

## Trombositozu Olan Çocuğa Yaklaşım

### *Approach to Children with Thrombocytosis*

Melike Sezgin Evim, Birol Baytan, Adalet Meral Güneş  
Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

### ÖZ

Trombosit sayısının 450.000 mm<sup>3</sup> üzerinde olması trombositoz olarak kabul edilir. Nedenlerine göre sekonder ya da primer olarak gruplandırılır. Çocukluk çağında genellikle trombositozun nedeni sekonder nedenlerdir ve neden olan hastalığın kontrol altına alınması ile trombositoz geriler. Sekonder trombositoz kendini sınırlayan bir durumdur. Nadiren ve özellikle altta yatan bir risk faktörü var ise tromboemboliye neden olur. Myeloproliferatif hastalıklar içinde gruplandırılan primer trombositozlar çocukluk çağında çok nadirdir. Primer trombositozda tromboembolik olaylar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Primer trombositozlu hastaların bir kısmı kanama bulguları ile gelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Trombositoz, Çocuk çağı, Reaktif trombositoz

**Türkçe Kısa Başlık:** Trombositoz, Çocuk çağı

### SUMMARY

The platelet count above than 450.000 mm<sup>3</sup> is defined as thrombocytosis. According to the underlying causes, thrombocytosis is classified as primary (essential) or secondary (reactive) thrombocytosis. In childhood, the most common causes of thrombocytosis are secondary reasons. Secondary thrombocytosis is a self-limited disease. It resolves with under the control of underlying disorder. Secondary thrombocytosis usually does not result in tromboembolic event. If tromboembolic complication occurs, such cases have got additional risk factors. Primary thrombocytosis is grouped under the myeloproliferative disease and is extremely rare in childhood. Tromboembolic events in primary thrombocytosis are the most important causes of mortality and morbidity. Some cases with primary thrombocytosis may present with bleeding symptoms.

**Keywords:** Thrombocytosis, Childhood, Reactive thrombocytosis

**İngilizce Kısa Başlık:** Thrombocytosis, Childhood

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Melike SEZGİN EVİM, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD Bursa, Türkiye  
E-posta: melikevim@yahoo.com*

## **Giriş:**

Trombosit sayısının  $450.000 \text{ mm}^3$  üzerinde olması trombositoz olarak tanımlanır. Trombosit yüksekliğine göre;  $500.000-700.000 \text{ mm}^3$  arası hafif trombositoz,  $700.000-900.000 \text{ mm}^3$  arası orta trombositoz,  $900.000-1.000.000 \text{ mm}^3$  arası ağır trombositoz olarak adlandırılır. Trombosit sayısının  $1.000.000 \text{ mm}^3$  üzerinde olması ise çok ağır trombositoz olarak kabul edilir (1). Trombositozu yol açan nedenlere göre sekonder ya da primer olarak gruplandırılır. Çocukluk çağında primer trombositozlar çok nadirdir (2).

**Sekonder (Reaktif) Trombositoz:** Sekonder trombositoz hematolojik ya da hematolojik olmayan nedenlere bağlı olarak trombosit üretiminin uyarılması ile gelişir. Bu duruma yol açan nedenin kontrol altına alınması ve tedavisi ile trombositoz geriler (3). Sekonder trombositozun sıklığı erişkinlerde %88-97 iken, çocuklarda neredeyse %100'dür (4,5). Sekonder trombositoz hastanede yatan çocukların %6-15'inde gözlenmektedir (1,5). Çocukluk çağında sekonder trombositoz, en sık ilk iki yaşta görülür. Yenidoğan döneminde trombositoz sıklığı %36 olarak bildirilmiş ve bunların çoğunun da düşük doğum ağırlıklı ve/veya enfeksiyonu olan bebekler olduğu belirtilmiştir (5). Yenidoğan döneminde, çocukluk ve erişkin dönemi ile kıyaslandığında dolaşımdaki trombopoetin (TPO) konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve megakaryosit öncüllerinin dolaşımdaki TPO'ya daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Fetal stres, preeklampsi, enfeksiyon gibi ek risk faktörleri, bu bebeklerde trombositozu neden olmaktadır (6,7). Sekonder trombositoz görülme sıklığı 6-11 aylık dönemde %13'e, 11-15 yaş arası döneminde de giderek azalarak %0,6'ya düşer. Sekonder trombositozu olan çocuklarda trombosit sayısının  $1.000.000 \text{ mm}^3$  den fazla olma sıklığı %0,5 ile %3 arasında değişmektedir (5).

### **Sekonder trombositoz nedenleri;**

**1. Akut ve kronik enfeksiyonlar:** Sekonder trombositoz görülme sıklığı değişik yayınlarda %36-78 arasında bildirilmiştir (4). En sık üst solunum yolu enfeksiyonu, azalan sıklıkla gastrointestinal enfeksiyonlar ve üriner sistem enfeksiyonları neden olur (8). Enflamasyona bağlı salınan sitokinler ve akut faz reaktanları ile trombosit sayısı arasında korelasyon vardır. Ancak yapılan çalışmalarda trombositozun, mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (9). Enfeksiyon ve enflamasyon sırasında salınan sitokinler, özellikle de İnterlökin-6 (IL-6) megakaryositleri uyararak trombosit üretimini uyarır. IL-6 hem direkt megakaryositleri uyararak hem de karaciğerden TPO üretimini artırarak dolaylı olarak trombosit üretimini artırır (10,11). Akut enfeksiyonlar dışında kronik enfeksiyonlar; tüberküloz, hepatitler, osteomyelit de sekonder trombositoz nedeni olarak akılda tutulmalıdır (12).

**2. Otoimmün hastalıklar:** Sekonder trombositozun %4-11'inde neden olarak bildirilmektedir. Juvenil romatoid artrit, inflamatur barsak hastalıkları, sarkoidoz, Kawasaki, akut romatizmal ateş gibi otoimmün hastalıklarda gözlenir. Yine bu hastalıklarda aktivasyon belirteçleri ile dolaşımdaki TPO düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (13,14).

**3.Hematolojik hastalıklar:** Sekonder trombositozun %6-12'sinde neden hematolojik hastalıklar olabilir (15). Demir eksikliği, kronik hemolitik anemiler özellikle de talasemi sendromları, akut hemorajiler ve trombositopeninin toparlama döneminde trombositoz görülebilir (12). Sekonder trombositoz nedenleri arasında %4-6 olguda altta yatan neden demir eksikliği iken, demir eksikliği olan olguların 1/3 gibi büyük kısmında trombositoz anemiye eşlik edebilir ve demir tedavisi ile normal sınırlara geriler. Demir eksikliğine bağlı trombositoz daha çok infant döneminde görülmektedir (15). Demir eksikliğinde trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro olarak eritropoetin (EPO) direkt olarak trombopoietin ile etkileşimi gösterilememiş olsa da, rekombinant EPO uygulanan sağlıklı kişilerde ve böbrek hastalarında değişik derecelerde trombositoz olduğu bildirilmektedir (16). Büyük bir olasılıkla demir eksikliğinde artan EPO'nun TPO reseptörlerini (c-mpl) uyarması trombositozu neden olmaktadır (17).

**4.Maligniteler:** TPO benzeri bir madde salgılayarak trombositozu neden olabilirler. Bu grup maligniteler arasında hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, lenfoma, nöroblastom yer alır (18,19).

**5.Cerrahi, travma ve yanık sonrası:** Doku hasarı sonrası salınan sitokinler trombosit üretimini arttırırlar (1,5).

**6. İlaçlar:** Kortikosteroidler, adrenalin, vinka alkaloidleri, siklosporin, imipenem ve meropenem gibi karbapenemler, penisilamin ve mikonazol trombositozu neden olabilen ilaçlar arasında bildirilmiştir (12,20). Ayrıca; intrauterin dönemde metadon, hidantoin, antipsikotikler ve zidovudine ile karşılaşan bebeklerde de trombositoz görülebilir. Normalde trombositopeni yapabilen bu ilaçlarla intauterin karşılaşılır ise, fetusdaki TPO düzeyinin arttığı ve doğumdan sonra bu ilaçların etkisi ortadan kalkınca hızla trombosit sayısının arttığı düşünülmektedir (21).

Bunların dışında vücuttaki total trombosit sayısının normal olduğu ancak, kan sayımında trombositoz görülen durumlar vardır (12).

**Relatif Trombositozlar:** Normal şartlarda trombositlerin 1/3 ü dalakta tutulur. Cerrahi, fonksiyonel ya da doğuştan asplenide vücuttaki trombosit kitlesi normal iken dalakta sekestrasyon olmadığından trombosit sayısı yüksek olarak ölçülür. Epinefrin etkisi: Epinefrin dalakta göllenmiş olan trombositlerin dolaşıma salınımına neden olur

**Yalancı Trombositozlar:** Trombosit sayısı normal iken, kan sayım makinelerinin trombosit olarak değerlendirdiği; mikrosferler, eritrosit-lökosit parçacıkları, bakteriler nedeni ile trombosit sayısı yanlışlıkla yüksek olarak sayılır. Periferik yayma değerlendirmesi ile trombosit sayısı doğrulanır.

**Sekonder Trombositozda Komplikasyonlar:** Sekonder trombositoz kendini sınırlayan bir durumdur ve tromboemboli görülmesi çok nadirdir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada sekonder trombositozda, tromboemboli sıklığı %1,6 olarak bildirilmiştir (4). Bu olgularda genellikle tromboz venöz sistemde oluşmakta ve tromboz riskini arttıran başka nedenler de bulunmaktadır (22). Talasemilerde splenektomi sonrası görülen trombositozda; talaseminin kendisine bağlı kardiyomyopati, portal hipertansiyon, diyabet, hepatopati ya da protein-C ya da antitrombin eksikliği gibi ek risk faktörleri var ise tromboemboli görülebilir (23). Bu risk faktörleri açısından hastanın splenektomi öncesi değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca yenidoğan döneminde trombositozla eşlik eden santral venöz katater kullanımı ve/veya septisemi, kardiyak anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, diyabetik anne bebeği, annede fosfolipid antikor sendromu tromboemboli riskini arttırabilir (24).

**Sekonder Trombositozda Tedavi:** Trombosit sayısı 1.000.000 mm<sup>3</sup> üzerinde olan olgularda bile profilaktik tedavi önerilmez. Ancak ilave risk faktörü ya da tekrarlayan tromboemboli öyküsü var ise antikoagülan ya da antiagregan tedaviler önerilir. Temel tedavi yaklaşımı trombositozu yol açan nedenin kontrol altına alınmasıdır (3).

**Primer (Esansiyel) Trombositoz:** Reaktif trombositozu neden olan etkenler dışlandıktan sonra, primer trombositoz nedenleri araştırılmalıdır. Esansiyel trombositoz sıklığı çocuklarda yılda 1/10.000.000 dir. Çocuklarda esansiyel trombositoz sıklığı, erişkinlerdeki görülme sıklığının 60'da biridir (2). Esansiyel trombositoz; ana hematopatolojinin kontrolsüz trombosit üretimi olduğu kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Bu gruptaki diğer hastalıklar; Polistemia vera (PV), kronik myelositer lösemi (KML), primer myelofibrozisdir (PMF). PV, PMF ve esansiyel trombositoz, Philadelphia kromozomu (Ph) negatif myeloproliferatif hastalıklar olarak adlandırılır (25). Dünya sağlık örgütünün 2007 de güncellediği esansiyel trombositemi kriterlerine göre hastaların aşağıda belirtilen 4 major kriterin hepsini karşılaması gerekir (Tablo I) (26).

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütüne Göre Esansiyel Trombositeminin Major Tanı Kriterleri

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trombosit sayısının &gt;450.000 mm<sup>3</sup> olması</li> <li>2. Kemik iliği biyopsisinde büyük ve matür morfolojili megakaryositlerin artışı, ancak eritroid ya da myelositer seride sola kayma olmaması</li> <li>3. Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre KML, PV, PMF, MDS (myelodisplastik sendrom) ve diğer myeloid neoplazilerin olmaması</li> <li>4. JAK2V617F, MPL W515L/K veya diğer klonal belirteçlerin varlığı, eğer bunlar yoksa demir eksikliği veya diğer reaktif trombositoz nedenlerinin olmaması</li> </ol> |
|--|

Esansiyel trombositozun tanısı diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. KML'li olguların yaklaşık yarısında tanı anında trombositoz görülür. Genellikle bu olgularda lökositoz vardır. Ancak küçük bir kısmında lökositoz yok ya da hafiftir. Bu nedenle hastaların esansiyel trombositoz olarak adlandırılmadan önce BCR-ABL1 (Ph kromozomu) açısından taranması gereklidir (27).

JAK2V617F mutasyonu PV'lı hastaların %95'inde görülürken, PMF ve esansiyel trombositozdaki sıklığı %50-60'dır (28,29). Esansiyel trombositozda görülen diğer bir gen %3-5 sıklığında bildirilen MPL gen mutasyonudur (MPL W515L/K). Bu mutasyon PMF de %5-10 sıklığında bulunurken, PV daha nadirdir (30,31). Benzer mutasyonların farklı hastalıklara sebep olması gen-doz hipotezi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Yüksek mutant JAK2V617F; PV ve PMF'e sebep olurken, düşük düzeyde esansiyel trombositozu neden olduğu gösterilmiştir (25). Esansiyel trombositozlu hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde; JAK2V617F mutasyonu olan hastalar daha yüksek hemoglobin değeri, daha sık kaşıntı yakınması, daha erken sitoredüktif tedavi ihtiyacı ve daha yüksek myelofibrosis sıklığı olan hastalardır (32). MPL gen mutasyonuna sahip hastalar ise; daha düşük hemoglobin değeri, daha yüksek trombosit sayısına sahiptirler (33).

On yıllık izlemde esansiyel trombositozu olan hastalarda myelofibrosis gelişme sıklığı %4-8 dir (25,34). Esansiyel trombositozda nadiren lösemiye dönüşüm görülür (34). Ancak sitoredüktif tedavi verilen hastalarda lösemiye dönüşüm oranı daha yüksektir (35). Bu nedenle tedavi verilecek hastalar dikkatle seçilmeli ve daha uzun yaşam beklentisi olan çocuklarda özellikle dikkat edilmelidir. Bu nedenle tedaviden istenen; lösemiye dönüşüm riskini arttırmadan, kanama ya da tromboembolik komplikasyonların önlenmesi olmalıdır.

**Ailesel Trombositoz:** Sıklıkla otozomal resesif kalıttır. %25 olguda TPO geninde mutasyon gösterilmiştir. Ailesel trombositozda splenomegali daha nadirdir, trombositoz daha düşüktür ve kanama ya da tromboembolik olaylar nadiren görülür (36).

Primer trombositozu, sekonder trombositozdan ayıran en önemli özellikler Tablo II'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 2.** Çocukluk Çağında Primer ve Sekonder Trombositozun Özellikleri (37)

	Esansiyel Trombositoz	Sekonder Trombositoz
Görülme Yaşı	Sıklıkla 11 yaş*	Sıklıkla <2 yaş
Yıllık insidansı	1/1.000.000	>600/1.000.000
Trombositozun süresi	Aylar, yıllar, kalıcı	Günler, haftalar ya da aylar, geçici
Splenomegali	Sıklıkla vardır	Nadiren
Ateş	Yok	Sıklıkla
Kanama bozukluğu ya da tromboz	Monoklonalde sık Ailesel formlarda nadir	Oldukça nadir
Sık Görülen Laboratuvar Bulguları	Kanama zamanı uzamış, PT ve APTT %20 olguda uzun, antifosfolipid antikor sıklığında artış	von Willebrand Faktör, fibrinojen, CRP, proinflamatuvar sitokinlerde artış
Trombosit Sayısı	Sıklıkla >1.000.000 mm <sup>3</sup>	Sıklıkla <800.000 mm <sup>3</sup>
Trombosit Morfolojisi	Büyük veya küçük, dismorfik**	Büyük, ancak normal morfoloji
Trombosit fonksiyonu	Anormal	Normal
Kemik iliği	Anormal morfoloji*** ile birlikte artmış megakaryositler	Normal morfoloji ile birlikte artmış megakaryositler
Patogenez	Hemapoetik veya megakaryopoetik öncüllerde klonal bozukluk, c-mpl ifadenmesinde azalma, Bazı ailesel tiplerde ; tpo ya da c-mpl geninde mutasyon	TPO üretiminde artış ve ya özellikle IL-6 gibi megakaryopoetik büyüme faktörlerinin artışı

\*bu yaş sadece çocuk olgular için geçerlidir.

\*\*dev formlar, konglomeratlar, megakaryosit fragmanları, hipogranülasyon, azalmış psödopod ya da alfa granül azlığını içeren yapısal anormallikler

\*\*\*Hiperdiploid çekirdekli dev megakaryositler

**Primer Trombositozda Komplikasyonlar:** Tromboembolik olaylar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Esansiyel trombositozda arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha sık görülür. Trombosit sayısı ile trombotik komplikasyonlar arasında ilişki yoktur (38).

**1. Mikrovasküler trombotik komplikasyonlar:** Bu grupta baş ağrısı, senkop, göğüs ağrısı, akrosiyanoz, görsel bozukluklar bulunur (39). Bu bulgular reaktif trombositozda kesinlikle bulunmaz. Altta yatan patogenez niteliksel trombosit anormallikleridir ve bunlara bağlı vazomotor semptomlardır (40).

**2.Makrovasküler trombotik komplikasyonlar:** Tanıda tromboz sıklığı %10-25 arasındadır. En sık inme ya da geçici iskemik atak görülür. Takiben koroner ya da diğer periferel damarlar etkilenir (41,42). Splenik ven ve serebral sinüs trombozu gibi nadir alanlarda trombozlar görülebilir (43). İleri yaş (>65 yaş), yüksek lökosit sayısı ve aktive granülositler, yüksek hematokrit nedeniyle artmış vizkozite, daha önce tromboz öyküsü ve diyabet, hipertansiyon, sigara içimi gibi diğer risk faktörlerinin bulunması tromboz riskini artırır (44).

**3.Kanama:** %20 olguda kanama bulguları olabilir (36). Özellikle çok yüksek trombosit sayısı olan hastalarda görülür (>2.000.000 mm<sup>3</sup>). Sıklıkla mukokutanöz kanamalar görülür. Tek neden anormal trombositler değildir. Artmış trombosit sayısına bağlı edinsel von Willebrand hastalığı da görülür (45).

Yetmiş beş esansiyel trombozu olan çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların yaklaşık yarısında ailesel trombositoz olduğu, ortanca tanı yaşının 11 olduğu, olguların 2/3'ünde tanı anında trombosit sayısının 1.000.000 mm<sup>3</sup> fazla olduğu, %30 olguda tanıda ya da daha sonraki dönemde tromboembolik olay ya da kanama olduğu, izlemde başlangıçta semptomu olmayan %20 hastada tromboembolik olay ya da kanama geliştiği, yine tanıda hastaların yaklaşık yarısında splenomegali olduğu, uzun dönem izlemlerinde hastaların %5'inde diğer myeloproliferatif hastalıklara dönüşüm olduğu, %10 hastanın ise hematolojik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (36).

**Primer Trombositozda Tedavi:** Eğer trombosit sayısı 1.500.000 mm<sup>3</sup> altında ve kanama ya da tromboembolik bir olay yok ise tedavi önerilmez (46). Ancak tromboz ya da kanama için yüksek riski olan hastalarda hidroksiüre başlanabilir. Hidroksiüre, tüm yaşlarda trombotik komplikasyonları belirgin olarak azaltan, oldukça etkili esansiyel trombositozda ilk seçenek ilaçtır (47). Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde uzun dönem kullanımında lösemiye dönüşümden çekinilmektedir. Ancak yapılan büyük çalışmalarda uzun dönem hidroksiüre kullanımının, orak hücreli çocuklarda ve primer trombositozlu genç erişkinlerde lösemi yada sekonder malignite riskini arttırmadığı gösterilmiştir (48).

Hidroksiürenin etkili olmadığı ya da kullanılmadığı hastalarda anagralid başlanabilir. Anagralid, megakaryosit maturasyonunu etkileyerek trombosit üretimini azaltan alternatif bir ilaçtır. Lösemiye dönüşüm üzerine etkisi bilinmemektedir (36,49). Yapılan çalışmalarda uzun dönem izlemde; genç hastalarda ilacın iyi tolare edilmesine rağmen, komplikasyonların hala yüksek sıklıkta görüldüğü (%20 olguda tromboz ve %20 olguda kanama) bildirilmiştir (49).

Düşük doz asetil salisilik asit, tekrarlayan trombotik komplikasyonları olan hastalarda trombosit agregasyonunu azaltmak için kullanılabilir. Özellikle mikrovasküler komplikasyonların tedavisinde etkilidir (39). Erişkinlerde belirgin bir kontrendikasyon yok ise düşük riskli hastalarda tek başına ya da yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedaviye ek olarak kullanılmakla birlikte, özellikle 12 yaş altı çocuklarda Reye sendromu riski nedeniyle kaçınılmaktadır. Daha önce bildirilen trombosit sayısını

azaltan diğer tedaviler; busulfan, dipiridamol, radyoaktif fosfor gibi, olgu sunumları şeklindedir ve günümüzde önerilmemektedir. İnterferon alfa erişkinlerde yüksek riskli gebeliklerde ya da gebelik beklentisi olan hastalarda kullanılmakta olup, çocuklarda ciddi yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır (25). Ciddi akut trombotik ya da hemorajik komplikasyonu olan ve trombosit aferezi uygulanan erişkin hastalar bildirilmekle birlikte, etkinliğini kanıtlayan randomize çalışmalar yoktur (50).

### ***Kaynakça***

1. Sutor AH. Thrombocytosis. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS(eds). Pediatric Hematology. Churchill Livingstone, London, Dinburgh, New York. Philadelphia. Sydney, Toronto 1999;455-64.
2. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. Br J Haematol. 2000;110:751
3. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. Thrombosis. 2011;2011:536062.
4. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J Intern Med. 1999;245:295-300.
5. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, Harigaya H, Hirata T, Nozaki et al.. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. Acta Haematol. 2004;111:132-7.
6. Dame C. Developmental biology of thrombopoietin in the human fetus and neonate. Acta Paediatr Suppl. 2002;91:54-65.
7. Sola MC, Du Y, Hutson AD, Christensen RD. Dose-response relationship of megakaryocyte progenitors from the bone marrow of thrombocytopenic and non-thrombocytopenic neonates to recombinant thrombopoietin. Br J Haematol. 2000;110:449-53.
8. Garoufi A, Voutsioti K, Tsapra H, Karpathios T, Zeis PM. Reactive thrombocytosis in children with upper urinary tract infections. Acta Paediatr. 2001;90:448-9.
9. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Thrombocytosis and thrombocytopenia in childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:456-60.
10. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001;98:2720-5.
11. Wolber EM, Fandrey J, Frackowski U, Jelkmann W. Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. Thromb Haemost. 2001;86:1421-4.



12. Wilson DB. Thrombocytosis. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009;1577-8.
13. Papa A, Danese S, Piccirillo N, Toriani-Terenzi C, Bartolozzi F, Piscaglia AC et al. Thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without previous thromboembolic events. Hepatogastroenterology. 2003;50:132-5.
14. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991;34:1158-63.
15. Dickerhoff R, von Ruecker A. Thrombozytose im Kindesalter. Differential diagnose und klinische Bedeutung. Paediatrische Praxis 1991;41:25-8.
16. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2008;52:727-36.
17. Geddis AE, Kaushansky K. Cross-reactivity between erythropoietin and thrombopoietin at the level of Mpl does not account for the thrombocytosis seen in iron deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25:919-20.
18. Komura E, Matsumura T, Kato T, Tahara T, Tsunoda Y, Sawada T. Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma. Stem Cells. 1998;16:329-33.
19. Blatt J, Penchansky L, Horn M. Thrombocytosis as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Am J Hematol. 1989;31:46-9.
20. Köksal N, Hacimustafaoğlu M, Bağcı S, Celebi S. Meropenem in neonatal severe infections due to multiresistant gram-negative bacteria. Indian J Pediatr. 2001;68:15-9.
21. Bruel H, Chabrolle JP, el Khoury E, Poinot J, el Forzi N, Amusini P et al. Thrombocytosis and cholestasis in a newborn treated with zidovudine. Arch Pediatr. 2001;8:893-4.
22. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. Am J Hematol. 1985;20:365-72.
23. Shebl SS, el-Sharkawy HM, el-Fadaly NH. Haemostatic disorders in nonsplenectomized and splenectomized thalassaemic children. East Mediterr Health J. 1999 ;5:1171-7.
24. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol. 2000;27:623-41.
25. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:215-21.
26. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential

- thrombocytopenia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007;110:1092-7.
27. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. Br J Haematol. 1997;96:111-6.
  28. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Cancer Genome Project Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005;365:1054-61
  29. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352:1779-90.
  30. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. Blood. 2008;112:141-9.
  31. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. Blood. 2006;108:3472-6.
  32. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, Bogani C, Pancrazzi A, Longo G et al. Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC). Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. Haematologica. 2008;93:41-8.
  33. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. Blood. 2008;112:844-7.
  34. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. Haematologica. 2008;93:1645-51.
  35. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 2006;32:17-21
  36. Dror Y, Blanchette VS. Essential thrombocythaemia in children. Br J Haematol. 1999;107:691-8.
  37. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. Br J Haematol. 2005;129:165-77.
  38. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia. 1999;13:150-4.
  39. van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost. 1997;23:357-63.
  40. van Genderen PJ, Prins FJ, Michiels JJ, Schrör K. Thromboxane-dependent platelet activation in vivo precedes arterial thrombosis in thrombocythaemia: a rationale for the use of low-dose aspirin as an antithrombotic agent. Br J Haematol. 1999;104:438-41.

41. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005;128:275-90
42. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. Mayo Clin Proc. 2006;81:159-66
43. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. Ann Hematol. 1999;78:539-43
44. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117:5857-9.
45. van Genderen PJ, Budde U, Michiels JJ, van Strik R, van Vliet HH. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. Br J Haematol. 1996;93:962-5.
46. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. Br J Haematol. 1998;103:772-7.
47. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995 Apr 27;332:1132-6.
48. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. Blood. 2003;101:3749.
49. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood. 2001;97:863-6.
50. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. Ther Apher. 2002;6:36-44.