



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BURUN KANAMASIYLA BAŞVURAN HASTALARDA
VON WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve
RİSTOSETİN KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atılay GÖRGEL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI

HATAY 2012

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BURUN KANAMASIYLA BAŞVURAN HASTALARDA
VON WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve
RİSTOSETİN KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atılay GÖRGEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI

HATAY 2012

İÇİNDEKİLER

I İÇİNDEKİLER.....	III
II ÖZET.....	V
III ABSTRACT.....	VI
IV KISALTMALAR.....	VII
V TABLOLAR.....	VIII
VI GRAFİKLER.....	IX
VII ŞEKİLLER.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.A. BURUN KANAMASI.....	3
2.A.1. GİRİŞ.....	3
2.A.2. NAZAL BÖLGENİN ANATOMİSİ.....	3
2.A.3. ETYOLOJİ.....	5
2.A.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME, HASTAYA YAKLAŞIM.....	11
2.A.5. TEDAVİ.....	15
2.B. VON WILLEBRAND HASTALIĞI.....	20
2.B.1. GİRİŞ.....	20
2.B.2. YAPI VE FONKSİYON.....	20
2.B.3. GENETİK.....	23
2.B.4. PATOFİZYOLOJİ VE SINIFLAMA.....	25
2.B.5. KLİNİK.....	29

2.B.6. TANI.....	31
2.B.7. TEDAVİ.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR	52

ÖZET

BURUN KANAMASIYLA BAŞVURAN HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve RİSTOSETİN KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ

Atılay GÖRGEL

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç.Dr.Mehmet Rami HELVACI

Ocak 2012, 72 sayfa

Toplumdaki sıklığı %0.1-2.0 arasında değişen von Willebrand hastalığında (vWD) burun kanaması sık gözlenen bir belirtidir ve literatürde burun kanaması olan hastalarda vWD sıklığını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Farklı bir bakış açısı ile biz bu çalışmada daha önceden bilinen bir vWD olmayan ve burun kanaması ile başvuran hastalarda, vWD tanısı için yetersiz düzeyde de olsa von Willebrand faktör antijen miktarı (vWF:Ag) veya ristosetin kofaktör aktivitesinde (vWF:RCoF) herhangi bir azalmanın olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Burun kanaması ile başvuran 50 hasta ve aynı yaş ve cinsiyet ortalamasına sahip 50 kontrol vakası çalışmaya alındı. Gruplarda vWF:Ag, vWF:RCoF, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit sayısı ve protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları çalışıldı. Hastaların ortalama vWF:Ag değeri 97.1 ± 26.7 , kontrollerin ise 99.9 ± 25.3 olarak tespit edildi ($p=0.593$). Benzer şekilde hastaların ortalama vWF:RCoF değeri 66.8 ± 24.4 iken, kontrol vakalarında ise bu değer 68.5 ± 22.6 olarak tespit edildi ($p=0.713$). İki grup arasında karşılaştırması yapılan diğer kriterler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (hepsi için $p>0.05$). Sonuç olarak burun kanaması ile başvuran hastalarda vWF:Ag veya vWF:RCoF açısından, vWD tanısını koymaya yeterli olmayacak düzeyde de olsa bir azalma mevcut değildir.

Anahtar kelimeler: Burun kanaması, von Willebrand hastalığı, von Willebrand faktör, ristosetin kofaktör aktivitesi

ABSTRACT

LEVELS OF VON WILLEBRAND FACTOR ANTIGEN AND RISTOCETIN COFACTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH NOSE BLEEDING

Atilay GÖRGEL

Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Mehmet Rami HELVACI, Associated Professor of Internal Medicine, M.D.

January 2012, 72 pages

Nose bleeding is a frequent symptom in patients with von Willebrand disease (vWD) that is found in 0.1-2.0% of general population. There are many reports in the literature that searching the frequency of vWD in patient with epistaxis. As a different issue, in the present study we aimed that whether or not there is a decrease in the level of von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) or ristocetin cofactor activity (vWF:RCoF) which is not enough for the diagnosis of vWD in patients with epistaxis. Fifty patients with epistaxis and 50 age and sex-matched control cases were studied. Hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), platelet count, vWF:Ag, vWF:RCoF, and prothrombin and activated partial thromboplastin times were studied in all cases. The levels of vWF:Ag and vWF:RCoF were $97.1 \pm 26.7\%$ versus $99.9 \pm 25.3\%$ ($p=0.593$) and $66.8 \pm 24.4\%$ versus $68.5 \pm 2022.6\%$ ($p=0.713$) in the patients and control groups, respectively. The all other compared variables were similar in both groups ($p>0.05$ for all). As a conclusion, there is not a decrease in the level of vWF:Ag or vWF:RCoF which is not enough for the diagnosis of vWD in patients with epistaxis.

Key words: Nose bleeding, von Willebrand disease, von Willebrand factor, ristocetin cofactor activity

KISALTMALAR

Hb:	Hemoglobin
Htc:	Hematokrit
PLT:	Trombosit
PFA-100:	Platelet function analyser-100
PT:	Protrombin zamanı
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
vWF:	Von Willebrand faktör
vWD:	Von Willebrand Hastalığı
vWF:Ag:	Von Willebrand faktör antijeni
vWF:RCoF:	Ristosetin kofaktör aktivitesi
RIPA:	Ristosetinle trombosit kümelenmesi
CBA:	Von Willebrand faktörün kollajene bağlanma fonksiyonu
DDAVP:	Desmopresin
FVIII:	Faktör VIII

TABLÖLAR

Tablo 1. Burun kanamasının yerel nedenleri

Tablo 2. Burun kanamasının sistemik nedenleri

Tablo 3. Burun kanamalı hastaya klinik yaklaşım basamakları

Tablo 4. Von Willebrand hastalığı tiplerinin sıklığı

Tablo 5. Von Willebrand hastalığı tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 6. Çalışılan testlerin geçerlilik aralıkları

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu laboratuvar sonuçları

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu hematokrit değerleri

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubu trombosit değerleri

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerleri

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu protrombin zamanı değerleri

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunları

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu von Willebrand faktör antijeni değerleri

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu ristosetin kofaktör seviyeleri

GRAFİKLER

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu hematokrit değerleri

Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri

Grafik 3. Hasta ve kontrol grubu trombosit değerleri

Grafik 4. Hasta ve kontrol grubu aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerleri

Grafik 5. Hasta ve kontrol grubu protrombin zamanı değerleri

Grafik 6. Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunları

Grafik 7. Hasta ve kontrol grubu von Willebrand faktör antijeni değerleri

Grafik 8. Hasta ve kontrol grubu ristosetin kofaktör seviyeleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Von Willebrand faktör ve fonksiyonel bölgelerin yerleşimi

Şekil 2. Von Willebrand faktör ve normal hemostaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Burun kanaması, toplumun yaklaşık % 60'ında yaşamlarının herhangi bir döneminde gözlenen ve kulak burun boğaz pratiğinde en sık rastlanan acil durumdur (1). Ancak burun kanaması gelişen hastaların çoğunda kanama kendiliğinden durur ve sadece %6'sı tıbbi yardım almak zorunda kalır (2,3). Yaşa göre dağılım açısından 20 yaşından önce hafif artış olsa da 40 yaşından sonra daha belirgin bir artış vardır (2,4,5). Geç yaşdaki bu artışlardan vasküler hastalık, hipertansiyon, kanama bozukluğu ya da travma gibi nedenler sorumlu tutulabilir. Mevsimsel olarak kış aylarında daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir (5-7). Burun kanaması etyolojisi çoğu zaman idiyopattir (%80-90) (8). Diğer nedenler ise detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile bulunabilir (1). Bunlar yerel ve sistemik nedenler olarak ayrılırlar. Yerel nedenler arasında özellikle travmalar ön planda olup alerjik rinit, nazal septal deformite, septal perforasyonlar, dijital travma, antihistaminik ve steroid nazal spreyler, nazal yabancı cisimler, anevrizma, nazal papillom, adenokarsinom gibi nedenler yer alır.

Sistemik nedenlerden hipertansiyon, pıhtılaşma bozuklukları, kanama diyatezleri, vasküler ve kardiyovasküler hastalıklar çoğunluğu oluştururlar (9). Hemostaz bozuklukları arasında vWD ve trombosit bozuklukları gibi doğumsal ve kazanılmış bozukluklar, antikoagülan ilaçlar, karaciğer ve böbrek hastalığı, alkol alımı, beslenme bozukluğu, lösemi gibi hematolojik maligniteler sayılabilir. Burun kanaması anterior ve posterior olarak ikiye ayırmayı gerektirmiştir (10). Burun kanaması olgularının %90'ı anterior burun kanaması olup hemen her zaman anterior septumda kiesselbach alanından kaynaklanan kanamadır ve tedavisi posterora göre daha kolaydır (11,12). Burun kanamalı hastalarda kanama derecesine göre klinik değişebileceğinden hastalarda öncelikle genel durum, hava yolu açıklığıyla birlikte, kan basıncı ve nabız gibi hemodinamik durum değerlendirilmelidir (12). Hastalarda hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra konservatif tedavilerle burun kanaması durdurulmaya çalışılmalı ve eğer kanama durmamışsa daha ileri tedavi seçenekleri uygulanmalı ve sonrasında etyoloji saptanmalıdır (13).

VWD, burun kanamalı hastalarda en sık görülen ailevi kanama bozukluğudur (14). Ayrıca insanlarda görülen en yaygın kalıtsal kanama bozukluğudur (15). Toplumdaki sıklığı yaklaşık %1 civarındadır (16). Çoğunlukla otozomal dominant geçen bu hastalık von Willebrand faktör (vWF) adı verilen multimerik plazma proteininin eksiklikleri veya

fonksiyon bozukluklarına bağı olarak gelişir (17). Bu hastalık son derece heterojen olup klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanama eğilimine kadar farklı şiddette kanama semptomları ile kendini gösterebilir veya asemptomatik kalabilir. VWF hemostatik yanıtta birden çok görevi olup, temel olarak zedelene damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmekte ve FVIII'yi taşımakta rol alır (16). Hastalığın 2 tip kantitatif ve 4 tip kalitatif olmak üzere çeşitli anormalliklere sahip tipleri vardır (18). Klinik belirtiler çoğunlukla hafif veya orta şiddette mukozal kanamalarla karakterize olup en sık görülen semptomlar burun kanaması, dişeti kanaması ve menorajidir (16,17). Tanıda, aPTT, kanama zamanı, PFA-100 (Platelet Function Analyser-100), vWF:Ag düzeyi, ristosetinle trombosit agregasyonu (RIPA), vWF:RCoF, FVIII prokoagulan aktivitesi (FVIII:C) gibi bir dizi tanısal test kullanılır. Tedavide desmopressin (DDAVP) ve vWF/FVIII konsantreleri kullanılır (16,19).

Bu çalışma, daha önceden konulmuş bir vWD tanısı olmayan ve burun kanamasıyla başvuran hastalarda vWF:Ag miktarı ve/veya vWF:RCoF aktivitesinde, vWD tanısı konulması için yetersiz düzeyde de olsa herhangi bir azalmanın olup olmadığının belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır. Literatürde vWD prevalansına yönelik çalışmalar genellikle menoraji sıklığı nedeniyle bayanlar üzerinde ya da çocuk hasta grupları üzerinde yapılmıştır (20-24). Bu hasta gruplarında menorajinin yanında diğer kanama bulgularının sıklığından da bahsedilmekte ve burun kanaması çalışmaların bir çoğunda en sık ya da ikinci sıklıkta rastlanan bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (21-24). Literatürde burun kanamasıyla başvuran hastalarda vWD sıklığına ya da vWF düşüklüğüne yönelik çalışmalar nadirdir. Çalışma sonuçlarıyla birlikte burun kanaması ile başvuran hastalar etyolojik olarak önemli bir kalıtsal kanama bozukluğu açısından taranmış olunacak böylelikle sık rastlanan bir kanama bulgusunun nedeni ortaya çıkarıldığında uygun tedavi ile hastaların yönetimi kolaylaşacak ve bu konuda literatüre katkıda bulunulmuş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.A. Burun kanaması

2.A.1. Giriş

Burun kanaması, toplumun yaklaşık %60'ında yaşamlarının herhangi bir döneminde gözlenen ve kulak burun boğaz pratiğinde en sık görülen acil durumdur (1). Ancak burun kanaması gelişen hastaların çoğunda kanama kendiliğinden durur ve sadece %6'sı tıbbi yardım almak zorunda kalır (1-3). Nadiren büyük kanamalar ölümcül olabilir (25,26). Yapılan büyük çalışmalarda burun kanaması sıklığı her iki cinste eşit olarak bulunmuştur (5). Ancak bazı retrospektif araştırmalar erkeklerde daha sık olduğunu bildirmişlerdir (27). Yaşa göre dağılım açısından 20 yaşından önce hafif artış olsa da 40 yaşından sonra daha belirgin bir artış vardır (2,4,5). Geç yaşdaki bu artışlardan vasküler hastalık, hipertansiyon, kanama bozukluğu, ya da travma gibi nedenler sorumlu tutulabilir. Mevsimsel olarak kış aylarında daha sık gözleendiği gösterilmiştir (5-7). Bu durum üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını ve nem etkisini yansıtabilir (5).

Burun kanaması etyolojisi olguların çoğunda (%80-90) idiyopattiktir (8). Diğer nedenler ise detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile bulunabilir (1). Bunlar yerel ve sistemik nedenler olarak ayrılırlar (8,25,27,28).

2.A.2. Burun bölgesinin anatomisi

Burun kanamasının gerek yerelizasyon gerekse hemostazisini sağlamak açısından burun anatomisinin mutlaka iyi bilinmesi gerekir. Vasküler anatomi ve klinik prezentasyon burun kanamasının anterior ve posterior burun kanaması olarak ikiye ayırmayı gerektirmiştir (10). Burun kanaması olgularının %90'ı anterior burun kanaması olup hemen her zaman anterior septumda Kiesselbach alanından (Little bölgesinden) kaynaklanan kanamadır ve tüm yaş gruplarında bu kanama yerel tedavi için erişilebilirdir (11,12).

Anterior rinoskopi ile tespit edilemeyen burun kanaması, posteriorda sfenopalatine foramen çevresinden kaynaklanan posterior burun kanaması olarak kabul edilir (11).

Nazal bölgenin kanlanması temel olarak iki arter ve aralarında olan yaygın anastomozlarla olur. Bunlardan birincisi internal karotis arterin dalı olan oftalmik arter ve ikincisi ise eksternal karotis arterinin dalı olan internal maksiller arterdir. Oftalmik arter orbital kavitede anterior ve posterior etmoidal arter dallarını verir. İki arter orbita duvarını

deler ve etmoid sinüslere girerek mukozayı beslerler (29,30). A.etmoidalis posterior üst konka mukozası içinde dağılarak sonlanır. Anterior dal nazal mukozanın daha anterosuperior kesimini besler. Burun kanamasını durdurabilmek için bazen bu arterlerin ligasyonu gerekir ve bu nedenle anterior ve posterior ethmoid foraminanın tam yerelizasyonu cerrahi olarak önemlidir (31,32).

Anterior etmoid foramen maksilloakrimal sütünun arkasında olup posterior arterin forameni ise anterior etmoid arterin arkasında bulunur (31). Vakaların çoğunda foramina, frontoetmoid sütün üzerinde. Posterior etmoid arter optik sinirin yaklaşık 1 cm önünde olduğundan önemli bir kılavuz noktasıdır (30).

Sfenopalatin arter internal maksiller arterin uç dalıdır, pterigopalatin fossada bulunur ve buradan kaynaklanan hemorajiyi kontrol etmek için transantral yol kullanılarak ligasyon yapılabilir. Sfenopalatine arter nazal kaviteye sfenopalatin forameninden girer ve lateral duvar ile septumu besler (29). Sfenopalatine forameninden sonra arter dallara ayrılır ve orta ve inferior meatus posterior yüzlerine doğru yayılır. Bu arterin bir dalı septal dal olarak adlandırılır ve bu dal sfenopalatine forameninden nazal kavitenin tavanına doğru ilerler, sfenoid kemik konturunu takip ederek nazal septuma gelir ve sonra vomer hattı boyunca septum üzerinde anterior ve inferiora ilerler (32).

Septumun anterosuperior bölümü anterior ethmoidal arterin bir bölümü tarafından da beslenir. Nazal kavitenin ön bölümü özellikle de septum, internal karotid arterin oftalmik dalı, eksternal karotid arterin maksiller ve fasial dalları gibi damarın anastomoz yeridir. Bu anastomoz bölgesi burun kanamasının en sık kaynaklandığı yerdir ve Kiesselbach veya Little bölgesi olarak adlandırılır (29,32). Vaskülopatiye bağlı kanamalar gibi inatçı ve tekrarlayan burun kanamalarında fasial arterin maksiller dalları da kanamaya neden olabilir. Bu nedenle sfenopalatin arter embolizasyonu yapıldıktan sonra kanamanın devamı veya tekrarı durumunda fasial arter embolizasyonu uygulanmalıdır (8,33).

Nazal kavitenin venöz drenajı temel olarak arterleri takip eder. Nazal kavite tavanındaki venler etmoidal arterleri takip eder ve oftalmik venlere drene olurlar, sonra kavernoöz sinüse katılırlar ve dural venöz sistemle devam ederler. Arka kesimdeki damarlar, sfenopalatin damarlar aracılığıyla pterigopalatin fossadan geçerek infratemporal fossa ve pterygoid pleksusa drene olurlar (29). Nazal kavitenin ön kısmındaki damarlar, anterior fasial ven ile internal veya eksternal juguler vene drene olur.

Pterygoid venöz pleksus ve etmoid venler arasında bağlantı venleri vardır ve bu venler dural venöz sistemle ilişkilidirler. Bu nedenle nazal vestibulum ve paranasal sinüslerde oluşabilecek olan enfeksiyonlar kolaylıkla komşu orbital dokulara ve intrakraniyal alana yayılabilir ve ağır klinik şekillere yol açabilirler (32). Nazal kavitedeki anatominin karmaşık olması, kanamalara müdahalenin zorluğunu ortaya koymaktadır. Kanama odağı tespit edilebilirse endoskopik koterizasyon ve embolizasyon gibi yöntemler cerrahi müdahaleye göre daha rahat uygulanabilir (34).

2.A.3. Etiyoloji

Burun kanaması etyolojisinde bilinen nedenler yerel ve sistemik olarak ayrılırlar ve vakaların %10'unu oluşturur. Geri kalanlar ise idiyopatik nedenler olarak adlandırılır (8,35). Bilinen nedenler detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile bulunabilir (1). Refrakter burun kanaması olanlarda hipertansiyon, aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, antikoagulan ilaçlar, alkoizm düşünülmelidir (32).

Yerel nedenler

Yerel nedenler arasında özellikle travmalar önem arz etmektedir. Travma direkt olarak veya dolaylı olarak; kırık kemik parçası ile mukozanın yırtılmasına yol açarak kanamaya neden olmaktadır. Motorlu araç kazalarında da burun kanaması sık görülür. Ciddi fasiyal travmalar dışında kanama burnun ön bölümünde oluşur ve kolaylıkla tedavi edilebilir (25,36). Bunlar genellikle kısa süre içinde iyileşirler. Ağır kafa travmasından haftalar sonra internal karotis arterde psödopanevrizma ve sfenoid sinüs gibi paranasal sinüslerdeki rüptür nedeniyle ağır ve yaşamı tehdit eden kanamalar ortaya çıkabilir (32,37). Septoplasti, septorinoplasti, konka ameliyatları, endoskopik sinüs cerrahisi gibi ameliyatlar sırasında ve ameliyat sonrası burun kanaması görülmesi nadir değildir. Burun cerrahisinde sıklıkla mukozal insizyonlara bağlı kanama olur. Endoskopik sinüs cerrahisinde ameliyat sırasında gelişebilen kanama septum ve konka operasyonlarına göre daha ciddi olabilir (38).

Travmatik kanamalar arasında önemli bir yer tutan digital travma özellikle septum ön kısmında kanamaya neden olur. Şiddetli bir öksürük, hapşırma, kuvvetli burun silme, burunla oynama veya benzeri travmalar kanamaya neden olabilmektedir (38-40). Parmakla burun kurcalama alışkanlığı özellikle çocuklarda görülen burun kanamasının en sık sebebidir (29,33,41). Bunun yanında topikal steroid uygulamaları ve kronik kokain kullanımı yerel etyolojik nedenler içinde yer alır (8,32).

Burun kanamasının enflamatuvar bir hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkması sık rastlanan bir durum olup bu hastaların %50'sinde burun akıntısı, %63'ünde burun tıkanıklığı ve %22'sinde hapşırma şikayetlerinin eşlik ettiği tespit edilmiştir (42). Alerjik rinit gibi allerjik mukoza değişikliklerine yol açan ya da burun mukozasında enflamasyonla sonuçlanan her türlü enfeksiyon ve bazen de kronik ilaç kullanımı, bu durumlara sekonder olarak gelişen mukuslu ve kanlı bir akıntıya yol açabilir (41). Alerjik rinit dünya üzerinde görülen en sık allerjik rahatsızlıklardan biridir ve toplumun yaklaşık %20-25'i etkilemektedir. Semptomları arasında hapşırma, burun tıkanıklığı, sulu ve bol burun akıntısı, burunda, damakta ve gözde kaşıntı veya kızarıklık yer almaktadır. Alerjik rinitte görülen burun kanamasının bir diğer önemli sebebi de kullanılan intranasal kortikosteroid tedavisidir (43). Burun kanamasına eşlik eden pürülan akıntıyla birlikte yaygın kabuklanma ve granüler mukoza görüldüğünde sifiliz, tüberküloz, sarkoidoz, rinoskleroma, sistemik lupus eritematoz, poliarteritis nodoza ve Wegener granülomatozu gibi birçok granüloamatöz hastalık akılda tutulmalıdır (30,41).

Nazogastrik sonda, nazotrakeal ekstübasyon, nazal oksijen uygulaması ve uyku apnesi için pozitif basınçlı havayolu tedavisi gibi tıbbi uygulamalar esnasında burun kanaması meydana gelebilir (44).

Jüvenil nazofarengeal anjiyofibrom başta olmak üzere papillom, polip, meningosel ve ensefalosel gibi bazı baş boyun tümörleri, adenosan ve çocuklarda burun kanaması ile birlikte diğer bulgularla ortaya çıkabilir (25). Paranasal ve burun tümörlerinde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kanaması, burunda kitle gibi nazal semptomlar hastaların %50'sinde gözlenir. Üst çene dişlerinde hassasiyet, ağrı, trismus, damakta dolgunluk, ülserasyon, orbitanın yukarı doğru itilmesi, tek taraflı gözyaşında artma, çift görme, ekzoftalmus diğer semptomlardır. İleri evre hastalıkta sinonazal kanserlerde yüzde asimetri, ağız boşluğunda gözle görülebilir veya palpe edilebilir tümöral kitle ve anterior rinoskopide burun boşluğunda kitle gözlenmesi tipik bulgulardandır (45).

Sistemik nedenler

Burun kanamasının sistemik nedenleri arasında hipertansiyon, pıhtılaşma bozuklukları, kanama diyatezleri/vasküler ve kardiyovasküler hastalıklar çoğunluğu oluştururlar (9). Yaşlı hastalarda burun kanaması görüldüğünde endotel dejenerasyonu, aterosklerotik değişikliklerden dolayı daha şiddetlidir. Bu durumda burun kanamasının yerel tedbirlerle önlenmesi zordur (41). Primer ve sekonder hemostaz bozukluğu oluşturan her türlü kanama diatezi burun kanamasına yol açabilir. Bu duruma yol açan nedenler arasında

kazanılmış ve doğumsal pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeniler, trombosit fonksiyon bozuklukları, vasküler patolojiler, ilaçlar, sistemik hastalıklar, hematolojik malignansiler gibi birçok hastalık yer alır (14,33).

Trombositopeni, trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'den az olması olarak tanımlanır. Trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'nin altındaki değerlerinde spontan kanamalar meydana gelebilir, $10.000/\text{mm}^3$ 'in altında ise ciddi kanama riski vardır. Trombositopeni azalmış üretimine, hızlanmış trombosit yıkımına, trombosit dağılımındaki bozukluklara ve ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilir (14). İmmüntrombositopenik purpura nedeni tam olarak açıklanamayan antitrombositler antikorlara bağlı artmış yıkım nedeniyle trombosit sayısında azalmanın olduğu mukokutanöz kanamalarla (purpura, burun kanaması, menoraji ve diş eti kanamaları) seyreden, akkiz otoimmün bir hastalıktır. Erişkinlerde genellikle kronik seyreder (14,46) En sık görülme yaşı çocuklarda 2-6 yaş, erişkinlerde ise 15-40 yaşlarıdır (14).

Yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda sistemik enfeksiyonların seyri sırasında kemik iliğindeki üretimin baskılanmasına bağlı olarak trombositopeni görülebilir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve aplastik anemide kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak trombositopeni gelişir. Yine lösemili hastalarda kemik iliğinde yetersiz üretime bağlı trombositopeni görülebilir (14,47). Yaygın damar içi pıhtılaşma, değişik hastalıkların seyri sırasında oluşan hemostatik elemanların proteolitik parçalanması ve tüketimi ile karakterize patolojik bir sendromdur. Burada trombositopeninin asıl nedeni koagülasyon sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak trombositlerin tüketimine bağlıdır. Miyelodisplastik sendrom pansitopeninin eşlik ettiği ve hastaların %50'sinde görülebilen trombositopeni nedeniyle kanamaların görülebildiği bir kemik iliği hastalığıdır (48). Dalak büyüklüğünün eşlik ettiği birçok hastalıkta trombositopeni ve dolayısıyla burun kanaması görülebilir (14). Heparin trombosit sayısında hafif ve geçici bir düşmeden ciddi tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişmesine kadar değişen klinik tablolara yol açabilen ve heparine bağlı trombositopeni olarak adlandırılan bir sendroma yol açabilir (49).

Trombosit fonksiyon bozukluğu, trombositopeniye benzer şekilde, primer hemostazda bozukluğa neden olup kazanılmış ya da kalıtsal nedenlere bağlı olabilir. Kanama zamanında uzamaya neden olurlar (14). Ancak primer ve sekonder hemostaz bozukluğunun bir arada olduğu durumlarda hem kanama zamanı hem de PT, aPTT gibi diğer pıhtılaşma parametrelerinde uzama görülebilir. Aspirin ve diğer siklooksijenaz inhibitörleri, dipiridamol, klopidogrol ve diğer antiplatelet ilaçlar, antibiyotikler (penisilin ve sefalosporinler),

antihistaminikler trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (50). Böylece burun kanaması gibi mukozal kanamalar meydana gelebilir. Üremi, multipl miyelomlu veya Waldenström makroglobulinemisi gibi birçok sistemik hastalığın yanında Bernard Soulier sendromu ve Glanzmann trombastenisi gibi kalıtsal hastalıklarda da trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir ve burun kanaması, peteşi ve mukozal kanamalar olur (14).

VWD burun kanaması olan hastalarda en sık görülen ailevi kanama bozukluğudur (14). Ayrıca insanlarda görülen en yaygın kalıtsal kanama bozukluğudur (15). Çoğunlukla otozomal dominant geçen bu hastalık vWF adı verilen multimerik plazma proteininin eksiklikleri veya fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak gelişir (17). Bu hastalık son derece heterojen olup klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanama eğilimine kadar farklı şiddette kanama semptomları ile kendini gösterebilir veya asemptomatik kalabilir. VWF'ün hemostatik yanıtta birden çok görevi olup, temel olarak zedelenen damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmekte ve FVIII'i taşımakta rol alır (16).

Hastalığın 2 tip kantitatif ve 4 tip kalitatif olmak üzere çeşitli anormalliklere sahip tipleri vardır (18,19). Epidemiyolojik taramalar toplum genelindeki sıklığının %0.1–2.0 arasında olduğuna işaret etmektedir (18). Klinik belirtiler çoğunlukla hafif veya orta şiddette mukozal kanamalarla karakterize olup en sık görülen semptomlar burun kanaması, dişeti kanaması ve menorajidir. Ayrıca tonsillektomi ve diş çekiminden sonra kanama, post partum kanama, gastrointestinal sistem kanaması gibi mukozal kanamalar yanında deride kolay ekimoz oluşması ve yüzeysel kesilerden sonra uzun süre kanama hastalığın diğer tipik belirtileridir. Tip 3 vWD olgularında şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer kas iskelet kanamaları da görülmektedir (16). Tanıya mukozal tipte kanama semptomları ile birlikte uzun aPTT ve kanama zamanı varlığında hastalıktan şüphe edilmesi sonrasında, trombosit sayısı ve morfolojisi, kanama zamanı, PFA-100, aPTT, vWF:Ag düzeyi, RIPA, vWF:RCoF, FVIII:C gibi bir dizi testin yorumlanması sonrasında ulaşılır. Ancak bazen aPTT değerlerinde uzama görülmeyebilir. Tedavide DDAVP ve vWF/FVIII konsantreleri kullanılır (16,19). Nadiren de olsa kazanılmış vWD vakaları görülebilir (16).

Pıhtılaşma faktörlerinden FVIII ve FIX eksikliği sonucu oluşan Hemofili A ve B, X'e bağlı resesif olarak geçerler ve sekonder hemostaz bozukluğu gözlenir. Klinik olarak eklem ve kas içi kanamalarla seyreder. Hastalığın şiddeti, faktör düzeyi ile ters orantılıdır ve

aPTT’de uzama ve faktör düzeylerinde düşüklük tespit edilir. Burun kanaması oluştuğunda, genellikle trombosit tıkaçı yeterli olacağı için çoğu durumda faktör replasmanına ihtiyaç duyulmaz (16,51).

Karaciğer hastalıklarında, warfarin kullanımında ve K vitamini eksikliğinde ise pıhtılaşma faktörlerinin (FII,VII,IX,X) sentezi bozulur. Sekonder hemostaz bozukluğu vardır ancak karaciğer bozukluklarında ilave olarak trombosit fonksiyonlarında bozulma da gözlenir (50).

Hereditör hemorajik telanjiektazi (Osler Rendu Weber sendromu) damar duvar bozukluğuna bağlı olarak burun, ağız, gastrointestinal, vajen mukozasında ve ciltte telanjiektazilerin olduğu, nadir görülen otozomal dominant yolla geçen bir hastalıktır. Lezyonlar küçük travmalar ile hemen kanayabilir ve kanamaya eğilim yaşla artar. En sık klinik bulgu tekrarlayan burun kanaması ve değişik yerlerden kanamalarıdır. Pıhtılaşma testleri normaldir (52).

Sistemik nedenler arasında yer alan kardiyovasküler hastalıklardan kalp yetmezliği, mitral stenoza ve aort koarktasyonu gibi hastalıklar venöz basıncı artırarak, nazal mukozada konjesyona sebep olur ve bu da burun kanaması oluşumunu kolaylaştırır (41). Akut miyokard infarktüsü, günümüzde en sık kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm nedenidir. Tedavisinde kullanılan trombolitik tedavilere, heparin, aspirin ve tirofiban gibi ilaçlara bağlı burun kanamaları görülebilmektedir (53).

Literatürde hipertansiyonla burun kanaması arasında anlamlı ilişki kuran çalışmalar mevcuttur (54). Ancak anterior burun kanaması için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmez (55). Burun kanaması bazen hipertansiyonlu hastalarda ilk semptom olabilmektedir. Bir çalışmada, hipertansif atak ile acil servise gelen hastaların %17’sinde ilk semptomun burun kanaması olduğunu bildirmişlerdir (56).

Kafa travması öyküsü olan ve travmadan haftalar sonra gelişen burun kanamalarında internal karotis arterin intrakavernöz anevrizmaları akla gelmelidir (41). Anevrizmalar herhangi bir klinik belirti vermeden sfenoid sinüs içerisine doğru büyüyecekleri gibi görme kaybı ve komşu kraniyal sinirlerde disfonksiyon sonucu nörolojik defisitlere de neden olabilirler. Travma öyküsü bulunan olgularda orbita kırığı, tek taraflı körlük ve şiddetli burun kanaması tablo bir arada görülebilir (57). Travmaya bağlı olmayan anevrizmalarda burun kanaması nadirdir (41).

Hamilelerde kan hacmindeki artışa bağlı olarak burun kanaması eğilimi artar. Soğuk ve sıcak havayla oluşan ısı değişiklikleri, barotramaya yol açan basınç değişikliği, sigara gibi kimyasal iritanlar burun kanaması etyolojisinde çevresel faktörler olarak rol alırlar (1,41). Burun kanaması kış aylarında daha sık görülür, çünkü dış ortamda ya da ısıtılan odalarda nem oranının azalması burun mukozasında kurumaya yol açar ve herhangi bir yerel travma ve enflamatuvar olay kolaylıkla burun kanamasına sebep olur. Bu kanamalar genellikle hafiftir ve kolay durur (41,58). Burun kanamasının yerel ve sistemik nedenleri Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Burun kanamasının yerel nedenleri

Travmatik
Nazal fraktüre bağlı mukozal hasar Nazal cerrahi prosedürler Nazal entübasyon Dijital travma Antihistaminik ve steroid nazal spreyler Kokain ve eroin kullanımı Nazal oksijen ve pozitif hava yolu basıncı Nazal yabancı cisimler
Yapısal
Nazal septal deformite Septal perforasyonlar
Enflamatuvar hastalıklar
Viral üst solunum yolu enfeksiyonları Bakteriyel sinüzit Allerjik rinit Pyojenik granulom Granulomatoz hastalıklar (Wegener granulomatozu, sifiliz, sarkoidoz, tüberküloz) Çevresel uyarıcılar (sigara, kimyasallar ve hava kirliliği)
Tümörler/ vasküler malformasyonlar
Jüvenil nazofarengeal anjiyofibrom Anevrizma Epidermoid karsinom Nazal papillom Adenokarsinom Ensefalosel Nöroblastom Hemanjiom

Tablo 2. Burun kanamasının sistemik nedenleri

Pıhtılaşma bozuklukları
Doğumsal ve kazanılmış bozukluklar (vWD, trombosit bozuklukları) Antikoagülan ilaçlar (heparin, warfarin) Vitamin eksikliği (A,D,C,E veya K) Karaciğer hastalığı Böbrek hastalığı Alkol Beslenme bozukluğu Polisitemiya vera Multipl miyelom Lösemi
Kardiyovasküler hastalıklar
Hereditör hemorajik telanjektazi Anevrizmalar Venöz basıncı artıran hastalıklar Kalp yetmezliği Mitral stenoz Aort koarktasyonu Hipertansiyon
Hormonal sebepler
Çevresel etkenler
Isı, nem, basınç
İdiyopatik

2.A.4. Klinik değerlendirme ve hastaya yaklaşım

Burun kanaması olan hastalar önemsiz az miktarda olan kanamalardan, hayatı tehdit edebilecek ağır kanamalara kadar geniş bir spektrumda hekime başvurabilirler. Gerek ciddi travmalar gerekse ağır veya uzun kanamalar volüm kaybı nedeniyle hastalarda baş dönmesi, hipotansiyon ve bilinç kaybı gibi semptom ve bulgulara yol açabilirler. Bu nedenle hastalarda öncelikle genel durum, hava yolu açıklığıyla birlikte, kan basıncı ve nabız gibi hemodinamik stabilite değerlendirilmelidir (12). Gerekirse endotrakeal tüp veya trakeotomi ile hava yolu açıklığı sağlanmalı, ardından tansiyonu ölçülmeli ve hastanın volüm durumu değerlendirilmelidir (13). Eğer hasta taşikardik, tansiyonu düşük ve hipovolemikse damar yolu açılmalı ve yeterli mayi desteği verilmelidir. Solunum ve dolaşım sistemi kontrol altına alınan hastanın burun kanamasına yoğunlaşılabilir. Bazı hastalar yüksek tansiyonla başvurabilirler. Bu tür durumlarda, hızlı etkili antihipertansif bir ilacın verilmesi sonraki müdahalelerimizi kolaylaştıracaktır (59). Burun kanaması korkutucu bir görünüme rağmen genellikle hayatı tehdit edici değildir.

Burun kavitesindeki pıhtıların vazokonstriksiyonu engellemesinden dolayı hastanın burnu temizlenir. Vazokonstriktör ajan içeren bir spreyn başlangıçta sıkılması faydalı olabilir. Burun sırtına buz uygulaması vazokonstriksiyona yardımcı olacaktır. İlk yapılacak işlem burun kanatlarına yapılan basıdır (12,13). Öykü alırken burun kanamasının sıklığı, süresi, şiddeti ve hangi tarafta olduğu ayrıca kanama bozukluğuna ilişkin aile öyküsü olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir (12). Hastanın yaşı anterior ya da posterior burun kanaması ayırımında yardımcıdır. Genç hastalar daha çok anterior burun kanaması ile, özellikle hipertansif veya arteriyosklerozlu yaşlı hastalar ise tanısı ve tedavisi daha güç olan posterior burun kanaması ile başvururlar (60-62).

Hastadan veya hasta yakınından alınacak detaylı anamnez çoğu etioloji ve predispozan faktörün ortaya konmasında çok önemli ipuçları sağlar (59). Eğer hasta kanama başlangıcını tam bilmiyor ise kanama miktarı kullanılan mendil sayısı ile tahmin edilebilir. Hematemez de kanama miktarının fazla olmasının bir işaretidir. Bu nedenle burun kanaması, üst gastrointestinal sistem kanamalarının tanısında yardımcı bir bulgu olabilir (63). Burun kanamasının hematemez ile birlikte ortaya çıkması herediter hemorajik telanjiektazili hastalarda görülen bulgulardandır. Herediter hemorajik telanjiektazi burun, dudaklar ve iç organlarda telanjiektazik lezyonlar ile karakterize bir durumdur. Olguların %90'ında tekrarlayan burun kanaması ilk bulgudur (64).

Genç hastalarda en sık etiyolojik faktör travma ve burun mukozası frajilitesini arttıran geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Burun mukozasının hava koşulları veya kullanılan burun spreyelerine bağlı kuruması bir başka nedendir. Çocuklarda en sık neden burun karıştırma olabilir (59,65,66). Yaşlılarda kan basıncı yüksekliği en sık etiyolojik faktördür ve antikoagulan kullanımı iyice sorgulanmalıdır. Çünkü hastanın hikayesinde kanama diyatezine ait bulguların olması tedavi planını tamamen değiştirebilir (66,67).

Kanama diyatezli veya antikoagulan kullanımı olan bir hasta ile karşılaşıldığında öncelikle total kan sayımı, trombosit sayısı ve protrombin, parsiyel tromboplastin zamanı araştırılmalı ve bu durumların düzeltilmesine yönelik müdahale ve replasmanlar burun kanaması tedavisine eklenmelidir (1,61). Bu hastalarda burun kanaması tüm nazal mukozadan yaygın şekilde olacağından yerel tedavilerin pek faydası olmaz (59). Anterior tampon hem konurken hem de çıkartılırken burun kanamasını arttıracığından bu hastaların nazal kaviteleri hemostatik özellikte ve absorbabl maddelerle muamele edilmelidir. Yapılan çalışmalar yaşlı ve kardiyak problemi olan hastalarda kan basıncı stabilitesinin eksikliği tekrarlayan ciddi

kanamaları beraberinde getirebileceğini göstermiştir (68). Bu nedenle, bu hastalar hafife alınmamalı, yeterli süre gözlemlenmelidir. Hasta kanaması durdurulduğunda eve gönderilmemeli, kan basıncı takibi ve kontrol açısından hastanede takip edilmelidir (59). Yeterli sürede fizik muayene yapabilmek için kanama kontrolünün topikal anestezi ve vazokonstriktör spreylemlerle sağlanması gerekebilir (12).

Burun kanamasının anterior veya posterior olarak ayırımı tedavi planlamasında önemli bir aşamadır. Hastanın buruna bası sonucu 10 dakika süresince gözlenmesinde veya orofarinksinin inspeksiyonunda postnazal kanamaya ait bulgular var ise posterior burun kanaması olma olasılığı vardır (1). Hastanın basısı kaldırıldıktan sonra önündeki böbrek küvete sümkürmesi istenir. Daha sonra pozisyon verilerek anterior rinoskopi yapılır zira anterior kanamalarda da kanama yerinin bulunması önemlidir. Hasta oturur pozisyonda olmalıdır (59). Boyun fleksiyonda iken basın hafif öne doğru uzatılıp yükseltilmesi burun kanamalı hastada nazal muayene için en uygun pozisyonudur (69). Burun içindeki tüm koagulumların aspirasyonu kanama yerinin belirlenmesinde ilk adımdır. Pıhtıdan arındırılmış burun kavitelesinin tam muayenesi, kanama etiolojisinde rol oynayabilen patolojilerin tanınmasına yardımcı olur. Ek patolojilerden tedavi eden için en sıkıntı verici olanı septal deviyasyondur ve burunun normal hava akımını bozar (13).

Sağlıklı görünen kişilerde burun ön kısmından ilk kez olan, tekrar etmeyen ve kolaylıkla kontrol edilebilen kanamalarda laboratuvar incelemelerine gerek yoktur. Yineleyen veya dirençli burun kanamalarında veya anamnez ve fizik muayene ile şüpheli bulgular saptanan kişilerde laboratuvar tetkikleri gerekir (64). Ciddi veya tekrarlayan burun kanamalarında, kolay morarma veya kanama diyatezi hikayesi varlığında, malignensi ve/veya kemoterapi kullanımında laboratuvar araştırmaları derinleştirilmelidir. Tanıda enfeksiyona yönelik testler yapılabilir. Tam kan sayımı yapılarak lökositoz varlığı araştırılabilir. Lökositoz ek olarak, sedimatasyon, C reaktif protein gibi diğer akut faz reaktanlarının yüksekliği ile enfeksiyon varlığı doğrulanabilir. Kültürlerle veya serolojik testlerle spesifik enfeksiyon ajanları tespit edilebilir (70). Çocuklarda burun kanamasının sık nedenlerinden biri olan sinüzit tanısında öncelikle Water's grafisi daha sonra da paranasal sinüs tomografisi kullanılabilir. Tanıda normal testler, tümör belirleyicileri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Nazofarinks karsinomu tanısında Epstein-Barr Virüs serolojisi önemlidir. Tümör tanısında direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile yerleşim bölgesi belirlenmelidir (64,70). Uygun durumlarda biyopsi yapılarak patolojik tanıya

gidilmelidir. Kanda faktörlerini pıhtılaşma veya trombosit sayısını düşüren herhangi bir hastalıkta kontrolü zor burun kanamaları olur.

Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı olarak trombosit agregasyonu bozulur ve kanamaya eğilim olur. Karaciğer hastalıkları ve vitamin yetmezliklerine bağlı sekonder koagülopatiler de olabilir (41,50). Pıhtılaşma mekanizmasını bozan kumadin gibi ilaçların kullanımı da burun kanamasına eğilim oluşturabilir. Aslında ciddi ve tekrarlayan burun kanamalarında normal pıhtılaşma testlerinin çalışılması konusunda görüş birliği yoktur. Diğer bir prospektif çalışmada ise yaşları ve cinsleri uyumlu iki gruptan antikoagülan kullanan burun kanamasılı hastaların hastanede kalma süreleri kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur (71). Bu yüzden kanama diatezi varlığını tespit etmek önemlidir. Kanama diatezlerinde temel laboratuvar testleri tam kan sayımı, trombosit sayısı, PT, aPTT ve kanama zamanıdır (48). Diğer spesifik testler faktör düzeyleri ve trombosit fonksiyon testleri ölçümüdür (64). Trombositopeniler kanama bozukluklarının en yaygın sebeplerindedir. Bu nedenle trombosit sayısı ölçümü başlangıç testidir. Eğer trombosit sayısı normal ve trombosit fonksiyon bozukluğundan şüpheleniliyor ise trombosit adezyon ve agregasyonunun değerlendirilmesi gerekir (47). Kanama zamanı in vivo trombosit sayısı ve fonksiyon bozuklukları ile damarsal yapılardaki bozuklukları yani primer hemostaz olaylarını değerlendiren bir testtir (50,52). Kanama zamanı trombositopeniler, trombosit fonksiyon bozuklukları, vWD, afibrinojenemi, vaskülitler ve aspirin tedavisi sırasında normalden uzun bulunur (64). Hemofili hastalarında aPTT uzun bulunurken PT normaldir. PT testi ise özellikle vitamin K ilişkili faktörlerin (FX,VII,V,II ve fibrinojen) değerlendirilmesinde kullanılır. Bu testler ile şüphelenilen durumlarda spesifik faktör düzeyleri çalışılabilir. En yaygın kullanılanlar hemofili A ve B için FVIII ve IX ölçümüdür (51).

Karaciğer yetmezliklerinde hem pıhtılaşma faktörlerinin yetmezlikleri sonucu hem de trombosit fonksiyon bozukluğu nedeni ile kanamaya eğilim vardır (64). Erişkinlerde burun kanaması sebeplerinden biri de ilaç kullanımudur. Çok sayıda ilaç pıhtı oluşumunu bozabilir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada burun kanaması olan hastaların %42'sinin ilaç kullandığı bulunmuştur. Kullanılan ilaçlar sıklık sırasına göre aspirin, warfarin, dipiridamol ve nonsteroidler şeklindedir (52). Lenfoproliferatif hastalıklar, kemik iliği yetmezliği veya baskılanması olan hastalarda, alkoliklerde ve vitamin eksikliklerinde trombosit sayı veya fonksiyon yetersizliğine bağlı kanama diatezi görülebilir. Bu hastaların tanısında da trombosit sayımı ve fonksiyon testleri yapılmalıdır (64).

Burun kanaması nedenini ortaya çıkarmak için hastanın öyküsü, laboratuvar yöntemleri yeterli olmadığında ve tedaviye dirençli burun kanaması olgularıyla karşılaşıldığında özellikle posterior burun kanamasına yol açan kanayan damarların radyolojik olarak belirlenmesi ve tedavi edilmesi gerekebilir. Perkütan yöntemle arteriyel bir giriş yapıldıktan sonra her iki internal ve eksternal karotis arterler selektif olarak incelenir. Ön-arka ve yan pozisyonlarda grafiler alınır. İnternal karotis arterlerde anevrizma araştırılır (72). Daha sonra eksternal karotis arterlerin selektif kateterizasyonu, intrakraniyal yapılarla ilgili kollateral kanlanmayı incelemek için yapılır. İnternal maksiller arter dalları, oftalmik arter, internal karotis arterin petröz ve kavernöz dalları (Vidian arter gibi), meningial damarlar ve diğer intrakraniyal damarlarla anastomoz yapabilir (8,30). Bu anastomozlar ve kanama yeri anjiyografi ile gösterebilir. Ancak, kateter anjiyografisinde de kanama odağında ekstrasvazasyonun seyri her zaman belirlenemez (73). Bu, kanama hızının yavaş ve kanamanın aralıklı olmasından olabilir. Ayrıca bu tip hastalar anjio odasına aktif kanamayı önemli derecede kontrol eden burun tamponal ile gelirler. Böyle, durumlarda kanama yerindeki yaygın bilateral vasküler anomaliler (dilate, boncuk dizisi şeklinde ve deforme görünümlü) ve aterosklerotik düzensizlikler tanıya götürür. Nekrotik tümöre bağlı kanamalı olgularda aktif ekstrasvazasyon daha sık görülür (72,73).

2.A.5. TEDAVİ

Anterior burun kanaması “Little alanı” olarak bilinen bölgededir ve burun kanamalarının çoğunluğunu oluştururlar. Oldukça vasküler olan bu bölge her türlü travma etkisine açıktır. Dış travmalar, burun karıştırma, nazal spreyleerin etkileri bu sıklığı açıklar (30). Bu bölgenin dışa bu kadar yakın olması tedavide burun kanatlarına yapılan basının işe yaramasını, vazokonstriktör ajanların uygulamasının başarısını da sağlar. Bu ön hazırlıklar kanamanın geçici durmasını ve yerinin belirlenmesini sağlar (25). Aynı yerden tekrar bir kanamanın olmaması için yapılacaklar ile bu ön önlemlere rağmen geçmeyen anterior kanamaların tedavisi birbirinden farklıdır (30,61). Bu önlemlerle geçmeyen kanamalarda seçilecek uygulamalar elektrokoterizasyon veya anterior tamponlamadır. Ön önlemlerle geçen kanamalarda ise tekrarlamayı önlemek için kimyasal koterizasyon önerilir (74).

Bası ve yerel vazokonstriktörle durmuş anterior burun kanaması alanı kırmızı bir nokta şeklinde görülür. Bu alan üzerindeki hemorajik kabuklanmalar hedefi gösterirler. Bu alanın üzerinin değil hemen yakın çevresinin 1 cm kadar gümüş nitrat içeren çubuklarla muamele edilerek kimyasal koterizasyonu yapılmalıdır (59,61). Çubuk, alan çevresine hafifçe

bastırılarak üç saniyede bir yer değiştirilmeli ve kırmızı alanın etrafı tamamen koterizasyon etkisi ile beyazlatılmalıdır. Amaç kanama odağını besleyen damarcıkların kimyasal olarak destrüksiyonudur. Koter ucunun başka hiçbir yere değdirilmemesi, gereksiz mukoza hasarını önleyecektir. Aynı alanın her iki kavitede koterize edilmesi yerel perfüzyonu bozacak ve ileride septal perforasyona neden olacaktır. Bu nedenle işlemin 4-6 hafta sonra karşı tarafta yapılması önerilir (59). Kimyasal koterizasyon yapılan mukozanın üzerine antibiyotikli pomat emdirilmiş bir spongostanın yerleştirilmesi mukoza rejenerasyonuna faydalı olacaktır. Aktif kanaması olan anterior burun kanamalarında kanama debisi kimyasal koterizasyonun mukozaya temasını engelleyeceğinden tercih edilmez ve etkili değildir. Bu durumda elektrokoterizasyon ile kanama odağı koterize edilerek tedavi sağlanır (66).

Elektrokoter anterior burun kanamalarının tedavisinde gümüş nitrat ile eşit oranda etkili bir tedavi şekli olup genellikle topikal anesteziplerden daha derin yerel anestezi gerektirir. Yalıtılmış aspiratör koter güvenli bir elektrokoter yöntemi olup sürekli olarak kanama bölgesinin temizlenmesine de olanak sağlar (62,74). Posterior burun kanamalarında kullanımı sınırlıdır. Koterizasyondan sonra kanama yerine antibiyotikli pomad emdirilmiş gaz tamponlar yerleştirilir (61,74).

Elektrokoterizasyonla da geçmeyen veya tam olarak yeri lokalize edilemeyen anterior kanamalarda yapılacak işlem anterior tamponlamadır (61). Anterior tampon başarılı ise hasta tekrar kanama bulguları ve komplikasyonlar için takip edilmelidir. Tekrar kanama belitisi yok ise hastaya tampona herhangi bir müdahale yapmaktan sakınması konusunda önerilerde bulunulup ve takip ile taburcu edilebilir (32,33,36). Narkotik analjezikleri de kapsayan analjezikler ve enfeksiyonu önlemeye yönelik antibiyotikler reçete edilmelidir. (32,36).

Posterior burun kanamaları tüm kanamaların %10'unu oluşturmaktadır. Anterior burun kanamasına göre daha ciddi, daha çok kanamalı olması, her iki nazal kaviteden kan gelmesi, anteriorde herhangi bir kanama odağının görülememesi ve sürekli orofarinkste kan sızıntısı hissi ile tanınır. Posterior nazal tampon fizik muayene sırasında kanama noktası posterior nazal kavitede tespit edildi ise ya da anterior nazal tampon başarısız olduğunda kanamanın posterior orijinli olduğu tahmin edilirse kullanılır (32,36). Tek başına klasik posterior tampon sadece kanın orofarinkse geçmesini engeller. Klasik posterior tampon artık sadece çok mecbur kaldığında veya temel gereçler sadece ona elverdiğinde başvurulacak bir metoddur. Kardiovasküler ya da pulmoner hastalığı olanlar posterior tampon için uygun

adaylar olmayıp bu hastalarda diğ er tedavi seçenekleri değ erlendirilmelidir (32,36). Ancak her durumda antibiyotik tedavi baş lanmalıdır (36).

Endoskopik koterizasyon endoskopinin yaygın kullanımını ardından gündeme gelmiş ve günlük pratikte artan sıklıkta kullanılmaya baş lanmıştır (35,74). Bu yöntemle kanama yeri görülebilen ve tedavisi yapılabilen bölgeler posterior nazal septum, alt me a, nazal taban, sfenoidin ön yüzüdür (75). Bu yöntemin başarı yüzdesi %80 ile 90 arasındadır. Bunun yanı sıra %33 gibi bir başarısızlık oranı da bildirilmiştir. Düşük komplikasyon oralarına sahiptir. İşlem acil servislerde yerel anestezi altında yapılabileceğ i gibi, genel anestezi altında ameliyathanede de yapılabilir (74,75). Abondan kanayan hastalarda kanama yeri yerelize edilemeyeceğ i için bu yöntem faydasızdır. Koter bulunmadığ ı ortamlarda gümüş nitrat kullanılabilir (75).

Klasik posterior tampona bir başka alternatif yöntem ise foley katater kullanımınıdır (59). Foley kateter kanayan kaviteden sokulup nazofarinkse kadar uzatılır ve hafifçe şişirilir (1). Önemli olan sfenopalatin artere basının sağ lanmasıdır. Anterior tamponların konulması yine önerilir (1,59).

Alternatif bir yöntem de hazır burun kanaması balonlu kateterlerinin kullanımınıdır (13). Konforlu, pratik, takılması kolay ama pahalıdır. Foley kataterin burun kanatlarında oluşturduğ u nekroz gibi dramatik bir komplikasyonun olmaması en önemli avantajlarıdır (13,59).

Son yıllarda kullanılmaya baş lanan bir diğ er yöntem de kanayan bölgeye fibrin yapış kan uygulanmasıdır (13,75). Fibrin glue insan plasma kriyopresipitatından elde edilen kimyasal olarak aktif bir ajandır. Kanayan bölgenin üzerinde ince bir fibrin tabakası oluşturarak trombositlerin buraya adezyonunu sağlar ve ile kanamayı durdurur. Olduğ a güvenli ve komplikasyon oranı düşük bir yöntemdir. İstenildiğ i kadar tekrarlanabilir (8,75). Özellikle yaygın mukozal lezyonu olan olan hipertansif, maligniteli ve hematolojik problemleri olan hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan alış mada başarısızlık oranı %15 olarak bulunmuş tur, bu da elektrokoter uygulanan hasta sonuçları ile benzerdir (75).

Tüm bu önlemlerle durdurulamayan kanamalarda cerrahi ve invazif kanama durdurucu önlemlere başvurulmalıdır (12). Üç gün içinde kanamanın belirgin kontrol altına alınmamış olması, tekrarlayan ve transfüzyonu gerektirecek kadar kanamanın devamı durumlarında arteryel ligasyon, arteryel embolizasyon gerekebilir (12,59). Cerrahi tedavi yöntemleri arasında endoskopik veya açık arter ligasyonları (arteria karotis eksterna, arteria maksillaris

interna, arteria sfenopalatina, arteria etmoidalis anterior, arteria etmoidalis posterior), septal cerrahi yöntemleri (submukozal rezeksiyon, septodermoplasti), lazer ablasyonu, major palatin kanal infiltrasyonu, selektif endovasküler girişimler gibi işlemler yer alır (76).

Burun kanamalarında arter ligasyonu en sık başvuru olan cerrahi tedavi seçeneğidir. Genellikle konservatif tedavilere rağmen durdurulamayan burun kanamalarında başvurulmakla birlikte; hastanın hastanede kalış süresi ve tedavi maliyetini azaltabileceği için diğer yöntemlerden daha önce kullanılması gerektiğini belirtenler de vardır (38,76). Burun kanaması tedavisinde konservatif yöntemler ile kanama durmuyor ise, uzun süreli posterior tamponun riskli olduğu kardiyovasküler ve pulmoner patolojisi olan hastalarda, transfüzyon problemi olan hastalarda, tampon konulmasına engel burun patolojisi olan veya tampon istemeyen hastalarda arter ligasyonu yapılır (33,76).

Hipertansiyon, kanama diatezi, tümöral ya da cerrahiye sekonder kanama, intrakranyal kanama sonucu oluşan psödoanevrizmalara bağlı kanama gibi etyolojik nedenler durdurulamayan burun kanamalarına yol açabilirler. Bu gibi diğer yöntemlere cevap vermeyebilen yoğun kanamalarda endovasküler olarak uygulanan embolizasyon tedavisi endikasyonu bulunmaktadır (73). Mukozal kuruma ve soyulma sonucu burun kanaması olduğu düşünülen ve altta yatan neden olarak septum deviasyonu tespit edilen hastalar septoplastiden fayda görebilirler. Kanama septumun konveks ya da konkav tarafında veya septal spurun köşesinde oluşabilir. Septoplasti bu hasta grubunda düşünülmelidir (36).

Kanaması durdurulan ve hastaneye yatış endikasyonu verilen hastalarda işlemler sonrası kan sayımı tekrarı ve buna göre kan replasmanı, trombosit ve plazma transfüzyonu, oksijen satürasyonu takibi, kan basıncı takibi, kardiyoloji ve dahiliye konsültasyonu, tamponlama sonrası antibiyotik kullanımı ve hafif sedasyon hasta bakımı içinde söylenmesi gereken önlemlerdir. Kanaması durdurulan hastaya ilk 24 saat içinde kafa içi basıncını arttıran hareketlerde (ağır kaldırmak, ıkınmak, öksürmek, gülmek) bulunmaması, sümürmemesi, sıcak içeceklerden kaçınması ve burnunu karıştırmaması tavsiye edilir. Bol sıvı alması, hava nemlendiricisi kullanması, burnu nemlendirilmesi için fizyolojik tuzlu su ile lavaj yapması ve yüksek yastıkta yatması söylenir. Kanamayı arttıran antikoagülan tedavilere ara verilmelidir (59). Burun kanaması olan hastaların yönetimiyle ilgili kurallar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Burun kanamalı hastaya klinik yaklaşım basamakları

İlk Basamak
Dik oturtma Sakinleştirme (gerekirse hafif sedasyon) Burnun sümkürtülmesi ve vazokonstriktör sprey sıkılması Burun kanatlarına 10 dakika bası Burun sırtına buz uygulaması Kan basıncı ve nabız ölçümü <ul style="list-style-type: none">• Yüksek kan basıncı✓ Antihipertansif• Düşük kan basıncı ve tasikardi✓ Damar yolu açılması✓ Kan replasmanı için kan sayımı
Hikaye alınması <ul style="list-style-type: none">• Kanama diyatezi veya antikoagülan kullanımı✓ Trombosit sayımı, PT, aPTT bakılması✓ Hemostatik ve absorbl materyallerle anterior tampon• Hipertansiyon✓ Hospitalizasyon✓ Kardiyoloji ve Dahiliye konsültasyonu
İkinci basamak
Tanısal yaklaşımlar <ul style="list-style-type: none">• Anterior rinoskopi• Etiyoloji ve kolaylaştıran faktörlerin belirlenmesi• Yerel anestezi + vazokonstriktörlü pamuk serit konması ve bası• Aspirasyon ve kanama odağının belirlenmesi• Anterior-posterior burun kanaması ayırımı Tedavi Anterior burun kanaması <ul style="list-style-type: none">• Kanama durmuş, odak belli✓ Gümüş nitratla koterizasyon• Kanama durmamış ama odak belli✓ Elektrokoterizasyon• Kanama durmamış veya odak belirsiz✓ Anterior tamponlama Posterior burun kanaması <ul style="list-style-type: none">• Klasik posterior + anterior tampon• Foley katater veya diğer balonlu tamponlar• Endoskopik elektrokoterizasyon
Üçüncü basamak
İnatçı kanamalar <ul style="list-style-type: none">• Arteriyel ligasyon yöntemleri• Embolizasyon

2.B VWD

2.B.1. Giriş

VWD'i genellikle otozomal geçişli vWF eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı en sık rastlanan kalıtsal kanama diyatezidir (15). Hastalık ilk olarak 1926 yılında Dr. Eric Von Willebrand tarafından tanımlanmıştır. Toplumdaki sıklığı yaklaşık %1 civarındadır (16). Değişik ülkelerde kayıtlı hasta sayısı üzerinden yapılan hesaplamalarda vWD'nin sıklığı 23-110/milyon dolayındadır (15,18). Hafif seyirli olguların tanı almamış olması nedeni ile gerçek rakamın 200/milyon dolayında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın ağır kanama eğilimi ile karakterize tipinin sıklığı 1-5/milyon olarak hesaplanmaktadır (77). Hastalık vWF'nin multimerik yapısında olan eksiklik ya da fonksiyon bozukluğuna göre sınıflandırılır (78).

Hastalığın bir çok tipi tanımlanmış olup, değişik tiplerinin laboratuvar bulgularının birbirinden farklı olması ve hafif formlarının normalden ayırdedilmesindeki güçlük tanıyı zorlaştırmaktadır (18,77). Gerek tedavi yaklaşımlarının farklı olması gerekse genetik danışma yönünden vWD'nin tiplerinin ayırdedilmesi önemlidir. Hastalığın son sınıflamada 2 tip kantitatif ve 4 tip kalitatif olmak üzere çeşitli anormalliklere sahip tipleri tanımlanmıştır (18). VWD ender olarak vWF'ne karşı antikor oluşumu ile karakterize kazanılmış bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir (16).

VWF, trombositlerin hasarlı damarın subendotelial bölgesine adezyonunu ve faktör VIII'in stabilizasyonunu sağlayan bir proteindir (15). Hastalık klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanama eğilimine kadar farklı şiddette kanama semptomları ile kendini gösterebilen veya asemptomatik kalabilen heterojeniteye sahiptir. (16). Hastalık bulguları önceleri trombosit fonksiyon bozukluğuna veya vasküler bir defekte bağlanmış ve bu nedenle hastalığa herediter pseudohemofili ve sonra da vasküler hemofili adı verilmiş daha sonraki yıllarda da vWD'nin moleküler patofizyolojisi aydınlatılmaya başlamıştır (79).

2.B.2. Yapı ve fonksiyon

VWF, megakaryositte ve endotel hücrelerinde sentez edilen hemostazda iki önemli görevi olan plazma ve trombositlerde bulunan bir multimerik proteindir. VWF, megakaryositte ve endotel hücrelerinde benzer şekilde sentez edilir (16). VWF sentezinde ilk basamak primer mRNA translasyonu ile 2813 aminoasit içeren pre-pro-vWF oluşmasıdır.

Pre-pro-vWF 22 aa'lık sinyal peptid, 741 aa'lık propeptid ve 2050 aa'lık matur subunit içerir (80). Pre-pro-vWF'den sinyal peptidin ayrılması ile A, B, C, D bölgeleri içeren matur subunit ve propeptid içeren pro-vWF oluşur. Düz bir polipeptid şeklindeki ham protein (propeptid) kısaltılır, glikozile edilir ve birbirine bağlanarak önce dimer daha sonra multimerler oluşturur (81). VWF molekülü sisteinden zengin olup bu sistein rezidüleri, iki propeptidin C terminalinden birbirine bağlayan disülfid bağlarının oluşumunda ise yararlar. Molekül glikozile olmaya başlar ve dimer şeklinde endoplazmik retikulumdan Golgi apareyine geçer (16). Burada karbonhidratlar ve sulfatlar eklenen VWF dimerleri, N-terminalinde yeni ortaya çıkan disülfid bağları ile birbirine bağlanarak 50-100 monomere kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler oluşturur (80). VWF multimerlerinin golgiden dışarı salgılanmasından hemen önce her peptid monomerinin başlangıcındaki 760 aa'lık propeptid kısmı intrasellüler proteazlar tarafından koparılır. Oluşan multimerler 10,000 kDa ağırlığına ulaşır (81).

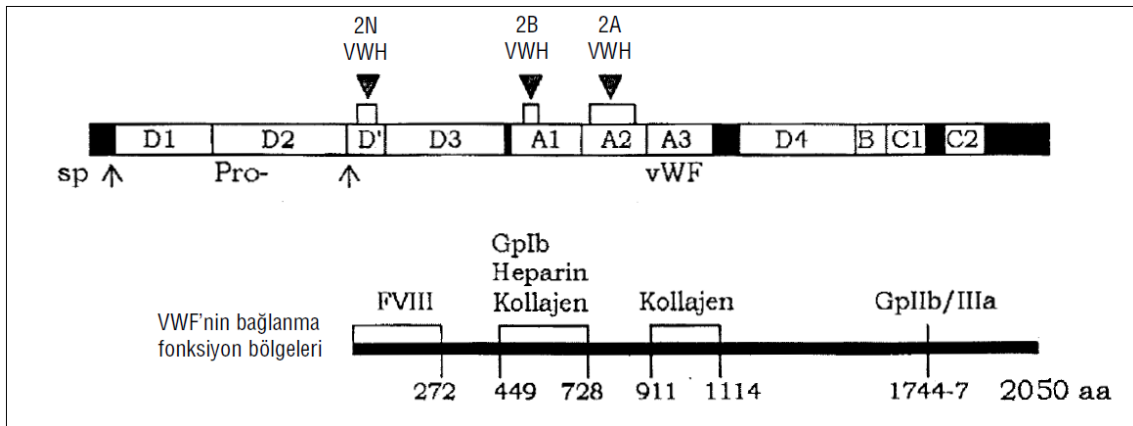
Endotelde sentezlenen vWF multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer ayrıca endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimciklerinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositlerde sentezlenen vWF'nin ikinci depo alanı trombosit alfa-granülleridir. Kandaki mevcut total vWF'nin %20'sini oluşturur (16,80). Epinefrin, trombin, fibrin gibi endojen maddeler veya bir sentetik antidiüretik hormon analogu olan DDAVP vWF'nin depolarından salgılanmasına ve kan düzeyinin yükselmesine neden olur. Dolaşımdaki vWF multimerlerinin en büyükleri hemostazda en etkin olanlarıdır. Büyük vWF multimerleri dolaşımda özgül proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır (16).

VWF'ün hemostazdaki iki önemli görevinden biri trombositlerin zedelene damar duvarında adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmek, diğeri ise FVIII'i taşımaktır. VWF kayma gerilimi yüksek kapiller damarların duvarına trombositlerin adezyonu ve bunu izleyen agregasyonu için gereklidir. Bu nedenle vWF'nin eksikliğinde tipik olarak kapiller damarlardan zengin olan mukozal yüzey ve deri kanamaları görülür (16,17). VWF'nin hemostatik işlevi özgün multimerik yapısı ile ilişkilidir.

Molekül ağırlığı en yüksek olan multimerler hemostatik yönden en etkin olanlardır. VWF molekülünün polipeptid yapısı D, A, B ve C bölgelerinin tekrarlarından oluşur (Şekil 1) (16). Molekül üzerindeki çeşitli bağlanma yerleri sayesinde trombosit ve endotel altı doku arasında köprü işlevi görür (17). D' bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi

trombosit membranındaki GPIb reseptörünü, kollajen ve heparini, A3 bölgesi kollajeni, C1 bölgesi ise trombosit agregasyon reseptörü olan GPIIb/IIIa'ya bağlar (82).

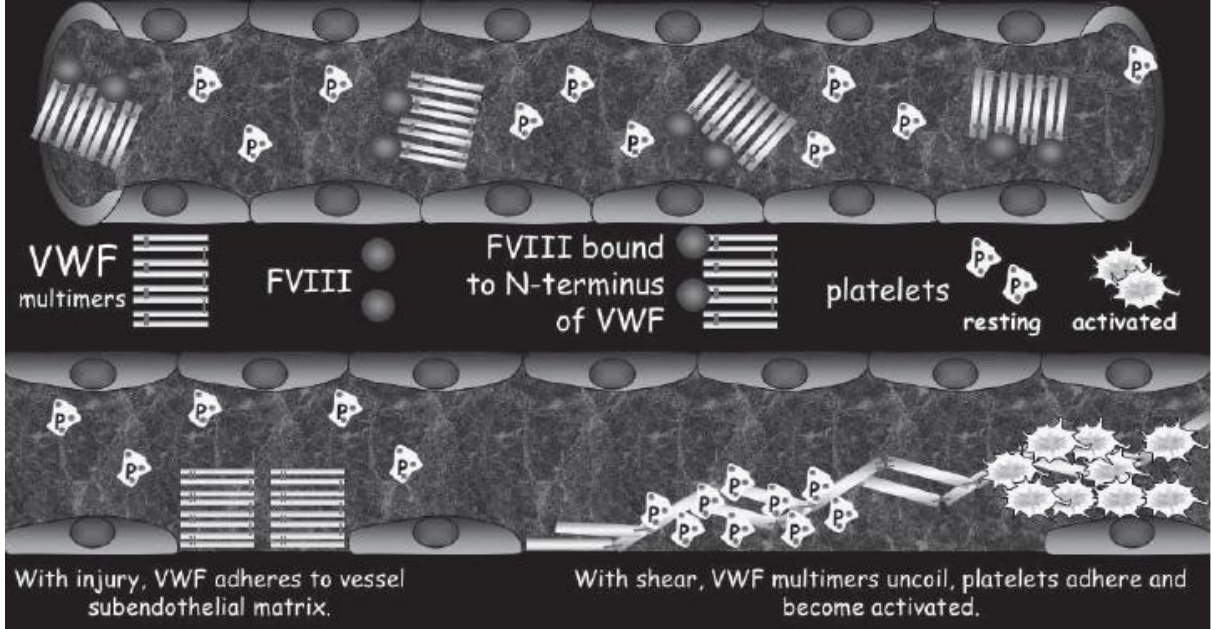
Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan pıhtılaşma aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWF aracılığı ile platelet adezyon ve agregasyonu olur. Yara yerinde bulunan vWF, hızla geçip gitmekte olan trombositleri önce GPIb aracılığı ile endotele bağlar ve hemen aktive olan trombositlerin membranında açığa çıkan GPIIb/IIIa'ya da bağlanarak hem endotel altı doku ile daha güçlü bir bağlantı oluşturur hem de trombosit agregasyonuna neden olarak yara yerinde trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (18). VWF aynı zamanda FVIII:C için taşıyıcı protein görevi yapmakta olup bu koagülasyon faktörünün aktivitesini stabilize eder. VWF'nin FVIII:C bağlaması, multimerik yapıya bağlı değildir. Bu şekilde FVIII:C'nin plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. VWF yoksa FVIII:C'nin yarı ömrü 2 saate iner (80). Primer hemostaz oluşurken vWF üzerindeki bağlanma yerine tutunan FVIII'in yara yerinde hazır bulundurulması fibrin oluşumu için kolaylık sağlar (18). Şekil 2'de normal hemostaz ve vWF ilişkisi gösterilmiştir (78).



Şekil 1. VWF ve fonksiyonel bölgelerin yerleşimi

VWF'nin kan düzeyi genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişmekle birlikte normalde 50 –200 IU/dl arasındadır. Kan grubu O olan bireylerde vWF düzeyi, non-O kan grubundan %25 oranında daha düşüktür (alt sınır 0.40-0.45 IU/dl) (83). Yaş ilerledikçe kan düzeyi de artış gösterir. Beta adrenerjik uyarılar (epinefrin), DDAVP salınımı, adrenalın veya adrenalın salınımını artıran stres, steroid tedavisi, gebelik, östrojen ve progesteron, hipertiroidi, enflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz, diyabet, böbrek ve karaciğer hastalıkların

ve vaskülitler vWF'nin kan düzeyini yükseltebilmektedir. Ancak hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWF düzeyini azaltır (84).



Şekil 2. VWF ve normal hemostaz (78)

2.B.3. Genetik

VWF geni 12. kromozomda olup 180 kb büyüklüğündedir ve 52 exon içermektedir (18). Bu gendeki mutasyonlar, vWF'nin karmaşık biyosentez sistemini bozarak onun üretimini, multimer oluşturmasını veya salgılanmasını engellemekte, dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmakta, proteolizini hızlandırmakta veya çeşitli bağlanma fonksiyonlarını azaltmakta veya artırmaktadır. Tüm bu durumlar klinik ve laboratuvar özellikleri birbirinden farklı vWD alt tiplerinin oluşmasına neden olmaktadır (17,80). Tanı için sıklıkla intragenik belirleyicilere başvurulmaktadır. İntron 40'daki arka arkaya tekrarlar gen izlemede kullanılmaktadır. Çeşitli genlerdeki değişikliklerin sonuçları vWD tiplerinin oluşumuna yol açar.

Tip 1 vWD normal yapıdaki vWF'nin kısmi eksikliğine bağlıdır. VWF:Ag, vWF:RCoF ve FVIII:C düzeyleri birbirine paralel olarak yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Trombosit vWF düzeyi düşük veya normal olan alt tipleri vardır. Tip 1 vWD çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir. Tip 1 vWD'li ailelerde taşıyıcıların %50'si asemptomaktır (16). Tip 1 vWD'de mutasyon nadir olarak gösterilebilmektedir. Küçük delesyonlar, kalıp kayması ve anlamsız kodon mutasyonlar bildirilmiştir. Dominant geçişli, klasik tip 1 vWD'nin, vWF

molekülünün hücre içinde taşınması veya salgılanmasına engel olan missens mutasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (17).

Tip III vWD otozomal resesif geçiş gösterir ve homozigotlarında vWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük (<0.01 IU/dl), FVIII:C düzeyi 0.3- 0.10 IU/dl arasında, kanama zamanı >20'dir. Heterozigotlarında vWF düzeyi normal veya normalin alt sınırında olup bazan hafif kanama eğilimi görülebileceğinden tip 1 vWD'den ayırt edilmeleri ancak aile taraması ile yapılabilir (18,85).

Tip 2 vWD molekülün yapısal bozuklukları ile karakterize olup tip 2 vWD'de genetik bozukluklar daha kolay aydınlatılabilmektedir (86). Tip 2A vWD'in trombosit membranındaki GpIb reseptörüne bağlanma fonksiyonun azalması ile karakterize olup, A2 bölgesindeki nokta mutasyonları bulunmaktadır. A2 bölgesi ekson 28 tarafından kontrol edilmektedir ve olgularının çoğunda bu eksonda Gly 742 ile Glu 875 arasındaki bölgede çok sayıda missens mutasyon saptanmıştır. Arg 834 Trp Olguların 1/3'ünde bulunan mutasyon tipidir (87). Daha nadir olarak A1 bölgesindeki missense mutasyonlara bağlı tip 2A vWD tanımlanmıştır. Tip 2A vWD'nin 2 alt tipi vardır. Grup 1'de molekülün büyük multimerleri oluşması için kritik olan bölgelerinde nokta mutasyonları vardır. Mutant yapıdaki büyük multimerler endoplazmik retikulumdan plazmaya salgılanamadıklarından hücre içinde kalarak degrade olmakta, küçük multimerler ise normal şekilde plazmaya geçmektedir (16). Grup 2 olgularında ise salgı bozukluğu yoktur, fakat Tyr 844-Meth 843 arasındaki peptid bağı değişikliğine bağlı olarak vWF parçalayan özgül proteazlara duyarlılık artmıştır (87). Büyük mol ağırlıklı multimerler dolaşıma çıkınca özgül proteazlar tarafından parçalanıp kaybolur.

Tip 2B'de ise vWF'nin trombositte bağlanmasının artması ile karakterize bu tipte trombosit ile büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombositopeni ve büyük multimerlerde kayıp gelişir. Tip 2B vWD olgularında saptanan genetik mutasyonların hepsi ekson 28 in 5' kısmında yerelise olup molekülün GpIb'ye bağlanmasına katılan A1 bölgesinde aminoasit değişikliğine yol açarlar (16). Tüm olguların %80'inde Arg 543 ile Arg 578 arasındaki sistein halkası üzerinde yer alan 4 tip mutasyona rastlanmaktadır. Nadir olarak, GpIb'ye bağlanma artmış fakat multimer dağılımı normal IIB olguları bulunmaktadır. Eski sınıflamada Tip 1 Malmö, Tip 1 New York, Tip 1 Sidney tipleri olarak adlandırılan bu tiplerden ilk ikisinin aynı mutasyona bağlı olduğu görülmüştür. Bu mutasyon (Pro503Leu) 2'de diğerleri gibi A1 GpIb bağlanma bölgesinde yer almaktadır. Tip 2M'de büyük multimerler normal olmasına rağmen vWF'nin trombositte veya endotel altı

dokuya bağlanması azalmıştır (16,87). Molekülün A1 bölgesinin C terminali tarafında çoğunlukla missense mutasyonlar nadir olarak da gen delesyonu bildirilmiştir. Tip 2N'de vWF'nin FVIII:C'ye bağlanmasında azalma ile karakterize bu tip olgularda çoğunlukla FVIII:C bağlanma bölgesi olan D' bölgesinde, daha nadir olarak da D3 bölgesinde missens mutasyonlar saptanır. Arg 91 Gln en sık görülen tip 2N mutasyonudur (16).

2.B.4. Patofizyoloji ve sınıflama

VWF dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur. Molekülün multimerik yapısı hemostatik fonksiyonu bakımından çok önemlidir; molekül ağırlığı en yüksek multimerler, hemostatik olarak en etkin olanlardır. Yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin kaybı veya normal multimerik yapının bozulması hemostatik fonksiyonun da azalmasına veya kaybına yol açar (16). Büyük multimerler dolaşımında özgül proteazlar tarafından parçalanarak küçültülür. Proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığı artırabilir ve büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması tip 2A vWD'na neden olur (88). VWF multimerlerini parçalayan proteazın (ADAMTS-13) kazanılmış eksikliği sonucu dolaşımında en büyük multimerlerin birikmesine sebep olarak trombotik trombositopenik purpuraya neden olur (78).

VWD tipleri, vWF'nin plazmadaki miktarının tam ya da kısmi eksikliğine, multimerlerin dağılımını değiştiren yapısal bozukluklara ve fonksiyonundaki defektlere dayanarak 3 genel tipe ayrılır. Ancak vWD'nin 20'den fazla farklı klinik alt tipi vardır (80). Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti tarafından yeni bir sınıflama ortaya atılmıştır. Yeni sınıflama bütün vWD'lerin vWF genindeki mutasyonlar sonucunda meydana geldiği prensibine dayanır. Buna göre ayırım kantitatif anormallikler ve kalitatif anormallikler olmak üzere 2 ana başlıkta toplanmıştır (89). Değişik kliniklerdeki vWD'lı hastaların oranları tablo 4'te görülmektedir.

Kantitatif anormallikleri

a-Tip 1 vWD: Normal vWF'nin kısmi eksikliği

b-Tip 3 vWD: Normal vWF'nin tam eksikliği

Kalitatif anormallikleri

Tip 2 vWD: VWF'nin yapısal anormalliklerine bağlı bozukluklar

a- Tip 2A: GpIb'ye bağlanma azalmış, büyük multimerler eksik

b- Tip 2B: GpIb'ye bağlanma artmış, büyük multimerler eksik

- c- Tip 2M: GpIb'ye bağlanma azalmış, multimerik yapı normal
d- Tip 2N: FVIII'e bağlanma azalmış, multimerik yapı normal.

Tablo 4. VWD tiplerinin sıklığı

Çalışma	Hasta sayısı	Tip 1 (%)	Tip 2 (%)	Tip 3 (%)
Tuddenham	134	75	19	6
Lenk ve ark	111	76	12	12
Nilson	106	70	10	20
Hoyer ve ark	116	71	23	6
Awidi ve ark	65	59	29.5	11.5
Berliner ve ark	60	62	9	29

Tip 1 vWD

Tip 1 vWD, olguların %65-80'ini oluşturup tüm vWD tiplerinin en sık rastlananıdır ve otozomal dominant geçiş gösterir (18). Klinik olarak hafif veya orta şiddette kanama semptomlarına yol açar. Aynı ailedeki vWD'li bireyler arasında bile kanama eğiliminin şiddeti farklılık gösterebilir. Multimerik yapı normal olup vWF:Ag, vWF:RCoF, FVIII:C düzeyi benzer oranlarda azalmış, plazma düzeyi ortalama % 50'nin altına inmiştir. Kanama zamanı, in vitro kanama zamanı testi (PFA-100) normal veya hafif uzamıştır (18,79). Genetik defektler kısmi olarak aydınlatılmış ve bazı bilinen mutasyonlar vWF'nin endotel hücresi içinde retansiyonuna neden olmakta, bazıları ise multimer oluşumunu engellemekte veya molekülün dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmaktadır. Kesin teşhis için genetik geçiş, kanama hikayesi ve düşük vWF düzeyi olmalıdır. Hastaların bazıları aynı genetik değişikliğe sahip olmalarına rağmen kanama semptomları veya laboratuvar testi bozuklukları büyük oranda değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle fenotipdeki bu değişkenlik tanıda büyük güçlük yaratmaktadır (79).

Tip 2 vWD

VWF molekülünün miktarı normaldir ancak yapısal anormallikler söz konusudur. Bu nedenle vWF'nin trombositlere, endotel altı dokuya veya FVIII'e bağlanması bozuktur ve 4 alt tipi vardır;

Tip 2A vWD

Otozomal dominant kalıtımla geçen tip 2A, tüm olguların %15'ini oluşturmakta olup en sık görülen alt tiptir. Mutasyonlar yanlış aminoasit şifreleme (missense) tipinde olup çoğu molekülün proteazla kırılma yerinin bulunduğu A2 bölgesinin yer alır (86). Tip 2A mutasyonları grup 1 ve grup 2 diye ikiye ayrılır. Grup 1 mutasyonları normal vWF multimerlerinin hasar görmesi sonucu yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin birikmesiyle oluşur (79,91). Grup 2 mutasyonları ise plazmadaki yüksek moleküler ağırlıklı vWF'nin azalması sonucu ortaya çıkar ve salgı bozukluğu yoktur fakat vWF'yi parçalayan özgül proteazlara duyarlılık artmıştır (17,91). Büyük molekül ağırlıklı multimerler dolaşıma çıkınca özgül proteazlar tarafından parçalanıp kaybolur. ADAMTS13 enziminin kesme yerinde aminoasit değişikliklerine neden olan mutasyonlar enzime aşırı duyarlılık yaratır veya molekülün hücre içinde taşınmasını engeller. Laboratuvar bulgularında büyük molekül ağırlıklı multimerlerde kayıpla birlikte GPIb'ye bağlanma fonksiyonunda azalma görülür (91). VWF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, fakat vWF:RCoF ve RIPA çok belirgin olarak azalmıştır. VWF:RCoF/vWF:Ag oranı <0.7'dir. Klinik olarak orta veya ağır şiddette kanamalarla kendini gösterir (79,90,91).

Tip 2B vWD

Bu tip otozomal dominant geçer ve olguların %5'ini oluşturur. Ekson 28 in 5' kısmında yerelize olan genetik mutasyon sonucu vWF molekülünün GPIb'ye bağlanma yeri olan A1 bölgesinde yapısal değişim meydana gelir (17). Bu nedenle vWF dolaşımdaki trombositlere herhangi bir uyarı olmadan kendiliğinden bağlanır ve in vivo trombosit agregatları oluşur. Platelet-büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombsitopeni ve büyük multimerlerde azalma görülür ve kanamaya neden olur (92). Trombositopeni kalıcı veya intermiten olabilir. Laboratuvar bulgularında vWF:RCoF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, vWF:Ag çoğunlukla azalmış, fakat RIPA artmıştır. Normal bireylerde agregasyon oluşturmeyan düşük ristosetin yoğunluğunda agregasyon elde edilir. Hastalarda orta veya ağır kanama semptomları vardır (79,90). Klinik ve laboratuvar olarak psödo vWD'ne benzer (90).

Tip 2M vWD

Büyük multimerlerin normal olduğu bu tip çok nadir görülür ve vWF'nin trombosit veya endotel altı dokuya bağlanması azalmıştır (90). Mutasyonlar, vWF molekülünün A1 bölgesinin C terminali tarafında missense türünde görülür ve nadiren gen delesyonu

bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak tip 2A'ya benzer ve multimer analizi ile ayırt edilebilir (79).

Tip 2N vWD

Otozomal resesif geçen bu tipte vWF'nin FVIII:C'ye bağlamasında azalma mevcuttur. VWF'nin FVIII:C bağlanma bölgesi olan D'-D3 bölgesinde yanlış anlamlı (missens) mutasyonlar saptanır (92). VWF:Ag ve vWF:RCoF düzeyleri ile multimer dağılımı normaldir. FVIII düzeyi ise homozigotlarda hafif veya orta hemofilideki olduğu gibi düşüktür (%10-20 arası). FVIII:vWF oranı <0.7'dir. VWF'nin GPIb'ye bağlanmasında bozukluk olmadığından, mukozal kanamalar görülmekle birlikte hemofilideki gibi eklem kas içi kanamaları ön planda görülür. Aile içinde hem kız hem erkek çocuklarda hemofili tablosu bulunması ile dikkat çeker. Kesin tanı için, hastanın vWF'nin FVIII bağlamasında azalma olduğunun gösterilmesi gerekir (17,92).

Tip 3 vWD

Otozomal resesif geçen bu tip olguların %5-10'unu oluşturur. Homozigotlarında vWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür (<1 IU/dl), FVIII:C düzeyi ise % 3 -10 arasında, kanama zamanı aşırı uzundur. Homozigot şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer kas iskelet kanamaları görülür (79,92). Heterozigotlar genellikle asemptomatiktirler ancak nadiren hafif şiddette kanama semptomu gösterirler. Çünkü vWF düzeyi normal veya normalin alt sınırındadır. Semptomatik tip 3 vWD taşıyıcılarının tip 1 vWD'den ayırdedilmeleri ancak aile taraması ile yapılabilir. Tip 3 vWD olgularının çok azında total veya parsiyel gen delesyonları gösterilmiştir (90,92).

Kazanılmış vWD

Kazanılmış vWD primer olarak ortaya çıkabilir ya da hipotiroidi, otoimmün hastalıklar, solid tümörler, lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklar, doğumsal kalp hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi birçok hastalıkla birlikte olabilir. Klinik seyri ve kanamanın şiddeti altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir (78). Hipotiroidi vWF'nin sentezinde azalmaya neden olur ve DDAVP'ye iyi yanıt verir, hipotiroidi tedavisi ile düzelir (93). Otoimmün hastalıklara ikincil kazanılmış vWD'de vWF aktivitesini inhibe eden antikor vardır ve her tipte olabilir. DDAVP'ye yanıt iyi değildir. Tedavide immünosupresif ilaçlar, IVIG ve plazmaferez yöntemleri kullanılır (78). Lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif malignitelerdeki kazanılmış vWD'nin nedeni de çoğunlukla antikor gelişmesidir ve daha çok

tip 2 vWD belirtisi vardır. Kazanılmış vWD'nin tedavisi kanama bulgularının ve altta yatan hastalığın tedavisidir (93).

Yalancı-vWD

Trombositlerin GpIb reseptöründeki mutasyon nedeniyle vWF multimerlerinin trombositlere bağlanması artmıştır. Otozomal dominant geçen bu hastalık klinik ve laboratuvar olarak tip 2 VWD'na benzer.

2.B.5. Klinik

VWD'de çoğunlukla hafif veya orta şiddette görülen mukokutanöz kanamalar en sık görülen semptomdur (90). Mukoza kanamalarından en sık görülenleri ise burun kanaması, menoraji ve tonsillektomi ve diş çekimi sonrası görülen kanamadır (84). Postoperatif kanama, minör travmalardan sonra uzamış mukoza kanamaları, gastrointestinal kanama, postpartum kanama gibi sık görülen diğer mukozal kanamalar yanında deride kolay morarma, hematom, yüzeysel kesilerden sonra uzun süre kanama hastalığın diğer tipik belirtileridir (16,94). Ailede mukokutanöz ve postoperatif kanama hikayesi genellikle mevcuttur. Kanamaya eğilim her hastada değişik olabileceği gibi aynı ailedeki hastalarda da farklı olabilir.

Tip 1 ve 2 hastalarda kanama eğilimi hafif veya yoktur (90). Tip 1 vWD'de klinik olarak orta şiddette mukozal kanamalar gözlenir. Tip 2A klinik olarak orta veya ağır şiddette kanamalarla kendini gösterir ve çoğu DDAVP'a yanıt verir, ancak bazı hastalar DDAVP'ye yanıt vermediğinden bu ilacı vermeden önce yanıt olup olmadığı belirlenmiş olmalıdır (79). Tip 2B vWD'nda trombositopeni sık görülür. Trombositopeni devamlı veya intermiten olabilir, enfeksiyonlar, DDAVP verilmesi, ağır egzersiz, gebelik cerrahi girişim gibi vWF salınımına neden olan durumlarda trombosit sayısı azalır (16). Klinik ve laboratuvar olarak tip 2A'ya benzer. Tip 2N vWD otozomal geçişli hafif veya orta hemofili kliniği verir. Homozigotlarda FVIII:C düzeyi %5-20 arasında, kanama zamanı, vWF:Ag ve vWF:RCoF düzeyleri normaldir. Tip 3 olgularda şiddetli mukozal kanamalar ve hemofili hastalarına benzer şekilde kas ve iskelet kanamaları görülür (16,79). Gebelik, östrojen kullanımı ve yaşın ilerlemesi durumlarında vWF ve FVIII:C yükseldiği için hastalık belirtileri hafifler (16). VWD tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. VWD tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tip	Genetik	Sıklık	FVIII aktivitesi	vWF:Ag	vWF:RCoF	RIPA	vWF multimerik yapısı
Tip 1	OD*	1-30/1000 olguların %70'i	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış/normal	Normal
Tip 3	OR†	0.5-5/milyon olguların %5-25'i	%3-10	Ölçülebilir düzeyin altında	Ölçülebilir düzeyin altında %1	Cevap yok	Görülmez
Tip 2A	OD	Olguların %10-15'i	Azalmış/normal	Azalmış/normal	Çok azalmış	Çok azalmış/yok	En büyük multimerler eksik
Tip 2B	OD	Olguların %5'i	Azalmış/normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış/normal	Artmış, düşük ristosetin dozlarında cevap var	En büyük multimerler eksik
Tip 2M	OD	Ender	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal veya band yapısı anomalisi
Tip 2N	OR	Ender	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Platelet tip (yalancı vWD)	OD	Ender/Normal	Azalmış/Normal	Azalmış/normal	Azalmış/düşük ristosetin	Artmış, multimerler eksik dozlarında cevap var	En büyük

*Otozomal dominant †Otozomal resesif

2.B.6. Tanı

VWD'nda hastalar önemsiz az miktarda olan kanamalardan, hayatı tehdit edebilecek ağır kanamalara kadar geniş klinik çerçevede hekime başvurabilirler. Bu nedenle bir hastada ya da aile üyelerinde mukozal kanamalarla birlikte tarama testlerinde uzamış aPTT ya da kanama zamanı tespit edilirse vWD akla gelmelidir (16). Ancak aPTT, FVIII:C düzeyi %40'ın altına düşünce uzadığından, tip 1 vWD'lı olguların önemli bir kısmında ve tip 2A, 2B, 2M olgularının büyük çoğunluğunda normaldir (16,17).

Gerek vWF geninin heterojen defektleri ya da ABO kan grubu nedeniyle gerekse fizyolojik (stres, hamilelik, menstruasyon gibi) yada patolojik (enflamasyon, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi) birçok kazanılmış durum nedeniyle vWF düzeyleri değişebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı vWD tanısı için birçok testin bir arada yorumlanması gerekir (79,90).

Tanı için gerekli testler aşağıdadır (17,19).

1. Trombosit sayısı ve morfolojisi
2. Kanama zamanı, aPTT
3. VWF:Ag
4. RIPA
5. vWF:RCoF
6. FVIII:C

Trombosit sayısı ve morfolojisi

Tip 2B ve yalancı vWD dışında trombositopeni beklenmez. Trombositopeni tip 2B'de genellikle hafif ve tekrarlayıcıdır. Enfeksiyonlarda, gebelikte, yenidoğan döneminde, ağır egzersizden sonra, cerrahi girişimde ve DDAVP verilmesi ile vWF salınımında artma nedeniyle trombosit sayısı azalır (79).

Kanama zamanı ve PFA

Önceki yıllarda tanı için zorunlu kabul edilen kanama zamanı ölçümü, tip 1 vWD hastalarının önemli bir kısmında normal bulunması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması, testi uygulayana ve uygulanan kişinin cilt yapısına bağlı olması gibi nedenlerle terk edilmeye başlanmıştır. Bunun yerine PFA-100 testi tercih edilmektedir. VWD tanısında %90'ın üzerinde duyarlılığa sahiptir ancak özgüllüğü düşüktür (90). Tip 1 olguların az bir kısmında ve bazı tip 2B olgularında test normalken, tip 3, tip 2A ve tip 2M'de ise belirgin uzama vardır. %10'unda ve bulunmaktadır. PFA-100 kapanma zamanı, kanama zamanına göre daha duyarlı olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür (87)

APTT

FVIII:C %40'ın altına düşünce uzar. Bu nedenle tip 1 vWD'li olguların büyük kısmında ve tip 2A, 2B, 2M olgularının büyük çoğunluğunda normaldir (87).

FVIII:C

Tip 3'te çok düşüktür (%1-5). Tip 1 ve tip 2'de normal veya ılımlı düzeyde azalmış olabilir (77).

VWF:Ag

VWF'ye karşı antikor kullanılarak ELISA veya otomatik koagulometrelerde lateks aglutinasyonu yöntemi ile ölçülür. Tip 1 vWD azalmıştır. Tip 3'te ölçülebilir düzeyin altındadır (<0.01 IU/dl). Tip 2 vWD'de normal veya hafif azalmıştır (16,77).

VWF:RCoF

Bu test VWF'nün ristosetinli ortamda plateletlerin GpIb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. VWF'nin platelete bağlanmasını sağlayan ristosetin normal plateletlere eklendiğinde aglutinasyon ortaya çıkar (79). Formalinle fikse edilmiş normal trombositlere hasta plazma ve ristosetin eklenerek in vitro aglutinasyonunun agregometrede değerlendirilmesine dayanan bu test tip 1 vWD'de vWF:Ag ve FVIII:C'ye paralel olarak azalmış, tip 3 vWD'de ise ölçülebilir değerlerin altındadır.

GpIb'ye bağlanmanın azalmış olduğu tip 2A ve 2M de ise vWF:Ag'den daha fazla azalmıştır (vWF:RCoF/vWF:Ag oranı <0.7) (16). VWF:RCoF'un tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle yerine vWF'nin kollajene bağlanma fonksiyonunun (CBA) ELISA ile ölçülmesi önerilmektedir. VWF:Ag/vWF:CBA >2.5 olmasının tip 2 vWD için duyarlılığı vWF:RCoF kadar yüksektir (16,72).

RIPA

Normal uygulamada kullanılan ristosetin yoğunluğunda incelenen trombosit agregasyonu testine, tip 3 vWD olgularında tam yanıtızsızlık, tip 1 vWD'de genellikle normal veya azalmış yanıt, tip 2A ve 2M'de ise belirgin azalma veya tam yanıtızsızlık gözlenir (79). VWF düzeyi %15'in altında olan ağır tip 1 vWD olan hastalarda 1 mg/ml ristosetine yanıt yok veya ileri derecede azalmış iken 1.5 mg/ml ve üstündeki dozlarda hafif agregasyon cevabı alınabilir. Tip 2B vWD'de ise tipik olarak normal bireylerde agregasyon cevabı oluşturmayan düşük ristosetin dozlarında agregasyon gözlenir (16).

Multimer analizi

Bu test yüksek resolüsyon agaroz jel elektroforezi ile vWF multimerlerinin sayısal ve yapısal anormalliklerin olup olmadığını araştırmak için yapılır. Tip 1 vWD'de multimerler sayısal olarak azalmış, tip 3'te ise multimerleri yoktur. Tip 2 alt tiplerinde ise multimerlerde yapısal olarak anormallikler gözlenir (77).

VWF:CBA

Bu test, vWF'nin kollajene bağlanma düzeyini ölçer. Hemostatik etkinliği fazla olan en büyük multimerler kollajene daha fazla bağlandığından vWF:CBA özellikle büyük multimerlerin eksik olduğu tip 2A ve 2B olgularının tanısında avantaj sağlamaktadır (78).

VWD'nin klasik laboratuvar bulguları şunlardır (87):

- (1) Kanama zamanında uzama
- (2) VWF:Ag düzeyinde azalma
- (3) vWF:RCoF'nde azalma
- (4) FVIII:C azalma
- (5) RIPA'da azalma veya artma

VWD tanısı için en az vWF:Ag, vWF:RCoF ve FVIII testlerinin üçünün birlikte yapılması gerekir, kesin tanı için bu testlere ek olarak kanama zamanı veya PFA-100 ile RIPA testlerinin de eklenmelidir. Multimer analizi ve FVIII bağlama testleri ancak koagulasyonda uzmanlaşmış laboratuvarlarda yapılmaktadır (78).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin VWD alt komitesi tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre; kesin tanı için şu 3 kriterin karşılanması gerekir (78,90).

1. Mukokütanöz kanamaların olması
2. VWF düzeylerinin düşük olması
3. Ailede kesin vWD tanısı almış en az bir birey bulunması.

Ailede kesin vWD tanısı almış birey yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş vWF düzeyinin düşük bulunması gerekir (95). Kendisi asemptomatik fakat vWF düzeyi düşük olan ve ailesinde vWD bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve vWF düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde vWD'li birey olmayanlar şüpheli vWD olarak değerlendirilmelidir (16,95).

2.B.7. Tedavi

VWD tedavi hastalığın tipine ya da alt tiplerine, kanama yeri ve derecesine göre değişir. Üç tür tedavi stratejisi vardır. Birincisinde, endotel hücrenin DDAVP tarafından

stimülasyonu ile endojen vWF salınımının dolayısıyla plazma vWF düzeyinin artırılması amaçlanır. İkinci yaklaşım, eksiklik nedeniyle vWF yerine koyma tedavisidir. Üçüncüsünde ise amaç, yardımcı ajanlarla hemostazın ve yara iyileşmesinin sağlanmasıdır (78). Bu nedenle tedavide, yerel hemostatikler, antifibrinolitikler, DDAVP, hormonal tedaviler ve FVIII:C/vWF veya saf vWF konsantreleri kullanılır. Ağır vWD olgularındaki ciddi kanama epizodları için FVIII:C/vWF veya saf vWF konsantreleri ile hem primer hem de sekonder hemostaz bozukluğunu düzeltmek gerekir (16). Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılmamalı, hepatit B için seronegatif hastalar hepatit B'ye karşı aşılmalıdır (84).

Yerel hemostaz

VWD'nda öncelikle bozulan primer hemostazın yerel bası ve soğuk kompres uygulanarak kanamanın durdurulması ya da azaltılması diğer tedavi yaklaşımları için kolaylık sağlayabilir.

DDAVP

Sentetik bir vazopressin analogu olan bu madde endotel hücrelerinden yani depolardan vWF'nin hızla salınmasını sağlar. VWF ile birlikte FVIII konsantrasyonlarını da artırır. Hastaya 0.3 ug/kg dozda 25-50 cc serum fizyolojikle 20-30 dakikada infüze edilerek 12-24 saatlik aralarla uygulanır (16,96). İntravenöz, subkutan ve intranazal yolla uygulanabilir. İntranazal yolla uygulamanın diğerlerine göre kullanım kolaylığı açısından avantajları vardır. DDAVP infüzyonunu izleyen 30-60 dakika içinde vWF ve FVIII:C'nin kan düzeyleri 2-6 kat artar ve kanama zamanında kısalma gözlenir (78,96). Yarı ömrü 12 saattir. Bu nedenle DDAVP 8-12 saat aralıklarla 3-4 kez daha tekrarlanabilir. Ancak tekrarlayan dozlarda etkinlik azalır veya kaybolur. Bir hafta içinde ise yanıt tekrar kazanılır.

DDAVP vakaların çoğunluğunu oluşturan tip 1 vWD'lerin %80'inde etkilidir (78). DDAVP tip 3 vWD'de dokularda vWF bulunmadığından etkisizdir ve tip 2A vWD olgularının yarısında etkilidir (78,96). Tip 2N'deki kısa sürelidir çünkü patoloji wWF azlığı değildir. Tip 2B vWD'de ise trombositopeniye ve tromboembolik komplikasyonlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (16,96). DDAVP kullanılmadan önce mutlaka cevap olup olmadığı test edilmelidir. DDAVP testi için 0.3 ug/kg dozda DDAVP verilmeden önce ve verildikten 60 dakika sonra kan alınarak vWF ve FVIII:C düzeyleri ölçülür. DDAVP'nin ciddi yan etkisi yoktur (16,78). Hızlı infüzyon sonrası yüzde kızarıklık, taşikardi, kan basıncında hafif azalma, baş ağrısı, bulantı ve karın ağrısı görülebilir. Su tutucu etkisi nedeni ile bilhassa tekrarlanan dozlarda ödem ve hiponatremi yapabilir. Hiponatremi riski nedeniyle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve operasyon sırasında kullanılması önerilmemektedir (16).

Yerine koyma tedavisi

Bazı vWD tipleri çoğunlukla DDAVP ve diğer yardımcı ilaçlarla tedavi edilebilirse de ağır vWD lı hastalar başta olmak üzere hastaların bir kısmında özellikle de tip 3 vWD ve DDAVP'ye yanıtız tip 2 vWD'de koagulasyon faktörü ile yerine koyma tedavisine gereksinimi olmaktadır (16). Bu faktörler arasında FVIII/vWF konsantreleri, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma yer almaktadır. Kriyopresipitat ise 50-60 ml hacim içinde yaklaşık 80-100'ü FVIII:C ve vWF:RCoF içermektedir ve uzun yıllar vWD tedavisinde kullanılmıştır (78). Ancak enfeksiyon bulaştırma riski nedeniyle mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Taze donmuş plazmanın bir ünitesinde yaklaşık 160 Ü FVIII, kriyopresipitatın 1 ünitesinde ise yaklaşık 80-100'ü FVIII:C ve vWF:RCoF mevcuttur. Eğer kullanılması gerekiyorsa 12-24 saatte bir 1-1.5 torba/10 kg kriyopresipitat ile FVIII:C düzeyi normale getirilebilir ve kanamalar kontrol edilebilir (16,96).

Faktör konsantrelerinin multimer dağılımları vWD'deki hemostazı düzeltmede etkilidir. Pürifiye FVIII:C konsantreleri büyük molekül ağırlıklı vWF multimerleri içermediğinden ve bu ürünlerin içerdiği FVIII:C'nin yarı ömrü çok kısa olduğundan replasman tedavisi için avantajlı değildir. Bu nedenle vWF proteinini yoğun olarak içeren özel ürünler en yaygın kullanılan yerine koyma aracıdır. Saf vWF konsantresinde FVIII:C bulunmaz. Bu ürün plazma vWF düzeyini hemen yükseltip kanama zamanını kısaltmasına rağmen FVIII:C düzeyindeki artış 12-24 saat kadar gecikmektedir. Bu nedenle acil tedavide kullanılacaksa beraberinde 12-24 saat süreyle etkili olacak kadar FVIII:C konsantresi de vermek gerekir. VWD'nda FVIII:C'in yarı ömrü hemofili A'dan daha uzun olduğundan (24 saate karşı 12 saat) 12 saat yerine 24 saatte bir infüzyon yapılması yeterlidir (19,96).

Antifibrinolitikler

Fibrin polimerleri üzerindeki plazminle etkileşime geçen bu ilaçlar pıhtının plazmin tarafından eritilmesine engel olur. Antifibrinolitiklerin oluşumunu tamamlamış pıhtıya etkisi yoktur. Traneksamik asit 250 ve 500 mg ampulleri ve kapsülleri ile intravenöz, oral ve yerel olarak kullanılabilir. Fibrinolizin hızlı olduğu oral, gastrointestinal ve uterus kanamalarında etkilidir. Üriner sistem ve santral sinir sistemi kanamalarında kontrendikedir. Burun kanamalarında; pıhtı serum fizyolojik ile temizlenip transamin ampul ile ıslatılmış gazlı bez ile tampon yapılır. Sık tekrarlıyorsa oral günde 3 kez 15 mg/kg dozunda birkaç gün süreyle verilir (19,78,96).

Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları

Uterus kanamaları olan ve faktör veya plazma ile tedavi olanağı bulunmayan ağır olgularda lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları ile menstruel sikluslar durdurulabilir (19).

PLT nakli

Yeterli dozda FVIII/vWF yerine koyma tedavisine rağmen kanamaları kontrol edilemeyen tip 3 vWD ve platelet vWF eksik ağır tip 1 vWD olgularında platelet konsantrisi verilir (96). VWD'de tedavinin etkinliğinin nasıl ölçüleceği konusunda fikir birliği yoktur. Diğer taraftan FVIII:C aktivitesinin normale getirilmesinin hemostaz için yeterli ölçüt olabileceği de öne sürülmektedir. Doğal olarak kanamanın kontrol edildiğinin klinik olarak gözlemlemesi tedavinin etkinliğini kanıtlayan en iyi ölçüttür (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya ocak 2008 ile mart 2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye ve Hematoloji Polikliniklerine burun kanaması şikayeti ile başvuran olgular alındı. Yapılan incelemelerde burun kanaması ya da kanama hikayesi olmayan ve hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumlu ardı sıra başvuran hastalar kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri dikkatlice incelendi. Kanama diyatezine yol açabilecek hematolojik bir hastalığı ya da kanama diyatezine yol açan ilaç kullanım öyküsü olup burun kanaması olanlar, ilk defa burun kanaması ile başvuran ancak bu durumun yerel ya da sistemik bir hastalık ile açıklandığı hastalar, tekrarlayan burun kanaması olan ancak digital travma gibi nedenlerin sık olduğu 16 yaş altı çocuk hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu hastalardan herhangi bir nedenle yaşamının bir döneminde burun kanaması olanlarla, burun kanaması olmayan ve başvuru anında nedeni bilinmeyen kanama odağı saptanan hastalar dışında kanamaya neden olabilecek hematolojik ya da sistemik bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastalar daha önceden kulak burun boğaz hastalıkları tarafından değerlendirilerek burun kanaması etyolojisinin açıklanamadığı teyit edildi. Burun kanaması olan tüm hastalarda hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinin tespiti için tam kan sayımı, kanama diyatezi tarama testlerinden PT, aPTT ve vWF:Ag düzeyi ile vWF:RCoF çalışıldı.

Tam kan sayımı venöz yoldan etilendiamintetraasetik asit içeren tüplere alındı ve Abbot Cell-Dyn 3700 otomatik kan sayım cihazı ile yapıldı. VWF:Ag, PT, aPTT düzeyi için kan örneği venöz yoldan sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra santrifüj edildi. VWF:Ag, BioMerieux Vidas cihazıyla çalışıldı. PT, aPTT düzeyi ise Dode Behring BCS XP cihazında çalışıldı. Çalışılan laboratuvar değerleri için referans aralıkları ilgili firmanın belirlediği cut-off değerine göre belirlendi. VWF:RCoF ve VWF:Ag düzeyi %50'nin altında olan değerler düşük değer olarak kabul edildi. Normal referans aralıkları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışılan testlerin geçerlilik aralıkları

Testler	Normal değer aralığı
Hb (gr/dl)	12-18
Htc (%)	37-54
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	142-424
PT (sn)	10-15
aPTT (sn)	25-38
vWF:Ag (%)	50-160
vWF:RCoF (%)	50-150

İstatiksel analiz

Veriler kişisel bilgisayarda Statistical Package for Social Sciences Version 13.0 (SPSS-13.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Bütün değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım incelendi. Oluşturulan gruplarda normal dağılım gösteren değişkenler için değişkenlerin ortalamaları Student T test ile, değişkenler arası oranlar ise Pearson Chi-Square karşılaştırıldı. Azalmış vWF:Ag ve vWF:RCoF düzeylerinin karşılaştırılması için Fisher's Exact Test kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya burun kanaması ile başvuran 50 hasta ve burun kanaması olmayıp bunun yanında kanama bozukluğu yapabilecek hiçbir hastalığı olmadığı bilinen 50 kontrol vakası alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların vWF:Ag düzeyleriyle birlikte yaş, Hb, Htc, PLT, aPTT, PT değerleri yanında hasta grubunda vWF:RCoF'ne bakıldı. Tablo 7'de hasta ve kontroller ait laboratuvar parametreleri görülmektedir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin kıyaslanması

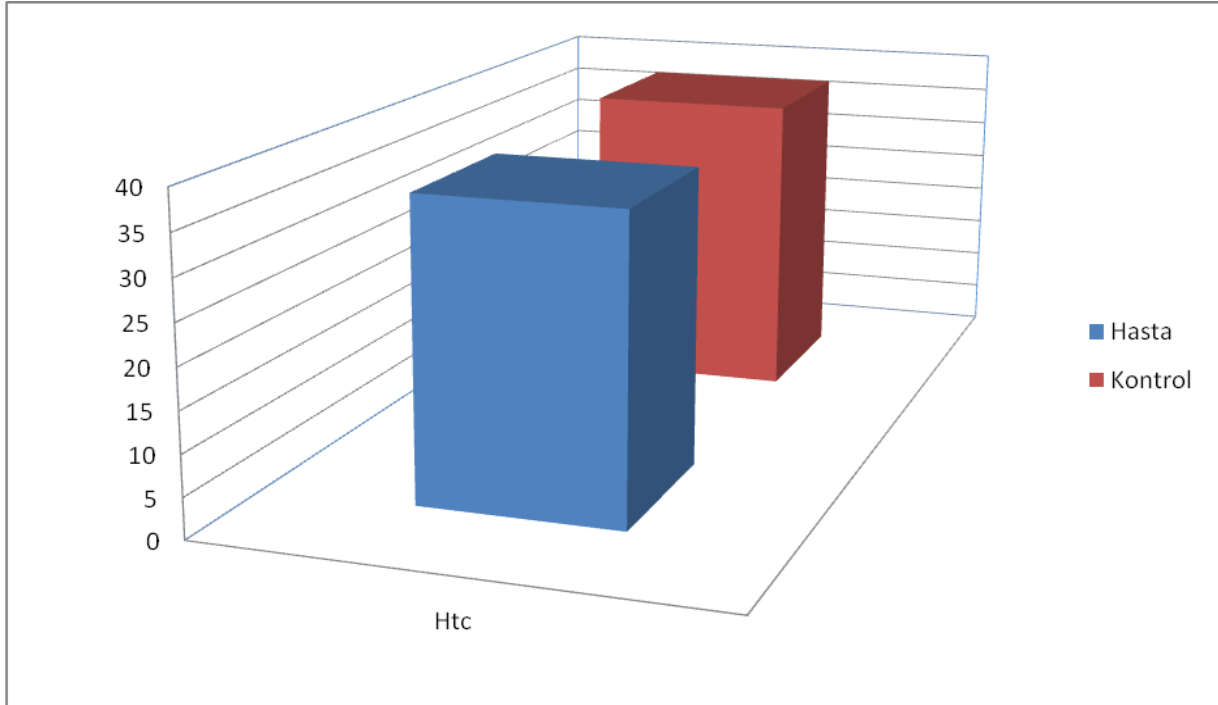
Değişkenler	Grup						p
	Hasta (n=50)			Kontrol (n=50)			
	Ortalama ± standart sapma	Ortanca	Değer aralığı	Ortalama ± standart sapma	Ortanca	Değer aralığı	
Yaş (sene)	31.5 ± 13.4	26	16-64	31.5 ± 13.4	26	16-64	0.994
Htc (%)	37.3 ± 5.5	37	23-52	38.8 ± 4.1	39	28-50	0.124
Hb (gr/dl)	12.5 ± 2.1	13	7-17	12.5 ± 1.5	13	9-17	1.000
PLT (x10 ³ /mm ³)	272.4 ± 71.9	266	77-418	278.1 ± 60.5	268	126-393	0.667
aPTT (sn)	32.0 ± 5.9	32	22-48	31.0 ± 5.0	30	24-47	0.369
PT (sn)	12.5 ± 1.1	12	11-18	12.7 ± 1.1	12	11-15	0.492
vWF:Ag (%)	97.1 ± 26.7	104	1-120	99.9 ± 25.3	109	22-120	0.593
vWF:RCoF (%)	66.8 ± 24.4	64	12-150	68.5 ± 22.6	67	13-146	0.713

Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de 50 hastanın 40'ı kadın (%80.0) ve 10'u erkek (%10.0) olup cinsiyet dağılımı açısından eşitti. Hastaların ortalama Htc değerlerinin 37.3 ± 5.5 olduğu, kontrollerde ise bu değer 38.8 ± 4.1 olduğu gözlemlendi. ($p=0.124$)

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu hematokrit değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
Htc (%)	Hasta	50	37.3 ± 5.5	23-52	0.124
	Kontrol	50	38.8 ± 4.1	28-50	

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun hematokrit dağılımı

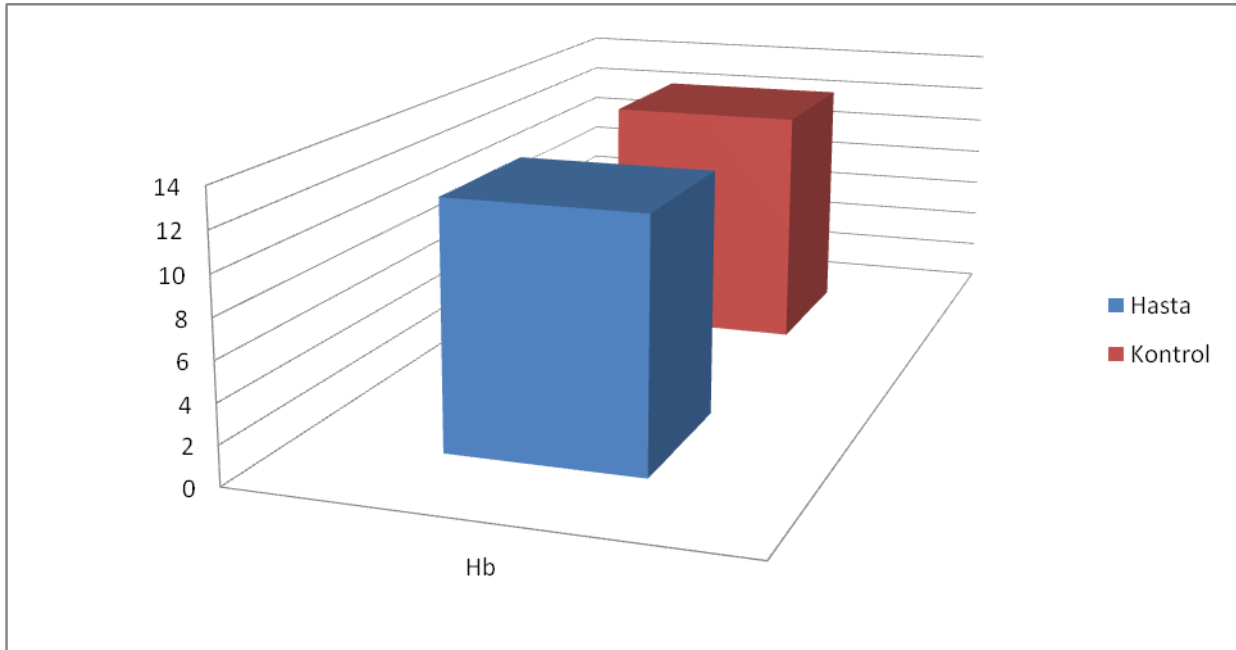


Hastaların ortalama Hb değerlerinin 12.5 ± 2.1 gr/dl olduğu, kontrollerde ise 12.5 ± 1.5 gr/dl olduğu gözlendi ($p=1.000$).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
Hb (gr/dl)	Hasta	50	12.5 ± 2.1	7-17	1.000
	Kontrol	50	12.5 ± 1.5	9-17	

Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri

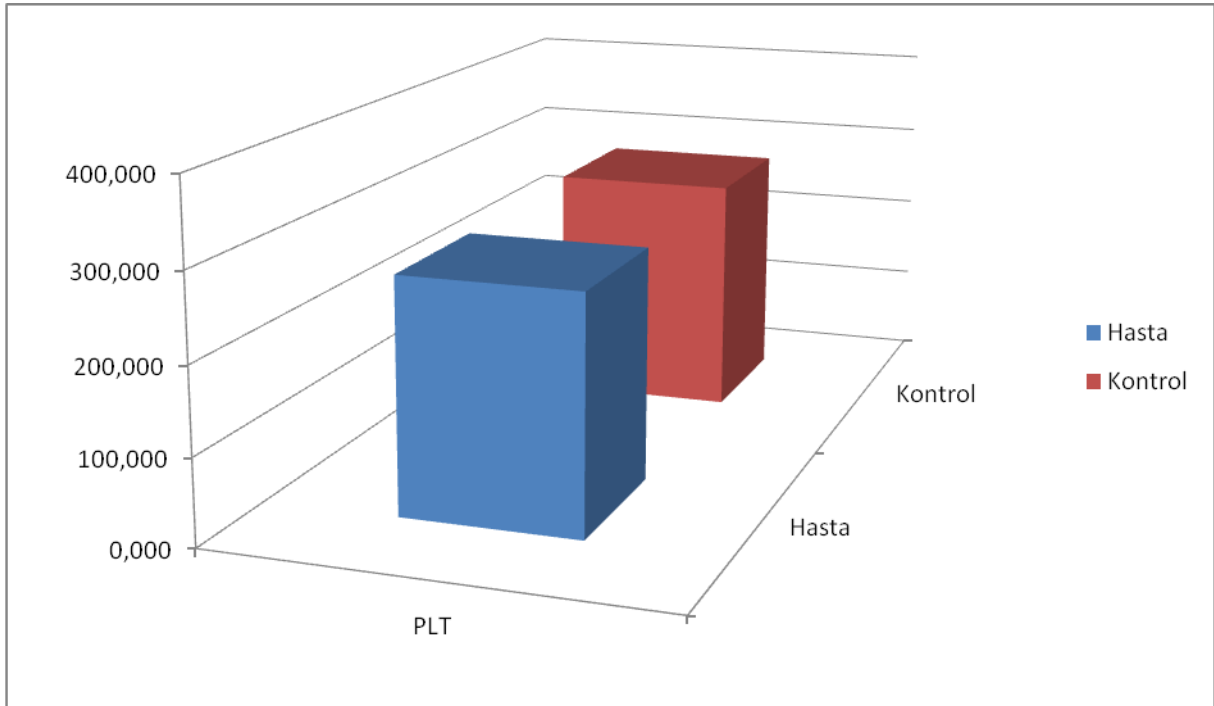


Hastaların ortalama PLT değerlerinin $272.4 \pm 71.9 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ olduğu, kontrollerde ise $278.1 \pm 60.5 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ olduğu gözlendi. ($p=0.667$)

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubu trombosit değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hasta	50	272.4 ± 71.9	77-418	0.667
	Kontrol	50	278.1 ± 60.5	126-393	

Grafik 3. Hasta ve kontrol grubu trombosit değerleri

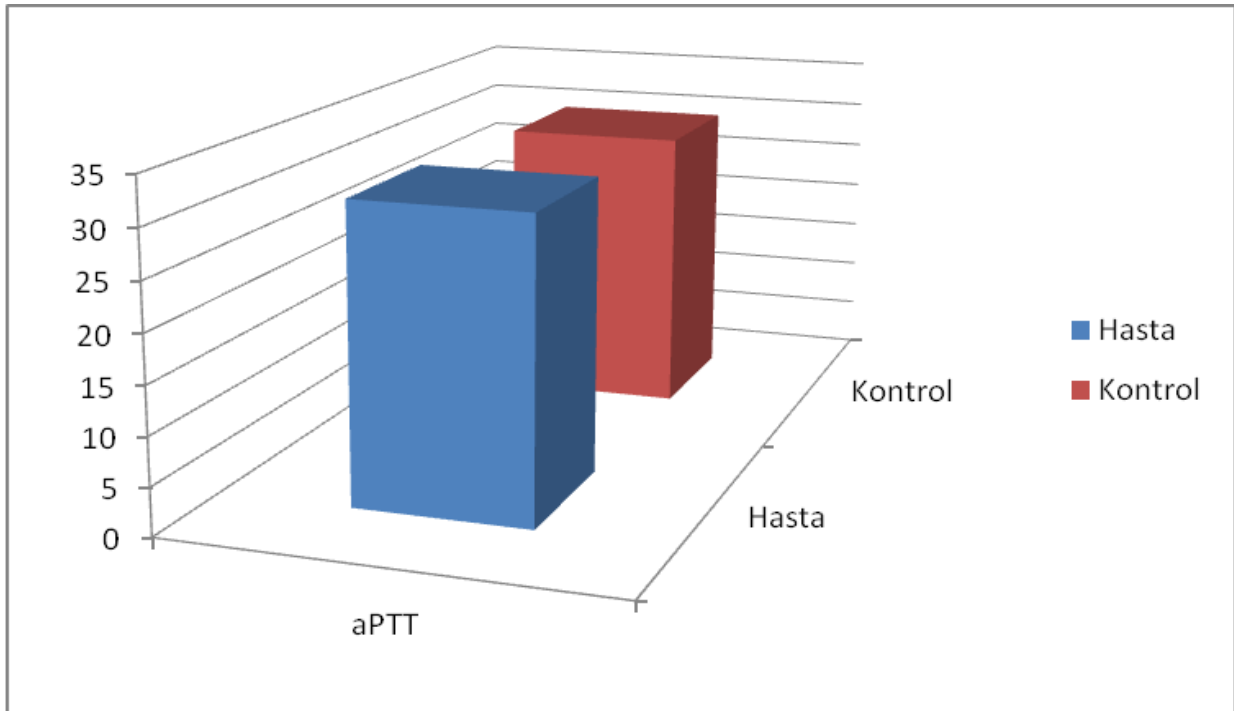


Hastaların ortalama aPTT değerlerinin 32.0 ± 5.9 sn olduğu, kontrollerde ise 31.0 ± 5.0 sn olduğu gözlemlendi ($p=0.369$).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
aPTT (sn)	Hasta	50	32.0 ± 5.9	22-48	0.369
	Kontrol	50	31.0 ± 5.0	24-47	

Grafik 4. Hasta ve kontrol grubu aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerleri

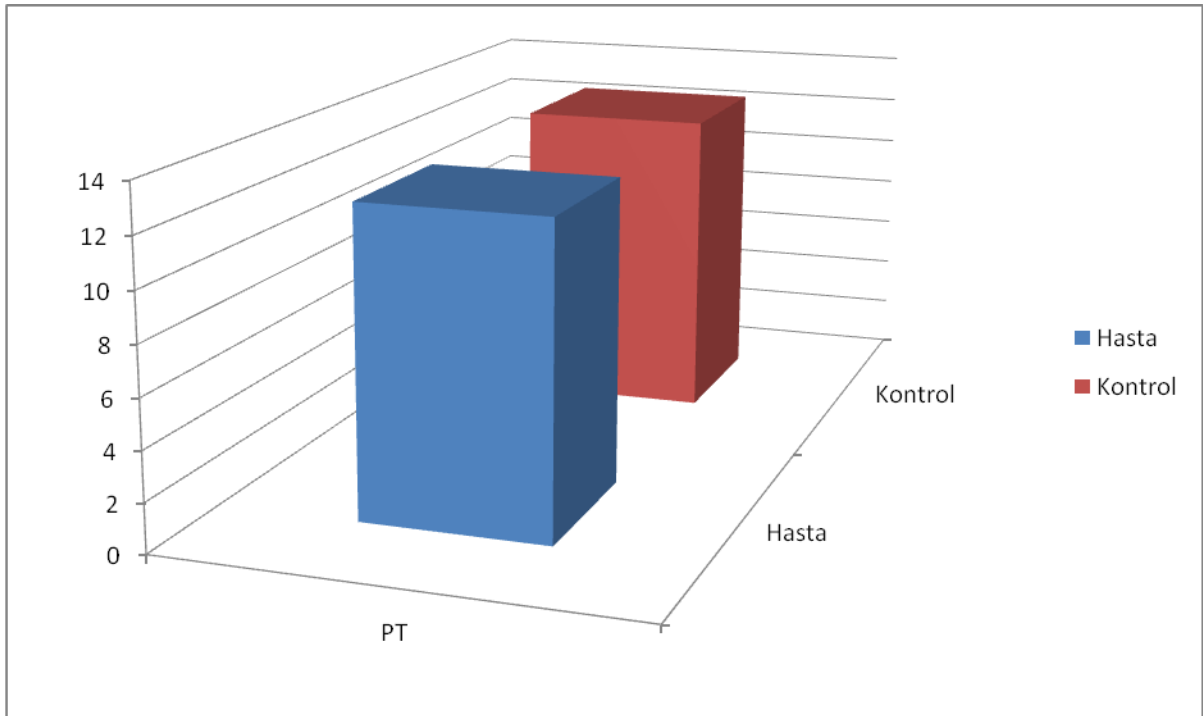


Hastaların ortalama PT değerlerinin 12.5 ± 1.1 sn olduğu, kontrollerde ise 12.5 ± 1.1 sn olduğu gözlemlendi ($p=0.492$).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu protrombin zamanı değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama standart sapma \pm	Değer aralığı	p
PT (sn)	Hasta	50	12.5 ± 1.1	11-18	0.492
	Kontrol	50	12.7 ± 1.1	11-15	

Grafik 5. Hasta ve kontrol grubu protrombin zamanı değerleri

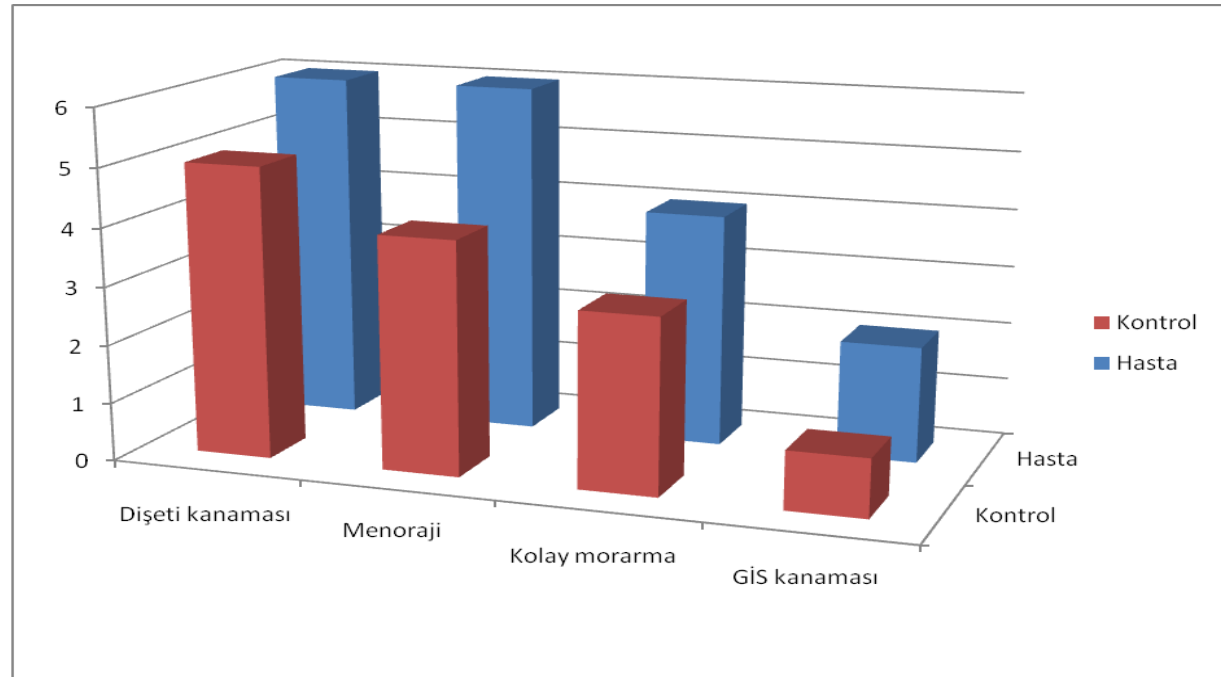


Hasta grubunda kolay morarma dört (%8), dişeti kanaması altı (%12), postoperatif kanama bir (%2), gastrointestinal sistem kanaması iki (%4) ve menoraji altı (%12) hastada burun kanaması ile birlikteydi. Kontrol grubunda ise kolay morarma üç (%6), dişeti kanaması beş (%10), postoperatif kanama bir (%2), gastrointestinal sistem kanaması bir (%2) ve menoraji dört (%8) hastada mevcuttu ($p=1.00$).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı

Grup	Sayı	Dişeti kanaması	Kolay morarma	Menoraji	Gastrointestinal sistem kanaması	<i>p</i>
Hasta	50	6 (%12)	4 (%8)	6 (%12)	2 (%4)	1.00
Kontrol	50	5 (%10)	3 (%6)	4 (%8)	1 (%2)	

Grafik 6. Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı

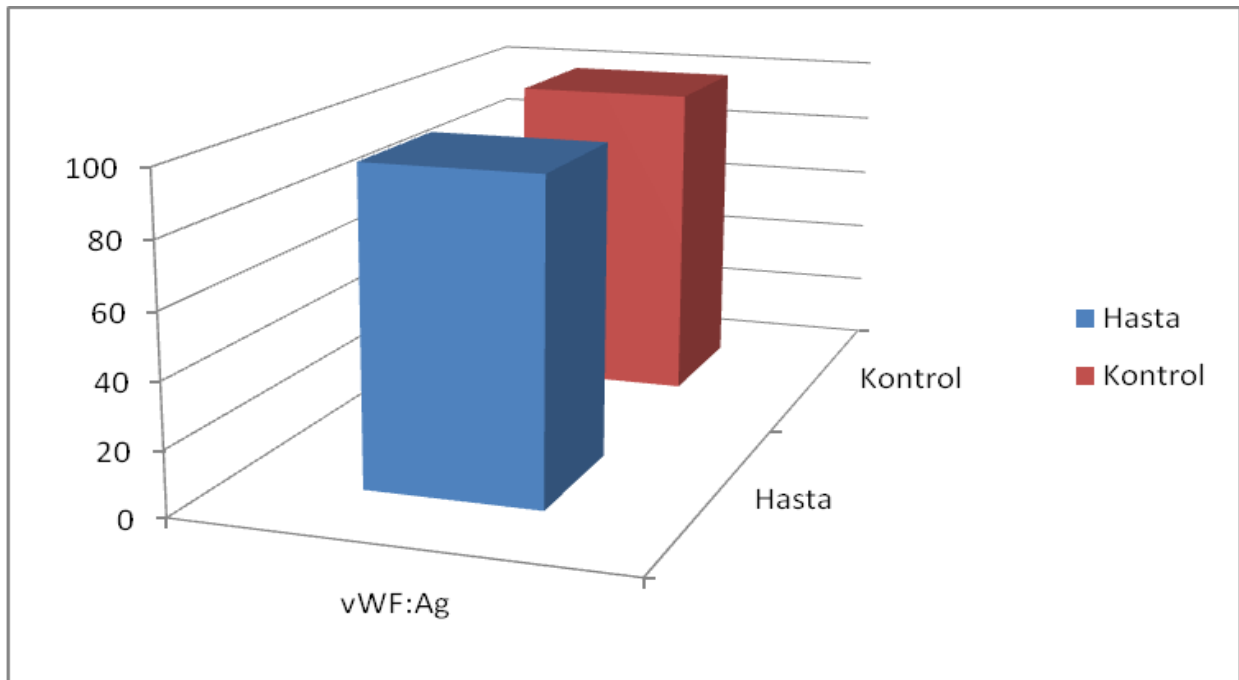


Hastaların ortalama vWF:Ag değerlerinin 97.1 ± 26.7 olduğu, kontrollerde ise bu değerin 99.9 ± 25.3 olduğu gözlendi ($p=0.480$).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu von Willebrand faktör antijeni değerleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
vWF:Ag (%)	Hasta	50	97.1 ± 26.7	1-120	0.480
	Kontrol	50	99.9 ± 25.3	22-120	

Grafik 7. Hasta ve kontrol grubu von Willebrand faktör antijeni değerleri

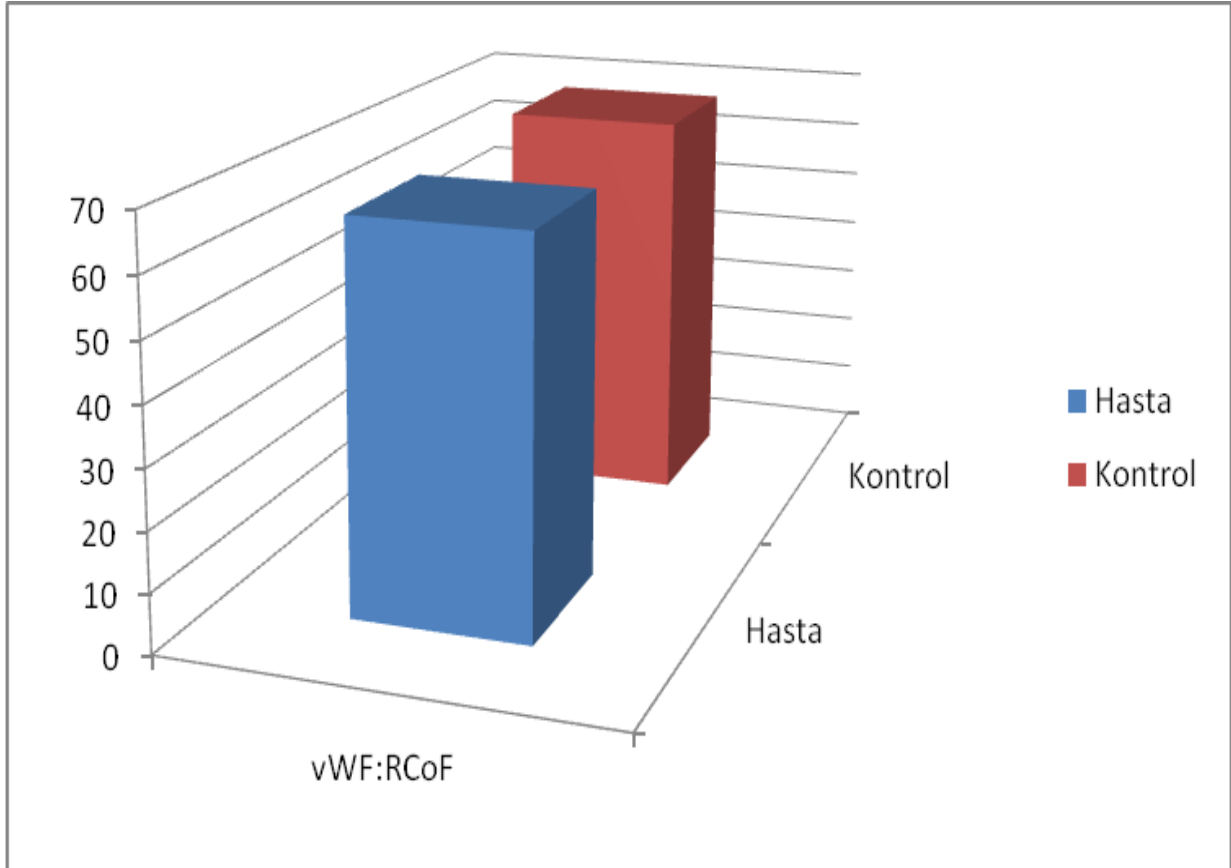


Hastaların ortalama vWF:RCoF değerlerinin 66.8 ± 24.4 olduğu, kontrollerde ise bu değerin 68.5 ± 22.6 olduğu gözlemlendi ($p=0.713$).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu ristosetin kofaktör aktivitesi düzeyleri

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama \pm standart sapma	Değer aralığı	<i>p</i>
vWF:RCoF (%)	Hasta	50	66.8 ± 24.4	12-150	0.713
	Kontrol	50	68.5 ± 22.6	13-146	

Grafik 8. Hasta ve kontrol grubu ristosetin kofaktör aktivitesi düzeyleri



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Burun kanaması özellikle acillerde sık görülen bir tıbbi sorun olarak karşımıza çıkar ve yaklaşık %80-90'ı idiyopatiktir. Kanama genellikle septumun ön alt kısmından olur (8,44). Burun kanamasının ilk defa görüldüğü bir hastada, hikaye ve fizik muayene normal ise, geniş araştırma yapmaya gerek yoktur. Ancak şiddetli veya tekrarlayan burun kanaması olan hastalarda, etiyolojik neden için ileri araştırma yapmak gerekir. Etiyolojik nedenler yerel ve sistemik olmak üzere iki ana grupta toplanır (41). Sistemik nedenler arasında yer alan vWD, burun kanamalı hastalarda en sık görülen ailevi kanama bozukluğudur (14).

VWD çoğunlukla otozomal dominant geçen vWF adı verilen multimerik plazma proteininin eksiklikleri veya fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Hemostaz bozukluklarının en sık görülenidir ve genel toplumun %1'ini etkiler (17). Hastalığın patofizyolojisindeki heterojenite kliniğe de yansımakta ve hafif ya da ağır bir klinik oluşturabilmektedir. Bu anlamda klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanamalara kadar farklı şiddette kanama semptomları ortaya çıkabilir. VWF hemostatik yanıtta birden çok görevi olup, temel olarak zedelenen damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmekte ve FVIII'i taşımakta rol alır (16).

Klinik belirtiler çoğunlukla hafif veya orta şiddette mukozal kanamalarla karakterize olup en sık görülen semptomlar burun kanaması, dişeti kanaması ve menorajidir (19). Bunun dışında tonsillektomi ve diş çekiminden sonra kanama, post partum kanama, gastrointestinal sistem kanaması, deride kolay ekimoz oluşması ve yüzeysel kesilerden sonra uzun süre kanama gibi belirtiler ortaya çıkabilir (96).

Hastalığın 3 tipi vardır. Tip 1 ve tip 3 de sayısal bozukluk, tip 2 de ise yapısal bozukluk mevcuttur. Tip 2 kendi içinde 4 alt tipe ayrılır (18). Tanı için mukozal kanamalar yanında tarama testleri ile birlikte hastalıktan şüphe edilmesi durumunda PFA-100, vWF:Ag düzeyi, RIPA, vWF:RCoF, FVIII:C'ye bakılmalıdır. Tedavide hastalığın en sık görülen tiplerinde (tip 1 ve 2A) kullanılan DDAVP yanında, vWF/FVIII konsantreleri ve taze donmuş plazma gibi yerine koyma tedavileri ve antifibrinolitikler uygulanır (16,78).

Azalmış VWF:Ag ve vWF:RCoF düzeyleri için belirlenen sınır değerler tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar %30'un altını tip 1 vWD, vWF düzeyi %30-50 arasını ise düşük vWF olarak tanımlamaktadır (97). Diğerleri ise vWF sınır değerini %50 olarak kabul etmekte ve bu

değerin altını tip 1 vWD, vWF:Ag düzeyi %50-70 olup vWF:RCoF düzeyi %40-60 arasında olanları ise düşük vWF olarak değerlendirmektedir (98).

Hastalığın tanısını koymak oldukça güç olabilir. Bunun nedenleri arasında, vWF kan düzeyinin östrojen, progesteron, gebelik, glukokortikoid tedavileri, adrenalın, stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, enflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları, hipotiroidi, kan grubu ve ırk gibi birçok fizyolojik ve patolojik faktörden etkilenmesi, hastaların atipik ya da nonspesifik klinik belirtilerle başvurabilmesi, yapılan tetkiklerin tekrarının zaman alıcı ve zor olması, vWF düzeyinin standartizasyonunun halen tam olarak yapılamamış olması, genetik defektler ya da kanama semptomlarıyla vWF düzeyinin uyumlu olmaması, kan alma tekniği gibi daha birçok faktör sayılabilir (99). Buna bağlı olarak birçok otör tanı için farklı kriterler geliştirmiştir. Örneğin, yapılan bir çalışmada; vWF:Ag düzeyi ve vWF:RCoF'nin her ikisi de düşük olanlar veya bunlardan birinin düşük olması durumunda ek olarak kanama zamanı uzun olanlar veya PFA'da kapanma zamanında uzama olanlar vWD tanısı almışlardır (100).

Dilley ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada toplam 8 hastanın 3'ünde (%37.5) vWF:Ag'de düşüklük, 6'sında (%75) vWF:RCoF'nde düşüklük, 3'ünde (%37.5) RIPA da bozukluk saptanmış ve vWF:Ag, vWF:RCoF ve RIPA testlerinden 2 veya daha fazlası anormal bulunan hastalar vWD tanısı almıştır (23). Diğer iki çalışmada vWD tanısı için; azalmış vWF:RCoF veya vWF:RCoF normal olması durumunda cerrahi/travma sonrası kanama öyküsünden birine azalmış vWF:Ag ya da vWF:RCoF/vWF:Ag, vWF:Ag/FVIII:C'nin anormal olması (<0.5) ya da uzamış kanama zamanı ve düşük-normal (normalin alt sınırından <%30) FVIII:C, vWF:Ag ve vWF:RCoF değeri kriterlerden birinin eşlik etmesini gerekli görmüşlerdir (22,101).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin VWD alt komitesi tarafından kesin tanı için 3 kriter belirlenmiştir. Bunlar mukokütanöz kanamaların olması, vWF düzeylerinin düşük olması ve ailede kesin vWD tanısı almış en az bir birey bulunmasıdır. Eğer aile öyküsü yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş vWF düzeyinin düşük bulunması gerekir (16,95). Asemptomatik olup vWF'i düşük olan ve ailesinde vWD bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve vWF düzeyi düşük bulunan fakat aile öyküsü olmayanlar şüpheli vWD olarak değerlendirilmelidir (95).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda vWF:Ag düzeyleri ve ayrıca hasta grubunda vWF:RCoF çalışıldı. Çalışmamızda yer alan verilerin sonucunda hasta ve kontrol

grubu arasında vWF:Ag ve vWF:RCoF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Literatürde vWD sıklığına yönelik birçok çalışma mevcuttur, ancak ülkemizde vWD sıklığı ile ilgili az sayıda çalışma vardır (24,102). Yılmaz ve arkadaşlarının İzmir’de vWD sıklığını belirlemeye yönelik 3179 çocuk hastada yaptığı çalışmada hastaların 14’ünde azalmış vWF:Ag ve/veya vWF:RCoF değerleri saptanmış ve vWD görülme sıklığı %0.44 olarak belirlenmiştir (24). Gürsel ve ark. vWD görülme sıklığını %0.7 olduğunu belirtmişlerdir (102). Dilley ve arkadaşları tarafından menoraji yakınması olan 121 hastada yapılan çalışmada vWD sıklığı %6,6 olarak bulunmuştur (23). Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, menoraji yakınması ile başvuran 150 hastada vWD sıklığı %13 bulunmuştur (103). Woo ve arkadaşları menorajili kadınlarda vWD sıklığını araştırmışlar ve vWD sıklığını %13 bulmuşlardır (20).

Bizim çalışmamızda toplam 50 hastanın 2’sinde (%4) kontrol grubunda ise toplam 50 hastanın 3’ünde (%6), bakılan vWF değerlerinin %50’nin altında olduğu görüldü ($p=1.00$). İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca toplam 50 hastanın 11’inde (%22) vWF:Ag düzeyi ve/veya vWF:RCoF azalmış olarak görüldü.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık tanısı alanlarda en sık görülen semptomlar burun kanaması (%57.1) ve deride kolay morarma (%50) olduğu gösterilmiş (24). VWD prevansının incelendiği bir başka çalışmada hastalarda tespit edilen en sık semptomun %39 oranla burun kanaması olduğu görülmüştür (104). Ragni ve ark. çalışmalarında tip 1 vWD tanısı almış 38 kadının %93.1’inde menoraji, %26.3’ünde burun kanaması bildirmişlerdir (101). Yapılan bir çalışmada, vWD olan menorajili hastalar ile kanama bozukluğu olmayan menorajili hastalar kolay morarma, burun kanaması, diş eti kanaması, postoperatif kanama, diş cerrahisi sonrası kanama ve postpartum kanama varlığı açısından karşılaştırılmış ve hiçbir kanama semptomunda anlamlı farklılık belirlenmemiştir (23). VWD tanısıyla Amerika’da Hemofili Tedavi Merkezinde takip edilen hastaların semptomlarını kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada; burun kanaması, minör yaralanmalar sonrası uzun süren kanama, diş eti kanaması, postoperatif kanama, postpartum kanama, eklem ve kas içine kanama, transfüzyon ihtiyacı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (21).

Bizim çalışmamızda burun kanaması olan hastaların bu şikayetine kolay morarma %8, dişeti kanaması %12, postoperatif kanama %2, gastrointestinal sistem kanaması %4, kadınlarda menoraji %12 oranında eşlik ediyordu. Kontrol grubunda ise kolay morarma %6,

dişeti kanaması %10, postoperatif kanama %2, gastrointestinal sistem kanaması %2, kadınlarda menoraji %8 hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar bir kenara bırakılacak olursa özellikle bayan hastalarda vWD prevalansına yönelik yapılan birçok çalışmada vWD tanısı alan hastaların ortalama yaşı 35-49 arasında değişmektedir (20-23).

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama yaş 31, kontrol grubunda ise 32 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; vWD saptanan grupla kontrol grubu arasında Hb düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (103). Chen ve arkadaşları tarafından demir eksikliği anemisi ve menorajisi olan bayanlarda yapılan çalışmada, vWD saptanan bireylerin %75'inde tekrarlayan demir eksikliği anemisi öyküsü belirlenmiştir (37). New York Hemofili Tedavi Merkezinde bayanlarda yapılan çalışmada 81 tip 1 vWD hastası %64'ünde geçmişte ya da şu anda anemi belirlenmiştir (21).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama Hb değeri 12,5 gr/dl, ortalama Htc değeri ise %37, aynı parametreler kontrol grubunda sırasıyla 12,5 gr/dl ve %39 olduğu belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında vWD olan ve olmayan grubun trombosit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (37). Kadir ve arkadaşlarının yaptığı menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırdıkları çalışmada PLT, PT değerlerinde vWD ve kontroller arasında anlamlı fark izlenmezken, aPTT düzeyleri vWD saptananlarda anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (103).

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama trombosit $272 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise ortalama $278 \times 10^3/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde bakılan tetkiklerden; aPTT değerleri hasta grubunda ortalama 32 sn, kontrol grubunda ortalama 31 sn, PT değerleri hasta grubunda ortalama 12,5 sn, kontrol grubunda ortalama 12,7 sn bulunmuş olup tetkiklerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak burun kanaması vakalarının çoğunda aşikar bir sebep tespit edilememektedir. Burun kanamasıyla başvuran hastalarda vWF:Ag ve vWF:RCoF düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bir başka ifade ile burun kanaması vakalarında altta yatan vWD tanısını koymaya yetmeyecek düzeyde de olsa bir vWF:Ag ve/veya vWF:RCoF düşüklüğü mevcut değildir.

6. KAYNAKLAR

1. Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 305-311.
2. Pallin DJ, Chng YM, McKay MP, Emond JA, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Epidemiology of epistaxis in US emergency departments, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 77-81.
3. Douglas R, Wormald PJ. Update on epistaxis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 180-183.
4. Walker TW, Macfarlane TV, McGarry GW. The epidemiology and chronobiology of epistaxis: an investigation of Scottish hospital admissions 1995–2004. *Clin Otolaryngol* 2007; 32: 361–365.
5. Willems PW, Farb RI, Agid R. Endovascular treatment of epistaxis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1637-1645.
6. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F. Seasonal variation in the occurrence of epistaxis. *Am J Med* 2000; 108: 759–760.
7. Danielides V, Kontogiannis N, Bartzokas A, Lolis CJ, Skevas A. The influence of meteorological factors on the frequency of epistaxis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27: 84-88.
8. Pope LE, Hobbs CG. Epistaxis: an update on current management. *Postgrad Med J* 2005; 81: 309-314.
9. Fatakia A, Winters R, Amedee RG. Epistaxis: a common problem. *Ochsner J* 2010; 10: 176-178.
10. Young TK, Hall R. The occasional management of epistaxis. *Can J Rural Med* 2010; 15: 70-74.

11. Vokes DE, McIvor NP, Wattie J, Chaplin JM, Morton RP. Endovascular treatment of epistaxis. *ANZ J. Surg* 2004; 74: 751-753.
12. Schlosser RJ. Epistaxis. *N Engl J Med* 2009; 360: 784-789.
13. Bertrand B, Eloy P, Rombaux P, Lamarque C, Watelet JB, Collet S. Guidelines to the management of epistaxis. *B-ENT* 2005; 1: 27-43.
14. Ünal A, Kaynar L. Koagülasyon Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 36-40.
15. Rick ME. Von Willebrand Disease. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis* 1th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2002; 91-97.
16. Gürsel T. Von Willebrand hastalığı. *Temel Hemostaz Tromboz Kursu* 2007; www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_10.pdf.
17. Ginsburg D. Von Willebrand disease in: Beutler R, ed. *Williams Hematology*. 6th eds. New York: McGraw Hill 2001; 1813-1828.
18. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2103–2114.
19. Gilbert C, White II, Sadler JE. Von Willebrand disease: Clinical aspects and therapy in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. Elsevier Churchill Livingstone 2005; 2121-2136.
20. Woo YL, White B, Corbally R. Von Willebrand disease: an important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 89-93.
21. Kouides PA, Burkhart P, Phatak P. Gynecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000; 6: 643-648.

22. Goodman-Gruen D, Hollenbach K. The Prevalence of Von Willebrand Disease in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 677-680.
23. Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. Von Willebrand Disease and Other Inherited Bleeding Disorders In Women with Diagnosed Menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 630-636.
24. Yılmaz D, Karapınar B, Yeniay BS, Balkan C, Bilenoğlu B, Kavaklı K. İzmir'de von Willebrand hastalığı sıklığını belirlemeye yönelik epidemiyolojik çalışma. *Ege Pediatri Günleri* 2005; 12: 151-159.
25. Tan LK, Calhoun KH. Epistaxis. *Med Clin North Am* 1999; 83: 43-56.
26. Lucente FE. Thanatology: a study of 100 deaths. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76: 334-339.
27. Pollice PA, Yoder MG. Epistaxis: a retrospective review of hospitalized patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 49-53.
28. Pond F, Sizeland A. Epistaxis. Strategies for management. *Aust Fam Physician* 2000; 29: 933-938.
29. Özturan Ö. Epistaksis: Çelik O, ed. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık 2002; 357-367.
30. Özcan C. Epistaksis: Koç C, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 479-493.
31. Kirchner JA, Yanagisawa E, Crelin ES Jr. Surgical Anatomy of ethmoidal arteries. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1961; 74: 382-386.
32. Bailey BJ. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001; 415-428.

33. Emanuel ME. Epistaxis. In: Cummings, Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3rd ed. Elsevier Mosby, New York 1998; 852-865.
34. Leppanen M, Seppanen S, Laranne J, Kuoppala K. Microcatheter embolization of intractable idiopathic epistaxis. CardioVascular and International Radiology 1999; 22: 499-503.
35. Hill CS, Hughes O. Update on management of epistaxis. The West London Medical Journal 2009; 1: 33-41.
36. MassickD, Tobin EJ. Epistaxis. In: Cummings, CW: Otolaryngology Head and Neck Surgery, 4th ed. Elsevier Mosby, New York 2005; 942-961.
37. Chen D, Concus A, Halbach VV, Cheung SW. Epistaxis originating from traumatic pseudoaneurysm of the internal carotid artery: Diagnosis and endovascular therapy. Laryngoscope 1998; 108: 326-331.
38. Santos PM, Lepore ML. Epistaxis. In: Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury III HC, Johnson JT, Tardy ME, Jackler RK, eds. Head Neck Surgery-Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2001; 415-28.
39. Maceri DR. Epistaxis and nasal trauma. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, eds. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2nd ed. St Louis: Mosby 1993; 723-36.
40. Abelson TI. Epistaxis. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, eds. Otolaryngology 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1991; 1831-41.
41. Ünlü Y. Epistaksis Etiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 8-11.
42. Padgham N. Epistaxis: Anatomical and clinical correlates. J Larygol Otol 1990; 104: 308-311.
43. Çanakçıoğlu S, Duman C. Alerjik Rinit ve Epistaksis. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 20-22.
44. Dhillon RS, East CA, eds. Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery. An illustrated colour text. 1st ed. Edinburgh: Churchill. Livingstone 1994; 46-47.

45. Yüce İ, Çağlı S, Güney E. Burun ve Paranasal Sinüs Tümörleri. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 23-28
46. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura N Engl J Med 2002; 346: 995-1008
47. Diz-Küçükaya R, Gushiken FC, Lopez JA. Thrombocytopenia. In: Lichtman MM, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Selisohn U, Prehal JT, eds. Williams Hematology, 7th ed. United States of America: McGraw-Hill Medical 2006; 1749-1784.
48. Laffan M, Manning R. Investigation Haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. Practical Haematology 10th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2006; 379-440.
49. Büyükkeçeci F. Erişkinlerde trombositopeniler. Temel Hemostaz Tromboz Kursu. Türk Hematoloji Derneği 2007; http://www.thd.gov.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_04.pdf
50. Abrams CS, Shattil SJ, Bennett JS. Acquired Qualitative Platelet Disorders. In: Lichtman MM, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Selisohn U, Prehal JT, eds. Williams Hematology. 7th ed. Unated States of America 2006; 1833-1856.
51. Guidelines For The Management Of Hemophilia World Federation Of Hemophilia. Published By The World Federation Of Hemophilia. Canada; 2005.
52. Nash MJ, Cohen H, Liesner R, Machisn SJ. Acquired coagulation disorders and vasculer bleeding. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. Postgraduate Haematology 5th ed. Massachusetts; Blackwell Publishing Ltd 2005; 859-877.
53. Kaya MG, Eryol NK. Epistaksiste Kardiyovasküler Nedenler. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 41-47.
54. Charles R, Corrigan E. Epistaxis and hypertension. Postgraduate Medical Journal 1977; 53: 260-261.
55. Weiss NS. Relation of high blood pressure, epistaxis and selected other symptoms. N Engl J Med 1972; 287: 631-633.

56. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27: 144-147.
57. Morley TP, Barr HWK. Giant intracranial aneurysm, diagnosis, course and management. *Clin Neurosurg* 1968; 15: 73-94.
58. Tomkinson A, Bremmer-Smith A, Craven C, et al. Hospital epistaxis admission rate and ambient temperature. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 239-40.
59. Miman MC. Epistaksisli Hastaya Klinik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 48-52.
60. Alvi A, Joyner-Triplet N. Acute epistaxis: How to spot the source and stop the flow. *Postgraduate Medicine* 1996; 99: 83-96.
61. Frazee TA, Hauser MS. Nonsurgical management of epistaxis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 419-424.
62. Monux A, Tomas M, Kaiser C, Gavilan J. Conservative management of epistaxis. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 868-870.
63. Goodenberger DM. Visceral manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2004; 115: 185-199.
64. Patıroğlu T, Karakükcü M. Epistaksis Tanısında Laboratuar İncelemeleri. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 53-56.
65. Brown NJ, Berkowitz RG. Epistaxis in healthy children requiring hospital admission. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2004; 68: 1181-1184.
66. Letovsky E, Crown LA, Criner RD. A practical approach to treating epistaxis. *Patient Care* 2005; 12: 24-25.
67. Middleton PM. Epistaxis. *Postgrad. Med J* 2005; 81: 309-314.

68. Neto JFL, Fuchs FD, Facco SR, Gus M, Fasalo L, Mafessoni R, et al. Is epistaxis evidence of end-organ damage in patients with hypertension. *Laryngoscope* 1999; 109: 1111-1115.
69. Gorenstein A, Kern EB, Facer GW, Laws ER. Nasal gliomas. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 536-540.
70. Karcı B, Günhan Ö. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. I. Baskı Özen ofset, İzmir 1999; 37-46.
71. Denholm SW, Maynard CA, Watson HG. Warfarin and epistaxis-a case controlled study. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 195-196.
72. Özcan N. Epistaksiste Radyolojik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 57-61.
73. Connors JJ, Wojak JC. *Interventional Neuroradiology Strategies and Practical Techniques* W.B. Philadelphia, Pennsylvania Saunders Company 1999; 147-156.
74. Toner JG, Walby AP. Comparison of electro and chemical cautery in the threatment of anterior epistaxis. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 617-618.
75. Eryılmaz A, Göçer C, Genç U. Epistaksiste Koterizasyon. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 69-71.
76. Kanlıkama M, Karataş E. Epistaksiste Arter Ligasyonu. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 72-75.
77. Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5: 28-37.
78. National Heart, Lung and Blood Institute. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease. Bethesda, Md: National Institutes of Health; December 2007.
79. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003; 88: 94-108.

80. Ruggeri ZM, Ware J. Von Willebrand factor. *FASEB J* 1993; 7: 308-316.
81. Titani K, Kumar S, Takio K, et al. Amino acid sequence of human von Willebrand factor. *Biochemistry* 1986; 25: 3171-3184.
82. Shankaran H, Alexandridis P, Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood* 2003; 101: 2637-2645.
83. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauauer HJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-1695.
84. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-174.
85. Zhang ZP, Blombeck M, Egberg N, Falk G, Anvret M. Characterization of the von Willebrand factor gene (VWF) in von Willebrand disease type III patients with 24 families of Swedish and Finnish origin. *Genomics* 1994; 21: 188-193.
86. Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, Lavergne JM, Hilbert L, Ribba AS, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease: from the patient to the gene. INSERM Network on Molecular Abnormalities in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 451-456.
87. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica* 2009; 94: 610-615.
88. Reininger AJ, Heijnen HF, Schumann H, Specht HM, Schramm W, Ruggeri ZM. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood* 2006; 107: 3537-3545.
89. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71:520-525.
90. Federici AB. Diagnosis Von Willebrand Disease. *Haemophilia* 1998; 4: 654-660.

91. Hilbert L, Federici AB, Baronciani L, Dallagiovanna S, Mazurier C. A new candidate mutation, G1629R, in a patient with type 2A von Willebrand's disease: basic mechanisms and clinical implications. *Haematologica* 2004; 89: 1128-1233.
92. Schneppenheim R, Budde U. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease: a 2004 update. *Semin Hematol* 2005; 42: 15-28.
93. Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14: 423-433.
94. James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 136-145.
95. Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 775-777.
96. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *New Eng J Med* 2004; 351: 683-694.
97. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14: 171-232.
98. James PD, Paterson AD, Notley C, Cameron C, Hegadorn C, Tinlin S et al. Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 783-92.
99. James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding Disorders in Premenopausal Women: (Another) Public Health Crisis for Hematology? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 474-485.
100. Chen YC, Chao TY, Cheng SN, Hu SH, Liu JY. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008; 14: 768-774.
101. Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. Von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999; 5: 313-317.

102. Gürsel T, Bumin Ç, Özalın S. Von Willebrand hastalığının prevalansı. Tr J Med Sci 1992; 16: 324-330.
103. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 1998; 351: 485–489.
104. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69: 454-459.