

Glanzmann Trombastenisinde Cerrahi Girişimlerin Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi

Management of Surgeries in Glanzmann Thrombastenia: Single Center Experience

Sema Aylan Gelen, Nazan Sarper

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Glanzmann trombastenisi (GT) nadir görülen trombosit agregasyon kusurudur ve GT tanılı hastaların cerrahi girişimlerinde uygulanacak hemostaz desteği ile ilgili rehberler bulunmamaktadır. Bu çalışmada GT tanısı ile takip edilen hastalarda uygulanan cerrahi girişimlerde kanama kontrolü ile ilgili deneyimlerin paylaşılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 13 Geriye dönük yapılan bu çalışmada 1999-2020 yılları arasında GT tanısı alarak izlenen hastalara uygulanan cerrahi işlemler değerlendirildi. Hastaların tanı yaşları, kanama şekilleri, hastalara uygulanan cerrahi işlemler ve cerrahi işlemlerde uygulanan tedaviler ile cerrahi ilişkili kanamalar incelendi.

BULGULAR: Çalışmada 13 hastaya, 23 cerrahi işlem uygulandı. İşlemlerin 13'ü (%56,5) diş çekimiydi. Tanısı bilinen hastaların diş çekimlerinde, işlem öncesi trombosit süspansiyonu ve oral traneksamik asit başlandı, oral tedavi 5 gün sürdürüldü. Bronkoskopi, varikozel, sünnet, tiroglosal kist operasyonu ve azı dişi çekimlerinde ise bu tedavilere ilave olarak veya tek başına rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) kullanıldı ve kanama kontrolü sağlandı. Üç hastanın diş çekimi öncesi traneksamik asit ve trombosit süspansiyonu verilmesine karşın işlem sonrasında kanama gözlemlendi. Bu işlemlerin ikisinde rFVIIa da tedaviye eklenerek kanama kontrolü sağlandı. Tanı öncesi, herhangi bir hemostatik ajan verilmeden cerrahi girişim uygulandığı belirtilen dört hastada kanama komplikasyonu geliştiği; bir hastada ise hemostatik ajan verilmemesine karşın sezaryen operasyonunda kanama kontrolünün iyi olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kanama açısından şüpheli öyküsü olan veya kanama kusuru saptanmış hastalar cerrahi öncesi hematoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Parmak ucundan yapılacak periferik yaymada trombosit kümelenmesinin görülmemesi ve kanama zamanının uzun olması GT tanısına yönlendirir. GT tanılı hastalarda cerrahi işlemler hematoloji uzmanı iş birliğiyle, traneksamik asit, trombosit süspansiyonu ve rFVIIa uygulanarak güvenli yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: glanzmann trombastenisi, cerrahi, kanama

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glanzmann thrombasthenia (GT) is a rare thrombocyte aggregation defect and there are no guidelines for supporting surgical hemostasis in patients with GT. The aim of the present study is to share the experiences in bleeding control of surgical interventions of patients with GT.

METHODS: In this retrospective study, patients with a diagnosis of GT, followed-up between 1999 and 2000 and underwent surgical procedure were analyzed. Patients' age at diagnosis, bleeding characteristics, surgical procedures, hemostatic treatments, and bleeding complications of surgery were analyzed.

RESULTS: Twenty-three surgical procedures were performed in 13 patients. Thirteen (56.5%) of these procedures were tooth extractions. Thrombocyte concentrate, and oral tranexamic acid were started before tooth extractions and oral treatment was continued for 5 days but in three of these procedures bleeding control was poor after the procedure. In two of these procedures, bleeding was controlled with recombinant factor VIIa (rFVIIa). In bronchoscopy, varicocele, circumcision, thyroglossal cyst operations and molar tooth extractions, rFVIIa was used alone or in addition and bleeding control was achieved. In four patients with history of surgical interventions performed before GT diagnosis, bleeding complications were reported whereas bleeding control was good in a cesarean operation performed without any hemostatic agent.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Patients with suspected bleeding defect or with bleeding defect must be referred to the hematologist. Abnormal platelet clumping in peripheral smear performed from the fingertip, prolonged bleeding time suggest GT. Surgical procedures in patients with GT can be safely performed with collaboration of a hematologist by administering tranexamic acid, thrombocyte suspension and rFVIIa.

Keywords: glanzmann thrombasthenia, surgery, hemostasis

İletişim / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Sema Aylan Gelen
Kocaeli Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Umuttepe/Kocaeli
Kocaeli - Türkiye
E-mail: semaylan@hotmail.com
Başvuru Tarihi: 08.04.2021
Kabul Tarihi: 09.08.2021

Doi: 10.5505/ktd.2021.53323
Sema Aylan Gelen: 0000-0002-8473-8146
Nazan Sarper : 0000-0003-1599-774X

GİRİŞ

Glanzmann trombastenisi (GT); trombosit yüzey membran glikoproteini olan GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) kompleksinin eksikliği veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle trombosit agregasyonunun ve pıhtı oluşumunun kusurlu olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1,2). Nadir görülen bu hastalığın insidansı yaklaşık 1/1.000.000 olmakla birlikte akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir (1,3). Hastalar çocukluk çağında, yenidoğan döneminden itibaren ortaya çıkabilen kanama şikayetleri ile başvururlar. Takiplerinde kolay morarma, tekrarlayan burun ve dişeti kanamaları, yoğun ve uzun süreli adet kanamaları gibi sık hastane başvurusu gerektiren, hayat kalitelerini ciddi şekilde bozan mukokutanöz kanamalar görülür. Diş çekimi, cerrahi girişimler, doğum ve travma sonrası kanama komplikasyonları sıktır (2,3).

GT tanısını koyabilmek için öncelikle klinik değerlendirme ile kanama hikayesi, kanama bulguları, kanama bölgeleri, kanamanın ağırlığı ve sıklığı, transfüzyon ihtiyacı, trombosit fonksiyonunu bozan ilaç kullanım öyküsü, ailede kanama bozukluğu ve akraba evliliği sorgulanmalıdır. Hastanın tam kan sayımı ve parmak ucundan yapılan periferik yaymada trombosit sayısının ve morfolojisinin normal olması ancak trombositlerin küme yapmaması, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), trombin zamanı (TZ), fibrinojen gibi pıhtılaşma tarama testlerinin normal olması ancak kanama zamanının uzun olması trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir. Trombosit agregasyon testlerinde (lumiagrogometre) trombositlerin adenozin difosfat, kollajen ve epinefrin ile agregasyon yapmadığı, buna karşın ristosetin ile agregasyon yaptığının gösterilmesi ile GT tanısı koyulur. Trombosit yüzeyindeki trombosit yüzey membran glikoproteini GPIIb/IIIa düzeylerinin (CD 41 ve/veya 61) immünofenotipleme çalışmaları ile <%5, %5-20, >%20 olması, sırasıyla Tip 1, Tip 2 ve varyant tip olmak üzere sınıflandırılır (4,5).

Kanamalar lokal hemostatik ajanlar ve antifibrinolitikler ile durdurulabilir ancak lokal tedavilerin ve antifibrinolitik tedavilerin yetersiz kaldığı veya etkin olmadığı kanamalarda ve cerrahi işlemlerde standart tedavi trombosit transfüzyonudur (1). Tekrarlayan trombosit transfüzyonları sonucu gelişebilen GP IIB/IIIa ve/veya HLA alloimmunizasyonu trombosit transfüzyonlarının kanama kontrolü sağlayamamasına neden olabilmektedir (6). Bu durumda, etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmış olan rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanılması gerekir. rFVIIa trombosit refrakterliği gelişmiş, GT

tanılı hastaların kanama ve cerrahi girişimlerinde ruhsat almıştır, hayatı tehdit eden kanamalarda etkin olduğu gösterilmiştir (4,7). Maliyeti yüksek bir üründür.

GT tanılı hastalarının cerrahi işlemleri ve cerrahi sonrası takipleri deneyimli merkezlerde hematoloji uzmanları ile birlikte gerçekleştirilmelidir. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle cerrahi işlemlerindeki kanama kontrolü ile ilgili deneyimlerin paylaşıldığı yeterli sayıda klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada tek bir merkezde GT tanısı ile takip edilen hastaların cerrahi işlemleri öncesinde ve sonrasında uygulanan tedaviler ile ilgili deneyimler paylaşılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1999-2020 yılları arasında izlenen 23 GT olgusunun hastane elektronik kayıtları ve hasta dosyaları incelendi. Kanama bulguları ve kanama öyküsü olan hastaların tam kan sayımının normal olup, parmak ucu periferik yayma değerlendirmesinde trombositlerin küme yapmaması, kanama zamanının uzun olması ve trombosit agregasyon testlerinde (lumiagrogometre) sadece ristosetin ile agregasyon olduğunun gösterilmesi ile hastalara GT tanısı konuldu. İmmünofenotipleme çalışmaları ile CD 41 ve/veya 61 düzeylerine göre <%5, %5-20, >%20 olanlar sırasıyla Tip 1, Tip 2 ve varyant tip olmak üzere sınıflandırıldı.

Hastaların demografik özellikleri, tanı yaşları, takip süreleri, başvuru yakınmaları, kanama bulguları, kanama zamanları, CD41 ve CD61 düzeyleri ve 21 yıllık sürede uygulanan cerrahi işlemler geriye dönük olarak değerlendirildi. Dosyalardaki hasta hikayelerinden, tanı öncesi ve tanı sonrası yapılan cerrahi işlemler, bu işlemlerde yaşanan kanama komplikasyonları ve uygulanan hemostatik tedaviler, tedavi dozları, uygulanma süreleri kayıt edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yapıldı, kurumun "Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından onaylandı.

İstatiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics V22 kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler, tanımlayıcı istatistiksel metodlarda kategorik değişkenler örneklem sayısı (n) ve yüzde (%) ile, normal dağılmayan veriler medyan (minimum–maksimum) olarak verildi.

BULGULAR

GT tanısı almış 16 aileden 23 hastanın dosyası incelendi. GT tanılı 8 aileden 13 hastaya cerrahi işlem uygulandığı saptandı. Cerrahi işlem uygulanan hastaların 7'si kız (%53,8) idi. Tanı sırasında ortanca yaş 3,23 yaş (2 ay-10,74 yaş), takip süresi ortanca 15,86 yıl (4,84-30,69) idi. Tip 1 ve varyant tip GT tanılı hasta sayısı sırasıyla 11 (%84,6), 1 (%7,7) idi, 1 (%7,7) hastanın tiplendirmesi yapılamadı, tip 2 GT tanılı hasta yoktu. (Tablo 1).

Altı ailede (%75) akraba evliliği öyküsü, beş ailede (%62,5) benzer kanama bulguları olan ve/veya GT tanısı olan akrabalar mevcuttu.

Başvuru yakınmaları sıklık sırasıyla: dişeti kanaması (4 hasta, %30,8), vücutta morluk (3 hasta, %23,1), burun kanaması (1 hasta, %7,7), ameliyat sırasında kanama (1 hasta, %7,7), sünnet sonrası kanama (1 hasta, %7,7), şeker yerken şekerin batması sonucu ağız içinde durdurulamayan kanama (1 hasta, %7,7), aile öyküsünde GT olması (1 hasta, %7,7). Bir hastada da (%7,7) tanı anında dişeti, burun kanaması ve ekimoz vardı.

Hastaların tam kan sayımları, PZ, aPTZ, TT, fibrinojen düzeyi tanı anında normaldi. Parmak ucundan yapılan periferik yayma örneklerinde trombositlerin küme yapmadığı, kanama zamanının uzun olduğu, trombosit agregasyon testlerinde (lumiagragometre) sadece ristosetin ile agregasyon olduğu saptanmıştı. Akım sitometri ile CD41 ve CD61 düzeyleri düşük bulunarak hastalar tiplendirilmişti. (Tablo 1)

Takip süreleri boyunca 11 (%84,6) hastada demir eksikliği anemisi gelişmesi nedeniyle demir tedavisi, dört (%30,7) hastaya >3 kez olmak üzere, toplam dokuz (%69,2) hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmişti. Trombosit refrakterliği yedi (%53,8) hastada gelişmişti.

On üç hastaya uygulanan 23 cerrahi işlemin özellikleri, uygulanan tedaviler ve kanama komplikasyonları tablo 2 de gösterilmiştir. Bu işlemlerin 13'ü (%56,5) azı diş çekimiydi. Tanı konduktan sonra tarafımızdan kanama kontrolü

sağlanan hastaların diş çekimlerinde, işlem öncesi trombosit süspansiyonu (1 ünite) verilmiş, traneksamik asit (TXA) 25 mg/kg/doz, günde 3 doz, oral başlanmış, TXA çekim sonrası aynı dozda beş gün sürdürülmüştü. Bir hastanın diş çekiminde TXA'ya ilave olarak lokal Ankaferd verilmişti. Üç hastada diş çekimi öncesi trombosit süspansiyonu ve TXA verilmesine karşın işlem sonrasında kanama gözlenmişti. Bu işlemlerin ikisinde rFVIIa da tedaviye eklenerek kanama kontrolü sağlanmıştı. Bronkoskopi, varikosel, sünnet, tiroglossal kist operasyonu ve bazı azı diş çekimlerinde ise bu tedavilere ilave olarak veya tek başına rFVIIa (90 mcg/kg/doz, tek doz) kullanılmıştı. GT tanısı almadan önce başka merkezlerde, trombosit veya diğer hemostatik ajanlar uygulanmadan iki hastaya yarık damak düzeltme ameliyatı; farklı hastalara apendektomi ve sünnet girişimleri yapıldığı, uzun süren, yoğun kanama olduğu kaydedilmişti. Apendektomi sonrası yoğun kanaması olması nedeniyle tetkik edilerek GT tanısı alan hastaya (8 numaralı hasta) merkezimizde işlem öncesi trombosit süspansiyonu ve TXA uygulanarak diş çekimi gerçekleştirilmiş, işlem sonrasında 5 gün TXA uygulanmış ve kanama kontrolü sağlanmıştı.

Sünnet yapılan 7 numaralı hastaya işlem öncesi trombosit süspansiyonu, TXA ve rFVIIa, işlem sonrasında da 5 gün boyunca rFVIIa (90 mcg/kg/doz, 3 saat aralar ile) ve 7 gün TXA uygulanmış ve kanama gözlenmemişti. Tiroglossal kist operasyonu yapılan hastaya işlem öncesinde trombosit süspansiyonu, TXA ve rFVIIa, işlem sonrasında da 1 doz daha rFVIIa uygulanmıştı ve kanama gözlenmemişti. Bronkoskopi yapılan iki hastaya işlem öncesi 1 doz ve işlem sonrası 2 saat ara ile 2 doz rFVIIa 90 mcg/kg/doz uygulanmıştı. Varikosel ameliyatında sadece işlem öncesi tek doz rFVIIa (90 mcg/kg) uygulanması kanama kontrolünde yeterli olduğu izlendi. Hematoloji uzmanı ile iş birliği yapılmadan, acil olarak herhangi bir hemostatik ajan uygulanmadan sezaryene alınan hastada kanama olmadığı, eritrosit transfüzyonu gerekmediği ve bebeğin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Tablo 1: Glanzmann trombastenisi tanılı cerrahi işlem uygulanmış hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Aile no	Cins tanı yaşı	Takip süresi	Başvuru şikayeti	Dişeti ve burun kanaması dışındaki kanamalar	Tip
1	1	E 5,24 yaş	4,84 yıl	Diş eti kanaması	Ekimoz	Tip 1
2	1	K 1,24 yaş	5,95 yıl	Yank damak ameliyatı sonrasında kanama	Gastrointestinal sistem kanaması	Tip 1
3	2	E 2 ay	10,3 yıl	Burun ve diş eti kanaması, ekimoz	Ekimoz, kolay morarma	Tip 1
4	3	K 4,26 yaş	11,5 yıl	Ekimoz	Ekimoz, Aşı sonrası kanama, Hematüri	Tip 1
5	4	K 8 ay	23,7 yıl	Burun kanaması	Ekimoz, Hematüri, Menoraji	Bilinmiyor
6	5	K 1 yaş	13,4 yıl	Kolay morarma	Ekimoz	Varyant
7	6	E 3 ay	15,1 yıl	Ekimoz	Ekimoz, Umlikal kord ve Gastrointestinal sistem kanaması	Tip 1
8	7	E 10,74 yaş	11,4 yıl	Diş eti kanaması	Kolay morarma	Tip 1
9	7	K 7 yaş	12,7 yıl	Diş eti kanaması	Menoraji	Tip 1
10	7	K 10 yaş	18,4 yıl	Şekerin boğazına batması sonucu durdurulamayan kanama	Kolay morarma Menoraji,	Tip 1
11	8	E 3 ay	23 yıl	Ailede GT tanısı olduğu için tetkik edilirken tanı	Ekimoz, Hematüri	Tip 1
12	8	E 3 ay	30,6 yıl	Sünnet sonrası kanama	Yok	Tip 1
13	8	K 1 yaş	24,8 yıl	Ağız içi kanama	Hematüri, Menoraji, Over kist rüptürü	Tip 1

E: Erkek; K: Kadın *Tüm hastalarda dişeti ve burun kanaması yakınması mevcuttu.

Tablo 2: Glanzmann trombastenisi tanılı hastalara uygulanan cerrahi girişimler

Hasta	Cerrahi işlem yaşı	Cerrahi işlem	Ameliyat öncesi uygulama	Ameliyat sonrası uygulama	Cerrahi ilişkili Kanama
1	1 yaş	Yank damak ameliyatı	Uygulanmamış (tanı öncesi)	Uygulanmamış	Var
2	1 yaş	Yank damak ameliyatı	Uygulanmamış (tanı öncesi)	Uygulanmamış	Var
3	3,1 yaş	Bronkoskopi	rFVIIa (1 doz)	rFVIIa (2 doz)	Yok
4	11,6 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
5	18,5 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
	12,5 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
	13,6 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
	13,1 yaş	Diş çekimi	TXA+Ankaferd	TXA	Yok
	9,1 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	rFVIIa+TXA	Var
	20 yaş	Tiroglossal kist ameliyatı	TXA+TS+rFVIIa	rFVIIa	Yok
6	8 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
	2,1 yaş	Bronkoskopi	rFVIIa (1 doz)	rFVIIa (2 doz)	Yok
7	10,8 yaş	Sünnet	TXA+TS+rFVIIa	rFVIIa +TXA	Yok
8	6 yaş	Apendektomi	Uygulanmamış (tanı öncesi)	Uygulanmamış	Var
	10,6 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
9	13,2 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
10	15,8 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Var
	18,6 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	rFVIIa (5 doz) +TXA	Var
	26,6 yaş	Sezeryan	Uygulanmamış	Uygulanmamış	Yok
11	19,1 yaş	Varikozel ameliyatı	rFVIIa (1 doz)	-	Yok
12	22,2 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok
	2 aylık	Sünnet	Uygulanmamış (tanı öncesi)	Uygulanmamış	Var
13	16,9 yaş	Diş çekimi	TXA+TS	TXA	Yok

TXA: Traneksamik asit; rFVIIa: Rekombinant faktör VIIa TS: Trombosit süspansiyonu

TARTIŞMA

Hastaların yaşam kalitelerini ciddi derecede etkileyen GT, bir trombosit fonksiyon bozukluğudur. Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu ülkelerde beklenenden daha sık görülmektedir (1,3). Çalışmamızda 8 aileden 13 hastaya tanı öncesi ve/veya tanı sonrası uygulanan 23 cerrahi işlemde uygulanan hemostatik ajanlar ve kanama kontrolü açısından deneyimler paylaşılmaktadır. Cerrahi girişimlerdeki hemostatik tedaviler olgu serileri ve çok merkezli-çok uluslu çalışmalarındaki uzman görüşlerine dayanılarak yapılmaktadır (8-10).

Cerrahi öncesi rutin bakılan tetkiklerden tam kan sayımında trombosit sayısının, PZ, aPTZ'nin GT tanılı hastalarda normal olması nedeniyle, hasta ve ailesinden ayrıntılı kanama öyküsü alınması önem kazanmaktadır. Mukokutanöz kanamaya eğilim açısından şüpheli durumda yapılan kanama zamanının uzun bulunması, periferik yaymada trombosit kümelenmesinin olmadığı görülmesi GT'yi düşündürür ve trombosit fonksiyon bozukluğunu ortaya koymak için hasta hematoloji merkezine yönlendirilir (5). Çalışmamızda yarık damak operasyonu yapılan iki kardeşe, apendektomi yapılan bir hastaya ve sünnet yapılan bir başka hastaya bu cerrahi işlemler GT tanısı almadan önce hemostatik bir tedavi verilmeden uygulanmıştı ve hastaların işlem sırasında ve sonrasında kanamaları olmuştu. Aile öyküsünde GT tanılı kardeşleri ve akraba evliliği olmasına rağmen apendektomi ve sünnet yapılan hastalar cerrahi sırasında gelişen yoğun ve uzamış kanamaları nedeniyle tetkik edildi ve GT tanısı aldılar. Yarık damak operasyonu yapılan hasta, ağabeyinde GT olmasına rağmen, ayrıntılı hemostaz testleri yapılmadan operasyona alınmıştı, operasyon sırasında kanama olduktan sonra hematolojiye yönlendirilerek tanı aldı. Bu hastaların operasyon öncesi ayrıntılı öyküleri alınarak hematolojiye danışılıydı, erken tanı konabilir ve uygun önlemler altında yapılacak operasyon ile kanamalar önlenebilirdi.

Pıhtılaşma kusuru olan hastaların cerrahi işlemlerinin hematoloji, ilgili cerrahi bölüm ve anesteziyoloji iş birliği ile planlanması, işlem sırasında ve sonrasında kanama olması durumunda yapılacakların bilinmesi önemlidir. Özellikle küçük

cerrahi işlemlerde kanamalar sıklıkla lokal tedaviler ve antifibrinolitik tedaviler ile durdurulabilir ancak durdurulamadığı işlemlerde standart tedavi trombosit transfüzyonudur (1,11). Tekrarlanan trombosit transfüzyonları sonucunda GP IIb/IIIa ve HLA alloimmunizasyonunun gelişebileceği, trombosit transfüzyonlarının kanama kontrolünde etkin olmayacağı unutulmamalıdır. Bu durumlarda rFVIIa kullanılması önerilmektedir. rFVIIa cerrahi işlemlerde kanamanın önlenmesinde ve kontrolünde etkin olarak kullanılmaktadır. Trombosit refrakterliği gelişen hastaların tedavisinde ve hayatı tehdit eden kanamalarda etkin olduğu gösterilmiştir (4,6,12).

GT tanılı hastaların cerrahi girişimleri hematoloji uzmanının olduğu merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Cerrahi işlemlerinden önce ilgili cerraha yazılı olarak hastalıkla ilgili bilgi verilmeli ve cerrahi tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında uygulanacak hemostatik tedaviler ve bunların sağlanması konusu anlatılmalıdır. Cerrahi işlemden en az 2 saat önce antifibrinolitik tedavi, hemen önce rFVIIa 80-90 mcg/kg uygulanması, cerrahi girişimin uzaması durumunda 2,5 saat (2-4 saat) aralar ile dozun tekrar edilmesi, cerrahi sonrası hemostaz ve yara iyileşmesi sağlanana kadar antifibrinolitik tedaviye devam edilmesi ve özellikle büyük cerrahi işlemlerde 2,5 saat aralar ile ≥ 3 doz rFVIIa tedavisinin sürdürülmesi önerilmektedir (5,13).

Elli dokuz hastayı kapsayan bir çalışmada; 31 cerrahi girişimin 29'unda rFVIIa'nın 90 mcg/kg dozunda ve iki saatte bir kanama durana dek kullanılması ile hemostazın sağlandığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada kanamaların tekrarlamaması için bir ya da daha fazla idame dozu verilmesi gerekliliği ve kanamalarda rFVIIa vakit kaybetmeden uygulandığında daha etkin olduğu bildirilmektedir (14). Bir başka çalışmada 27 hastanın 44 cerrahi işleminde uygulanan hemostatik tedaviler değerlendirildiğinde; antifibrinolitik tedavinin tek başına birinci basamak tedavide kullanılması, rFVIIa ve trombosit süspansiyonunun kanama durumunda kullanılmak üzere hazır bulundurulması önerilmektedir (13).

Pahalı bir ürün olan rFVIIa, trombosit refrakterliği geliştiğinde ve kanamanın trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitikler ile kontrol altına alınmadığında uygulanmak üzere ruhsat almıştır. Hastalarımızda bronkoskopi, sünnet ve tiroglossal kist operasyonunda kanama riski yüksek olduğu

düşünülerek rFVIIa uygulanmış, diş çekimi yapılan bir hasta ve varikosel operasyonu yapılan bir hastada önceki kanamalarında trombosit refrakterliği geliştiği gözlemlendiği için rFVIIa uygulanmıştır. Diğer hastalar ise TXA ve trombosit süspansiyonu verilerek cerrahiye hazırlanmıştır. Trombosit süspansiyonu ile diş çekimine hazırlanan iki hastanın işlem sonrası kanamaları devam etmesi nedeniyle rFVIIa ile tedavilerine devam edilmiştir.

GT olgularında girişimsel işlemler sırasında kanama kontrolünü sağlamak zor olabilir (15). Ağız içinde uygulanan diş çekimi gibi işlemlerden en az 2 saat önce antifibrinolitik tedavi başlanması, lokal tedaviler (fibrin yapıştırıcılar, antifibrinolitikler ile gargara) ile kanama kontrol altına alınmadığı durumlarda trombosit transfüzyonu veya rFVIIa 80-90 mcg/kg uygulanması, rFVIIa'nın □ 2 doz ile devamı, yara iyileşmesi tamamlanana kadar en az 1-2 gün antifibrinolitik tedavinin devamı önerilmektedir (5,10,12,13,16). Rutin diş muayenesi veya diş temizliği yapılması gibi durumlarda herhangi bir koruyucu tedavi uygulanması önerilmemektedir (5).

Bir yayında ağız içinde cerrahi işlem uygulanan üç hastanın birine aynı anda dört diş çekimi yapılacağı için işlemden bir saat önce TXA damar yolu ile 10 mg/kg ve bir ünite trombosit süspansiyonu verilmiştir. İşlem sırasında hastanın ağız içi serum fizyolojik ile sulandırılmış TXA ile yıkanarak yaraya tampon uygulanmıştır. İşlemden hemen sonra bir ünite daha trombosit süspansiyonu ve 48 saat boyunca 8 saat aralar ile damar yolu ile TXA uygulanmıştır. TXA tablet 7 gün daha 25 mg/kg/doz olarak devam edilerek, 5 gün de TXA ile 8 saatte bir ağız çalkalanmıştır. Aynı yayında bir hastanın tekrarlayan diş eti kanamalarına neden olan diş kökü kalıntısı çıkarılması, diğer bir hastaya diş çekimi ile birlikte periapikal granülom çıkarılması işlemi uygulanmıştır. İşlem öncesi damar yolu ile TXA, işlem sırasında TXA ile ağız içi yıkama işlemi ve işlem sonrası 4-5 gün TXA tablet verilmiştir. Bu iki hastada trombosit süspansiyonu kullanılması gerekmediği, hastaların işlem sonrası bir süre yumuşak gıdalar yedikleri, ağız hijyenine dikkat ettikleri ve kanama kontrolünün iyi olduğu bildirilmiştir (17). Zotz ve ark.nın yayınladığı çalışmada bildirilen 44 cerrahi işlemin 36 tanesi küçük cerrahi işlemdi. Küçük cerrahi işlemlerde tek başına antifibrinolitiklerin etkinliği %33,3, antifibrinolitiklerle birlikte trombosit süspansiyonu kullanıldığında etkinliği

%91,7 ve rFVIIa'nın tek başına veya antifibrinolitiklerle birlikte kullanıldığında etkinliği %100 bulunmuştur (13).

Hastalarımıza uygulanan cerrahi işlemlerin %56,5 (13/23)'u diş çekimi idi. Bu hastalardan işlem öncesi GT tanısı olanlardan biri hariç hepsine diş çekimi öncesi TXA ve trombosit süspansiyonu, bir hastaya da TXA'nın yanı sıra çekim sonrası lokal Ankaferd uygulanmıştı. İşlemler öncesi diş hekimleri yazılı olarak hastalık ve işlem öncesi ve sonrası yapılması gerekenler konusunda bilgilendirilmişti. Hastane dışında diş çekimleri yapılmak zorunda olduğu için, işlem sonrası hastalar hematoloji bölümüne kanama izlemi için çağırılmıştı. Diş çekimi yapılan hastalardan üçünün çekimi öncesi verilen trombosit süspansiyonu ve TXA'ye rağmen çekim sonrası kanamaları devam etmişti, iki hastaya rFVIIa ve TXA, bir hastaya ise sadece TXA uygulanarak kanama kontrol altına alınmıştı. Bir hastaya GT olduğu bilinmeden apendektomi uygulanmıştı ve ameliyat sonrası yoğun kanama olması nedeniyle cerrahi tarafından hematolojiye yönlendirilerek GT tanısı almıştı. Aynı hastaya daha sonra diş çekimi öncesinde trombosit süspansiyonu ve TXA, işlem sonrasında 5 gün TXA uygulandığında herhangi bir kanama olmamıştı.

Basit travmalara veya diş çekimi ve tedavisine bağlı uzamış kanama öyküsü olan hastalarda pıhtılaşma kusuru araştırılması konusunda diş hekimlerinin farkındalığı önemlidir. GT gibi kanama bozukluğu olan hastaların ve ailelerinin diş bakımı, düzenli diş hekimi kontrolü, travmalara bağlı kanamalarda yapılması gerekenler konusunda hematoloji ekibi tarafından eğitilmesi gerekir (18). Ülkemiz gibi geleneklerine ve dini inançlarına bağlılığı yüksek olan toplumlarda, kalıtsal pıhtılaşma kusuru olan hastalara uygulanan cerrahi işlemlerdeki kanama sorunlarına ve yara iyileşmesinin gecikmesi riskine rağmen, aileler çocuklarının sünnet olmasını istemektedir. Bir çalışmada kanama bozukluğu olduğu bilinen 21 hastanın üçünde, henüz bu tanıyı alamamış 27 hastanın sekizinde sünnette kanama görüldüğü; kanama bozukluğu olan tüm hastalarda sünnette kanama sıklığının %23 olduğu bildirilmiştir (19). Bir başka çalışmada GT tanılı beş hastaya sünnetten bir gece önce TXA başlanarak, sünnet sırasında fibrin yapıştırıcılar, beş gün süreyle TXA tablet 25 mg/kg/doz uygulanmıştır. Aynı çalışmada trombosit süspansiyonunun sünnetten önce hazırlatıldığı,

ancak beş hastanın sadece birinde trombosit süspansiyonu gerektiği ve hiçbir hastaya rFVIIa uygulanmadığı bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, sünnet bir hastaya tanı öncesinde uygulanmıştı ve uzamış ve yoğun kanamaları nedeniyle tetkik edilirken GT tanısı almıştı. Sünnet yapılan diğer hastaya ise sünnetten bir gün önce TXA tablet başlanmış, işlemden hemen önce trombosit süspansiyonu ve rFVIIa (90 mcg/kg/doz, tek doz), işlem sonrasında da aynı dozda rFVIIa 3 saat ara ile 2 doz ve TXA (10 mg/kg/doz, günde 3 doz, damar yolu ile 7 gün) uygulanmıştı ve kanama komplikasyonu gelişmemişti.

GT tanılı gebelerde antenatal kanama riski %50 olarak bildirmiştir ve bu kanamalar tipik olarak GT tanısı olmayan gebelerde de sık görülen mukokütanöz kanamalardır. GT tanılı gebelerde kanamaların genellikle normal gebelerden daha sık ve şiddetli olmadığı ancak bazen hayatı tehdit edecek kadar ciddi kanamalar görülebildiği bildirilmektedir (21,22). GT tanılı gebedeki trombosit antikorları plasenta yoluyla bebeğe geçebilir ve fetusta trombositopeniye ve fetus ölümüne neden olabilir (22). GT tanılı bir gebeye sezaryenden hemen önce trombosit süspansiyonu verilmesi ile kanama kontrolünün iyi olduğu bildirilmiştir (23). Başka bir olgu sunumunda sezaryen yapılan GT tanılı bir gebeye sezaryen öncesi ve sezaryenden sonra üç gün boyunca günde bir kez trombosit süspansiyonu verildiği ve herhangi bir kanama gözlenmediği rapor edilmiştir (24). On yaşından itibaren kliniğimizde (10 numaralı hasta) tekrarlayan diş eti kanamaları ve menoraji nedeniyle izlenen GT tanılı bir hastanın 20 yaşından sonra kanamaları ve hastane başvuruları azalmıştı. Aynı hastanın gebeliği boyunca kanaması olmamıştı, doğum eylemi başlayınca izleyen klinik hematoloji ile iş birliğine gitmeden acil sezaryene almıştı, sezaryen öncesinde herhangi bir hemostatik ajan uygulanmamasına rağmen, işlem sırasında ve sonrasında kanama olmamıştı ve eritrosit transfüzyonu gerekmemişti. Bebekte de doğum sonrası herhangi bir problem gözlenmemiştir. Sonuç olarak; cerrahi girişime hazırlanan hastaların cerrahi ve anestezi uzmanlarınca kanama öyküsünün sorgulanması, tam bir fizik muayene yapılması temel prensip olmalıdır. Kanama açısından şüpheli olan hastalar hematolojiye yönlendirilmelidir. Cerrahi işlem öncesi rutin istenen tam kan sayımı, PZ, aPTZ GT'de normal bulunur. Kanama açısından şüpheli öykü varlığında

parmak ucundan yapılan periferik yaymanın incelenmesi, kanama zamanının değerlendirilmesi gerekir. Periferik yaymada trombosit kümelenmesi görülmediği ve kanama zamanının uzun bulunduğu hastalar GT açısından değerlendirilmelidir. GT tanılı hastaların cerrahi işlem öncesi, işlem sırası ve sonrasında hemostatik tedavileri hematoloji uzmanı tarafından planlanmalı ve izlemleri yapılmalıdır. Bu hastaların cerrahi işlemleri hematoloji, ilgili cerrahi ve anestezi uzmanlarının iş birliği ile TXA, trombosit süspansiyonu ve rFVIIa uygulanarak güvenle yapılabilir.

Etik Kurul Onayı: KOÜ Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu (2019-56 nolu)

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Finansal destek yoktur.

Hasta Onamı: İzinler alınmıştır

KAYNAKLAR

1. Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev.* 2002;16(3):193-202.
2. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood.* 1990;75(7):1383-95.
3. Toogeh G, Sharifian R, Lak M, Safaee R, Artoni A, Peyvandi F. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol.* 2004;77(2):198-9.
4. Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Rev.* 2016 Apr;30(2):92-9.
5. Tarawah A, Owaidah T, Al-Mulla N, Khanani MF, Elhazmi J, Albagshi M, et al. Management of Glanzmann's Thrombasthenia – Guidelines based on an expert panel consensus from gulf cooperation council countries. *J Appl Hematol* 2019;10:1-9.

6. Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT. Natural history of platelet antibody formation against aIIb β 3 in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients. *Haemophilia*. 2012;18(3):201-9.
7. Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MN, Poon MC; Glanzmann Thrombasthenia Registry Investigators. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1031-7.
8. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135:603-33.
9. Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: Overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:128-36.
10. Italian Society for the Study of Hemostasis and Thrombosis. Treatment of bleeding and preparation for maneuvers Invasive In Patients with Platelet Disease and / or Platelet Hereditary or Acquired. Available from: <http://www.siset.org/lineguida/LG4.pdf>. [Last accessed on 2019 Mar 31].
11. Sebastiano C, Bromberg M, Breen K, Hurford MT. Glanzmann's thrombasthenia: report of a case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;25:443-7.
12. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(5):621-32.
13. Zotz RB, Poon MC, Di Minno G, D'Oiron R; Glanzmann Thrombasthenia Registry Investigators. The International Prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Pediatric Treatment and Outcomes. *TH Open*. 2019; 3(3):286-94.
14. Poon MC, d'Oiron R, von Depka M, K Khair, C Négrier, A Karafoulidou, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1096-103.
15. Poon MC, Zotz R, Di Minno G, Abrams ZS, Knudsen JB, Laurian Y. Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII and other hemostatic agents. *Semin Hematol*. 2006;43(1 Suppl 1):33-6.
16. Lee A, Poon MC. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. *Transfus Apher Sci*. 2018 Aug;57(4):494-501.
17. Segna E, Artoni A, Sacco R, Gianni AB. Oral Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Feb;75(2):256-9.
18. Bahadure RN, Dhote V, Sayed KI, Bailwad S, Kodate P. Management of Dentoalveolar Trauma in a 3-year-old Child with Glanzmann's Thrombasthenia, a Rare Bleeding Disorder: Case Report and Review. *Contemp Clin Dent*. 2019;10(1):143-6.
19. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16: 272-6.
20. Kutlubay B, Özdemir GN, Tüysüz G, Apak H, Celkan T. Glanzmann thrombasthenia: Cerrahpaşa Medical Faculty experience. *Turk Pediatri Ars* . 2012; 47(2): 104-6
21. Di Minno G, Coppola A, Di Minno MN, Poon MC. Glanzmann's thrombasthenia (defective

- platelet integrin alphaIIb-beta3): proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost* 2009;102:1157-64.
- 22.Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 2011;17: 858-69.
- 23.Cécile C, Emmanuel d M, Guillaume M, Serge D, Paul S. Successful Management of Pregnancy and Cesarean Section in a Patient with a Qualitative Variant of Glanzmann Thrombasthenia. *J Gynecol Women's Health*. 2017; 3(3): 555-61.
- 24.Ateş S, Molla T, Özkal F, Çetin G, Başaranoğlu G, Dane B. Peripartum Management of a Pregnant with Glanzmann's Thrombasthenia: A Case Report. *Med Bull Haseki* 2014; 52: 208-11.