

BÖLÜM 76

TROMBOSİTOPENİ

Dr. Veysel Gök¹, Dr. Musa Karakükçü¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KANKA Çocuk Hematoloji ve Onkoloji ve Kemik İliği Nakli Hastanesi, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Trombositler birincil hemostazda önemli bir bileşendir. Trombosit sayısındaki veya işlevindeki bozukluklar kanamaya ve morarmaya neden olabilir. Trombosit düşüklüğü veya bozukluklarına bağlı kanamalar genellikle cilt ve mukozaları içerir ve peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji ve ayrıca gastrointestinal ve hatta intrakraniyal kanama (İKK) şeklinde kendini gösterir. Çocuklar için normal trombosit sayısı yaklaşık 150.000-450.000/mm³ arasındadır. Trombosit sayısının <150.000/mm³ olması trombositopeni olarak tanımlanır. Hafif veya orta derecede trombositopenisi olan birçok çocuk asemptomatik olabilir ve trombositopeni başka bir nedenle alınan tam kan sayımı ile saptanabilir. Düşük trombosit sayısının artefakt veya laboratuvar hatasından kaynaklanmadığından emin olmak için kapsamlı değerlendirme yapılmadan önce doğrulanmalıdır. Bu doğrulama, genellikle uzman biri tarafından periferik kan yaymasının incelenmesiyle gerçekleştirilebilir. Mevcut veya geçmiş kanama semptomlarının ayrıntıları irdelenmelidir. Herhangi bir kanama semptomunun süresi ve başlangıcı, trombositopeninin kazanılmış mı yoksa doğuştan mı olduğunu belirlemeye yardımcı olur. Kanamanın boyutu ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve belgelenmelidir. Trombositopeninin nedenlerini sınıflandırmak için birçok sistem kullanılmıştır. Bunlar içinde en sık tercih edilenler; trombosit boyutuna dayalı sınıflama ve fizyolojik sınıflama (yapının azaldığı ya da yıkımın arttığı) olmuştur. İmmün aracılı süreçler, trombositopeninin en yaygın nedenleri arasındadır. İmmün trombositopenik purpura (İTP), çocuklarda trombositopeninin en yaygın edinsel nedenidir. İTP, trombositlerin hızlandırılmış yıkımına ve trombosit üretiminin inhibisyonuna yol açan antiplatelet antikorların neden olduğu bir hastalıktır. Trombositopeni, bazı nadir kalıtsal hastalıklarda ortaya çıkan bir bulgu olabilir ve bunların bazılarında aynı zamanda bozulmuş trombosit fonksiyonu da bulunur. Bu durumlar, "refrakter İTP", aile öyküsünde trombositopeni olan hastalarda veya çocuğun yaşamı boyunca birçok kez trombositopeni olmuşsa göz önünde bulundurulmalıdır. Trombositopenide tedavi, altta yatan nedene, semptomların ağırlığına ve trombositopeni derecesine göre değişmektedir. Trombosit transfüzyonu kararı, genel olarak hastanın kliniğine göre verilir. Bu bölümde trombositopeni nedenleri ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

1. GİRİŞ

Trombosit sayısı <150.000/mm³ olarak tanımlanan trombositopeni, bir çocuk peteşiyal döküntü, mukozal kanama, kolay morarma veya kanama gibi karakteristik klinik semptomlar geliştirdiğinde klinik olarak şüphelenilir. Trombositopeninin derecesine bağlı olarak kanama semptomları ile prezente olabilir veya asemptomatik olabilir. Kanama riski genellikle düşük trombosit sayısı ile artar. Bunun nedeni, dolaşımdaki trombositlerin vasküler yaralanma bölgelerine yapışma, hemostaz araçlarının salgılanması, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve fibrinojen bağlanması yoluyla agregasyon dahil olmak üzere birçok kritik hemostatik işlevi yerine getirmesidir.¹ Çocuklar için normal trombosit sayısı yaklaşık 150.000 ila 450.000/mm³ arasındadır. Genel olarak, trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altına düşene kadar kanama riski artmaz ve trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altına düşene kadar önemli spontan kanama meydana gelmesi muhtemel değildir. Trombositopenili bir hastada trombositopeninin derecesi ile orantısız bir kanama varsa, diğer potansiyel kanama nedenleri (örn. kalıtsal trombosit bozuklukları) düşünülmelidir.

Trombosit ömrü 7-10 gün arasında değişir ve daha sonra monosit-makrofaj sisteminin hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Dolaşımdaki daha genç trombositler genellikle daha büyüktür ve

hemostatik olarak daha aktiftir. Örneğin, İTP'de genç trombosit oranının artmasından dolayı ciddi kanama bulguları daha düşüktür. Trombositopeni fark edildiğinde veya şüphelenildiğinde, kanama riskini en aza indirmek için makul önlemler alınmalıdır. Bu, özellikle kafa travması olmak üzere travmatik yaralanma riskini azaltmaya yönelik önlemleri içerir. Ayrıca trombosit fonksiyonunu bozan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

2. SEMPTOMLAR

Hafif veya orta derecede trombositopenisi olan birçok çocuk asemptomatik olabilir ve trombositopeni başka bir nedenle alınan tam kan sayımı (TKS) ile saptanabilir. Semptomatik trombositopenisi olan hastalar genellikle kutanöz ve/veya mukozal kanama (örn. kolay morarma, peteşi, diş eti kanaması, burun kanaması) ile başvururlar. Kanama paterni, trombositopenisi olan hastalar ile hemofili gibi pıhtılaşma faktörleri bozuklukları olan hastalar arasında farklılık gösterir. Trombositopenili hastaların küçük kesiklerden sonra kanama olasılığı daha yüksektir ve doku, kas ve eklemlerde derin kanama veya gecikmiş kanama olasılığı daha düşüktür. Ayrıca peteşiler trombositopenili hastalarda karakteristik bir bulgu iken, pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda peteşiler görülmez.

2.1. Cilt Kanaması

Kutanöz kanama genellikle peteşiler veya yüzeysel ekimozlar şeklinde kendini gösterir. Peteşiler, kılcal damarlardan dışarı çıkan kırmızı hücrelere atfedilebilen küçük, kırmızı, düz lezyonlardır. Genellikle hassas değildirler ve basınç ile solmazlar. Ekimozlar ve hematomlar ciltte daha geniş kanama alanlarıdır. Derinin etkilenen bölgesi, ekstrasvaze kanın varlığı nedeniyle başlangıçta kırmızı veya mordur ve daha sonra deri makrofajları tarafından heme pigmentinin parçalanması nedeniyle yeşil, turuncu ve sarıya dönüşür. Trombositopenili hastalardaki ekimotik lezyonlar genellikle küçük, çok sayıda ve yüzeyseldir.

2.2. Mukozal Kanama

- Burun kanaması
- Diş eti kanaması
- Ağız mukozasında "yaş peteşi" olarak bilinen kanamalar
- Gastrointestinal kanama
- Genitoüriner kanama

Mukozal kanaması olan trombositopenik hastaların çoğunda deri kanaması da vardır. Trombositopenili hastalarda, "yaş peteşi" ve mukozal kanama bulgularının, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanama riskinin arttığını gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda, özellikle immün trombositopenisi olan çocuklarda trombositopeni ile ilişkili kanama çok heterojendir ve önceden tahmin edilemez. İKK, trombositopeninin nadir fakat ciddi bir sonucudur ve etkilenen hastalarda en yaygın ölüm nedenidir. İKK meydana geldiğinde, genellikle öncesinde bir kafa travması öyküsü olur.

3. TROMBOSİTOPENİDE TANISAL DEĞERLENDİRME

Çocuklarda şüpheli trombositopeninin değerlendirilmesinde ilk adım, düşük trombosit sayısının doğrulanmasıdır. Trombositopeni doğrulandıktan sonra, değerlendirme, yönlendirilmiş terapötik önlemlerin uygulanabilmesi için altta yatan etiyolojiyi belirlemeye odaklanır. Değerlendirme ayrıntılı bir öykü, eksiksiz fizik muayene ve laboratuvar testlerini içerir.

3.1. Psödotalrombositopeni

Düşük trombosit sayısının artefakt veya laboratuvar hatasından kaynaklanmadığından emin olmak için kapsamlı değerlendirme yapılmadan önce doğrulanmalıdır. Bu, tekrarlanan testlerle veya tercihen uzman biri tarafından periferik kan yaymasının incelenmesiyle gerçekleştirilebilir.

Yalancı trombositopeni, otomatik hücre sayaçları tarafından lökosit olarak sayılabilen trombosit kümeleriyle sonuçlanan kan örneğinin yanlış toplanması, gecikmiş işlenmesi veya yetersiz antikoagülasyonundan kaynaklanabilir. Ek olarak, normalde yetişkinlerin yüzde 0,1'inde bulunan

etilendiamintetraasetik asit (EDTA) bağımlı antikorlar tarafından trombositlerin aglütinasyonu, yanlış şekilde düşük trombosit sayısına neden olabilir. EDTA, trombosit zarında normalde gizlenen bir epitopu, glikoprotein IIb/IIIa'yı açığa çıkarır ve bu antikorlar ile etkileşime girerek trombosit kümelenmesine neden olur. Kan yaymasının incelenmesi, genellikle kan yaymasının kenarlarında bulunan, aglütine trombositlerin veya nötrofilleri çevreleyen yapışık trombositlerin büyük yığınlarını gösterecektir. Psödotrombositopeninin varlığı, sodyum sitrat gibi EDTA olmayan bir antikoagülan tüpte kan örneği alınarak veya periferik kan yaymasında trombosit kümelerinin gösterilmesiyle doğrulanabilir.

3.2. Öykü

Öykü, mevcut ve geçmişteki kanama semptomlarının başlangıcını, sıklığını ve şiddetini belgelemelidir. Aile öyküsü, kanama veya trombositopeni öyküsü olan aile üyelerine odaklanılarak gözden geçirilmelidir. Öykünün diğer bileşenleri, trombositopeninin altında yatan etiolojiye dair ipuçları sağlayabilir (Tablo 76.1).

Tablo 76.1 Çocuklarda Sık Görülen Trombositopeni Nedenleri

Yıkım artmış trombositopeniler	Yapımı azalmış trombositopeniler
Bağışıklık aracılı yıkım	Enfeksiyon (Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs, suçiçeği, riketsiya, bakteriyel sepsis)
İmmün trombositopenik purpura (İTP)	Beslenme eksiklikleri (folat, B12, demir)
İlaça bağlı trombositopeni	Edinilmiş kemik iliği yetmezliği
Otoimmün bozukluklar - Sistemik lupus eritematoz (SLE) - Otoimmün lenfoproliferatif sendrom - Antifosfolipid antikor sendromu - Yaygın değişken immün yetmezlik - DiGeorge sendromu - Evans sendromu	- Aplastik anemi - Miyelodisplastik sendromlar - İlaçlar (örneğin, kemoterapi) - Radyasyon - Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)
Neonatal immün trombositopeniler - Neonatal otoimmün trombositopeni (NAİT) - Neonatal alloimmün trombositopeni	İnfiltratif kemik iliği hastalıkları - Lösemiler - Lenfomalar - Metastatik kanserler - Depo hastalıkları - Osteopetrozis
Trombosit aktivasyonu ve tüketimi	Bozulmuş trombopoetin genetik nedenleri
Mikroanjiyopatik bozukluklar - Hemolitik-üremik sendrom (HÜS) - Trombotik trombositopenik purpura (TTP) - Yaygın damar içi pıhtılaşma	Wiskott-Aldrich sendromu/X'e bağlı trombositopeni (XLT)
Büyük cerrahi veya travma	Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları - Fanconi anemisi - Diskeratoz konjenita - Shwachman-Diamond sendromu - Konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT)
Kasabach-Merritt sendromu	Trombositopeni ve Radius yokluğu sendromu (TAR)
Mekanik yıkım	Radyoulunar sinostoz ile amegakaryositik trombositopeni (TRUS)
Ekstrakorporeal tedaviler (örn. kardiyopulmoner baypas)	Hematolojik maligniteye yatkınlığı olan ailesel trombosit bozukluğu
Protez kalp kapakçıkları	Bernard-Soulier sendromu (BS)

Malign hipertansiyon	MYH9 ile ilgili bozukluklar
Sekestrasyon ve yakalanma	Paris-Trousseau sendromu
Hipersplenizm	Diseritropoez ile X'e bağlı trombositopeni
Tip 2B veya trombosit tipi von Willebrand hastalığı	Gri Trombosit sendromu
	Sitosterolemi

3.2.1. Kanama Semptomları

Mevcut veya geçmiş kanama semptomlarının ayrıntıları irdelenmelidir. Herhangi bir kanama semptomunun süresi ve başlangıcı, trombositopeninin kazanılmış mı yoksa doğuştan mı olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir.

- Çok az travma ile veya hiç travma olmadan morarma
- Yüzeysel kesikler veya yaralardan kaynaklanan uzun süreli kanama
- Burun ve diş etlerinden kanama
- İdrarda veya dışkıda görünür kan
- Aşılama sonrası hematoma oluşumu
- Menarş sırasında kızlarda anormal uterin kanama

3.2.2. Sistemik Semptomlar

Ateş, kemik ağrısı, iştah bozukluğu ve kilo kaybı malignite veya otoimmün bozukluk gibi sistemik bir hastalık sürecini düşündürülebilir.

3.2.3. Geçmiş Laboratuvar Sonuçları

Varsa önceki TKS'leri gözden geçirilmelidir. Önceden trombositopeni öyküsü, konjenital veya kronik bir hastalık olasılığını düşündürürken, geçmişte normal trombosit sayımı akut edinsel bir duruma işaret eder.

3.2.4. Prodromal Hastalık Öyküsü

Yakın zamanda geçirilmiş prodromal bir hastalık, viral enfeksiyon ve canlı virüs aşılması gibi tetikleyiciler sorgulanmalıdır. İTP, sıklıkla bunlara benzer tetikleyicilerle ilişkilendirilmiştir.

3.2.5. İlaç Öyküsü

Hastanın ilaçları dikkatle gözden geçirilmelidir çünkü birçok ilaç ya kemik iliği baskılanması ya da antikor oluşumu yoluyla (ilaç-epitop etkisi gösterebilir) trombosit sayısını düşürebilir. Örnekler arasında kemoterapötik ajanlar, heparin, sodyum valproat başta olmak üzere belirli antikonvülzan ilaçlar ve antibiyotikler yer alır.

3.2.6. Altta Yatan Hastalık

Hastanın tıbbi geçmişi, kanser, sepsis, konjenital kalp hastalığı, SLE dahil otoimmün bozukluklar, immün yetmezlik sendromları, karaciğer hastalığı veya hipersplenizm dahil olmak üzere trombositopeni ile ilişkili olabilecek herhangi bir altta yatan bozukluk açısından gözden geçirilmelidir.

3.2.7. Aile Öyküsü

Ailede trombositopeni ve/veya mukozal kanama öyküsü, kalıtsal bir trombositopeni sendromu olasılığını artırır. Bunların çoğu nadir görülen sendromlardır. Kalıtsal bir trombosit bozukluğundan şüpheleniliyorsa etkilenen aile bireylerinin periferik kan yaymasının gözden geçirilmesi yararlı olabilir, çünkü bu bozukluklar sıklıkla trombosit boyutuna göre karakterize edilir (Tablo 76.2).

Tablo 76.2 Trombosit Boyutuna Göre Kalıtsal Trombositopenilerin Sınıflandırması

Küçük boyutlu trombositler (MPV <7 fl)	Normal boyutlu trombositler (MPV 7-10 fl)	Büyük boyutlu trombositler (MPV >11 fl)
---	--	--

Wiskott Aldrich sendrom (WAS)	Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları - Fanconi anemisi - Diskeratoz konjenita - Shwachman-Diamond sendromu - Konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT)	Bernard-Soulier sendromu
X'e bağlı trombositopeni (XLT)	Trombositopeni ve Radius yokluğu sendromu (TAR)	DiGeorge sendromu
Sitomegalovirüs enfeksiyonu	Radyoulнар sinostoz ile amegakaryositik trombositopeni (TRUS)	Paris-Trousseau sendromu
		Gri Trombosit sendromu
	Hematolojik maligniteye zemin hazırlayan kalıtsal trombositopeniler - Trombositopeni 2 (<i>ANKRD26</i> mutasyonu) - Trombositopeni 5 (<i>ETV6</i> mutasyonu)	MYH9 ile ilgili bozukluklar - May Hegglin anomalisi - Sebastian sendromu - Fechtner sendromu - Epstein sendromu - Alport sendromu
		Diseritropoezli XLT
		Trombositopeni ile otozomal dominant sağırılık (<i>DIAPH1</i> mutasyonu)
		<i>ACTN1</i> ile ilişkili makrotrombositopeni
		Sitosterolemi

XLT; X'e bağlı trombositopeni, MPV; ortalama platelet hacmi.

3.2.8. Seyahat Öyküsü

Ateş, splenomegali ve yakın zamanda endemik bölgelere seyahat öyküsü olan bir çocukta sıtma düşünülmelidir.

3.2.9. Diyet Öyküsü

Çok kısıtlı bir diyeti veya malabsorbsiyon ilişkili hastalığı olan bir çocukta demir, B12 vitamini veya folat eksikliği gibi trombositopeniye neden olan bir beslenme eksikliği düşünülmelidir. Bu tür eksiklikler genellikle TKS'de başka sitopenilere neden olur.

3.3. Fizik Muayene Değerlendirmesi

Kanamanın boyutu ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve belgelenmelidir. Deri içine kanama ve mukozal kanamalar trombositopenili hastalarda en yaygın bulgulardan biridir. Bunlar, peteşi, palpe edilemeyen purpura, ekimozları ve yaş peteşileri içerir.

3.3.1. Fiziki Yapı ve Büyüme

Kısa boy, kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarında sık görülen bir bulgudur. Radius ve başparmak anormallikleri (Fanconi anemi), yarık damak (Jacobsen sendromu) ve diğer doğuştan anormallikler kalıtsal trombositopeni sendromlarında mevcut olabilir. Klinodaktili, sindaktili, kalça displazisi ve radyoulнар sinostoz, spesifik kalıtsal trombositopeniler ile ilişkili diğer bulgulardır.

3.3.2. Lenf Nodu ve Splenomegali Değerlendirme

Lenfadenopati, kemik iliği infiltrasyonu ile altta yatan bir lenfoid malignitenin, otoimmün lenfoproliferatif sendrom veya hemofagositik lenfhistiyositoz gibi bir lenfoproliferatif sürecin göstergesi

olabilir. Lenfadenopati, Bartonella henselae ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu gibi enfeksiyöz trombositopeni nedenleriyle de görülebilir.

Hepatomegalinin eşlik ettiği veya etmediği herhangi bir nedene bağlı splenomegali, trombosit kütesinin artan sekestrasyonuna bağlı olarak trombositopeniye neden olabilir. Splenomegalinin önemli nedenleri arasında EBV, lösemi, lenfoma, portal ven trombozu ve portal hipertansiyonlu kronik karaciğer hastalığı gibi viral enfeksiyonlar yer alır.

3.3.3. Baş, Kulak, Burun, Boğaz, Gözler

İşitme, makrotrombositopeni ile bağlantılı sensörinöral sağırılık, MYH9 ile ilişkili hastalıkları düşündürür. Bu otozomal dominant kalıtılan hastalıklar ayrıca nefrit, katarakt ve lökosit inklüzyonlarının değişen derece ve kombinasyonlarına sahiptir.

Gözler ve ağız muayenesi, kataraktlar, genellikle MYH9 ile ilişkili bozukluklarla karakterizedir. Ayrıca oral lökoplaki, kemik iliği yetmezliği sendromu olan diskeratozis konjenita'nın üç ana klinik belirtisinden biridir.

3.3.4. Ekstremit Değerlendirmesi

İskelet anormallikleri, trombositopeni ile ilişkili spesifik sendromların göstergesi olabilir. Örneğin, trombositopeni ve Radius yokluğu (TAR) sendromu olan hastalarda Radius kemiğinin olmaması, radyoular sinostozlu amegakaryositik trombositopenide Radius ve ulna füzyonu ve Fanconi aplastik anemisi olan hastalarda sıklıkla başparmak anormallikleri görülür.

3.3.5. Cilt Muayenesi

Trombositopeninin altta yatan spesifik nedenleriyle ilişkili olabilecek deri bulguları arasında egzama (Wiskott-Aldrich sendromu), pigment ve tırnak distrofik değişiklikleri (diskeratozis konjenita), café-au-lait lekeleri (Fanconi anemisi) ve bazı vasküler tümörler (Kasabach-Merritt) yer alır.

3.4. Laboratuvar Değerlendirme

Trombositopeninin laboratuvar değerlendirmesi, trombosit sayısını ve ortalama trombosit hacmini (MPV) içeren bir TKS ve periferik kan yaymasının değerlendirilmesiyle başlar.

3.4.1. Tam Kan Sayımı

Trombosit sayısının ölçülmesine ek olarak diğer sitopenileri (anemi ve lökopeni) değerlendirir ve MPV'yi tahmin eder. Özellikle makrositozun eşlik ettiği aneminin varlığı, kemik iliği yetmezliği sürecini, otoimmün veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi gibi yıkıcı bir süreci düşündürebilir. Son zamanlardaki enfeksiyöz hastalıklarla açıklanamayan lökopeni, hematolojik bir maligniteyi düşündürmelidir.

MPV için normal aralık 7-10 fL'dir. Anormal MPV, belirli bir bozukluğu veya bozukluk grubunu düşündürebilir (Tablo 76.2). Hafif derecede yükselmiş MPV, yıkıcı bir etiyolojiyle (örn., İTP) uyumludur. Normal aralığın çok üzerinde bir MPV, makrotrombositopeni sendromlarından birini düşündürür (örn., Bernard-Soulier sendromu veya MYH9 ile ilişkili bozukluklar). Düşük bir MPV (3-5 fL) neredeyse yalnızca Wiskott-Aldrich sendromu veya X'e bağlı trombositopenisi (XLT) olan hastalarda görülür. MPV, cihaz ile ölçüldüğünde ya da trombosit sayısı çok düşük olduğunda ($<10.000/\text{mm}^3$) yanlış hesaplanabileceği akılda tutulmalı, periferik kan yayması ile değerlendirilmelidir.

3.4.2. Periferik Kan Yayması:

Trombositopenili bir hastayı değerlendirirken, periferik yayma incelemesi şunları içermelidir:

- Tahmini trombosit sayısı
- Trombosit boyutunun ve morfolojisinin karakterizasyonu
- Trombosit kümelenmesinin varlığı
- İlişkili beyaz ve/veya kırmızı kan hücresi anormallikleri olup olmadığı

Aşağıdaki PY bulguları trombositopeni için spesifik bir etiyoloji düşündürmektedir.

- o Trombositlerin değişken büyük boyutta olması, daha genç trombositlerin (örneğin; İTP, TTP, hipersplenizm) artan oranına yol açan devam eden bir trombosit yıkım sürecini düşündürür.

- Eşit derecede büyük veya dev trombositler, konjenital bir makrotrombositopeni sendromunu düşündürülebilir. Bunlar içinde MYH9 ile ilişkili hastalıklar, Bernard-Soulier sendromu ve Gri platelet sendromu sayılabilir.
- Uygun klinik ortamda küçük trombositler (örn. egzamalı ve immün yetmezliği olan erkek hasta) Wiskott-Aldrich sendromunu düşündürür. Bu ilişkili özellikler olmaksızın mikrotrombositopenisi olan bir hastada XLT düşünülmelidir.
- Dolaşımdaki blast hücreleri lösemik bir süreci düşündürür
- Parçalanmış eritrositler (şistositler), HÜS, TTP veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi bir mikroanjiyopatik süreci düşündürür.
- Sferositler, otoimmün aracı trombositopeni (İTP) ile birlikte otoimmün hemolitik anemi (OHA) Evans sendromunu önerebilir. Bu hastalarda direkt antiglobulin testi (DAT) genellikle pozitifdir.

3.4.3. Retiküle Edilmiş Platelet/İmmatür Platelet Fraksiyonu

Retiküle edilmiş plateletler (RP), retikülositler ve uygun kırmızı kan hücreleri arasındaki ilişkiye benzer şekilde dolaşımdaki en genç trombositlerdir. RP'ler, akış sitometrisi veya "immatür platelet fraksiyonu" (İPF) adı verilen otomatik bir ölçümle ölçülebilir.¹⁰ İPF, yeni modellerde giderek daha fazla bulunmasına rağmen, tüm otomatik kan hücresi sayaçlarında mevcut değildir.

İPF, tipik olarak periferik tüketim/yıkım nedeniyle oluşan trombositopenide yükselir ve kemik iliği yetmezliği sendromları gibi üretim kusurlarında genellikle normaldir. İTP'de kanama riskini değerlendirmek için (düşük İPF, artan kanama riski ile ilişkilidir) kullanılabilir.

3.4.4. Kemik İliği Değerlendirmesi

Çocuklarda izole açıklanamayan trombositopeni vakalarının çoğunda kemik iliği infiltrasyonunu veya yetersizliğini düşündüren klinik veya laboratuvar özellikler olmadıkça, ilk değerlendirmede kemik iliği değerlendirmesi gerekli değildir. Sistemik semptomların (örn., ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, kemik ağrısı) varlığında, diğer kan hücresi dizilerinin (anemi, lökopeni, makrositoz) bozukluğunda, periferik yaymada blast varlığında ve İTP tedavisine yeterli yanıt alınamadığında kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır.

4. TROMBOSİTOPENİ SINIFLAMASI

Trombositopeninin nedenlerini sınıflandırmak için aşağıdakilere dayalı çeşitli şemalar kullanılmıştır:

- Platelet boyutu → Büyük (MPV >11 fL), normal (MPV 7-11 fL) ve küçük (MPV <7 fL)
- Fizyolojik sınıflama → Trombositlerin artan yıkımı (trombositlerin sekestrasyonu dahil) ve azalmış trombosit üretimi (Tablo 76.1)
- Trombositopeni derecesi → Hafif ila orta derecede trombositopeni (>20.000/mm³) veya şiddetli trombositopeni (<20.000/mm³)

4.1. Platelet Yıkımının Artması

- Bağımsızlık aracı yıkım
- Platelet aktivasyonu ve tüketimi
- Mekanik olarak platelet yıkımı
- Platelet sekestrasyonu

4.1.1. Bağımsızlık Aracı Yıkım

Bağımsızlık aracı süreçler, trombositopeninin en yaygın nedenleri arasındadır. Otoantikorlar, ilaca bağımlı antikorlar veya alloantikorlar, trombosit membran antijenleri ile etkileşim yoluyla veya retiküloendotelial hücre Fc reseptörlerine bağlanabilen ve dolaşımdan trombosit temizlenmesine yol açabilen immün kompleksler oluşturarak trombosit yıkımına aracılık eder. Çocuklarda en sık görülen immün aracı trombositopeni İTP'dir. Yenidoğanlarda, alloimmün trombositopeni, intrakraniyal kanama ile ilişkili olabileceğinden, hemen tanınmasını gerektiren önemli bir trombositopeni nedenidir. Neonatal alloimmün trombositopeni ayrıca tartışılmaktadır.

4.1.1.1. İmmün Trombositopenik Purpura

İTP, çocuklarda trombositopeninin en yaygın edinsel nedenidir. İTP, trombositlerin hızlandırılmış yıkımına ve trombosit üretiminin inhibisyonuna yol açan antiplatelet antikorların neden olduğu bir hastalıktır. Her yaşta ortaya çıkabilir; çocuklukta en yüksek insidans 2-5 yaş arasındadır. Çoğu çocukta hastalık kendi kendini sınırlar ve tanıdan itibaren 6-12 ay içinde hastaların %60-80'i düzelir. Etkilenen çocuklar asemptomatik olabilir ancak genellikle ani morarma ve/veya kanama ile başvururlar. İTP, vakaların yaklaşık yarısında önceki bir viral hastalığı takip eder. Kışın sonlarında ve ilkbaharın başlarında zirve yapan İTP'nin mevsimsel bir modeli vardır. Etkilenen çocuklar bunun dışında genellikle sağlıklı görünürler. Özellikle kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı olmak üzere canlı virüs aşılamaının ardından İTP gelişme riskinde bir artış vardır. Ayrıca aşıya bağlı trombositopeni, adenoviral, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) aşılamaının nadir görülen bir yan etkisi olarak tanımlanmıştır. İTP, ayrıca sistemik bir otoimmün veya immün disregülasyon bozukluğunun (ikincil İTP) bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. İkincil İTP, standart İTP tedavilerine oldukça dirençli olabilir, ancak altta yatan hastalığın tedavisine iyi yanıt verir.

İTP, karmaşık bir patogenezi olan heterojen bir hastalıktır. Patogenezi antikor aracılı yıkım, bozulmuş megakaryopoez ve T hücre aktivasyonu yer alır. Antikor aracılı yıkım; tanımlanan otoantikorların çoğu GPIIb-GPIIIa, GPIb-GPIX ve GPIIa-IIa'ya yöneliktir.

Bozulmuş megakaryopoez; antikor, hücrel sitotoksikite ve/veya immün hücreden türetilen sitokinler, megakaryositlerin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Artmış T hücresi aktivitesi; glikoproteine özgü antikorlar, İTP vakalarının %20-40'ında tespit edilemez. CD4 T helper1 (Th1) hücreler, antiplatelet-antikor salgılayan B hücrelerini uyarır. Th1 ile ilişkili sitokinler İTP'de baskındır.

İTP, neredeyse tamamen bir dışlama tanısıdır. Antiplatelet antikorların gösterilmesinin tanusal veya prognostik önemi olduğu gösterilmemiştir, çünkü antiplatelet antikorlar vakaların sadece yaklaşık %60-80'inde mevcuttur ve özgüllük de zayıf olabilir. Üç tanı kriteri vardır:

1. Tamamen normal TKS ve PY ile izole trombositopeni
2. Hepatosplenomegali, lenfadenopati ve Radius kemik anomalisi gibi konjenital anomalilerin olmaması (oligodaktili, başparmak, Radius aplazisi veya hipoplazisi, radyoulunar sinostoz).
3. İTP tedavisine (özellikle IVIG veya steroid) trombosit yanıtının olması (platelet $>50.000/\text{mm}^3$ olması) İTP tanısını pozitif olarak destekler.

İTP ile ortaya çıkabilen veya gelişebilen immün düzensizliklerin ve otoimmün bozuklukların örnekleri şunlardır:

- Antifosfolipid antikor sendromu
- Sistemik lupus eritematozus
- Crohn hastalığı
- Otoimmün hepatit
- Otoimmün tiroid hastalığı
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
- Yaygın değişken immün yetmezlik
- CTLA-4 eksikliği
- DiGeorge sendromu

İTP tedavisi: İTP'de tedavinin amacı, trombosit sayısını ciddi kanamayı önleyecek kadar artırmak ve günlük yaşam aktivitelerindeki zorlukları hafifletmektir.

- Tedaviyi platelet sayısından ziyade hastanın klinik durumu belirler. Örneğin;
 - Aktif kanaması olan ya da $\text{Plt} < 20.000/\text{mm}^3$ ya da toksik görünümde olan yeni tanı hastalar hastanede yatarak takip edilmeli.
 - $\text{Plt } 10.000\text{-}20.000/\text{mm}^3$ ve yaş peteşi (mukozal kanama) yoksa, minör kanamalar varsa tedavisiz gözlemlenebilir.
 - $\text{Plt} < 20.000/\text{mm}^3$ ve yaş peteşi ya da aktif kanama varsa tedavi edilmeli.

- Plt >20.000/mm³ ve yaş peteşi ya da aktif kanama varsa tedavi edilmeli.
- Plt <10.000/mm³ ve kanaması olsun ya da olmasın tedavi vermek gerekebilir.

Tedavide ilk basamak

- IVIG, steroid ve anti-D immünglobulin tedavisi

Steroid: Prednizolon → 2-4 mg/kg/gün (7-14 gün, bölünmüş dozlarda, maksimum 60-80 mg/gün)

Pulse metilprednizolon → 30 mg/kg (3-5 gün, iv, 1 saat infüzyon, maksimum 1000 mg/gün) uygulanabilmektedirler.

İVİG: Trombosit sayısında hızlı bir artış istendiğinde ilk seçenektir.

0,8-1 g/kg'lık bir veya iki doz olarak uygulanır. Trombosit sayısında artış genellikle 24 saat içinde gözlenir. Yan etkileri en aza indirmek için asetaminofen ve difenhidramin premedikasyon olarak uygulanabilir.

Anti-D immünglobulin: Sadece Rh pozitif hastalarda kullanılabilir.

Anti-D 50-75 mcg/kg subkutan veya intravenöz olarak kullanılır.

İkinci basamak tedaviler

- İmmünsupresif ajanlar (mikofenolat mofetil, azatioprin, sirolimus, siklosporin) dirençli durumlarda, tek başlarına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde fayda sağlayabilirler. Siklofosamid, vinkristin, vinblastin de kullanılabilir.
- Splenektomi, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, hayatı tehdit eden akut kanaması olan şiddetli İTP hastaları için endikedir.
- Trombopoetik ajanlar, bu ajanlar İTP'li erişkinlerde çok etkilidir ve erişkinlerde %60-70'in üzerinde etkililiğe sahiptir. İTP'li çocuklarda trombopoietik ajanlarla deneyim artmaktadır. Miyelodisplazi bağlamında belirgin İTP'li hastalarda tromboembolizm ve malignite gelişimi görünüşte çok nadir olmasına rağmen, yetişkinlerde toksisiteyi dikkate almak önemlidir; hiçbir bugüne kadar bildirilmemiştir. Tedavi kesildiğinde rebound trombositopeni oluşabilir.
- Plazmaferez, daha önce sentezlenmiş trombosit antikorlarını ortadan kaldırarak diğer tedavilerin etkisini hızlandırmak için fayda sağlayabilir

4.1.1.2. İlaç ilişkili trombositopeni

İlaça bağlı trombositopeniye tipik olarak ilacın bir trombosit yüzey proteinine bağlanmasıyla oluşturulan trombosit yüzeyindeki yeni bir antijene karşı oluşan ilaca bağımlı antikorlar neden olur. Şiddetli trombozla ilişkilendirilebilen heparin ilişkili trombositopeni, bir heparin-platelet faktör 4 kompleksine karşı antikor oluşumundan kaynaklanır. Bu, trombosit tüketimine ve trombüs oluşumuna yol açan trombosit aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu durum yetişkin hastalarda daha sık görülür ve çocuklarda nispeten nadirdir.

İmmün aracı trombositopeniye neden olan diğer ilaçlar arasında valproik asit, kinin, kinidin, trimetoprim-sülfametoksazol ve vankomisin bulunur.

4.1.2. Trombosit Aktivasyonu ve Tüketimi

Trombosit aktivasyonu ve tüketimine bağlı trombositopeni aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar:

4.1.2.1. Mikroanjiyopatik Bozukluklar

Mikroanjiyopatik bozukluklar arasında yaygın damar içi pıhtılaşma ve trombotik mikroanjiyopatiler (hemolitik üremik sendrom [HÜS] ve trombotik trombositopenik purpura [TTP] dahil TMA'lar) yer alır. Bu bozukluklarda trombositopeni, trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. TMA'lar, periferik yaymada bol miktarda şistosit, anemi, nörolojik değişiklikler (TTP'de) ve böbrek yetmezliği (HÜS'de) ile karakterizedir. Bu koşullarda mikrotrombüs oluşumu kırmızı hücre parçalanmasına ve son organ hasarına neden olur.

Kalıtsal TTP (Upshaw-Schulman sendromu), ADAMTS13'ün konjenital yokluğu nedeniyle nadir görülen bir hastalıktır. Oysa kazanılmış TTP, ADAMTS13'e karşı antikor oluşumundan kaynaklanır. Kalıtsal TTP'de trombositopeni sporadik olma eğilimindedir ve genellikle hastalıkla birlikte akut ataklar halinde

ortaya çıkar. Mikroanjyopatik bozuklukların hızlı tanınması önemlidir, çünkü bunlar yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık sınıfını temsil eder ve doğru tedavinin hemen başlatılması esastır.

4.1.2.2. Büyük Cerrahi veya Travma

Trombositopeni, büyük cerrahi veya travma sonrası sık görülen bir bulgudur. Bu ortamda düşük trombosit sayısı akut kan kaybı, hemodilüsyon ve hemostazın sürdürülmesinde trombosit tüketiminden kaynaklanır. Trombositopeninin derecesi genellikle hafif ila orta derecededir ($50.000-100.000/\text{mm}^3$). Bu esasen "normal" bir bulgudur. Trombosit sayımlarının normal seviyelere dönmesini sağlamak için hastalar izlenmelidir. Bu ortamda trombosit transfüzyonları kanaması olan hastalar için saklanmalıdır.

4.1.2.3. Kasabach-Merritt Fenomeni

Kaposiform hemanjiyoendotelyomaların ve püsküllü hemanjiyomların bir komplikasyonu olan Kasabach-Merritt fenomeni olan bireylerde bulunan trombositopeni, pıhtılaşma aktivasyonunun ve trombosit sekestrasyonunun daha lokal bir tezahürünü açıklar. Diğer vasküler anomalilerde, hastalarda benzer şekilde trombositopeni ile sonuçlanacak lokalize intravasküler pıhtılaşma gelişebilir.

4.1.3. Mekanik Yıkım

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, kardiyopulmoner baypas, hemodiyaliz ve aferez gibi ekstrakorporeal tedavilerin kullanımı ile mekanik kalp kapağı varlığında, trombositopeni ve kanama ile sonuçlanabilecek trombositlerin mekanik yıkımı ile ilişkilidir.

4.1.4. Sekestrasyon ve Yakalanma

Trombositlerin sekestrasyon ve yakalanması, hipersplenide ve von Willebrand hastalığının (VWH) nadir formlarında meydana gelir.

- Hipersplenizm: Normalde trombosit havuzunun yaklaşık üçte biri dalakta tutulur. Hipersplenizmi olan hastalarda trombositlerin daha büyük bir kısmı sekestre edilir, bu da dolaşımdaki trombosit sayısını azaltır ve sıklıkla trombositopeniye yol açar. Düşük trombosit sayısına lökopeni ve anemi de eşlik edebilir. Hipersplenizmdeki trombosit sayısı nadiren $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşer.
- VWH: Tip 2B VWH ve trombosit tipi VWH ("psödo-VWH" olarak da adlandırılır) trombositopeni ile ilişkili olabilir. Bu bozuklukları olan hastalarda, daha büyük von Willebrand faktör multimerleri ve trombositler arasındaki artan bağlanma, dolaşımdan temizlenen ve daha düşük trombosit sayısı ile sonuçlanan küçük trombosit kümelerinin oluşumuna yol açar. Trombosit kümeleri, büyük veya dev trombositlere benzer görünebilir ve otomatik sayaçlarla yüksek ortalama trombosit hacmi ölçümleriyle sonuçlanabilir.

4.2. Bozulmuş Platelet Üretimi

Trombosit üretiminin azalması şunlardan kaynaklanabilir:

- Kemik iliği baskılanması
- Kemik iliği infiltrasyonu
- Kalıtsal trombosit bozuklukları (Megakaryosit gelişimi ve farklılaşmasında başarısızlık)

4.2.1. Kemik İliği Baskılanması

Enfeksiyonlara bağlı trombositopeni genellikle kemik iliği baskılanmasından kaynaklanır. Bazı durumlarda, düşük trombosit sayısı kısmen immün aracılı bir süreçten de kaynaklanabilir. Enfeksiyonla ilişkili trombositopeni birçok farklı patojenle ortaya çıkabilir; yaygın olarak dahil edilen enfeksiyöz ajanlar arasında EBV, CMV, parvovirüs ve riketsiya yer alır. Ayrıca COVID-19 hastalarında trombositopeni, akut enfeksiyon sırasında veya enfeksiyon sonrası immün aracılı bir komplikasyon olarak görülebilir.

Trombositopeni, HIV ile enfekte hastalarda sık görülen bir bulgudur. HIV ile ilişkili trombositopeninin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve hem immün aracılı trombosit yıkımını hem de bozulmuş üretimi içerir. Trombositopeni, bakteriyel sepsisli hastalarda sık görülen bir bulgudur. Bu ortamda, trombositopeni sıklıkla kemik iliği baskılanması, yaygın damar içi pıhtılaşma ve inflamatuvar yanıtı bağlı tüketim gibi bileşenlerle multifaktöriyeldir.

GATA1 MECOM GFI1B MPIG6B GNAS MPL GP1BA MYH9 GP1BB	Diseritropoez ile trombositopeni TRUS sendromu tip 2 Kanama boz. platelet tip 17 Trombositopeni, anemi, fibrozis Psödohipoparatiroidizm KAMT Bernard-Soulier sendromu Makrotrombositopeni Bernard-Soulier sendromu, tip B	NBEAL2 ORAI1 PRKACG RBM8A RHOA RUNX1 SALL4 SLFN14 SPTA1	Gri trombosit sendromu İmmün yetmezlik, trombositopeni Kanama boz. platelet tip 19 TAR sendromu Ektodermal displazi, trombositopeni Miyeloid malignite, trombosit boz. Duane-radial ray sendromu Kanama boz. platelet tip 20 Sferositoz, eliptositoz, trombositopeni
STIM1 WDR1 THPO WIPF1 TLN1 TPM4 TRPM7 TUBB1 VIPAS39	İmmün yetmezlik, trombositopeni Periyodik ateş, trombositopeni Trombositemi 1 Wiskott-Aldrich sendromu 2 Talin geni Tropomyosin 4 Amyotrofik Lateral skleroz Makrotrombositopeni 1, tubulin geni Artrogripozis, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kolestaz 2	VWF GNE IKZF1 SRC WAS MYL9 SPTB CYCS ITGB3 VPS33B	Von Willebrand tip 2B Nonaka miyopati, trombositopeni İmmün yetmezlik, trombositopeni Trombositopeni 6, kolon CA WAS ve XLT Mikrokolon sendromu, trombositopeni Sferositoz, trombositopeni Trombositopeni 4 Glanzmann trombastenisi Sağırlık, iktiyozis ve trombositopeni

TRUS; Amegakaryositik trombositopeni ile radyoulunar sinostoz, boz; bozukluğu, KAMT; konjenital amegakaryositik trombositopeni, CA; kanser, WAS; Wiskott-Aldrich sendromu, XLT; X'e bağımlı trombositopeni.

Aşağıdaki bölümler, trombosit boyutuna göre trombositopeni ile ilişkili daha yaygın genetik sendromlardan bazılarını özetlemektedir.

4.3.1. Küçük Boyutlu Trombosit Hastalıkları

Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) ve X'e bağılı trombositopeni (XLT), küçük trombositlerle karakterizedir.

4.3.1.1. Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)

WAS, bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayan bağışıklık yetersizliğine bağlı ciddi enfeksiyonlarla ilişkisi nedeniyle pediatrik sağlık hizmeti sağlayıcısı için özel bir öneme sahiptir. WAS, hastalarda küçük trombositler (MPV: 3-5 fL), şiddetli egzama, immün yetmezlik ve maligniteye yatkınlık ile orta ila şiddetli trombositopeninin olduğu X'e bağılı resesif bir hastalıktır. WAS ayrıca ilgili immün düzensizliğe sekonder ITP'ye neden olabilir, bu nedenle tutarlı bir klinik tablodaki normal veya büyük trombosit boyutu, klinisyeni WAS için test yapmaktan caydırmamalıdır. Tanı, genetik testlerle doğrulanabilir.

Bu sendromun T hücre fonksiyonundaki anormalliklere sekonder tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi klasik özelliklere ve otoimmün bozukluklar geliştirme eğilimine sahiptir. Bu sendromdaki moleküler kusur, Xp11-12 bandında bulunan Wiskott Aldrich sendromu protein (WASP) geninin bir mutasyonundan kaynaklanır. WASP'nin sinyal iletimine dahil olduğu bilinmektedir. Ayrıca

trombosit ve lenfosit hücre iskeleti ile sinyalleşmedeki anormallikleri açıklayan aktin filament düzeneğini düzenler. Klinik seyir, orta kulak iltihabı, pnömoni ve cilt enfeksiyonları dahil olmak üzere tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla kesintiye uğrar. Ayrıca, herpes simplex ve Pneumocystis jiroveci pnömonisi dahil olmak üzere bakteriyel olmayan enfeksiyonlara karşı azalmış direnç vardır. İzohemaglutininler yok, azalmış IgM ve normal veya yüksek IgG ve IgA. Bazı durumlarda kusurlu hücre aracılı bağışıklık. Allojenik kök hücre nakli, tamamen uyumlu bir donör mevcut olduğunda tercih edilen tek küratif tedavi yöntemidir.

4.3.1.2. X'e bağlı trombositopeni (XLT)

XLT, yine WAS genindeki bir mutasyon nedeniyle, izole mikrotrombositopeni olarak ortaya çıkar. WAS'tan farklı olarak XLT, egzama, tekrarlayan enfeksiyonlar veya kansere yatkınlık ile ilişkili değildir. Küçük çocuklarda WAS'ı XLT'den ayırt etmek genellikle zordur. Klinik belirtiler gelişebileceğinden, bu belirleme iki yaşına kadar yapılmamalıdır. Klinik fenotip bir aile içinde değişebilir. WAS protein seviyelerinin test edilmesi, protein yokluğunun daha şiddetli bir fenotip anlamına gelmesi açısından yardımcı olabilir.

Diğer nedenler; FYB, PTPRI ve ARPCIB genlerinde varyantlara sahip bireylerde küçük trombosit boyutuna sahip trombositopeni de bildirilmiştir.

4.3.2. Normal Boyutlu Trombosit Hastalıkları

Trombositopeni ve normal boyutlu trombositlerle ilişkili kalıtsal trombosit bozukluklarının nedenleri arasında kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları, trombositopeni ve Radius yokluğu (TAR) sendromu, radyoulnar sinostoz ile amegakaryositik trombositopeni (ATRUS) yer alır.

4.3.2.1. Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Sendromları

Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları (örn., Fanconi anemisi, diskeratoz konjenita, Shwachman-Diamond sendromu, konjenital amegakaryositik trombositopeni [KAMT]) olan hastalarda hayatın erken dönemlerinde izole trombositopeni görülebilir. Bu sendromların diğer özellikleri şunlardır: Fanconi anemisi: Makrositer anemi, kısa boy, hiper- veya hipopigmente cilt lezyonları, başparmak ve/veya Radius anormallikleri.

Diskratoz konjenita: Anormal cilt pigmentasyonu, distrofik tırnaklar, oral lökoplaki ve pansitopeni ile karakterize bir hastalıktır.

Shwachman-Diamond sendromu: Nötropeni, makrositik anemi, ekzokrin pankreas disfonksiyonu, kısa boylu dahil olmak üzere kemik anormallikleri.

Konjenital amegakaryositik trombositopeni: KAMT, otozomal resesif olarak kalıtılır. Hastalar neonatal dönemde izole trombositopeni ile başvurabilir. Trombositopeni şiddetlidir ve yenidoğanda neonatal alloimmün trombositopeninin (NAİT) aksine düzelmez. Kemik iliği değerlendirmesinde, megakaryositlerin yokluğu veya büyük ölçüde azalmış sayıları ile normal oranda miyeloid ve eritroid elementler gösterilir. Trombopoietin seviyeleri çok yüksektir.

KAMT, c-mpl genindeki (trombopoietin reseptörü) mutasyonlardan kaynaklanır. Hem çerçeve kayması hem de anlamsız mutasyonlar tanımlanmıştır, bu da c-mpl işlevinin kaybına neden olur. Hatalı mutasyona karşı çerçeve kayması gibi mutasyon tipi, klinik şiddetin derecesini ve megakaryositlerin az sayıda mı yoksa tamamen yok mu olduğunu belirleyebilir.

Reseptörü normal olarak sinyal veremediğinden, rekombinant trombopoietin muhtemelen bu hastaların tedavisinde hiçbir rol oynamayacaktır. KAMT için mevcut tedavi, trombosit transfüzyonu ile destekleyicidir ve tek küratif tedavi allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN)'dir.

4.3.2.2. TAR Sendromu

Otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Ön kollarda kısılma ve dirseklerde fleksiyon olarak kendini gösteren Radius kemiklerin iki taraflı yokluğu vardır. TAR'ı Fanconi anemisinden ayırmaya yardımcı olan her iki başparmak da mevcuttur.¹⁷ Etkilenen bireylerin yaklaşık yarısında inek sütü intoleransı vardır. Kemik iliği muayenesi, genellikle normal eritroid ve miyeloid olgunlaşması olan megakaryositlerin olmadığını veya belirgin şekilde azaldığını gösterir. RBM8A genindeki varyantlardan

kaynaklanır. Etkilenen hastalar genellikle erken bebeklik döneminde sık trombosit transfüzyonu gerektirir, ancak daha sonra çocukluk boyunca trombosit sayısında spontan iyileşme gösterir. Kortikosteroidler ve splenektominin uzun süreli faydası yoktur. Semptomatik hastalar için allojenik kök hücre nakli gerekebilir.

4.3.2.3. ATRUS

ATRUS, önkol pronasyonunda ve supinasyonunda bozulmaya yol açan, radius ve ulnanın proksimal füzyonunun eşlik ettiği, doğumda mevcut olan orta ve şiddetli trombositopeni ile karakterizedir. Ek özellikler arasında klinodaktili, sindaktili, kalça displazisi ve sensörinöral işitme kaybı bulunur. Başlangıçta, kemik iliği muayenesi azalmış megakaryositlerle birlikte normal selülarite gösterir, ancak hiposelülarite ve pansitopeniye ilerleyebilir. HOX11 genindeki varyantlardan kaynaklanır. TAR sendromunun aksine, trombositopeni yaşla birlikte devam eder.

4.3.2.4. Hematolojik Maligniteye Zemin Hazırlayan Diğer Kalıtsal Trombositopeniler

Kalıtsal trombositopeni 2, trombositopeni 5 ve miyeloid malignite ile ilişkili ailesel trombosit bozukluğu (FPDMM), azalmış trombosit sayısı ve hematolojik malignitelere yatkınlık ile karakterize otozomal dominant bozukluklardır. Sırasıyla ANKRD26, ETV6 ve RUNX1 genlerindeki germline mutasyonlarından kaynaklanır.

4.3.3. Büyük Boyutlu Trombosit Hastalıkları

Nadir görülen dev trombosit bozuklukları, düşük trombosit sayısı ve makrotrombositopeni ile karakterizedir. Trombositler İTP'dekinden önemli ölçüde daha büyüktür (MPV>12.4 fL), bazıları kırmızı hücrelerden daha büyük olabilir. Büyük boyutlarından dolayı, trombositler laboratuvar TKS sayacı tarafından tanınmayabilir, bu da trombosit sayısının yanlış bir şekilde düşük raporlanmasına ve ortalama trombosit hacminin yanlış hesaplanmasına neden olabilir.

4.3.3.1. Bernard-Soulier sendromu (BSS)

Hafif trombositopeni, dev trombositler, belirgin trombosit disfonksiyonu ve sıklıkla şiddetli kanama ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Kanama, trombositopeninin derecesine göre orantısız olarak şiddetli olabilir. BSS'nin bu hafif formu, DiGeorge sendromunda görülen makrotrombositopeniye benzer. DiGeorge sendromunda (22q11) etkilenen kromozomal bölge, GP Ib-IX-V kompleksinin dört alt biriminden birinin genini kapsar. Bu, von Willebrand faktörü için trombosit reseptörü olan trombosit glikoprotein (GP) Ib-IX-V'nin işlev bozukluğu veya yokluğu ile açıklanır. Semptomlar, yaralanma veya ameliyat sırasında kolay morarma ve şiddetli kanamayı içerir. Şüphelenilirse tanı, ristosetin yanıtının olmadığını gösteren trombosit agregasyon testi, GP Ib-IX-V glikoprotein için flow sitometri veya GPIBA, GIPBB ve GPIX genlerindeki sorumlu mutasyonlar için genetik test ile doğrulanabilir.

Bu trombositler, normalin üç katı kadar yoğun granül içerir. Bu yoğun granüller toplanabilir ve bir psödonükleus görünümü verebilir. Trombositler, adenosin difosfat (ADP), epinefrin, trombin ve kollajene yanıt olarak normal agregasyon ve sekresyona rağmen, ristosetin yanıtı olarak aglütine olmaz. Antifibrinolitik tedavi, akut kanama semptomlarında güvenle kullanılabilir. Ancak, trombosit transfüzyonu, sıklıkla şiddetli kanamayı yönetmek için kullanılır. Tekrarlanan trombosit transfüzyonlarında antikor oluşumu olabilir çünkü bu hastalarda GPIb/IX kompleksi yoktur. Alloantikor, normal trombosit adezyonunu inhibe edebilir ve transfüzyonun yararını ortadan kaldırabilir. Aktif Faktör VIIa, trombosit transfüzyonu ile kontrol edilemeyen acil kanamalarda kullanılabilir.

4.3.3.2. MYH9 ile ilişkili Bozukluklar

May Hegglin anomalisi, Sebastian, Fechtner, Epstein ve Alport sendromlarında yalnızca nötrofillerde ve trombositlerde (miyosin IIa) ifade edilen kas dışı miyozin ağır zinciri kodlayan MYH9 geninde bir mutasyon bildirilmiştir. Bu bozukluklara MYH9 ile ilişkili hastalıklar denir. Şu anda, yüksek tonlu işitme kaybı ve glomerülonefrit gibi başka tezahürleri olabilen bu hastalık grubu için net bir genotip fenotip korelasyonu kurulmamıştır. Bernard Soulier sendromunda olduğu gibi primer

hemostatik kanama görülebilir ve lokal kontrol önlemleri gerekir. Desmopressin asetat ve aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlara rağmen kanama kontrolsüz ise trombosit transfüzyonu gerekebilir.

May Hegglin anomalisi: May Hegglin anomalisi, sıklıkla orta derecede olmasına rağmen dev trombositler ve değişken trombositopeni ile ilişkili MYH9 ile ilişkili bir sendromdur. Otozomal dominant bir kalıtıma sahiptir ve ayırt edici özellikleri, Döhle cisimcikleri olarak bilinen granülositler ve monositlerdeki büyük mavimsi sitoplazmik inklüzyonlardır. Kanama genellikle küçüktür ve trombositlerin tam boyutundan ve küçük damarlarda kollajen maruziyeti ile hasarlı endotele yapışma için gerekli şekil değişikliğindeki zorluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kanama esas olarak travma, cerrahi veya diş çekimi ile kendini gösterir.

Sebastian trombosit sendromu: May Hegglin'e çok benzer, ancak daha da nadirdir. Döhle cisimciği benzeri inklüzyonlar daha küçüktür ve ribozomlardan ve dağılmış filamentlerden oluşur. Otozomal dominant olarak kalıtılır ve kanama eğilimi hafif ila orta dereceli olarak kabul edilir.

Fechtner sendromu: Fechtner sendromu, Sebastian sendromunun bir çeşididir, ancak aynı zamanda yüksek tonlu sensörinöral sağırılık, katarakt ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere Alport sendromu ile ilişkili belirli ek özelliklere de sahiptir. Diğerlerine benzer şekilde beyaz küre hücrelerinde toksik Döhle cisimcikleri bulunur. Travma, diş çekimi ve ameliyatı takiben belirgin kanama ile hafif ila orta derecede kanama eğilimi vardır. Böbrek yetmezliği ilerledikçe hastalarda daha çok kanama olur.

Epstein sendromu: Fechtner sendromu gibi Epstein sendromu, Alport sendromunun başka bir çeşididir ve sensörinöral sağırılık ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir (katarakt değil). Trombositopeniye ek olarak, ADP ve kollajene yanıt olarak kusurlu trombosit agregasyonu ve sekresyonuna sekonder kanama ile karakterizedir. Alport sendromunun kendisi trombositopeni ile ilişkili değildir.

4.3.3.3. Paris-Trousseau Sendromu

Hafif ila orta derecede trombositopeni ve dev alfa granüllü büyük trombositler ile nadir görülen bir durumdur. Altta yatan genetik etkilenmenin (11q23 kromozomundaki FLI1 genini içeren) boyutuna bağlı olarak, zekâ geriliği; baş ve yüz dismorfizmleri; ve kardiyak, renal ve gastrointestinal bozukluklar da mevcut olabilir.

4.3.3.4. Gri Trombosit Sendromu

Gri trombosit sendromu, orta derecede trombositopeni, hafif ila orta derecede kanama eğilimi ve trombosit alfa granüllerinde belirgin azalma veya yokluk ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Trombositler büyümüştür, ancak dev değildir ve periferik kan yaymalarında gri bir görünüme sahiptir. Gri trombosit sendromlu birçok hasta, ilerleyici trombositopeni ile ilişkili stabil miyelofibroz geliştirir.

4.3.3.5. Diseritropoezli XLT

X'e bağlı trombositopeni ve diseritropoez bozuklukları, X kromozomundaki *GATA1* mutasyonlarından kaynaklanır. Megakaryositlerin ciddi şekilde kusurlu olgunlaşması, alfa granül eksikliği, sitoplazmik membran anormallikleri, hafif diseritropoez ve kırmızı hücre hemolizi ile karakterize edilirler. Kalıtsal trombositopeni, anormal kırmızı hücre morfolojisi ve hipersellüler kemik iliği olan erkek çocuklarda şüphelenilmelidir. *GATA1 Arg216* mutasyonuna sahip hastalar ayrıca mikrositozla ilişkili talasemi fenotipine sahiptir. Bu durumlar değişken bir şekilde "talasemili XLT", "diseritropoezli XLT" veya "X'e bağlı gri trombosit sendromu" olarak adlandırılmıştır.

4.3.3.6. Trombositopeni ile Otozomal Dominant Sağırılık

Bu hastalığa *DIAPH1* genindeki mutasyon neden olur. Yaşamın ilk on yılında sensörinöral işitme kaybı, hafif ila orta şiddette trombositopeni ve büyük trombositler ile karakterizedir. Fonksiyonel çalışmalar, değişmiş trombosit hücre iskeleti regülasyonu ve proplatelet oluşumunu göstermiştir.

4.3.3.7. Sitosterolemi

ABCG8 veya *ABCG5* genlerindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir metabolik durumdur. Bağırsaktan kolesterol ve bitkisel sterollerinin artmış absorpsiyonu ile karakterizedir. Tipik özellikler arasında çok yüksek plazma bitkisel sterol seviyeleri, tendon ve tüberoz ksantomlar ve

aterosklerotik komplikasyonlar yer alır. Bu bozukluğu olan bazı hastalarda, özellikle Akdeniz kökenli hastalarda, stomatositoz ve makrotrombositopeni dahil olmak üzere hematolojik anormallikler tanımlanmıştır. Bu hastalardaki hematolojik bulgular, kırmızı kan hücresi ve trombosit zarlarındaki anormal bitkisel sterol birikimine bağlı yıkım ile ilişkilidir.

4.3.3.8. ACTN1 ile ilişkili Makrotrombositopeni

Makrotrombositopeninin otozomal dominant bir şeklidir. Etkilenen hastalarda genellikle hiç kanama eğilimi yoktur veya çok hafif kanama eğilimi vardır. Laboratuvar çalışmaları, büyük trombositler ile trombosit boyutunun geniş bir dağılımını göstermektedir, ancak in vitro fonksiyonel trombosit testi tipik olarak normaldir. Bu bozukluk aynı zamanda artmış inmatür platelet fraksiyonu ile karakterize edilir ve İTP ile karıştırılabilir.

5.YENİDOĞANDA TROMBOSİTOPENİ

Neonatal trombositopeni, zamanında doğan sağlıklı bebeklerin %1,3'ünde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatanların %20-30'unda meydana gelen nispeten yaygın bir durumdur. Hasta yenidoğanlarda trombositopeni genellikle sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması veya solunum sıkıntısı sendromu gibi altta yatan bir patolojiye veya hamileliğin neden olduğu hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi maternal faktörlere ikincildir.

Maternal trombosit sayısı düşükse, bu, maternal İTP'yi veya kalıtsal trombositopeniler gibi maternal trombositopeni için başka bir etiyolojiyi düşündürür. Maternal trombosit sayısı normalse ancak anne İTP'den dolayı splenektomi geçirmişse, dolaşımdaki antiplatelet antikorlardan neonatal İTP hala görülebilir. Tüm normal doğumların %10'una kadarını komplike eden gestasyonel trombositopeninin trombosit sayısı 50-70.000/mm³ kadar düşük olabilir, ancak nadiren neonatal trombositopeniye neden olur.

Normal bir yenidoğanda yaşamın ilk gününde trombosit sayısı <50.000/mm³ ise, NAİT düşünülmeli ve uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır. Trombosit transfüzyonu ve muhtemelen İVİG verilmelidir. Erken şiddetli neonatal trombositopeninin bir sonraki en yaygın nedeni, ilişkili ateş, mikrosefali, IUGR, konjunktivit, işitme kaybı, hepatosplenomegali veya nadiren hasta bir yenidoğan olarak ortaya çıkan bir TORCH enfeksiyonudur (toksoplazmozis, kızamıkçık, sitomegalovirüs veya herpes virüsü). Uygun tedavilere rağmen üç ayı geçmiş kalıcı şiddetli trombositopeni varsa, KAMT ve diğer kalıtsal trombositopeniler düşünülmelidir.

5.1. Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAİT)

NAİT, yenidoğanda ciddi trombositopeninin en yaygın nedenidir ve genel insidansı yaklaşık 1000 doğumda 1'dir. NAİT, tipik olarak 2-4 haftada düzelir. İlk doğan bebekler etkilenenlerin %25-50'sidir ve daha sonra etkilenen gebelikler giderek daha şiddetli prezentasyona sahiptir ve doğum öncesi tedavi gerektirir.

Rh uyuşmazlığından farklıdır, çünkü çoğu vaka ilk doğan bebeklerdir, bu da antijenik maruziyetin esas olarak doğum sırasında meydana gelen Rh'den farklı olarak hamileliğin erken döneminde meydana geldiğini düşündürür. NAİT, babadan kalıtılan trombosit spesifik antijenleri eksprese eden fetal trombositler, maternal alloantikörlerin hedefi olduğunda ortaya çıkar. İlgili en yaygın antijen, vakaların yaklaşık %75'ini oluşturan HPA-1a iken vakaların %10-20'si annenin HPA-5b'ye duyarlılığından kaynaklanmaktadır. 20'den fazla başka antijenin NAİT'e dahil olduğu bilinmektedir. HPA-4 antijeni, HPA-1A/B polimorfizmine sahip olmayan Türk toplumlarında olduğu gibi Asya popülasyonlarında suçlanan en önemli trombosit antijendir. Antijene karşı oluşan IgG antikörleri plasentayı geçer ve fetal trombositlerin yüzeyine yapışarak trombosit yıkımına ve belki de trombosit üretiminin inhibisyonuna neden olur.

5.1.1. Klinik Bulgular

Tipik olarak bebekler, jeneralize peteşi, ekimoz, sefal hematoma, göbek kanaması, kan alınma yerlerinden sızıntı ve/veya gastrointestinal veya renal sistem kanaması ile semptomatik trombositopeni gösteren sağlıklı, zamanında doğmuş bebeklerdir. Etkilenen yenidoğanlarda %10-20'ye varan İKK

oranları vardır. Anne karnında ağır kanamaya bağlı ölüm meydana gelebilir. Trombosit sayısı doğumda çok düşüktür, genellikle $<50.000/\text{mm}^3$ 'tür. NAIT, trombositopenili tüm yenidoğanlarda düşünülmelidir. Daha sonraki gebelikler ve dolayısıyla bunların yönetimi üzerindeki etkisi nedeniyle araştırmak ve tanı koymak önemlidir. Laboratuvar değerlendirmesi, Asya kökenli olanlarda HPA-1, 3 ve 5 antikorlarının yanı sıra HPA-4 antikorlarının taranmasını içermelidir.

5.1.2. Tedavi

Kanamaya riski yüksek, trombosit $<50.000/\text{mm}^3$ olan yenidoğanlara trombosit transfüzyonu 10-20 ml/kg dozunda verilebilir. Özellikle akraba olmayan donör trombosit transfüzyonları etkisiz ise, uyumlu donör trombositleri veya konsantre anne trombositleri kullanılabilir.

İVİG, 1 g/kg/gün 1-3 gün, özellikle random trombosit transfüzyonu ile kombinasyon halinde, cevaba bağlı olarak trombosit sayısının $30-50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması hedefiyle verilir. İVİG yanıtı yeterli olmayanlarda metilprednizolon (1 mg) her 8 saatte bir uygulanabilir. Trombositopenik yenidoğan için kafa ultrasonu zorunludur. Herhangi bir anormal nörolojik durum varsa, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de yapılmalıdır. Ultrasonda İKK mevcutsa, hedef trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ten büyük olmalı ve kanamayı daha iyi tanımlamak için bir kafa BT veya MRG yapılmalıdır.

5.2. Yenidoğan Otoimmün Trombositopeni

Yenidoğan otoimmün trombositopeni, otoantikorların İTP'li annelerden fetüslerine pasif transferinden kaynaklanır. Maternal SLE ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi durumlarla birlikte de görülebilir. Anne öyküsü ve trombosit sayıları, otoimmün trombositopeniyi alloimmün trombositopeniden ayırt etmeye yardımcı olabilir, ancak gestasyonel trombositopeni (GTP) varlığında böyle bir ayırım kafa karıştırıcı olabilir.

Bununla birlikte, gebelik sırasında maternal trombositopeni öyküsü, maternal İTP için tanısal değildir. Gebeliklerin %5-10'unda GTP görülür. Tanım olarak hemen hemen her zaman hafiftir ($70-100.000/\text{mm}^3$), neonatal trombositopeni ile ilişkili değildir ve maternal trombosit sayısı doğumdan sonra normale döner.

Otoimmün trombositopenisi olan annelerden doğan bebeklerde neonatal trombositopeni genellikle NAIT'de görülenden daha az şiddetlidir. Bu yenidoğanların sadece %10-15'inde trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Daha düşük bir kanama riski vardır ve nadiren İKK raporları bildirilmiştir.

Neonatal İTP, NAIT'de görüldüğü gibi, maternal antikorların plasentadan pasif transferi sonucu oluşur. Bununla birlikte, antikorların hedefi, maternal trombositlerde bulunan ve aynı zamanda fetal trombositlerde bulunan bir antijendir. En sık hedeflenen antijenler, GPIIB/IIIA veya GPIb/IX kompleksleridir. Daha önce İTP için splenektomi geçirmiş ve hala transplasental olarak antikor geçirebilen anneleri belirlemek için dikkatli bir öykü alınmalıdır.

Aşağıdaki koşullara sahip hamile kadınlar, otoimmün trombositopenili bir yenidoğan doğurabilir:

- Daha önce etkilenmiş bebek öyküsü.
- Daha önce İTP için splenektomi olan anne.
- Annede SLE, hipotiroidizm, preeklampsi, HELPP sendromu (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimler ve düşük trombositler).
- Maternal ilaç alımı (örn. tiazid).

5.2.1. Tedavi

Trombosit sayısını en düşük noktayı yakalamak için yaşamın 3-7 gününe kadar takip edilmesi ve stabil olana veya müdahale olmaksızın $150.000/\text{mm}^3$ 'e yükselene kadar izlenmesi önerilir. Şiddetli trombositopenisi olan tüm bebeklerde İKK'yi dışlamak için kafa ultrasonu yapılmalıdır. Bebeğin trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde veya ciddi kanama varsa tedavi gerekir. İVİG ve metilprednizolon kullanılan NAIT'e benzer, ancak akraba olmayan donör trombosit transfüzyonu,

yalnızca ciddi kanama semptomları varsa kullanılır. Neonatal otoimmün trombositopeninin süresi genellikle yaklaşık 3 haftadır. Emziren bir annenin bebeğinde devam ederse, emzirmenin kesilmesi denenebilir. NAİT'den farklı olarak, olağanüstü durumlar dışında hamilelik sırasında anne tedavisine gerek yoktur.

REFERANSLAR

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
2. Tomac G, Gojčeta K, Grizelj R, Coen Herak D, Ostojić SB, Golubić Čepulić B. Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia due to antibodies against human platelet antigen 1b: Case report and literature review. *Transfus Med*. 2022 Aug;32(4):269-275.
1. Reuter S, Lang D. Life span of monocytes and platelets: importance of interactions. *Front Biosci* (Landmark Ed). 2009 Jan 1;14(7):2432-47.
2. Gök V, Ünal E. Comprehensive approach to hemophilia. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2022;5(4):1199-1206.
5. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia-A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2021 Feb 4;10(4):594.
5. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun;36(3):269-78.
6. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020 Apr;25(2):160-173.
7. Levy I, Laor R, Jiries N, Bejar J, Polliack A, Tadmor T. Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Subsequent Aplastic Anemia Associated with Apparent Epstein-Barr Virus Infection. *Acta Haematol*. 2018;139(1):7-11.
8. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 May;1285:26-43.
9. Buttarello M, Mezzapelle G, Freguglia F, Plebani M. Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations. *Int J Lab Hematol*. 2020 Aug;42(4):363-370.
10. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2048-2058.
11. Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Aug;21(4):743-59.
12. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):395-415.
13. Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017 Mar 16;10:1179545X17699849.
14. Gök V, Işık E, Yılmaz E, Aydın F, Özcan A, Ünal E, Karakükçü M, Atik T, Patroğlu T. Yenidoğan Döneminde Otoimmün Trombositopeniyi Taklit Eden Tip 2B Von Willebrand Hastalığı. *Erciyes Tıp Dergisi/Erciyes Tıp Dergisi*. 2021;43(2).
15. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):647-655.
16. Boussion S, Escande F, Jourdain AS, Smol T, Brunelle P, Duhamel C, Alembik Y, Attié-Bitach T, Baujat G, Bazin A, Bonnière M, Carassou P, Carles D, Devisme L, Goizet C, Goldenberg A, Grotto S, Guichet A, Jouk PS, Loeuillet L, Mechler C, Michot C, Pelluard F, Putoux A, Whalen S, Ghomid J, Manouvrier-Hanu S, Petit F. TAR syndrome: Clinical and molecular characterization of a cohort of

- 26 patients and description of novel noncoding variants of RBM8A. *Hum Mutat.* 2020 Jul;41(7):1220-1225.
17. Di Paola J, Porter CC. ETV6-related thrombocytopenia and leukemia predisposition. *Blood.* 2019 Aug 22;134(8):663-667.
 18. López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood.* 1998 Jun 15;91(12):4397-418.
 19. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Mar;35(2):189-203.
 20. Kanamaru Y, Uchiyama T, Kaname T, Yanagi K, Ohara O, Kunishima S, Ishiguro A. ETV6-related thrombocytopenia associated with a transient decrease in von Willebrand factor. *Int J Hematol.* 2021 Aug;114(2):297-300.
 21. Gok V, Tada H, Ensar Dogan M, Alakus Sari U, Aslan K, Ozcan A, Yilmaz E, Kardas F, Karakukcu M, Canatan H, Karakukcu C, Dundar M, Inazu A, Unal E. A teenager boy with a novel variant of Sitosterolemia presented with pancytopenia. *Clin Chim Acta.* 2022 Apr 1;529:61-66.
 22. Bottega R, Marconi C, Faleschini M, Baj G, Cagioni C, Pecci A, Pippucci T, Ramenghi U, Pardini S, Ngu L, Baronci C, Kunishima S, Balduini CL, Seri M, Savoia A, Noris P. ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood.* 2015 Jan 29;125(5):869-72.
 23. Norton T, Newberry D, Inah A. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Concise Review. *Adv Neonatal Care.* 2021 Apr 1;21(2):115-121.