

Vakalarımız eşliğinde çocukluk çağı trombositozunun değerlendirilmesi

Feryal Karahan¹, Banu Kozanoğlu İnce², Utku Uluköksal³, Osen Karacay³,
Merve Türkegün⁴, Selma Ünal¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Adana Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji, Adana, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastalar arasında trombositoz sıklığını ve nedenlerini araştırmayı planladık. **Yöntem:** Mayıs 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD'na başvuran, 3400 hastanın laboratuvar parametreleri incelendi. Bu inceleme sırasında trombositozu olan 319 (%11.0) hasta saptandı ve bu hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar parametreleri (hemoglobün, beyaz küre, trombositler) ve tanıları dosyalarından kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmanın konusunu oluşturan 319 trombositozlu hastanın 197'si (%61.8) erkek, 122'si (% 38.2) kız, yaşları ortalama 72.0±69.0 (1-216 ay) aydı. Hastalarımızın ortalama trombosit sayısı 596 430±286 120/µL (450 000-1 523 000) olarak bulundu. Hastaların hepsinde sekonder trombositoz mevcutken en sık neden %37.9 ile enfeksiyonlardı. Diğer sık nedenler arasında orak hücre anemisi (%21.2), demir eksikliği anemisi (%15.4), kollojen doku hastalıkları (%6.6), hemolitik anemiler (%5.0), splenektomi (%4.4) ve diğer nedenler (%9.7) olarak belirlendi. **Tartışma:** Çalışmamızda en sık trombositoz nedeni, literatürle uyumlu olarak enfeksiyonlara bağlı bulurken, demir eksikliği ve orak hücreli anemi sekonder trombositozun diğer sık nedenleri arasında yer aldı. Bölgemizde demir eksikliği anemisinin %70-80 gibi çok yüksek oranlarda olması nedeniyle, bu yüksek oranları görmüş olabileceğimiz ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak orak hücreli anemi gibi hemolitik anemilerin de ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, trombositoz, ikincil nedenler

Evaluation of our patients accompanied by childhood thrombocytosis

Abstract

Aim: We planned to investigate the frequency and causes of thrombocytosis among patients who applied to our polyclinic in our study. **Methods:** Between May 2014 and May 2015, laboratory parameters of 3400 patients who applied to Mersin University Faculty of Medicine Pediatric Hematology Department were examined. During this examination, 319 (11.0 %) patients were detected to have thrombocytosis; their age, sex, laboratory parameters (hemoglobin, white blood cells, thrombocytes) and exact diagnoses were recorded into their files.

Yazının geliş tarihi: 07.06.2018

Yazının kabul tarihi: 23.07.2018

Sorumlu yazar: Feryal Karahan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Çiftlikköy Kampüsü, Yenişehir/Mersin
Tlf: 0 324 241 00 00 / 22083, E-posta: drferyalkarahan@gmail.com,

Results: Among these 319 patients, 197 (61.8%) were male and 122 (38.2%) were female and the mean age was found to be 72.0±69.0 (1-216) months. The median platelet count of our patients was 596 430±286 120 / μ L (450 000-1 523 000). The most frequent cause of secondary thrombocytosis in all patients was infection with 37.9%. Other common causes were sickle cell anemia (21.2%), iron deficiency anemia (15.4%), colloid tissue diseases (6.6%), hemolytic anemia (5%), splenectomy (4.4%) and other causes (9.7%). **Discussion:** In our study infections were found to be the most common cause of thrombocytosis on the other hand hemorrhagic anemia; such as iron deficiency and sickle cell anemia were shown to have a higher incidence to result secondary thrombocytosis in patients, in accordance with the literature. We think these high rates were found due to the high frequency of the iron deficiency anemia in our region being likely around 70-80% and we think that the possibility of sickle cell anemia should be kept in mind due to the regional differences.

Keywords: Childhood; thrombocytosis; secondary cause

Giriş

Sağlıklı çocuklarda trombosit sayısı 150 000-450 000/ μ L arasıdayken, trombositoz trombosit sayısının 2 standart sapma üzerinde olması olarak tanımlanır. Sayısal olarak trombositoz derecelendirilmesi, 450 000-700 000 hafif, 700 000-900 000 orta, 900 000 -1 000 000 ağır ve >1 000 000/ μ L çok ağır trombositoz olarak yapılmaktadır.^{1,2}

Trombositler 1-4 μ m çapında, granüllü, nükleusları ve bölünme yetenekleri olmayan sitoplazma parçalarıdır. Kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositlerden üretilen çekirdeksiz hücreler olup, periferik kanın mikrolitresinde 150 000 - 450 000 adet bulunurlar. Bir megakaryositte ortalama 1 000 - 3 000 arasında trombosit üretilir. Oluşan trombositlerin %60-75'i periferik dolaşımda geri kalanı dalakta bulunmaktadır. Ayrıca trombositlerin dolaşımdan eliminasyonunda primer olarak dalak makrofajları rol alır. Bu nedenle splenektomi sonrası trombositoz görülür.³

Megakaryosit ve dolaylı olarak trombosit üretiminin temel düzenleyicisi, bir hematopoetik büyüme faktörü olan *Trombopoetin* (TPO)' dir. TPO reseptörü olan c-mpl'ye bağlanarak yönlendirilmiş kök hücrelerin üretimini ve farklılaşmasını uyarır.⁴

Trombosit sayımı değerlendirmesinin hangi kan örneğinden (venöz veya kapiller) veya hangi metotla yapılmasının daha sağlıklı olduğu (otomatik

sayım cihazları veya mikroskop altında sayım) tam olarak aydınlatılamamıştır. Eğer otomatik sayım cihazlarında trombosit sayısı normalden farklı bulunursa, periferik yayma ile trombosit morfolojisinin değerlendirilmesi veya karışabileceğinden parçalanmış eritrositlerden ayrımının yapılması gerekmektedir.¹

Trombositoz etkene göre 2 gruba ayrılır; primer (esansiyel) trombositoz, sekonder (reaktif) trombositoz. Primer trombositoz, hematopoetik hücrelerin monoklonal veya poliklonal anormalliklerine veya TPO biyolojisindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen megakaryositlerin proliferasyonu ve dolaşımdaki trombositlerin artışıyla karakterize kronik myeloproliferatif bir hastalıktır.⁵ Sekonder trombositoz ise enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, doku hasarı (travma, cerrahi, yanıklar) ve malignansiler gibi çeşitli hastalıkların megakaryosit yapımını uyarmasıyla ortaya çıkar.⁶ Sekonder trombositoz yapan durumlarda çeşitli sitokinler ve lenfokinlerin seviyeleri artmaktadır. Söz konusu sitokinler, IL-6, IL-1, IL-4, IL-11, trombopoetin, interferon-gamma (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'dır.^{7,8}

Çocukluk çağında en sık sekonder trombositoz görülmekte ve hastanede yatan çocukların % 6-15'inde bildirilmektedir. Trombositozun görülme sıklığı yaşla birlikte azalırken yenidoğan döneminde insidansı %36, 11-15 yaş arasında ise % 0.6 saptanmaktadır.⁹

Trombositozun primer mi, sekonder mi olduğunu ayırt etmek her zaman kolay olmamakta ve tanı için sıklıkla Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri kullanılmaktadır.¹⁰

Çocuklarda trombositozda izlenen klinik bulgular sıklıkla tromboz veya kanama ile ilişkilidir. Hastalarda; baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, bilinç kaybı, nöbet, geçici iskemik ataklar gibi nörolojik semptomlar, eritromeralji, akroparestezi, dijital iskemi, görme bulanıklığı, ışığa hassasiyet gibi mikro dolaşım bozuklukları ya da bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal bulgular görülebilmektedir.^{11,12} Trombositozda gözlenen klinik bulgular sekonderden çok, primer trombositozda izlenmektedir. Bununla birlikte trombosit sayıları 1 000 000/ μ L iken bile asemptomatik seyreden hastalar da bulunmakta ve trombositozu olan her üç hastanın ikisinde tanı anında bulgu olmadığı bildirilmektedir.¹³

Çocukluk çağında trombositoz sıklıkla sekonder nedenlere bağlı olarak gelişmekte ve genellikle alta yatan durumun tanı ve tedavisi sırasında göz ardı edilebilmektedir. Biz bu çalışmamızda, polikliniğimize başvuran hastalarımız arasında çocukluk çağındaki trombositoz sıklığı ve trombositoz nedenlerini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem

Retrospektif arşiv taraması şeklinde planlanan bu çalışma için, lokal etik komiteden ilgili izinler alındıktan sonra, Mayıs 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD'na başvuran, bir ay-216 ay arasındaki 3400 hastanın laboratuvar parametreleri incelendi. Bu inceleme sırasında, trombosit değeri $>450\ 000\ \mu$ L olan¹, tanı ile ilişkili klinik ve laboratuvar bilgilerine tam ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, trombosit, hemoglobin, beyaz küre değerleri, klinik bulgular ve mevcut tanıları dosyalarından kaydedildi. Ayrıca yaş gruplarına göre trombositoz sıklığı ve etkenlerinin değerlendirilebilmesi için

hastalar 1-60, 61-120 ve 121-216 ay olarak gruplandırıldı.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi STATISTICA Version 13.3 programı ile yapılmıştır. Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişken olan yaş, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile plt, wbc ve Hb ise medyan, 1. (Q_1) ve 3. (Q_3) çeyreklik değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişken olan cinsiyet, yaş grupları ve hasta grupları ise sayı ve yüzde oran değerleri ile özetlenmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermediği için bağımsız iki grubun medyanları parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ile bağımsız ikiden fazla grubun medyanları parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda farklılık çıkan grupları tespit etmek için çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistik önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

Çalışmanın kısıtlılıkları; Bu çalışmanın sadece çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında yapılması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Bulgular

Çalışmanın yürütüldüğü dönem içinde, dahil etme kriterlerine uyan 197'si (%61.8) erkek, 122'si (%37.2) kız, yaşları ortalama 72.0 ± 69.0 (En düşük: 1 ay - En yüksek: 216 ay) ay olan toplam 319 (%11.0) hasta saptandı (Tablo 1). Hastaların ortanca trombosit sayısı $517\ 000/\mu$ L (En düşük: 479 000 - En yüksek: 634 500), beyaz küre $10\ 700/\mu$ L (En düşük: 8 360 - En yüksek: 14 170) ve hemoglobin değeri $11\ g/dL$ (En düşük: 9.0 - En yüksek: 12.0) idi. Kız hastaların ortanca trombosit değeri $517\ 000/\mu$ L (En düşük: 480 500 - En yüksek: 638 500) iksen bu değer erkek hastalarda $516\ 000/\mu$ L (478 000-634 000) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel yönden fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Hastaların hepsinde sekonder trombositoz mevcutken en sık neden %37.9 ile enfeksiyonlardı. Diğer sık nedenler arasında orak hücre anemisi (OHA) (%21.2), demir eksikliği anemisi (%15.4), kollojen doku hastalıkları (%6.6), hemolitik anemiler (%5.0), splenektomi yapılan hastalar (%4.4) ve diğer nedenler (%9.7) olarak belirlendi (Tablo 1). Ayrıca hastaların hiçbirinde trombositozla bağlı klinik bulgu gözlenmedi ve trombositoz tedavisi verilmedi.

Hastaların yaş gruplarına göre trombosit değerleri incelendiğinde; 1-60 ay arasında ortalama trombosit değeri 506 000/ μ L, 61-120 ay arasında; 507 500/ μ L ve 121-216 ay arasında 553 000/ μ L saptandı.

1-60 ay ile 121-216 ay grubundaki çocuk hastaların ortalama trombosit değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). 61-120 ay ile 121-216 ay grubu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,01$). Gruplar arasında en yüksek trombosit sayısının 121-216 ay arasında olan çocuk hastalarda olduğu gözlemlendi (Tablo 2). 1-60 ay arasındaki çocuklarda en sık trombositoz etkeninin enfeksiyonlar (%55.4) ve demir eksikliği anemisi (%18.7), 61-120 ay arasındaki çocuklarda da benzer olarak enfeksiyonlar (%30.7) ve demir eksikliği anemisi (%20.0) ve 121-216 ay arasında ise orak hücreli anemi (%55.2) ve enfeksiyonlar (%20.0) olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Trombositozlu hastaların demografik bulguları.

Değişkenler	n	%/ortalama
Yaş (ay) *	319	72.0 \pm 69.0
Yaş grupları		
1-61 ay	139	43.6
61-121 ay	75	23.5
121-216 ay	105	32.9
Cinsiyet		
Erkek	197	61.8
Kız	122	38.2
Nedenler		
Enfeksiyon	121	37.9
Orak hücre anemisi (OHA)	67	21.2
Demir eksikliği anemisi	49	15.4
Kollojen doku hastalığı	21	6.6
Hemolitik anemiler (OIHA, HS vs.)	16	5.0
Splenektomi yapılan hastalar	14	4.4
Diğer nedenler	31	9.7

*Ortalama \pm standart sapma (min-max)

Tablo 2. Trombositozlu hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre trombosit değerleri

Değişkeler	Ortanca (Q ₁ -Q ₃)	p
Cinsiyet		>0.05
Erkek	516 000 (478 000-634 000)	
Kız	517 000 (480 500-638 500)	
Yaş grupları (ay)		<0.0001
1-60	506 000 (477 000-579 000)	
61-120	507 500 (477 500-560 750)	
121-216*	553 000 (485 000-700 000)	

*Fark yaratan değişken

Tablo 3. Trombositozlu hastaların yaş gruplarına göre trombositoz nedenleri

Trombositoz nedenleri	Yaş grupları n %			Toplam n %
	0 - 60 ay	61 - 120 ay	121 - 216 ay	
Enfeksiyon	77 55.4	23 30.7	21 20.0	121 37.9
Orak hücre anemisi(OHA)	2 1.4	7 9.3	58 55.2	67 21.0
Demir eksikliği anemisi	26 18.7	15 20.0	8 7.6	49 15.4
Kollojen doku hastalığı	11 7.9	5 6.7	5 4.8	21 6.6
Hemolitik anemiler (OIHA, HS vs.)	7 5.0	7 9.3	2 1.9	16 5.0
Splenektomi yapılan hastalar	3 2.2	7 9.3	4 3.8	14 4.4
Diğer nedenler	13 9.4	11 14.7	7 6.7	31 9.7

Tartışma

Çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında, trombositoz sıklığının araştırıldığı bu çalışmada, %11.0 oranında literatürle uyumlu olarak trombositozlu hasta saptadık ve hastaların hepsinde sekonder trombositoz olduğunu gözlemledik.

Çocuklarda trombositoz, genellikle alta yatan çeşitli hastalıkların megakaryosit yapımını uyarmasıyla ortaya çıkar ve sıklıkla

sekonder trombositozu rastlanır. Çocuklarda yapılan çalışmalara göre, primer trombositoz 14 yaş altındaki çocuklarda yılda 1/10 000 000 altında görülmekte iken, sekonder trombositoz insidansının hastanede yatan çocuklarda %4.5 ile %15.0 arasında olduğu tahmin edilmektedir.^{14,15}

Primer trombositozların nedenleri ve oluş mekanizması tam olarak aydınlatılamamış iken; sekonder trombositozun en sık nedeni yapılan birçok çalışmada enfeksiyonlar olarak tespit

edilmiştir. Bu çalışmalardan; Chen ve ark'nın¹⁶ trombositozu olan 220 çocukta yaptıkları araştırmada en sık enfeksiyonlar (%49.5), postsplenektomi (%7.8), Kawasaki hastalığı (%6.4), doku hasarı (%4.5), kan hastalıkları (%3.7), maligniteler (%3.7), renal hastalıklar (%3.2), kronik enflamasyon (%1.8), esansiyel trombositemi (%0.5) ve diğer nedenler (%3.7) olarak bildirilmiş olup, olguların %9'unda birden fazla neden birlikte görülmüştür. Benzer olarak Sutor ve Hank'ın¹⁷ çalışmasında sekonder trombositozda enfeksiyon oranı %39, Vora ve Lilleyman'ın¹⁸ çalışmasında %53, Yohannan ve ark'nın¹⁹ çalışmasında %30, Özcan ve ark'nın²⁰ çalışmasında ise %63 olarak saptanmıştır. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık sekonder trombositoz nedenini enfeksiyonlar (%38.0) olarak tespit ettik.

Anemi, sekonder trombositozun bir diğer sık nedeni olarak görülmektedir. Sutor ve Hank'ın¹⁷ çalışmasında %12, Chen ve ark'nın¹⁶ çalışmasında %3.7, Özcan ve ark'nın²⁰ çalışmasında ise %8.5 oranında anemiye sekonder trombositoz vakası bildirilmiştir. Sadece demir eksikliği anemisi ise Subramaniam ve ark'nın²¹ çalışmasında %17.2, Vora ve Lilleyman'ın¹⁸ çalışmasında %8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisine %15.4, hemolitik anemiye bağlı % 5.0 ile literatürden daha yüksek oranlarda sekonder trombositozlu hasta saptadık. Ayrıca, demir eksikliği anemisinin sekonder trombositozdaki öneminin daha küçük yaşlarda belirgin olduğunu gözlemledik. Yüksek demir eksikliğine bağlı sekonder trombositoz oranlarının, ülkemiz ve bölgemizde demir eksikliği anemisinin çocukluk çağında %70-80 gibi çok yüksek oranlarda bulunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.²²

Çalışmamızın bir dikkat çekici yönü de trombositozlu vakalarımızın %21.2'nin OHA hastası olmasıydı. OHA inflamasyonla seyreden konjenital bir hemolitik anemidir. Dahmani ve ark'nın²³ 87 homozigot OHA'lı hastada hemogram parametrelerini değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %53'ünde trombositoz saptaması bizim verilerimizi desteklemektedir. OHA hastalarında hem akut hem de kronik inflamasyonun görülmesi,

otosplenektominin olması nedeniyle trombositozun görülmesi kaçınılmazdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda en sık trombositoz nedeni enfeksiyonlara bağlı bulurken, demir eksikliği ve orak hücreli anemi sekonder trombositozun diğer sık nedenleri arasında yer aldı. Bölgemizde demir eksikliği anemisinin %70-80 gibi çok yüksek oranlarda olması nedeniyle, bu yüksek oranları görmüş olabileceğimiz ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak orak hücreli anemi gibi hemolitik anemilerin de ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dame C, Sutor A H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol* 2005;129:165-177.
2. Vafaie M, Jaseb K, Ghanavat M, Pedram M, Rahiminia T. Asymptomatic Essential Thrombocythemia in a Child: A Rare Case Report. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7 (2): 35-37.
3. Chiarello P, Magnolia M, Rubino M, Liguori SA, Miniero R. Thrombocytosis in children. *Minerva Pediatr* 2011;63(6):507-13.
4. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77:1117-24.
5. Tefferi A. Recent progress in the pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2001;25:369-77.
6. Sutor AH. Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:330-9.
7. Ishiguro A, Ishikita T, Shimbo T, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in Kawasaki disease. *Thromb Haemost* 1998;79:1096-1100.
8. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 1996;16:87-109.
9. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol* 2004;111:132-7

10. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22(1):14-22.
11. Dame C, Sutor A H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol* 2005;129:165-177.
12. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood* 2012;119(10):2219-27.
13. Van Genderen PJ, Michiels JJ. Primary thrombocythemia: diagnosis, clinical manifestations and management. *Ann Hematol* 1993;67:57.
14. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematologica* 2004;111 (3):132-137.
15. Subramaniam N, Mundkur S, Kini P, Bhaskaranand N, Aroor S. Clinicohematological study of thrombocytosis in children. *ISRN Hematol* 2014; 2014:389257
16. Chen H.L, Chiou S.S, Sheen J.M, Jang R.C, Lu C.C, Chang T.T. Thrombocytosis in children at one medical center of southern Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40, 309-313.
17. Sutor A.H, Hank D. Thrombosen bei Thrombozytosen im Kindesalter. In: Thrombosen im Kindesalter. Risikofaktoren - Diagnose - Prophylaxe - Therapie (ed. by A.H.Sutor), 1992;113-136. Roche, Basel.
18. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child* 1993; 68:88-90.
19. Yohannan, M.D, Higgy, K.E, al-Mashhadani, S.A. & Santhosh-Kumar, C.R. Thrombocytosis. Etiologic analysis of 663 patients. *Clin Pediatr* 1994;33(6):340-3.
20. Özcan C, Şaylı TR, Koşan-Çulha V. Reactive thrombocytosis in children. *Turk J Pediatr* 2013;55 (4):411-6.
21. Subramaniam N, Mundkur S, Kini P, Bhaskaranand N, Aroor S. Clinicohematological study of thrombocytosis in children. *ISRN Hematol* 2014; 2014:389257.
22. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği A nemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm 2011
23. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Evaluation of hemogram in patients with homozygous sickle cell disease: about 87 cases. *Pan Afr Med J* 2016;25:240.