

# Pansitopeniye Neden Olan Hastalıklar ve Sıklıkları

Figen NOYAN (\*), Nalan USALAN (\*\*), Atalay SURARDAMAR (\*\*), Fatih AKDOĞAN (\*),  
Bayram DOĞAN (\*\*\*\*), Selçuk GÜNDOĞAR (\*), Nurcan HATIRNAZ (\*\*), Aydoğan ALBAYRAK (\*\*\*\*)

## ÖZET

Pansitopeni, kanın şekilli elemanlarının 3 ana serisinde birden azalma olmasıdır. Pansitopeni, sık rastlanan ve geniş ayırıcı tanı spektrumu olan bir klinik problem olmasına rağmen, ana hematoloji ve dahiliye kitaplarında göreceli olarak az tartışılmış bir konudur. Bu kitaplardan pansitopeniye yol açan hastalıkların listesi edinilebilir ve hatta en sık nedenleri de tartışılmış olabilir. Fakat, yayınlanmış birkaç çalışma dışında pansitopeni yapan hastalıkların sıklığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda amaç, pansitopeni yapan hastalıkların ne sıklıkta bulunduğunu saptamaktır. Aralık 1997-Haziran 2001 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi III. Dahiliye Kliniği'ne pansitopeni tespit edilerek yatırılan 56 hastanın pansitopeni nedenleri ve sıklıkları araştırıldı. Tüm hastalardan kliniğe yatırıldıktan sonra periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi, hastaların klinik tablosuna göre kemik iliği biyopsisi yapıldı. Pernisiyöz anemi ön tanısı olan hastaların B12 vitamini ve folik asid düzeylerine bakıldı. Yapılan laboratuvar tetkikleri sonucunda, tüm hastalarda pansitopeninin altında yatan patoloji saptandı. Pansitopeninin en sık nedeni olarak pernisiyöz anemi (% 23.21) tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Pansitopeni, pernisiyöz anemi, MDS, aplastik anemi, akut lösemi, lenfoma, hipersplenizm

## SUMMARY

### The Causes and Incidence of Pancytopenia

Pancytopenia is defined as an overall decrease in erythrocytes, leucocytes and platelets. Although pancytopenia is a common clinical problem with an extensive differential diagnosis there is relatively little discussion of this abnormality in major textbooks of internal medicine and hematology. The differential diagnosis of pancytopenia most commonly reviewed in chapters. Although lists of possible underlying etiologies are frequently provided, only occasional author discusses the most common cause of pancytopenia. The aim of our study was to stabilize the frequency of the diseases caused by pancytopenia. Between the dates December 1997-June 2001 the causes and the frequencies of the pancytopenia of the 56 patients whom pancytopenia determined. After all patients were hospitalized blood smears and bone marrow aspiration biopsies and according to clinical tables of patients, bone marrow biopsies were performed. Vitamine B12 and folic acid levels were examined which patients have pernicious anemia was thought. The laboratory results show that underlying pathology of pancytopenia in all patients. The most common reason of pancytopenia is determined as pernicious anemia (% 23.21).

**Key words:** Pancytopenia, pernicious anemia, MDS, aplastic anemia, acute leukemia, lymphoma, hipersplenism

Pansitopeni, kanın şekilli elemanlarının üç ana serisinde birden azalma olmasıdır. Pansitopeni, çeşitli mekanizmalarla oluşabilir. Bunlar, kemik iliğinin toksinler tarafından zedelenmesi, anormal veya malign hücreler tarafından tutulması veya normal kemik iliği gelişimi ve diferansiyonunun baskılanması sonucunda hematopoetik hücre yapımında azalmadır. Pansitopeniye yol açan mekanizmaların kemik iliğinde hücre ölümüyle beraber olan inefektif hematopoez, zedelenmiş hücrelerin dolaşımdan hızla uzaklaştırılması, hücrelerin antikör etkisiyle sekestrasyonu veya destrüksiyonu veya normal hücrelerin hipertrofiye olan veya aktivitesi art-

mış olan retikuloendotelial sistem tarafından tutulması olabileceği düşünülmektedir<sup>(1)</sup>. Pansitopeni, sık rastlanan ve geniş ayırıcı tanı spektrumu olan bir klinik problem olmasına rağmen ana hematoloji ve dahiliye kitaplarında göreceli olarak az tartışılmış bir konudur<sup>(1-5)</sup>. Bu kitaplardan pansitopeniye yol açan hastalıkların listesi edinilebilir ve hatta en sık nedenleri de tartışılmış olabilir. Fakat, yayınlanmış birkaç çalışmada pansitopeni yapan hastalıkların sıklığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır<sup>(6-8)</sup>. Bizim çalışmamızda amaç, pansitopeni yapan hastalıkların ne sıklıkta bulunduğunu saptamaktır.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Dahiliye Kliniği Uz. Dr.\*; Asist. Dr.\*\*; Klinik Şefi\*\*\*; V. Dahiliye Kliniği\*\*\*\*

## MATERYAL ve METOD

Çalışma, 1997 Aralık-2001 Haziran tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi III. Dahiliye Kliniği'nde yatarak tetkik ve tedavi edilen 56 (32 kadın, 24 erkek) hasta üzerinde prospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Bu çalışmaya, III. Dahiliye polikliniğine ve acil polikliniğine herhangi bir nedenle başvurusunda hemogram incelemesinde pansitopeni tespit edilmiş olan hastalar dahil edildi. Hastaların hemogramları hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında kabul edilen normal değerlere (WBC 4300-10300/mm<sup>3</sup>, RBC 4.38-5.77 x10<sup>6</sup>/µl, Hb 13.6-17.2 g/dl, Hct % 39.5-50.3, trombosit 156-373x10<sup>3</sup>/µl) göre değerlendirildi. Altı aydan daha kısa sürede kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Anamnez ve fizik muayene bulgularına göre olası tanı veya ön tanılarına yönelik rutin ve özel laboratuvar tetkikleri sistematik bir şekilde yürütüldü. Hastalardan iki ayrı kan örneği alındı çift kontrollü çalışıldı. Tam kan sayımı için alınan kan hastalara transfüzyon yapılmadan önce 2 ml olarak EDTA'lı tüplere alınarak ölçümler Haydarpaşa Numune Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Coulter firmasına ait Gen. S System2 cihazı ile yapıldı. Tüm hastalardan kliniğe yatırıldıktan hemen sonra transfüzyon yapılmadan parmak uçlarından kan örneği alındı. Alınan materyal May Grunwald-Giemsa boyası ile boyandı ve ışık mikroskopunda x100 büyütme ile değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonu işlemi tüm hastalara sternum veya posterior iliak krestten Jemshidi kemik iliği aspirasyon seti ile yapıldı. Alınan kemik iliği materyali May Grunwald-Giemsa boyasıyla boyandı. Işık mikroskopunda x100 büyütme ile değerlendirildi. Kemik iliği biopsisi işlemi Jemshidi kemik iliği biopsi seti kullanılarak posterior iliak krestten yapıldı. Alınan materyal Bowin solusyonu içerisine konulduktan sonra Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Pansitopeni nedeniyle kliniğe yatırılan hastalardan pernisiyöz anemi olabileceği düşünülen hastalardan transfüzyon öncesi 2 ml kan alındı B12 vitamini ve folik asid düzeyi bakılması için düz tüpe konularak karanlıkta saklandı ve 2 saat içinde Haydarpaşa Numune Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Immulyte 2000 cihazında DPC kitleriyle çalışıldı.

## BULGULAR

Toplam 56 hastanın 32'si kadın, 24'ü erkekti. Hastalar 16 ile 78 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması 51.8±18.2 (Ort.±SD) idi. Ortalama lökosit 2289.2±875.0/mm<sup>3</sup>, ortalama polimorf nüveli lökosit sayısı 35.9±21.6/mm<sup>3</sup>, ortalama hemoglobin 7.3±2.0 g/dl, ortalama eritrosit 2.435.000±782.000/mm<sup>3</sup>, ortalama hematokrit % 22.3±5.9, ortalama MCV 96.6±17.01 fl, ortalama trombosit 59.910.7±41.072/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Çalışmamızda pansitopeni nedeniyle kliniğimize yatırılan 56 hastada pansitopeni etiyolojilerine bakıldığında pernisiyöz anemi % 23.21 ile (n=13) başta gelmektedir. İkinci en sık rastlanılan neden miyelodisplastik sendromdu (% 16.07; n=9). Olguların % 14.28'inde (n=8) aplastik anemi, % 14.28'inde akut lösemi (n=8) (*akut*

*lösemi olgularının 4 tanesi ALL 4 tanesi de AML idi*), % 5.35'inde (n=3) Hairy cell lösemi, % 5.35'inde (n=3) Hodgkin hastalığı, % 3.57'sinde (n=2) hipersplenizm, % 3.57'sinde (n=2) Non-Hodgkin lenfoma, 1 olguda Brusellozis, 1 olguda hipersplenizm ve non-sirotik portal hipertansiyon, 1 olguda MDS ve mesane tümörü, 1 olguda miyeloid metaplazi-miyelofibrozis, 1 olguda ilaca bağlı (metotreksat) pansitopeni, 1 olguda miyelofibrozis, 1 olguda pernisiyöz anemi+hipersplenizm+otimmün karaciğer hastalığı ve 1 olguda sistemik lupus eritematosus saptandı.

## TARTIŞMA

Pansitopeniye yol açan hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir. Yapılmış olan çalışmalar arasında pansitopeni nedenleri sıklığı açısından oldukça değişik sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2). Bu farklılıklar, çalışma metodunun farklılığına, tanı kriterlerinin değişik olmasına, bölgesel farklılıklara, genetik farklılıklara ve farklı toksik maddelere maruz kalma gibi nedenlere bağlanmıştır (10). Biz çalışmamızda pansitopeniye yol açan en sık neden olarak pernisiyöz anemi (% 23.21) saptadık.

Tablo 1. Pansitopeni nedenleri (1).

### 1. Kemik iliğini infiltrate eden hastalıklar

- Akut lösemiler
- Hairy Cell lösemi
- Miyelodisplastik sendrom
- Multipl miyeloma
- Kanser metastazları (lökoeritroblastik kan tablosu)
- Miyelofibroz, miyeloskleroz, agnojenik miyeloid metaplazi
- Mermer kemik hastalığı, osteopetroz

### 2. Dalağı tutan hastalıklar

- Konjestif splenomegali
- Lenfomalar: Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma
- İnfiltratif hastalıklar: Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı
- İnfeksiyöz hastalıklar: Kala-azar, milier tüberküloz, sifiliz, primer splenik panhematopeni

### 3. Vitamin B12 ve Folik asid eksikliği

- Pernisiyöz anemi
- Sprue hastalığı

### 4. Dissemine lupus eritematozus

### 5. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

### 6. Çeşitli hastalıklar

- Bruselloz
- Sarkoidoz
- Bazı refrakter anemiler: Sideroblastik anemi
- İlaç hipersensitivitesi

### 7. Gebelik

### 8. Aplastik veya hipoplastik anemi

**Tablo 2. Daha önce yapılmış olan çalışmaların karşılaştırması.**

Çalışma	Ülke	Yıl	Olgu Sayısı	Pansitopeninin en sık sebebi	İkinci sıklıktaki sebep
İmbert M. ve ark. (8)	Fransa	1989	213	A.M.L. (% 19)	M.D.S. (% 16)
Tilak V. ve ark. (7)	Hindistan	1999	77	Megaloblastik anemi (% 68)	Çeşitli sebepler (% 9.3)
Savage D.G. ve ark. (6)	Zimbabve	1999	134	Megaloblastik anemi (% 35.8)	Aplastik anemi (% 26.1)
Ecirli Ş. ve ark. (9)	Türkiye	2000	181	Karaciğer parenkim yetersizliği (% 23.8)	Megaloblastik anemi (% 21.5)
Noyan F. ve ark.	Türkiye	2001	56	Pernisiyöz anemi (% 23.21)	M.D.S. (% 16.07)

İmbert ve ark.'nın 1989 yılında pansitopenili 213 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada % 7.5 vitamin eksikliği tanısı konulmuştur (8). Tilak ve ark. 1999 yılında pansitopenili 77 hastanın pansitopeni nedenleriyle birlikte klinik ve hematolojik özelliklerini belirleyen bir çalışma yapmışlardır (7). Bu çalışmada, % 68 megaloblastik anemi saptamışlardır. Savage ve ark. 1999 yılında pansitopenili 134 hastanın pansitopeni nedenlerinin sıklığı ile birlikte pansitopeni yapan çeşitli hastalıklardaki kan hücrelerinin morfolojisini araştırmışlardır (6). Bu çalışmada % 35.8 oranında megaloblastik anemi saptanmıştır. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman bizim çalışmamızda da pernisiyöz anemi pansitopeninin en sık nedeni olarak tespit edilmekle beraber bu çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki beslenme ile ilgili faktörler megaloblastik anemi sıklığının yüksek olmasında birincil faktör olarak düşünülmüştür (7). İkinci olarak en sık rastlanılan neden miyelodisplastik sendromdur (% 16.07). İmbert ve ark.'nın yaptığı çalışmada, miyelodisplastik sendrom % 16; Savage ve ark.'nın yaptığı çalışmada % 7.5; 1987 yılında yayınlanan Uluslararası agranulositöz ve aplastik anemi çalışmasında miyelodisplastik sendrom % 10.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda aplastik anemi % 14.28 ile üçüncü sırada yer almaktadır. Aplastik anemi 1987 yılında yayınlanan Uluslararası agranulositöz ve aplastik anemi çalışmasında pansitopeninin en sık nedeni olarak (% 52.7) tespit edilmiştir (10). İmbert ve ark.'nın çalışmasında aplastik anemi % 10; Tilak ve ark.'nın çalışmasında % 7.7, Savage ve ark.'nın çalışmasında da % 26.1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda akut lösemilerin oranını da % 14.28 olarak saptadık. İmbert ve ark., pansitopeninin en sık nedeni olarak A.M.L. (% 19) saptamışlardır (8). Savag ve ark. % 8.2 olguya akut lösemi tanısı koymuşlardır (6). Türkiye'de Ecirli ve ark.'nın pansitopenili 181 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada

hastaların % 23.8'inde karaciğer parankim yetersizliği, % 21.5'inde megaloblastik anemi, % 13.8'inde aplastik anemi, % 10.5'inde akut lösemi, 12'sinde multipl miyeloma, 6'sında kronik lösemiye bağlı hipersplenizm, 6'sında agnojeik miyeloid metaplazi, 5'inde miyelodisplastik sendrom, 5'inde metastatik karsinom, 1'inde Gaucher hastalığı, 1'inde bruselloz saptanmıştır (9).

## SONUÇ

Çalışmamızda pansitopeniye neden olan hastalıkların sıklıkları araştırıldı. Çalışmamızın sonuçları literatürde daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber bölgesel farklılıklara, genetik farklılıklara, beslenme farklılıklara ve farklı toksik maddelere maruz kalmaya bağlı olarak sıklıklarda değişiklikler vardır.

## KAYNAKLAR

1. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition, Baltimore, Williams&Wilkins 1:1449-1451, 1999.
2. William's Hematology, 5th edition, McGraw Hill Book Company, 161-165, 1995.
3. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA: Oxford Textbook of Medicine, 3rd edition. Oxford University Press, 1996.
4. Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21th edition, W.B. Saunders Company, 2000.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine; 14th edition. Mc Graw Hill Company 1:672-675, 1998.
6. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, et al: Pancytopenia in Zimbabwe. Am J Med Sci 317(1):22-32, 1999.
7. Tilak V, Jain R: Pancytopenia-a Clinico-Hematologic Analysis of 77 Cases. Indian J Pathol Microbiol 42(4):399-404, 1999.
8. Imbert M, Scoazec J-Y, Mary J-Y, Jouzult H, Rochant H, Sultan C: Adult Patients Presenting with Pancytopenia: A Reappraisal of Underlying Pathology and Diagnostic Procedures in 213 Cases. Hematologic Pathology 3(4):159-167, 1989.
9. Ecirli Ş, Borazan A: Pansitopeni tespit ettiğimiz 181 vakanın değerlendirilmesi. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresinde sunulmuştur. İzmir, Kasım 2000. Poster bildiri özetleri kitabı, s:161.
10. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Incidence of Aplastic Anemia: The Relevance of Diagnostic Criteria. Blood 70:1718-1721, 1987.