

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANAMALI HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN TROMBOSİT FONKSİYON  
TESTLERİYLE KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYONU**

**Araş. Grv. Dr. Özlem Beydaş**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2020**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANAMALI HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN TROMBOSİT FONKSİYON  
TESTLERİYLE KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYONU

Araş. Grv. Dr. Özlem Beydaş

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. İbrahim Celalettin Haznedaroğlu

Doç. Dr. Ümit Yavuz Malkan

ANKARA 2020

## TEŞEKKÜR

Öncelikle yol gösteren, yol açan; yeryüzündeki erdemli , ahlaklı yürüyüşleriyle ışık olan ve tevazuyla en önde giden; tanıdığım ve tanımadığım herkese;

Tüm ailem bu zorlu yolda; yol arkadaşlığı yapmaya devam ediyor, tüm gönlümlle hepsine;

Bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, yardımlarını esirgemeyen, kendileri ile çalıştığım için çok şanslı olduğum tez danışmanlarım Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu ve Doç. Dr. Ümit Yavuz Malkan'a;

Bu süreçte bana yardımcı olan Uzm. Dr. Rafiye Çiftçiler'e;

Tez bünyesindeki araştırmanın gerçekleştirilmesinde teknik katkıları için Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen, Uzm. Dr. Elifcan Aladağ Karakulak, Sağlık Tek. Mustafa Çatak'a, teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

**Özlem Beydaş, Kanamalı Hastalarda Klinik Özelliklerin Trombosit Fonksiyon Testleriyle Klinikopatolojik Korelasyonu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2019.**Trombositler hemostazın sağlanmasında önemlidir. Trombosit fonksiyon bozuklukları (TFB), asemptomatik, hafif, şiddetli arasında değişen geniş ve heterojen bir kanama bozuklukları grubunu içerir. TFB'nun değerlendirildiği bir yöntem de ışık transmisyon agregometridir(LTA). LTA; bir ışık kaynağı, örneğin karışmasını sağlayan karıştırıcı bir mekanizma, spektrofotometre, kaydedici ve veri analizini sağlayan bilgisayardan oluşan bir sistemdir. Bu yöntemle platelet fonksiyonu ve biyokimyası hakkında bir çok bilgi elde edilebilir. LTA klinik rutinde dünya çapında sıklıkla kullanılmakta olup hala altın standart olarak kabul edilmektedir. ISTH/SCC BAT, çeşitli kanama semptomlarının şiddetini özetleyici bir kanama skoruna (KS) dönüştürebilen standartlaştırılmış, kantitatif bir Kanama Değerlendirme aracıdır. Çalışmamızda KS bu yöntemle hesaplanmıştır. 01.08.2017-01.08.2019 tarihleri arasında HÜTF'de LTA'sı çalışılmış olan 18 yaş ve üzeri hastalarla (%18 erkek) çalışma gerçekleştirildi. Tüm hastalarda önceden belirlenmiş klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Retrospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi. TFT bozukluğu 52(%46) hastada mevcuttu. Anlamli kanama skoru olan hastaların %68.4'ünde TFT bozukluğu mevcuttu. Çalışmamızda; Kollagen ile azalmış agregasyonun tek başına kanama kliniği ve kanama yerini etkilediği görüldü. 1. Kanama yerinin ADP(2 uM) ve kollagen ile anlamli ilişkisinin olduğu görüldü. ADP-2 ile agregasyon yanıtının bozuk olduğu hastalarda burun kanamasının anlamli olarak yüksek olduğu ve menorajili hastaların büyük bir bölümünde de ADP-2 ile azalmış agregasyonu olduğu gösterildi. Tekrarlayan burun kanaması olan, bu nedenle elektrokoterizasyon gibi ileri tedavi seçenekleri uygulanmak durumunda kalınan hastalarda ADP (2 uM) ile LTA çalışılmasının gerektiği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Trombosit Fonksiyon bozukluğu; Işık Transmisyon Agregometri; Kanama Skoru.

## İNGİLİZCE ÖZET

**Özlem Beydaş, Clinicopathological Correlation of Clinical Features with Platelet Function Tests in Hemorrhagic Patients Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, ANKARA, 2020.** Platelets are important in ensuring hemostasis. Platelet function disorders (PFD) include a large and heterogeneous group of bleeding disorders ranging from asymptomatic, mild to severe. One method in which PFD is evaluated is light transmission aggregometry (LTA). LTA is a system consisting of a light source, a mixing mechanism that enables sample mixing, a spectrophotometer, recorder and a computer that provides data analysis. With this method, a lot of information about platelet function and biochemistry can be obtained. LTA is frequently used worldwide in clinical practice and is still considered the gold standard. ISTH / SCC BAT is a standardized, quantitative Bleeding Assessment tool that can convert the severity of various bleeding symptoms into a summing bleeding score (BS). In this study, BS was calculated with this method. Between 01.08.2017-01.08.2019, the study was carried out with patients 18 years of age and older (18% male), whose LTA was studied at Hacettepe University Faculty of Medicine. Clinical and laboratory data previously determined were recorded in all patients. Data collected retrospectively were analyzed with appropriate statistical methods. PFD was present in 52 (46%) patients. PFD was present in 68.4% of patients with significant BS. In this study; It was observed that decreased aggregation with collagen alone affects the bleeding clinic and bleeding site. Bleeding localization was found to have a significant relationship with ADP (2  $\mu$ M) and collagen. It was shown that nasal bleeding was significantly high in patients with an aggregation response with ADP-2 and decreased aggregation with ADP-2 in the majority of patients with menorrhagia. It was shown that LTA should be studied with ADP (2  $\mu$ M) in patients with recurrent nasal bleeding, therefore, in which advanced treatment options such as electrocautization are applied.

Keywords: Platelet Function Disorder; Light Transmission Agregometry; Bleeding Score.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
TABLolar.....	x
1 GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Normal Trombosit fonksiyonu.....	3
2.2 Trombosit Fonksiyon Bozuklukları.....	3
2.2.1 Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları.....	4
2.2.2 Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozuklukları:.....	5
2.3 Işık Transmisyon Agregometri(LTA).....	8
2.4 ISTH/SCC Kanama Değerlendirme Anketi (BAT).....	11
3 HASTALAR VE YÖNTEM .....	13
3.1 Hasta Seçimi .....	13
3.1.1 Araştırmaya dahil olma kriterleri .....	13
3.1.2 Araştırmadan dışlanma kriterleri: .....	13
3.2 Bakılan Parametreler .....	13
3.2.1 Demografik, klinik bulgular ve Işık transmisyon agregometri değerlendirmesi.....	13
3.2.2 ISTH-SCC Bleeding assesment tool(BAT) Skorlama Anketine Göre Kanamanın Puanlanması .....	14
3.3 İstatiksel Analiz .....	18
3.4 Araştırmanın Etik Yönü .....	19
4 BULGULAR .....	20
4.1 Hasta Grubu Oluşumu .....	20

4.2	Işık Transmisyon Agregometri Çalışılmış Olan hastalarda Demografik özellikler ve Kanama Kliniği Değerlendirmesi .....	20
4.3	LTA'da Bakılan Agonistler ile Agregasyon yanıtının Değerlendirilmesi ve Kanama Kliniği ile İlişkinin Değerlendirilmesi: .....	20
4.4.	LTA'da bakılan agonist yanıtları ve ISTH-SCC bleeding assessment tool ile değerlendirilip puanlanmış olan kanama skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	21
4.5	LTA'da bakılan agonist yanıtları ile kanama epizodu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: .....	22
4.6	1. Kanama yerinin agonist yanıtı ve kanama skoruna göre değerlendirilmesi .....	24
4.6.1	1.Kanama yerinin agonist yanıtına göre değerlendirilmesi .....	24
4.6.2	1. Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi.....	25
4.7	2. Kanama yerinin agonist yanıtı ve kanama skoruna göre değerlendirilmesi	26
4.7.1	2. Kanama yerinin agonist yanıtına göre değerlendirilmesi: .....	27
4.7.2	2. Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi.....	27
4.8.	3. Kanama Yerinin Agonist Yanıtı Ve Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi .....	28
4.8.1	3. Kanama Yerinin Agonist Yanıtına Göre Değerlendirilmesi .....	29
	Agonistlerin azalmış agregasyon yanıtları ile 3.kanama yeri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ....	29
4.8.2	3.Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi.....	29
5	TARTIŞMA .....	30
6	SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	36
	KAYNAKÇA .....	38

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

CNS: Santral sinir sistemi

CPB: Kardiyopulmoner bypass

ÇA: Çeyrekler açıklığı

DM: Diyabetes mellitus

GİS: Gastrointestinal sistem

GS: Glanzman trambastenisi

HKB:Hafif kanama bozukluğu

KDA:Kanama değerlendirme anketi

KS: Kanama skoru

KZ: Kanama zamanı

LTA: Işık transmisyon platelet agregometri

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

TFB: Trombosit fonksiyon bozukluğu

TFT: Trombosit fonksiyon testi

vWD: Von willebrand Hastalığı

**ŞEKİLLER**

<i>Şekil 1. Işık Transmisyon Agregometri cihazı .....</i>	<i>11</i>
<i>Şekil 2. Kanama Yeri ve Kanama Skoru Grafiği .....</i>	<i>26</i>
<i>Şekil 3. Kanama Yeri ve Kanama Skoru Grafiği .....</i>	<i>28</i>

**TABLULAR**

<i>Tablo 1. LTA ile bakılan agregasyon parametrelerinin normal ya da herbirine göre indüklenen trombosit agregasyonunda azalma gözlenen hasta sayıları ve normal ya da azalmış agregasyona göre kanama kliniği gösteren hasta sayıları .....</i>	<i>21</i>
<i>Tablo 2. Kanama skorlarının agonist yanıtına göre değerlendirilmesi .....</i>	<i>22</i>
<i>Tablo 3. Agonist yanıtına göre kanama epizodu sonuçları .....</i>	<i>23</i>
<i>Tablo 4 Agonist yanıtına göre kanama 1 yer sonuçları.....</i>	<i>25</i>
<i>Tablo 5. Kanama yerine göre kanama skor sonuçları .....</i>	<i>26</i>
<i>Tablo 6. Agonist yanıtına göre kanama 2 yer sonuçları.....</i>	<i>27</i>
<i>Tablo 7. Kanama yerine göre kanama skor sonuçları .....</i>	<i>28</i>

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Trombosit fonksiyon bozuklukları (TFB), hafif ile şiddetli arasında değişen geniş ve heterojen bir kanama bozuklukları grubunu içerir. Hastalar asemptomatik olabilir bununla birlikte, tanı konulanların çoğunda kolay morarma, mukokutanöz kanama , yaralanma veya ameliyat sonrası normalden fazla kanama görülür(1)

Özellikle travma ve tıbbi müdahaleler bağlamında, etkilenen hastaları kanama riskine maruz bırakan en yaygın kalıtsal kanama bozuklukları arasındadır ve genellikle tanı konulması zor hastalıklardır (2).

Kalıtsal / doğuştan trombosit fonksiyon bozuklukları genellikle erken yaşta göreceli olarak şiddetli kanamadan hafif kanama ya da asemptomatik olmasına kadar geniş klinik belirtilere sahiptir ve özellikle hastalar hemostatik güçlükler yaşamadıklarında erişkinliğe kadar teşhis edilmeden kalabilirler (3).

Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları kalıtsal olguların tersine, birçok ilacın kullanımında (özellikle aspirin) ve bazı hastalıkların(Karaciğer hastalıkları, üremi gibi) trombosit fonksiyon bozukluklarına neden olmaları nedeni ile meydana gelmektedir.

Trombosit fonksiyon bozuklukları için laboratuvar testleri birçok yaygın ve nadir kanama bozukluğunun tanısı için önemlidir (4-7).

Çok sayıda TFB'na bağlı kanama vakası gelişmekte olan ülkelerde, kaynakların kısıtlı olması ve testlerin mevcut olmaması nedeniyle teşhis edilememektedir (8). Bazı hastalarda tanı konulamaması ve tekrarlayan kanamalar nedeniyle elektrokoterizasyon, histerektomi gibi daha radikal tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

Trombosit fonksiyon bozuklukları için çeşitli çalışma grupları tarafından tanısız algoritmalar belirlenmiştir(3).

Işık transmisyon platelet agregometri (LTA) trombositopenisi olmayan hastalarda edinilmiş ve kalıtsal PFD'lerin tespitinde altın standarttır (9). Ancak bu teste erişim her zaman mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda LTA ile çalışılan parametrelerin kanamalı hastalarda bakılan klinik özelliklerle klinikopatolojik korelasyonunun değerlendirilmesi planlanmıştır.

Trombositopeni hariç tutulduktan sonra LTA'nın trombosit fonksiyon bozukluklarını ne sıklıkta saptadığı; kanama bozukluğu olan bireylerde LTA bulguları; hangi agonistlerin trombosit fonksiyon bozukluklarını tespit ettiği, LTA bulgularına dayanarak bir kanama bozukluğu olasılığı, kanama bölgelerine göre anlamlı olan agonist yanıtının olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı. Aynı zamanda SCC/ISTH BAT anket sisteminin LTA çalışılmadan önce hasta seçimindeki yeri ve çalışmamızda değerlendirdiğimiz klinik verilerle korelasyonu da değerlendirildi. En az bir agonist yanıtında bozukluk olması trombosit fonksiyon test bozukluğu olarak kabul edildi.

Aynı zamanda bu teste erişimdeki zorluk ve maliyet etkinlik göz önüne alınarak kanama semptomunun ciddiyetinin değerlendirilmesi ve iletilmesi, öznel hemorajik semptomların tutarlı bir biçimde rapor edilmesini amaçlayan , çeşitli kanama semptomlarının şiddetini nihai, özetleyici bir kanama skoruna (BS) dönüştürebilen standartlaştırılmış, kantitatif bir Kanama Değerlendirme aracı olan ISTH/SCC BAT(10) kullanılarak, kanama skorları hesaplanıp klinik özellikler ve LTA sonuçları ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

Eğer kanama değerlendirme aracı doğrulanıp kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastaları tahmin etmek için kullanılabilirse, kaynakları sınırlı olan ülkeler için düşük maliyetli bir çözüm olabilir. Bu da, daha yoğun laboratuvar testlerinin gerekçelendirilebileceği bir grup hasta tanımlanmasında yardımcı olacaktır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Normal Trombosit fonksiyonu

Trombositler hemostazın sağlanmasında önemlidir ve görevlerini dört adımda gerçekleştirirler. Damar endotel yüzeyinde bir hasar meydana geldiğinde, trombositler yüzeylerinde taşıdıkları glikoprotein (GP) GPIb/IX, GPIa/IIa ve integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 reseptörleri ile endotel alt tabakasındaki kollajen, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), trombospondin ve fibrinojene bağlanırlar (11, 12). Böylece hasar bölgesine trombosit adezyonu gerçekleşir.

Trombosit reseptörlerinin ilgili ligandlarına bağlanması trombositin aktiflenmesine yol açar. Bu aktivasyon, hücre içi kalsiyumuna bağlı olarak hücre iskelet sisteminde oluşan değişikliğin sonucunda meydana gelir. Hücre dışından gelen uyarının hücre içine aktarılmasıyla, trombosit  $\alpha$ -granülleri içeriklerini salgırlar. Salınan ADP trombosit yüzeyindeki integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3'de yapısal değişikliğe neden olur (13, 14)

Fibrinojen, yapısal değişikliğe uğrayan integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 reseptörleri aracılığıyla iki veya daha fazla trombositte bağlanarak trombosit agregasyonunun oluşmasını sağlar. Sonuçta hasar bölgesinde trombosit tıkaçı oluşur. Trombositlerin aktivasyonu yüzeylerindeki fosfolipitlerde değişikliğe yol açar. Bu fosfolipitler de bazı pıhtılaşma faktörlerinin aktiflenmelerini sağlayarak trombosit prokoagülan aktivitesini yerine getirir. Trombin, epinefrin ve kollajen dahil diğer trombosit agonistleri bu toplanma fenomenini artırır (13, 14)

### 2.2 Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Trombosit sayısı azaldığında ve / veya fonksiyonlarından biri bozuk olduğunda kanama riski artabilir (15).

Trombositlerin fonksiyonlarından herhangi birindeki kusur, primer hemostatik tıkaçın oluşturulamaması ile kanamaya eğilim oluşturur. Trombosit fonksiyon bozuklukları kalıtsal veya akkiz olabilirler. Kalıtsal bozuklukların görülmesi oldukça nadir iken, edinsel olanlarla sıklıkla karşılaşılır.

Bir hastanın öyküsünde minör travmayla oluşan morluklar, diş çekimi, tonsillektomi gibi küçük cerrahi girişimler sonrasında kanama varsa, laboratuvar incelemesinde trombosit sayısı normal iken kanama zamanı (KZ) uzun ise, trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir (3).

Edinsel PFD'ler; En sık antiplatelet ilaçlarla tedavi edilen hastalar veya hepatik veya renal hastalıklar, post-kardiyopulmoner bypass, miyeloproliferatif neoplazmalar, diabetes mellitus gibi hastalıklarla birlikte dir.

Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları daha az yaygındır ve Bernard Soulier sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Glanzmann trombastenisi ve depo havuzu bozuklukları gibi hastalıkları içerir.

### 2.2.1 Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Dev trombositleri olan kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları oldukça nadirdir (16, 17). Bunlar arasında trombosit glikoprotein anormallikleri olan grupta Bernard-Soulier sendromu bulunmaktadır (18).

Bernard-Soulier sendromu: Oldukça nadir görülen kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Tipik bulguları uzun KZ, ileri derecede büyük trombositler ve bazı formlarında trombositopenidir. Trombosit yüzeyinde GPIb/IX kompleksinin olmamasına veya anormalliğine bağlı trombosit adezyon bozukluğudur. Aktiflenmemiş trombosit, yüzeyinde yer alan GPIb/IX ile yüksek akım hızına sahip bölgelerdeki damar endotel alt tabakasına, vWF aracılığıyla adezyonunu gerçekleştirir. GPIb/IX trombositlerin fibrine bağlanabilmesi için de reseptör olarak görev yapar. Bundan dolayı eksikliği veya anormalliğinde trombositler endotel alt tabakasına yapışamazlar. GPIb trombosit membranının hücre iskelet sistemiyle olan bağlantısını sağlar. Eksikliğinde membran iskelet sistemi ilişkisi bozulur. Trombosit fonksiyon testlerinde ristosetin ile agregasyon azalmış veya kaybolmuştur(18)

Glanzmann trombastenisi: Nadir görülür ve otozomal resesif geçişlidir. İntegrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 kompleksinin eksikliği veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır (19, 20).

Epistaksis, diş eti kanaması, menoraji sık görülen klinik belirtilerdir, bu hastalarda büyük kas hematomu veya hemartroz nadiren görülür. Temel tanısal özellikler, normal bir trombosit

sayısı ve morfolojisi, Kanama zamanı(KZ)'nin uzun olması, ADP, kollajen, epinefrin, trombin gibi, ristosetin dışındaki fizyolojik agonistler ile agregasyon yanıtı oluşturulamaması, Pıhtı retraksiyonu azalmış veya olmaması ile karakterizedir (21).

Rekombinant faktör VIIa ve diğer hemostatik ajanların kullanımı, kontrol etkinlik çalışmaları yetersiz olmasına rağmen kanamanın kontrolünde yardımcı olduğu görülmüştür (22).

Depo Havuzu Eksiklikleri: Trombosit aktivasyonu için gerekli olan maddeler (ADP, ATP, kalsiyum ve serotonin) granül içinde bulunmaz veya azalmıştır. Delta depo havuzu eksikliği; genellikle kalıtsal sistemik granül kusurları eşliğindedir. Delta depo havuzu eksiklikleri; Hermansky-Pudlak ve Chédiak-Higashi sendromlarında albinizm eşliğindedir ve delta-granüllerinde kantitatif eksiklik vardır. Albinizm olmayan olgularda ise, granüllerin sayısal eksikliğinden çok içerik eksikliği vardır. Hafif veya orta derecede kanama eğilimi görülür. KZ genellikle uzamıştır. Trombosit sayı ve morfolojisi genellikle normaldir. Delta-granüller trombosit agregasyon dalgasının ikinci evresinde içeriklerini boşalttıkları için eksikliklerinde ADP ve epinefrine agregasyon yanıtında genellikle agregasyonun ikinci dalgası oluşmaz. Kollajene düşük konsantrasyonda yanıt alınamaz iken, yüksek konsantrasyonda normal veya normale yakın yanıt alınır (14, 23).

Wiskott-Aldrich sendromu X'e bağlı resesif bozukluktur, immün yetmezlik, ciddi disfonksiyonel trombositler ve makrotrombositlerden ziyade mikrotrombositli trombositopeni ile karakterizedir (24). depo havuzu benzeri bir bozukluğa sahiptir (25).

### 2.2.2 Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozuklukları:

Karaciğer Hastalıkları: Karaciğer , pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin büyük bir kısmının sentezinden sorumlu olduğu için hemostazda önemli bir rol oynar. Karaciğer hastalığı genellikle hemostazın bozulmasına, sadece çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin üretim eksikliğinden dolayı değil, çeşitli mekanizmalarla da neden olur (26). Hem niceliksel hem de niteliksel trombosit bozukluklarının sadece kronik değil, aynı zamanda akut karaciğer hasarının bir sonucu olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Sirozda genellikle portal hipertansiyon ve trombositlerin splenik sekestrasyonunun yanı sıra trombopoietin üretiminin azalmasından dolayı

trombositopeniye yol açar. Trombositopeni olmaması durumunda bile işlevsiz trombositler bu hastalarda kanama riskine katkıda bulunabilir. Trombosit agregasyonu anormal olabilir ve kanama süresi uzar. Bununla birlikte, kanama süresinin uzaması bu popülasyondaki kanama riskini belirleyici değildir. Bu hastalarda KZ'ndaki uzamanın kanama riskinin göstergesi olup olmadığı bilinmemektedir. KZ karaciğer biyopsisi veya karaciğer naklinden önce bir tarama testi olarak kullanılmamalıdır (14).

Kardiopulmoner Bypass cerrahisi: Kardiyopulmoner bypass (CPB), trombositlerin bypass makinesinin fizyolojik olmayan yüzey bileşenleriyle etkileşimi de dahil olmak üzere sayısız faktöre bağlı olarak önemli trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bypass sırasında hipotermi, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı ve trombin oluşumu da katkıda bulunabilir(27). Glikoprotein Ib ve IIb/IIIa , PECAM-1 azalır bu da trombosit endotelindeki adezyon ve trombosit agregasyonunun azalmasına neden olur. Trombosit yüzeyinde fibrinolizisin aktiflenmesi ile trombosit reseptörleri plazmin tarafından parçalanır ve trombosit adheziv özelliklerinde bozulma olur. Trombosit fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile cerrahinin süresi paralellik gösterir(27)

Üremi: Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili üremi artmış klinik kanama ile ilişkilendirilmiştir(28). Trombosit fonksiyon bozukluğu fibrinojen ve von Willebrand faktörü ile integrin  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 etkileşimini etkileyen fonksiyonel bir bozukluk nedeni ile hem azalmış trombosit agregasyonu hem de azalmış trombosit adezyonundan kaynaklanmaktadır (29, 30). Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan peteşi, purpura, burun kanaması, ekimoz ve GİS kanaması gibi kanamalar sık görülür (14). Koagülopatinin yanı sıra üremik hastadaki kanama problemlerinin birçoğu diyalizle heparin kullanımı veya gastrit gibi genel anatomik anormallikler ile de açıklanabilir. Üremiyi kontrol etmek için rutin diyaliz kullanımı, spontan mukokutanöz kanama insidansını azaltmıştır. Hematokrit düzeyinin düşük olması, KZ'nın uzamasına neden olabilmektedir. Anemi ve trombosit fonksiyonu arasındaki genel ilişkide yüzde 30'un üzerindeki bir hematokritte, kırmızı hücreler temel olarak damarın merkezini işgal ederken, trombositler endotel yüzeyinde bir tabaka halinde bulunur. Bu yakınlık, trombositlerin endotele yapışmasını ve endotel hasarı olduğunda trombosit tıkaçı oluşturmasını sağlar (31). Hemoglobun miktarının arttırılması, uzun

KZ'nı ve hemostaz bozukluklarını kısmen düzeltir. Aneminin eritropoietin ile düzeltilmesi kanama insidansını azaltabilir (28, 32).

Paraproteinemiler: paraproteinemisi olan hastalarda, kanamaya yatkınlık ve hiperkoagülabilité görülebilir. Waldenström makroglobulinemide burun veya diş etlerinden kronik sızıntı olarak kanama yaygın olsa da, ameliyat sırasında ve / veya sonrasında gastrointestinal sistemden kanama olabilir (33). Pıhtılaşmayla ilgili en sık karşılaşılan laboratuvar bozukluğu, trombin süresinin uzamasıdır bu da fibrin polimerizasyonunun IgM paraproteini tarafından inhibe edilmesinin bir sonucudur (34). Trombosit fonksiyonundaki değışiklikler, muhtemelen IgM paraprotein ve trombosit yüzey membranı glikoproteinleri arasındaki etkileşime bağılı olarak kanama süresinin uzamasına, bozulmuş pıhtı geri çekilmesine, in vivo trombosit agregasyonunda kusurlu ve in vitro trombosit adezyonunda azalmaya neden olabilir (34).

Diabetes Mellitus (DM): bu hastalarda trombosit fonksiyon bozuklukları, artmış trombosit reaktivitesine yol açan hücre içi sinyal anormalliklerinin hem reseptör (örneğin, artan ekspresyon) hem de yoğunlaştırılmış adezyonu nedeniyle meydana gelmektedir (35, 36).

Edinilmiş Glanzmann Trombastenisi: Çoğunlukla, allo veya oto-antikorlar ile oluşabilen nadir bir durumdur, Gebelik, otoimmün hastalıklar (örneğin, sistemik lupus eritematozus, immün trombositopeni), ve integrin alfaIIb beta3 antagonistlerinin (abciximab, eptifibatide gibi) kullanıldığı durumlarda meydana gelebilir. Klinik bulgular kalıtsal GT'ne benzemektedir (37-41).

Tedavi:

Terapötik kararlar sadece laboratuvar testlerine dayanmamalıdır, çünkü yukarıda belirtilen testlerle ölçülen trombosit fonksiyonundaki anormallikler, klinik kanamanın varlığını veya yokluğunu mutlaka öngöremez. Aspirin gibi ilaçlar, trombosit fonksiyon bozukluğunun en sık nedenleri olduğundan, reçetesiz satılan aspirin içeren preparatların kullanımı da dahil olmak üzere, dikkatli bir ilaç kullanım öyküsü çok önemlidir. Bir operasyon veya diğér uygulanacak tedavilerden önce söz konusu olan herhangi bir ilacı kesmek daha doğru bir karar olabilir. Trombosit fonksiyonunun spesifik testleri, bu durumlarda klinik karar vermede fazla rol oynayabilir. Bununla birlikte, bir hastanın trombosit disfonksiyonunu düşündüren klinik olarak

anlamli bir kanama öyküsü varsa, provoke veya spontan olsun, uygun trombosit fonksiyon testleri yapılmalı, böylece kanama riski yeterince değerlendirilebilmeli ve tedavi daha rasyonel olarak seçilmelidir. Bununla birlikte, trombosit fonksiyon bozukluğunu düzeltmek için spesifik bir tedavinin gerekli olması durumunda sınırlı sayıda tedavi seçeneği vardır (42).

Bu tedaviler arasında; desmopressin, östrojenler, trombosit replasmanı, antifibrinolitik ajanlar, rekombinan faktör VII a gibi seçenekler bulunmaktadır.

### **2.3 Işık Transmisyon Agregometri(LTA)**

1960'larda platelet agregometrisinin icadı, platelet fonksiyon analizi testlerinde çığır açmıştır. Agregasyon testi olarak en sık ve en geniş çapta kullanılan testtir (43).

LTA; bir ışık kaynağı, örneğin karışmasını sağlayan karıştırıcı bir mekanizma, spektrofotometre, kaydedici ve veri analizini sağlayan bilgisayardan oluşan bir sistemdir. Sitrattan zengin plazma (platelet rich plasma-PRP) testte kullanılır. Çalışılacak her örnek için o örneğe göre cihaz kalibre edilir. Bu işlemde, plateletten zengin plazmanın (PRP) %0 agregasyonu temsil ettiği kabul edilir. Aynı kişiden alınan kan örneğinin farklı santrifüj hızında elde edilen plateletten fakir plazmasının maksimal transparan görünümde olduğu ve %100 agregasyonu temsil ettiği kabul edilir. Dışarıdan eklenen agonistle PRP örneğinde agregasyon oluşturulduğunda, örneğin görünümü daha netleşir ve ışık transmisyonu artış gösterir. Agregasyon paterni; ADP, kollajen gibi farklı dozlarda eklenen eksojen agonistle oluşturmuş primer cevabın ve takiben adenin nükleotidlerinin depo granüllerinden salınmasıyla elde edilen sekonder cevabın oluşturduğu trasenin kaydedilmesiyle oluşturulur. En sık kullanılan agonistler: kollajen, trombin, ADP, ristosetin, araziidonik asit, epinefrindir. Agonistler, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler. Uyarılan plateletlerin agregasyon trasesi iki fazdan oluşur. Oluşan bu bifazik yanıt, çoğunlukla birincil ve ikincil agregasyon dalgası olarak isimlendirilir. Bu yöntemle platelet fonksiyonu ve biyokimyası hakkında bir çok bilgi elde edilebilir. LTA klinik rutinde dünya çapında sıklıkla kullanılmakta olup hala altın standart olarak kabul edilmektedir.

#### **Avantajları:**

- Aynı anda çoklu agonist paneli ve farklı konsantrasyonlarda agonist etkileri test edilebilir.

- Yıllarca kullanılmış ve gold standart olarak kabul edilmiştir.
- İş gücü gerektirmesine ve belirli trombosit sayısı altındaki örneklerin değerlendirilememesine rağmen en kullanışlı test olarak görülmektedir.

#### Platelet agregometrinin dezavantajları;

- Plateletten zengin plazmanın hazırlanması gerekmektedir.
- Test zaman alıcıdır.
- Yüksek örnek hacmi gerektirmektedir.
- Tam kan kullanılamaz. Non-fizyolojik bir testtir.
- Testi uygulamak ve değerlendirmek için kalifiye eleman gerektirir.
- Lipemi ve hemoliz ışık geçirgenliğini etkileyerek sonuçları değiştirebilir.
- Fazla kan gerektirdiğinden dolayı pediatrik hastalarda kullanışlı değildir.
- En büyük dezavantajlarından biri ise sadece 150.000/ $\mu$ L üzerinde sayıda trombositte sahip hastaların örnekleri değerlendirilebilmektedir.

LTA çalışmalarının sonucu PRP örneklerinde platelet sayısı 150.000 / $\mu$ L altı olduğunda hatalı olmaktadır

Günümüzde hala kabul edilen tanı ve araştırma amaçlı kullanılacak en kullanışlı yöntem olsa da, LTA non-fizyolojik bir testtir. Bunun nedeni tam kan örneğinden ayrılmış olan plateletler sadece ortama agonist eklenerek aktive edilir. Bu durum, damar hasarı ile tetiklenen platelet adhezyon, aktivasyon, agregasyon aşamalarını taklit edemez. Bunun yanında; lipemi ve hemoliz ışık geçirgenliğini etkiler, sonuçlar ciddi derecede etkilenme gösterir. LTA yüksek hacimde kan gerektirir ve testleri gerçekleştirmek ve sonuçları değerlendirmek için eğitilmiş elemana ihtiyaç vardır (44-49).

LTA birçok preanalitik ve analitik değişikenden etkilenen zaman alıcı ve teknik olarak zor bir tekniktir, bu nedenle uzman laboratuvarlarda uzman personel tarafından dikkatlice kontrol edilmeli ve yapılmalıdır (50).

SCC/ISTH trombosit fizyolojisi alt komitesinin fikir birliğine dayanan LTA standardizasyon önerileri doğrultunda test için gerekli plazma örneği alınmadan önce uyulması gereken kurallar aşığıdaki gibidir (50) :

\* Egzersizin neden olduğu adrenalin salınımının trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltmak için, birey için kısa bir dinlenme periyodundan sonra LTA kan örnekleri alınmalıdır.

\* Egzersizle indüklenen adrenalin salınımının trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltmak için LTA için kan örneği alınmadan önce en az 30 dakika boyunca sigara içmekten kaçınılmış olması gerekmektedir.

\* LTA için kan örnekleri, en az 2 saat boyunca kafeinden uzak kalan bireylerden toplanmalıdır.

\* Trombosit işlevini reversible (örneğin NSAID'ler) inhibe ettiği bilinen ilaçlarla tedavi, örneklemeden en az 3 gün önce durdurulmalıdır.

\* Trombosit fonksiyonunu irreversible inhibe ettiği bilinen ilaçlarla tedavi (örneğin aspirin, tienopiridinler) örneklemeden en az 10 gün önce durdurulmalıdır.

\* Örneklemeden önce herhangi bir ilaçla tedavinin durdurulması gerekip gerekmediği kesin değildir. Bazı hastaların LTA çalışmaları için numune alınmadan önce tüm ilaçları bırakması mümkün değildir.

\* Örneklemeden önce trombosit fonksiyonunu inhibe eden ilaçlarla tedavi durdurulamadığında, LTA sonuçları yorumlanırken trombosit fonksiyonu üzerinde ilaç kaynaklı etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

\* Glisemi ve lipidemideki değişiklikler LTA çalışmalarının sonuçlarını hafif etkilese de, bu etkilerin trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısına önemli derecede etki edip etmediği belirsizdir. Hafif ğnlerin LTA çalışmalarının sonuçları üzerindeki etkileri muhtemelen önemsizdir.



*Şekil 1. IŞık Transmisyon Agregometri cihazı (AggRAM)*

#### **2.4 ISTH/SCC Kanama Değerlendirme Anketi (BAT)**

LTA gibi tanısıl testler yalnızca uzman laboratuvarlarda mevcut olma eğilimindedir. LTA testleri genellikle eğitimli personel tarafından yapılmaktadır. Ek olarak, karmaŐık değerlendirme öncesi gereklilikler sıklıkla numunenin daha uzak bir yerden gönderilmesinden ziyade laboratuvarda yerinde çalıŐılmasını gerektirir. Bu nedenle hastaları sevk için uygun Şekilde seçmek önemlidir. Kanama semptomunun ciddiyetinin değerlendirilmesi ve iletilmesi, öznel hemorajik semptomların tutarlı bir biçimde rapor edilmesindeki güçlük nedeniyle uzun zamandır zor olmuştur. ISTH/SCC BAT, çeşitli kanama semptomlarının Şiddetini nihai, özetleyici bir kanama skoruna (KS) dönüştürebilen standartlaştırılmış, kantitatif bir kanama değerlendirme aracıdır. Kanama değerlendirme anketi (KDA), daha fazla laboratuvar araŐtırmasına rehberlik etmek ve bir hastada bireysel kanama riskini ve semptom Şiddetini tanımlamak için çeşitli kanama bozuklukları için tasarlanmıŐtır. Eğer KDA doğrulanıp kalıtsal trombosit disfonksiyonu olan hastaları tahmin etmek için kullanılabilirse, kaynakları sınırlı olan

lkeler için düşük maliyetli bir çözüm olabilir. Bu, daha yoğun laboratuvar testlerinin gerekelendirilebileceği bir grup hasta tanımlanmasında yardımcı olacaktır (2).

ISTH/SCC BAT: Farklı organ sistemlerindeki ve bölgelerdeki kanama değerlendirmesine dayanan bu ankette, hastalarda 14 önemli kanama bölgesini kapsayan kanama semptomlarının varlığı ve Şiddeti kaydedilir.her bir kanama semptomuna; semptomların Őiddetine bağlı olarak bir skor (0-4) verilir, kadınlarda 0 ile 56 arasında ve erkeklerde 0 ile 48 arasında değişen skorlar mevcuttur. Őüphelenilen von Willebrand hastalığı (VWD) olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü BAT semptom Şiddetinin değerlendirilmesinde geçerliliği kanıtlanmış ve daha ileri araŐtırmalara ihtiyaç duyan hastaların tespitine yardımcı olmuştur (10, 51).

### 3 HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine 01.08.2017 yılından itibaren başvuran hematoloji polikliniğinde muayene edilmiş ya da hematoloji bölümüne konsulte edilerek LTA ile trombosit fonksiyon testleri çalışılmış olan 18 yaş ve üstü hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

##### 3.1.1 Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. Yaş > 18 olması
2. 2017 ve sonrasında trombosit fonksiyon testinin LTA ile çalışılmış olması

##### 3.1.2 Araştırmadan dışlanma kriterleri:

1. Trombosit sayısı 150.000 altında olmak
2. LTA çalışılabilmesi için gerekli kriterleri karşılayamama

Tek merkezli, kesitsel, retrospektif, tanı müdahalesiz, tedavi müdahalesiz, tanımlayıcı çalışma olup 01.08.2017-01.08.2019 tarihleri arasında LTA'sı çalışılmış olan hastalarla çalışma gerçekleştirildi. Hasta listesi ICD 10 tanı kriterlerine göre R23.3 ,R04, N92.4, N95, R58, K92.2, N92.4, I85.0, N93, P51, H35.6,H43.1, H11.3, R04.8 tanı kodları ile HÜTF bilgi işlem merkezi tarafından taranarak LTA testi çalışılan ve çalışılmayan hasta grubu olarak listelendi. LTA çalışılmış olan hasta grubu nükleus kayıtları üzerinden araştırıldı. Yaşı, trombosit sayısı eşik değerinde olduğu ve Trombosit fonksiyon testi LTA ile çalışıldığı doğrulanan hastaların kanama skorlaması ISTH-SCC bleeding assessment tool ile değerlendirilip puanlandı. Hastaların verileri hastane sisteminden derlendi. Hastalara çalışma sürecinde rutin dışı ek tetkik yapılmadı. Hastalar için ek maliyet çıkarılmadı.

#### 3.2 Bakılan Parametreler

##### 3.2.1 Demografik, klinik bulgular ve ışık transmisyon agregometri değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların şu bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır: Yaş, cinsiyet, kanama epizot sayısı, 1. Kanama yeri , 1. Kanama için adet, 1. Kanama esnasında bakılan trombosit sayısı, 1. Kanama esnasında periferik yaymada

bakılan trombosit sayısı, 2. Kanama yeri , 2. Kanama için adet, 2. Kanama esnasında bakılan trombosit sayısı, 2. Kanama esnasında periferik yaymada bakılan trombosit sayısı, 3. Kanama yeri , 3. Kanama için adet, 3. Kanama esnasında bakılan trombosit sayısı, 3. Kanama esnasında periferik yaymada bakılan trombosit sayısı

Işık transmisyon agregometri ile değerlendirilmiş agregasyon yanıtları (ADP (2 uM) ile agregasyon, ADP (6 uM) ile agregasyon, Epinefrin ile agregasyon, Kollagen (1 ug/mL) ile agregasyon, Ristocetin (0.5 mg/ml) ile agregasyon, Ristocetin (1.25 mg/ml) ile agregasyon)

### **3.2.2 ISTH-SCC Bleeding assesment tool(BAT) Skorlama Anketine Göre Kanamanın Puanlanması**

Hastaların kanama semptomları incelenerek, BAT skorlama anketine göre puanlandı. BAT skorlama anketinin detayları aşağıda belirtildiği şekildedir.

- Burun kanaması

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan >5/yıl ya da 10 dakikadan uzun süren kanamalar

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Nazal tampon, koterizasyon ya da antifibrinolitik gerekenler

4 puan Kan transfüzyonu ya da replasman tedavisi (hemostatik kan bileşenleri ve rFVIIa) ya da desmopressin

- Cilt kanaması

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Maruz kalan alanlarda 5 ya da daha fazla morluk(>1 cm için)

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Geniş morluklar

4 puan Kan transfüzyonu gerektiren spontan hematom

- Küçük yaralardan kanama

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan >5/yıl ya da 10 dakikadan uzun süren kanamalar

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Cerrahi hemostaz

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Oral kavite kanamaları

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Mevcut

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Gastrointestinal kanama

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Mevcut(ülser, portal hipertansiyon, hemoroid, anjiodisplazi ile ilişkili olmayan)

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Hematüri

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Mevcut (makroskopik)

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Cerrahi hemostaz, demir replasmanı

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Diş çekimi

0 puan Yok/Önemsiz/diş çekimi yapılmayan

1 puan Tüm işlemlerin %25'i veya daha azında rapor edilmiştir\*\*. Müdahale edilmemiş.

2 puan Tüm işlemleri % 25'inden fazlasında rapor edilmiştir\*\*. Müdahale edilmemiş.

3 puan Suture ya da tampon

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Ameliyat

0 puan Yok/Önemsiz/Cerrehi girişim yok

1 puan Tüm işlemlerin %25 'inden azında rapor edilmiştir. Müdahale edilmemiş

2 puan Tüm işlemleri % 25'inden fazlasında rapor edilmiştir. Müdahale edilmemiş.

3 puan Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

- Menoraji

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar, 2 saatten daha kısa aralıklarla ped değiştiren hastalar, kanama miktarının fazla olması ve pıhtı, PBAC skoru>100

2 puan Okul ya da işten yılda 2 defadan fazla uzak kalmak

Antifibrinolitik ya da hormon ya da demir tedavisine ihtiyaç duyulması

3 puan Antifibrinolitik ve hormonal tedaviye birlikte ihtiyaç duyulması

Menarştan beri mevcut ve 12 ayın üzerinde olması

4 puan Hastane yatışı ve acil tedavi gerektiren akut menoraji

Kan transfüzyonuna, replasman tedavisi ya da desmopressine ihtiyaç duyulması

Dilatasyon ve küretaj veya endometrial ablasyon veya endometrial ablasyon

- Postpartum hemoraji

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

- Oksitosin kullanımı

6 haftadan fazla süren lohusalık dönemi

2 puan Demir tedavisi, antifibrinolitik

3 puan Kan transfüzyonuna, replasman tedavisi ya da desmopressine ihtiyaç duyulması

Anestezi altında fizik inceleme ve/veya uterin tampon amaçlı uterin balon/tampon kullanımı

4 puan Yoğun bakım yatışı ya da cerrahi girişim gerektirecek herhangi bir prosedür (histerektomi, internal iliak arter legation\*\*,uterin arter embolizasyonu, rahim içi suturları gibi)

- Kas hematomları

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Post travmatik, tedavi gerektirmeyen

2 puan Kendiliğinden olan, tedavi gerektirmeyen

3 puan Kendiliğinden veya travmatik, desmopressin veya replasman tedavisi gerektiren

4 puan Kendiliğinden olan veya posttravmatik, cerahi girişim veya kan transfüzyonu gerektiren

- Hemartroz

0 puan Hiç gelişmemiş

1 puan Posttravmatik, tedavi yok

2 puan Spontan, tedavi yok

3 puan Spontan ye da kendiliğinden desmopressin veya replasman tedavisi gerektiren

4 puan Spontan ye da kendiliğinden, cerrahi girişim veya kan transfüzyonu gerektiren

- CNS Kanaması

0 puan Hiç gelişmemiş

3 puan Subdural kanama, herhangi bir müdahale

4 puan İntraserebral, herhangi bir müdahale

- Diğer Kanamalar

0 puan Yok/Önemsiz

1 puan Meydana gelmiş

2 puan Medikal evaluasyon açısından bir uzmana yönlendirilen ya da detaylı bir laboratuvar incelemesi yapılan hastalar

3 puan Cerrahi hemostaz, antifibrinolitikler

4 puan Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin

# 0 ile 1 arasındaki ayrım kritik öneme sahiptir. Skor 1, semptomun, hastanın öyküsünde görüşmeci tarafından mevcut olduğu şeklinde değerlendirildiği, ancak skor 2 veya daha fazlasına girmediği anlamına gelir

\*\* Kanamaya neden olan bir ekstraksiyon / cerrahi % 100, iki ekstraksiyon/cerrahinin birinde kanama %50, üç ekstraksiyon/cerrahinin birinde kanama %33, dört ekstraksiyon / cerrahinin birinde kanama %25 olarak değerlendirilmiştir.

^ Umbilikal kordon kanaması, cephalohematoma, emzirme/emzirme sırasında emmenin neden olduğu yanak hematomu, sünnet sonrası aşırı kanama veya venipunktur sonrası konjonktival kanama.

### 3.3 İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24 for Windows programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilkins, varyasyon katsayısı) incelendi. Normal dağılıma uymayanların arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uyanların arasındaki fark t-testi kullanılarak incelendi, kategorik veriler ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.4 Araştırmanın Etik Yönu**

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun GO 19/766 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

## 4 BULGULAR

### 4.1 Hasta Grubu Oluşumu

Çalışmaya 112 hasta dahil edildi. Hasta grubu 01.08.2017-01.08.2019 tarihleri aralığında Hacettepe Üniversitesine en az bir kez başvuran, hematoloji polikliniğinde muayene edilmiş ya da hematoloji bölümüne konsulte edilerek LTA ile trombosit fonksiyon testleri çalışılmış olan 18 yaş ve üstü hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hasta seçiminde daha önce kanıtlanmış PFD tanısının olup olmaması bir kriter olarak alınmadı.

### 4.2 Işık Transmisyon Agregometri Çalışılmış Olan hastalarda Demografik özellikler ve Kanama Kliniği Değerlendirmesi

Çalışma süresi içerisinde LTA ile TFT'leri çalışılmış ve çalışmaya dahil edilmiş olan 104 (%92.9) hastanın kanama kliniği mevcuttu. Çalışmaya alınan 112 hastanın ortalama yaşları 35.9, 94'ü (%83.9) kadın, 18'i (%16.1) erkekti.

### 4.3 LTA'da Bakılan Agonistler ile Agregasyon yanıtının Değerlendirilmesi ve Kanama Kliniği ile İlişkinin Değerlendirilmesi:

LTA ile en az bir azalmış agregasyon yanıtı TFT bozukluğu olan toplam 52 (%46.5) hastadan; 46 (%88.5) hastada kanama olduğu, 6 (%11.5) hastada ise kanama kliniği olmadığı görüldü, TFT bozukluğu olmayan toplam 60 hastadan; kanama kliniği olan 58 (%96.6) hasta, kanama kliniği olmayan 2 (%3.4) hasta olduğu görüldü. TFT bozukluğu ile kanama kliniği arasında sınırda anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.093).

Tablo 1'de hastaların LTA ile bakılmış agregasyon yanıtları ve kanama kliniği ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 1. LTA ile bakılan agregasyon parametrelerinin normal ya da herbirine göre indüklenen trombosit agregasyonunda azalma gözlenen hasta sayıları ve normal ya da azalmış agregasyona göre kanama kliniği gösteren hasta sayıları**

Agonistler	Normal Agregasyon	Azalmış Agregasyon	Kanama var/normal agregasyon	Kanama var/azalmış agregasyon	P*
ADP(2 uM) n(%)	70(%62.5)	42(%37.5)	66/70(%94.2)	38/42(%90.4)	0.44
ADP(6 uM) n(%)	95(%84.8)	17(%15.2)	89/95(%93.6)	15/17(%88.2)	0.42
Epinefrin n(%)	79(%70.5)	33(%29.5)	74/79(%93.6)	30/33(%90.9)	0.60
Ristosetin(0.5 mg/ml) n(%)	107(%95.5)	5(%4.5)	100/107(%93.4)	4/5(%80)	0.25
Ristosetin(1.25 mg/ml) n(%)	111(%99.1)	1(%0.9)	103/111(%92.7)	1/1(%100)	0.78
Kollagen n(%)	104(%92.9)	8 (%7.1)	98/104(%94.2)	6/8(%75)	0.042

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Agonist yanıtlarına göre değerlendirmede kanama kliniği ile kollagenin agregasyonu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0.042).

#### **4.4. LTA'da bakılan agonist yanıtları ve ISTH-SCC bleeding assessment tool ile değerlendirilip puanlanmış olan kanama skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

Kanama skorunun cinsiyete göre değerlendirilmesinde; 104 hastadan tüm cinsiyetlerde kanama skoru anlamlı olan toplam 19 (%18.3), anlamlı olmayan 85 (%81.7) hasta olduğu, kadınlarda kanama skoru anlamlı olan 9 (%47.4), Erkeklerde kanama skoru anlamlı olan 10 (%52.6) hasta olduğu görüldü. Kanama skorunun anlamlı olduğu toplam 19 hastadan 13 (%68.4) tanesinin LTA ile bakılan agonist yanıtlarının en az birinde bozukluk olduğu görüldü. Kanama skorunun anlamlı olmadığı toplam 85 hastadan 52 (%61.1) tanesinin ise agregasyon yanıtında bozukluk olmadığı görüldü. En az bir agonistle agregasyonun bozuk olduğu TFT bozukluğu ile kanama skoru arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.019).

Kanama skorlarının agregasyon yanıtına göre değerlendirilmesi tablo 2’de gösterilmiştir. Kanama skoru ile ristosetin (0.5 mg/ml) agregasyonu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.094). Ristosetin(0.5 mg/ml) ile azalmış agregasyonu olan hastaların sadece % 10.5’inde anlamlı kanama skoru olduğu görüldü.

**Tablo 2. Kanama skorlarının agonist yanıtına göre değerlendirilmesi**

	Kanama Skoru Anlamlı	Kanama Skoru Anlamlı Değil	p
ADP(2 uM)			
-Normal agregasyon n(%)	9(%47.4)	57(%67)	0.10
-Azalmış agregasyon n(%)	10(%52.6)	28(%33)	
ADP(6 uM)			
-Normal agregasyon n(%)	16(%84.3)	73(%85.8)	0.85
-Azalmış agregasyon n(%)	3(%15.7)	12(%14.2)	
Epinefrin			
-Normal agregasyon n(%)	12(%63.1)	62(%72.9)	0.39
-Azalmış agregasyon n(%)	7(%36.9)	23(%27.1)	
Ristosetin(0.5 mg/ml)			
-Normal agregasyon n(%)	17(%89.5)	83(%97.6)	0.094*
-Azalmış agregasyon n(%)	2(%10.5)	2(%0.4)	
Ristosetin(1.25 mg/ml)			
-Normal agregasyon n(%)	19(%100)	84(%98.8)	0.63
-Azalmış agregasyon n(%)	0(%0)	1(%0.2)	
Kollagen			
-Normal agregasyon n(%)	17(%89.5)	81(%95.3)	0.325
-Azalmış agregasyon n(%)	2(%10.5)	4(%4.7)	

\*P:0.094 fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edildi.

#### 4.5 LTA’da bakılan agonist yanıtları ile kanama epizodu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi:

Hastaların kanama epizotlarına göre değerlendirildiğinde; kanama epizodu 1 olan hasta sayısı 7 (%6.3), 2-4 olan 15 (%13.4), 4’ten fazla kanama epizodu olan 72 (%64.3), kanama epizodu bilinmeyen 10 (%8.9) hasta olduğu görüldü.

TFT bozukluğu olan toplam 46 hastadan kanama epizodu; 1 olan 3 (%6.6) hasta, 2-4 aralığında olan 9 (%19.5) hasta, 4’ün üzerinde olan 33 (%71.7) hasta kanama epizodu bilinmeyen 1(%2.2) hasta olduğu görüldü. TFT bozukluğu olmayan 58 hastadan; kanama

epizodu 1 olan 4 (%6.8), 2-4 aralığında olan 6 (%10.4), 4'ün üzerinde olan 39 (%67.3), kanama epizodu bilinmeyen 9 (%15.5) hasta olduğu görüldü. TFT bozukluğu ile kanama epizodu arasında sınırda anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.096).

Azalmış agonist yanıtına göre değerlendirilmede, kanama epizodu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olan agonist yanıtı olmadığı görüldü.

**Tablo 3. Agonist yanıtına göre kanama epizodu sonuçları**

	Kanama epizodu 1 olan hastalar Sayı(%)	Kanama epizodu 2- 4 olan hastalar Sayı(%)	Kanama epizodu 4'ten büyük olan hastalar Sayı(%)	Kanama epizodu bilinmeyen hastalar Sayı(%)	p
<b>ADP(2 uM)</b>					
-Normal agregasyon	4(%6.1)	8(%12.1)	45(%68.2)	9(%13.6)	0.278
-Azalmış agregasyon	3(%7.9)	7(%18.4)	27(%71.1)	1(%2.6)	
<b>ADP(6 uM)</b>					
-Normal agregasyon	6(%6.7)	13(%14.6)	60(%67.4)	10(%11.2)	0.57
-Azalmış agregasyon	1(%6.7)	2(%13.3)	12(%80)	0(%0)	
<b>Epinefrin</b>					
-Normal agregasyon	5(%6.8)	9(%12.2)	50(%67.6)	10(%13.5)	0.16
-Azalmış agregasyon	2(%6.7)	6(%20)	22(%73.3)	0(%0)	
<b>Ristosetin(0.5 mg/ml)</b>					
-Normal agregasyon	7(%7)	13(%13)	70(%70)	10(%10)	0.28
-Azalmış agregasyon	0(%0)	2(%50)	2(%50)	0(%0)	
<b>Ristosetin(1.25 mg/ml)</b>					
-Normal agregasyon	7(%6.8)	15(%14.6)	71(%68.9)	10(%9.7)	0.93
-Azalmış agregasyon	0(%0)	0(%0)	1(%100)	0(%0)	
<b>Kollagen</b>					
-Normal agregasyon	7(%7.1)	14(%14.3)	67(%68.4)	10(%10.2)	0.74
-Azalmış agregasyon	0(%0)	1(%16.7)	5(%83.3)	0(%0)	

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3'te agonist yanıtları ile kanama epizodu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

#### 4.6 1. Kanama yerinin agonist yanıtı ve kanama skoruna göre değerlendirilmesi

TFT bozukluğu olan toplam 46 hastadan; burun kanaması olan 7 (%15.2) hasta, cilt kanaması olan 15 (%32.6) hasta, menorajisi olan 11 (%23.9) hasta diş çekimi esnasında kanayan 4 (%8.7) hasta ve diğer kanamalar grubunda 9 (%19.6) hasta olduğu görüldü. Trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan toplam 58 hastadan 1 (%1.7) hastada GIS kanaması, 1 (%1.7) hastada burun kanaması, 31 (%53.4) hastada cilt kanaması, 8 (%13.8) hastada menoraji, 7 (%12.1) hastada diş çekimi esnasında normalden fazla kanama, 1 (%1.7) hastada göz içi kanama, diğer kanamalar grubunda da 9 (%15.5) hasta olduğu görüldü, TFT bozuk olan hastalar ile 1. Kanama yeri arasında sınırda anlamlı fark bulundu ( $p:0.059$ ).Burun kanaması ve menorajinin diğer kanama yerlerine göre TFT bozukluğu ile daha fazla ilişkili olduğu, burun kanaması olan hastaların %87.5'inde TFT bozukluğu olduğu görüldü.

##### 4.6.1 1.Kanama yerinin agonist yanıtına göre değerlendirilmesi

Agonist yanıtlarına göre değerlendirildiğinde 1. Kanama yerinin ADP(2 uM) ( $p:0.011$ ) ve kollagen( $p:0.01$ ) ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. Ristosetin(1.25 mg/ml) ( $p:0.059$ ) ile sınırda anlamlı ilişki olduğu görüldü

Birinci kanama yeri burun olan hastaların 7 (%87.5)'sinde, menoraji olan hastaların 10 (%52.6)'unda ADP-2 ile azalmış agregasyon olduğu görüldü.

Agregasyon yanıtları ve kanama 1 yer ilişkisi tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Agonist yanıtına göre kanama 1 yer sonuçları**

	1.Kanama Yeri							p
	GIS	Burun	Cilt	Menoraji	Diş	Göz	Diğer	
<b>ADP(2 uM)</b>								
-Normal agregasyon	1(1.5)	1(1.5)	36(54.5)	9(13.6)	7(10.6)	1(1.5)	11(16.7)	0.011
-Azalmış agregasyon	0(0)	7(18.4)	10(26.3)	10(26.3)	4(10.5)	0(%)	7(10.6)	
<b>ADP(6 uM)</b>								
-Normal agregasyon	1(1.1)	5(5.6)	41(46.1)	18(20.2)	9(10.1)	1(1.1)	14(15.7)	0.363
-Azalmış agregasyon	0(0)	3(20)	5(33.3)	1(6.7)	2(13.3)	0(0)	4(26.7)	
<b>Epinefrin</b>								
-Normal agregasyon	1(1.4)	4(5.4)	35(47.3)	13(17.6)	9(12.2)	1(1.4)	11(14.9)	0.58
-Azalmış agregasyon	0(0)	4(13.3)	11(36.7)	6(20)	2(6.7)	0	7(23.3)	
<b>Ristosetin(0.5 mg/ml)</b>								
-Normal agregasyon	1(1)	8(8)	44(44)	19(19)	11(11)	1(1)	16(16)	0.65
-Azalmış agregasyon	0	0	2(50)	0	0	0	2(50)	
<b>Ristosetin(1.25 mg/ml)</b>								
-Normal agregasyon	1(1)	7(6.8)	46(44.7)	19(18.4)	11(10.7)	1(1)	18(17.5)	0.059
-Azalmış agregasyon	0(0)	1(100)	0	0	0	0	0	
<b>Kollagen</b>								
-Normal agregasyon	1(1)	5(5.1)	45(45.9)	18(18.4)	11(11.2)	1(1)	17(17.3)	0.01
-Azalmış agregasyon	0(0)	3(50)	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(16.7)	

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

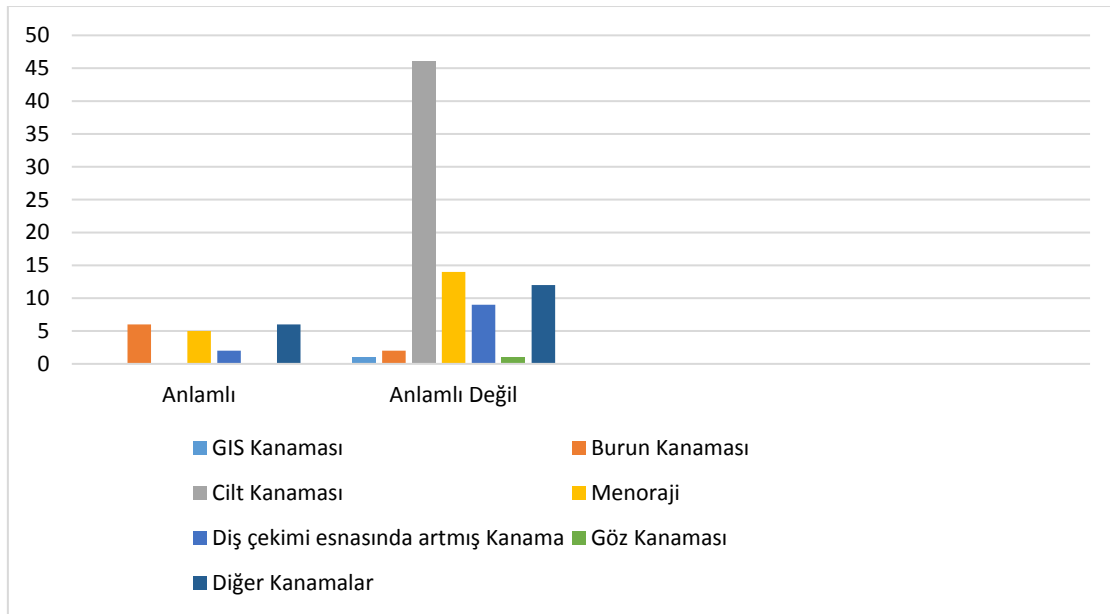
#### 4.6.2 1. Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi

Kanama skorunun 1. Kanama yeri ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisi (p:0.00) olduğu görüldü. 1. kanama yeri cilt, göz ve GIS kanaması hastaların tamamında kanama skorunun anlamlı olmadığı görüldü. Menorajisi olan hastaların %26'sının anlamlı kanama skoru olduğu görüldü. Burun kanaması olan hastaların %75'inin anlamlı kanama skorunun olduğu görüldü.

**Tablo 5. Kanama yerine göre kanama skor sonuçları**

Kanama Skoru	1.Kanama Yeri							p
	GIS	Burun	Cilt	Menoraji	Diş	Göz	Diğer	
Anlamli n(%)	0(0)	6(31.6)	0(0)	5(26.3)	2(10.5)	0(0)	6(31.6)	0.00
Anlamli değil n(%)	1(1.2)	2(2.4)	46(54.1)	14(16.5)	9(10.6)	1(1)	12(14)	

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

**Şekil 2. Kanama Yeri ve Kanama Skoru Grafiği**

#### 4.7. 2. Kanama yerinin agonist yanıtı ve kanama skoruna göre değerlendirilmesi

TFT bozukluğu olan toplam 14 hastadan burun kanaması olan 1 (%7.1) hasta, cilt kanaması olan 8 (%57.1) hasta, diş çekimi esnasında kanama süresi uzayan 3 (%21.4) hasta ve diğer kanamalar grubunda 2 (%14.3) hasta olduğu görüldü. Trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan toplam 15 hastadan burun kanaması olan 1 (%6.7) hasta, cilt kanaması olan 6 (%40)

hasta, diş çekimi esnasında kanama süresi uzayan 4 (%26.7) hasta ve diğer kanamalar grubunda 4 (%26.7) hasta olduğu görüldü. TFT bozuk olan hastalar ile 2. Kanama yeri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.786).

#### 4.7.1 2. Kanama yerinin agonist yanıtına göre değerlendirilmesi:

2. kanama yeri ile azalmış agregasyon yanıtları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Agonist yanıtına göre 2. kanama yerinin değerlendirilmesi tablo 6 da verilmiştir.

**Tablo 6. Agonist yanıtına göre kanama 2 yer sonuçları**

Agregasyon Yanıtı n(%)	2. Kanama Yeri				p
	Burun	Cilt	Diş	Diğer	
<b>ADP(2 uM)</b>					
-Normal agregasyon	1(%5.9)	7(%41.2)	4(%23.5)	5(%29.4)	0.571
-Azalmış agregasyon	1(%8.3)	7(%58.3)	3(%25)	1(%8.3)	
<b>ADP(6 uM)</b>					
-Normal agregasyon	2(%8)	11(%44)	7(%28)	5(%20)	0.538
-Azalmış agregasyon	0(%0)	3(%75)	0(%0)	1(%25)	
<b>Epinefrin</b>					
-Normal agregasyon	2(%9.5)	9(%42.9)	6(%28.6)	4(%19)	0.584
-Azalmış agregasyon	0(%0)	5(%62.5)	1(%12.5)	2(%25)	
<b>Ristosetin(0.5 mg/ml)</b>					
-Normal agregasyon	2(%7.1)	14(%50)	7(%25)	5(%17.9)	0.26
-Azalmış agregasyon	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
<b>Ristosetin(1.25 mg/ml)</b>					
-Normal agregasyon	2(%6.9)	14(%48.3)	7(%24.1)	6(%20.7)	_*
-Azalmış agregasyon	0	0	0	0	
<b>Kollagen</b>					
-Normal agregasyon	2(%7.4)	13(%48.1)	7(%25.9)	5(%18.5)	0.66
-Azalmış agregasyon	0(%0)	1(%50)	0(%0)	1(%50)	

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\*Hesaplanamadı.

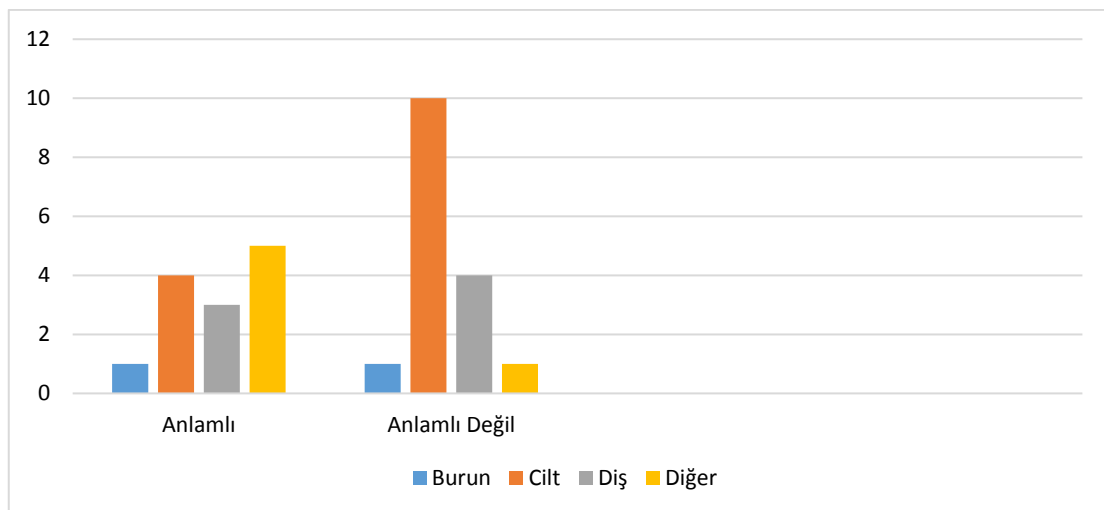
#### 4.7.2 2. Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi

Tablo 7'de 2. Kanama yeri ile kanama skoru arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (p:0.16).

**Tablo 7. Kanama yerine göre kanama skor sonuçları**

2. Kanama Yeri					
	Burun	Cilt	Diş	Diğer	p
Kanama skoru Anlamli n(%)	1(%7.7)	4(%30.7)	3(%23)	5(%38.6)	0.16
Kanama skoru Anlamli değil n(%)	1(%6.25)	10(%62.5)	4(%25)	1(%6.25)	-

\*P < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

**Şekil 3. Kanama Yeri ve Kanama Skoru Grafiği**

#### 4.8. 3. Kanama Yerinin Agonist Yanıtı Ve Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi

TFT bozukluğu olan toplam 4 hastadan; 3 (%75) hastada burun kanaması 1 (%25) hastada cilt kanaması, TFT bozukluğu olmayan 2 (%100) hastanın cilt kanaması olduğu görüldü. TFT bozuk olan hastalar ile 3. Kanama yeri arasında sınırda anlamli ilişki olduğu görüldü (p: 0.08).

#### **4.8.1 3. Kanama Yerinin Agonist Yanıtına Göre Değerlendirilmesi**

Agonistlerin azalmış agregasyon yanıtları ile 3.kanama yeri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

#### **4.8.2 3.Kanama Yerinin Kanama Skoruna Göre Değerlendirilmesi**

Kanama skoru anlamlı olmayan toplam 2 hastadan; burun kanaması olan 1 (%50), cilt kanaması olan 1 (%50), kanama skoru anlamlı olan 4 hastadan; burun kanaması olan 2 (%50), cilt kanaması olan 2 (%50) hasta olduğu görüldü. Kanama skorunun 3. Kanama yeri ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü (p: 1).

## 5 TARTIŞMA

Bu çalışmada kanamalı hastalarda klinik özelliklerin trombosit fonksiyon testleriyle klinikopatolojik korelasyonu araştırılmıştır. Trombosit fonksiyon bozuklukları (TFB), hafif ile şiddetli arasında değişen geniş ve heterojen bir kanama bozuklukları grubunu içerir. Hastalar asemptomatik olabilir bununla birlikte, tanı konularının çoğunda kolay morarma, mukokutanöz kanama, yaralanma veya ameliyat sonrası normalden fazla kanama görülür(1).TFT bozukluğunun değerlendirilmesinde altın standart testin LTA olduğu bilinmektedir. Ancak LTA'nın gerek kolay ulaşılabilir olmaması, gerekse maliyet etkinlik açısından, LTA çalışılmadan önce hastaların derinlemesine öykülerinin alınması ve semptomların şiddetinin değerlendirilmesinin daha iyi olabileceği düşünülmektedir(8). Kanama semptomlarının tanımını veya kanama bozukluklarının teşhisini ele alan gelecekteki herhangi bir çalışma için ISTH BAT'ın kullanılması önerilmiştir (10)

Bu çalışmada trombositopeni hariç tutulduktan sonra LTA'nın trombosit fonksiyon bozukluklarını ne sıklıkta saptadığı; kanama bozukluğu olan bireylerde LTA bulguları; hangi agonistlerin trombosit fonksiyon bozukluklarını tespit ettiği, LTA bulgularına dayanarak bir kanama bozukluğu olasılığı, kanama bölgelerine göre anlamlı olan agonist yanıtının olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı. Aynı zamanda SCC/ISTH BAT anket sisteminin LTA çalışılmadan önce hasta seçimindeki yeri ve çalışmamızda değerlendirdiğimiz klinik verilerle korelasyonu da değerlendirildi. En az bir agonist yanıtında bozukluk olması TFT bozukluğu olarak kabul edildi.

Adler M. ve ark.larının Ocak 2012 ile Mart 2017 arasında İsviçre'de 3.basamak bir sağlık merkezinde 18 yaş üzerinde kanama bozukluğu(kanamaya eğilimi, ailede kanama bozukluğu, anormal laboratuvar test sonucu) ile başvuran 555 hasta ile yaptıkları prospektif bir kohort çalışmasında; 555 hastanın % 66.9'u kadın, ortalama yaşları 43.7, trombosit fonksiyon bozukluğu olan 54 (% 9,7) hasta, olası trombosit fonksiyon bozukluğu 64 (% 11,5) hasta ve diğer hastalıklar grubunda 170 (% 30,6) hasta olduğu gösterilmiştir (2).

S. Langer ve ark.larının Hindistanda, üçüncü basamak bir sağlık merkezindeki kanama bozuklukları olan hastalarda trombosit fonksiyon testlerinin LTA tarafından bir agonist paneli (ADP (10µm / l ve 2.0 µm / l), epinefrin (10.0 /m / l), kollajen (2µg / ml), araşidonik asit (0.75

mM) ve ristosetin (1.25 mg / ml ve 0.25 mg) kullanılarak gerçekleştirilen tüm trombosit fonksiyon testlerinin 5 yıllık retrospektif analizini yaptıkları çalışmada; 110 olgunun 5 yıllık kayıtları incelenmiş. Bunlardan 101'i klinik kanaması olan, 35 yetişkin ve 66 çocuk çalışmaya kabul edilmiş. 17-82 yaşları arasında; 29 kadın, 6 erkek; 3 ay-16 yaşları arasında 30 kadın ve 36 erkek olguda TFT bozukluğu %31.6 (32/101) olarak tespit edilmiştir. Anlamli KS'lu olguların yaklaşık % 25'inde LTA ile TFT anormalliği olmadığı belirtilmiştir (8).

Bizim çalışmamız ise ;18 yaş ve üzeri 112 hastadan oluşmaktaydı. 104 (%92.9) hastada klinik kanama mevcuttu. Çalışmaya alınanların 94 (%83.9)'ü kadın, hastaların ortalama yaşları ise 35.9'tu. TFT bozukluğu 52 (%46) hastada mevcuttu. Kanama skoru anlamlı olan hastaların %68.4'ünde TFT bozukluğu olduğu, kanama skoru anlamlı olmayan hastaların ise %38.8'inde TFT bozukluğu olduğu görüldü. Çalışmamızda literatürle benzer olarak kadın hastaların yüzdesi daha yüksekti.

Hayvard ve ark.larının; LTA'nın tanısai faydasının gösterilmesinin planlandığı prospektif bir kohort çalışmasında, kanama bozukluğu ile başvuran hastalarda LTA'nın faydalı olduğu, 2 ve üzerinde agonist ile bozulmuş agregasyonu olanlarda bu olasılığın arttığı gösterilmiştir, ayrıca kollagen ve epinefrinin tanısai faydası olan agonistler arasında olduğu gösterilmiştir (3).

Ping Sun ve ark.larının mukokutanöz kanaması olan 99 hastayla yaptıkları bir çalışmada; hastalarda agonist olarak ADP, arakidonik asit, kollajen ve TRAP kullanılmış. 99 hastanın 29'unda (% 30) LTA ile en az bir anormal agonist yanıt olduğu gösterilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda; kollagen ile azalmış agregasyonun tek başına kanama kliniği ve kanama yerini etkilediği görüldü. Çalışmamızda LTA içerisinde çalışılan agonistler arasında pozitif prediktif değeri en yüksek olan testin kollagen (p: 0.042) olduğu görüldü.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak kanama yeri ve agonist yanıtları arasındaki ilişki de değerlendirildi. 1. Kanama yerinin ADP(2 uM) (p:0.011) ve kollagen (p:0.01) ile anlamlı ilişki, Ristosetin (1.25 mg/ml) (p:0.059) ile sınırdan anlamlı ilişkili olduğu görüldü.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastaların birinci, ikinci, üçüncü kanamalarına göre kanama yerleri belirlendi ve her biri için agonist yanıtları değerlendirildi. 1. Grup diğer gruplara göre daha fazla hasta sayısı olan gruptu. ADP-2 ile agregasyonun bozuk olduğu 1. Grup

hastalarda burun kanamasının anlamlı olarak yüksek olduğu ve menorajili hastaların yarısından fazlasında da ADP(2 uM) ile azalmış agregasyonu olduğu gösterildi. Kanama yeri olarak literatürle benzer olarak cilt kanaması (53) ve menoraji daha sık olduğu görüldü. S. Langer ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ergen ve genç kadınlarda menoraji en sık görülen semptom olduğu belirtilmiştir (8).

2. kanama yeri ile anlamlı ilişkisi olan agonist yanıtı bulunamadı. Kanama 3 yeri ile epinefrin arasında sınırdan anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.083). 3.kanama yeri cilt olan 3 hastanın tamamında epinefrin ile normal agregasyon olduğu görüldü.

Literatürde bir veya daha fazla agonist ile bozulmuş trombosit agregasyonun kalıtsal TFT bozukluklarının tanısında önemli olduğunu, rutin taramada epinefrine hatalı yanıt verme oranının yüksek olduğu Bu nedenle, bu testin sadece diğer anormallikler ve / veya güçlü klinik şüphe mevcut olduğunda ileri çalışmalar için bir kriter olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (54). Bizim çalışmamızda agonistler ve değerlendirilen klinik parametreler ile epinefrin agregasyonu arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilme literatürle uyumlu olarak daha düşüktü.

Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak kanama skoru ve agonist yanıtları arasındaki ilişki değerlendirildi. Kanama skoru ile Ristosetin (0.5 mg/ml) agregasyonu arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlı ilişki olduğu görüldü(p:0.094). Kanama skoru anlamlı olan hastaların %89'unun ristosetin ile normal agregasyon gösterdiği görüldü. Kanama skoru ile kanama yeri arasındaki ilişkiye bakıldığında, Burun kanaması anlamlı olan hastaların %75'inin kanama skorunun anlamlı olduğu görüldü. Cilt kanaması olan 46 hastanın tamamının ise kanama skorunun anlamlı olmadığı görüldü. GIS kanaması, menoraji, diş kanaması, göz kanaması olan hastalarda da kanama skorunun anlamlı olmadığı hasta yüzdesi daha yüksekti. Burun kanaması olan hastalarda KS'nun hesaplanması ve kanama skoru anlamlı olan hastalarda LTA çalıştırılması gerektiği gösterildi.

Kanama semptomunun ciddiyetinin değerlendirilmesi ve iletilmesi, öznel hemorajik semptomların tutarlı bir biçimde rapor edilmesindeki güçlük nedeniyle uzun zamandır zor olmuştur. ISTH/SCC BAT, çeşitli kanama semptomlarının şiddetini nihai, özetleyici bir kanama

skoruna (BS) dönüştürebilen standartlaştırılmış, kantitatif bir 'Kanama Değerlendirme' aracıdır.(10)

Adler M. Ve ark.larının Ocak 2012 ile Mart 2017 arasında 3. basamak sağlık merkezinde 555 hasta ile yaptıkları prospektif bir kohort çalışmasında; ISTH - BAT'ın ortanca skorlaması, kanama bozukluğu olmayan hastalarda 2 (çeyrekler açıklığı 1, 3), olası trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 4 (çeyrekler açıklığı 2, 7) ve doğrulanmış trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 7 olarak belirtilmiştir (2).

Bir trombosit fonksiyon bozukluğunun varlığı, olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek BAT skorları ile ilişkili olduğu görülmüş. ISTH - BAT'ın şüpheli trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar için yararlı bir tarama aracı sağlayabileceği çalışmalarında belirtilmiştir.(2)

Kalıtsal trombosit kanama bozuklukları, hafif ila şiddetli arasında değişen çok çeşitli kanama semptomları ile ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Hafif kanama semptomları ile kalıtsal trombosit disfonksiyonunun klinik olarak değerlendirilmesi, normal bireylerde görülen morarma ve kanama semptomlarının örtüşmesi nedeniyle çoğu kez anlaşılması güçtür. Kanama bozukluklarının teşhisi için genellikle kanama öyküsü alınır, ancak bu genellikle standart değildir. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, laboratuvar testleri ve tedavisi kendi kendini finanse ettiği için, bu hastalar için büyük bir para kaybı ve sağlık kaynaklarının israfıdır(55)

A.Tasetto ve ark.larının daha önce tanı konmamış HKB teşhisi için BAT ve aPTT kullanımının klinik yararını değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada, BAT ve aPTT kullanımının; şüpheli hafif kanama bozukluğu olan hastaların değerlendirmesini kolaylaştırmakta olduğu görülmüş ve düşük prevalanslı bir ortamda bu hastaların dışlanması için yararlı olabileceği önerilmiştir. Genel popülasyonda hafif kanama prevalansının % 1 olduğu varsayıldığında, normal bir BS ( $\leq 3$ ) çok yüksek bir negatif prediktif değere (% 99,2) sahip olduğu görülmüştür (56).

Anila Rashid ve ark. Tarafından yapılan çalışmada kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesi olan bireylerde trombosit fonksiyon bozukluğunu öngörmede ISTH-BAT'ın faydasının araştırılması amaçlanmıştır. Kalıtsal TFT'li bireylerde ISTH-BAT skorunu cut-off seviyesi > 2 olarak bulunmuş, bu hastaların TFT'leri LTA ile çalışılan hastalarda; LTA tarafından saptanan

çeşitli trombosit fonksiyon bozukluğu tipleri arasında ISTH/SCC BAT'de de anlamlı fark olduğunu çalışmalarında belirtmişlerdir. Bu çalışmada Kalıtsal TFB'u olan bireylerde ISTH-BAT skorunun cut-off seviyesi > 2 olarak bulunmuş Bu, ISTH-BAT'ın hemorajik semptomların belgelenmesinde yararlı bir araç olduğunu ve kalıtsal PFD tanısı koyma olasılığını öngördüğünü desteklediği belirtilmiş (55).

MR Fasulo ve ark.'ları tarafından 2011-2015 yılları arasında yapılan bir kohort araştırmasında; ISTH - BAT'ın gelecekteki kanama riskini önceden tahmin edip edemediğini incelenmiş, 136 olguya ISTH - BAT uygulanmış ve dört yıla kadar takip edilmiş. ISTH-BAT skoru gelecekteki kanama riskini öngöremediği; ISTH - BAT skoru  $\leq 5$  olan kişiler ile > 5 olan hastalar arasında fark gözlenmediği belirtilmiştir (57).

GC Lowe ve ark.larının 79 hasta ve 21 sağlıklı gönüllünün katıldığı toplam 100 denekten oluşan çalışmalarında; Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesi olan katılımcılarda (median 12; [ÇA] 8–16) ISTH - BAT skoru sağlıklı gönüllülerden (median 0; [ÇA] 0–0) anlamlı derecede yüksek bulunmuş, Lumiaggregometri (median 11; [ÇA] 8–16) tarafından tespit edilen bir trombosit defekti olan kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesi olan katılımcılar ile normal trombosit fonksiyonu (median 12; [ÇA] 8–14) ( $P > 0.05$ ) arasında fark bulunmamış. ISTH - BAT skoru, trombosit fonksiyon testindeki kanıtlanabilir trombosit defekti ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

ISTH-BAT'ın, yaşam boyu kanama geçmişi belgelenmek için güçlü bir araç olduğu, bununla birlikte, elde edilen puan, kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesi olan hastalarda lumiaggregometri üzerinde trombosit defekti varlığının öngörüsü olmadığı bildirilmiştir (58).

Perez Botero ve ark.larının yaptıkları çalışmada şüpheli kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu olan 61 hasta çalışmaya kabul edilmiş ve 19(%31) hastada trombositopeni, 46 (75%) hastada anlamlı ISTH-BAT skoru, 22 hastada LTA ile anormal agregasyon olduğu görülmüş, Anlamlı ISTH-BAT sorunun trombositopeni ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin olduğunu göstermişlerdir. (59)

Bizim çalışmamızda; BAT normal aralık kadınlarda <6, erkeklerde <4 olarak alındı. tüm cinsiyetlerde kanama skoru anlamlı olan toplam 19, kadınlarda kanama skoru anlamlı olan

9(%47.3), erkeklerde kanama skoru anlamlı olan 10 (%52.6) hasta olduğu görüldü, anlamlı kanama skoru olan hastaların %69'unda TFT bozukluğu olduğu görüldü.

## 6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 01.08.2017-01.08.2019 tarihleri arasında LTA ile trombosit fonksiyon testleri çalışılmış olan 18 yaş ve üzeri hastalarla gerçekleştirdiğimiz çalışmada kadın hasta yüzdesinin daha yüksek olduğu görüldü, menoraji ve ciltte oluşan kanamaların kadın hastaların başvurusunda büyük bir bölümü oluşturduğu görüldü.  
Cilt kanaması olan hastaların LTA ile saptanmış TFT bozukluğu bulunma oranlarının daha düşük olduğu ve cilt kanaması olan hastaların tümünde kanama skorunun anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamız özellikle cilt kanaması ile hasta başvurularında; LTA gibi ileri tetkikler uygulanmadan önce hastaların detaylı öykülerinin alınmasını, çeşitli kanama semptomlarının şiddetini nihai, özetleyici bir KS'una dönüştürebilen standartlaştırılmış BAT gibi kanama değerlendirme araçlarının kullanılması gerektiğini göstermektedir.
2. Çalışmamıza alınan hastalarda TFT bozukluğu saptanma yüzdesi ise literatürden farklı olarak daha yüksek olarak saptandı, ancak TFT bozukluğu olanlarda kanama yüzdesinin daha düşük olması, çalışmaya dahil olan olguların büyük çoğunluğunun cilt kanaması olan olguların oluşturması ile ilişkiliydi, özellikle travma durumunda oluşan morarmaların hastaların kendi beyanları baz alınarak daha çok öznel olarak değerlendirildiği muayene notlarından belirlendi, hastaların hekim tarafından görüldüğü esnada büyük çoğunluğunda fizik muayene bulgularının gerilediği ya da kaybolmuş olduğu görüldü. Bu durum retrospektif olan çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesidir. Kanama skoru yüksek olanlarda TFT bozukluğu yüzdesinin daha fazla olması da bu durumu desteklemektedir.
3. Çalışmamızda kollagen ile azalmış agregasyonun tek başına kanama kliniği ve kanama yerini etkilediği görüldü. Bunun farklı kliniklerde farklı agonistler ile çalışılan LTA için seçilecek agonistler ile ilgili yol gösterici olacağını düşünüyoruz.
4. Çalışmamızda kanama yerlerinin kanama sırasına göre ayırdık ve kanama yerlerine göre agonist yanıtlarına baktığımızda 1. Kanama yerinin ADP (2 uM) ve kollagen ile Anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. ADP-2 ile agregasyonun bozuk olduğu hastalarda burun kanamasının anlamlı olarak yüksek olduğu ve menorajili hastaların yarısından fazlasında da ADP-2 ile azalmış agregasyon olduğu gösterildi. Tekrarlayan burun kanaması olan ve bu nedenle elektrokoterizasyon ya da

başka girişimsel işlem uygulanmak durumunda kalınan hastalarda ADP-2 ile LTA çalışması şiddetle tavsiye edilir. Benzer şekilde menorajili hastalarda ADP-2 ile LTA çalışması tavsiye edilir. 3.kanama yeri cilt olan 3 hastanın tamamında epinefrin ile normal agregasyon olduğu görüldü. Agonist olarak epinefrin seçilmeden önce tanıda ne kadar yararlı olacağı ile ilgili daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılması gerektiğinin araştırılması gerektiği çalışmamıza bir artı değer katmıştır.

5. Çalışmamızda kanama bozukluğu olan hastaların diğer hastalardan ayrılması ve gerekli tetkiklerin klinik detaylarına göre bazı agonistlerin özellikli olarak seçilerek çalışılması ve ileri basamaklara daha sonra geçilmesi, daha az iş gücü ve maliyetle tanı konulması hastaların yaşam kalitelerinin artırılması, cerrahi işlemler esnasında normalin üstündeki kanamalara maruz kalmaların önlenmesi, hastaların sürekli aynı şikayetlerle farklı merkezlere başvurmasının önüne geçilmesi gibi yararlar gözetilmiş ve yukarıda da belirtildiği gibi bazı bulgular ilk defa belirtilmiştir ve diğer bağımsız kohortlarla doğrulanması gerekmektedir.
6. Çalışmamız anlamlı kanama skoru olan hastaların %69'unda TFT bozukluğu olduğunu gösterdi. Gerek iş gücü, gerekse maliyet etkinlik göz önüne alındığında daha ileri tetkikler planlanmadan önce BAT gibi kanama anketlerinin hastalara uygulanması gerektiği çalışmamızda gösterilmiştir.
7. Burun kanaması anlamlı olan hastaların %75'inin kanama skorunun anlamlı olduğu görüldü. Cilt kanaması olan 46 hastanın tamamının ise kanama skorunun normal olduğu görüldü. Burun kanaması olan hastalarda KS'nun hesaplanması ve kanama skoru anlamlı olan hastalarda LTA çalıştırılması önerilir.
8. Çalışmamızda kanama skoru anlamlı olan hastaların %89'unun ristosetin ile normal agregasyon gösterdiği görüldü. Kanama skoru ile agonist yanıtları arasında ristosetin ile sınırda anlamlı ilişki olduğu gösterilirken, diğer agonist yanıtları ile anlamlı ilişki gösterilemedi. Çalışmamızda hastalıklara tanı koymak gibi bir hedef yoktur, LTA çalışmalarına farklı yönlerden de yaklaşmıştır. Bu bulguların geliştirilmesi ve desteklenmesi için Bağımsız kohortlarla daha fazla çalışmaya ve amaca uygun uyarlanmaya ihtiyacı vardır.
9. TFT bozukluğu ile kanama epizodu arasında sınırda anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.096). Kanama epizodu bilinmeyen hastaların %2.1 inde, epizodu 4'ün üzerinde olan hastaların ise %71.7'sinde TFT bozukluğu olması hasta öyküsünün önemini göstermektedir.

## KAYNAKÇA

1. AD S. Platelet function disorders. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2000 Jul.
2. Adler M, Kaufmann J, Alberio L, Nagler M. Diagnostic utility of the ISTH bleeding assessment tool in patients with suspected platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2019;17(7):1104-12.
3. Hayward CPM. Diagnostic evaluation of platelet function disorders. *Blood Rev*. 2011;25(4):169-73.
4. Hayward CPM, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia*. 2006;12:128-36.
5. Hayward CPM, Eikelboom J. Platelet function testing: Quality assurance. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(3):273-82.
6. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemostasis*. 2008;99(2):253-63.
7. Bolton-Maggs PHB, 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. *Brit J Haematol*. 2006;135(5):603-33.
8. Langer S, Dass J, Saraf A, Kotwal J. Platelet function tests: A 5-year audit of platelet function tests done for bleeding disorders in a tertiary care center of a developing country. *Indian J Pathol Micr*. 2018;61(3):366-70.
9. Cattaneo M. Light Transmission Aggregometry and ATP Release for the Diagnostic Assessment of Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):158-67.
10. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063-5.
11. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100(12):1673-85.
12. Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1261-70.
13. Greenberg SM, Kuter DJ, Rosenberg RD. In vitro stimulation of megakaryocyte maturation by megakaryocyte stimulatory factor. *J Biol Chem*. 1987;262(7):3269-77.
14. Congenital and acquired disorders of platelet function [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-and-acquired-disorders-of-platelet-function?search=glanzmann%20thrombasthenia&sectionRank=1&usage\\_type=defa<br/>ult&anchor=H30&source=machineLearning&selectedTitle=1~13&display\\_rank=1#H30](https://www.uptodate.com/contents/congenital-and-acquired-disorders-of-platelet-function?search=glanzmann%20thrombasthenia&sectionRank=1&usage_type=defa<br/>ult&anchor=H30&source=machineLearning&selectedTitle=1~13&display_rank=1#H30)].
15. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients*. 2018;10(5).

16. Mhaweck P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):176-90.
17. Rodriguez V, Nichols WL, Charlesworth JE, White JG. Sebastian platelet syndrome: a hereditary macrothrombocytopenia. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1416-21.
18. Savoia A, Pastore A, De Rocco D, Civaschi E, Di Stazio M, Bottega R, et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica.* 2011;96(3):417-23.
19. 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.
20. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 2011;118(23):5996-6005.
21. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets.* 2002;13(7):387-93.
22. Bakdash S, Lyons JM, Bastacky SI, Pezzone MA, McGee JB, Schoen RE, et al. Management of persistent gastric bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Am J Hematol.* 2008;83(5):411-5.
23. Masliah-Planchon J, Darnige L, Bellucci S. Molecular determinants of platelet delta storage pool deficiencies: an update. *Br J Haematol.* 2013;160(1):5-11.
24. Shelley CS, Remold-O'Donnell E, Davis AE, 3rd, Bruns GA, Rosen FS, Carroll MC, et al. Molecular characterization of sialophorin (CD43), the lymphocyte surface sialoglycoprotein defective in Wiskott-Aldrich syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(8):2819-23.
25. Marone G, Albin F, di Martino L, Quattrin S, Poto S, Condorelli M. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of platelets, basophils and polymorphonuclear leucocytes. *Br J Haematol.* 1986;62(4):737-45.
26. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol.* 2010;148(4):507-21.
27. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6):2145-52.
28. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci.* 1998;316(2):94-104.
29. Gawaz MP, Dobos G, Spath M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(1):36-46.
30. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(5):668-76.
31. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(3):138-53.

32. Koo JY, Kadonaga JN, Wintroub BV, Lozada-Nur FI. The development of B-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5 Pt 2):836-40.
33. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol.* 2001;115(3):575-82.
34. Coleman M, Vigliano EM, Weksler ME, Nachman RL. Inhibition of fibrin monomer polymerization by lambda myeloma globulins. *Blood.* 1972;39(2):210-23.
35. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813.
36. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1282-91.
37. Granel B, Swiader L, Veit V, Rey J, Reviron D, Disdier P, et al. [Pseudo-Glanzmann thrombasthenia in the course of autoimmune thrombocytopenic purpura]. *Rev Med Interne.* 1998;19(11):823-5.
38. Meyer M, Kirchmaier CM, Schirmer A, Spangenberg P, Strohl C, Breddin K. Acquired disorder of platelet function associated with autoantibodies against membrane glycoprotein IIb-IIIa complex--1. Glycoprotein analysis. *Thromb Haemost.* 1991;65(5):491-6.
39. McMillan R. The role of antiplatelet autoantibody assays in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(2):160-5.
40. Peaceman AM, Katz AR, Laville M. Bernard-Soulier syndrome complicating pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol.* 1989;73(3 Pt 2):457-9.
41. Bierling P, Fromont P, Elbez A, Duedari N, Kieffer N. Early immunization against platelet glycoprotein IIIa in a newborn Glanzmann type I patient. *Vox Sang.* 1988;55(2):109-13.
42. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339(4):245-53.
43. Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:321-31.
44. Key N. Practical hemostasis and thrombosis. 2nd ed. Chichester, U.K. ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. xi, 311 p., 8 p. of plates p.
45. Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011;12(5):312-22.
46. Cardigan R, Turner C, Harrison P. Current methods of assessing platelet function: relevance to transfusion medicine. *Vox Sang.* 2005;88(3):153-63.
47. Moffat KA, Ledford-Kraemer MR, Nichols WL, Hayward CPM. Variability in clinical laboratory practice in testing for disorders of platelet function - Results of two surveys of the North American Specialized Coagulation Laboratory Association. *Thromb Haemostasis.* 2005;93(3):549-53.
48. Jennings I, Woods TAL, Kitchen S, Walker ID. Platelet function testing: practice among UK National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation participants, 2006. *J Clin Pathol.* 2008;61(8):950-4.
49. Duncan EM, Bonar R, Rodgers SE, Favaloro EJ, Marsden K, Comm H. Methodology and outcomes of platelet aggregation testing in Australia, New

Zealand and the Asia-Pacific region: results of a survey from the Royal College of Pathologists of Australasia Haematology Quality Assurance Program. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(4):398-406.

50. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(6):1183-9.
51. Rodeghiero F, Tostetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:157-66.
52. Sun P, McMillan-Ward E, Mian R, Israels SJ. Comparison of light transmission aggregometry and multiple electrode aggregometry for the evaluation of patients with mucocutaneous bleeding. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1):133-40.
53. Israels SJ, Kahr WHA, Blanchette VS, Luban NLC, Rivard GE, Rand ML. Platelet Disorders in Children: A Diagnostic Approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(6):975-83.
54. Gresele P, Physiology SP. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(2):314-22.
55. Rashid A, Moiz B, Karim F, Shaikh MS, Mansoori H, Raheem A. Use of ISTH bleeding assessment tool to predict inherited platelet dysfunction in resource constrained settings. *Scand J Clin Lab Inv*. 2016;76(5):373-8.
56. Tostetto A. The Role of Bleeding History and Clinical Markers for the Correct Diagnosis of VWD. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013051.
57. Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, Stufano F, Pagliari MT, Mancini I, et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):125-30.
58. Lowe GC, Lordkipanidze M, Watson SP, group UGs. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013;11(9):1663-8.
59. Botero JP, Warad DM, He R, Uhl CB, Tian S, Otteson GE, et al. Comprehensive Platelet Phenotypic Laboratory Testing and Bleeding History Scoring for Diagnosis of Suspected Hereditary Platelet Disorders A Single-Institution Experience. *American Journal of Clinical Pathology*. 2017;148(1):23-32.