilaç hipersensitivitesi (%32,0), enfeksiyon (%14,4), megaloblastik anemi (%8,9), non-malign hematolojik hastalık (%3,7), hipersplenizm (%1,8) ve aplastik anemi (%1,1) ve diğer nedenler (%11,8) idi. Hastaların acil sonlanımı %71,1 'inde servis

yatışı, %15,1 'inde taburcu, %11,4'ünde YBÜ yatışı şeklindeydi. İlk 7 günlük hastane erken mortalite oranı %4,5 idi. İlk 7 gün içerisinde kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında demografik özellikler, semptom ve bulgular, laboratuvar sonuçları ve acil servis sonlanımı açısından farklılık yoktu. Enfeksiyona bağlı pansitopeni sıklığı ölen hastalarda daha fazlaydı ($p<0.001$). Erkek hastaların yaş ortalaması kadınlardan yüksekti ($p<0.001$). Hematolojik malignitelerin (lenfoma) sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$). Lenfoma sıklığı ($p=0,011$) erkeklerde daha yüksek iken, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve multipl miyelom sıklığında bir fark gözlenmedi. Malign olmayan hematolojik hastalıkların (idiopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura) sıklığı kadınlarda daha fazla idi ($p=0.030$). Bununla birlikte, semptom, bulgular veya acil servis sonuçları açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi.

Sonuç

Acil servise başvuran pansitopenili hastalar farklı demografik, klinik ve etiyolojik özellikler göstermektedir. Çalışmamızda önemli oranı ilk kez acilde tanı alan hematolojik malignite , ilaç hipersensitivitesi , enfeksiyon etiyolojik sebepler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hastaların önemli oranı ileri tetkik ve tedavi için diğer servislere yatırılmaktadır. Pansitopeni ile ilişkili bu özelliklerin bilinmesi erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak hastaların prognozlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pansitopeni, Acil servis, Etiyolojik, Klinik, Hematolojik özellikler

ABSTRACT

Etiological, Clinical and Haematological Characteristics of Patients with Pancytopenia Presenting to the Adult Emergency Department of a University Hospital

Introduction

Pancytopenia is a haematological disorder characterized by a decrease in all three peripheral blood cell lines and it is a relatively common phenomenon encountered in clinical practice. Pancytopenia is a prominent aspect of several severe and life-threatening diseases, extending from basic drug-induced bone marrow hypoplasia to fatal bone marrow failures and leukemias. The characteristics of patients with pancytopenia assessed in hematology and pathology clinics have been previously evaluated, but pancytopenia patients presenting to the emergency department have not. However, emergency departments frequently serve as the initial point of diagnosis for patients presenting with pancytopenia. The aim of our study was to evaluate the aetiological, clinical and haematological characteristics of patients with pancytopenia admitted to the emergency department of a tertiary care hospital.

Material and methods

The study included 541 patients who presented to the emergency department with pancytopenia, retrospectively. Age, gender, presence of comorbidities and laboratory data were obtained from patient files. Admission symptoms and findings, etiology of pancytopenia and medication history related to pancytopenia were recorded. Emergency outcomes of the patients were evaluated as ward hospitalization, discharge, ICU hospitalization and exitus. In-hospital mortality rates were evaluated and patients who died within the first 7 days were classified as early mortality. It was planned to compare the descriptive and clinical characteristics of the patients by grouping them according to early mortality and gender. Analyses with a p value below 0.05 were considered significant.

Results

The mean age of the patients was 63.7 ± 16.0 years (20-96 years). The male/female ratio was 1.2/1. Symptoms related with anemia (weakness, palpitations, pallor, dizziness) were observed in 74.5%, neutropenia (fever) in 36.2% and thrombocytopenia in 19% of the patients. The most common etiologies of pancytopenia were haematological malignancy (34.9%), drug hypersensitivity (32.0%), infection (14.4%), megaloblastic anemia (8.9%), haematological disease (3.7%), hypersplenism (1.8%) and aplastic anemia (1.1%), and others (11.8%) respectively. The immediate outcome of the patients was ward admission in 71.1%, discharge in 15.1%, and ICU admission in 11.4%. The early hospital mortality rate for the first 7 days was 4.5%. There were no differences between patients who died within the first 7 days and those who survived in terms of demographic characteristics, symptoms and signs, laboratory results, and emergency outcome. The frequency of infection-related pancytopenia was higher in patients who died ($p < 0.001$). The mean age of male patients was higher than that of female patients ($p < 0.001$). The frequency of haematological malignancies was significantly higher in males than females ($p = 0.002$). Among haematological malignancies, the frequency of lymphoma ($p = 0.011$) was higher in males, whereas no difference was observed in the frequency of acute leukemia, myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. The frequency of non-malign haematological diseases (idiopathic thrombosis purpura, thrombotic thrombosis purpura) was higher in females ($p = 0.030$). However, there were no differences in symptoms, findings or emergency department outcomes between males and females.

Conclusion

Patients with pancytopenia presenting to the emergency department show different demographic, clinical and etiological characteristics. In our study, hematological malignancy, drug hypersensitivity, and infection, a significant proportion of which were diagnosed for the first time in the emergency department, are among the top etiological causes. A significant proportion of patients are admitted to other services for further examination and treatment. Knowing these features associated with pancytopenia may help improve the prognosis of patients by allowing early diagnosis and treatment.

Keywords: Pancytopenia, Emergency department, Etiological, Clinical, Haematological features

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VIII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji.....	4
2.3.1. Üretimin azalması (santral)	4
2.3.2. Yıkımın artması (periferik).....	4
2.3.3. Kemik iliği infiltrasyonu	4
2.3.4. Konjenital nedenler	5
2.4. Patogenez	6
2.5. Pansitopeni kliniği ve tanı süreci.....	6
2.6. Spesifik pansitopeni nedenleri.....	11
2.6.1. Aplastik anemi	11
2.6.2. Kemik iliği infiltrasyon bozuklukları.....	15
2.6.3. Nutrisyonel eksiklikler	16
2.6.4. Miyelodisplastik sendrom	17
2.6.5. Periferik yıkım	17
2.6.6. Kombine pansitopeniler	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21

3.1. Etik kurul kararı.....	21
3.2. Hastaların verilerinin toplanması	21
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	22
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	22
3.5. Çalışma protokolü.....	23
3.6. İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Tanımlayıcı özellikler	25
4.2. Gruplar arası analizler.....	31
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Yaygın izlenen pansitopeni nedenleri.....	5
Tablo 2. Pansitopenide izlenen semptom ve bulgular	7
Tablo 3. Pansitopeni ile ilişkili farmakolojik ajanlar	8
Tablo 4. Periferik yaymada izlenen anormal hücreler ve ilişkili durumlar	9
Tablo 5. Aplastik anemide tanısal değerlendirme yöntemleri	11
Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	26
Tablo 7. Hastaların başvuru semptom ve bulguları	27
Tablo 8. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı	28
Tablo 9. Hastaların ilaç öyküleri.....	28
Tablo 10. Pansitopeni ile başvuran hastaların nihai tanıları	30
Tablo 11. Hastaların acil sonlanımları ve hastane içi erken mortalite oranları	30
Tablo 12. Hastane içi erken mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 13. Hastane içi erken mortaliteye göre başvuru semptom ve bulgularının karşılaştırılması	32
Tablo 14. Hastane içi erken mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 15. Hastane içi erken mortaliteye göre ilaç öykülerinin karşılaştırılması	33
Tablo 16. Hastane içi erken mortaliteye göre nihai tanıların karşılaştırılması	34
Tablo 17. Cinsiyetler arasında tanımlayıcı özelliklerin analizi	35
Tablo 18. Cinsiyetler arasında başvuru semptom ve bulgularının analizi.....	36
Tablo 19. Cinsiyetler arasında hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	37
Tablo 20. Cinsiyetler arasında ilaç öykülerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 21. Cinsiyetler arasında nihai tanı dağılımlarının analizi	38
Tablo 22. Cinsiyetler arasında acil sonlanımı ve erken mortalitenin karşılaştırılması ...	38

Tablo 23. Hastaların başvuru zamanına göre tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 24. Hastaların başvuru zamanına göre başvuru semptom ve bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 25. Hastaların başvuru zamanına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	41
Tablo 26. Hastaların başvuru zamanına göre ilaç öykülerinin karşılaştırılması	41
Tablo 27. Hastaların başvuru zamanına göre nihai tanılarının karşılaştırılması	42
Tablo 28. Hastaların başvuru zamanına göre acil sonlanımı ve erken mortalite oranlarının karşılaştırılması	42
Tablo 29. Pansitopeni hastalarının değerlendirildiği çalışmalar ve sonuçları	45
Şekil 1. Pansitopeni tanısında genel yaklaşım algoritması	10
Şekil 2. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi	22
Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları	25
Şekil 4. Hastaların nihai tanıları	29

KISALTMALAR

ALPS	:	Otoimmün lenfoproliferatif sendromda
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CVID	:	Yaygın değişken immün yetmezlik sendromu
DBK	:	Demir bağlama kapasitesi
GIS	:	Gastrointestinal sistem
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
IL	:	İnterlökin
INR	:	Uluslararası normalize oran
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NSAİİ	:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
PTZ	:	Protrombin zamanı
RBC	:	Kırmızı hücre sayısı
SARS-CoV-2	:	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2
WBC	:	Beyaz küre sayısı
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pansitopeni üç ana periferik kan hücre serisinde (kırmızı kan hücresi, beyaz kan hücresi ve plateletler) azalma ile karakterize olan çeşitli hastalıklar, ilaçlar veya iyatrojenik olarak ortaya çıkabilen, görece sık izlenen bir bulgudur. Klinik prezantasyon sitopeninin şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yaygın izlenen semptomlar arasında anemi ve trombositopeni ile ilişkili olan güçsüzlük, yorgunluk, solukluk, nefes darlığı, çarpıntı, kilo kaybı ve kanama yer almaktadır. Lökopeni veya nötropeniye bağlı semptomlar ise oldukça nadirdir. Ancak pansitopenide ölüm nedeni sıklıkla nötropenidir. Nutrisyonel eksiklikler, enfeksiyon ve ilaç etkisi gibi benign nedenlerden, lenfoma ve lösemi gibi malign nedenlere kadar çok sayıda neden pansitopeniye neden olabilir. Tedavinin planlanmasında etiyolojinin belirlenmesi önemlidir (1-3).

Pansitopeni insidansı çocuklarda ve yetişkinlerde daha sıktır. Yetişkinlerde en çok 30-40 yaşlarında izlenmektedir. Erkeklerde kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Ancak altta yatan nedene bağlı olarak pansitopeni epidemiyolojisi değişmektedir. Multiple miyelom veya miyelodisplastik sendrom gibi nedenler daha çok yaşlılarda izlenirken, akut lösemi ve parvovirüs B19 genç yaşta daha sık izlenmektedir (4).

Toksin veya malign hücreler tarafından kemik iliğinin yıkımı sonucunda pansitopeni görülebileceği gibi, splenik sekestrasyon, otoimmün nedenler ve kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları da pansitopeni ile sonuçlanabilir. Pansitopeni nedenleri üretimin azaldığı santral tip, yıkımın arttığı periferik tip, ikisinin birlikte olduğu kombine tip ve kemik iliği infiltrasyon veya replasmanları şeklinde sınıflandırılabilir. Gelişmekte olan ülkelerde folat veya vitamin B12 eksikliği gibi nedenler pansitopeninin önde gelen nedenleridir. Gelişmiş ülkelerde ise en yaygın nedenler akut miyeloid lösemi, miyelodisplazi ve lenfomadır (5). Nutrisyonel nedenlere bağlı ortaya çıkan pansitopeninin tedavisi diğerlerine kıyasla kolaydır (6). Pansitopeni tedavisi ve dolayısıyla prognozu altta yatan nedenin tedavisine bağlıdır (2,7).

Pansitopeni semptom ve bulguları oldukça değişkenlik göstermesine rağmen, hayatı tehdit edebilen bir sunuma neden olabilir. Pansitopeninin ve altta yatan durumun erken tanınması tedavi sürecinin erken başlamasına olanak sağlayarak hastaların prognozunu geliştirecektir. Hastaların genellikle ilk başvuru yeri olan acil servisler pansitopeninin erken tanınmasına yardımcı olabilir (8,9).

Acil servisler çoğu hastanın hastaneye ilk başvuru noktasıdır. Pansitopeninin nihai tanısı ve tedavisi sıklıkla hematoloji kliniğinde gerçekleştirilmesine rağmen, hastaların ilk başvuru yeri genellikle acil servislerdir. Literatürde sıklıkla hematoloji kliniğine başvuran (1,10,11) veya patoloji kliniğinde biyopsileri incelenen (12) pansitopeni hastaları değerlendirilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla olgu sunumları haricinde daha önce acil servise pansitopeni ile başvuran hastaları değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu nedenle üçüncü basamak bir hastanenin acil servisine başvuran pansitopenili hastaların tanımlayıcı, klinik ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pansitopeni, tüm periferik kan serilerinde azalmayı ifade etmektedir. Pansitopeniye sebep olan çoğu neden aynı zamanda bisitopeniyle de (iki hücre serisinde azalma) ilişkilidir. Bu nedenle bisitopeni ile pansitopeni nedenleri sıklıkla aynıdır. Laboratuvarlar arasında hemoglobin/hematokrit, beyaz kan hücresi sayısı ve platelet sayısı için farklı referans değerleri bildirilmesi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından pansitopeni tanımı için kullanılabilecek genel bir tanımlama yapılmıştır (13,14):

- Kırmızı kan hücresi; gebe olmayan kadınlarda hemoglobin $<12\text{g/dl}$, erkeklerde $<13\text{ g/dl}$
- Beyaz kan hücresi;lökosit sayısının 4000 /ml altında olması (mutlak nötrofil sayısının $<1800\text{ /ml}$)
- Platelet sayısı $<150.000\text{ /ml}$

Tanımlanan bu eşik değerler yaş, cinsiyet ve ırka göre değişebilmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pansitopeni sıklığı çalışmalar arasında incelenen popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Dahili servislerde yatan hastaların incelendiği bir çalışmada pansitopeni sıklığı %9,3 bildirilmiştir. Bisitopeni hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise pansitopeninin bisitopenilerinin yaklaşık yarısını oluşturduğu ifade edilmiştir (15). Çocuklarda ise yatan hastalarda arasında pansitopeni sıklığı yaklaşık %2-3 arasında bildirilmiştir (16,17). Pansitopeni bir hastalıktan ziyade çeşitli hastalıklar sonucu ortaya çıkan bir bulgu olduğu için gerçek prevalans ve insidansının belirlenmesi zordur. Mevcut epidemiyolojik bilgilerin çoğu bisitopeni çalışmalarından elde edilmiştir. “National Health and Nutrition Examination Survey” çalışmasında yaklaşık 8000 kişi arasından %2’sinin bisitopenisi olduğu, %0,9’unda açıklanamayan sitopeni olduğu ifade edilmiştir. Sitopeninin erkeklerde kadınlardan daha sık izlendiği, etnik kökene göre sitopeni sıklığının değiştiği bildirilmiştir (18).

2.3. ETİYOLOJİ

Pansitopeni üretim bozukluklarını içeren santral tip ve yıkım artışını içeren periferik tip şeklinde ikiye ayrılabilir. Ancak bu mekanizmalar birlikte de izlenebilir. Kemik iliği infiltrasyonları ise bu iki mekanizmadan farklı olduğu için üçüncü bir mekanizma olarak dikkate alınmaktadır (19). Santral ve periferik mekanizmalar sonradan kazanılmış olabileceği gibi konjenital nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Çalışmalar arasında pansitopeni etiyolojilerinin dağılımı farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta pansitopeni hastalarının yaşı (yetişkin, çocuk), çalışmanın yapıldığı ülkenin gelişmişlik derecesi, enfeksiyon sıklıklarının farklı olması gibi nedenlerin etkili olduğu düşünülmektedir (20). Yokuş ve ark'nın (21) ülkemizde yaptığı çalışmada en sık pansitopeni nedenleri sırasıyla megaloblastik anemi (%17), hipersplenizm (%15), miyelodisplastik sendrom (%13) ve diğer maligniteler (%13) şeklinde bildirilirken, Pakistan'da yapılan bir çalışmada en sık pansitopeni nedenlerinin aplastik anemi (%27), megaloblastik anemi (%20,1), akut lenfoblastik lösemi (%8,6) ve akut miyeloid lösemi (%5,7) olduğu belirtilmiştir (22).

2.3.1. Üretimin azalması (santral)

Üretimin azalması nedeniyle meydana gelen pansitopeni sıklıkla nutrisyonel eksikliklere sekonder olarak meydana gelmektedir. Kemik iliği yetmezliğinin neden olduğu pansitopeni aplastik anemi şeklinde bilinmektedir. Aplastik anemi idiyopatik/otoimmün olabileceği gibi, enfeksiyonlara (parvovirüs B19, hepatit, insan immün yetmezlik virüsü, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs vb.) ve ilaçlara (metotreksat, dapson, karbimazol, karbamazepin, kloramfenikol vb.) sekonder gelişebilir. Yeme bozuklukları ve malabsorbsiyona bağlı olarak da pansitopeni gelişebilir (23).

2.3.2. Yıkımın artması (periferik)

Hücrelerin periferik yıkımı otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit vb.) ve splenik sekastrasyonla (alkolik karaciğer sirozu, tüberküloz, malarya vb.) ilişkilidir. Hipersplenizm lökositlerden ziyade platelet ve eritrositleri daha çok etkilemektedir. Yaygın intravasküler koagülasyon ve splenomegali periferik yıkımın arttığı pansitopeni türlerinin iyi bilinen örnekleri arasındadır.

2.3.3. Kemik iliği infiltrasyonu

Kemik iliği maligniteler tarafından infiltre edildiğinde hücre serilerinin üretimi azalmaktadır. Pansitopenin sık malign nedenleri arasından lenfoma, lösemi, multiple miyelom yer almaktadır. Ayrıca malignitenin ileri seviyelerinde metastatik tümörler kemik iliğini tutabilmektedir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) pandemisi sırasında pansitopeni sıklığı artış göstermiştir. SARS-CoV-2 olgularının kemik iliği biyopsilerinde viral enfeksiyon ve infiltrasyon bulguları izlenmiştir. Bu nedenle SARS-CoV-2 pansitopeni nedeni olarak tanımlanmıştır (24). Bu nedenlerin haricinde nedeni bulunamayan pansitopeniler idiopatik pansitopeni şeklinde sınıflandırılmaktadır (25).

2.3.4. Konjenital nedenler

Konjenital pansitopeni nadir izlenmesine rağmen, ölümcül olabilmektedir. Çok çeşitli klinik bulgularla karakterize olabileceği gibi asemptomatik seyir de gösterebilirler. Konjenital nedenler içerisinde yaygın izlenenler arasında Wiskott Aldrich sendromu, Fanconi anemisi, konjenital amegakaryositik trombositopeni, diskeratozis konjenital/telomer biyoloji bozukluğu, Shwachman-Diamond sendromu, GATA2 eksikliği ve hemafagositik lenfhistiyositoz yer almaktadır (19,26) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaygın izlenen pansitopeni nedenleri

Üretimin azalması	Yıkımın artması	Kombine	Kemik iliği infiltrasyonu
Aplastik anemi; kazanılmış veya konjenital	Otoimmün hemolitik pansitopeni	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Malignite (akut lösemi, kronik lösemi, miyeloproliferatif neoplazmlar, multiple miyelom, metastatik kanser)
Kemik iliği infiltrasyon bozuklukları; Malignite, Miyelofibrozis, Granülomatöz bozukluklar, Metabolik bozukluklar	Splenik sekestrasyon	Sistemik lupus eritematozis, ilaçlar, hemafagositik lenfhistiyositoz	Malign olmayanlar (Granülomatöz bozukluklar, miyelofibrozis, enfeksiyon, depo hastalıkları)
Nutrisyonel eksiklikler; vitamin B12, folik asit, bakır eksikliği, aşırı alkol tüketimi, malnütrisyon	Splenomegali; portal hipertansiyon, siroz, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, maligniteler	Transfüzyon ilişkili Graft-versus-host hastalığı	
Miyelodisplastik sendrom		Enfeksiyonlar	

veya yaygın intravasküler koagülasyon nedeniyle kanama görülebilir. Tabloya ateş, gece terlemesi ve/veya kilo kaybı eşlik edebilir. Bulantı, kusma veya sarılık varlığı ise karaciğer hastalığı ilişkili olabilir. Vargas-Carretero ve ark'nın (20) çalışmasında pansitopeni hastalarında en sık izlenen semptomların sırasıyla solukluk (%82,6), güçsüzlük (%81,7), dispne (%51,4), kanama (%48,6), kilo kaybı (%36,7), ekimoz (%29,4) ve ateş (%21,1) olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu semptomlara ek olarak baş ağrısı, vertigo, kemik ağrısı, adenopati, hepatomegali, splenomegali, melena, epistaksis gibi çok çeşitli semptom ve bulgular izlenebilmektedir. Yeme bozukluğu veya alkolizm öyküsü olan hastalarda nutrisyonel eksikliklere dikkat edilmelidir. Nörolojik muayene tanıya yardımcıdır. Pozitif Romberg testi ve ataksi varlığı vitamin B12 eksikliğine sekonder gelişen spinal kordun subakut kombine dejenerasyonuna işaret edebilir (28). Lökopeni veya nötropeniye bağlı semptomlar sıklıkla ateş ile sınırlıyken, anemi ve trombositopeniye bağlı semptomların sıklığı, çeşidi ve şiddeti hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Tablo 2'de pansitopenide yaygın izlenen ve yaşamı tehdit eden semptom ve bulgular özetlenmiştir (29).

Tablo 2. Pansitopenide izlenen semptom ve bulgular

		Anemi	Lökopeni/nötropeni	Trombositopeni
Yaygın		Solukluk, halsizlik, yorgunluk, egzersiz intoleransı,	Yok	Belirgin bir travma, peteşi, tekrarlayan burun kanaması olmaksızın alışılmadık yerlerde artan morarma
Yaşamı eden	tehdit	Hemodinamik instabilite, hipoksi, bilinç değişikliği	Febril nötropeni, sepsis	Yaşamı tehdit eden hemoraji ve intrakraniyal kanama

Altta yatan etiyoloji ve pansitopeni hakkında bilgi veren fizik muayene bulguları arasında şunlar yer almaktadır (27):

- Döküntü: İlaç reaksiyonları, romatolojik hastalıklar, enfeksiyon ve maligniteyle ilişkili olabilir.
- Oral lezyonlar: İmmün yetmezlik göstergesi olabilir. Sistemik lupus eritematozis gibi hastalıklarda oral ülserler izlenebilir

- Lenfadenopati ve/veya splenomegali
- Sarılık ve karaciğer hastalığının belirtileri

Pansitopeni hastalarının ilk değerlendirmesi sırasında sıklıkla tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı, protrombin zamanı ve serum biyokimya testleri (elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktat dehidrojenaz, kalsiyum, ürik asit vb.) planlanmaktadır. Çoğu komorbid hastalık veya cerrahi prosedür sitopenilerin şiddetlenmesine yol açabilir. Crohn hastalığı gibi pansitopeni ile ilişkisiz olduğu düşünülen herhangi bir hastalık, gerekli besinlerin absorpsiyonunu bozarak pansitopeni şiddetini arttırabilir, inflamasyonu arttıran herhangi bir durum veya hastalık kemik iliği supresyonu aracılığıyla pansitopeniyi şiddetlendirebilir. Ayrıca hastaların ilk değerlendirmesi sırasında ilaç öyküleri ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Tablo 3'te pansitopeni ile ilişkilendirilen medikal tedaviler özetlenmiştir (27).

Tablo 3. Pansitopeni ile ilişkili farmakolojik ajanlar

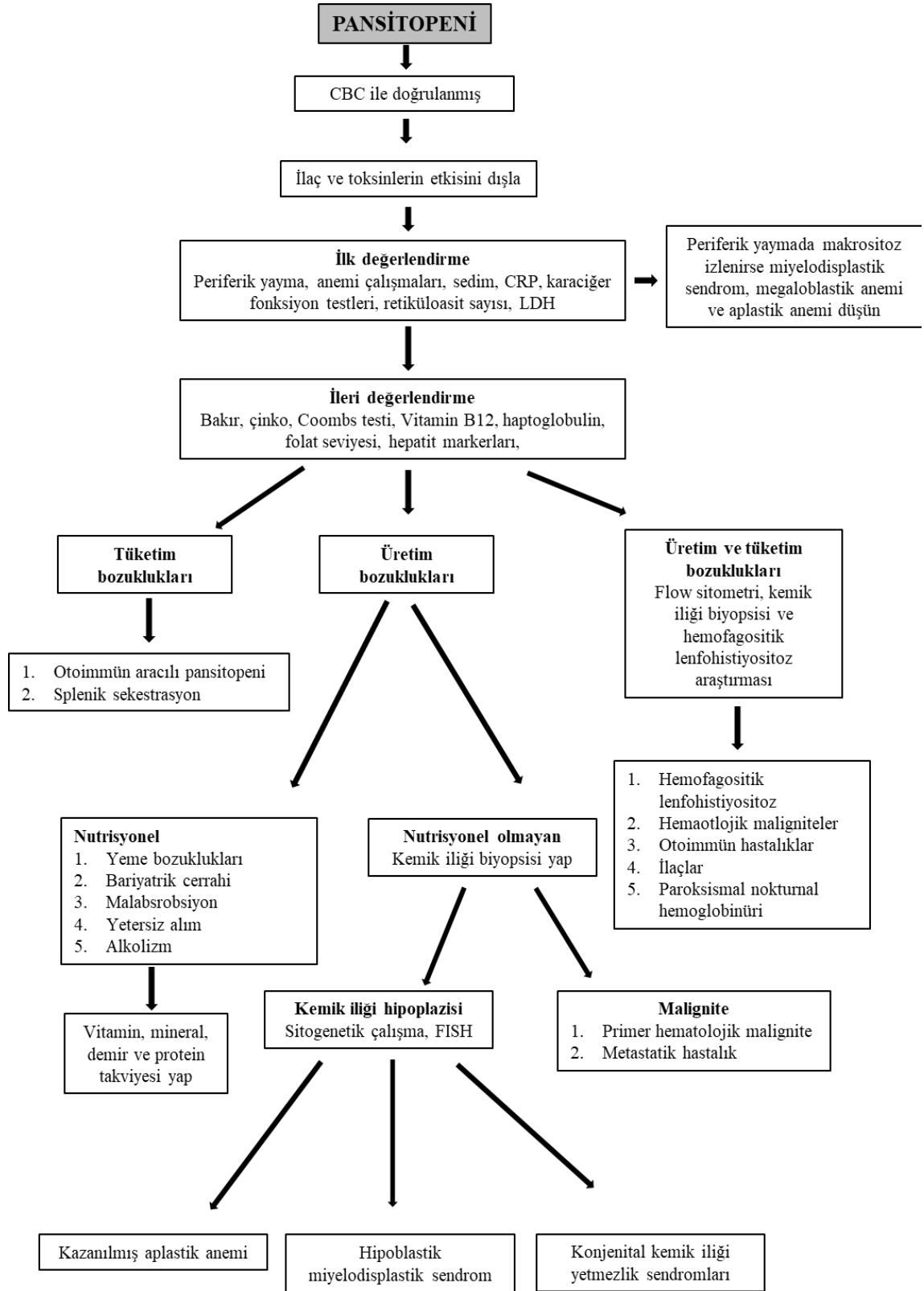
Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar	Aspirin Diklofenak İbuprofen İndometazin Fenilbutazon Salisilatlar Sulindak	Anti-epileptikler	Karbamazepin Fenitoin Felbamat Levetirasetam Fenobarbital Valproat
Gut ilaçlar	Allopürinol Kolşisin	Anti-tiroid ilaçlar	Metimazol Propiltiourasil
Anti-mikrobiyal ilaçlar	Albendazol Kloramfenikol Sidofovir Dapson Foskarnet Gansiklovir Linezolid Kuinidin Kuinin Sulfonamidler Zidovudin Simetidin Nizatidin Merkaptopürin	Kardiyovasküler ilaçlar	Aspirin Amiodaron Kaptopril Lisinopril Nifedipin Kuinidin Tiklopidin Asetazolamid Furosemid Tiyazidler Penisilamin Azatiyoprin Bupropiyon Karbamazepin Lityum
Gastrointestinal		Diüretikler	
Romatolojik	Leflunomid Sulfasalazin	Şelat İmmünsupresan Psikiyatrik	

İlk değerlendirme sırasında bisitopeni veya pansitopeniden şüphelenilen hastalarda ileri incelemeler gerekmektedir. Periferik yaymada anormal hücre varlığı tanı için önemlidir. Periferik yaymada izlenebilecek anormal hücreler tablo 4’te özetlenmiştir (4,5)

Tablo 4. Periferik yaymada izlenen anormal hücreler ve ilişkili durumlar

Anormal hücre	İlişkili durum
Blastlar	Akut lösemi, tüylü hücreli lösemi ve diğer maligniteler
Displastik lökositler, psödo-Pelger-Hueet hücreleri	Miyelodisplastik sendromlar
İmmatür miyeloid hücreler (promiyelositler, miyelositler ve metamiyelositler)	Miyeloproliferatif neoplazmlar
Nükleuslu kırmızı kan hücreleri	Miyelofibrozisler
Şistositler ve diğer mikroanjiyopatik hemolitik anemi göstergeleri	Yaygın intravasküler koagülasyon
Hipersegmente nötrofiller	Folat ve/veya vitamin B12 eksikliği
Lökoeritroblastik görünümlü yayma	Metastatik kanser

İlk değerlendirme ve periferik yaymada anormallik izlenen hastalarda kemik iliği biyopsisi, sitogenetik testler (floresan in situ hibridizasyon veya karyotip analizi), flow sitometri ve moleküler çalışmalar gerekebilir. Pansitopeni enfeksiyonlarla ilişkili olduğu için enfeksiyon için tanısal çalışmalar yapılabilir. Akut viral enfeksiyonlara sekonder gelişen pansitopeni sıklıkla hızlı bir şekilde düzeldiği için ileri inceleme ve araştırma önerilmemektedir. Bu olgularda rutin testlerle pansitopeninin geçtiği doğrulanmalıdır. Tanı koyulamayan olgularda kemik iliği aspirasyonu değerlidir. Spesifik bir etiyoloji bulunamayan olguların %75’i kemik iliği biyopsisi ile tanı alabilmektedir. Özellikle malign tanılarda kemik iliği biyopsisi önemlidir (5,30). Şekil 1’de Pansitopeni tanısından kullanılabilecek bir algoritma gösterilmiştir (19).



Şekil 1. Pansitopeni tanısında genel yaklaşım algoritması

2.6. SPESİFİK PANSİTOPENİ NEDENLERİ

2.6.1. Aplastik anemi

Aplastik anemi kazanılmış veya konjenital bir nedene bağlı olarak etkin bir hematopoezin başılamamasıdır. Hipoplastik veya aplastik kemik iliği ile birlikte en az iki kan hücre serisinde azalma durumunu tanımlayan ortak bir terminolojidir (31). Özellikle çocuklarda pansitopeninin önde gelen nedenlerindendir. Tipik semptomlar arasında yorgunluk, kolay morarma ve kanama yer almaktadır. Çocukluk ve yaşlılık döneminde daha sık izlenmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika’da prevalansı 2/1,000,000 seviyesindedir, Doğu Asya’da ise prevalans 2-3 kat daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %10’unda viral hepatit sonrasında aplastik anemi gelişmektedir (32). Konjenital aplastik anemi oldukça nadirdir. Kazanılmış aplastik anemiler idiopatik olabileceği gibi, ilaç, radyasyona veya enfeksiyona bağlı gelişebilmektedir (17,30,33). Aplastik anemiden şüphelenildiğinde diğer olası nedenlerin dışlanması için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. İlk değerlendirmede hasta öyküsü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı ve kemik iliği biyopsisi planlanmalıdır. İleri değerlendirmelerde ise flow sitometri ve floresan in situ hibridizasyon kullanılabilir. Tablo 5’te kazanılmış aplastik anemide tanısal değerlendirme yöntemleri özetlenmiştir (32).

Tablo 5. Aplastik anemide tanısal değerlendirme yöntemleri

İlk değerlendirme	Açıklama
Periferik kan	Tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı, metabolik panel, LDH, haptoglobulin, koagülasyon parametreleri
Kemik iliği aspirasyon biyopsisi	
Alternatif tanıların dışlanması	
Enfeksiyon	HIV, hepatit B ve C, parvovirüs B19, EBV, CMV, bakteriyel ve fungal nedenler
Kalıtımsal kemik iliği yetmezliği nedenleri	Detaylı aile öyküsü, konjenital anomalilerin değerlendirilmesi, Fanconi anemisi için kromozal kırılma testi, diskeratozis konjenita için lenfosit telomer uzun testi
Lenfoproliferatif hastalıklar	Flow sitometri
İlaç ve toksin ilişkili	Detaylı ilaç kullanım öyküsü, aşırı alkol tüketimi, önceki sitotoksik kemoterapi, immünite aktivasyonu ilişkili ilaç kullanımı
Nutrisyonel	Vitamin B12, folat, bakır, demir seviyeleri
Romatolojik	Anti-nükleer antikor, romatoid faktör, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein
Diğerleri	Graft-versus host hastalığı gibi diğer nadir nedenlerin dışlanması

Aplastik anemi şiddeti yaklaşık 40 yıl önce tanımlanan Camitta kriterleri ile değerlendirilmektedir. Bu kriterlere göre aplastik anemi şiddeti (31) ;

- Şiddetli; kemik iliği selülaritesi <%25 ile birlikte aşağıdakilerden en az iki tanesinin varlığı
 - Periferik nötrofil sayısı <0,5 x 10⁹/l
 - Periferik platelet sayısı <20 x 10⁹/l
 - Periferik retikülosit sayısı <20 x 10⁹/l
- Çok şiddetli; yukarıdakilerden farklı olarak periferik nötrofil sayısı <0,2 x 10⁹/l
- Şiddetli olmayan; şiddetli aplastik anemiye karşılamayan periferik hücre sayısı kriterleri ile birlikte hiposelüler kemik iliği varlığı

Aplastik anemi patogeneğinde başlıca üç mekanizma suçlanmaktadır: Direkt hasar, immün aracılı hasar ve kazanılmış veya kalıtsal kemik iliği yetmezliği. Kemik iliğinin direkt hasarı iyatrojenik olabilir, kemoterapi veya radyoterapi sonrasında kemik iliği hasarı dozuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Akut hepatit sonrasında ortaya çıkan aplastik aneminin altında yatan mekanizma da direkt hasarla ilişkilidir. Nedeni gösterilemeyen aplastik anemi olguları genellikle idiyomatik veya immün olarak sınıflandırılmaktadır. İmmün aracılı mekanizmalarda başlıca sorumlunun sitotoksik ve regülatuar T hücreleri olduğu düşünülmektedir (34,35).

İdiyomatik aplastik anemi

Aplastik aneminin nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak pluripotent hematopoetik kök hücrelerin T lenfositler tarafından yıkımına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Aplastik anemi gelişiminde etkili olan mekanizmalar içerisinde lenfosit aktivasyonunun düzenlenmemesi, regülatuar T hücre fonksiyonunun bozulması ve IL-17 aktivasyonunun artması yer almaktadır. Tanı süreci retikülosit sayısı ve periferik yayma ile başlamaktadır. Mutlak retikülosit sayısı azalmıştır, bazen tamamen kaybolmaktadır. Periferik yaymada makrositik kırmızı kan hücreleri izlenebilir, diğer hücre serileri normal olabilir. Tanı kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonrasında kesinleştirilmektedir. Biyopside selülarite azalmıştır, ancak fibrozis ve malign hücreler izlenmez. Tanının kesinleştirilmesi için ilaçlara bağlı pansitopeni, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları ve miyelodisplastik sendrom varlığı dışlanmalıdır (36,37).

İlaç ve radyasyona bağlı aplastik anemi

Birçok ilaç aplastik anemiye neden olabilir. Aplastik anemiye yol açtığı iyi bilinen ilaçlar ve toksinler arasında benzen gibi toksinler, kemoterapötik ilaçlar, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, anti-epileptikler, steroidler ve kloramfenikol yer almaktadır. Aplazi mekanizması direkt toksik etkiye bağlı ortaya çıkabileceği gibi otoimmün mekanizmalarla da gelişebilir. Aplastik anemi hastalarında P-glikoprotein aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (38). P-glikoprotein aktivitesinin azalması ilaçların sitoplazmada birikmesine neden olarak ilaç seviyesinin toksik seviyelere ulaşmasına neden olur. Bazı durumlarda (kloramfenikol gibi) toksisite geriye dönebilir. Bu durumda ilaçların kesilmesi sonrasında tablo normale döner. Çoğu konvansiyonel kemoterapötik ajan direkt kemik iliği toksisitesine neden olarak pansitopeniye yol açar. Özellikle, flurourasil ve kapesitabin gibi fluropirimidinler, urasil ve timin metabolizmasında rol oynayan bir enzim olan dihidropirimidin dehidrogenaz eksikliği olan hastalara uygulandığında ciddi ve bazen ölümcül toksisitelere neden olabilir. TNF ve IL-6 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar nötropeniye neden olabilir ancak pansitopeni nadirdir. Alkol kullanımı her üç hücre serisini de etkileyebilir. Alkolün bu hematolojik toksisitelere neden olması çeşitli mekanizmalara bağlıdır. Alkol, bu hastaların bazılarında doğrudan kemik iliği toksisitesine neden olabilir. Aşırı alkol tüketimi ayrıca gastrointestinal sistemden demir emilimini artırarak aşırı demir yüklenmesine yol açabilir ve bu da hepatit ve siroza katkıda bulunabilir. Diğer olası mekanizmalar folat emilimine müdahale ve asetaldehitin hücre zarı fosfolipidleri ile reaksiyon oluşturmalarıdır (39,40).

Radyasyon tedavisi hematopoetik kök hücreler zarar verebilir ve pansitopeni ile sonuçlanabilir. Kümülatif doz >5 Gy olduğunda kemik iliği hipoplazisi gelişir. Sitopeni, tedaviden 1 ila 4 hafta sonra belirginleşir ve aylarca devam edebilir. Radyasyon tedavisi kemik iliği maruziyetini azaltmak ve dorsal kemik iliğini (omurga, kaburgalar ve pelviste) korumak, kemik iliği aktivitesinin önemli bir yüzdesini koruyabilir. Bu, hematologlar için radyasyon biyolojisinin önemli bir yönüdür, çünkü bazı kanser hastaları (özellikle jinekolojik kanserler) pelvik kemiklere radyasyon alır ve derin ve uzun süreli pansitopeni geliştirebilir, ancak genellikle geri dönüşümlüdür (41).

Enfeksiyonlara bağlı aplastik anemi

Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sitopeniye neden olabilir. Alexandropoulo ve ark tarafından çocuklar arasında

yapılan prospektif bir çalışma, sitopenisi olan ateşli kanser dışı hastaların yaklaşık %63,8'inde enfeksiyöz bir ajan tespit edildiğini göstermiştir. Bunların yaklaşık %45'inin viral enfeksiyona bağlı olduğu ve sitopeni vakaların %83'ünde geçici özellik gösterdiği belirtilmiştir. Parvovirüs B19 doğrudan proeritroblastlara saldırabilirken, diğer virüslerin neden olduğu aplazi genellikle T hücresi aracılı mekanizmalara bağlıdır, ancak parvovirüse bağlı anemi yaygındır ve kronik hemolitik anemileri olan hastalar genellikle parvovirüse karşı en savunmasız olanlardır. Virüslerin neden olduğu pansitopeni genellikle geçicidir ve enfeksiyonun geçmesiyle birlikte geriye döner (42). Pansitopeni değerlendirmesi sırasında viral bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, değerlendirilmesi gereken yaygın ajanlar arasında enfeksiyöz hepatit ajanları (Hepatit A, B ve C), sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, Human HerpesVirus 6, Parvovirüs B19 ve insan immün yetmezlik virüsü bulunur. Hepatit ile ilişkili pansitopeni, diğer enfeksiyonlarla ilişkili olandan daha şiddetlidir ve kendiliğinden düzelme olasılığı daha düşüktür. Hepatitle ilişkili aplastik anemi akut hepatit atağından sonra ortaya çıkan aplastik aneminin farklı bir varyantıdır. Mekanizmanın T hücresi aracılı sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Leishmaniasis ve tüberküloz nadiren doğrudan etki yoluyla kronik kemik iliği baskılanmasına neden olabilir ve bu hastalıkların endemik olduğu ülkelerde bu ajanlar test edilmelidir (43).

Konjenital aplastik anemi

Aplastik aneminin çok sayıda kalıtsal nedeni keşfedilmiştir. Konjenital nedenler için daha iyi bir terminoloji olan kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları kullanılmaktadır, çünkü bu sendromlarda anemi tek bulgu değildir, hastaların çoğunda derin pansitopeni vardır ve nötropeni bu hastalarda en önemli mortalite nedenidir. Konjenital nedenler içerisinde Fanconi Anemisi, Diskeratozis konjenita, GATA2 ile ilişkili sendromlar (örneğin Emberger ve MonoMAC sendromları) ve Shwachman-Diamond sendromu yer almaktadır. Konjenital amegakaryositik trombositopeni nadiren pansitopeniye yol açar, transplantasyon yapılmadığı takdirde çoğu hasta kanamaya bağlı kaybedilir. Konjenital nedenler çok farklı semptom ve bulgulara neden olmalarına rağmen, ilişkili klinik bulgular farklı türleri ayırt etmeye yardımcı olur. Konjenital aplastik anemi nedenleri genellikle erken çocukluk döneminde teşhis edilir, ancak hastaların yaklaşık %25'i kriptik prezentasyona sahip olabilir ve yetişkinliğe kadar teşhis edilmez. Bununla birlikte, konjenital aplazi, çocuklarda bile kazanılmış aplastik anemiden çok daha nadirdir (44).

2.6.2. Kemik iliği infiltrasyon bozuklukları

Primer miyelofibrozis

Primer miyelofibrozis , anormal megakaryositlerin klonal proliferasyonu ile karakterize kronik miyeloproliferatif neoplazmlardan biridir. Hastalar genellikle pansitopeni, yorgunluk ve ekstramedüller hematopoez nedeniyle dalak ve karaciğer büyümesi ile başvurur. Periferik yaymada gözyaşı damlası hücreleri, sola kaymış (olgunlaşmamış) beyaz kan hücreleri (WBC) ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri ile lökoeritroblastik reaksiyon görülür. Dolaşımdaki CD34+ hücreleri, bu oluşumun diğer miyeloproliferatif bozukluk formlarından ayırt edilmesine yardımcı olabilir (45); ancak Dünya Sağlık Örgütü miyeloproliferatif neoplazm tanısı kemik iliği biyopsisini önermektedir (46). Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi'ne göre yüksek ve orta riskli primer miyelofibrozis hastaları acilen hematopoetik kök hücre nakli için sevk edilmelidir, bu tedavi primer miyelofibrozis için küratif tek tedavi yöntemidir. Diğer primer miyelofibrozis risk gruplarında tedavi destekleyici tedavi şeklindedir (47).

Kemik iliğini infiltre eden sistemik hastalıklar

Kemik iliğine metastaz yapan hastalıklar kan hücrelerinin üretimini engelleyerek pansitopeniye neden olabilir. Lösemi, lenfoma, fibrozis, otoimmün ve granümatöz hastalıklar kemik iliğini infiltre eder ve derin pansitopeniye neden olur. Pediatrik popülasyonda, metastatik nöroblastom da çok yaygın bir nedendir ve çoğu hastanın başlangıçta tek semptomu pansitopenidir. Akut lösemiler iliği kronik lösemilerden daha hızlı infiltre eder. Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağıının en yaygın kanserlerinden biri iken, akut miyeloid lösemi yetişkinleri etkileyen en yaygın akut lösemidir. Genellikle periferik yaymada blast görülmesi ile teşhis edilirler. Daha sonra tanı ve prognoz için kemik iliği biyopsisi ve aspiratı, flow sitometri, immünofenotipleme ve sitogenetik çalışmalar endikedir. Şüpheli akut lösemi vakalarında hastalığın agresif davranışı göz önüne alındığında kemik iliği biyopsisi erken yapılmalıdır. Agresif kemoterapi uygulanamayan, ciddi komorbiditeleri olan yaşlılarda periferik yayma tanıya yardımcı ise kemik iliği biyopsisi planlanmayabilir. Nadiren bu tür yaşlı hastalarda, mevcut patoloji teknikleri (özellikle flow sitometri) genellikle akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloid lösemi arasında ayırım yapabildiğinden, biyopsi yapılmadan palyatif tedavi başlatılabilir. Diğer tüm uygun hastalar tanı konulduktan sonra bir hematoloji merkezine sevk edilmeli ve HLA tiplendirmesi yapılmalıdır çünkü allojenik hematopoetik kök hücre nakli şu anda

yüksek riskli, refrakter veya nüks etmiş hastalarda potansiyel olarak küratif tek seçenek olmaya devam etmektedir (48).

Diğer kemik iliği infiltratif bozuklukları arasında sistemik lupus eritematozis ile ilişkili olabilen otoimmün miyelofibrozis yer alır ancak birçok otoimmün neden infiltrasyona neden olabilir. Otoimmün nedenler genellikle nadir görülür. Otoimmün sitopenilerin çoğu steroida duyarlıdır ve başlangıç tedavisi 0,5-1 mg/kg/gün aralığında kortikosteroid dozlarını içerir. Miliyer tüberküloz ve sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar ve Gaucher hastalığı gibi metabolik bozukluklar kemik iliği infiltrasyonuna neden olarak pansitopeniye yol açabilir. Pansitopeni hastasında Gaucher hastalığı tanısına yönelik ipuçları arasında masif hepatosplenomegali, kemiğin avasküler nekrozu, osteoporoz, kemik ağrısı, osteolitik kırıklar, nörolojik semptomlar (nöbetler, nöropati ve parkinsonizm) ve büyüme geriliği yer almaktadır. Bazı vakalar yetişkin dönemde teşhis edilebilir ve bu nedenle tanı için yüksek derecede klinik şüphe gereklidir. Kemik iliği biyopsisinde serebrozid yüklü büyük makrofaj varlığı tanı için önemlidir. Tanıda mutasyon analizi ve biyokimyasal enzim analizi yardımcıdır. Tedavide enzim replasmanları tercih edilmektedir (49,50).

2.6.3. Nutrisyonel eksiklikler

Folat ve B12 vitamini eksiklikleri megaloblastik anemiye neden olabilir. Anemi ve trombositopeni ortak özellikler olmasına rağmen, pansitopeni de izlenebilir. Megaloblastik anemili hastaların %70'inde pansitopeni saptanmıştır. B12 eksikliği büyük olasılıkla efektif olmayan emilimden kaynaklanırken, folat eksikliği yetersiz diyet alımı ve alkolizmden kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 1990'ların sonlarında gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi sonrasında, folat eksikliği son derece nadir görülmeye başlamıştır ve çoğunlukla yetersiz beslenen hastalarda görülmektedir. Ancak folat eksikliği dünyanın birçok bölgesinde ortadan kaldırılamamıştır. Açıklanamayan pansitopeni, makrositoz, hipersegmente nötrofiller ve açıklanamayan nörolojik belirti ve semptomları olan herhangi bir hastada B12 ve folat eksikliğinden şüphelenilmelidir. Tanı, serum B12 ve folat düzeylerinin gösterilmesi ve bu eksikliklerde biriken metabolik ara ürün düzeylerinin ölçülmesiyle yapılır. Homosistein hem folat hem de B12 eksikliğinde birikirken, metilmalonik asit sadece B12 eksikliğinde birikir. Tanı net olmadığında, B12 ile terapötik denemelere ihtiyaç duyulur. B12 ve folat eksikliğini teşhis etmek için kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Bariatrik ameliyatların hızla arttığı günümüzde hem tüp

mide ameliyatı hem de Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisinde B12 vitamini eksikliği yaygındır, bu nedenle hasta öyküsünde obezite cerrahisinin olması tanıya yardımcıdır (51,52).

Bakır eksikliği genellikle anemi ve lökopeniye neden olur. Ancak nadiren pansitopeniye de neden olabilir. Bakır eksikliğinin yaygın nedenleri arasında mide ameliyatları, malabsorbsiyon sendromları, aşırı çinko alımı ve şelasyon tedavisi yer almaktadır. Kemik iliği incelemesinde eritroid ve miyeloid öncüllerde sitoplazmik vakuolizasyon görülür. Serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri tanıda yardımcıdır (53,54).

2.6.4. Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom, displastik kemik iliği ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. Genellikle 65 yaşın üzerindeki kişileri etkiler ve erkeklerde daha yaygındır, ancak kemoterapi veya radyoterapi sonrası her yaşta ortaya çıkabilir. Periferik yaymada nötrofillerde Pelger-Huet anomalisi, olgunlaşmamış miyeloid veya eritroid hücreler görülebilir. Yaymada hipogranüle nötrofiller de bulunabilir. Kemik iliği aspiratı da tanı için gereklidir. Tanı aşağıdaki özelliklerin varlığıyla konur;

- Başka bir neden olmaksızın bir veya daha fazla kan elemanında azalma, periferik yaymada, kemik iliği aspiratında ve biyopside displazinin morfolojik kanıtı
- Kemik iliği aspiratının toplam hücre sayısının %20'sinden azını blast formlarının oluşturması

İmmünofenotipleme çalışmaları ve flow sitometrisi tanıya yardımcıdır. Tedavi düşük riskli hastalarda destekleyici tedavi, düşük yoğunluklu kemoterapi veya immünsupresif tedavidir. Yüksek riskli hastalarda ise uygun hastalarda hematopoetik kök hücre naklidir (19,55,56).

2.6.5. Periferik yıkım

Otoimmün pansitopeni

Bu grubun en iyi bilinen örneği sistemik lupus eritematozudur. Lupusta üç hücre serisinde de azalma meydana gelebilir. Ancak bisitopenilerden daha nadirdir. Lupus hastalarında otoimmün mekanizmalar haricinde pansitopeni oluşumuna katkısı olan mekanizmalar da bulunmaktadır. Bu nedenler içerisinde ilaçlar, enfeksiyonlar,

splenomegali ve otoimmün miyelofibrozis yer almaktadır (57). Hastaların çoğunda diğer nedenlerin dışlanması için kemik iliği biyopsisi gerekmektedir. Lupus, psöriazis ve romatoid artrit gibi otoimmün romatolojik hastalığı olanlarda immünoproliferatif hastalık riski artış göstermektedir. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken lenfoma gibi malignitelerin dışlanması gerekmektedir (58,59).

Otoimmün pansitopeni yaygın değişken immünyetmezlik sendromu (CVID) ve otoimmün lenfoproliferatif sendromda (ALPS) da görülebilir. CVID ve ALPS'de otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni otoimmün nötropeniden daha yaygındır. Çocuklarda yetişkinlere göre otoimmün nötropeni daha yaygındır. Bu hastalarda splenomegali de izlenebildiği için, pansitopeninin hipersplenizmden kaynaklı olup olmadığı araştırılmalıdır (60,61).

Otoimmün pansitopeninin izlendiği bir diğer hastalık kronik lenfositik lösemidir. Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni veya saf kırmızı kan hücresi aplazisi şeklinde bulgu verebilir. Bu otoimmün hastalıkların birinci basamak tedavisi kortikosteroid tedavisidir. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kemoterapi, immünoterapi ve splenektomi alternatifleri denenebilir (62,63).

Eğer pansitopeni nedeni yeterli bir değerlendirmeye rağmen aydınlatılamazsa, önemi belirsiz idiopatik pansitopeni şeklinde sınıflandırılır. İdiopatik pansitopeniler spesifik bir hastalık değildir, genellikle zaman içerisinde geriler. Miyeloid maligniteler, nutrisyonel eksiklikler ve immünite ilişkili hastalıklarla ilişkilendirilememiştir. Ancak Liu ve ark'nın çalışmasında önemi belirsiz idiopatik pansitopenilerde EPO reseptörüne karşı gelişen otoantikörlerin etkili olabileceği bildirilmiştir (64).

Splenik sekestrasyon

Splenomegali ile karakterize olan hipersplenizm bir veya daha fazla kan serisinde azalma, ardından kemik iliği öncüllerinde artışa neden olur. Splenektomi ile sitopeni düzeltilmektedir. Hipersplenizm splenik sekestrasyon ve hemoliz aracılığıyla pansitopeniye neden olur. Hastalar sol üst kadranda ağrı veya dolgunluk, abdominal distansiyon veya omuzlara vuran ağrı ile başvurabilir. Hipersplenizm çok sayıda nedene bağlı ortaya çıkar. Siroz, konjestif kalp yetmezliği, lösemi/lenfoma gibi maligniteler, hemoglobinopatiler ve enfeksiyonlar sık görülenlerden bazılarıdır. Tanısal yaklaşım, maligniteleri ve portal hipertansiyon bulgularını araştırarak toraks ve batin BT'si gibi görüntüleme çalışmalarıyla başlamalıdır. Splenektomi tek başına küratif olmasa da uygun vakalarda splenektomi

düşünülmelidir. Splenektominin uzun vadeli komplikasyonları arasında enfeksiyon ve tromboembolizm riskinde artış yer almaktadır ve splenektomi kararı verilirken bunlar göz önünde bulundurulmalıdır (65).

Hipersplenizm üç kategoride ele alınmaktadır: Primer, sekonder ve okült. Primer hipersplenizmde neden belli değildir. Primer splenik hiperplazi, tropikal olmayan idiopatik splenomegali ve primer splenik granülositopeni primer hipersplenizm örneklerindendir. Sekonder hipersplenizmde ise neden bellidir. Sık izlenen sekonder hipersplenizm nedenleri içerisinde aşağıdakiler yer almaktadır (65):

- Enfeksiyonlar; viral hepatitler, bruselloz vb
- Enfeksiyöz mononükleozis ve malarya
- Aşırı alkol tüketimi
- Portal hipertansiyon, siroz
- Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, kronik sifilis veya tüberküloza bağlı splenik granülomatöz inflamasyon
- Splenik lenfosarkom, lösemi ve kanser metastazı
- Gaucher, Niemann-Pick hastalığı gibi lipidozlar
- Polisitemiya vera kronik miyeloid lösemi ve miyelofibrozis gibi miyeloproliferatif hastalıklar

Hem birincil hem de ikincil hipersplenizmde, altta yatan hastalık ciddi değilse, iyi huylu kemik iliği hiperplazisi ve yeterli kemik iliği kompensasyonu ile birlikte periferik sitopeniler ortaya çıkmayabilir. Bu durumda hipersplenizm hiçbir belirti vermeden gizli (okült) kalır (65).

2.6.6. Kombine pansitopeniler

Kombine pansitopeni nedenlerinde genellikle santral ve periferik mekanizmalar birlikte izlenir. Kan hücreleri üretimi azalmasının yanında ve periferik yıkım da artmıştır. Bu grubun iyi bilinen örnekleri arasında paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve hemofagositik lenfositosis yer almaktadır.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri nadir izlenen sonradan kazanılmış bir kök hücre hastalığıdır. Hastalarda PIGA mutasyonu sonucunda hemoliz, trombozis ve pansitopeniye neden olan hücre membran defekti meydana gelmektedir. PIGA proteini hücre

proteinlerinin plazma membranına yapışmasını sağlayan GPI bölgesinin sentezinden sorumludur. GPI bölgesi olmadığında kompleman aracılı intravasküler hemoliz meydana gelmektedir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalarında izlenen trombozisin altında yatan mekanizmalar ise net olarak bilinmemektedir. Hastalarda genellikle atipik lokasyonlarda trombozis ve hemolitik anemi semptomları izlenir. Kırmızı kan hücrelerinin yıkımı sonucunda açığa çıkan hemoglobin pigmentleri idrara karışarak idrarın rengini değiştirir. İntravasküler hemoliz izlenen hastalarda direkt Coombs testi negatif sonuçlandığında paroksizmal nokturnal hemoglobinüriden şüphelenilmelidir. Tanının doğrulanmasında flow sitometri yardımcıdır. Tedavi genellikle eculizumab ve hematopoetik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Bu hastalarda ölümün başlıca nedeni tromboembolizmdir. Hastalar venöz tromboz semptom ve bulguları açısından takip edilmelidir (66,67).

Hemofagositik lenfohistiyositoz

Hemofagositik lenfohistiyositoz pansitopeniye neden olan yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Ailesel olabileceği gibi sporadik de olabilir. Enfeksiyon, malignite, romatolojik ve immün yetmezlik sendromları tarafından tetiklenebilir. Makrofaj (histiyositoz) ve lenfositlerin aktivasyonu nedeniyle hücre ve doku yıkımıyla karakterizedir. Hemofagositik lenfohistiyositoz hastalarında çoklu organ yetmezlikleri izlenebilir. Hastaların ilk değerlendirmesinde tam kan sayımı, koagülasyon çalışmaları, fibrinojen, serum ferritin düzeyi (genellikle çok yüksektir), karaciğer fonksiyon testleri, trigliserid düzeyi ve CD25 düzeyi ölçülmelidir. Kemik iliği biyopsisinde histiyositler tarafından parçalanmış kırmızı kan hücreleri izlenir. Hemofagositik lenfohistiyositozun altında yatan nedenin tedavisi klinik durumun düzelmesini sağlayabilir. Ancak buna rağmen düzelme izlenmeyen hastalarda spesifik tedavi gereklidir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Ancak atipik prezantasyon nedeniyle erken tanı zordur (68,69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL KARARI

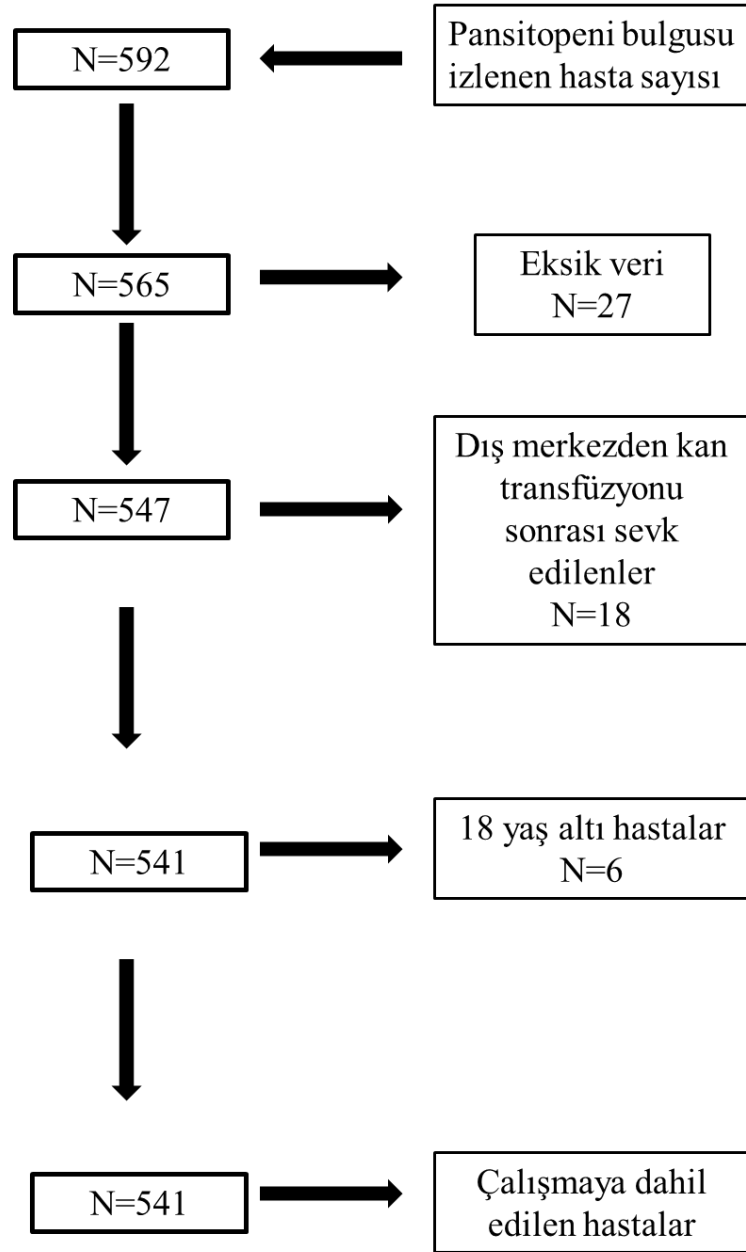
Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.05.2023 tarih ve 2023/4324 nolu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir

3.2. HASTALARIN VERİLERİNİN TOPLANMASI

Bu çalışmaya 01.01.2016-31.12.2019 ve 01.04.2021-01.04.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servise başvuran ve tetkiklerinde pansitopeni izlenen hastaların retrospektif olarak dahil edildi. 18 yaş altı, dış merkezde kan transfüzyonu yapılmış ve sevk edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Analizler için verileri eksik olan olgular dışlandıktan sonra, belirtilen tarihler arasında çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 541 hasta ile çalışma gerçekleştirildi (Şekil 2).

G.Power programı ile gerçekleştirilen power analizinde, çift yönlü p değeri=0,05 olduğunda etki genişliği $d=0,325$, çalışmanın istatistikî gücü ise %96,4 hesaplandı. Bu nedenle örneklem büyüklüğünün yeterli olduğu düşünüldü.

Pansitopeni nedenleri arasında COVID-19 enfeksiyonunun olduğu iyi bilinmektedir (70). Çalışmamızda COVID-19'un pansitopeni üzerindeki etkisinin gösterilmesine odaklanılmadı. COVID-19'un sonuçlarımız üzerindeki etkisini azaltmak için çalışmamızda COVID-19'un pandemisinin yaygın olduğu 31.12.2019-01.04.2021 arasında başvuran hastalar değerlendirilmedi. Son olarak, COVID-19 sonrasında dahil edilen (01.04.2021-01.04.2023) hastalarda COVID-19'un etkilerini dışlamak için hastalar COVID-19 sonrası şeklinde gruplandırıldı ve analizlerde COVID-19 öncesi ve sonrası başvuran hastaların karşılaştırılması amaçlandı.



Şekil 2. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Acil servise başvuran ve tetkiklerinde pansitopeni olan hastalar
- 18 yaşından büyük hastalar

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 18 yaşından küçük hastalar

- Monositopeni ve bisitopenili hastalar
- Dış merkezden kan transfüzyonu almış olarak gelen hastalar
- Dosya verileri eksik hastalar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Belirtilen tarihler içerisinde acil servise başvuran ve tetkiklerinde pansitopeni izlenen hastaların bilgileri hastane otomasyon bilgi işletim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak tarandı. Çalışmamızda kullanılan pansitopeni tanımı şu şekildeydi (9,20).

- Hemoglobin seviyesi kadınlarda $<11,5$ g/dl, erkeklerde $<13,5$ g/dl
- WBC $< 4 \times 10^9/l$
- Platelet $< 150 \times 10^9/l$

Yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı (malignite, malign olmayan hematolojik hastalık, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, astım/KOAH, kronik böbrek yetmezliği) hasta dosyalarından elde edildi. Hastalar başvuru zamanı COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası şeklinde ayrıldı. Hastaların başvuru semptom ve bulguları kaydedildi. Laboratuvar verileri içerisinde beyaz küre sayısı (WBC), kırmızı küre sayısı (RBC), hemoglobin, platelet, uluslararası normalize oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ), vitamin B12, folat, demir, demir bağlama kapasitesi, haptoglobulin, fibrinojen ve retikülosit seviyeleri analizlere dahil edildi. Hastaların başvuruları sırasında eğer planlanmışsa Coombs testi sonuçları değerlendirildi. Pansitopeni nedeni olabilecek ilaç öyküleri sorgulandı (kemoterapötik, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, anti-epileptik, kloramfenikol). Acil servisteki değerlendirme sonucunda hastaların pansitopeniye neden olan nihai tanıları değerlendirildi. Hastaların acil sonlanımları servis yatışı, taburcu, YBÜ yatışı ve exitus şeklinde değerlendirildi. Hastane sonlanımı analizlere dahil edildi. Hastane içinde ilk 7 gün içerisinde kaybedilen olgular erken mortalite oranını oluşturmaktaydı. Hastaların erken mortalite (ilk 7 gün), cinsiyet ve başvuru zamanlarına göre gruplandırılarak tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması planlandı.

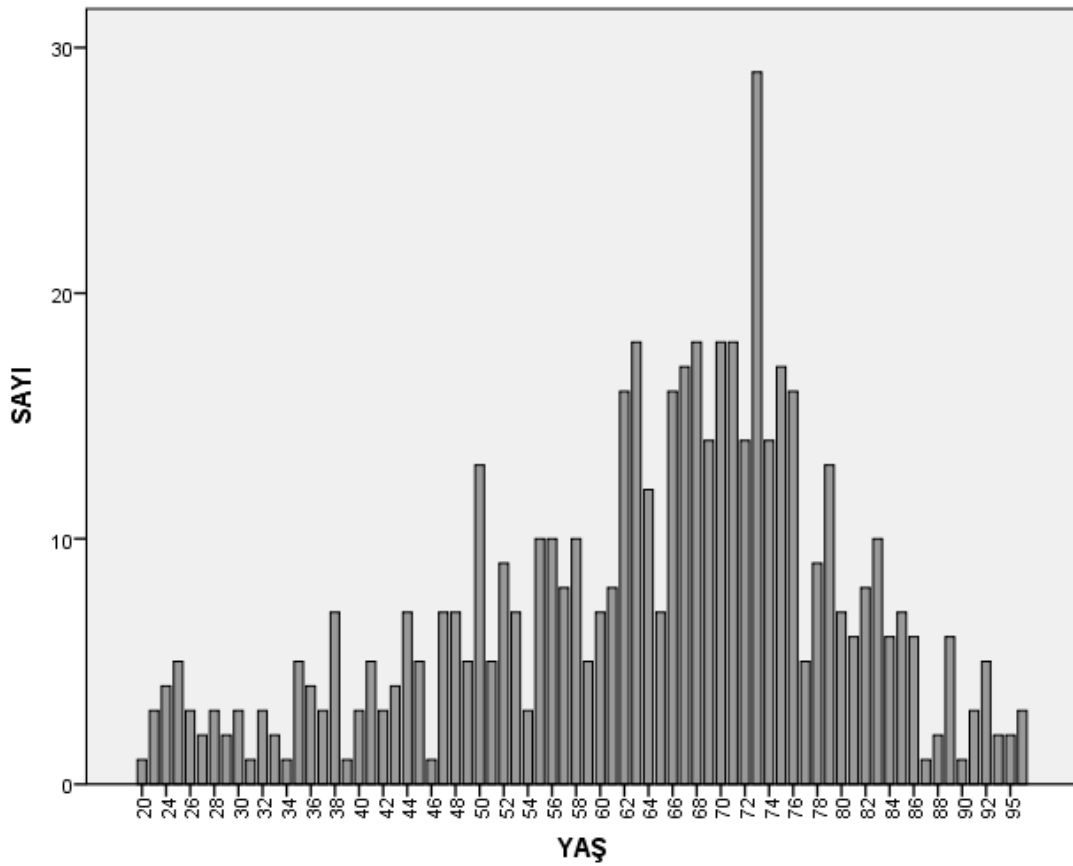
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman koreasyon testleri” kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 541 hastanın yaş ortalaması $63,7 \pm 16,0$ idi (20-96 yaş). Hastaların %18,5'i 18-49 yaş, %27,4'ü 50-65 yaş arasında iken, %54,1'i 65 yaşın üzerindeydi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları

Pansitopeni hastalarının %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Olguların %90,2'sinde ek hastalık mevcuttu. En sık izlenen ek hastalıklar arasında hematolojik olmayan maligniteler (%41), hematolojik hastalık veya malignite (%27,7) ve hipertansiyon (%20,3) yer almaktaydı. Hastaların %55,1'i COVID-19 öncesi, %44,9'u COVID-19 pandemisi sonrasında başvurdu. Tablo 6'da hastaların tanımlayıcı özellikleri gösterildi.

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	(N=541)	Sayı (Yüzde)
Yaş*		63,7 ± 16,0
18-49		100 (18,5)
50-65		148 (27,4)
>65		293 (54,1)
Cinsiyet		
Kadın		250 (46,2)
Erkek		291 (53,8)
Ek hastalık varlığı		488 (90,2)
Malignite (hematoloji dışı)		222 (41,0)
Hematolojik hastalık/malignite		150 (27,7)
Hipertansiyon		110 (20,3)
Diyabetes mellitus		90 (16,6)
Koroner arter hastalığı		80 (14,8)
Astım/KOAH		38 (7,0)
Kronik böbrek hastalığı		30 (5,5)
Diğer hastalık		185 (34,2)
Başvuru zamanı		
COVID-19 öncesi		298 (55,1)
COVID-19 sonrası		243 (44,9)

*Ortalama ± SD

Hastaların semptomları sorgulandı. Olguların %74,5'inde anemi ile ilişkili, %19'unda trombositopeni ilişkili, %36,2'sinde nötropeni ile ilişkili semptomlar izlenmişti. Anemi ile ilişkili en sık izlenen semptomlar arasında halsizlik (%60,1) ve çarpıntı (%16,1) yer almaktaydı. Trombositopeni ile ilişkili semptomlar arasında en sık izlenenler ise GIS kanama (%6,3) ve epistaksis (%5,7) idi. Nötropeni ile ilişkili olarak değerlendirilen tek semptom ise ateş varlığıydı (%36,2). Ayrıca hastaların %72,3'ünde pansitopeni ile ilişkisiz herhangi bir semptom izlenmişti (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların başvuru semptom ve bulguları

Semptom veya bulgular	(N=541)	Sayı (Yüzde)
Anemi ile ilişkili semptom veya bulgu		403 (74,5)
Halsizlik		325 (60,1)
Çarpıntı		87 (16,1)
Solgunluk		61 (11,3)
Baş dönmesi		52 (9,6)
Trombositopeni ile ilişkili semptom ve bulgu		103 (19,0)
GİS kanama*		34 (6,3)
Epistaksis		31 (5,7)
Cilt bulgusu**		15 (2,8)
Diş eti kanaması		12 (2,2)
Hemoptizi		9 (1,7)
Menoraji/metroraji		4 (0,7)
Hematüri		4 (0,7)
Cilt altı hematoma		4 (0,7)
İntrakraniyal kanama		3 (0,6)
Nötropeni ile ilişkili semptom ve bulgu		196 (36,2)
Ateş		196 (36,2)
Anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkisiz semptomlar		391 (72,3)

*Gastrointestinal sistem **Peteşi, purpura veya ekimoz

Hastaların %86'sında (n=465) periferik yayma değerlendirildi. WBC, RBC, hemoglobin, platelet tüm hastalarda değerlendirilirken, hastaların %84,2'sinde aPTT, %83,7'sinde INR, %83,3'ünde PTZ, %46,9'unda vitamin B12, %45,6'sında fibrinojen, %41,5'inde folat, %39,1'ind demir, %38,4'ünde demir bağlama kapasitesi (DBK), %37,3'ünde Coombs testi, %30,4'ünde retikülosit sayısı, %29,7'sinde ise haptoglobulin, değerlendirildi. Hastaların %17,3'ünde direkt Coombs testi pozitif, %5,4'ünde ise indirekt Coombs testi pozitif idi. Diğer laboratuvar değerlerinin sonuçları Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı

Laboratuvar	N	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	541	$2,0 \pm 1,1$	1,9 (0,1-3,9)
RBC ($10^3/\mu\text{l}$)	541	$2,5 \pm 0,7$	2,6 (0,7-5,0)
Hemoglobin (g/dl)	541	$7,5 \pm 1,7$	7,8 (2,3-13,4)
Platelet ($10^3/\mu\text{l}$)	541	$58,8 \pm 41,6$	52 (3-149)
INR	453	$1,5 \pm 1,1$	1,2 (0,9-9,8)
aPTT (sn)	456	$29,9 \pm 8,9$	28,1 (13,8-75,1)
PTZ (sn)	451	$17,9 \pm 9,3$	15,6 (10,8-73,8)
Vitamin B12 (pg/ml)	245	579 ± 556	348 (50-2000)
Folat (ng/ml)	225	$8,7 \pm 5,7$	7,3 (1,0-24,0)
Demir (mcg/dl)	212	$96,5 \pm 75,4$	76,1 (10-325)
DBK(mcg/dl)	208	126 ± 96	111 (3,6-461)
Haptoglobulin (mg/dl)	161	$23,6 \pm 64,7$	2,01 (0,01-445)
Fibrinojen (mg/dl)	247	386 ± 184	364 (35-900)
Retikülosit (%)	165	$1,9 \pm 1,8$	1,4 (0,03-9,5)
Diğer tetkikler	N	N (%)	
Direkt Coombs	202	35 (17,3)	
İndirekt Coombs	202	11 (5,4)	

WBC; beyaz küre sayısı, RBC; kırmızı küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran, aPTT; aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ; protrombin zamanı, DBK; demir bağlama kapasitesi

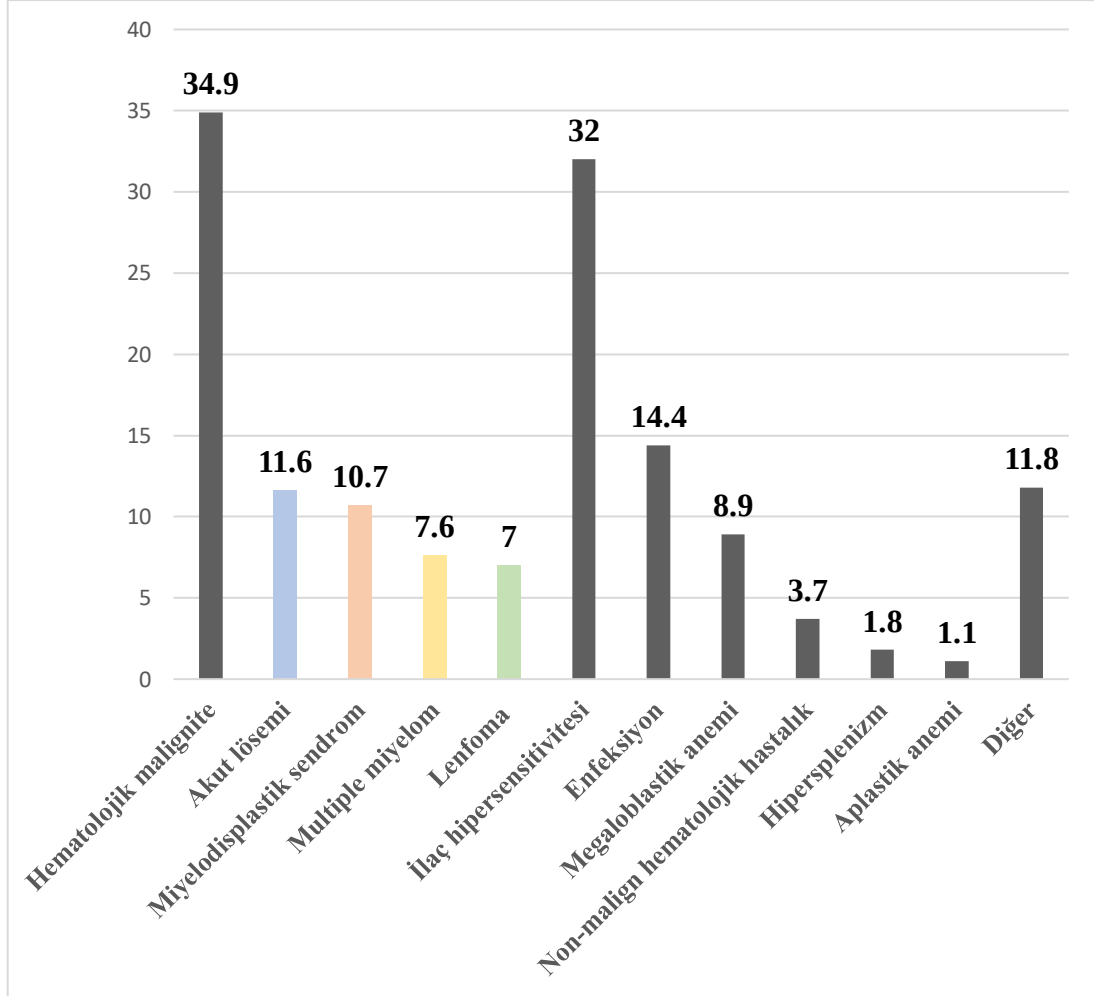
Hastaların ilaç öyküsü sorgulandı. Olguların %17,4'ünde NSAİİ, %4,4'ünde kortikosteroid, %2'sinde anti-epileptik, %0,6'sında kloramfenikol kullanımı mevcuttu. Ayrıca %31,8'inde son 15 gün içerisinde kemoterapötik kullanımı izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların ilaç öyküleri

İlaç	(N=541)	Sayı (Yüzde)
Kemoterapötik (son 15 gün)		172 (31,8)
NSAİİ		94 (17,4)
Kortikosteroid		24 (4,4)
Antiepileptik		11 (2,0)
Kloramfenikol		3 (0,6)
Diğer ilaçlar		393 (72,6)

Acil servise başvuran hastaların nihai tanıları değerlendirildi. Hastaların %34,9'unda hematolojik malignite mevcuttu. Hematolojik malignitelerin %29,6'sı (n=56) acil serviste tanı alan yeni tanılı olgulardı. %70,4'ü (n=133) ise eski tanılı olgulardı. En sık izlenen hematolojik maligniteler akut lösemi (%11,6), miyelodisplastik

sendrom (%10,7), multiple miyelom (%7,6) ve lenfoma (%7,0) idi. Hastaların pansitopeni etiyolojisi %32'sinde ilaç hipersensitivitesi, %14,4'ünde enfeksiyon, %8,9'unda megaloblastik anemi, %1,8'sinde hipersplenizm, %1,1'inde aplastik anemi (%1,1) idi. Olguların %11,8'sinde ise pansitopeninin altında daha nadir bir neden yatmaktaydı (Şekil 4, Tablo 10).



Şekil 4. Hastaların nihai tanıları

Tablo 10. Pansitopeni ile başvuran hastaların nihai tanıları

Tanı	(N=541)	Sayı (Yüzde)
Hematolojik malignite		189 (34,9)
Akut lösemi		63 (11,6)
Miyelodisplastik sendrom		58 (10,7)
Multiple miyelom		41 (7,6)
Lenfoma (Hodgkin, Non-Hodgkin)		38 (7,0)
İlaç hipersensitivitesi		173 (32,0)
Enfeksiyon		78 (14,4)
Megaloblastik anemi		48 (8,9)
Non-malign hematolojik hastalık		20 (3,7)
Hipersplenizm		10 (1,8)
Aplastik anemi		6 (1,1)
Diğer		64 (11,8)

Hastaların acil sonlanımı %71,1’inde servis yatışı, %15,1’inde taburcu, %11,4’ünde YBÜ yatışı şeklindeydi. Servis yatışları sıklıkla hematoloji, gastroenteroloji, genel dahiliye veya enfeksiyon bölümlerine idi. Tüm hastaların 24 tanesi ilk 7 gün içerisinde kaybedilmişti. Hastaların ilk 7 günlük hastane erken mortalite oranı % 4,5 idi. Olguların büyük çoğunluğu (%95,5) hastane içinde sağ kalmıştı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların acil sonlanımları ve hastane içi erken mortalite oranları

Acil sonlanımı	(N=541)	Sayı (Yüzde)
Servis yatışı		385 (71,1)
Taburcu		82 (15,1)
YBÜ yatışı		62(11,4)
Exitus (İlk 7 gün , erken mortalite)		12 (2,2)
Hastaların ilk 7 gündeki erken mortalitesi		
Hayır (sağ kalanlar)		517 (95,5)
Evet (erken mortalite)		24 (4,5)

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Hastaların prognozlarına göre tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Hastane içinde ilk 7 gün içerisinde kaybedilenler erken mortalite şeklinde değerlendirildi. Ancak hastane içerisinde erken mortalite izlenen ve sağ kalan hastalar arasında tanımlayıcı özellikler açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Kaybedilen hasta sayısının 24 olması nedeniyle istatistiki sonuçlar grup sayıları arasındaki eşitsizlik nedeniyle sınırlanmıştı. Ancak bu sınırlılık sadece mortalite ile ilişkili analizlerde mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastane içi erken mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Hastane içinde sağ kalanlar (n=517)	Erken mortalite (ilk 7 gün) (n=24)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	63,4 ± 16,2	68,7 ± 11,8	0,115 [†]
18-49	99 (19,1)	0	
50-65	140(27,0)	9 (37,5)	0,053 ^{††}
>65	278 (53,7)	15 (62,5)	
Cinsiyet			0,433 ^{††}
Kadın	238 (46,0)	13 (54,2)	
Erkek	279 (54,0)	11 (45,8)	
Ek hastalık varlığı	461 (89,9)	23 (95,8)	0,497 ^{†††}
Malignite (hematoloji dışı)	206 (40,2)	13 (54,2)	0,172 ^{††}
Hematolojik hastalık/malignite	143 (27,9)	6 (25,0)	0,758 ^{†††}
Hipertansiyon	106 (20,7)	3 (12,5)	0,441 ^{†††}
Diyabetes mellitus	83 (16,2)	6 (25,0)	0,262 ^{†††}
Koroner arter hastalığı	76 (14,8)	4 (16,7)	0,770 ^{†††}
Astım/KOAH	33 (6,4)	5 (20,8)	0,051 ^{†††}
Kronik böbrek hastalığı	28 (5,5)	1 (4,2)	0,623 ^{†††}

KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

*Ortalama ± SD, [†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher Exact test

Hastane içi erken mortalite varlığına göre olguların semptom ve bulguları analiz edildi. Ancak erken mortalite izlenen ve sağ kalan hastalar arasında başvuru semptom ve bulgularının dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Kaybedilen hastaların %87,5'inde, sağ kalanların ise %73,1'inde anemi ile ilişkili semptom izlenirken, iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastane içi erken mortaliteye göre başvuru semptom ve bulgularının karşılaştırılması

Semptom veya bulgular	Hastane içinde sağ kalanlar (n=517)	Erken mortalite (ilk 7 gün) (n=24)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Anemi ile ilişkili semptom ve bulgular	378 (73,1)	21 (87,5)	0,130 [†]
Halsizlik	305 (58,9)	16 (66,7)	0,481 [†]
Çarpıntı	81 (15,6)	6 (25,0)	0,254 ^{††}
Solgunluk	60 (11,6)	1 (4,2)	0,504 ^{††}
Baş dönmesi	51 (9,8)	1 (4,2)	0,498 ^{††}
Trombositopeni ile ilişkili semptom ve bulgular	100 (19,3)	3 (12,5)	0,595 ^{††}
GİS kanama	34 (6,5)	0	0,389 ^{††}
Epistaksis	30 (5,8)	1 (4,2)	0,590 ^{††}
Cilt bulgusu	13 (2,5)	2 (8,3)	0,141 ^{††}
Diş eti kanaması	12 (2,3)	0	0,574 ^{††}
Hemoptizi	9 (1,8)	0	0,661 [†]
Menoraji/metroraji	4 (0,8)	0	0,831 ^{††}
Hematüri	4 (0,8)	0	0,832 ^{††}
Cilt altı hematoma	4 (0,8)	0	0,832 ^{††}
İntrakraniyal kanama	3 (0,6)	0	0,872 ^{††}
Nötropeni ile ilişkili semptom ve bulgu (ateş)	189 (36,5)	7 (29,2)	0,445 [†]
Anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkili semptomlar	371(71,7)	21 (87,5)	0,088 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların prognozlarına göre laboratuvar sonuçları analiz edildi. Erken mortalite izlenen (ilk 7 gün) olguların INR ($p<0,001$), aPTT ($p<0,001$) ve PTZ ($p<0,001$) daha yüksek, WBC ($p=0,002$) ve demir ($p=0,032$) seviyesi ise sağ kalanlardan daha düşüktü (Tablo 14).

Tablo 14. Hastane içi erken mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Laboratuvar	N	Hastane içinde sağ kalanlar (n=517)	Erken mortalite (ilk 7 gün) (n=24)	p değeri
		Median (min-max)	Median (min-max)	
WBC (10 ³ /µl)	541	2,0 (0,1-3,9)	1,0 (0,2-3,3)	0,002[†]
RBC (10 ³ /µl)*	541	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,7	0,452 ^{††}
Hemoglobin (g/dl)*	541	7,5 ± 1,7	7,3 ± 1,8	0,506 ^{††}
Platelet (10 ³ /µl)	541	52 (3-149)	24 (4-140)	0,014 [†]
INR	449	1,2 (0,9-9,8)	1,8 (0,9-9,7)	<0,001[†]
aPTT (sn)	452	28,0 (13,8-74,2)	32,8 (18,9-75,1)	<0,001[†]
PTZ (sn)	447	15,4 (10,8-73,8)	22,0 (10,8-73,6)	<0,001[†]
Vitamin B12 (pg/ml)	244	337 (50-2000)	1037 (100-1971)	0,063 [†]
Folat (ng/ml)	224	7,2 (1,0-24,0)	8,7 (4,6-20,0)	0,252 [†]
Demir (mcg/dl)	212	77 (10-325)	27,5 (12-152)	0,032[†]
DBK(mcg/dl)	207	114 (3,6-461)	76,4 (16,8-165)	0,106 [†]
Haptoglobulin (mg/dl)	160	2,3 (0,01-445)	0,7 (0,01-272)	0,074 [†]
Fibrinojen (mg/dl)	245	363 (35-900)	420 (119-701)	0,322 [†]
Retikülosit (%)	164	1,4 (0,03-9,5)	2,0 (0,3-9,3)	0,548 [†]
Diğer tetkikler		N (%)	N (%)	
Direkt Coombs	202	33 (17,2)	2 (20,0)	0,685 ^{†††}
İndirekt Coombs	202	11 (5,7)	0	0,564 ^{†††}

WBC; beyaz küre sayısı, RBC; kırmızı küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran, aPTT; aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ; protrombin zamanı, DBK; demir bağlama kapasitesi

*Ortalama ± SD

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Student t testi, ^{†††}Fisher Exact test

Hastaların prognozlarına göre ilaç kullanım öyküleri karşılaştırıldı, ancak ilk 7 gün içerisinde kaybedilen olgularla sağ kalanlar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastane içi erken mortaliteye göre ilaç öykülerinin karşılaştırılması

İlaç (n=541)	Hastane içinde sağ kalanlar (n=517)	Erken mortalite (ilk 7 gün) (n=24)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Kemoterapötik	163 (31,5)	8 (33,3)	0,873 [†]
NSAİİ	88 (17,0)	5 (20,8)	0,587 ^{††}
Kortikosteroid	23 (4,4)	1 (4,2)	0,708 ^{††}
Antiepileptik	11 (2,1)	0	0,602 ^{††}
Kloramfenikol	3 (0,6)	0	0,872 ^{††}
Diğer ilaçlar	376 (72,7)	17 (70,8)	0,819 ^{††}

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların prognozlarına göre nihai tanıları analiz edildi. Erken mortalite izlenen olgularda (ilk 7 gün) enfeksiyon tanısı sağ kalanlardan anlamlı derecede daha sıklıkla (p<0,001). Ancak diğer nihai tanıların dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastane içi erken mortaliteye göre nihai tanıların karşılaştırılması

Tanı (n=541)	Hastane içinde sağ kalanlar (n=517)	Erken mortalite (ilk 7 gün) (n=24)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Hematolojik malignite	182 (35,2)	7 (29,2)	0,539 [†]
Akut lösemi	63 (12,1)	0	0,096 ^{††}
Miyelodisplastik sendrom	55 (10,6)	3 (12,5)	0,736 ^{††}
Multiple miyelom	39 (7,5)	2 (8,3)	0,704 ^{††}
Lenfoma	36 (7,0)	2 (8,3)	0,684 ^{††}
İlaç hipersensitivitesi	164 (31,7)	8 (33,3)	0,889 [†]
Enfeksiyon	66 (12,7)	11 (45,8)	<0,001 ^{††}
Megaloblastik anemi	47 (9,0)	1 (4,2)	0,713 ^{††}
Non-malign hematolojik hastalık	19 (3,6)	0	0,413 ^{††}
Hipersplenizm	10 (1,9)	0	0,631 ^{††}
Aplastik anemi	6 (1,2)	0	0,759 ^{††}
Diğer	68 (13,1)	0	0,098 ^{††}

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların tanımlayıcı özellikleri cinsiyetler arasında analiz edildi. Erkek hastaların yaş ortalaması kadınlardan daha yüksekti (p<0,001). Erkek hastalarda ek hastalıklar içerisinde hematolojik hastalık/malignite (p=0,018) ve koroner arter hastalığı (p=0,015) daha sık izlenirken, kadınlarda hipertansiyon (p=0,029) daha sık izlenmişti (Tablo 17).

Tablo 17. Cinsiyetler arasında tanımlayıcı özelliklerin analizi

Özellik	Kadın (n=250)	Erkek (n=291)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	60,9 ± 17,2	66,1 ± 14,7	<0,001 [†]
18-49	60 (24,0)	40 (13,7)	
50-65	72 (28,8)	76 (26,1)	0,002 ^{††}
>65	118 (47,2)	175 (60,1)	
Ek hastalık varlığı	219 (87,6)	269 (92,4)	0,059 ^{††}
Malignite (hematoloji dışı)	99 (39,6)	123 (42,3)	0,529 ^{††}
Hematolojik	57 (22,8)	93 (32,0)	0,018 ^{††}
hastalık/malignite			
Hipertansiyon	61 (24,4)	49 (16,8)	0,029 ^{††}
Diyabetes mellitus	46 (18,4)	44 (15,1)	0,307 ^{††}
Koroner arter hastalığı	27 (10,8)	53 (18,2)	0,015 ^{††}
Astım/KOAH	18 (7,2)	20 (6,9)	0,882 ^{††}
Kronik böbrek hastalığı	9 (3,6)	21 (7,2)	0,067 ^{††}
Diğer hastalık	88 (35,2)	97 (33,3)	0,648 ^{††}

KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

*Ortalama ± SD, [†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi

Cinsiyetler arasında başvuru semptom ve bulguları karşılaştırıldı. Kadın ve erkek hastalar arasında semptom ve bulgulardan hiçbirinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyetler arasında başvuru semptom ve bulgularının analizi

Semptom veya bulgular	Kadın (n=250)	Erkek (n=291)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Anemi ile ilişkili semptom veya bulgu	186 (74,4)	217 (74,6)	0,964 [†]
Halsizlik	147 (58,8)	178 (61,2)	0,575 [†]
Çarpıntı	44 (17,6)	43 (14,8)	0,373 [†]
Solgunluk	32 (12,8)	29 (10,0)	0,299 [†]
Baş dönmesi	26 (10,4)	26 (8,9)	0,564 [†]
Trombositopeni ile ilişkili semptom ve bulgu	56 (22,4)	47 (16,2)	0,065 [†]
GİS kanama	21 (8,4)	13 (4,5)	0,060 [†]
Epistaksis	17 (6,8)	14 (4,8)	0,321 [†]
Cilt bulgusu	7 (2,8)	8 (2,7)	0,971 [†]
Diş eti kanaması	6 (2,4)	6 (2,1)	0,790 [†]
Hemoptizi	2 (0,8)	7 (2,4)	0,187 ^{††}
Hematüri	2 (0,8)	2 (0,7)	0,629 ^{††}
Cilt altı hematoma	2 (0,8)	2 (0,7)	0,879 ^{††}
İntrakraniyal kanama	2 (0,8)	1 (0,3)	0,598 ^{††}
Nötropeni ile ilişkili semptom ve bulgu (ateş)	80 (32,0)	116 (39,9)	0,058 [†]
Anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkisiz semptomlar	174 (69,6)	217 (74,6)	0,198 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Cinsiyetler arasında laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı, ancak hiçbir laboratuvar sonucunda anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyetler arasında hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Laboratuvar	N	Kadın	Erkek	p değeri
		Median (min-max)	Median (min-max)	
WBC (10 ³ /µl)	541	1,9 (0,1-3,9)	1,9 (0,1-3,9)	0,556 [†]
RBC (10 ³ /µl)*	541	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,7	0,677 ^{††}
Hemoglobin (g/dl)*	541	7,4 ± 1,8	7,5 ± 1,6	0,557 ^{††}
Platelet (10 ³ /µl)	541	52 (3-149)	52 (3-149)	0,801 [†]
INR	453	1,2 (0,9-9,7)	1,2 (0,9-9,8)	0,788 [†]
aPTT (sn)	456	28,1 (16,7-74,2)	28,0 (13,8-75,1)	0,904 [†]
PTZ (sn)	451	15,6 (10,8-73,5)	15,5 (10,8-73,8)	0,991 [†]
Vitamin B12 (pg/ml)	245	314 (50-2000)	406 (50-2000)	0,405 [†]
Folat (ng/ml)	225	7,3 (1-24)	7,3 (1-283)	0,924 [†]
Demir (mcg/dl)	212	76,7 (10-325)	72,0 (13,5-283)	0,638 [†]
DBK(mcg/dl)	208	104 (4,1-461)	113 (3,6-446)	0,950 [†]
Haptoglobulin (mg/dl)	161	2,6 (0,01-445)	1,7 (0,01-297)	0,409 [†]
Fibrinojen (mg/dl)	247	347 (35-900)	393 (35-843)	0,156 [†]
Retikülosit (%)	165	1,3 (0,04-9,37)	1,5 (0,03-9,5)	0,460 [†]
Diğer tetkikler		N (%)	N (%)	
Direkt Coombs	202	16 (18,4)	19 (16,5)	0,728 ^{†††}
İndirekt Coombs	202	5 (5,7)	6 (5,2)	0,553 ^{††††}

WBC; beyaz küre sayısı, RBC; kırmızı küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran, aPTT; aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ; protrombin zamanı, DBK; demir bağlama kapasitesi

*Ortalama ± SD, [†]Mann Whitney U testi, ^{††}Student t testi, ^{†††}Ki-kare testi, ^{††††}Fisher Exact test

Cinsiyetler arasında ilaç öyküleri analiz edildi, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Cinsiyetler arasında ilaç öykülerinin karşılaştırılması

İlaç (n=541)	Kadın (n=250)	Erkek (n=291)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Kemoterapötik	73 (29,2)	99 (34,0)	0,230 [†]
NSAİİ	51 (20,4)	43 (14,8)	0,085 [†]
Kortikosteroid	14 (5,6)	10 (3,4)	0,223 [†]
Antiepileptik	5 (2,0)	6 (2,1)	0,959 [†]
Kloramfenikol	1 (0,4)	2 (0,7)	0,557 ^{††}
Diğer ilaçlar	174 (69,6)	219 (75,3)	0,141 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Cinsiyetler arasında nihai tanıların dağılımı analiz edildi. Erkeklerde hematolojik malignite sıklığı kadınlardan anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,002). Lenfoma sıklığı

(p=0,011) erkeklerde fazla izlenirken, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve multiple miyelom sıklığı açısından farklılık izlenmedi. Non-malign hematolojik hastalık sıklığı ise kadınlarda daha fazla (p=0,030) idi. Diğer tanılar açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Cinsiyetler arasında nihai tanı dağılımlarının analizi

Tanı (n=541)	Kadın (n=250)	Erkek (n=291)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Hematolojik malignite	70 (28,0)	119 (40,9)	0,002[†]
Akut lösemi	29 (11,6)	34 (11,7)	0,976 [†]
Miyelodisplastik sendrom	21 (8,4)	37 (12,7)	0,106 [†]
Multiple miyelom	16 (6,4)	25 (8,6)	0,337 [†]
Lenfoma	10 (4,0)	28 (9,6)	0,011[†]
İlaç hipersensitivitesi	76 (30,4)	97 (33,3)	0,466 [†]
Enfeksiyon	39 (15,6)	39 (13,4)	0,468 [†]
Megaloblastik anemi	19 (7,6)	29 (10,0)	0,335 [†]
Non-malign hematolojik hastalık	14 (5,6)	6 (2,1)	0,030[†]
Hipersplenizm	3 (1,2)	7 (2,4)	0,353 ^{††}
Aplastik anemi	5 (2,0)	1 (0,3)	0,100 ^{††}
Diğer	35 (14,0)	29 (10,0)	0,147 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Acil sonlanımı kadın hastaların %72,4'ünde servis yatışı, %13,2'sinde taburcu, %11,2'sinde YBÜ yatışı şeklindeydi. Erkeklerde bu oranlar sırasıyla %70,1, %16,8, %10,3 idi. Erkeklerin %3,82 i, kadınların %5,2'si ilk 7 gün içerisinde kaybedilmişti. Cinsiyetler arasında acil sonlanımı ve erken mortalite açısından farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22. Cinsiyetler arasında acil sonlanımı ve erken mortalitenin karşılaştırılması

Acil sonlanımı (n=541)	Kadın (n=250)	Erkek (n=291)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Servis yatışı	181 (72,4)	204 (70,1)	0,557 [†]
Taburcu	33 (13,2)	49 (16,8)	0,239 [†]
YBÜ yatışı	28 (11,2)	30 (10,3)	0,738 [†]
Erken mortalite (ilk 7 gün)	13 (5,2)	11 (3,8)	0,433 [†]

[†]Ki-kare testi

Hastaların başvuru zamanına tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. COVID-19 pandemisi öncesinde başvuranlarda kronik böbrek hastalığı sıklığı COVID-19 pandemisi sonrasında başvuranlardan daha azdı. Bununla birlikte diğer tanımlayıcı özellikler açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların başvuru zamanına göre tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	COVID-19 öncesi (n=298)	COVID-19 sonrası (n=243)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	64,3 ± 17,2	62,9 ± 14,6	0,304 [†]
18-49	57 (19,1)	43 (17,7)	
50-65	77 (25,8)	71 (29,2)	0,670 ^{††}
>65	164 (55,0)	129 (53,1)	
Cinsiyet			0,206 ^{††}
Kadın	145 (48,7)	105 (43,2)	
Erkek	153 (51,3)	138 (56,8)	
Ek hastalık varlığı	267 (89,6)	221 (90,9)	0,600 ^{††}
Malignite (hematoloji dışı)	131 (44,0)	91 (37,4)	0,126 ^{††}
Hematolojik	74 (24,8)	76 (31,3)	0,096 ^{††}
hastalık/malignite			
Hipertansiyon	58 (19,5)	52 (21,4)	0,578 ^{††}
Diyabetes mellitus	505 (16,8)	40 (16,5)	0,921 ^{††}
Koroner arter hastalığı	46 (15,4)	34 (14,0)	0,638 ^{††}
Astım/KOAH	20 (6,7)	18 (7,4)	0,753 ^{††}
Kronik böbrek hastalığı	11 (3,7)	19 (7,8)	0,037^{††}

KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

*Ortalama ± SD, [†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi

Hastaların başvuru zamanına göre semptom ve bulguların dağılımı analiz edildi. COVID-19 pandemisi sonrasında başvuranlarda anemi ile ilişkili semptom (p=0,029), halsizlik (p<0,001)ve solgunluk (p=0,009) sıklığı COVID-19 pandemisi sonrasında başvuranlardan anlamlı derecede daha fazla, çarpıntı (p=0,009) sıklığı ise daha az idi. Tam tersine, COVID-19 pandemisi sonrası başvuran pansitopeni hastalarında ateş sıklığı daha azdı (p=0,047). COVID-19 pandemisi öncesinde başvuranlarda anemi, trombositopeni veya nötropeni ile ilişkisiz semptom ve bulgu sıklığı daha fazla idi (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların başvuru zamanına göre başvuru semptom ve bulgularının karşılaştırılması

Semptom veya bulgular	COVID-19 öncesi (n=298)	COVID-19 sonrası (n=243)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Anemi ile ilişkili semptom veya bulgu	211 (70,8)	192 (79,0)	0,029[†]
Halsizlik	157 (52,7)	168 (69,1)	<0,001[†]
Çarpıntı	59 (19,8)	28 (11,5)	0,009[†]
Solgunluk	24 (8,1)	37 (15,2)	0,009[†]
Baş dönmesi	27 (9,1)	25 (10,3)	0,630 [†]
Trombositopeni ile ilişkili semptom ve bulgu	60 (20,1)	43 (17,7)	0,472 [†]
GİS kanama	14 (4,7)	20 (8,2)	0,092 [†]
Epistaksis	20 (6,7)	11 (4,5)	0,277 [†]
Cilt bulgusu	11 (3,7)	4 (1,6)	0,150 [†]
Diş eti kanaması	9 (3,0)	3 (1,2)	0,161 [†]
Hemoptizi	6 (2,0)	3 (1,2)	0,738 ^{††}
Menoraji/metroraji	2 (0,7)	2 (0,8)	0,608 ^{††}
Hematüri	3 (1,0)	1 (0,4)	0,631 ^{††}
Cilt altı hematoma	3 (1,0)	1 (0,4)	0,631 ^{††}
İntrakraniyal kanama	2 (0,7)	1 (0,4)	0,576 ^{††}
Nötropeni ile ilişkili semptom ve bulgu (ateş)	119 (39,9)	77 (31,7)	0,047[†]
Anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkisiz semptomlar	238 (79,9)	153 (63,0)	<0,001[†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların başvuru zamanına göre laboratuvar sonuçları analiz edildi. COVID-19 pandemisi öncesinde başvuranlarda WBC (p=0,041), RBC (p=0,022), hemoglobin (p=0,048), INR (p=0,003), aPTT (p<0,001), PTZ (p<0,001), folat (p=0,012), demir (p=0,029) ve haptoglobulin (p<0,001) seviyesi anlamlı derecede daha yüksek, vitamin B12 (p=0,014) seviyesi ise daha düşüktü. Ancak direkt veya indirekt Coombs testi sonuçları açısından başvuru zamanına göre anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların başvuru zamanına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Laboratuvar	N	COVID-19 öncesi	COVID-19 sonrası	p değeri
		Median (min-max)	Median (min-max)	
WBC (10 ³ /µl)	541	2,1 (0,1-3,9)	1,7 (0,1-3,9)	0,041[†]
RBC (10 ³ /µl)*	541	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,7	0,022^{††}
Hemoglobin (g/dl)*	541	7,6 ± 1,7	7,3 ± 1,6	0,048^{††}
Platelet (10 ³ /µl)	541	55 (3-149)	44 (3-149)	0,317 [†]
INR	453	1,3 (0,9-9,8)	1,2 (0,9-9,7)	0,003[†]
aPTT (sn)	456	29,3 (17,5-70,6)	26,3 (13,8-75,1)	<0,001[†]
PTZ (sn)	451	16,6 (12,0-73,8)	14,3 (10,8-73,6)	<0,001[†]
Vitamin B12 (pg/ml)	245	297 (50-2000)	438 (100-2000)	0,014[†]
Folat (ng/ml)	225	8,0 (1-24)	6,7 (1,1-20)	0,012[†]
Demir (mcg/dl)	212	98 (10-315)	63 (12-325)	0,029[†]
DBK(mcg/dl)	208	106 (10-446)	114 (3,6-461)	0,766 [†]
Haptoglobulin (mg/dl)	161	8,0 (0,01-445)	1,2 (0,01-8)	<0,001[†]
Fibrinojen (mg/dl)	247	367 (35-889)	360 (35-900)	0,323 [†]
Retikülosit (%)	165	1,5 (0,03-9,5)	1,3 (0,03-9,3)	0,531 [†]
Diğer tetkikler		N (%)	N (%)	
Direkt Coombs	202	13 (13,8)	22 (20,4)	0,221 ^{†††}
İndirekt Coombs	202	7 (7,4)	4 (3,7)	0,242 ^{†††}

WBC; beyaz küre sayısı, RBC; kırmızı küre sayısı, INR; uluslararası normalize oran, aPTT; aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTZ; protrombin zamanı, DBK; demir bağlama kapasitesi

*Ortalama ± SD

[†]Mann Whitney U testi, ^{††}Student t testi, ^{†††}Ki-kare testi

Hastalar başvuru zamanına göre ilaç kullanım öyküleri açısından karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların başvuru zamanına göre ilaç öykülerinin karşılaştırılması

İlaç (n=541)	COVID-19 öncesi (n=298)	COVID-19 sonrası (n=243)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Kemoterapötik	98 (32,9)	74 (30,5)	0,545 [†]
NSAİİ	58 (19,5)	36 (14,8)	0,156 [†]
Kortikosteroid	16 (5,4)	8 (3,3)	0,243 [†]
Antiepileptik	4 (1,3)	7 (2,9)	0,234 ^{††}
Kloramfenikol	2 (0,7)	1 (0,4)	0,576 ^{††}
Diğer ilaçlar	213 (71,5)	180 (74,1)	0,500 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların başvuru zamanına göre nihai tanıları analiz edildi. COVID-19 pandemisi öncesinde başvuranlarda akut lösemi (p=0,002) sıklığı daha fazla, multiple miyelom (p=0,032) ve enfeksiyon (p=0,027) sıklığı ise anlamlı derecede daha azdı (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların başvuru zamanına göre nihai tanıların karşılaştırılması

Tanı (n=541)	COVID-19 öncesi (n=298)	COVID-19 sonrası (n=243)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Hematolojik malignite	102 (34,2)	87 (35,8)	0,702 [†]
Akut lösemi	46 (15,4)	17 (7,0)	0,002[†]
Miyelodisplastik sendrom	32 (10,7)	26 (10,7)	0,988 [†]
Multiple miyelom	16 (5,4)	25 (10,3)	0,032[†]
Lenfoma	19 (6,4)	19 (7,8)	0,514 [†]
İlaç hipersensitivitesi	94 (31,5)	79 (32,5)	0,810 [†]
Enfeksiyon	34 (11,4)	44 (18,1)	0,027[†]
Megaloblastik anemi	21 (7,0)	27 (11,1)	0,098 [†]
Non-malign hematolojik hastalık	10 (3,4)	10 (4,1)	0,641 [†]
Hipersplenizm	6 (2,0)	4 (1,6)	0,506 ^{††}
Aplastik anemi	3 (1,0)	3 (1,2)	0,557 ^{††}
Diğer	42 (14,1)	22 (9,1)	0,071 [†]

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

COVID-19 pandemisi öncesinde başvuranların acil sonlanımı %71,5’inde servis yatışı, %14,1’inde taburcu, %12,8’sinde YBÜ yatışı şeklindeydi. Bu oranlar COVID-19 pandemisi sonrasında başvuranlarda sırasıyla %70,8, %16,5 ve %8,2 şeklindeydi. Hastane içi erken mortalite oranı COVID-19 öncesi başvuranların %3’ünde, sonrasında başvuranların %6,2’sinde izlendi. Ancak erken mortalite oranları açısından başvuru zamanına göre farklılık izlenmedi (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaların başvuru zamanına göre acil sonlanımı ve erken mortalite oranlarının karşılaştırılması

Acil sonlanımı ve erken mortalite (n=541)	COVID-19 öncesi (n=298)	COVID-19 sonrası (n=243)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Servis yatışı	213 (71,5)	172 (70,8)	0,859 [†]
Taburcu	42 (14,1)	40 (16,5)	0,445 [†]
YBÜ yatışı	38 (12,8)	20 (8,2)	0,091 [†]
Erken mortalite (ilk 7 gün)	9 (3,0)	15 (6,2)	0,073 [†]

[†]Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Anemi, lökopeni ve trombositopenin eş zamanlı görülmesi olarak tanımlanan pansitopeni bir hastalıktan ziyade spesifik etiyolojilerin neden olduğu bir bulgudur. Görece yaygın izlenen bir bulgu olmasına rağmen, pansitopeni çalışmaları sıklıkla hematoloji ve kemik iliği biyopsilerinin değerlendirildiği patoloji bölümlerinden yayınlanmıştır (1,12,30,71). Bildiğimiz kadarıyla acil serviste pansitopeni olgularının değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı pansitopeni hastalarında prognozla ilişkili özellikler de değerlendirilmiştir. Pansitopeni hastaların prognozunu etkileyen, mortaliteye neden olabilen bir bulgudur. Hastaların sıklıkla ilk başvuru yeri olan acil servislerde pansitopeninin erken tanısı, tedavisi ve gerektiğinde uygun disipline erken sevk hastaların prognozunu geliştirebilir. Bu nedenle acil serviste pansitopeni epidemiyolojisi, ilişkili klinik ve prognostik özelliklerin bilinmesi önemlidir.

Acil serviste değerlendirilen pansitopeni hastalarının incelendiği çalışmamızda dikkat çeken ilk farklılık pansitopeni etiyolojilerinin dağılımıydı. Hematoloji ve patoloji servislerinde gerçekleştirilen ve pansitopeninin en sık nedeni olarak aplastik anemi ve megaloblastik anemiyi bildiren çalışmalardan farklı olarak malignite ve ilaçlara bağlı pansitopeni acil servise başvuran hastalarda daha yaygındı. Çalışmamıza dahil edilen 541 pansitopeni hastasında izlenen nihai tanılar arasında hematolojik maligniteler (%34,9) oranla ilk sıradaydı. Bu hastaların (%29,6) gibi önemli bir oranına tekabül eden 56 hasta acil serviste tanı alan yeni tanı olgularıydı. İlaç hipersensitivitesi (%32,0) ve enfeksiyon (%14,4) ön sıralarda yer alan diğer nihai tanılardı. Ancak daha nadiren megaloblastik anemi (%8,9), non-malign hematolojik hastalık (%3,7), hipersplenizm (%1,8) ve aplastik anemi (%1,1) yer almaktaydı.

Bulgularımıza benzer şekilde hematolojik malignitelerin en yaygın olduğunu bildiren sonuçlar daha önce bildirilmiştir. Devitt ve ark'nın (5) çalışmasında pansitopenisi olan 132 hasta değerlendirilmiştir. Patoloji bölümünde gerçekleştirilen çalışmada en yaygın etiyolojilerin akut miyeloid lösemi (%26), miyelodisplastik sendrom (%17) ve aplastik anemi (%13) olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda benzer sonuçlar bildirilmesine rağmen, çalışmamızda acil servise başvuran pansitopeni olguları daha geniş bir ölçekte değerlendirildi. Bu sonuçların aksine özellikle gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde

yapılan çok sayıda çalışmada megaloblastik aneminin en sık pansitopeni nedeni olduğu bildirilmiştir.

Gayatri ve ark'nın (1) çalışmasında hematoloji bölümüne başvuran 104 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada en sık izlenen pansitopeni nedenlerinin sırasıyla megaloblastik anemi (%74), aplastik anemi (%18,2) ve lösemi (%3,8) olduğu ifade edilmiştir. Hindistan'da gerçekleştirilen bu çalışmada megaloblastik aneminin yaygın izlenmesi, ülkede nutrisyonel eksikliklere bağlı anemilerin sık görülmesine bağlanmıştır. Aynı ülkede yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (11,72). Tilak ve ark'nın (11) çalışmasında 77 pansitopeni hastasında en sık izlenen tanıların megaloblastik anemi (%68) ve aplastik anemi (%7,7) olduğu ifade edilmiştir. Das Makheja ve ark (9) çalışmasında ise dahiliye kliniğinde değerlendirilen 62 hastada en sık izlenen tanıların megaloblastik anemi (%41,9), akut miyeloid lösemi (%27,4) ve aplastik anemi (%19,4) olduğu belirtilmiştir. Pakistan'da yapılan bu çalışmada da nutrisyonel anemilerin ülkede sık izlendiği ifade edilmiştir. Megaloblastik anemi çalışmamızda pansitopeni olgularının %8,9'undan sorumluydu. Sıklıkla vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak gelişen megaloblastik anemi hastalarında izlenen semptomların kronik seyir göstermesi acil servisten ziyade diğer kliniklerde tanı almasına, dolayısıyla çalışmamızda daha az oranda izlenmesine neden olmuş olabilir. Ek olarak, ülkemizde nutrisyonel anemilerin gelişmemiş ülkelerden daha az izlenmesi megaloblastik anemiye bağlı pansitopeni oranını azaltmış olabilir.

Bu çalışmalardan farklı olarak aplastik aneminin en sık pansitopeni nedeni olduğu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Jha ve ark'nın (30) Nepal'de yaptığı çalışmasında kemik iliği biyopsisi yapılan 148 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada en yaygın izlenen tanıların aplastik anemi (%29), megaloblastik anemi (%23,6) ve hematolojik malignite (%21,6) olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın patoloji kliniğinde gerçekleştirilmesi ve sadece kemik iliği biyopsisi yapılan olguların değerlendirilmesi pansitopeni etiyolojilerinin dağılımını etkilemiş olabilir. Dasgupta ve ark'nın (71) çalışmasında sevk merkezi konumunda olan üçüncü basamak bir hastanede kemik iliği biyopsileri değerlendirilen 248 hastada en sık pansitopeni nedenlerinin aplastik anemi (%33,4), megaloblastik anemi (%20,9) ve hipersplenizm (%13,7) olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaya ilaca bağlı pansitopeni ve enfeksiyon olguları dahil edilmemiştir. Tablo 1'de pansitopeni epidemiyolojisini değerlendiren farklı çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 29. Pansitopeni hastalarının değerlendirildiği çalışmalar ve sonuçları

Çalışma-yıl	N	Yaş aralığı	Erkek /kadın	En sık izlenen etiyoloji	Klinik
Gayatri ve ark-2011 (1)	104	2-80	1,2/1	Megaloblastik anemi (%74) Aplastik anemi (%18,2) Lösemi (%3,8)	Hematoloji
Khunger ve ark- 2002 (72)	200	12-73	1,2/1	Megaloblastik anemi (%72) Aplastik anemi (%14) Lösemi (%5)	Hematoloji
Jha ve ark-2008 (30)	148	1-79	1,5/1	Aplastik anemi (%29) Megaloblastik anemi (%23,6) Hematolojik malignite (%21,6)	Patoloji
Weinzierl ve ark 2013 (73)	193	-	-	Miyelodisplastik sendrom (%44) Akut miyeloid lösemi (%31) Lenfoma (%9,6)	Patoloji
Das Makheja ve ark 2013 (9)	62	13-60	1,4/1	Megaloblastik anemi (%41,9) Akut miyeloid lösemi (27,4) Aplastik anemi (%19,4)	Dahiliye
Devitt ve ark 2014 (5)	132	20-87	1,6/1	Akut miyeloid lösemi (%26) Miyelodisplastik sendrom (%17) Aplastik anemi (%13)	Patoloji
Bae ve ark 2015 (74)	791	-	-	Miyelodisplastik sendrom (%16,5) Akut miyeloid lösemi (%15,2) Aplastik anemi (%10,1)	Patoloji
Dasgupta ve ark- 2015 (71)	248	3-84	1,7/1	Aplastik anemi (%33,4) Megaloblastik anemi (%20,9) Hipersplenizm (%13,7)	Patoloji
Yokuş ve ark 2016 (21)	137	17-95	1/1	Megaloblastik anemi (%17) Kronik karaciğer hastalığı (%15) Malignite (%13)	Hematoloji
Vargas-Carretero ve ark 2019 (20)	109	16-85	0,9/1	Miyelodisplastik sendrom (%20,2) Megaloblastik anemi (%18,3) Akut miyeloid lösemi (%12,8)	Hematoloji
Gajbhiye ve ark 2022 (12)	50	13-75	1,3/1	Aplastik anemi (%36) Megaloblastik anemi (%22) Akut lösemi (%8)	Dahiliye- Patoloji
Çalışmamız-2023	541	20-96	1,2/1	Hematolojik maligniteler (%34,9) İlaç hipersensitivitesi (%32,0) Enfeksiyon (%14,4)	Acil servis

Bulgularımız arasında en yaygın izlenen hematolojik malignitelerin sırasıyla akut lösemi, miyelodisplastik sendrom, multiple miyelom ve lenfoma olduğu izlendi. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Gajbhiye ve ark'nın (12) yakın zaman önce yaptığı çalışmada en sık izlenen hematolojik malignitelerin akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve multiple miyelom olduğu ifade edilmiştir. Dasgupta ve ark'nın (71) çalışmasında ise en sık malignitelerin miyelodisplastik sendrom, multiple miyelom ve lösemi olduğu, Vargas-Carretero ve ark'nın (20) çalışmasında ise en sık izlenen hematolojik malignitelerin miyelodisplastik sendrom (%20,2), akut miyeloid lösemi (%12,8) ve akut lenfoblastik lösemi (%11,1) olduğu belirtilmiştir. Pansitopeni etyolojisinde rol oynayan faktörlerin bizim çalışmamızda literatürden farklılık göstermesinin en önemli nedeni çalışmamızın gerçekleştirildiği ortam olabilir. Çünkü acil kliniğinde hastalar daha ziyade klinik şikayetlerle başvurur, pek çoğu da daha önceden tanı almamış hastalardır. Ancak dahiliye , hematoloji , patoloji vb. kliniklerde ise genellikle bir tanı veya ön tanı ile başvurduklarından tespit edilen etiyolojik farklılıklar arz edebilir.

Çalışmamızda acil servise başvuran ve pansitopeni bulgusu enfeksiyona bağlanan olguların diğer çalışmalardan farklı olarak yaygın bir pansitopeni nedeni olduğu izlendi (Tablo 1). Olguların %14,4'ünde enfeksiyona bağlı pansitopeni izlenmişti. Pansitopeni çalışmalarının bir kısmında enfeksiyon olguları çalışmadan dışlanmıştır (71). Ancak enfeksiyonun yaygın bir neden olduğu yönünde bulgulara sahip çalışmalar da mevcuttu. Vargas-Carretero ve ark'nın (20) çalışmasında olguların %18,3'üne enfeksiyonun eşlik ettiği belirtilmiştir. Jain ve ark'nın (2) çalışmasında patoloji kliniğinde değerlendirilen 250 olgu arasında enfeksiyona bağlı pansitopeninin (%25,6) yaygın bir neden olduğu ifade edilmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmadaki enfeksiyonların çoğunu HIV oluşturmaktaydı. Hamid ve ark'nın (75) çalışmasında da 75 pansitopeni hastasında enfeksiyonun (malarya) yaygın bir neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonun ve hipersplenizmin fazla izlenmesi, malarya için endemik bir bölgede yapılmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda ise enfeksiyona bağlı pansitopeninin yaygın izlenmesi acil servise başvuran pansitopeni hastalarının farklı özellikler gösterdiğini vurgulamaktaydı.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan bir başka farklı bulgusu ilaç hipersensitivitesinin oldukça yaygın bir pansitopeni nedeni olmasıydı. Pansitopeni epidemiyolojisini değerlendiren çalışmaların çoğunda ilaçların pansitopeni etyolojisinde

yaygın izlenmediği ifade edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında ise ilaca bağlı pansitopeni olguları çalışmaya dahil edilmemiştir. İlaça bağlı nedenlerin dışlanmadığı durumlarda ise ilaçların nadir bir pansitopeni nedeni olduğu bildirilmiştir. Vargas-Carretero ve ark'nın (20) çalışmasında pansitopeni olgularının sadece %3,7'sinin ilaçlarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Hematoloji kliniğinde yapılan bu çalışmada tüm hastaların biyopsilerinin olması ilaca bağlı pansitopeni olgularının oransal olarak daha az olmasına neden olmuş olabilir. Pansitopeniyi değerlendiren çalışmalarda ilaca bağlı nedenlerin değerlendirilmemesinin altında yatan muhtemel neden; ilaçlara bağlı sitopenilerin ilaçların değiştirilmesi veya kesilmesi sonrasında geriye dönebilmesi olabilir (76,77). İlaçlara bağlı pansitopeni hastalarının dahiliye veya hematoloji gibi kliniklerden ziyade acil servise başvurduğu, acil servisin ilaca bağlı pansitopeni hastalarının yönetiminde önemli bir konuma sahip olduğu söylenebilir.

Pansitopeni nedeni olarak tanımlanan ilaçlar içerisinde kemoterapötik, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroid ve antiepileptikler yaygın izlendi. Bu ilaçların daha önce kemik iliği supresyonu veya ilaç-ilaç etkileşimleri yoluyla pansitopeniye neden olduğu bildirilmiştir (78-81). Bu çalışmalarda ilaçlara bağlı pansitopeni geçici pansitopeni şeklinde tanımlanmıştır. Ancak metotreksat gibi kemoterapötik ajanlara bağlı pansitopeni erken tanınmadığında mortalite oranının yüksek olduğu ifade edilmiştir (82,83). Hematoloji veya onkoloji gibi branşlara ulaşım zamansal açıdan önemli bir dezavantajdır. Ancak, acil servis özellikle ilaca bağlı pansitopeninin erken tanınması açısından önemli bir konuma sahiptir. Bu nedenle, pansitopeni ile ilişkili olabilecek ilaçların acil servis klinisyenleri tarafından bilinmesi hastaların prognozunu geliştirebilir.

Pansitopenin yıkıma bağlı nedeni olarak tanımlanan hipersplenizm sıklığı çalışmamızda oldukça nadirdi (%1,8). Diğer çalışmalarda da hipersplenizm sıklığının nadir olduğu ifade edilmiştir (1,5,9). Hipersplenizm splenomegali ve periferik sitopenileri içine alan bir grup sendromu tanımlamaktadır. Primer hipersplenizm haricinde, splenomegali varlığı pansitopeni açısından önemli bir uyarıcı olmasının yanında, aynı zamanda çok sayıda hastalığın bir öncüsü de olabilir. Bu hastalarda nihai tanı için ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir (65).

Pansitopeni etiyolojileri çalışmalar arasında farklılık göstermekteydi. Bizim çalışmamızda hematolojik maligniteler ön sırada yer alırken, Hindistan ve Pakistan gibi

ülkelerde yapılan çalışmalarda megaloblastik anemi daha yaygın izlenmekteydi (9,84). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda bulgularımıza benzer şekilde malignitelerin daha yaygın olduğu ifade edilmiştir (5). Ayrıca çalışmanın yapıldığı bölüm pansitopeni epidemiyolojisini etkilemekteydi. Çalışmaların bir kısmında enfeksiyon nedeniyle izlenen pansitopeni hastaları dahil edilmezken, hematoloji veya patoloji kliniklerinde yapılan çalışmalarda ise muhtemelen enfeksiyona bağlı hastaların diğer bölümlere olan başvurusu nedeniyle enfeksiyon hastaları daha az dahil edilmişti. Bu nedenle acil servise başvuran hastaları değerlendirdiğimiz çalışmamızda pansitopeni epidemiyolojisinin daha bütüncül olarak değerlendirildiğini düşünmekteyiz. Ek olarak pansitopeni tanımı çalışmalar arasında farklılık göstermekteydi. Devitt ve ark'nın (5) çalışmasında pansitopeni; hemoglobin seviyesi kadınlarda $<11,5$ g/dl, erkeklerde $<13,5$ g/dl, $WBC < 4 \times 10^9/l$, platelet $< 141 \times 10^9/l$ şeklinde tanımlanmıştır. Das Gupta ve ark'nın (71) çalışmasında ise pansitopeni hemoglobin seviyesi kadınlarda $<11,6$ g/dl, erkeklerde $<13,8$ g/dl, $WBC < 4 \times 10^9/l$, platelet $< 150 \times 10^9/l$ şeklinde tanımlanmıştır. Gajbhiye ve ark ise (12) pansitopeniyi hemoglobin seviyesi tüm hastalarda <10 g/dl, nötrofil sayısı $<1,8 \times 10^9/l$, platelet $<100 \times 10^9/l$ şeklinde tanımlamıştır. Yokuş ve ark'nın (21) çalışmasında ise hemoglobin seviyesi tüm hastalarda <9 g/dl, $WBC < 4 \times 10^9/l$, platelet $<100 \times 10^9/l$ şeklinde tanımlamıştır. Çalışmamızda ise hemoglobin seviyesi kadınlarda $<11,5$ g/dl, erkeklerde $<13,5$ g/dl, $WBC < 4 \times 10^9/l$, platelet $< 150 \times 10^9/l$ şeklindeydi. Çalışmamızda kullanılan pansitopeni tanımı diğer çalışmalar tarafından da kullanılmıştı (9,20). Ancak farklı pansitopeni kriterlerinin kullanılması pansitopeni ile ilişkili epidemiyolojik özelliklerin çalışmalar arasında farklılık göstermesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Bulgularımız acil serviste izlenen pansitopeni hastalarında erkek sıklığının daha fazla olabileceğine işaret etmekteydi. Gayatri ve ark'nın (1) çalışmasında bulgularımıza benzer şekilde erkek/kadın oranı 1,2/1 bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaya 18 yaş altı hastalar da dahil edilmiştir. Erkek/kadın oranı Khunger ve ark'nın (72) çalışmasında 1,2/1, Tilak ve ark'nın (11) çalışmasında 1,14/1, Khodke ve ark'nın (85) çalışmasında ise 1,3/1 bildirilmiştir. Bununla birlikte, 2,1/1 gibi daha yüksek oranlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (86). Farklı cinsiyet oranlarının bildirilmesinde çalışmanın acil servis haricinde bir klinikte yapılması, çocuk hastaların dahil edilmesi, nutrisyonel eksikliklerin fazla izlendiği bir bölgede çalışmanın gerçekleştirilmesi etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında belirli klinik özelliklerin farklılık gösterdiği izlendi. Erkek pansitopeni hastalarının daha yaşlı olduğu, hematolojik malignitelerin daha fazla izlendiği, idiopatik trombositopenik purpura ve trombotik trombositopenik purpura gibi non-malign hematolojik hastalıkların ise kadınlarda daha fazla izlendiği görüldü. Bununla birlikte, semptom ve bulgular, laboratuvar sonuçları ve prognozu ifade eden acil servis sonlanımı açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi. Hematolojik maligniteler alt tiplerine göre analiz edildiğinde sadece lenfomanın erkeklerde daha sık izlendiği görüldü. Lenfomaların yaklaşık %90'ının non-Hodgkin lenfomalar oluşturmaktadır (87,88). Non-Hodgkin lenfomanın erkeklerde daha sık izlendiği çok sayıda epidemiyolojik çalışmada belirtilmiştir (89-92). Çalışmamızda da bu doğrultuda erkek pansitopeni hastalarında lenfoma sıklığı kadınlardan daha yüksek izlenmişti. Lenfomanın aksine idiopatik trombositopenik purpura (93) ve trombotik trombositopenik purpura (94,95) genç kadınlarda daha yaygın izlenmektedir. Çalışmamızda da malign olmayan hematolojik hastalıklar kadınlarda daha yaygın izlenmişti. Çalışmamızda erkek olguların kadınlardan daha yaşlı olması pansitopeni etiyolojileriyle ilişkili olabilir. Malign olmayan hematolojik hastalıkların genç kadınlarda, lenfoma gibi hematolojik malignitelerin yaşlı erkeklerde daha yaygın izlenmesi cinsiyetler arasında yaş açısından bir farklılığa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda acil servis başvuru semptomlar anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkili olanlar şeklinde gruplandırıldı ve en yaygın semptomların anemi ile ilişkili (%74,5) olduğu izlendi. Trombositopeni (%19) ve nötropeni (%36,2) ile ilişkili semptomlar ise daha nadirdi. Pansitopeni hastalarında anemi semptomlarının yaygın izlendiği daha önce de bildirilmiştir. Gayatri ve ark'nın (1) çalışmasında en yaygın semptomların jeneralize güçsüzlük-yorgunluk (%100), solukluk (%100), dispne (%43,2) ve ateş (%38,4) olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada anemi ile ilişkili semptomların yaygın olduğu, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkili semptomların ise daha nadir izlendiği bildirilmiştir. Gajbhiye ve ark'nın (12) çalışmasında en yaygın semptomların anemi ile ilişkili (yorgunluk, %78) olduğu ifade edilmiştir. Trombositopeni ile ilişkili semptomların ise daha nadir izlendiği bildirilmiştir.

COVID-19 pandemisinin yayılmasıyla birlikte çeşitli hematolojik komplikasyonlar görülmeye başlamıştır. Bu hematolojik komplikasyonlar içerisinde lenfopeni ön sırada yer almaktadır. Ancak SARS-CoV-2'nin sitokin fırtınası ve kemik iliği infiltrasyonu yoluyla pansitopeniye de neden olduğu anlaşılmıştır (70,96,97).

Çalışmamızda COVID-19'un pansitopeni etkisini dışlamak için pandeminin yoğun izlendiği 31.12.2019-01.04.2021 tarihleri arasındaki hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Ancak bu tarih sonrasındaki hastalar COVID-19 pandemisi sonrası şeklinde sınıflandırılarak COVID-19 öncesi hastalarla karşılaştırıldı. COVID-19 sonrasında başvuran pansitopeni hastalarının farklı özellikler gösterdiği izlendi. COVID-19 sonrasında başvuran olgularda anemi ilişkili semptomlar daha fazla izlenirken, pansitopeni ile ilişkisiz semptomlar daha az izlenmişti. COVID-19 hakkındaki bilgi birikiminin artış göstermesiyle birlikte post-COVID sendromu tanımlanmıştır. Post-COVID sendromu aktif COVID-19'un geçmesine rağmen alternatif başka bir tanıyla açıklanamayan en az üç ay süren semptomlar şeklinde tanımlanmıştır (98). Post-COVID sendromuyla ilişkilendirilen semptomların içerisinde yorgunluk, taşikardi gibi anemi semptomları da yer almaktadır (99).

COVID-19 sonrası başvuran olgularda pansitopeni nihai tanısı içerisinde multiple miyelom ve enfeksiyon sıklığı daha fazla idi. COVID-19 sonrası başvuranların %6,2'si ilk 7 gün içerisinde kaybedilirken, COVID-19 öncesi başvuranların %3'ü kaybedilmişti. Ancak kaybedilen hasta sayısının az olması nedeniyle erken mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemişti. COVID-19'a bağlı kemik iliği supresyonu ve enfeksiyonun hematolojik sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin devam etmesi COVID-19 sonrası izlenen pansitopeni olgularında mortalite oranlarının yükselmesine neden olmuş olabilir. Ancak, çalışmamız COVID-19 ile ilişkili pansitopeni özelliklerini değerlendirmek için kurgulanmamıştı. COVID-19 ile pansitopeni ilişkisini değerlendirecek çalışmalarla COVID-19'un hematolojik sistem üzerindeki etkisi daha iyi aydınlatılabilir.

Çalışmamızda pansitopeni epidemiyolojisinin yanında prognostik özellikleri de değerlendirildi. İlk 7 gün içerisinde kaybedilen hastalarla sağ kalan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında, laboratuvar verileri açısından farklılık izlenirken demografik özellikler, başvuru semptomları ve çoğu pansitopeni etiyolojisi açısından farklılık izlenmedi. Ancak acil servise başvuran ve enfeksiyona bağlı pansitopeni izlenen olgularda erken mortalite oranının daha yüksek olduğu izlendi. Daha önce acil servise başvuran, enfeksiyona bağlı pansitopeni olgularında prognozun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bulgularımız enfeksiyon hastalarında pansitopeninin daha kötü prognoza sahip olduğuna, dolayısıyla mortalite ile ilişkilendirilen özelliklerin iyi bilinmesi gerektiğine işaret etmekteydi.

İlk 7 gün içerisinde kaybedilen olgularda WBC ve demir seviyesi daha düşük, INR, aPTT ve PTZ zamanı daha yüksek veya uzundu. Bu bulgular pansitopeni olguları haricinde diğer hasta popülasyonlarında da izlenmektedir. Daha önce farklı hasta popülasyonlarında kanama parametrelerinin mortalite ile ilişkisi hakkında benzer sonuçlar bildirilmiştir (100-102). Bulgularımız pansitopeni olgularında da INR yüksekliği, aPTT ve PTZ sürelerinin uzunluğunun mortalite ile ilişkili olduğuna işaret etmekteydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için bu çalışma dizaynının tüm kısıtlılıkları çalışmamız için de geçerliydi. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda pansitopeni hastalarında prognozla ilişkili olabilecek özellikler analiz edildi. Çok sayıda pansitopeni hastası değerlendirilmesine rağmen, kaybedilen hasta sayısının görece az olması (n=24) istatistiksel olarak prognozla ilişkili analizleri sınırlandırmıştı. Ek olarak, çalışmamızda kemik iliği biyopsi sonuçları çalışma hedefleri dışında olduğu için değerlendirilmemişti.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pansitopeni olgularının sık başvurduğu ve muhtemelen ilk defa başvurduğu acil servisler, hastaların yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla ilk defa acil servise başvuran ve pansitopeni izlenen önemli sayıda bir hasta popülasyonu değerlendirilmiştir. Hematoloji ve patoloji klinikleri tarafından bildirilen epidemiyolojik özellikler ile acil servise başvuran hastaların özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Pansitopeni ile ilişkili özelliklerin bilinmesi erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak hastaların prognozlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Çalışmamızda en yaygın izlenen pansitopeni etiyolojilerinde ilk sırada hematolojik malignite izlendiği, bu hastaların (%29,6) oranında ilk tanısının acil serviste konulduğu görüldü. Diğer sık görülen etiyolojik nedenlerin ilaç hipersensitivitesi ve enfeksiyon olduğu, aplastik anemi, hipersplenizm ve megaloblastik aneminin daha nadir izlendiği görüldü. Erkeklerde hematolojik maligniteler, kadınlarda ise malign olmayan hematolojik hastalıklar daha yaygındı. Ayrıca COVID-19 sonrasında başvuran hastaların semptom, bulgu ve pansitopeni etiyolojileri pandemi öncesinde başvuran hastalardan farklılık göstermekteydi. Ancak demografik özellikler, semptom-bulgular, cinsiyet ve başvuru zamanının prognoz üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı izlendi. Pansitopeni hastalarının %2,2'sinin acil serviste kaybedildiği, hastane içi erken mortalite oranının %4,5 olduğu, büyük çoğunluğunun ileri tetkik ve tedavi için diğer servislere refere edildiği görüldü.

Enfeksiyona bağlı pansitopeni, WBC ve demir seviyesi düşüklüğü, INR yüksekliği, aPTT ve PTZ uzunluğu acil servise başvuran pansitopeni olgularında kötü prognoza işaret etmektedir. Bulgularımız pansitopeni hastalarında etiyoloji ve prognoz açısından acil servise özgü özelliklerin izlendiğine işaret etmekteydi. Yapılacak olan prospektif çalışmalarla acil serviste pansitopeni olgularında daha kapsamlı bilgilere ulaşılabilir.

Çalışmamızın tek merkezli ve düşük hasta popülasyonu ile gerçekleştirilmiş olması, genellenebilir sonuçlar ileri sürülmesine imkân vermemektedir. Ancak bu konuda yapılabilecek çok merkezli, prospektif çalışmalara kılavuzluk edebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: a clinico hematological study. J Lab Physicians. 2011;3(1):15-20.
2. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia – largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. BMC Hematol. 2013;13:10.
3. Kumar V, Khare M, Kishore M, et al. Diagnostic approach of new-onset pancytopenia: study from a tertiary care center. Annals Pathol Lab Med. 2018;5:0.
4. Chiravuri S, De Jesus O. Pancytopenia. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563146/>.
5. 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(5):1099-105.
6. Farooque R, Iftikhar S, Herekar F, Patel MJ. Frequency and Etiology of Pancytopenia in Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital in Karachi. Cureus. 2020;12(10):11057.
7. Rangaswamy M, Prabhu, Nandini NM, Manjunath GV. Bone marrow examination in pancytopenia. J Indian Med Assoc. 2012;110(8):560-2.
8. Bagheri Z, Labbani-Motlagh Z, Mirjalili M, Karimzadeh I, Khalili H. Types and outcomes of cytopenia in critically ill patients. J Comp Eff Res. 2020;9(9):627-37.
9. Das Makheja K, Kumar Maheshwari B, et al. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. Pak J Med Sci. 2013;29(5):1108-11.

10. Patel GR, Prajapati GR. Spectrum of Pancytopenia in Adults Attending a Clinical Hematology Department: A Four-Year Experience From a Tertiary Care Center of Western India. *Cureus*. 2022;14(5):24933.
11. Tilak V, Jain R. Pancytopenia-A Clinico-hematologic analysis of 77 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 1992;42:399–404.
12. Gajbhiye SS, Karwa AR, Dhok A, Jadhav SS. Clinical and Etiological Profiles of Patients With Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2022;14(10):30449.
13. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:485.
14. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Int Med*. 2017;5(3):139-43.
15. Mehboob S, Shah F, Muhammad S, Shah IA, Zarin A. Etiological spectrum of cytopenias in adult Pakistani population: a single centre experience. . *Khyber Med Univ J*. 2017;9:188–91.
16. Ahmad A, Idrees M, Afridi IG, Rehman G. To determine etiology and frequency of pancytopenia in pediatric population and compare it with other studies. *Khyber J Med Sci*. 2016;9:186–189.
17. Memon S, Shaikh S, Nizamani MA. Etiological spectrum of pancytopenia based on bone marrow examination in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:163–7.
18. Alpert N, Rapp JL, Mascarenhas J, et al. Prevalence of Cytopenia in the General Population-A National Health and Nutrition Examination Survey Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:579075.
19. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, et al. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*. 2018;32(5):361-7.
20. Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, et al. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology*. 2019;24(1):399-404.

21. Yokuş O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna J Med.* 2016;6(4):109-12.
22. Rehmani TH, Arif M, Haider S, et al. Spectrum of pancytopenia: A tertiary care experience. *TPMJ.* 2016;23:620–6.
23. Takeshima M, Ishikawa H, Kitadate A, et al. Anorexia nervosa-associated pancytopenia mimicking idiopathic aplastic anemia: a case report. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):150.
24. Issa N, Lacassin F, Camou F. First case of persistent pancytopenia associated with SARS-CoV-2 bone marrow infiltration in an immunocompromised patient. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1418-9.
25. Steensma DP. The Clinical Challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS). *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(6):536-42.
26. Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(1):9-29.
27. Berliner N. Approach to the adult with pancytopenia. Newburger P, Rosmarin AG, Eds. In: *UpToDate.* 2023. .
28. Zhan S, Cheng F, He H, Hu S, Feng X. Identification of transcobalamin deficiency with two novel mutations in the TCN2 gene in a Chinese girl with abnormal immunity: a case report. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):460.
29. Sharma R, Nalepa G. Evaluation and Management of Chronic Pancytopenia. *Pediatr Rev.* 2016;37(3):101-11.
30. Jha A, Sayami G, Adhikari RC, Panta AD, Jha R. Bone Marrow Examination in Cases of Pancytopenia. *J Nepal Med Assoc.* 2008;47(169):12-7.
31. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(7):1023-8.
32. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(12):70.

33. Gupta V, Tripathi S, Tilak V, Bhatia BD. A study of clinico-haematological profiles of pancytopenia in children. *Trop Doct.* 2008;38:241–3.
34. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: Epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of the EBMT aplastic anaemia working party. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 890–5.
35. Kordasti S, Costantini B, Seidl T et al. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment. *Blood.* 2016; 128: 1193–205.
36. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509.
37. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med.* 2002;136:534.
38. Calado RT, Garcia AB, Gallo DA, Falcão RP. Reduced function of the multidrug resistance P-glycoprotein in CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;118:320.
39. Girard DE, Kumar KL, McAfee JH. Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1987;1:321.
40. Niemelä O, Parkkila S. Alcoholic macrocytosis—is there a role for acetaldehyde and adducts? *Addict Biol.* 2004;9:3–10.
41. Weisdorf D, Chao N, Waselenko JK, Dainiak N, Armitage JO, McNiece I, et al. Acute radiation injury: contingency planning for triage, supportive care, and transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:672–82.
42. Ikawa Y, Nishimura R, Kuroda R, Mase S, Araki R, Maeba H, et al. Expansion of a liver-infiltrating cytotoxic T-lymphocyte clone in concert with the development of hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;161:599–602.
43. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1997;336:1059–64.
44. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;376:536–47.

45. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V, Piaggio G, Marchetti M, et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34(+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001;98:3249.
46. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendation from an ad hoc international expert. panel. *Blood*. 2007;110:1092–7.
47. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosisthat incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:3.
48. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19:379–90.
49. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1994;73(3):145-52.
50. Mert A, Bilir M, Tabak F, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*. 2001;6:217–24.
51. Khattak MB, Ismail M, Marwat ZI, Khan F. Frequency and characterisation of pancytopenia in megaloblastic anaemia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24:53–5.
52. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. *Forum Nutr*. 2011;3:370–84.
53. Huff JD, Keung YK, Thakuri M, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol*. 2007;82:625–30.
54. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:125–31.
55. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109:1536.

56. Tang G, Jorgensen LJ, Zhou Y, Hu Y, Kersh M, Garcia-Manero G, et al. Multi-color CD34⁺ progenitor-focused flow cytometric assay in evaluation of myelodysplastic syndromes in patients with post cancer therapy cytopenia. *Leuk Res.* 2012;36(8):974.
57. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:139–60.
58. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692–701.
59. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778–83.
60. Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(9):462.
61. Bajaj P, Clement J, Bayerl MG, Kalra N, Craig TJ, Ishmael FT. High-grade fever and pancytopenia in an adult patient with common variable immune deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2014 ;35(1):78-82.
62. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011;25:473–8.
63. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2011;154:14–22.
64. Liu H, Fu R, Li L, et al. Erythropoietin receptors and IgG autoantibody expression on nucleated erythrocytes in some cases of Immuno-related pancytopenia. *Clin Lab.* 2015;61:693–8.
65. Lv Y, Lau WY, Li Y, et al. Hypersplenism: History and current status. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2377-82.
66. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:459.

67. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30:103.
68. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041–52.
69. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:S82–9.
70. Bridwell RE, Inman BL, Birdsong S, Goss S, Long B. A coronavirus disease-2019 induced pancytopenia. *Am J Emerg Med*. 2021; 47:324.
71. Dasgupta S, Mandal PK, Chakrabarti S. Etiology of Pancytopenia: An Observation from a Referral Medical Institution of Eastern Region of India. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):90-5.
72. Khunger JM, Arculesvi S, Sharma U, Ranga S, Talib VH. Pancytopenia-A Clinico-hematological study of 200 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2002;45:375–9.
73. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol*. 2013;44(6):1154-64.
74. Bae MH, Cho YU, Kim B, et al. Pancytopenia or Bicytopenia in a Korean Tertiary Care Center; Etiological profile based on bone marrow examination and suggestion for diagnostic approach. *Blood*. 2015;126(23):5610.
75. Hamid GA, Shukry SAR. Patterns of pancytopenia in Yemen. *Turk J Hematol*. 2008;25:71–74.
76. Sawalha K, Sobash PT, Kamoga GR. A Rare Cause of Drug-Induced Pancytopenia: Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Pancytopenia. *Clin Pract*. 2021;11(2):358-62.
77. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: Pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology*. 2009;1:153–158.

78. Teke HÜ, Taşdemir AE, Özen M. The Importance of Determining the Drug Agent Responsible for Pancytopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis and Additional Systemic Diseases. *Turk J Rheumatol* 2013;28(2):123-7.
79. García Carretero R, Romero Brugera M, Olid-Velilla M, Salamanca-Ramirez I. Pancytopenia associated with levetiracetam in an epileptic woman. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:2016217407.
80. MacCallum S, Groves M, Brass D, et al. Autoimmune pancytopenia following combination chemotherapy for chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 2009;62(5):468-70.
81. Wang AY, Li PK, Lai FM, et al. Severe bone marrow failure associated with the use of alternating steroid with chlorambucil in lupus membranous nephropathy in Chinese. *Lupus.* 2001;10(4):295-8.
82. Gonzalez-Ibarra F, Eivaz-Mohammadi S, Surapaneni S, et al. Methotrexate induced pancytopenia. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:679580.
83. Hosseini E, Shahbazi F. Methotrexate-Induced Severe Pancytopenia in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Review of Literature. *Curr Drug Saf.* 2023;1:1.
84. Ishtiaq O, Baqai HZ, Anwer F, Hussain N. Patterns of pancytopenia patients in a general medical ward and a proposed diagnostic approach. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004;16:8–13.
85. Knodke K, Marwah S, Buxi G, Vadav RB, Chaturvedi NK. Bone marrow examination in cases of pancytopenia. *J Academy Clin Med.* 2001;2:55–9.
86. Kumar R, Kalra SP, Kumar H, Anand AC, Madan M. Pancytopenia-A six year study. *J Assoc Physicians India.* 2001;49:1079–81.
87. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2018 Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 7–30.
88. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 ;10(6):034819.

89. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. 2018. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*2018; 68: 394-424.
90. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci.* 2021;9(1):5.
91. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(5):383-94.
92. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25.
93. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2022;14:25-34.
94. Swart L, Schapkaitz E, Mahlangu JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A 5-year tertiary care centre experience. *J Clin Apher.* 2019;34(1):44-50.
95. Adeyemi A, Razakariasa F, Chiorean A, de Passos Sousa R. Epidemiology, treatment patterns, clinical outcomes, and disease burden among patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(6):12802.
96. Singh J, Dinkar A, Kumar N, Kumar K. COVID-19 Associated Pancytopenia (CAP): A Clinical Impact. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov.* 2023;17(1):71-8.
97. Sharma N, Shukla R, Warriar R, et al. Pancytopenia Secondary to SARS-CoV-2 Infection-a Case Report. *SN Compr Clin Med.* 2022;4(1):31.
98. World Health Organization A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus, 6 October 2021. [(accessed on 6 October 2021)]. . Available online: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
99. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022;226:159-607.

100. Wang Y, Dong F, Sun S, et al. Increased INR Values Predict Accelerating Deterioration and High Short-Term Mortality Among Patients Hospitalized With Cirrhosis or Advanced Fibrosis. *Front Med.* 2021;8:762291.

101. Delgado GE, Zirlik A, Gruber R, et al. The association of high-normal international-normalized-ratio (INR) with mortality in patients referred for coronary angiography. *PLoS One.* 2019;14(8):0221112.

102. Zhang H, Tian W, Qi G, Sun L, Wei X. Activated Partial Thromboplastin Time and Mortality in Coronary Artery Bypass Grafting Patients. *Dis Markers.* 2022 ;2022:2918654.