

Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım

Kürşat KAPTAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

Öykü

Her hastalıkta olduğu gibi hastaların değerlendirmesine dikkatli bir öykü ile başlanmalıdır. Trombosit hastalıklarında ana bulgu kanamadır. Hastanın kendisine ve ailesine ait kanama öyküsü ayrıntılı olarak irdelenmelidir. Kalıtsal bozukluklarda kanama doğumu takiben veya çocuklukta meydana gelir ve uygun aile öyküsü vardır. Ancak aile öyküsünün olmaması veya kanamanın yetişkin dönemde başlaması kalıtsal bozuklukların dışlanması için yeterli değildir. Öyküde kanama probleminin süresi, şekli ve şiddeti değerlendirilmeli, gerçek bir kanama bozukluğunun olup olmadığı ortaya konmalıdır. Travmaya olan yanıt en mükemmel tarama testidir. Travma derecesi ile uyumsuz bir kanama olup-olmaması veya dış çekimi gibi küçük bir cerrahi işlemi takiben kan transfüzyonu yapılmasına gereksinim olup-olmaması kanama bozukluğu olup-olmadığına dair önemli bir destektir.

Birçok ilaç, bitkisel kaynaklı ürün, gıda ve hastalık trombosit fonksiyonlarını etkiler. Bu nedenle dikkatle irdelenmelidirler. Oldukça yaygın olarak kullanılan aspirin akıldan çıkarılmamalıdır. Trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açabilen hastalıklar da (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, tiroid hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom, maligniteler ve kalp damar hastalıkları gibi) sorgulanmalıdır. Tüm bunlara ek olarak, albinizm, sağırılık, nefrit ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klinik özellikler kalıtsal trombosit hastalıklarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir.

Trombositozlu olgularda bunun süresinin saptanmaya çalışılması yanında, yeni travma veya cerrahi, splenektomi yapılması, bölgesel veya sis-

temik enfeksiyon veya enflamasyon, yeni veya geçmiş kanama, tromboz veya demir eksikliği, kronik hematolojik hastalık varlığı, malignite varlığını düşündürebilecek kilo kaybı ve halsizlik gibi şikayetler aranmalıdır.

Klinik Bulgular

Trombosit hastalıkları temel olarak mukoza ve deride olan kanamalarla karakterizedir. Mukoza kanamaları burun kanaması, dış eti kanaması veya ağız içi mukozada hemorajik büller şeklindedir. Ciltte olan kanamalar ise peteşi veya yüzeyel ekimozlar şeklinde ortaya çıkarlar. Trombosit anormalliklerinde kanamalar travmayı takiben hemen meydana gelir, gecikmiş kanama olması nadirdir. von Willebrand (vW) hastalığındaki kanama bulgularının da trombosit fonksiyon bozukluğuna benzerlik göstermesi nedeniyle, muhtemel trombosit hastalığında vW hastalığı da değerlendirme içine alınmalıdır.

Laboratuvar testleri

Trombosit Sayımı ve Periferik Kan Yayması

Trombosit sayımı direk gözle veya tam kan sayım cihazları ile yapılabilir. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/l$ 'dir. Trombositopeni ise bu değerin $<150 \times 10^9/l$ olmasıdır. Ancak normal popülasyonun %2,5'inin bu değerin altında yer alabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Trombositopeni saptandığında örneğin pıhtılı olması, yanlış hasta ve diğer laboratuvar hataları dışlandıktan sonra ilk olarak yalancı trombositopeni değerlendirilmelidir. Yalancı trombositopeni genellikle tam kan tüpünde antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında meydana gelmekte ve periferik yaymada (PY) büyük trombosit kümelenmelerinin görülmesi

ile ayrılabilir. Tam kan sayımı için heparin veya sitrat kullanılması ile doğru sayım sonucu elde edilebilmektedir. Makrotrombositopeni sendromlarında da, otomatik tam kan sayım cihazlarında dev trombositlerin lökosit olarak sayılmalarından dolayı, trombosit sayımı hatalı olarak düşük çıkabilmektedir.

Halen trombositlerin kalitatif ve kantitatif anormalliklerinin değerlendirilmesinde PY'nın direk olarak değerlendirilmesinin yerine konulabilecek bir yöntem yoktur. PY'nın trombosit sayısı, morfolojisi ve küme varlığı ile beyaz küreler ve eritrositler yönünden dikkatli olarak incelenmesi gerekir. PY antikoagülan kullanılmamış kandan (parmak ucundan) taze olarak hazırlanmalıdır. PY'da normal fonksiyona sahip trombositler kümeler oluştururlar. Bu kümelenmelerin görülmemesi trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir. PY'da normalde 100'lük büyütmede her alanda yediden daha az trombosit görülmesi trombositopeni yönünden uyarıcı olmalıdır.

Tam kan sayım cihazları veya PY ile trombositlerin boyutlarını değerlendirmek mümkündür. Tam kan sayımında ortalama trombosit hacmi (OTH-MPV) trombosit boyutunun göstergesidir. Normal değerler 7-11 fl arasında değişir. Genç trombositlerin boyutları daha büyük iken, yaşlanmaları ile boyutlarında küçülme meydana gelmektedir. PY'da büyük trombositlerin görülmesi bir yıkıma bağlı olarak kemik iliği yanıtının arttığını (trombosit yaşam döngüsünün hızlandığını) düşündürür. Buna eğer eritrosit fragmentasyonu da eşlik ediyorsa, mikroanjiopatik hastalıklardan (DİK, HELLP sendromu, HUS veya TTP gibi) şüphelenilmelidir. Trombositopenili bir hastada ileri derecede büyük trombositler Bernard-Soulier veya Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda görülebilir. Gerçek kalıtsal makrotrombositopenilerde genellikle trombositlerin hemen tümü büyüktür ve eritrosit boyutlarına ulaşabilirler.

PY'da trombositlerin boyutları yanında anormal trombosit granülleri ve nötrofil inklüzyonlarını da dikkat edilmelidir. Birçok kalıtsal trombositopenide nötrofilik inklüzyonlar da bulunur (May-Hegglin anomalisi, Alport sendromu, Sebastian sendromu, Fechtner sendromu, Epstein sendromu).

Trombositoz varlığı ile ileri derecede büyük trombositler veya megakaryosit parçacıklarının görülmesi myeloproliferatif hastalık olasılığını akla getirir.

Küçük trombositler ise diğer kalıtsal hastalıklar (Wiskott-Aldrich sendromu gibi) için tipik bulgudur. Kalıtsal alfa-granül eksikliğini düşündüren "gri" trombositler ise soluk ve granülsüz veya az granüllü olarak görünürler. Ancak sıklıkla akkiz bazı hastalıklarda da (myelodisplastik sendrom gibi) görülebilirler.

Kanama Zamanı

Deride standart bir kesi yapıldıktan sonra kanamanın durması için geçen zamanı ölçen ve değişkenlikler gösteren bir testtir. Trombositler ve damar duvarı arasındaki etkileşimi ölçer. En sık kullanılan yöntem Ivy yöntemidir. Test sadece trombosit sayı ve fonksiyonuna bağlı değildir. Aynı zamanda fibrinojen konsantrasyonuna, yeterli vasküler fonksiyona, kesinin boyutu ve yönüne, kesi bölgesine, deri kalitesine, derinin ısisına, uygulayıcıya ve hasta ile uyuma bağlıdır. Her ne kadar işleme ait değişkenler kanama zamanı sonucunu etkilerse de, kanama zamanı şüpheli kanama bozukluklarında tarama testlerine eklenmiştir. Trombosit sayısı normal ve aspirin kullanmayan hastalarda kanama zamanı temel olarak kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarının taranması amacıyla kullanılır. Mukoza ve deri kanamaları olan hastalarda testin anormal olması trombosit fonksiyon bozukluğu veya vW hastalığı için spesifik testlerin yapılmasını gerektirir. Ancak testin normal olması vW hastalığı için test yapılmasına engel olmamalıdır.

Kanama zamanı, cerrahi öncesinde kanama öyküsü olmayanların hemostatik durumunun ve trombositopenik olgularda ise fonksiyon bozukluğunun ortaya konmasında değersizdir. Test bir çok laboratuvar tarafından, sonuçlarının değişkenlik göstermesi, tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü ve cerrahide kanama ile ilişkisinin yetersizliği nedeniyle uygulamadan kaldırılmıştır. Yeni trombosit fonksiyon ölçüm (PFA-100 gibi) cihazları başlangıç trombosit fonksiyon taraması için popülerlik kazanmaktadır.

Trombosit Agregasyonu

Trombosit agregasyon çalışması ile *in vitro* trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ölçülür. Bir çok faktör çalışma sonuçları üzerinde etkili olur. Örneğin trombosit sayısı, işlem yapılan sıcaklık, karıştırma hızı ve işlem zamanı (test kan alındıktan sonra 4 saat içinde tamamlanmalıdır). Testlerde en sık kullanılan agonistler ADP, kollajen, araşidonik asit, epinefrin, trombin ve ristosetindir. ADP ve epinefrin için optimal agregasyon yanıtı bifazik bir yapı oluşturur. Agregasyonun ilk dalgası GPIIb/

IIIa membran reseptörlerinin aktivasyonunun ve takiben trombositlerin fibrinojen aracılığıyla birbirine bağlanmalarının sonucudur. Agregasyonun ikinci dalgası ise trombosit granüllerinin boşalması ve bunların etkisi ile agregasyonun güçlenmesi sonucudur. Araşidonik asit, kollajen ve trombin ise bir tane agregasyon dalgası oluştururlar. Diğer önemli agonist olan ristosetin vWF'nin GPIb/IX/V kompleksine bağlanmasına aracılık eder. Agregasyon çalışması ristosetinin değişik konsantrasyonları ile yapılarak, ristosetine olan duyarlılık test edilebilir. Normal sonuç sağlanabilmesi için fonksiyonel vWF ve normal GPIb/IX/V gereklidir. Bu nedenle ristosetin ile vW hastalığı ve Bernard-Soulier sendromu gibi trombosit fonksiyon bozukluğu saptanabilir.

Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri

PFA-100, Ultegra ve Plateletworks değişik amaçlarla trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanı PFA-100'dür.

Platelet Function Analyzer (PFA-100) Kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını çok daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak değerlendirebilmektedir. Trombosit fonksiyon tarama testi olarak kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır. İki adet kullan-at kartuş kullanılarak çalışma yapılır. Kartuşların membranı agonist (kollajen-epinefrin veya kollajen-ADP) ile kaplıdır. Bu membranın ortasında ise bir delik bulunur. Trombositler bu delikten yüksek akım hızı ile geçerler. Cihaz trombositlerin bu membrana yapışıp, agrege olup ve daha sonrada açıklığın tıkanması için geçen "kapanma zamanı"nı ölçer. Bu cihaz aspirine bağlı kusurlar ile daha ağır fonksiyon bozukluklarının ayrımını yapabilmektedir. Normal sonuç daha pahalı olan trombosit fonksiyon testlerinin yapılmasına olan gereksinimi ortadan kaldırabilmektedir. Ancak PFA-100, *in vivo* bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında aspirine bağlı kusurlar, vW hastalığı ve Glanzmann trombastenisi tanısında duyarlılığı yüksektir. Ancak diğer spesifik trombosit kusurlarında (depo havuzu eksiklikleri gibi) duyarlılığı düşüktür. Ayrıca aspirinin etkisine olan duyarlılığına karşın, diğer trombosit antagonisti ilaçların etkilerine duyarlılığı düşüktür.

Ultegra aktiflenmiş trombositlerin fibrinojene bağlanabilme yeteneklerinin ölçümüne dayanan trombosit agregasyon testidir. Esas olarak GPIIb/IIIa antagonisti (abciximab, tirofiban veya eptifiba-

tide gibi) ilaçların etkilerini ölçmek için geliştirilmiştir. *Plateletworks* girişimsel kalp işlemleri sırasında taze tam kan örneklerinde trombosit agregasyonun yüzdesini saptamak üzere hızlı trombosit agregasyon cihazı olarak planlanmıştır. Kan örneğinde fonksiyonel trombositlerin agregasyonuna bağlı olarak trombosit sayısında oluşan değişiklikleri saptar.

Kemik İliği İncelemesi

Trombositopeni ve trombositozun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kemik iliği incelemesi trombositoz nedeninin (reaktif veya myeloproliferatif hastalıklar) ortaya konmasında yardımcı olabilir. Trombositopenik hastada da ise trombositopeni için neden saptanamadığında, megakaryosit varlığı veya yokluğunu göstermede yararlı olabilir. Megakaryositlerin olmaması disfonksiyonel bir kemik iliğini düşündürürken, megakaryosit sayısının artması periferik yıkımın karşılanmaya çalışıldığını düşündürür. Kemik iliği incelemesi ayrıca myelofitiziye oluşturan trombositopeni nedenlerinin ortaya konmasını da sağlar.

Koagülasyon Testleri - von Willebrand Hastalığı

Trombosit fonksiyon bozukluğunun başlangıç incelemesine, kanamanın koagülopatiyeye bağlı nedenlerini ekarte edebilmek için, bazı temel koagülasyon testleri de (PT, APTT) eklenmelidir.

VW hastalığının tam bir trombosit fonksiyon bozukluğu olmamasına karşın uzun kanama zamanı veya trombosit fonksiyon tarama test anormallığı olan kanamalı hastalarda ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. VW hastalığında aile öyküsünde genellikle kanamaya yatkınlık vardır ve kanamalar trombosit fonksiyon bozukluğunu taklit eder. Patoloji vWF düzeyinin azalmış olması veya fonksiyonunun bozukluğudur. VW hastalığı için FVIII düzeyi, vWF antijeni ve ristosetin kofaktör aktivitesinin ölçümü yapılmalıdır.

Trombositlerin Değerlendirilmesinde Diğer Yöntemler

Akım sitometrisi de trombosit yapı ve fonksiyonunu ölçmede kullanılabilir. Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (P-selektin ve trombospodin gibi) proteinlerin ve GPIIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanmasıyla oluşan yeni epitoplara antikorlar aracılığıyla saptanması trombosit aktivasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptan-

nabilmektedir (Glanzman trombastenisinde GPIIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği gibi). Akım sitometrisi ayrıca dense granüllerin (mepakrin uptake veya salınımı), agregasyon, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagulan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır.

Akım sitometrisinin diğer bir kullanım yeri ise ITP ve ilaca bağlı trombositopenilerde trombosit otoantikörlerinin saptanmasıdır. Ancak ITP’de spesifitesi düşükken, ilaca bağlı antikörlerin saptanmasında çok daha spesifik olarak kullanılabilir.

Akım sitometrisi ile RNA’ya bağlanabilen “thiazole orange” boyası kullanılarak RNA içeriği fazla olan trombositler (retiküllü trombositler) ölçülebilir. Genç trombositlerin RNA içeriklerinin fazla olması, bu tekniğin trombositopeninin yıkımın artmasına veya yapımın azalmasına bağlı olduğunu anlamada kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bazı trombositopenili olgularda kemik iliği inceleme gereksinimi ortadan kaldıracılabilecektir.

Trombosit Hastalıklarında Tanısal Kategoriler

Trombosit hastalıkları üç ana kategoriye ayrılabilir. Normal, azalmış veya artmış trombosit sayısı ile fonksiyon bozukluğu.

Normal trombosit sayısı + trombosit fonksiyon bozukluğu

Genellikle kalitatif trombosit hastalıklarında görülür. PT, APTT ve trombosit sayısı normaldir. Kanama zamanı veya diğer trombosit fonksiyon tarama testleri normal olduğunda, vW hastalığı, fibrinolitik bozukluklar ve FXIII eksikliğinin ekarte edilmesi gerekir. Buna karşın tarama test sonuçları anormal olduğunda vW hastalığı ekarte edilirse, özel testler aracılığı ile spesifik trombosit fonksiyon kusurlarının tanısı konulur.

Bu gruptaki diğer önemli neden ise ilaçlar ve trombosit fonksiyon bozukluğu oluşturan diğer hastalıklardır (kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi).

Trombositlerle birlikte trombosit hastalıkları

Trombosit sayısı yüksek olgularda sayım tekrarlanarak ve PY yapılarak trombositozun doğruluğu teyit edilmelidir. Sonra ilk amaç trombositozun nedeninin ortaya konulması olmalıdır. Trombositozda ayırıcı tanı temel olarak reaktif ve klonal-neoplastik megakaryositler tarafından otonom trombosit üretimi (myeloproliferatif has-

talıklar ve myelodisplastik sendromlar) arasında yapılmalıdır. Dikkatli bir anemnez bir çok reaktif nedenin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir. Trombosit sayısının $>1000 \times 10^9/l$ olması myeloproliferatif hastalığı düşündürürse de, bir birine karışan çok sayıda olgu bulunmaktadır. Reaktif trombositoz ile bir çok durumda karşılaşılabilir. Bunlar arasında demir eksikliği, inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlar, splenektomi sonrası, maligniteler, sigara ve egzersiz sayılabilir. Bunun yanında splenektomi sonrasında, ITP ve pernisiyöz anemi tedavilerini ve myelosupresif ilaçların kesilmesi takiben geçici trombositoz görülebilir. İlk aşamada PY ve serum ferritin ölçümü yapılmalıdır. Bunlar en sık reaktif nedenlerden olan demir eksikliğinin saptanmasını sağlar. PY’da demir eksikliği (hipokromi, mikrositoz), hiposplenizm veya splenektomiye ait bulgular (eritrosit içinde çekirdek parçacıkları Howell-Jolly cisimcikleri, hedef hücreleri gibi) ve enflamasyon veya enfeksiyona ait bulgular (nötrofilik lökositoz, sola kayma, nötrofilik vakuolizasyon, toksik granülasyon, Döhle cisimcikleri) saptanabilir. Myeloproliferatif hastalıklarda temel hastalığın tipik bulguları PY, kemik iliği ve sitogenetik inceleme yapılması ile saptanabilir.

Bazı durumlarda trombosit sayısının yalancı yükseklikleri de olabilir. Kriyoglobülinemilerde kan sayımı $<30^\circ\text{C}$ yapıldığında, çökelen değişik boyutlardaki kriyoglobülin partiküllerinin tam kan sayım cihazında trombosit olarak sayılabilmektedir. Nadiren lösemi veya lenfomalı olgularda sitoplazma parçacıkları ve ağır hemolizlerde ve yanıklarda eritrosit parçacıkları ile ileri derecede mikrositik eritrositler trombosit olarak sayılabilirler. PY gerçeğin ortaya çıkmasını sağlar.

Trombositopeni görüldüğü trombosit hastalıkları

Trombositopeniler akkiz veya kalıtsal olabilirlerse de, trombosit boyutlarına göre sınıflandırılarak incelenebilirler.

Küçük trombositler ve trombositopeni Wiskott-Aldrich sendromunda görülür. Kemik iliği yetmezliğine bağlı trombositopenilerde de trombositler küçükse de, MPV genellikle düşük-normaldir ve belirgin derecede azalmamıştır.

Nadir görülen makrotrombositopenilerin hemen hepsi kalıtsal hastalıklardır. Ancak akkiz trombosit yapım-yıkım döngüsü hızlı olan bazı hastalarda da (örneğin ITP) yeni trombositlerin hızlı salınımlarına bağlı olarak MPV yüksek olabilir. Fakat makrotrom-

bositopeni sendromlarında ki trombositler genellikle daha büyüktürler ve birbirine yakın boyutlardadırlar. Birçok makrotrombositopeni nötrofilik inklüzyonların varlığı ile karakterizedir. May-Hegglin anomalisi en sık görülen makrotrombositopenidir. Bunun yanında Alport sendromu, Sebastian sendromu, Fechtner sendromu ve Epstein sendromu da bu grupta yer alır. Nötrofil inklüzyonları olmayan birçok nadir makrotrombositopeni sendromu da vardır. Bunlar genellikle yüzey glikoprotein anormallikleri ve trombosit fonksiyon kusurları ile karakterizedirler (Bernard-Soulier sendromu, gri-trombosit sendromu).

Normal trombosit şekil ve ölçülerine sahip trombositopenilerde altta yatan nedenin saptanmasında kemik iliği incelemesi yardımcı olabilir. Bu grup hastalıklar akkiz veya kalıtsaldır ve genellikle trombosit üretiminin azalmasına veya yıkımın artmasına bağlıdırlar. Kemik iliğindeki megakaryosit sayısı bunların birbirinden ayrımını sağlayabilir. Kemik iliğinde megakaryosit sayısının normal veya artmış olması veya periferik kanda retiküllü trombositlerin varlığı trombosit yıkımını düşündürür. Yıkıma bağlı trombositopenilerde MPV genellikle normaldir, ancak değişik boyutlarda ve birçok dev boyutlu trombositler de görülebilir. Bu durum trombosit yaşam döngüsünün hızlı olduğunu düşündürür. Bu hastalıklar her zaman akkizdirler ve altta yatan problem sorgulanmalıdır. Bunlar arasında ITP, posttransfüzyon purpurası, neonatal alloimmün trombositopeni, TTP, ilaca bağlı immün trombositopeni, heparine bağlı trombositopeni sayılabilir. Üretimin azalmasına bağlı trombositopeniler kalıtsal veya daha sık olarak akkiz nedenlidir. Trombosit boyutlarının normal, megakaryosit miktarının az olduğu kalıtsal trombositopeniler arasında trombositopeni-radius eksikliği sendromu, X'e bağlı geçişli amegakaryositik trombositopeni ve Fanconi anemisi bulunur. Akkiz hastalık arasında ise myelofitiziler, viral hastalıklar ve ilaca bağlı hipoplaziler bulunur.

Aktiflenmiş Trombosit Sendromları

Aktiflenen trombositler membranlarındaki fosfolipidler ile prokoagülan aktiviteye sahiptirler. *İn vivo* trombosit aktivasyonu veya trombosit fonksiyon artışını saptamak için değişik tanısal teknikler mevcuttur. *İn vitro* spontan trombosit agregasyonu veya düşük konsantrasyonlardaki agonist ajanlara karşı agregasyon yanıtının artması trombosit fonksiyonlarının arttığını düşündürür. Dolaşımdaki trombosit agregatları akım sitometrisi veya tam kan

örneğinin fiksatif içine toplanması ile saptanabilir. Akım sitometrisi ile dolaşımda yer alan aktiflenmiş trombositler saptanabilir.

Sticky trombosit sendromu, ADP ve epinefrine hiperagregabilite ile karakterize, arteriyel ve venöz tromboembolik olaylara yol açabildiği düşünülen, tam açıklık kazanmamış bir hastalıktır.

Sonuç

Değişik nedenlerle ortaya çıkan birçok trombosit hastalığı vardır. Bu hastalıkların laboratuvar incelemesi burada anlatıldığı üzere basitten oldukça karmaşık olanlar arasında değişmektedir. Ancak hastanın öyküsü dikkatle alınmalı, hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, kendisi ve ailesine ait hastalıklar çok iyi irdelenmelidir. Bu noktadan sonra ise anlatılan tanısal yaklaşım şekillerinin kullanılması tanıya gidişte yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Drews RE. Approach to the patient with a bleeding diathesis. August 20, 2005, UpToDate (14.2)
2. Coller BS, Schneidman PI. Clinical Evaluation of Hemorrhagic Disorders: The Bleeding History and Differential Diagnosis of Purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ et als, eds. Hematology Basic Principles and Practices. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1975-1999.
3. Buckley MF, James JW, Brown DE et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* 2000;83(3):480-484.
4. Rosenthal DS, von Kapff C. Evaluation of the peripheral blood smear. May 10, 2006, UpToDate (14.2)
5. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(2):133-146.
6. Rand JH, Senzel L. Laboratory Evaluation of Hemostatic Disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ et als, eds. Hematology Basic Principles and Practices. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2001-2010.
7. Landaw SA. Approach to the adult patient with thrombocytopenia. October 4, 2005, UpToDate (14.2)
8. George JN. Evaluation and management of thrombocytopenia by primary care physicians. April 13, 2006, UpToDate (14.2)
9. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis November 9, 2005, UpToDate (14.2)
10. Liles DK, Knupp CH. Disorders of Primary Hemostasis: Quantitative and Qualitative Platelet Disorders and Vascular Disorders. In: Harmening DM, ed. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 4th ed. Philadelphia, FA Davis, 2001:471-494.
11. Coutre S. Congenital and acquired disorders of platelet function May 9, 2006, UpToDate (14.2)
12. Bennett JS. Hereditary Disorders of Platelet Function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ et als, eds Hematology Basic Principles and Practices. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2327-2346.
13. López JA, Thiagarajan P. Acquired Disorders of Platelet Function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ et als, eds. Hematology Basic Principles and Practices. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2347-2368.