

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı bir hekim olabilmek için çıktığım asistanlık döneminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Olabildiğince zorlu, fakat çocuklarımıza adanması nedeniyle bir o kadar da mutlu geçirdiğim bu dönemin sonrasında, mesleğini her zaman geliştirmesi gerektiğinin farkında bir hekim olarak,

Asistanlığımın ve tezimin her döneminde hiçbir destekten kaçınmayan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kadir BABAOĞLU' na,

Anabilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Şükrü HATUN' a,

Anabilim dalı kurucu başkanı ve rektör yardımcısı sayın Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP'e,

Uzmanlık eğitimimde ve tezim süresince, engin bilgisiyle beni sabırla aydınlatan hocalarım Prof. Dr. Nazan SARPEN ve Doç. Dr. Emine ZENGİN ile tez konumun belirlenme aşamasında fikirleriyle katkı sağlayan Uzm. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ'a,

Eğitimim boyunca yer ve zaman gözetmeden, her konuda ilminden faydalanabildiğim saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin istatistik çalışmalarında büyük emeği geçen Halk Sağlığı AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Çiğdem ÇAĞLAYAN' a,

Tezim süresince büyük sabır ve fedakarlıkla sorularıma cevap veren meslektaşlarım ve sevgili ağabeylerim Uzm. Dr. Gürkan ALTUN ve Uzm. Dr. Köksal BİNNETOĞLU' na; uzmanlık eğitimim boyunca zamanımın çoğunu geçirdiğim, benim için çok değerli ve mesleklerinde çok başarılı olacaklarına inandığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Çalışkanlığı ve sabırla hastalarımın kanlarının çalışılmasında kolaylık sağlayan Hematoloji laboratuvarı teknisyeni İlknur Çağlar'a; daha sayamadığım hemşire, teknisyen ve personel emeği geçen tüm üniversite çalışanlarına,

Zamanın ve ilginin en değerlisini aldığım, en büyük fedakarlığı yapan, kalan zamanlarla yetinmeyi bilen, annesine hep gülümseyen akıllı oğlum Canberk'e; sonsuz sevgisi, sabrı ve fedakarlığıyla her zaman yanımda olan, ne yapsam haklarını ödeyemeyeceğim canım annem, babam, ağabeyim ve kardeşime; hayatı paylaştığım, tüm sıkıntılara beraber göğüs gerdiğim sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Kocaeli, 2012

Dr. Şayegan GÜVEN FİLİZ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Simgeler ve kısaltmalar	5
Şekiller dizini	7
Tablolar dizini	8
1. AMAÇ VE KAPSAM	10
2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI	11
2.1. Pulmoner stenoz	12
2.1.1. Hafif pulmoner stenoz.....	13
2.1.2. Orta pulmoner stenoz	13
2.1.3. Ağır pulmoner stenoz.....	14
2.1.4. Tanı	14
2.1.5. Prognoz ve tedavi.....	15
2.2. Aort stenozu	15
2.2.1. Valvüler aort stenozu	15
2.2.2. Subvalvüler aort stenozu	17
2.2.3. Supravalvüler aort stenozu.....	17
3. VON WİLLEBRAND HASTALIĞI	18
3.1. Genel bilgi.....	18
3.2. Von Willebrand faktörün yapısı ve görevleri.....	19
3.3. Von Willebrand faktör düzeyini belirleyen fizyolojik durumlar	20
3.4. Von Willebrand faktör geni	20

3.5. Von Willebrand hastalığının sınıflandırılması	21
3.5.1. Tip 1 von Willebrand hastalığı.....	21
3.5.2. Tip 2 von Willebrand hastalığı.....	22
3.5.2.1. Tip 2A von Willebrand hastalığı.....	22
3.5.2.2. Tip 2B von Willebrand hastalığı.....	22
3.5.2.3. Tip 2M von Willebrand hastalığı	23
3.5.2.4. Tip 2N von Willebrand hastalığı.....	23
3.5.3. Tip 3 von Willebrand hastalığı.....	23
3.6. Von Willebrand hastalığında klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanımı	23
3.7. Von Willebrand hastalığı tarama ve tanısında kullanılan laboratuvar testleri	24
3.8. Von Willebrand hastalığı için tarama ve tanı testi olarak kullanılacak diğer testler.....	27
3.9. Tedavi.....	30
3.10. Psödo von Willebrand hastalığı	34
3.11. Edinsel von Willebrand hastalığı	34
3.12. Kardiyovasküler hastalıklarla edinsel von Willebrand hastalığı ilişkisi	36
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4.1. Hasta grubu	37
4.2. Ekokardiyografik değerlendirme	37
4.3. Kan toplanması ve laboratuvar çalışması.....	38
4.4. İstatistiksel analiz.....	40

5. BULGULAR	41
5.1. Çalışma grubunun genel özellikleri	41
5.2. Ekokardiyografik bulgular	42
5.3. Hematolojik parametre bulguları	44
6. TARTIŞMA	62
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
8. ÖZET	72
9. ABSTRACT	74
10. KAYNAKLAR	76
11. EKLER	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: A dalgası akım hızı (Atriyal kasılma ile eşzamanlı oluşan ikinci dalganın hızı)

ADP: Adenozin difosfat

Aod: Aort diyastolik çapı

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AS: Aort stenozu

ASD: Atriyal septal defekt

dk: dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

E: E dalgası hızı (Erken zirve hızı)

E/A: E dalgası hızının A dalgası hızına oranı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyogram

EvWH: Edinsel von Willebrand hastalığı

FVIII: Faktör 8

GpIb: Glikoprotein Ib

IU: internasyonel ünite

IVSdd: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı

KF: Kısalma fraksiyonu

KKH: Konjenital kalp hastalığı

LADd: Sol atriyum diyastolik çapı

LVDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVPWd: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı

LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

µL: Mikrolitre

mg: miligram

ml: mililitre

mm³: Milimetre küp

mmHg : Milimetre civa

MPG: Ortalama gradiyent
OD: Otozomal dominant
OR: Otozomal resesif
PDA: Patent duktus arteriosus
PFA: Platelet function analyser
PFO: Patent foramen ovale
Plt: Platelet
Postop: Postoperatif
PPG: Pik gradiyent
Preop: Preoperatif
PS: Pulmoner stenoz
PT: Protrombin zamanı
Rcof: Ristosetin kofaktör
RİPA: Ristocetin induced platelet aggregation
RNA: Ribonükleik asit
S1: Birinci kalp sesi
S2: İkinci kalp sesi
S4: Dördüncü kalp sesi
SLE: Sistemik lupus eritematozus
sn: Saniye
TELE: Telekardiyogram
TFP: Trombositten fakir plazma
TZP: Trombositten zengin plazma
U: ünite
VSD: Ventriküler septal defekt
VWD: Von Willebrand disease
VWF: Von Willebrand faktör
VWF_{Ag}: Von Willebrand faktör antijeni
VWFRC_o: Von Willebrand faktör ristocetin kofaktör
VWH: Von Willebrand hastalığı
YMAM: Yüksek molekül ağırlıklı multimer

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Valvuler, infundibuler ve supravalvuler pulmoner stenozun şematik gösterimi.....	12
Şekil 2: Von Willebrand faktörünün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri	19
Şekil 3: Von Willebrand hastalığı tanı algoritması.....	29
Şekil 4: Aort stenozlu hastalarda ortalama gradiyent ile PFA-100 kollagen/ADP kapanma zamanı arasındaki ilişki	60
Şekil 5: Aort stenozlu hastalarda ortalama gradiyent ile PFA-100 kollagen/epinefrin kapanma zamanı arasındaki ilişki	60
Şekil 6: Aort stenozlu hastalarda pik gradiyent ile PFA-100 kollagen/epinefrin kapanma zamanı arasındaki ilişki	61
Şekil 7: Aort stenozlu hastalarda ortalama gradiyent ile vWFAg düzeyi arasındaki ilişki.....	61

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Trombosit fonksiyon bozukluklarındaki agregasyon eğrilerinin özellikleri....	28
Tablo 2: Von Willebrand hastalığının tanı ve sınıflandırılması için kullanılan laboratuvar testleri.....	31
Tablo 3: Von Willebrand hastalığının klinik ve laboratuvar özellikleri	32
Tablo 4: Von Willebrand faktör ristosetin kofaktör normal değerleri	33
Tablo 5: Von Willebrand faktör antijen normal değerleri.....	33
Tablo 6: Altta yatan durum ve edinsel von Willebrand hastalığı oluşum mekanizması ile görülen von Willebrand hastalığı alt grubu ilişkisi	35
Tablo 7: Semptomatik hastalarda semptomun türü ve hastaların dağılımı	41
Tablo 8: Aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: Hastaların demografik özelliklerinin, pik ve ortalama gradiyent derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	43
Tablo 10: Aort ve pulmoner stenozlu hastalarda gradiyent derecesine göre dağılım	44
Tablo 11: Laboratuvarımızın normal değerleri	44
Tablo 12: Kan gruplarının tanımlara göre dağılımı.....	45
Tablo 13: O ve O dışı kan grubu olan hastaların hematolojik parametrelerinin tanımlara göre karşılaştırılması	46
Tablo 14: Hematolojik parametrelerin aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	47
Tablo 15: Aort stenozlu hastaların gradiyent derecesine göre ortalama hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	48

Tablo 16: Pulmoner stenozlu hastaların gradiyent derecesine göre ortalama hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 17: Anormal hematolojik parametrelerin gruplara göre dağılımı.....	50
Tablo 18: Yaş dağılımı ile PFA-100 kollagen/ADP kapanma zamanı arasındaki ilişki	51
Tablo 19: PFA-100 kollagen/ADP ile von Willebrand faktör antijen, ristosetin kofaktör, kanama ve aile öyküsü arasındaki ilişki	52
Tablo 20: Yaş dağılımı ile PFA-100 kollagen/epinefrin kapanma zamanı arasındaki ilişki.....	53
Tablo 21: PFA-100 kollagen/epinefrin ile von Willebrand faktör antijen, ristosetin kofaktör, kanama ve aile öyküsü arasındaki ilişki	53
Tablo 22: Aort stenozu ve pulmoner stenozlu kanama öyküsü olan hastaların hematolojik parametrelerinin, kanama öyküsü olmayan hastalarla karşılaştırılması.....	54
Tablo 23: Kanama öyküsü olan ve olmayan hastaların anormal hematolojik parametrelerinin tanılara göre dağılımı	55
Tablo 24: Von Willebrand hastalığı tanısı konulan aort ve pulmoner stenozlu hastaların, gruplarındaki diğer hastalarla karşılaştırılması.....	56
Tablo 25: Von Willebrand faktör antijen ve/veya ristosetin kofaktör veya trombosit agregasyon testi anormal olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	57
Tablo 26: Aort stenozlu hastalarda yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradiyentler ile hematolojik parametrelerin ilişkisi.....	58
Tablo 27: Pulmoner stenozlu hastalarda yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradiyentler ile hematolojik parametrelerin ilişkisi	59

1. AMAÇ VE KAPSAM

Edinsel von Willebrand hastalığı (EvWH) lenfoproliferatif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve hipotiroidi gibi genellikle altta yatan bir hastalıkla ilişkili olup, konjenital von Willebrand hastalığına benzer klinik bulgulara sahiptir ve uzamış kanama zamanı ile faktör VIII ve vonWillebrand faktör (vWF) düşüklüğü ile karakterize laboratuvar bulguları olan nadir bir kanama bozukluğudur. Valproik asit, griseofulvin, siprofloksasin, glukokortikoidler gibi bazı ilaçlar, hipo/ hipertiroidi, maligniteler, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diyabetes mellitus, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalık seyrinde veya öncesinde gelişebildiği bilinmektedir. Özellikle aort stenozu gibi sol ventrikül çıkış yolu darlığında da EvWH, az sayıda çalışmada gösterilmekle birlikte, pulmoner stenoz gibi sağ ventrikül çıkış yolu darlıklarında ise çalışılmamıştır.

Aort stenozlu hastalarda dolaşımda meydana gelen yüksek ayrıştırıcı strese bağlı pıhtılaşmada aktif görev yapan yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin kaybı söz konusudur. Bu da operasyon olasılığı olan hastalarımızda, bunun yanı sıra, menstruasyon, diş çekimi, sünnet gibi muhtemel durumlarda daha da önem kazanmaktadır. Şu ana kadar az sayıda hastada EvWH tanımlandığından, ayrıntılı pıhtılaşma testleri henüz kalp hastalığı olan kişilerde rutin kullanıma geçmemiştir. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda EvWH sıklığını saptamak bu nedenle büyük önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada obstrüktif konjenital kalp hastalıklarından sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (aort stenozu) ve sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (pulmoner stenoz) olan çocuklarda EvWH sıklığının araştırılması, varlığı durumunda konjenital kalp hastalığı tipi ile olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GİRİŞ

2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Konjenital kalp hastalıklarının sıklığını araştıran çalışmalar sınırlı ve az sayıda olmakla birlikte; tüm dünyada bölgeler arasında farklılık göstermeksizin yaklaşık aynı oranda ve sıklığı %0,5-0,8 arasında değişmektedir (1). Bu sıklık, ölü doğumlarda %3-4, spontan abortuslarda %10-25 ve prematüre doğanlarda PDA hariç tutulduğunda %2'ye yükselmektedir (2). Konjenital kalp hastalıklarının sıklığı, mitral valv prolapsusu, biküspid aort kapağı ve preterm infantlarda görülen PDA hariç tutularak hesaplanmaktadır. Ülkemizdeki doğurganlık hızı göz önünde bulundurulduğunda, senede 13500- 15000 konjenital kalp hastalıklı bebeğin doğduğu düşünülmektedir (2).

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) için risk faktörleri değerlendirildiğinde; baba için; sigara, boyalar ve cilalar, anne için ise; sigara, pestisidler, saç boyaları ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda alkol, diazepam, kortikosteroidler, fenotiazinler, fenitoin, kokain ve lityumun da konjenital kalp hastalıklarıyla ilişkisi bulunmuştur. Annede DM, fenilketonüri, rubella, SLE ve Sjögren hastalığı olması da konjenital kalp hastalığı olasılığını arttırmaktadır. Konjenital kalp hastalıklarının, klasik bir multifaktöryel geçişten çok, genetik yatkınlığı olan bir kişide çevresel faktörlerin de etkisiyle oluştuğu kabul edilmektedir (1-3).

Konjenital kalp hastalıkları, siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları da pulmoner kan akımı azalmış (Fallot tetralojisi, PS ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu, pulmoner atrezi) ve artmış olanlar (Büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül) şeklinde ikiye ayrılır. Asiyanotik KKH' ları da sağ veya sol kalpte basınç yükünün arttığı obstrüktif lezyonlar (AS, aort koarktasyonu, PS) ve volüm yükünün arttığı soldan sağa şanlı lezyonlar (VSD, PDA, ASD) şeklinde iki alt grupta değerlendirilir. Aort stenozu ve pulmoner stenoz obstrüktif asiyanotik konjenital kalp hastalıkları grubunda incelenmektedir (1).

2.1. Pulmoner stenoz

İzole pulmoner stenoz konjenital kalp hastalıkları içinde %7-10 oranında görülür (2). Üç tipi vardır: Valvüler, subvalvüler (infundibuler) ve supravavüler pulmoner stenoz (Şekil 1).

En sık valvüler tipi görülür. Valvüler pulmoner stenozda kapağın yaprakçıkları çoğu kez deforme, kalın ve fibrotik; komissürler yapışmıştır. Sistolde tam olarak açılmayan kapak kubbe görünümü oluşturur. Sistolde açılma düzeyine göre hafif, orta ve ağır olarak isimlendirilir. Valvüler darlıkla beraber infundibuler, supravavüler veya arter dallarının çoklu darlıkları da bulunabilir. Bazı olgulara ASD veya VSD eşlik edebilir. Supravavüler pulmoner stenozda darlık kapağın yukarısında, bifurkasyon hizasında veya pulmoner arter dallarında olabilir. Dallarda yaygın olarak görülmesi periferik pulmoner stenoz olarak isimlendirilir. En sık konjenital rubella enfeksiyonu, Williams sendromu ve Alagille sendromunda görülür. Subvalvüler pulmoner stenozda darlık, kapağın daha altında kas hipertrofisine bağlı tubuler şekildedir.



Şekil 1: Valvuler, infundibuler ve supravavuler pulmoner stenozun şematik gösterimi

Pulmoner kapak darlığının derecesine bağlı olarak değişik oranlarda sağ ventrikül ve darlığın proksimalinde sistolik basınç artar ve sağ ventrikülde hipertrofi gelişir. Giderek sağ ventrikülün esnekliği bozulur ve diastol sonu basınç artar. İntrakardiyak şantın yokluğunda ağır stenozlarda bile siyanoz görülmezken, zamanla sağ atriyum basınç artışı ve foramen ovaleden sağ-sol şanta bağlı olarak yenidoğanlarda siyanoz görülebilir. Bu, kritik pulmoner stenoz olarak adlandırılır.

2.1.1. Hafif Pulmoner Stenoz

Hafif pulmoner stenozda venöz basınç ve nabız normaldir. Sağ ventrikül ile pulmoner arter arasında 30 mmHg'dan daha az basınç farkı vardır. Hastalar asemptomatiktir. Fizik muayenede birinci kalp sesi normaldir. İkinci kalp sesinin pulmoner komponenti hafif gecikmiş olabilir, bu nedenle S2 çift duyulur. Pulmoner odakta kısa sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Üfürümden önce çoğunlukla pulmoner ejeksiyon kliği duyulur. Bu en iyi ekspiryumda duyulur. Telekardiyografi bulgusu genellikle yoktur, nadiren pulmoner arterin poststenotik dilatasyonuna bağlı pulmoner konusta hafif kabarıklık görülebilir. Elektrokardiyogram genellikle normaldir, ancak sağ ventrikül hipertrofisine bağlı sağ göğüs derivasyonlarında T dalgasının tersleşmesi görülebilir. Ekokardiyogramda pulmoner kapak kalınlaşması ve kubbeleşmesi görülür.

2.1.2. Orta Pulmoner Stenoz

Sağ ventrikül ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı 30-60 mmHg arasındadır. Venöz basınç hafifçe artabilir. Buna bağlı olarak daha büyük çocuklarda juguler ven üzerinde pulsasyon görülür. Hastalarda klinik bulgu genellikle gözlenmez. Çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı gibi bulgular nadiren görülebilir. Fizik muayenede pulmoner odakta ejeksiyon kliği ve belirgin sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. İkinci kalp sesi çift duyulur. TELE'de kalp normal büyüklüktedir, poststenotik genişlemeye bağlı pulmoner konus kabarıklık görünür ve pulmoner kanlanma normal veya hafifçe azalmıştır. EKG'de yüklenmeye bağlı sağ ventrikül hipertrofisi bulguları ve sağ atriyum genişlemesine bağlı P dalgasında sivrileşme görülür.

2.1.3. Ağır Pulmoner Stenoz

Sağ ventrikül ile pulmoner arter arasındaki basınç farkı 60 mmHg'dan fazladır. Hastalar çoğunlukla semptomatiktir. Çabuk yorulma ve egzersiz intoleransının yanında daha nadir olarak eforla göğüs ağrısı, senkop ve ani ölüm görülebilir. PFO veya ASD varsa, sağdan sola şanta bağlı olarak hafif- orta derecede siyanoz görülebilir. Pulmoner odakta hemen hemen tüm hastalarda belirgin sistolik tril ile beraber şiddetli sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. İkinci kalp sesi iyi duyulmaz ve üfürüm çoğu kez boyuna, sol omuza ve sırta yayılım gösterir. Kapaklar çok az açılabilirdiği için hafif ve orta PS'da duyulan ejeksiyon kliği artık duyulamaz. Sağ kalp yetersizliğine bağlı hepatomegali ve daha nadir olarak periferik ödem görülebilir. TELE'de sağ kalp yetmezliğine bağlı kardiyomegali görülebilir. Poststenotik dilatasyona bağlı pulmoner konus belirgin görülür. Pulmoner kanlanma azalmıştır. EKG'de sağ aks deviasyonu, sağ ventrikül hipertrofi bulguları ve sivri P dalgaları görülür. EKO'da belirgin pulmoner kapak deformitesi ve sağ ventrikül disfonksiyonu görülür.

2.1.4. Tanı

Klinik bulgular, fizik muayene, TELE ve EKG ile pulmoner stenozdan şüphe edilen olgulara yapılan EKO kesin tanı koydurucudur. EKO'da pulmoner kapağın kalınlaştığı ve zor açıldığı görülüyorsa valvüler PS, infundibulumda veya altında kas hipertrofinin olması subvalvüler PS, pulmoner arter bifurkasyon bölgesinde veya dallarında darlık varsa supravalvüler veya periferik PS tanısı konulur. Doppler EKO ile basınç farkı ölçülerek darlığın derecesi saptanabilir. Kalp kateterizasyonu ile sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncında artış ile sağ ventrikül çıkış yolundaki basınç farkı, atriyal şantın varlığı gösterilebilir, tanıdan çok tedavi amacıyla kullanılır. Anjiyografi, periferik pulmoner stenoz tanısı ve yaygınlığını ölçmek için; bunun yanında, eşlik eden kardiyak anomalilerin varlığını araştırmak amacıyla kullanılır.

2.1.5. Prognoz ve Tedavi

Hafif ve orta derecede pulmoner stenozda yaşam normaldir, ancak orta dereceli darlıklarda zaman içinde subvalvüler (infundibuler) darlık gelişebilir. Darlığın derecesinin ilerlemesi olasılığı nedeniyle düzenli aralıklarla izlenmeleri gerekmektedir. Hafif PS'da tedavi endikasyonu yoktur. İzlem ve girişimler öncesi enfektif endokardit profilaksisi yapılması yeterli olacaktır. Orta PS'da semptom yoksa hasta izlenebilir. Sağ ventrikül çıkış yolu basınç farkının 40 mmHg'dan yüksek olduğu orta ve ağır PS olgularında ilk tedavi seçeneği balon valvüloplastidir. Semptomatik orta PS'da mutlaka balon valvüloplasti yapılmalıdır. Kritik PS ve siyanozu olan yenidoğanlarda duktusu açık tutmak için prostaglandin E1 tedavisi kullanılabilir. İfundibuler PS veya pulmoner kapak displazisinde balon valvüloplastinin yararı tartışmalıdır. Periferik PS'da anjiyoplastinin yararı azdır ve bu hastalarda stent denenebilir. Balon valvüloplasti ve anjiyoplastiden fayda görmeyen hastalarda komissürotomi ve yama gibi cerrahi tedavi uygulanabilir.

2.2. Aort Stenozu

Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu en sık aort kapağında (valvüler), daha nadir olarak da kapağın altında (subvalvüler) ya da üstünde (supravalvüler) bulunur.

2.2.1. Valvüler Aort Stenozu

Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %3-6'sını oluşturur (1). Erkeklerde kızlara oranla 3 kat daha sık görülür. En önemli nedeni biküspid aort kapağıdır ve biküspid aort kapağı toplumda en sık görülen doğuştan kalp anomalisidir. Aort kapağı kalınlaşmış olup zamanla kapak deformatsiyonu ve darlık ilerler. Sol ventrikül basıncı giderek artar ve sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Sütçocuğunda görülen kritik AS dışında valvüler AS nadiren semptomatiktir. Ağır ve orta dereceli AS hastalarında egzersiz sırasında dispne, aşırı yorulma, göğüs ağrısı, senkop gibi semptomlar %10 oranında görülür. Sporda ani ölüm görülebilir. Fizik muayenede, oskültasyonda S1 normaldir, ancak ağır AS olgularında hafif duyulabilir. İkinci kalp sesi hafiflemiş veya paradoks çiftleşme olabilir. Aort odağında sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Üfürümün şiddeti darlığın derecesi ile orantılı olarak artar. Üfürüm karotislere ve sol sternum kenarına yayılabilir. Hafif-orta dereceli darlıkta birinci kalp sesinin ardından

ejeksiyon klik duyulur. Ağır AS'nda ejeksiyon klik duyulmaz ancak S4 duyulabilir. Ağır AS 'nda bile EKG normal saptanabilir. Ancak genelde sol ventrikül hipertrofisi bulgularının olması beklenir. Strain paterninin (Sol göğüs derivasyonlarında ST segment çökmesi ve T negatifliğidir. Sol ventrikül yüklenmesini gösterir.) olması tedavi endikasyonu açısından önemlidir. Stenozun derecesi ile EKG'deki hipertrofi bulguları korele değildir. Telekardiyografide, ciddi darlıkta, sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kardiyomegali görülebilir. Ekokardiyografide stenozun yeri, kapağın hareketi, aort kapağının sayısı ve kapaktaki kubbeleşme gösterilebilir. Kapaktaki basınç farkı ve sol ventrikülün fonksiyonları ölçülebilir. Sol ventrikül hipertrofisi dolaylı olarak darlığın derecesini gösterebilir.

Kateter ile ölçülen basınç gradiyenti <25 mmHg ise önemsiz, $25-50$ mmHg ise hafif, $50-74$ mmHg ise orta, ≥ 75 mmHg ise ağır stenoz olarak sınıflandırılır. Günümüzde çoğu kez kalp kateterizasyonu artık tanı amacıyla kullanılmamaktadır. Derecelendirmede kuşku olduğunda, aort çıkımında çoklu darlık olduğu düşünüldüğünde veya balon valvüloplasti girişimi düşünüldüğünde kateterizasyona başvurulur.

Hafif ve orta dereceli darlıklarda tedavi gerekmez, bu hastalarda yıllık izlem uygun olur. İstirahat halinde basınç farkı >50 mmHg olan, kapak alanı $<0,5$ cm²/m² olan, egzersiz toleransı düşük olan semptomlu hastalarda girişim düşünülür. Ancak basınç farkının <50 mmHg olduğu hastalarda EKG'de strain paterninin olması, efor testinde göğüs ağrısı veya senkop görülmesi de girişim endikasyonudur. Düzeltme işlemi açık kalp cerrahisi ile valvulotomi ya da balon valvuloplasti şeklindedir. Aort stenozu ve yetersizliğinin bir arada olduğu hastalarda aort kapak replasmanı gerekir. Hafif dereceli stenozu olan hastalar yarışmalı ya da ağır sporlar yapmamalıdır. Girişim sonrası da bakteriyel endokardit profilaksisi ömür boyu devam edilmelidir. Kritik aort stenozu olan yenidoğanlar inotropik ve diüretik tedavinin yanında duktusu açık tutmak için prostaglandin E1 infüzyonu ile girişim yapılana kadar stabil tutulmalıdır.

2.2.2. Subvalvüler Aort Stenozu

Darlık aort kapağının altında, sol ventrikül çıkışını saran basit bir diyafragma veya fibröz bir halka ya da nadiren tünel şeklindedir. Valvüler aort darlığının aksine, subvalvüler aort darlığında ek olarak VSD, aort koarktasyonu da bulunabilir. Aort kapağında hasar sonrası aort kapak yetersizliği gelişebilir. Efor toleransında azalma, çarpıntı, baş dönmesi gibi semptomlar yaşla birlikte ortaya çıkar. Erken çocuklukta genellikle semptom yoktur. Subvalvüler aort stenozu olan hastaların 6 ay-1 yıl gibi aralıklarla düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Sekonder gelişen kapak yetersizliğinde basınç farkı düşük olsa da müdahale edilmesi gerekir. Yarışmalı spor ve ağır egzersizler yasaklanmalıdır. Yapılan cerrahi girişim, çevre dokuya zarar vermeden yapılan subaortik membran rezeksiyonudur. Darlık tünel şeklindeyse cerrahi başarısı düşük ve mortalite belirgin yüksektir. Ömür boyu enfektif endokardit profilaksisi yapılmalıdır.

2.2.3. Supravalvüler Aort Stenozu

En nadir rastlanan tiptir. Genellikle Williams sendromu ile ilişkilidir. Bu sendromda mental retardasyon, tipik yüz görünümü (Uzun filtrum, kalkık burun, yuvarlak yanaklar) ve pulmoner arter stenozu da görülen diğer özelliklerdir. Stenoz ya kapağın hemen üstündedir ya da tünel şeklinde uzanabilir. Sol 2-3. interkostal aralıkta sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Tünel şeklindeki darlıklarda aort hipoplaziktir ve cerrahi başarısı düşüktür.

3. VON WILLEBRAND HASTALIĞI

3.1. Genel Bilgi

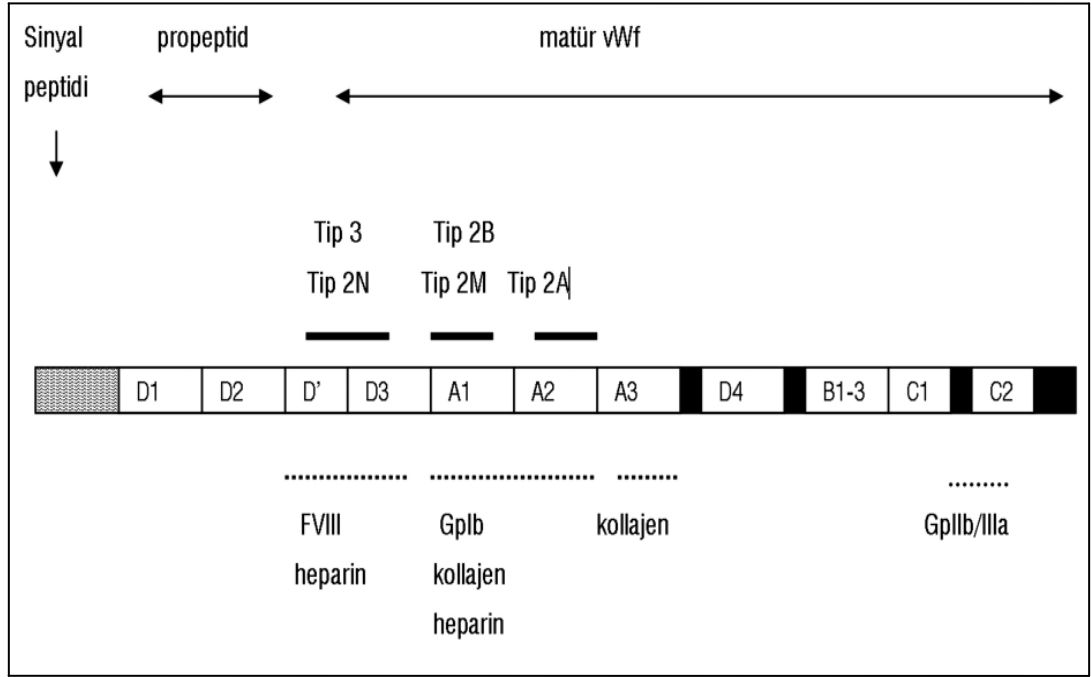
Von Willebrand hastalığı otozomal geçişli bir hastalık olup, von Willebrand faktörün eksikliği ya da vWF fonksiyon kusuruna bağlı olarak görülür. Eskiden en sık kanama hastalığı hemofili olarak kabul edilirken, gelişen teknolojiyle laboratuvar ve tanı yöntemlerinin artması sonucu en sık görülen pıhtılaşma bozukluğunun von Willebrand hastalığı olduğu anlaşılmıştır. İlk kez 1926 yılında Erik Adolf Von Willebrand tarafından otozomal dominant geçişli, azalmış faktör VIII aktivitesi ve trombosit adezyonu özellikleri taşıyan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik popülasyonların geniş tarama çalışmalarında, von Willebrand hastalığı prevalansının % 1,3 gibi yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5). Bununla birlikte, kanama yakınmasıyla sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların sıklığı %0.01 olarak bildirilmiştir (6,7). Von Willebrand hastalığının, altta yatan moleküler bozukluğa göre 3 majör alt grubu vardır. Von Willebrand faktörün kısmi kantitatif yetersizliği ile karakterize tip 1 vWH, kalitatif eksikliği ile karakterize tip 2 vWH ve gerçek tam eksikliği tip 3 vWH olarak sınıflandırılır. VWF, trombositlerin subendotelyal dokuya adezyonunu ve agregasyon ile trombüs oluşumunu sağlar. Bununla birlikte faktör VIII için de taşıyıcı görev yapar.

Hastalık, vWF'ün düzeyine ve fonksiyon bozukluğu olup olmamasına göre hafif, orta ya da şiddetli mukoza kanamaları ve hatta eklem ya da kas içi kanamalar şeklinde karşımıza çıkabilir. En sık ciltte kolay morarma, epistaksis, dişeti kanaması, menoraji ve doğum sonrası uzamış kanama şikayetleriyle kliniğe yansır. VWF düzeyine göre semptomların başlama yaşı ve şiddeti değişkenlik gösterir.

Tanı genellikle hastanın kişisel ve ailede kanama öyküsü ile kanama diyatezine yol açan nedenlerin ayırıcı tanı ile değerlendirilmesi ve bunların laboratuvar testleriyle desteklenmesi sonucu konulur. Cerrahi ve diğer invaziv girişimlerin öncesinde kanama riskinin değerlendirilmesi ve açıklanamayan kanamaların tanısında, bu değerlendirmeyi yapmak özellikle önem kazanır (7,8). VWH'nın tiplendirilmesi, genetik danışmanlık ve tedavi yaklaşımındaki farklılıktan dolayı değerlidir (9).

3.2. Von Willebrand faktörün yapısı ve görevleri

VWF endotel hücresi ve megakaryositler tarafından sentezlenen adezyonu ve trombosit agregasyonunu sağlayan uzun, düz bir polipeptiddir. Glikozilasyon ve sulfasyon gibi bir seri reaksiyonun ardından multimerler ve olgun vWF yapısı meydana gelir (8,10). Olgun vWF molekülünün primer yapısı arka arkaya birkaç kez tekrarlayan, birbirini izleyen 4 bölgeden oluşur. Bu bölgeler takip sıraları ile D, A, B ve C olarak isimlendirilir. VWF'ün değişik hemostatik görevleri ile ilgili farklı bağlanma fonksiyonları bu 4 bölge üzerinde dağıtılmıştır. D' ve D3 bölgesi faktör VIII için, A1 bölgesi trombosit membranındaki glikoprotein Ib reseptörü, kollajen ve heparin için, A3 bölgesi kollajen için, C1 bölgesi ise trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörü için bağlanma yeri içerir (10) (Şekil 2).



Şekil 2: Von Willebrand faktörünün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri ⁽⁸⁾

Matür vWF molekülü karbonhidrattan zengindir ve bir bölümünde ABO kan grubu antijenleri bulunabilir. Endotelde sentezlenen vWF multimerlerinin bir kısmı salgılanmak üzere Weibel Palade cisimciğinde saklanır, bir kısmı da subendotelyal dokuya geçer. Megakaryositte sentezlenen vWF ise trombositlerin alfa granüllerinde depolanır.

VWF multimerleri 0,5-20 megadalton gibi farklı büyüklüklerde olabilir. En büyük multimerler biyolojik olarak en aktif olanlardır. Yaralanma durumunda bu en büyük vWF multimerleri subendotelial dokudaki kollajene, ardından trombositlerin GpIb reseptörüne bağlanarak trombositlerin adezyonunu sağlarlar. En fazla trombosit adezyonu, arteriol gibi küçük damarlardaki yüksek makaslama gerilimi nedeniyle oluşur. VWF arteriollerde hem adezyon hem de agregasyonu sağlar. VWF düzeyinin normal olduğu durumlarda bile büyük multimerlerde kayıp varsa, adezyon ve agregasyon gerektiği kadar yapılamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. Bu, vWF düzeyinde ve fonksiyonunda azalma olduğu durumlardaki mukozal kanamaları açıklamaktadır. Yaralanma durumunda kan dolaşımına geçen büyük multimerler hızlıca özgül proteazlar (ADAMTS-13) tarafından parçalanır. Bu proteazın eksikliği ile büyük multimerler dolaşımda birikir ve klinikte trombotik trombositopenik purpura olarak karşımıza çıkar. VWF'ün son görevi de FVIII'i bağlayarak stabilizasyonunu sağlamaktır. Böylece faktör VIII'in, dolaşımdaki aktive protein C ile proteolizi engellenir ve yarı ömrü 2 saatten 12 saate uzatılmış olur (11,12).

3.3. VWF düzeyini belirleyen fizyolojik durumlar

Çevresel ve kalıtsal özelliklere bağlı olarak vWF düzeyi değişkenlik gösterir. Gebeliğin normal süreci, hormon tedavileri, ağır stres, egzersiz, infeksiyonlar, diyabetes mellitus, hipertiroidi, otoimmün hastalıklarda vWF düzeyi artar. İlaç tedavisi (Valproik asit gibi) ve hipotiroidi ise vWF düzeyini azaltır. O kan grubunda diğer gruplara göre vWF düzeyi daha düşüktür. Bu fizyolojik durum, O grubunda protein glikozilasyonunun göreceli olarak daha düşük olmasına bağlıdır. VWF'ü parçalayan bir proteaz olan ADAMTS-13 seviyeleri O grubunda daha yüksektir. Afrikalı siyah ırkta, beyaz ırka göre vWF düzeyi daha yüksektir (13,14).

3.4. VWF Geni

VWF 12. kromozomun kısa kolunda kodlanır (15). Bu gen 178 kb'lık genomik DNA ve 52 eksondan oluşmuştur (14,16). VWF geni 9 kb'lık bir mRNA üzerinden transkripsiyona uğrar ve bu mRNA 2813 aminoasitlik olan ve pre-pro vWF olarak adlandırılan bir proteini translasyona sokar (14,17). Bu prekürsör polipeptid, 22 aminoasit içeren sinyal peptidi, 741 aminoasitlik propeptid ve 2050 aa içeren matür

bir altüniteden oluşur (14). Matür vWF yapısının gen segmentlerinin duplikasyonlarıyla meydana gelen homolog zincir parçalarıyla oluştuğu düşünülmektedir (8,14,17). Bu tekrarlayan bölgeler vWF'ün işlevsel bölgeleridir.

3.5. Von Willebrand hastalığının sınıflandırılması (18)

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin 2006 yılındaki önerilerine göre yapılır. Buna göre altta yatan moleküler bozukluğa göre 3 ana gruba ayrılmıştır.

- Tip 1 vWH: Multimerik yapısı normal olan vWF'ün parsiyel azlığı
- Tip 2 vWH: VWF'ün yapısal anormalliklerine bağlı kalitatif bozukluğudur. 4 alt tipi vardır.

Tip 2A vWH: Büyük multimerler eksik, GpIb'ye bağlanma azalmış.

Tip 2B vWH: Büyük multimerler eksik, GpIb'ye bağlanma artmış.

Tip 2M vWH: Multimer yapısı normal, GpIb'ye bağlanma azalmış.

Tip 2N vWH: Multimer yapısı normal, faktör VIII bağlanması bozuk

- Tip 3 vWH: Multimerik yapısı normal olan vWF'ün yokluğu

3.5.1. Tip 1 von Willebrand hastalığı

Tip 1 von Willebrand hastalığında, mevcut vWF fonksiyonları normal, ancak plazma vWF düzeyi düşüktür. VWF düzeyi yaklaşık %50 oranında azalmıştır. VWF düzeyine paralel olarak ristosetin kofaktör (vWFRCo) ve FVIII düzeyi de azalmıştır (8). Von Willebrand hastalığına sahip olan olguların yaklaşık %80'i bu grupta yer alır. Otozomal dominant olarak kalıtılan hastalığın bu tipinde genellikle aile öyküsü bulunmaktadır. Hastalığın penetransının zayıf olması klinik ve laboratuvar bulgularının farklılığını açıklamaktadır. Daha çok missense mutasyonlar (aminoasit kodlamada hata) görülür. Mutasyona uğrayan moleküllerin, endoplazmik retikulumdan normal yapıdaki moleküllerin çıkışını engellemesi veya mutasyona uğramış vWF'ün dolaşımdaki yarı ömrünün azalmasıyla hastalığın patogenezi açıklanabilir (19,20). Klinikte menoraji, uzamış burun kanaması gibi hafif-orta dereceli kanama semptomlarıyla karşılaşılır. Von Willebrand faktör eksikliğine

paralel olarak FVIII düzeyi de düşük olabileceği gibi, normal olması da vWF'nı ekarte ettirmez. Hastaların çoğunluğu desmopressine iyi yanıt verir.

3.5.2. Tip 2 von Willebrand hastalığı

4 alt grup olarak sınıflandırılmaktadır.

3.5.2.1. Tip 2A von Willebrand hastalığı

%15 olgu bu grupta bulunmaktadır. Genellikle otozomal dominant geçiş vardır. Bu hastalık vWF'nın anormal olarak artmış proteolizine bağlı olarak meydana gelir. Missense mutasyonlar rol oynar. Yanlış aminoasit şifreleme şeklinde olan bu mutasyonlar genellikle A2 bölgesinde yer alır (8). ADAMTS 13 enzimine aşırı duyarlılık gelişir veya molekülün hücre içinde taşınması engellenir. Dolaşımda büyük multimerler bulunmaz, buna bağlı olarak GpIb'ye bağlanma azalmıştır. Laboratuvarında kendini, vWF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalma, vWFRCo ve RİPA'da çok belirgin azalma şeklinde gösterir. VWFRCo/VWF Ag oranı <0,7'dir. Klinikte orta-ağır şiddette kanamalarla karşımıza çıkar. Multimerlerin plazmadaki stabilizasyonunda sorun olduğundan desmopressine yanıt kısıtlıdır.

3.5.2.2. Tip 2B von Willebrand hastalığı

Hastalığın bu tipinde vWF molekülünün A1 bölgesinde mutasyon mevcuttur. Hastaların %2-5'ini oluşturur. Mutasyonlar vWF molekülünün GpIb'yi bağladığı yerde yapısal değişime neden olur. Bunun sonucunda spontan olarak endotelde hasar olmaksızın, vWF trombositlere bağlanır ve trombosit agregasyonuna sebep olur. Büyük molekül ağırlıklı multimerler trombositlere bağlanarak fagositozla dolaşımdan uzaklaştırıldığı için hastalarda kronik hafif trombositopeni ve büyük multimerlerde azalma görülür. Hastalardaki orta ya da ağır şiddette kanamaların nedeni de budur. Laboratuvar bulgularında vWF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, vWFRCo çok azalmış, ancak RİPA artmıştır. Tanı, aktivitesi artmış vWF molekülünün düşük ristosetin konsantrasyonunda trombositleri bağlayarak agregasyon oluşturmasıyla konulur. Desmopressin uygulamasıyla aktivitesi artmış vWF açığa çıkar ve trombositopeni oluşur.

3.5.2.3. Tip 2M von Willebrand hastalığı

Hastalığın oldukça seyrek görülen bu tipinde, vWF'ün trombositlere ve subendotelyal dokuya bağlanması bozulmuştur. Büyük multimerler normaldir. Multimer analizinde bantlarda migrasyon anomalisi veya çok büyük multimerlerde artış gösteren (Vicenza tipi) alt tipleri de bildirilmiştir (8,14). Bu tipte de A1 bölgesinin C terminalinde missense mutasyonlar söz konusudur. Trombositopeni görülmez. Laboratuvar ve klinik bulgularıyla çok benzediği tip 2A'dan multimer analizi ile ayrılabilir (8,14).

3.5.2.4. Tip 2N von Willebrand hastalığı

Von Willebrand faktörün, FVIIIc'ye bağlanmasında sorun vardır. Diğerlerinden farklı olarak otozomal resesif kalıttır. VWF'ün FVIIIc'ye bağlanma bölgesi olan D'-D3 bölgesindeki missense mutasyondan kaynaklanır. FVIII düzeyinde düşüklük dışında laboratuvar bulguları normaldir (VWFAg, vWFRCo ve multimer analizi normal). Kas-iskelet kanamaları görülür. İzole hafif-orta FVIII düşüklüğünde ve hemofili A taşıyıcılığı düşünülen kadınlarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kesin tanı için vWF'ün FVIII'e bağlanma bozukluğunun gösterilmesi gereklidir (8).

3.5.3. Tip 3 von Willebrand hastalığı

Bu tip de otozomal resesif geçişlidir. VWF'ün homozigot veya birleşik heterozigot eksikliği söz konusudur. Hasta homozigot ise vWF düzeyi çok düşüktür. Beraberinde FVIII düzeyleri de çok düşüktür. Hem mukoza, hem de kas-iskelet kanamaları görülür. Ancak birey heterozigotsa vWF düzeyi normal ve birey de asemptomatik olabilir. Semptomatik tip 3 vWH taşıyıcıları, tip 1'den ancak aile taraması ile ayrılabilir.

3.6. Von Willebrand hastalığında klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanımı (8,14)

Kendisinde ve/veya ailesinde kanama diyatezi öyküsü (Cerrahi girişim, diş tedavisi, travma, doğum ve menstruasyon sırasında anormal kanama) tarifleyen bir hastada aspirin, NSAİD gibi ilaçların kullanımı dışlandıktan sonra hastaya başlangıç hemostaz testleri uygulanır. Bu testler kan sayımı, PT-aPTT, fibrinojen ya da

trombin zamanıdır. Eğer hasta, anamnezde ağır kanama öyküsü tarifliyorsa vWH testleri de bu aşamada yapılabilir. VWH'nda bu testler içinde aPTT uzunluğu görülebilir (Normal de olabilir). Bu testlerden sonra vWH için başlangıç testleri yapılır. Bunlar vWFAG, vWFRCO ve FVIII'dir. Bir ya da daha fazlasında anormallik görülürse başlangıç testleri tekrarlanır. Sonrasında vWFRCO/vWFAG oranı, multimer analizi, VWFCB, RİPA, FVIII bağlama testi, genetik testlerin kullanımı kesin tanı ve tiplendirme için kullanılabilir. Multimer analizi ve FVIII bağlama testleri, koagülasyon konusunda deneyimli laboratuvarlarda çalışılabilmektedir ve ülkemizde bu testler yapılamamaktadır.

Menarştan beri menoraji, pıhtılaşma kusuruna ait aile hikayesi, menoraji dışı kanamalar, burun kanaması (genellikle iki taraflı, >10 dk), travma olmadan >2cm çapta ekimoz, küçük yaralanmalarda 5 dk'dan uzun süren kanama, belli bir lezyon olmadan oral veya gastrointestinal kanama, diş çekiminden sonra aşırı ve uzun süren kanama, cerrahi sonrası beklenmeyen kanama gibi durumlar öyküde pıhtılaşma kusurunu düşündürür.

3.7. Von Willebrand hastalığı tarama ve tanısında kullanılan laboratuvar testleri

VWH'nda görülen tipik laboratuvar bulguları şunlardır (8):

- Kanama zamanında uzama (Ivy yöntemi ya da PFA-100 kapanma zamanı)
- vWFAG düzeyinde azalma
- vWFRCO düzeyinde azalma, vWFCB aktivitesinde azalma
- vWFRCO/vWFAG oranında azalma ya da artma
- FVIII düzeyinde azalma
- RİPA'da azalma veya artma

Bunun yanı sıra tip 2 vWH'nda multimer analizinde anormallik görülür.

Kanamama zamanı

2 yöntem ile değerlendirilebilir. En sık kullanılan yöntem olan Ivy yöntemi ve son yıllarda kullanılmaya başlanan PFA-100 kapanma zamanı.

Ivy yöntemi: Deride standart bir kesi yapıldıktan sonra kanamanın durması için geçen zamanı ölçen ve değişkenlikler gösteren bir testtir. Trombositler ve damar duvarı arasındaki etkileşimi ölçer. Test sadece trombosit sayı ve fonksiyonuna bağlı

değildir. Aynı zamanda fibrinojen konsantrasyonuna, yeterli vasküler fonksiyona, kesinin boyutu ve yönüne, kesi bölgesine, deri kalitesine, derinin ısısına, uygulayıcıya ve hasta ile uyuma bağlıdır. Küçük ve yüzeysel kesilerde kanamanın durması stabil bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle kanama zamanı tayini pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarını değerlendirmede önem taşımaktadır. Trombosit sayısı düşük olduğunda, trombosit fonksiyon bozukluğunda ve von Willebrand hastalığında kanama zamanı uzun bulunur. Duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olması ve çocuklardaki teknik zorluk nedeniyle günümüzde sık kullanılmamaktadır. Bunun yerine invitro kanama zamanı olarak adlandırılan PFA-100 kullanılmaktadır.

PFA-100 kapanma zamanı: Bu testte antikoagülan eklenmiş kan, kollagen kaplı membranlardan yüksek hızla dar bir açıklığa doğru ilerletilir. Bu membranlarda ADP ya da epinefrin bulunmaktadır. Amaç, küçük arteriollerdekine benzer yüksek ayrıştırıcı gerilime benzer bir sistem kurmaktır. Trombositler agregasyon oluşturduğunda açıklığın kapanmasına bağlı olarak sinyal verir ve kapanma zamanı ölçülür. Kanama zamanına göre daha duyarlıdır, ancak trombosit işlev bozukluklarında da uzadığı için özgüllüğü tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Tip 2N dışındaki vWH tiplerinin tanısında duyarlılığının yüksek (>%90) olması nedeniyle tarama testi olarak yaygın kullanıma sahiptir (21).

vWF antijen (vWF Ag) düzeyi

Turbidometrik olarak ya da ELISA yöntemiyle vWF'e karşı antikor kullanılarak ölçülür. vWF miktarını gösterir ancak fonksiyonunu göstermez. Kanama zamanı veya PFA-100'de uzama saptanırsa ve von Willebrand hastalığı kuşkusuna varsa vWF Ag düzeyi değerlendirilmelidir.

Ristosetin kofaktör (vWFRCo) düzeyi

VWF'ün trombositlerin GpIb reseptörüne bağlanma yeteneğini, dolayısıyla vWF'ün işlevini ölçmekte kullanılır. Normal trombositlerin üzerine 1,2 mg/ml yoğunlukta ristosetin ve hasta plazması eklenerek meydana gelen aglutinasyonun agregometrede

ölçümü esasına dayanır. Hasta plazmasındaki agregasyon zamanı kantitatif vWF'ün standart eğrisiyle karşılaştırılır ve vWFRCo olarak yorumlanır. VWF tip 2N dışındaki tüm tiplerde düşük olarak saptanır. VWF aktivitesi bunun dışında vWF'ün kollajene bağlanma kapasitesini ölçen ELISA yöntemi olan vWFCB ile de ölçülebilir.

VWF kollajen bağlama kapasitesi (vWFCB)

ELISA yöntemiyle ölçülen bu test yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerlerinin eksikliğini göstermede vWFRCo ölçümünden daha duyarlıdır. Tip 2M dışındaki tiplerde düşüktür. Multimer analizinin yapılamadığı durumlarda alt tip ayırımında kullanılır (13).

vWFRCo/vWFAg oranı

Dolaşımdaki nonfonksiyonel vWF'ün yani tip 2 vWH tanısı için bu oran kullanılmaktadır. Kalitatif eksikliğin görüldüğü tip 2A, 2B ve 2M'de antijen düzeyinden çok vWF aktivitesi azalır. Tip 2 vWH'nda bu oran düşük bulunur. Çoğu laboratuvar normal bireyler ve tip 1 vWH için bu oranı standardize edememişse de, tip 1 vWH'nda oran genellikle $>0,7$, alt limit ise $0,5-0,7$ olarak kullanılmaktadır. Tip 2A, 2B ve 2M'de oran $<0,5-0,7$ 'dir ve kendi aralarında ayırım için multimer analizine ihtiyaç vardır (7).

FVIII aktivitesi (FVIIIIC)

VWFAg ile paralel olarak azalmıştır. Tip 1 vWH'nda $FVIIIIC/vWFAg > 0,7$ 'dir. Tip 2N'de ise $FVIIIIC/vWFAg < 0,5$ 'tir. Ancak vWF düzeyi çok düşük değilse FVIII düzeyinde önemli azalma olmaz.

Ristosetinle trombosit agregasyonu (RİPA)

Öncelikle ristosetinle agregasyon testi yapıldıktan sonra, ristosetin yoğunluğu azaltılarak normal şartlarda agregasyon oluşturmayacak kadar düşük dozlarda agregasyon olup olmayacağı araştırılır. Tip 2B tanısı için gereklidir. Tip 2B'de düşük konsantrasyonda eğri çizerken, tip 1'de normal veya hafif düşük, tip 3'te eğri çizmez, tip 2A ve 2M'de yok veya çok düşük düzeyde, tip 2N'de ise normaldir.

Von Willebrand faktör multimer analizi

Von Willebrand hastalığı sınıflandırılması için altın standart yöntemdir (22). Jel elektroforez yöntemiyle, özgül antikolar kullanılarak multimerlerin değişik migrasyonu ölçülür, multimerlerin bulunup bulunmadığı ve bantlarda yapısal anormalliklerin olup olmadığı gösterilir. Plazma içerisindeki farklı büyüklükteki vWF multimerleri gösterilir. Düşük yoğunluklu jeller tip 1 ve 2 ayrımı için yeterlidir.

3.8. VWH için tarama ve tanı testi olarak kullanılacak diğer testler

Tam kan sayımı ve periferik yayma

Trombosit sayısı ve kümeleşme özelliğini gösterir. Tip 2B vWH' nda trombosit sayısı düşük bulunabilir.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Faktör VIII düzeyi düştüğünde uzar. Tip 2N ve tip 3'te uzamıştır. Tip 1 vWH'nda ise normal veya uzamıştır.

Trombosit Agregasyon testi

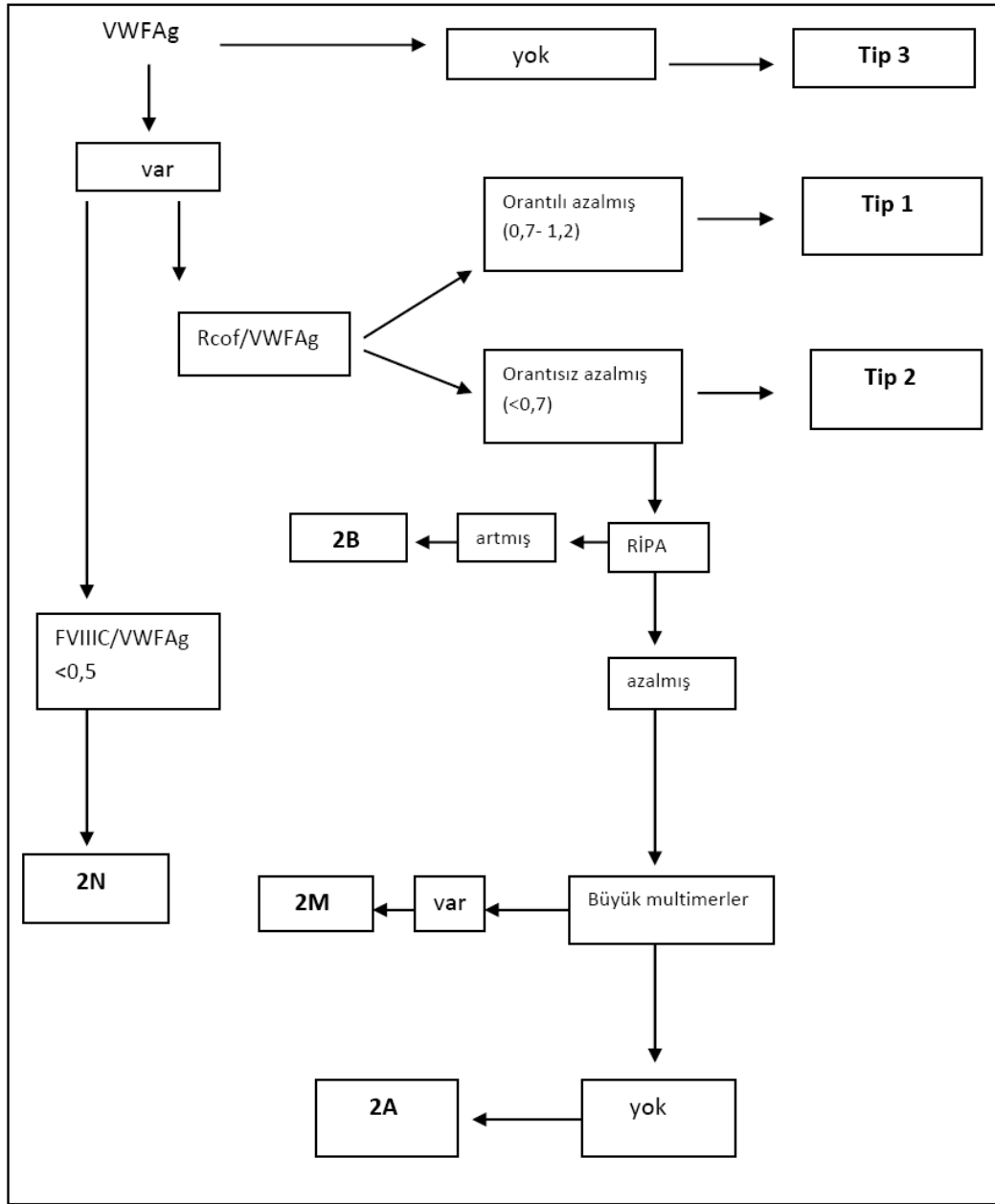
VWH ve diğer kanama hastalıklarının ayırıcı tanısı için multimer analizi ve RİPA yapılamadığı durumlarda kullanılır. Trombosit agregasyon çalışması ile in vitro trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ölçülür. Birçok faktör çalışma sonuçları üzerinde etkili olur. Örneğin trombosit sayısı, işlem yapılan sıcaklık, karıştırma hızı ve işlem zamanı (Test kan alındıktan sonra 4 saat içinde tamamlanmalıdır). Testlerde en sık kullanılan agonistler ADP, kollajen, araşidonik asit, epinefrin, trombin ve ristosetindir. ADP ve epinefrin için optimal agregasyon yanıtı bifazik bir yapı oluşturur. Agregasyonun ilk dalgası GPIIb/IIIa membran reseptörlerinin aktivasyonunun ve takiben trombositlerin fibrinojen aracılığıyla birbirlerine bağlanmalarının sonucudur. Agregasyonun ikinci dalgası ise trombosit granüllerinin boşalması ve bunların etkisi ile agregasyonun güçlenmesi sonucudur. Araşidonik asit, kollajen ve trombin ise bir tane agregasyon dalgası oluştururlar (Tablo 1). Diğer

önemli agonist olan ristosetin vWF'ün GPIb/IX/V kompleksine bağlanmasına aracılık eder. Agregasyon çalışması ristosetin değişik konsantrasyonları ile yapılarak, ristosetine olan duyarlılık test edilebilir. Normal sonuç sağlanabilmesi için fonksiyonel vWF ve normal GPIb/IX/V gereklidir. Bu nedenle ristosetin ile vWH ve Bernard-Soulier sendromu gibi trombosit fonksiyon bozukluğu saptanabilir.

Tablo 1: Trombosit fonksiyon bozukluklarındaki agregasyon eğrilerinin özellikleri (23)

<i>Reaktif</i>	<i>Aspirin etkisi</i>	<i>Von Willebrand hastalığı, Bernard Soulier Sendromu</i>	<i>Sekresyon bozukluğu</i>	<i>Glanzmann trombastenisi</i>
ADP	İkincil dalga izlenmez	Normal	İkincil dalga izlenmez	İzlenmez
KOLLAJEN	Normal, azalmış	Normal	Normal, azalmış	İzlenmez
EPİNEFRİN	İkincil dalga izlenmez	Normal	Normal, ikinci dalga izlenmez	İzlenmez
RİSTOSETİN	Normal, azalmış	İzlenmez, azalmış, normal hafif artmış tip 2B vWH, psödo vWH	Normal	Azalmış, normal

(vWH: von Willebrand hastalığı)



Şekil 3: Von Willebrand hastalığı tanı algoritması ⁽⁸⁾

3.9. Tedavi

VWH tedavisi, hastalığın tipine ve ciddiyetine bağlıdır. Tedavide amaç kanama zamanı ve faktör VIII düzeyini normale getirmektir. Hafif hemofili A ve vWH tedavisinde, desmopressin yaygın olarak kullanılmaktadır. Tip 1 vWH'nda desmopressin infüzyonundan 1-3 saat sonra yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerleri dolaşıma salınır. Desmopressin tedavisi faktör VIII aktivitesi, vWF antijen düzeyi ve ristosetin kofaktör aktivitesini bazal düzeye göre 2-5 kat artırabilir ve kanama zamanını düzeltir. Desmopressin 0,3 µg/kg dozunda (en fazla 20 µg) verilmelidir. Cerrahi işlem uygulanacak tip 1 vWH olan hastalara cerrahi işlemden 1 saat önce ve cerrahi işlemden sonra her 12 saatte bir desmopressin uygulanmalıdır. Faktör VIII ve ristosetin kofaktör aktivitesi sık olarak izlenmelidir. Tip 2 vWH'nın bazı tipleri ve tip 3 vWH desmopressin tedavisine yanıt vermezler. Tip 2A'daki bazı hastalar geçici yanıt verirken, bir kısmı desmopressin infüzyonu ile tamamen hemostatik düzelme gösterirler. Birçok uzman tip 2B'de desmopressin tedavisinin kontrendike olduğunu bildirmesine rağmen trombositopeni ve kanama zamanını düzelttiğini gösteren raporlar da vardır (24). Desmopressinin kullanılmadığı tip 3 ve diğer vWH olan hastalarda vWF içeren faktör VIII konsantreleri güvenle kullanılabilir. Ancak hemofilide olduğu gibi belli bir doz önerilemez. Replasman tedavisi genellikle empiriktir. Ciddi kanaması olan veya major cerrahi işlem gerekecek hastalarda tedavi günde en az bir kez tekrarlanmalıdır. Ancak çoğu hastada kanama zamanı ve faktör VIII aktivitesindeki düzelme ile normal hemostaz arasında korelasyon varken bazı hastalarda bu görülemeyebilir. vWH ile birlikte trombositopenisi olan hastalara faktör VIII ile birlikte trombosit transfüzyonu da yapılmalıdır. Trombosit transfüzyonu minör cerrahi işlemlerden sonra 3-5 gün, major cerrahi işlemlerden sonra ise 7-10 gün sürmelidir.

Von Willebrand hastalığının tanısı ve sınıflandırılması tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Von Willebrand hastalığının tanı ve sınıflandırılması için kullanılan laboratuvar testleri ^(7,8)

<i>Tip</i>	<i>Genetik geçiş</i>	<i>Sıklık</i>	<i>VWFRCo (IU/dl)</i>	<i>VWF Ag (IU/dl)</i>	<i>FVIII</i>	<i>VWFRCo /VWF Ag</i>	<i>VWF multimer yapısı</i>
Tip 1	OD	60-70	<30	<30	↓/Normal	>0.5-0.7	Normal
Tip 2A	OD	10-15	<30	<30-200	↓/Normal	<0.5-0.7	↓YMAM
Tip 2B	OD	2	<30	<30-200	↓/Normal	<0.5-0.7	↓YMAM
Tip 2M	OD	2	<30	<30-200	↓/Normal	<0.5-0.7	Normal
Tip 2N	OR	2	30-200	30-200	↓↓	>0.5-0.7	Normal
Tip 3	OR	5-25	<3	<3	↓↓↓ (<10IU/dl)	Oranlanamaz	Görülmez
Düşük vWF	-	-	30-50	30-50	Normal	>0.5-0.7	Normal
Normal	-	-	50-200	50-200	Normal	>0.5-0.7	Normal

(vWFRCo/vWF Ag oranı için laboratuvarlar net bir referans aralığı tanımlayamamışlardır.)

(vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, vWF Ag: von Willebrand antijeni, FVIII: faktör 8, vWF: von Willebrand faktör, YMAM: yüksek molekül ağırlıklı multimer, OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif)

VWH’nın klinik ve laboratuvar özellikleri tablo3’te verilmiştir.

Tablo 3. Von Willebrand hastalığının klinik ve laboratuvar özellikleri⁽⁸⁾

<i>Tip</i>	<i>Genetik geçiş</i>	<i>Sıklık (%)</i>	<i>FVIII (%)</i>	<i>vWF</i>	<i>Rcof</i>	<i>RİPA</i>	<i>Multimerik yapı</i>
Tip 1	OD	60-70	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış/Normal	Normal
Tip 3	OR	5-25	3-5 U	Ölçülebilir düzeyin altında	Ölçülebilir düzeyin altında	Cevap yok	Görülmez
Tip 2A	Çoğ. OD	10-15	Azalmış/Normal	Azalmış/Normal	Çok azalmış	Çok azalmış/yok	Büyük multimerler eksik
Tip 2B	OD	2	Azalmış/Normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış/Normal	Artmış, düşük	En büyük multimerler eksik
Tip 2M	OD	2	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal
Tip 2N	OR	2	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Psödo-vWH	OD	Ender	Azalmış/Normal	Azalmış/Normal	Azalmış/Normal	Artmış	En büyük multimerler eksik

(FVIII: faktör 8, vWF: von Willebrand faktör, Rcof: Ristosetin kofaktör, RİPA: ristosetinle indüklenmiş platelet aktivasyonu)

Kan gruplarına göre vWFRCo değerlerini saptamak amacıyla Werner ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı çalışmanın sonuçları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. VWFRCo normal değerleri ⁽²⁵⁾

	<i>n</i>	<i>Kan grubu</i>	<i>vWFRco % ortalama</i> <i>(en düşük-en yüksek)</i>	<i>vWFRco %</i> <i>2,5 persentil</i>
Çocuk	510	O	99,7(37,4-177,6)	61,0
	656	O dışı	115,8(43,9-230)	70,0
Erişkin	121	O	88,7(46,0-123,1)	51,8
	168	O dışı	110,6(69,5-81,3)	75,1

(vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör)

Gill ve arkadaşlarının, kan gruplarına göre vWFAG normallerini araştırmak için yaptıkları çalışmanın sonuçları tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. VWFAG normal değerleri ⁽²⁶⁾

<i>Kan grubu</i>	<i>n</i>	<i>vWFAG %, ortalama</i>	<i>En yüksek- en düşük değer</i>
A	340	105,9	48,0-233,9
B	196	116,9	56,8-241,0
AB	109	123,3	63,8-238,2
O	456	74,8	35,6-157,0

(vWFAG: von Willebrand faktör antijen)

3.10. Psödo von Willebrand hastalığı

Trombosit üzerindeki GpIb reseptörünün bozukluğuna bağlı olarak GpIb'nin büyük molekül ağırlıklı VWF multimerlerine artmış afinitesi sonucu oluşur. Yüksek molekül ağırlıklı multimerler ile birlikte trombositler de harcanır ve Tip 2B vWH benzeri tablo oluşur. Laboratuvar testleriyle ayrımı zordur. Kanama zamanı uzamıştır, FVIII ve VWFAg normalin alt sınırlarındadır, VWFRCo düşük düzeydedir, yüksek molekül ağırlıklı multimerler yoktur, düşük ristosetin konsantrasyonunda RİPA artmıştır ve trombositopeni vardır (13).

3.11. Edinsel von Willebrand hastalığı

Edinsel von Willebrand hastalığı (EvWH), konjenital von Willebrand hastalığındaki gibi uzamış kanama zamanı, FVIII ve vWF düzeylerinde düşme ile kendini gösteren oldukça nadir bir klinik tablodur. İlk defa 1968 yılında Simone ve arkadaşları tarafından SLE tanısı olan 7 yaşındaki bir çocukta tanımlanmıştır (27). Ingram ve arkadaşları 1971'de ilk kez monoklonal gamapati ile EvWH ilişkisini tanımlamışlardır (28). Handin ve arkadaşları ise EvWH'nın, von Willebrand faktöre karşı otoantikör gelişimi ile meydana gelebileceğini açıklamışlardır (29). EvWH'nın gerçek prevalansı henüz net değildir. 1968'den 1999 yılına kadar toplam 266 olgu bildirilmiştir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin 2000 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada 186 olgu rapor edilmiştir (30). Budde ve arkadaşları kanama bozukluğu nedeniyle takip edilen 5014 hastanın plazma örneğini değerlendirmiş ve 187 olgu rapor etmiştir (31). Bu konuyla ilgili geniş serili bir çalışma henüz yapılmamıştır. Yayımlanan bildirilerde aile öyküsünün yokluğunda tipik vWH laboratuvar bulgularının olmasıyla EvWH tanısı konmuştur.

EvWH genellikle altta yatan bir hastalıkla ilişkilidir. Bunlar, lenfoproliferatif hastalıklar (% 48), kardiyovasküler hastalıklar (% 21), miyeloproliferatif hastalıklar (% 15), diğer neoplaziler (%5) ve otoimmün hastalıklar (% 2) 'dır (30). Daha seyrek olarak hipotiroidi, üremi ve bazı ilaçların (Valproik asit, siprofloksasin gibi) kullanımıyla da ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte Tiede ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada EvWH olan 35 hasta tanımlanmıştır. Bu hastaların %46'si kardiyovasküler hastalık, %31'i monoklonal gamapati ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (32). Bazen altta yatan bir neden olmadan da görülebilmektedir (33).

Çoğu EvWH olan hastalarda von Willebrand faktör sentezi normaldir (34), ancak hipotiroidili hastalarda karakteristik olarak vWF sentez ve salınımı azalmıştır (35). Normal vWF sentezine karşın, düşük plazma vWF düzeyleri 3 ana patogenetik mekanizma ile açıklanabilir: (i) spesifik veya nonspesifik otoantikörlerin dolaşımında immün kompleks oluşturarak vWF'ü inaktifleştirmesi; (ii) malign hücrelerin üzerine vWF çökmesi; (iii) yüksek ayrıştırıcı stres altında, yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerlerinin kaybı (36) (Tablo 6).

Tablo 6. Altta yatan durum ve EvWH oluşum mekanizması ile görülen vWH alt grubu ilişkisi ⁽³⁷⁾

<i>Mekanizma</i>	<i>Altta yatan hastalık</i>	<i>Baskın vWH alt grubu</i>
Spesifik ya da nonspesifik antikörler, immün kompleks oluşumu ve erken atılımı	Otoimmün bozukluklar Lenfoproliferatif bozukluklar Miyeloproliferatif bozukluklar	1, 2A
İlaçlarla aktifleşen trombositlerin veya malign hücrelerin üzerine YMAM'ların çökmesi	Miyeloproliferatif bozukluklar, tümörler, lenfoproliferatif bozukluklar, kardiyovasküler bozukluklar, ilaçlar	2A
Kanın viskozitesinde artış, proteolizde bozulma	İlaçların tetiklediği miyeloproliferatif bozukluklar, tümörler, lenfoproliferatif bozukluklar, kardiyovasküler bozukluklar	2A
Ayrıştırıcı stresin tetiklediği proteolizde bozulma	Kardiyovasküler bozukluklar	2A
Sentez ve salınımında defekt	Hipotiroidizm	1

(vWH: von Willebrand hastalığı, YMAM: yüksek molekül ağırlıklı multimer)

3.12. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA EDİNSEL VON WILLEBRAND HASTALIĞI İLİŞKİSİ

EvWH, konjenital ve edinsel kalp hastalığı olan birkaç hastada bildirilmiştir. Bununla birlikte, yapılan yeni çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda daha sık görüldüğü yayınlanmıştır (13,38-43). Yaşla birlikte artan ayrıştırıcı strese bağlı olarak arter sisteminde daralma meydana gelir. Yüksek ayrıştırıcı stres altında trombositler aktif hale gelir ve vWF yüzeyindeki büyük multimerlerin emilmesine yol açar; bu da dolaşımdaki büyük vWF multimerlerinin seçici kaybına neden olur (44). Ayrıca, kalp kapak hastalığıyla ilişkili EvWH'nda olası mekanizmalardan biri de plazmin tarafından vWF'ün proteolitik yıkımıdır (44,45).

EvWH bebeklik ve çocukluk çağında oldukça nadir görülür. Patent duktus arteriyozus ile birlikte ASD veya VSD veya AS olan toplam 12 çocukla yapılan bir çalışmada, PDA kapatılması operasyonundan sonraki 6 aylık izlemde yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin, patolojik vWF düzeylerinin tüm hastalarda normale döndüğü bildirilmiştir (46). Aort stenozunda yüksek ayrıştırıcı stres nedeniyle vWF'ün büyük multimerlerinin kaybı, sözkonusudur. Ayrıca aort stenozunda gastrointestinal anjiyodisplaziler de (Heyde sendromu) görülebilmektedir. Bu nedenle aort stenozlu hastalarda kanamalar görülebilmektedir (47). Özellikle gastrik anjiyodisplazilerde kanama yatkınlığı yaşla birlikte artar (48). Bu hemorajik sendromda vWF'ün büyük multimerlerinin kaybına bağlı en sık tip 2A vWH görülürken, az sayıda tip 3 vWH olduğu da gösterilmiştir. Gastrointestinal anjiyodisplazi en sık aort stenozuna eşlik ederken, diğer kalp hastalıklarıyla da birlikte olabilir (37). Aort stenozlu hastaların en az %20'sinde kanama öyküsü bulunur (41,43,49). Öne çıkan kanama nedenlerinden biri de, stenotik kapaktan kan geçerken içindeki vWF'ün proteolize uğramasıdır (43). Yüksek ayrıştırıcı güç von Willebrand faktörün molekül şeklinde yapısal değişikliğe yol açabilir, bu da molekülün 842 ve 843. aminoasitleri arasındaki bağın proteazlara maruz kalmasına neden olur (44,50). Yüksek ayrıştırıcı stres altında trombosit aracılı hemostazda en etkin rol oynayan vWF'ün yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinin proteolizi ile sonuçlanır. Meydana gelen biyolojik anormalliklerin kapak replasmanı ile düzeltilebilir olması da bu görüşü desteklemektedir (41,42).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol no: 10.01.2011-2011/4). Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje fonundan (Protokol no: 2012/036) desteklenmiştir.

4.1. Hasta grubu

Çalışma Çocuk Kardiyoloji polikliniğinden takipli aort veya pulmoner stenozlu hastalar ve sağlıklı gönüllü katılımcılarla Mart 2011- Mart 2012 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 2-18 arasında değişen 28 izole aort stenozu, 32 izole pulmoner stenoz olan 60 kalp hastası ile 24 sağlıklı çocuk alınmıştır. Aort stenozu veya pulmoner stenozla eşlik eden ek konjenital kalp hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmadan ayrılan çocuk olmamıştır. Çalışma öncesinde hastaya ve ailesine çalışmanın amacı ve yapılacak testler anlatılmıştır (Ek-1). Hastaların ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara kanama öyküsü ve ailede kanama diyatezini araştırmaya yönelik sorular içeren anket uygulanmıştır (Ek-2).

Edinsel von Willebrand hastalığına neden olabilecek ilaç kullanımı, malignite, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık ve hipotiroidi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Pıhtılaşma testlerinin doğruluğunu etkileyecek ilaçlar ve gıdaların (Soğan, sarımsak gibi) bir hafta öncesinde kesilmesi sağlanmıştır.

4.2. Ekokardiyografik değerlendirme

Tüm çocukların fizik muayene, boy, kilo ve tansiyon ölçümleri, EKG ve EKO değerlendirmeleri yapılmıştır. Tüm hastaların m-mode ve doppler ekokardiyografileri Çocuk Kardiyoloji polikliniğindeki Toshiba-Xario, Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan cihazı ile yapılmıştır. İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol atriyum diyastolik çapı (LADd), aort diyastolik çapı (Aod), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), pik gradiyenti (PPG), ortalama gradiyent (MPG), E/A

oranı ve anulus (Kapak çapı) ölçülmüştür. Milimetre cinsinden olan ölçümler hastaların vücut yüzey alanına bölünerek indeks değer hesaplanarak kullanılmıştır. Hastaların aort ve pulmoner kapaklarının hemodinamik performansları değerlendirilmiştir. Ortalama ve pik transvalvüler basınç gradiyenti modifiye Bernoulli denklemine göre ölçülmüştür. Hastalar, ölçülen pik gradiyenti değerine göre hafif, orta ve ağır stenoz olarak sınıflandırılmışlardır. Aort stenozlu hastalarda ölçülen basınç gradiyenti <25 mmHg ise önemsiz, 25-50 mmHg ise hafif, 50-74 mmHg ise orta, ≥ 75 mmHg ise ağır stenoz olarak sınıflandırılmıştır. Pulmoner stenozlu hastalarda ise ölçülen basınç gradiyenti <30 mmHg ise hafif, 30-60 mmHg ise orta ve >60 mmHg ise ağır pulmoner stenoz olarak sınıflandırılmıştır.

4.3. Kan toplanması ve laboratuvar çalışması

Laboratuvar testleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır. Laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, kan grubu, PFA-100 ile in vitro kanama zamanı, PT, aPTT, vWFAG, vWFRCo, lumi agregometre ile trombosit agregasyon testleri yapılmıştır. Ülkemizde multimer analizi ve vWFBCB çalışılmadığı için çalışmamızda bu testler uygulanamamıştır. Ayrıca maliyet nedeniyle PFA-100 kapanma zamanı sadece 60 hasta çocukta çalışılmıştır. Tam kan sayımı Celldyn-3700© Abbot, PFA-100 Dade-Behring©, PT, aPTT, VWFAG Star©- Diagnostica Stago, trombosit agregasyon ve vWFRCo testleri Chrono-Log Lumiagregometri cihazlarında yapılmıştır. PFA-100 kollagen ADP kapanma zamanının 125 sn, kollagen epinefrin kapanma zamanının ise 157 sn'nin üzerinde olması uzun kabul edilmiştir. VWFAG ve FVIII düzeyleri hastaların kan gruplarının normallerine göre değerlendirilmiştir. vWFRCo düzeyi alt sınırı %50 olarak kabul edilmiştir. VWFAG düzeyi ise A kan grubu için alt sınır %48, B kan grubu için %56, AB kan grubu için %65 ve O kan grubu için %36 olarak kabul edilmiştir. Trombosit agregasyon testleri, ayırıcı tanı amacıyla, PFA-100 kapanma zamanı uzun, vWFAG düzeyi veya vWFRCo düzeyi düşük olan 14 hastada çalışılmıştır. Edinsel von Willebrand hastalığı tanısı 1) PFA-100 kollagen ADP ve/veya kollagen epinefrin kapanma zamanında uzamaya ek olarak 2) vWFAG ve/veya vWFRCo düzeyinde azalma, ya da 3) trombosit agregasyon testinde ristosetin ile eğri çizmeme sonuçlarından biri varlığında aile öyküsü de ekarte edilen hastalara konulmuştur.

Testlerden 10 gün öncesinde ilaç kullanılmamasına dikkat edilmiştir. Sabah aç karnına hastalar hastaneye çağırılmış ve testler için 7cc, eğer trombosit agregasyon testi yapılmışsa buna ek olarak hasta 2.kez çağırılmış ve 9cc kan alınmıştır. Tüm örnekler vacutainer tüplerle çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinik laboratuvarında alınmış, hiç bekletilmeden ve pnömatik sistem kullanılmadan koagulasyon laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Ristosetin kofaktör testi: Sitratlı tam kandan (9 kısım kan, 1 kısım sitrat) 3500 devirde 10 dk santrifüj edilerek hazırlanan plazma kullanıldı. Elde edilen örnek plastik pipet kullanılarak plastik bir tüpe alındı. İki saat içinde çalışıldı, hemen çalışılmayan örnekler -20 °C’de donduruldu. Test için ristosetin, liyofilize edilmiş trombositler, vWF içeren normal referans plazma, vWF içermeyen plazma ve tris buffer salin kullanıldı. Trombosit agregasyonu AGGRO/LINK sistemi kullanılarak ölçüldü. VWF’de işlevsel veya miktar olarak kusur yoksa ristosetin varlığında in-vitro trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir. VWH’da vWF ve ristosetin kofaktör aktivitesi azalmıştır. Ristosetin ile içinde vWF olduğu bilinen plazmanın agregasyon sonucu elde edilen eğri standart bir eğridir. Standart eğri normal referans plazma ile grafik içine yerleştirilir, agregasyon zamanındaki dilüsyonla oranlanır. Hasta plazmasındaki agregasyon zamanı kantitatif vWF standart eğrisi ile karşılaştırılır vWFRCo olarak yorumlanır.

Agregasyon testleri kan alındıktan sonraki üç saat içerisinde çalışılmıştır. Trombosit agregasyon testleri lumi-agregometre (optik yöntem) ile yapılmıştır. Testler için hastalardan 1/10 sitrat (%3,2 lik) içeren 2,5 ml’lik 6 tüpe tam kan alındı. Alınan kan örneği TZP (trombositten zengin plazma) hazırlanması için Rotafix 32 Hettich Zentrifugen cihazında 1000 devirde 10 dk, TFP (trombositten fakir plazma) için aynı cihazda 3500 devirde 10 dk santrifüj edildi. TZP’daki trombositler sayıldı ve >100bin/mm³ ise çalışmaya başlandı. Agregometredeki sıcaklığın 37 °C ulaşması beklendi. TZP ve TFP hazırlanan tüplerde santrifüj sonrası çapı dar olan iki cam küvete her plazmadan 495 µL alınarak ölçüm bloğundaki TZP ve TFP yazılı bölümlere yerleştirildi. Her hastanın kör olarak kendi TFP’sı kullanıldı. Küvetler içine manyetik karıştırıcı (stirer bar) koyuldu. Koagulasyon aktivasyonunun sağlanması için TZP tüpünün içine belli oranlarda kollagen, epinefrin, ristosetin ve ADP eklendi. Bu aktivatörler eklendikten sonra 6 dk beklenerek eğri çizilmesi

gözlendi. Elde edilen eğriler amplitüd ve şekline bakılarak değerlendirildi. (Aktivatör dozları: Kollagen: 0,5 mg/ml, ristosetin: 1,5 mg/ml, ADP: 1,0 ug/ml, epinefrin: 1,0 uM/ml)

4.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16)' paket program kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Anlamlılık değerlendirmesinde ki-kare, mann whitney-U testi ve One way anova testi kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkiyi göstermek için korelasyon analizleri yapıldı. Değişkenler arasında $p < 0,05$ fark anlamlı olarak kabul edildi.



5. BULGULAR

5.1. Çalışma grubunun genel özellikleri

Çalışmaya aort stenozu olan 28 (23 erkek, 5 kız), pulmoner stenozu olan 32 (18 erkek, 14 kız) hasta ve 24 sağlıklı çocuk (14 erkek ve 10 kız) alındı. Yaş ortalamaları kontrol grubunda $9,12\pm 4,70$ yaş, aort stenozu grubunda $8,09\pm 3,73$ ve pulmoner stenozlu grupta ise $5,72\pm 3,79$ yaş idi. Yaş ortalaması kontrol ve aort stenozu grubunda pulmoner stenoz grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $0,021$). Aort stenozlu hastaların 7'si 2-5 yaş grubunda, 13'ü 6-10 yaş grubunda, 8'i ise 11-18 yaş grubunda idi. Pulmoner stenozlu hastalarda ise bu dağılım sırasıyla 21, 7 ve 4 idi. Kontrol grubunda ise 7 hasta 2-5 yaş, 5 hasta 6-10 yaş ve 12 hasta 11-18 yaş grubunda idi. AS'lu hastaların 6-10 yaş, pulmoner stenozlu hastaların 2-5 yaş ve kontrol grubunun 11-18 yaş grubunda yoğunlaştığı görüldü.

Kanama öyküsü, 28 aort stenozlu hastanın 5'inde (%17,8), pulmoner stenozu olan hastaların 3'ünde (%9,3) ve kontrol grubundaki 24 hastanın 1'inde (%4,1) mevcuttu (Tablo 7). Her 3 grupta da kan transfüzyonu öyküsü mevcut değildi. Kanama semptomu yüzdesi, gruplar arasında anlamlı fark göstermedi ($p=0,26$). Aile öyküleri değerlendirildiğinde ise 1'i aort stenozu ve 1'i pulmoner stenoz olan 2 çocukta (%2,4) ailede kanama öyküsü vardı.

Tablo 7. Semptomatik hastalarda kanama öyküsü türü ve hastaların dağılımı

<i>Kanama öyküsü</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Tanı</i>
Sünnet sonrası kanama	2 (%2,4)	1 AS, 1 PS
Epistaksis	3 (%3,6)	1 kontrol, 2 AS
Minör travma sonrası kanama	2 (%2,4)	1 AS, 1 PS
Diş çekimi sonrası kanama	1 (%1,2)	AS
Postoperatif kanama	1 (%1,2)	PS

(AS: Aort stenozu, PS: Pulmoner stenoz)

5.2. Ekokardiyografik bulgular

Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özellikleri tablo 8’de verilmiştir. Aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubu çocukların ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında; EF, aort stenozu ve pulmoner stenoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla idi ($p=0,003$ ve $0,03$).

Tablo 8. Aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu</i> (<i>n=28</i>) Ort±SD	<i>Pulmoner stenoz</i> (<i>n=32</i>) Ort±SD	<i>Kontrol</i> (<i>n=24</i>)Ort±SD	<i>p</i>
IVSd (mm/m ²)	7,35±2,01	7,63±1,84	6,46±1,57	0,059
LVDd (mm/m ²)	39,82±8,41	42,51±9,10	38,98±8,64	0,28
LVSd (mm/m ²)	22,99±5,19	25,53±6,27	23,92±5,00	0,20
LVPWd(mm/m ²)	6,92±1,87	7,20±1,59	6,12±1,41	0,054
LADd (mm/m ²)	24,77±8,10	27,12±6,41	23,45±4,92	0,11
Aod (mm/m ²)	20,49±4,67	21,09±4,58	19,9±05,28	0,65
EF (%)	73,79±4,79	72,21±6,48	69,02±4,81	0,009
KF (%)	42,21±4,69	40,34±6,00	38,37±3,77	0,02
PPG (mmHg)	46,84±17,63	47,15±11,70	10,71±2,34	0,000
MPG (mmHg)	24,43±10,59	24,95±7,65	11,26±2,18	0,004
E/A oranı	1,71±0,39	1,65±0,36	1,82±0,35	0,22
Anulus (mm/m ²)	18,53±5,32	18,57±4,11	16,56±5,03	0,23

(İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSd), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol atriyum diyastolik çapı (LADd), aort diyastolik çapı (Aod), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), pik gradiyenti (PPG), ortalama gradiyent (MPG), Ort±SD: Ortalama±standart sapma)

Aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet, yaş, takip süresi, pik ve ortalama pik gradiyentlerinin karşılaştırılması tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özelliklerinin, pik ve ortalama gradiyent derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu</i> (n=28)	<i>Pulmoner stenoz</i> (n=32)	<i>Kontrol</i> (n=24)	<i>p</i>
Cinsiyet (E/K)	23 /5	18 /14	14 /10	0,07
Yaş (yıl)	8,09±3,73	5,72±3,79	9,12±4,70	0,007
Takip süresi (yıl)	4,19±1,91	3,28±1,98	-	0,07
Aort PPG (mmHg)	46,84±17,63	13,24±2,78	10,71±2,34	0,000
Aort MPG (mmHg)	24,43±10,59	-	-	0,004
Pulmoner PPG (mmHg)	12,71±1,49	47,15±11,70	11,26±2,18	0,000
Pulmoner MPG (mmHg)	-	24,95±7,65	-	0,003

(E: Erkek, K: Kız, PPG: Pik gradiyent, MPG: Ortalama gradiyent)

Aort stenozu olan hastaların PPG değeri ortalaması 46,84±17,63 mmHg iken, pulmoner stenozlu hastaların PPG değeri ortalaması 47,15±11,70 mmHg olarak bulunmuştur (p=0,93).

Hastaların stenoz dereceleri değerlendirildiğinde; aort stenozu olan 28 hastanın 19'sü (%67,9) hafif, 6'sı (%21,4) orta ve 3'ü (%10,7) ağır stenoz olarak sınıflandırıldı. Pulmoner stenoz olan 32 hastanın ise 3'ü (%9,4) hafif, 25'i (%78,1) orta ve 4'ü (%12,5) ağır pulmoner stenoz olarak ayrıldı. Aort stenozlu hastaların hafif, pulmoner stenozlu hastaların ise orta derecede stenoz grubunda yoğunlaştığı görüldü (p=0,00) (Tablo10).

Tablo 10: Aort ve pulmoner stenozlu hastalarda gradiyent derecesine göre dağılım

<i>Tanı</i>	<i>Hafif stenoz</i>	<i>Orta stenoz</i>	<i>Ağır stenoz</i>	<i>Toplam</i>
Aort stenozu	19 (%67,9)	6 (%21,4)	3 (%10,7)	28 (%46,7)
Pulmoner stenoz	3 (%9,4)	25 (%78,1)	4 (%12,5)	32 (%53,3)
Toplam	22 (%36,7)	31 (%51,7)	7 (%11,7)	60 (%100)

5.3. Hematolojik parametre bulguları

Hematolojik parametrelerin normal değerleri tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Laboratuvarımızın normal değerleri

	<i>Normal değerler</i>
Trombosit sayısı (/mm ³)	150.000-450.000
PT (sn)	11,5-15,5
aPTT (sn)	26,5-40,0
Faktör VIII (%)	60-150
PFA-100 kollagen ADP (sn)	65-125
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	85-157
vWFAg (%)	A:48-234, B:56-241, AB:65-238, O:36-157
FVIII (%)	60-150
vWFRCo (%)	50-230

(PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PFA: platelet function analyser, sn: saniye)

Gruplara göre kan grubu dağılımı tablo 12’de verilmiştir. Hasta gruplarında A kan grubunun daha sık olduğu gözlenirken sağlıklı grupta ise O kan grubunun daha sık olduğu saptandı. Kan grubu dağılımı gruplara göre anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,87$).

Tablo 12. Kan gruplarının tanılara göre dağılımı

	<i>O kan grubu</i>	<i>A kan grubu</i>	<i>B kan grubu</i>	<i>AB kan grubu</i>	<i>Toplam</i>
Aort stenozu (n=28)	9 (%32,1)	12 (%42,9)	6 (%21,4)	1 (%3,6)	28
Pulmoner stenoz (n=32)	10 (%31,2)	15 (%46,9)	4 (%12,5)	3 (%9,4)	32
Kontrol (n=24)	11 (%45,8)	7 (%29,2)	4 (%16,7)	2 (%8,3)	24
Toplam	30 (%35,7)	34 (%40,5)	14 (%16,7)	6 (%7,1)	84

O ve O dışı kan grubu olarak çalışma grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Aort stenozu ve kontrol grubundaki hastalardan O kan grubu olan hastaların, O kan grubu olmayanlara göre FVIII, vWFAg ve vWFRCo düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür. Buna karşılık pulmoner stenozlu hastalarda O ve O dışı kan grubuna sahip olan hastaların hematolojik parametreleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. O ve O dışı kan grubu olan hastaların hematolojik parametrelerinin ortalama değerlerinin tanılara göre dağılımı tablo 13’te verilmiştir.

Grupların hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunda PT değerinin, aort ve pulmoner stenozlu hastalara göre anlamlı derecede uzun olduğu görüldü ($p=0,03$ ve $0,006$). AS ve PS tanılı hastalar arasında PT değerinde anlamlı fark yoktu ($p=0,52$). PS’lu hastaların aPTT değerinin kontrol grubundan uzun olduğu görüldü ($p=0,019$). Diğer laboratuvar değerlerinde, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 13. O ve O dışı kan grubu olan hastaların hematolojik parametrelerinin tanılara göre karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu (n=28)(Ort±SD)</i>			<i>Pulmoner stenoz (n=32)(Ort±SD)</i>			<i>Kontrol (n=24)(Ort±SD)</i>		
	<i>O kan grubu(+)</i> (n=9)	<i>O kan grubu (-)</i> (n=19)	<i>p</i>	<i>O kan grubu(+)</i> (n=10)	<i>O kan grubu (-)</i> (n=22)	<i>p</i>	<i>O kan grubu</i> (+) (n=11)	<i>O kan grubu (-)</i> (n=13)	<i>p</i>
Trombosit (/mm ³)	361.890±63.483	324.580±52.838	0,11	342.300±95.766	362.860±108.100	0,61	351.820±34.330	342.770±74.676	0,71
PT (sn)	13,48±0,76	13,44±0,59	0,87	13,35±0,68	13,34±0,70	0,98	13,70±0,60	14,03±0,86	0,29
aPTT (sn)	29,91±2,59	29,37±1,81	0,53	30,90±2,57	30,31±3,86	0,66	29,19±1,61	28,51±1,39	0,28
Faktör VIII (%)	97,44±21,88	135,95±45,24	0,02	108,00±52,13	123,55±46,01	0,40	111,00±27,83	147,54±36,96	0,01
VWF Ag (%)	75,89±19,25	112,68±30,15	0,003	95,10±33,89	99,95±30,82	0,69	87,45±16,93	105,85±21,86	0,03
VWFRCo (%)	73,33±23,78	104,89±26,53	0,005	81,80±32,44	104,32±33,43	0,08	80,73±19,43	96,00±16,26	0,04
PFA-100 ADP(sn)	119,78±32,94	115,47±50,67	0,81	132,50±49,18	110,45±45,07	0,22	çalışılmadı	çalışılmadı	-
PFA-100 Epi (sn)	186,67±53,04	174,84±58,64	0,61	148,20±41,53	177,32±59,34	0,17	çalışılmadı	çalışılmadı	-
VWFRCo/ VWF Ag	0,97±0,27	0,94±0,19	0,72	0,86±0,15	1,08±0,39	0,09	0,92±0,15	0,91±0,10	0,89

Tablo 14. Hematolojik parametrelerin aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu</i> (n=28)	<i>Pulmoner stenoz</i> (n=32)	<i>Kontrol</i> (n=24)	<i>p</i>
Trombosit sayısı (/mm ³)	336.570±58.053	356.440±103.244	346.920±58.670	0,62
PT (sn)	13,46±0,64	13,34±0,68	13,87±0,75	0,017
aPTT (sn)	29,55±2,06	30,49±3,48	28,82±1,50	0,059
Faktör VIII (%)	123,57±42,92	118,69±47,71	130,79±37,35	0,58
VWFAG (%)	100,86±31,97	98,44±31,34	97,42±21,49	0,90
VWFRCo (%)	94,75±29,36	97,28±34,28	89,00±19,04	0,56
PFA-100 kollagen ADP (sn)	116,86±45,14	117,34±46,75	-	0,96
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	178,64±56,19	168,22±55,44	-	0,47
VWFRCo/ VWFAG	0,95±0,21	1,01±0,35	0,91±0,12	0,36

(Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, VWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA-100: platelet function analyser)

PFA-100 testi sadece hasta grupta (n:60), tablodaki diğer testler tüm çocuklarda (n:84) çalışılmıştır.

Aort stenozlu hastaların gradiyent derecelerine göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 15); vWFAG ve vWFRCo değerlerinde anlamlı ilişki bulunamadı. Ayrıca stenozun derecesiyle korelasyon göstermediği görüldü. PFA-100 kollagen ADP değerinin stenozun derecesi arttıkça arttığı, ancak bunun istatistik anlamlılık ifade etmediği görüldü (p=0,36). Gradiyentin derecesi arttıkça PFA-100 kollagen epinefrin zamanının uzadığı görüldü. Bu ilişki anlamlı bulundu (p=0,01). Ağır aort stenozlu hastaların PFA-100 kollagen epinefrin kapanma zamanı, hafif ve orta dereceli aort stenozu hastalarına göre anlamlı derecede uzun idi (p=0,003 ve 0,01).

Tablo 15. AS'lu hastaların gradiyent derecesine göre ortalama hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	<i>Hafif stenoz</i> (n=19)	<i>Orta stenoz</i> (n=6)	<i>Ağır stenoz</i> (n=3)	<i>p</i>
Trombosit (/mm ³)	329.680±57.915	352.000±60.332	349.330±69.292	0,67
PT (sn)	13,579±0,642	13,183±0,752	13,267±0,208	0,37
aPTT (sn)	30,005±1,658	28,300±3,039	29,167±1,656	0,20
Faktör VIII (%)	120,21±39,76	132,67±63,96	126,67±6,02	0,82
VWFAG (%)	101,32±35,17	95,17±27,27	109,33±24,50	0,82
VWFRCo (%)	95,11±29,37	98,00±29,67	86,00±39,05	0,85
PFA-100 kollagen ADP(sn)	110,74±39,79	119,00±32,33	151,33±92,13	0,36
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	166,37±52,05	173,50±34,51	266,67±46,14	0,01
VWFRCo/ VWFAG	0,95±0,19	1,03±0,27	0,76±0,20	0,21

(Ort± SD: ortalama±standart sapma, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, VWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser)

Pulmoner stenozlu hastaların gradiyent derecelerine göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise (Tablo 16); hafif dereceli pulmoner stenoz hastalarında aPTT'nin orta ve ağır dereceli pulmoner stenoz hastalarına göre anlamlı derecede uzun olduğu görüldü (p=0,002 ve 0,009). Aort stenozlu hastaların aksine, pulmoner stenozlu hastalarda PFA-100 kollagen ADP ve epinefrin kapanma zamanının korelasyon ve istatistik anlamlılık göstermediği bulundu. Trombosit sayısı ise, orta dereceli pulmoner stenozlu hastalarda ağır dereceli stenozu olan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (p=0,04). PT değeri de ağır stenozlu hastalarda orta dereceli stenozu olan hastalara göre daha uzun idi (p=0,03) (Tablo 16).

Tablo 16. PS'lu hastaların gradiyent derecesine göre ortalama hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	<i>Hafif stenoz</i> (n=3)	<i>Orta stenoz</i> (n=25)	<i>Ağır stenoz</i> (n=4)	<i>p</i>
Trombosit (/mm ³)	308.330±52.596	345.800±97.395	459.000±123.018	0,08
PT (sn)	13,667±0,152	13,204±0,649	14,000±0,812	0,06
aPTT (sn)	36,267±7,691	29,920±2,186	29,775±3,313	0,007
Faktör VIII (%)	93,33±21,07	116,80±44,65	149,50±73,07	0,28
VWFAG (%)	91,67±28,00	95,88±28,72	119,50±48,37	0,35
VWFRCo (%)	115,00±22,71	93,88±33,86	105,25±46,21	0,54
PFA-100 kollagen ADP(sn)	163,00±98,73	110,72±39,85	124,50±29,49	0,18
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	157,00±37,16	169,64±54,78	167,75±81,80	0,93
VWFRCo/ VWFAG	1,33±0,57	0,99±0,33	0,87±0,14	0,20

(Ort± SD: ortalama±standart sapma, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, VWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser)

Aort stenozu ve kontrol grubunda olan çocukların hiçbirinde vWFAG eksikliği bulunmazken, pulmoner stenozu olan 3 hastada vWFAG düzeyi düşük olarak bulundu. VWFAG eksikliği olan 3 hastanın 2'si kız ve 1'i erkek idi. Hastaların tanılarına göre laboratuvar değerlerinde anormal bulguların dağılımı tabloda verilmiştir. vWFAG eksikliği oranı gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermedi (p=0,08) (Tablo 17).

Tablo 17. Anormal hematolojik parametrelerin gruplara göre dağılımı

	<i>Aort stenozu</i> (n=28)	<i>Pulmoner stenoz</i> (n=32)	<i>Kontrol</i> (n=24)	<i>p</i>
Düşük trombosit sayısı	0	0	0	0,00
Uzamış PT	0	0	0	0,00
Uzamış aPTT	0	1	0	0,43
vWFAg düşüklüğü	0	3 (%100)	0	0,08
vWFRCo düşüklüğü	3 (%75)	1 (%25)	0	0,16
Uzamış PFA-100 kollagen ADP	11 (%55)	9 (%45)	Çalışılmadı	0,36
Uzamış PFA-100 kollagen epinefrin	19 (%56)	15 (%44)	Çalışılmadı	0,10
vWFRCo/vWFAg düşüklüğü	1 (%50)	1 (%50)	0	0,66

(VWFAg: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser)

PFA-100 kapanma zamanı testi sadece aort ve pulmoner stenozlu hastalarda çalışılmıştır (n=60).

VWFAg eksikliği olan 3 hasta da semptomatik değildi. VWFAg eksikliği ile kanama öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,54). Aynı zamanda vWFAg eksikliği olan 3 hastada aile öyküsü de yoktu (Tablo 25).VWFAg eksikliği olan 1 hastanın B ve 2 hastanın da AB kan grubu olduğu görüldü. VWFAg eksikliği olan 1 hastada vWFRCo değeri düşük saptandı. VWFAg eksikliği ile vWFRCo düşüklüğü arasında anlamlı ilişki görüldü (p=0,04). VWFAg eksikliği olan hastaların 3'ünde kollagen epinefrin kapanma zamanı, 2'sinde ise kollagen ADP kapanma zamanı uzun bulundu. vWFRCo/vWFAg oranı ise tamamında normal bulundu. VWFAg eksikliği olan hastaların ortalama FVIII düzeyi %73,00±2,64 iken, normal olanlarda %125,65±42,77 bulunmuştur. Bu farklılık anlamlı idi (p=0,03).

VWFRCo değeri aort stenozu olan hastaların 3'ünde, pulmoner stenozu olan hastaların 1'inde düşük bulunurken, kontrol grubunda vWFRCo düşüklüğü saptanmadı. Düşük Ristosetin kofaktör değerine sahip olan hasta sayısı istatistiksel olarak hasta grupları arasında farklılık göstermiyordu ($p=0,42$). Bu 4 çocuğun 3'ü erkek ve 1'i kızdı. VWFRCo düşüklüğü ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,48$). Kan grupları değerlendirildiğinde 3'ü O kan grubu, 1'i A ve 1'i de AB kan grubuydu ($p=0,31$). VWFRCo düşüklüğü olan 4 çocuktan 1'inde kanama öyküsü vardı (Tablo 25). Bu da minör travma ile uzun süren kanama şeklindeydi. VWFRCo düşüklüğü olan hastaların tamamında kollagen epinefrin kapanma zamanı, 3'ünde ise kollagen ADP kapanma zamanı uzun olarak bulundu. Ristosetin kofaktör düşüklüğü olan 4 hastanın 3'ünde vWFAG normal iken, 1'inde düşüktü.

VWFRCo/vWFAG oranı 1'i aort stenozu ve 1'i pulmoner stenoz olan 2 hastada (%2,4) düşük olarak saptandı ($p=0,66$). 2 hasta da erkekti. Kanamayla ilgili semptom ve aile öyküsü bu 2 hastada da bulunmuyordu. 1'i O ve 1'i de A kan grubuydu. 2 hastanın da vWFAG ve vWFRCo düzeyi normaldi. 2 hastanın da kollagen ADP kapanma zamanı uzun bulundu, kollagen epinefrin kapanma zamanı ise hastaların 1'inde uzundu.

PFA-100 kollagen ADP kapanma zamanı sadece hasta gruplarında çalışıldı. 40 hastada (%66,7) normal saptanırken, 20 hastada (%33,3) uzun olarak saptandı. 20 hastanın 15'i erkek ve 5'i kız idi. Uzamış kollagen ADP zamanı, yaş ve cinsiyete göre anlamlı fark göstermedi ($p=0,43$ ve $p=0,15$) (Tablo 18).

Tablo 18. Yaş dağılımı ile kollagen ADP arasındaki ilişki

<i>Yaş grupları</i>	<i>Kollagen ADP normal</i> (<i>n=40</i>)	<i>Kollagen ADP uzun</i> (<i>n=20</i>)	<i>Toplam</i>
2-5 yaş	21 (%52,5)	7 (%35)	28 (%46,7)
6-10 yaş	10 (%25)	10 (%50)	20 (%33,3)
11-18 yaş	9 (%22,5)	3 (%15)	12 (%20)
Toplam	40 (%66,7)	20 (%33,3)	60 (%100)

Kollagen ADP kapanma zamanı uzun olan 20 hastanın 11'i (%55) aort stenozu, 9'u (%45) ise pulmoner stenozdu. Kollagen ADP kapanma zamanı uzamış bulunan hasta yüzdesi, aort stenozu grubu ve pulmoner stenoz grubunda istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0,36$). Kollagen ADP uzun olan AS'lu hastaların 6'sı (%54,5) hafif, 3'ü (%27,3) orta ve 2'si (%18,2) ağır stenozdu ($p=0,42$). Kollagen ADP uzun olan PS'lu hastaların ise 1'i (%11,1) hafif, 6'sı (%66,7) orta ve 2'si (%22,2) ağır stenozdu ($p=0,54$). Kollagen ADP zamanı normal ve uzun olan hastaların klinik ve laboratuvar karşılaştırması tablo 19'da verilmiştir. Kollagen ADP uzun olan 17 hastanın (%85) kollagen epinefrin kapanma zamanı da uzundu. Kollagen ADP ve kollagen epinefrin kapanma zamanı arasında belirgin şekilde anlamlı ilişki bulundu ($p=0,002$). Kollagen ADP kapanma zamanı uzun olan 2 hastada vWFRCo/vWFAG oranı düşük iken, kollagen ADP kapanma zamanı normal olan hastaların hiçbirinde vWFRCo/vWFAG oranı düşük bulunmadı ($p=0,04$).

Tablo 19. Kollagen ADP ile vWFAG, vWFRCo, kanama ve aile öyküsü arasındaki ilişki

	<i>Kollagen ADP normal</i> (<i>n=40</i>)	<i>Kollagen ADP uzun</i> (<i>n=20</i>)	<i>p</i>
vWFAG düşüklüğü	1	2	0,20
vWFRCo düşüklüğü	1	3	0,06
vWFAG/vWFRCo	0	2	0,04
Kanama öyküsü	3	5	0,06
Aile öyküsü	2	0	0,42

(vWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör.)

Hasta gruplarında çalışılan PFA-100 kollagen epinefrin kapanma zamanı, 26 hastada (%43,3) normal, 34 hastada (%56,7) uzun bulundu. Kollagen epinefrin kapanma zamanı ile yaş dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,80$) (Tablo 20). Kollagen epinefrin uzun olan hastaların 23'ü erkek ve 11'i kız idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,89$).

Tablo 20. Yaş dağılımı ile kollagen epinefrin arasındaki ilişki

<i>Yaş grupları</i>	<i>Kollagen epinefrin normal (n=26)</i>	<i>Kollagen epinefrin uzun (n=34)</i>	<i>Toplam</i>
2-5 yaş	11 (%42,3)	17 (%50)	28 (%46,7)
6-10 yaş	9 (%34,6)	11 (%32,4)	20 (%33,3)
11-18 yaş	6 (%23,1)	6 (%17,6)	12 (%20)
Toplam	26 (%43,3)	34 (%56,7)	60 (%100)

Tanı dağılımına bakıldığında kollagen epinefrin uzunluğu olan 34 hastanın 19'u (%56) aort stenozu ve 15'i (%44) de pulmoner stenozdu. Kollagen epinefrin kapanma zamanı uzamış bulunan hasta yüzdesi, aort stenozu grubu ve pulmoner stenoz grubunda istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,10). Kollagen epinefrin uzun olan AS'lu hastaların 12'si (%63,2) hafif, 4'ü (%21,1) orta ve 3'ü (%15,8) ağır stenozdu (p=0,44). Kollagen epinefrin uzun olan PS'lu hastaların ise 1'i (%6,7) hafif, 12'si (%80) orta ve 2'si (%13,3) ağır stenozdu (p=0,88). Kollagen epinefrin zamanı normal ve uzun olan hastaların klinik ve laboratuvar karşılaştırması tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Kollagen epinefrin ile vWFAG, vWFRCo, kanama ve aile öyküsü arasındaki ilişki

	<i>Kollagen epinefrin normal (n=26)</i>	<i>Kollagen epinefrin uzun (n=34)</i>	<i>p</i>
vWFAG düşüklüğü	0	3	0,12
vWFRCo düşüklüğü	0	4	0,07
vWFAG/vWFRCo	1	1	0,84
Kanama öyküsü	2	6	0,26
Aile öyküsü	2	0	0,13

(vWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör)

Aort stenozlu kanama öyküsü olan hastaların hematolojik parametreleri, kanama öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Pulmoner stenozlu hastalarda PT değerinin, kanama öyküsü olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu bulundu (p=0,04). Kanama öyküsü bulunan 5 aort stenozu ve 3 pulmoner stenozlu hastanın hematolojik parametreleri tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. AS ve PS’lu kanama öyküsü olan hastaların hematolojik parametrelerinin, kanama öyküsü olmayan hastalarla karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu (n=28)</i>			<i>Pulmoner stenoz (n=32)</i>		
	<i>Kanama öyküsü (+) (n=5)</i>	<i>Kanama öyküsü (-) (n=23)</i>	<i>p</i>	<i>Kanama öyküsü (+) (n=3)</i>	<i>Kanama öyküsü (-) (n=29)</i>	<i>p</i>
Trombosit (/mm ³)	333.660±61.244	337.220±58.751	0,90	290.670±121.138	363.240±101.202	0,25
PT (sn)	13,32±0,46	13,49±0,68	0,59	14,10±0,96	13,26±0,62	0,04
aPTT (sn)	29,44±3,19	29,57±1,83	0,89	32,90±1,57	30,24±3,54	0,21
Faktör VIII (%)	122,80±71,79	123,74±36,37	0,96	81,33±5,50	122,55±48,51	0,15
VWFAG (%)	105,30±31,06	80,40±30,92	0,11	83,33±10,59	100,00±32,44	0,38
VWFRCo (%)	99,30±27,14	73,80±33,14	0,07	75,67±2,88	99,52±35,29	0,25
PFA-100 ADP(sn)	116,40±36,05	116,96±47,58	0,98	145,33±14,36	114,45±48,09	0,28
PFA-100 Epi (sn)	208,80±60,66	172,09±54,35	0,19	181,67±47,85	166,83±56,73	0,66
VWFRCo/VWFAG	0,92±0,23	0,95±0,22	0,73	0,91±0,11	1,02±0,36	0,59

(Ort± SD: ortalama±standart sapma, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, VWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser)

PFA-100 kollagen ADP kapanma zamanı uzun olan 9 pulmoner stenoz tanısı olan hastanın 3’ünde kanama öyküsü bulunuyordu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,004). Kanama öyküsü olan ve olmayan hastaların anormal hematolojik parametrelerinin tanılara göre dağılımı tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23. Kanama öyküsü olan ve olmayan hastaların anormal hematolojik parametrelerinin tanılara göre dağılımı

<i>Hematolojik Parametreler</i>	<i>Aort stenozu (n=28)</i>			<i>Pulmoner stenoz (n=32)</i>		
	<i>Kanama öyküsü (+) (n=5)</i>	<i>Kanama öyküsü (-) (n=23)</i>	<i>p</i>	<i>Kanama öyküsü (+) (n=3)</i>	<i>Kanama öyküsü (-) (n=29)</i>	<i>p</i>
vWF _{Ag} düşüklüğü	0	0	-	0	3	0,55
vWFRC _o düşüklüğü	1	2	0,45	0	1	0,74
Uzamış PFA-100 kollagen ADP	2	9	0,97	3	6	0,004
Uzamış PFA-100 kollagen epinefrin	4	15	0,52	2	13	0,47
vWFRC _o /vWF _{Ag} düşüklüğü	0	1	0,63	0	1	0,74

(VWF_{Ag}: von Willebrand faktör antijen, vWFRC_o: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser)

PFA-100 kapanma zamanı uzun olan ve vWF_{Ag} ve/veya vWFRC_o düzeyi düşük bulunan çocukların 14'ünde trombosit agregasyon paneli çalışıldı. Bu hastaların sadece 1 tanesi trombosit agregasyon testinde ristosetin ile eğri çizemedi. Bu hasta aort stenozu tanısıyla takipli 8 yaşında bir kız hasta idi. VWF_{Ag} düzeyi %75 (Normal), vWFRC_o düzeyi %53 (Normal), kollagen ADP 137sn (Uzun) ve kollagen epinefrin 217sn (Uzun) olarak sonuçlandı (Tablo 25). Diğer 13 hastanın trombosit agregasyon testi normal olarak değerlendirildi. Ayrıca aile öyküsü olan 2 hastanın tüm laboratuvar testleri normaldi.

Edinsel von Willebrand hastalığı saptanan 4 aort stenozlu hastanın yaş, takip süresi, ortalama ve pik gradiyentleri, aort stenozu olan diğer 24 hastayla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Benzer şekilde EvWH olan 3 pulmoner stenozlu hastanın yaş, takip süresi, ortalama ve pik gradiyentleri, diğer 29 PS'lu hastayla karşılaştırıldığında yine anlamlı fark bulunamadı (Tablo 24).

Tablo 24. VWH tanısı konulan aort stenozu ve pulmoner stenozlu hastaların, gruplarındaki diğer hastalarla karşılaştırılması

	<i>Aort stenozu (n=28)</i>			<i>Pulmoner stenoz (n=32)</i>		
	<i>vWH (+)</i> (n=4)	<i>vWH (-)</i> (n=24)	<i>p</i>	<i>vWH (+)</i> (n=3)	<i>vWH (-)</i> (n=29)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	8,27±3,94	7,00±2,16	0,53	9,33±7,76	5,34±3,18	0,08
Takipsüresi(yıl)	4,75±2,10	4,10±1,91	0,54	3,33±2,36	3,27±1,98	0,96
PPG (mmHg)	41,50±9,98	47,73±18,61	0,52	40,53±9,88	47,83±11,81	0,31
MPG(mmHg)	7,00±2,16	8,27±3,94	0,43	19,20±6,83	25,54±7,59	0,17

(vWH: von Willebrand hastalığı, PPG: pik gradiyent, MPG: ortalama gradiyent)

VWF_{Ag} ve/veya vWFRC_{Co} düzeyi düşük bulunan ve trombosit agregasyon testinde ristosetinle eğri çizmeyen hastaların ayrıntılı özellikleri tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25. VWFAg ve/veya vWFRCo düşüklüğü veya trombosit agregasyon testi anormal saptanan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

yaş	tanı	cinsiyet	semptom	kan grubu	vWFAg (%)	vWFRco (%)	Kol ADP	Kol Epi	vWFRCo/vWFAg	PPG (mmHg)	MPG (mmHg)
18	PS	K	Yok	B RH+	55 (↓)	99 (N)	100 (N)	179 (Uz)	1,8 (N)	49	25
3	PS	E	Yok	AB RH+	52(↓)	46 (↓)	135 (Uz)	263 (Uz)	0,88 (N)	42	20
7	PS	K	Yok	AB RH+	64 (↓)	131 (N)	277 (Uz)	196 (Uz)	2 (N)	30	12
5	AS	E	Var (minör travma ile uzamış kanama)	O RH+	56(N)	49(↓)	115 (N)	212 (Uz)	0,87 (N)	36	18
10	AS	K	Yok	A RH+	62 (N)	49(↓)	210 (Uz)	182 (Uz)	0,79 (N)	40	21
6	AS	E	Yok	O RH+	58 (N)	46(↓)	155 (Uz)	185 (Uz)	0,79 (N)	56	25
8	AS	K	Var (diş çekiminden sonra uzamış kanama)	O RH+	75(N)	53 (N)	137 (Uz)	217 (Uz)	0,7 (N)	34	18

(E: Erkek, K: Kız, N: Normal, Uz: Uzamış, AS: aort stenozu, PS: pulmoner stenoz, vWFAg: von Willebrand antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PPG: pik gradiyent, MPG: ortalama gradiyent)

Tablodaki son hastanın trombosit agregasyon testi, ristosetinle eğri çizmeyen hastadır.

Hasta ve kontrol grubundaki hiçbir çocukta düşük trombosit sayısı ve uzamış protrombin zamanı bulunmadı. APTT değeri ise 1 hastada uzun olarak saptandı. Bu hasta pulmoner stenoz tanısı olan 4 yaşında asemptomatik bir kız hasta idi ve diğer tüm laboratuvar değerleri normaldi.

Faktör VIII düzeyi tüm hastalarda normal bulundu. FVIII düzeyi ortalaması, vWFAG düşük olan hastalarda $73,00 \pm 2,64$ iken, vWFAG normal olan hastalarda $125,65 \pm 42,77$ olarak bulundu ($p=0,03$). VWFRCo düşüklüğü olan hastalardaki FVIII ortalaması ise $72,75 \pm 8,77$, normal olan hastalarda ise $126,32 \pm 42,58$ idi ($p=0,01$).

Aort stenozlu hastaların yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradiyentlerine göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması tablo 26'da verilmiştir. Ortalama gradiyent derecesi arttıkça PFA-100 kollagen ADP kapanma zamanının uzadığı bulunmuştur ($p=0,03$) (Şekil 4). Benzer şekilde pik ve ortalama gradiyent dereceleri arttıkça PFA-100 kollagen epinefrin kapanma zamanının uzadığı görülmüştür ($p=0,01$ ve $0,004$) (Şekil 5,6). VWFRCo/vWFAG oranının yaşla birlikte arttığı bulundu ($p=0,01$). vWFAG düzeyi ile MPG arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,81$) (Şekil 7). Takip süresi ile hematolojik parametrelerin hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 26. Aort stenozlu hastalarda yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradiyentler ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

<i>Hematolojik parametreler</i>	<i>Yaş (p)</i>	<i>Takip süresi (p)</i>	<i>PPG (p)</i>	<i>MPG (p)</i>
Faktör VIII (%)	0,58	0,84	0,92	0,95
vWFAG (%)	0,33	0,66	0,89	0,81
VWFRCo (%)	0,39	0,08	0,80	0,64
PFA-100 kollagen ADP (sn)	0,27	0,89	0,08	0,03
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	0,48	0,73	0,01	0,004
VWFRCo/ vWFAG	0,01	0,14	0,58	0,39

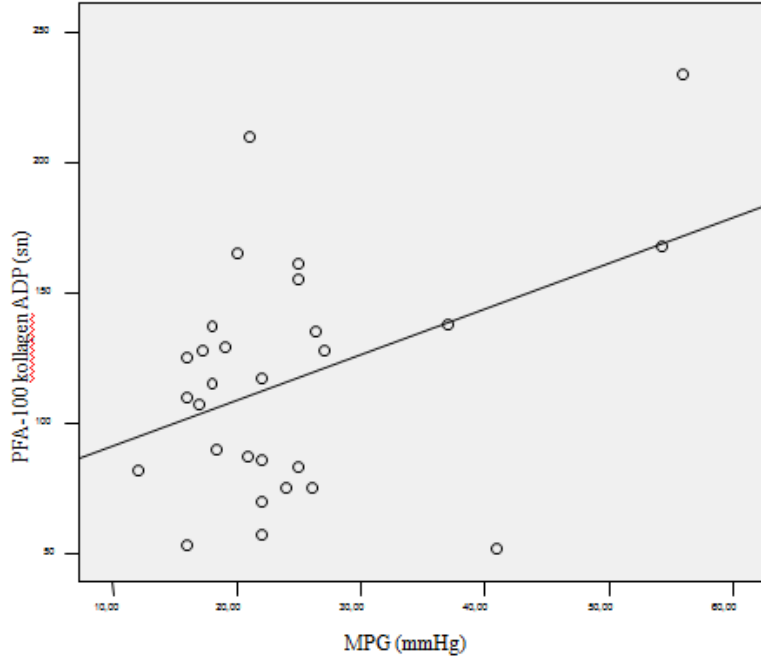
(vWFAG: von Willebrand faktör antijen, vWFRCo: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyser, PPG: pik gradiyent, MPG: ortalama gradiyent)

Pulmoner stenozlu hastalar da ise yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradyentler ile hematolojik parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 27).

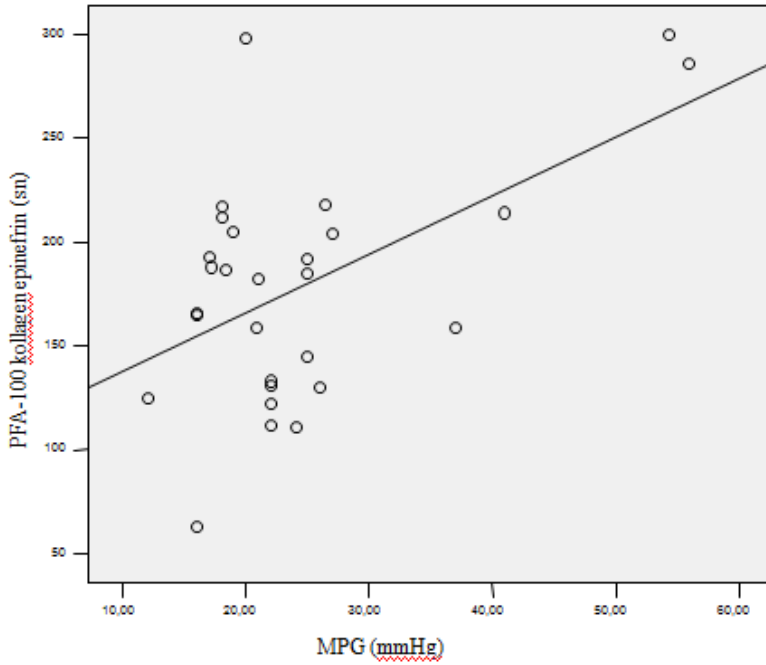
Tablo 27. Pulmoner stenozlu hastalarda yaş, takip süresi, pik ve ortalama gradyentleri ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

	<i>Yaş</i> (<i>p</i>)	<i>Takip süresi</i> (<i>p</i>)	<i>PPG</i> (<i>p</i>)	<i>MPG</i> (<i>p</i>)
Faktör VIII (%)	0,99	0,95	0,40	0,62
VWF _{Ag} (%)	0,85	0,59	0,86	0,89
VWFRC _o (%)	0,99	0,88	0,54	0,52
PFA-100 kollagen ADP (sn)	0,70	0,65	0,80	0,47
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	0,58	0,24	0,57	0,48
VWFRC _o / VWF _{Ag}	0,40	0,58	0,33	0,29

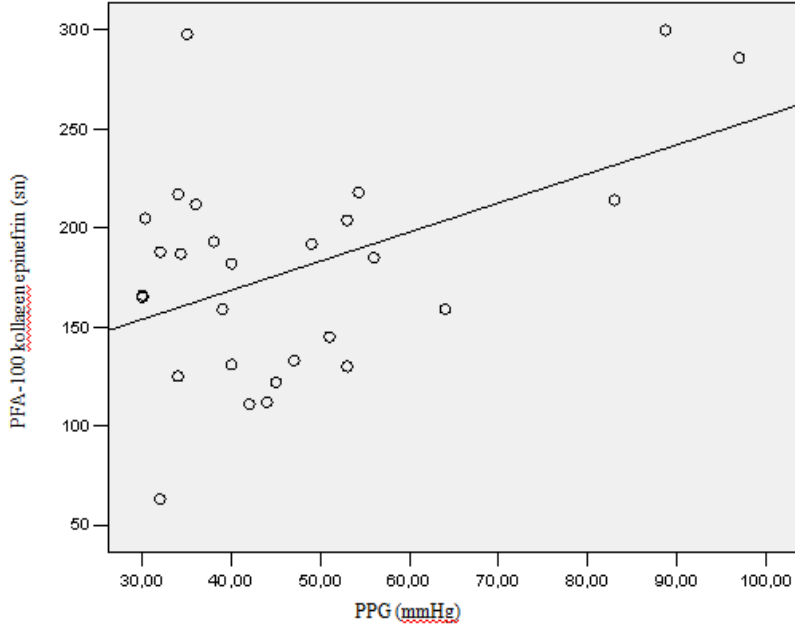
(VWF_{Ag}: von Willebrand faktör antijen, vWFRC_o: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, PFA: platelet function analyzer, PPG: pik gradyent, MPG: ortalama gradyent)



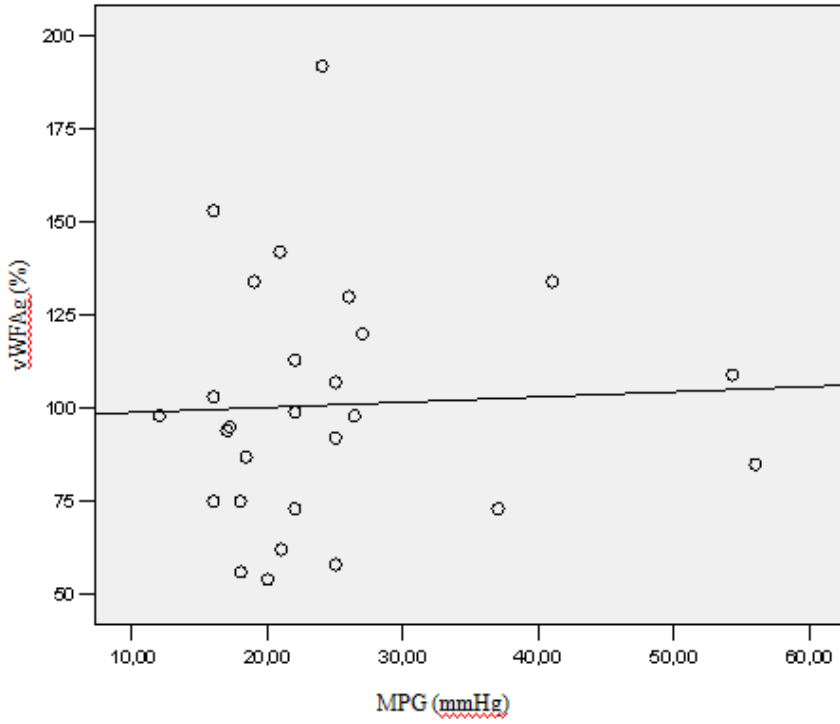
Şekil 4. Aort stenozlu hastalarda MPG ile kollagen ADP kapanma zamanı arasındaki ilişki ($p=0,03$)



Şekil 5. Aort stenozlu hastalarda MPG ile kollagen epinefrin kapanma zamanı ilişkisi ($p=0,004$)



Şekil 6. Aort stenozlu hastalarda PPG ile kollajen epinefrin kapanma zamanı arasındaki ilişki ($p=0,01$)



Şekil 7. Aort stenozlu hastalarda MPG ile vWF:Ag düzeyi arasındaki ilişki ($p=0,81$)

6. TARTIŞMA

Edinsel von Willebrand hastalığı (EvWH) 'nın gerçek prevalansı henüz net değildir. Yayınlanan bildirimlerde aile öyküsünün yokluğunda tipik vWH' na ait laboratuvar bulgularının olmasıyla EvWH tanısı konmuştur.

EvWH genellikle altta yatan bir hastalıkla ilişkilidir. Bunlar, lenfoproliferatif hastalıklar (% 48), kardiyovasküler hastalıklar (% 21), miyeloproliferatif hastalıklar (% 15), diğer neoplaziler (%5) ve otoimmün hastalıklar (% 2) 'dır (14). Daha seyrek olarak hipotiroidi, üremi ve bazı ilaçların (Valproik asit, siprofloksasin gibi) kullanımıyla da ilişkisi gösterildiği gibi, bazen altta yatan bir neden olmadan da görülebilmektedir (33).

Kalp hastalığı olan kişilerde EvWH insidansını araştırmaya yönelik yapılan çalışmaların çoğu yetişkinlerle yapılmış olup, çocuk hastalarla yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır. Çalışma sayısı her ne kadar az da olsa, siyanotik ve nonsiyanotik kalp hastalığı olan çocuklarda EvWH olduğu gösterilmiştir. Örneğin vWF'ün yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinin kaybı, konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda Gill ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir (39). VSD, ASD veya AS gibi tanıları olan 12 hastanın tümünde vWF multimerleri anormal saptanmışken, 6'sında da vWFAG düzeyi düşük bulunmuştur. Hastaların 5'inde cerrahi düzeltme operasyonu yapıldıktan sonra multimer analizi tekrarlanmış ve 4 tanesinde normal multimer yapısı saptandığı belirtilmiştir. Sadece VSD'li 1 hastada multimer yapısındaki anormalliğin devam ettiği görülmüş. Bu da, pulmoner banding sonrası basınç gradiyentinin devam etmesine bağlanmış. Rauch ve ark. tarafından 12 PDA'lı hastada yapılan çalışmada ise hastaların 4'ünde vWF eksikliği saptanmış. Hastaların tümünde PDA kapatıldıktan 6 ay sonra anormal vWF yapısının tüm hastalarda normale döndüğü, aynı zamanda hastaların postop vWFAG düzeyinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (46). Arslan ve arkadaşlarının 49 konjenital kalp hastalıklı çocuk hastada yaptıkları çalışmada EvWH prevalansı %12,2 olarak bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda da bu oran benzer şekilde %12 olarak bulunmuştur.

Şimdiye kadar çocuk hastalarla yapılan çalışmalardan sadece Rauch ve arkadaşlarının yaptığı çalışma homojen hasta grubundan oluşurken (46), diğer çalışmalar heterojen hasta gruplarından oluşmaktadır. Bizim çalışmamız ise sadece aort ve pulmoner stenozlu hastalardan oluşan 2 ayrı homojen grupta gerçekleştirilmesi nedeniyle önemlidir.

Aort stenozlu hastaların en az %20'sinde kanama öyküsü bulunur (41,43,49). Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda çok farklı kanama öyküsü oranları bildirilmiştir. Gill ve arkadaşlarının çalışmasında, VSD'li hastaların %66'sında, aort stenozlu hastaların %50'sinde kanama öyküsünün olduğu ASD' si bulunan hastada ise kanama öyküsünün bulunmadığı not edilmiştir. Söz konusu çalışmada kanama öyküsü olan VSD'li hastaların %50'sinde yaralanmalarla aşırı kanama, %33'ünde kolay morarma ve peteşi, %50'sinde sık burun kanaması ve %33'ünde kardiyak kateterizasyon sonrası hematom gelişimi tariflenmiştir (39). Yoshida ve ark. aortik kapak replasmanı yapılması planlanan önemli aort stenozu olan 29 hastanın 8'inde en sık mukokutanöz kanama öyküsü rapor etmiş ve aynı hastaların 3'ünde protez uyumsuzluğu, 3'ünde major kanama (GİS ve serebrovasküler) öyküsü bulunduğunu bildirmiştir (41). Vincentelli ve ark. da benzer bulgular saptamışlardır (43). Hipertrofik KMP'li hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %13'ünde kanama öyküsü bildirilmiş olup; kanama öyküsü olan bu hastaların da %62'sinde burun kanaması, ekimoz ve menoraji gibi minör kanamalar, %38'inde ise spontan şiddetli burun kanaması ve gastrointestinal kanama gibi majör kanamalar tariflenmiştir (51). Bizim çalışmamızda ise aort stenozu olan hastaların %18'inde, pulmoner stenozlu hastaların %9'unda kanama öyküsü vardı. Kanama öyküsü olan aort stenozlu hastaların %40'ında burun kanaması, %20'sinde sünet sonrası uzamış kanama, %20'sinde minör travma sonrası uzamış kanama ve %20'sinde de diş çekimi sonrası aşırı kanama öyküsü aldık. Pulmoner stenozlu hastaların ise %33'ünde sünet sonrası uzamış kanama, %33'ünde minör travma sonrası uzamış kanama ve %33'ünde operasyon sonrası kanama bildirdik. Kontrol grubunda ise sadece 1 hastada kanama öyküsü mevcuttu. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak, konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi kanamaya eğilim olduğunu destekler niteliktedir.

Rauch ve arkadaşları kanama öyküsü bulunan PDA'lı hastalarında öykü pozitifliği ile vWF eksikliği arasında ilişki bulamamıştır (46). Froom vWF düzeyi düşük olan hastalarda burun kanaması öyküsünün daha sık olduğunu bildirmiştir (40). Arslan ve arkadaşları vWF eksikliği ile kanama öyküsü arasında istatistiksel ilişki gösterememiştir (38). Bizim çalışmamızda vWFAg eksikliği olan hiçbir çocukta kanama öyküsü bulunmazken, vWFRCo düşüklüğü olan 1 hastada ve trombosit agregasyon testi ristosetinle eğri çizmeyen 1 hastada kanama öyküsü vardı. Kanama öyküsü olan aort stenozu ve pulmoner stenozlu hastalarda vWFAg düzeyi ile ilişki biz de bulamadık. Sadece uzamış PFA-100 kollagen ADP zamanı olan pulmoner stenozlu hastalarımızın %33'ünde kanama öyküsünün varlığını önemli bir sonuç olarak değerlendirdik. Sonuç olarak EvWH olarak kabul ettiğimiz 7 çocuğun 5 tanesinde (%72) kanama öyküsü bulunmaması, sadece kanama öyküsüne bakılarak EvWH' nin dışlanamayacağını düşündürmüştür.

Gill ve ark. 1117 gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada, en yüksek vWF düzeyinin AB kan grubunda, daha sonra sırayla B, A ve O kan grubunun izlediğini göstermiştir. O kan grubunun genellikle en düşük vWFAg düzeyi ile birlikte olduğu bildirilmiştir. 1117 hastanın 142'sinde (%12,7) vWH tanısı konmuştur. Tip 1 vWH olduğu gösterilen 114 hastanın %77'sinin O kan grubu olduğu bildirilirken, tip 2 ve tip 3 vWH tanısı alanlarda kan gruplarında farklılık bulmamışlardır (26). Froom ve ark. 27 mitral valv prolapsuslu çocuğun %59'unda vWF düzeyini düşük bulmuştur. Bunun nedeni hastaların kan grubu göz önünde bulundurulmadan bütün hastalarda vWFAg alt sınırının 80 IU/ml olarak yüksek bir düzey kabul edilmesi olabilir. Yine benzer şekilde 27 kişilik kontrol grubunda da %7 gibi yüksek oranda vWFAg eksikliği bulunmuştur (40). Arslan ise vWF eksikliği ile kan grubu arasında ilişki bulamamıştır (38). VWFAg düşüklüğü olan 3 hastanın 2'sinin AB ve 1'inin de B grubu olduğunu gördük. İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren bu durum, az sayıda hastada vWFAg eksikliği saptanmasına bağlı olabilir. Nitekim O kan grubu ile O dışı kan gruplarının laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; literatürü destekleyen şekilde vWFAg, vWFRCo ve FVIII düzeylerinin O kan gruplu hastalarda belirgin şekilde düşük olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırılmış, bununla birlikte ekokardiyografileri de yapılarak hastaların

stenozlarının derecesiyle hematolojik parametreler arasında korelasyon olup olmadığı gösterilmeye çalışılmıştır. RİPA ve multimer analizi yapmadığımız için hastaların EvWH olup olmadığını; PFA-100 kapanma zamanı, FVIII düzeyi, vWFAG düzeyi, vWFRCo düzeyi, vWFRCo/vWFAG oranı ve trombosit agregasyon testi ile aile öyküsü olup olmadığını birleştirerek göstermeye çalıştık.

Froom ve arkadaşları 27 MVP'lu hasta ile 27 kontrol hastasının ortalama vWFAG düzeylerini karşılaştırmışlar ve vWFAG düzeyinin MVP'lu hastalarda, kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğunu bulmuşlardır (40). Aort stenozu, pulmoner stenoz ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri çalışma kapsamına alınan bireylerin kan gruplarından bağımsız olarak karşılaştırıldığında; vWFAG, vWFRCo, FVIII, vWFRCo/vWFAG oranı, PFA-100 kapanma zamanı değerlerinde anlamlı fark gösteremedik. En düşük değerlere sahip olduğu bilinen O kan grubuna göre gruplar değerlendirildiğinde aort stenozu ve kontrol grubundaki O kan grubu olan hastalarda FVIII, vWFAG ve vWFRCo düzeyinin O kan grubu olmayan hastalara göre düşük olduğunu gördük. Ancak pulmoner stenozlu hastalarda bu durum sözkonusu değildi.

Fressinaud ve ark. PFA-100 kapanma zamanının %95' i aşan bir özgülük ile vWH'nda tarama testi olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (52). Bizim çalışmamızda laboratuvar değerlerine göre EvWH tanısı koyduğumuz 7 hastanın 5'inde (%71) PFA-100 Kollagen ADP kapanma zamanını, PFA-100 Kollagen-Epinefrin kapanma zamanını ise bu hastaların tamamında (%100) uzun bulduk. PFA-100 kapanma zamanı aort stenozu olan erişkin bireylerde çalışılmıştır. Örneğin Vincentelli ve ark. 50 aort stenozlu hastayla yaptıkları çalışmada önemli aort stenozlu hastaların %92'sinde, orta dereceli aort stenozu olanların ise %50'sinde PFA-100 kapanma zamanının uzadığını göstermiştir (43). Biz ise önemli aort stenozu olan 3 hastanın 2 sinde (%67) kollagen ADP kapanma zamanını, tamamında ise kollagen epinefrin kapanma zamanını uzun bulduk. Orta dereceli aort stenozlu hastaların ise %50'sinde kollagen ADP kapanma zamanını, %67'sinde kollagen epinefrin kapanma zamanı uzundu. Aort stenozu olan hastaların toplam 28 hastanın %39'unda, pulmoner stenozu bulunan 32 hastanın %28'inde kollagen ADP kapanma zamanını uzun bulduk. Kollagen epinefrin kapanma zamanını ise aort stenozlu hastaların %68'inde, pulmoner stenozlu hastaların ise %47'sinde uzun saptadık.

Tourneau ise 62 hipertrofik kardiyomyopati hastasının sadece 1'inde kollagen ADP ve kollagen epinefrin zamanının belirgin uzadığını göstermiştir (51).

Yoshida ve ark. önemli aort stenozu olan 29 hastada yaptıkları çalışmada ayrıştırıcı stres arttıkça vWF düzeyinin azaldığını, efektif kapak alanı arttıkça vWF düzeyinin arttığını göstermişlerdir (41). Pareti ve ark. ise 22 aort stenozu olan hastanın 18'inin operasyon sonrası vWF_{Ag} düzeylerinin anlamlı oranda arttığını göstermiştir. Yine düzeltme sonrası trombosit sayısı da belirgin şekilde arttığını bulmuşlardır (42). Biz, aort ve pulmoner stenoz tanılı hastalarımızın gradiyent derecesi ile vWF_{Ag} ve vWFRCo düzeyleri arasında ilişki bulamadık. Vincentelli ve ark. önemli aort stenozunda, orta dereceli aort stenozuna göre vWFCB/vWF_{Ag} oranı daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte orta ve şiddetli stenoz arasında yüksek molekül ağırlıklı multimerlerde fark saptanamamıştır (43). Ayrıca aynı çalışmada ayrıştırıcı stresin PFA-100 kapanma zamanı ile pozitif, YMAM ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Benzer şekilde hastalarımızın stenozlarının derecesi ile vWFRCo/vWF_{Ag} oranı arasında da ilişki gösteremedik. Tourneau ve ark. ise pik gradiyent azaldıkça vWF fonksiyonunun arttığını bildirmiştir (51). Vincentelli ve ark. mean gradiyent ile PFA-100 kapanma zamanının pozitif, YMAM ile negatif korele olduğu sonucunu bulmuştur. Çalışmamızda aort stenozlu hastaların ortalama gradiyent derecesi arttıkça, kollagen ADP ve kollagen epinefrin kapanma zamanının uzadığını gösterdik. Ayrıca AS'lu hastaların pik gradiyent derecesi arttıkça kollagen epinefrin zamanının da uzadığını saptadık. Buna karşın pulmoner stenozlu hastaların gradiyent derecesi ile benzer ilişkiyi bulamadık.

Rauch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 12 PDA hastasının 4'ünde (%33) vWF eksikliği bulunmuştur (46). Pareti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 22 aort stenozu olan hastada vWF_{Ag} düzeyi preoperatif ve postoperatif değerlendirilmiş. Hastaların hiçbirinde bazal vWF eksikliği bulunmamış (42). Vincentelli ve ark. tarafından 2003'te yayınlanan 50 aort stenozlu hastayı içeren çalışmasında da hastaların tümünde vWF_{Ag} düzeyi normal bulunmuş (43). Benzer şekilde Tourneau ve arkadaşlarının hipertrofik kardiyomyopati hastalarda vWF eksikliğini araştırdığı çalışmada hiçbir hastada vWF düşüklüğü saptanmamış (51). Froom ve ark. 27 mitral valv prolapsuslu hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %59'unda vWF_{Ag} düzeyini düşük bulmuşlar (40). Arslan ve ark. tarafından tüm

konjenital kalp hastalarını içeren 49 hastalık çalışmada ise 6 hastada vWF eksikliği saptanmış (38). Çalışmamızda pulmoner stenozlu 3 hastada (%5) vWF Ag düşüklüğü saptadık, aort stenozu ve kontrol grubunda ise vWF Ag sonuçları normaldi.

Yetişkinlerle yapılan çalışmalara bakıldığında; örneğin Vincentelli ve arkadaşlarının yaptığı aort stenozlu hastaları içeren çalışmasında hastaların tümünde vWF Ag düzeyi normal bulunmasına karşın, hastaların büyük bölümünde vWF kollagen bağlama kapasitesi ve yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin azaldığı gösterilmiş. Cerrahi sonrası 6.ayda vWF Ag düzeyinin yükseldiği gösterilmiş. Prostetik kapak ameliyatından sonraki birinci haftada vWF düzeyleri normal ölçülmüşken, protez uyumsuzluğu olan hastaların bazılarında izlemin 6.ayında yeniden vWF düzeyi düşmüş (43). Yoshida ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 29 şiddetli aort stenozu hastasında preoperatif ve postoperatif 1.ayda vWF düzeyi kıyaslanmış. Operasyon sonrası vWF Ag düzeyinin anlamlı oranda yükseldiği gözlenmiş. Postop dönemde vWF Ag düzeyi normal olmasına rağmen, serebrovasküler kanama geçiren protez uyumsuzluğu olan bir hasta tanımlanmış (41). Pareti ve ark. tarafından yapılan çalışmada 22 aort stenozlu hastanın hiçbirinde vWF eksikliği gösterilmemesine karşın, cerrahi sonrası 6.ayda hastaların %82'sinde vWF Ag düzeyinde belirgin artış bulmuşlar (42). Tourneau ve ark. hipertrofik kardiyomyopati hastaların bazal ve egzersiz sonrası 1. ve 24. saatlerde vWF düzeylerini karşılaştırdığında, obstrüksiyon derecesi arttıkça vWF fonksiyonunun azaldığı sonucunu bulmuşlar (51). Hematolojik parametre verilerine göre von Willebrand hastalığı olarak kabul ettiğimiz 4 aort stenozlu ve 3 pulmoner stenozlu hastanın pik ve ortalama gradientleri diğer hastalardan farklı değildi. Çalışmamızda hastaların takiplerinde tekrarlanan herhangi bir hematolojik parametre ölçümü bulunmamaktadır. Darlık dereceleri arttıkça hematolojik parametrelerin takipte tekrarlanması planlanmıştır.

Gill 12 tane nonsiyanotik kalp hastasıyla yaptığı çalışmada, hastaların 7'sinde vWFRCo düzeyini düşük olarak bildirmiş (39). Biz ise 4 çocukta (%6) vWFRCo düşüklüğü saptadık. vWF Ag eksikliği olan 3 hastanın 1'inde ristosetin kofaktör düzeyinde de düşüklük saptadık..

Rauch hemostaz testlerinde, 12 hastanın sadece 1 tanesinde aPTT değerini uzamış (57 sn) olarak bildirmiş. Diğer hastalarda PT, aPTT, INR, fibrinojen ve d-

dimer düzeyleri normal olarak bulunmuş (46). Gill 12 hastanın 10'unda uzamış kanama zamanı ve 3'ünde de uzamış aPTT değeri bildirmiş. Uzamış aPTT değerinin faktör 12 eksikliğine bağlı olduğu açıklanmış (39). Yoshida preoperatif kanama zamanı ortalamasının, postoperatif kanama zamanı ortalamasına göre daha uzun olduğunu bildirmiş (41). Bizim çalışmamızda PT değeri tüm hastalarda normal, aPTT değeri ise 1 hastada (%1,6) uzun olarak bulundu. Bu hastanın da diğer tüm hematolojik parametreleri normaldi. FVIII değeri tüm hastalarımızda normal olarak sonuçlandı. Buna karşın vWF Ag eksikliği ve VWFRCo düzeyi düşük olan hastaların FVIII düzeylerinin daha düşük olduğunu gördük.

Rauch tüm hastalarında trombosit sayısını normal olarak bildirmiş (46). Yoshida ise cerrahi öncesi tüm hastalarda trombosit sayısını normal olarak bildirmiş, bununla birlikte preoperatif ve postoperatif trombosit sayısında fark olmadığını bulmuş (41). Pareti ve arkadaşları sadece 1 hastada operasyon öncesi trombosit sayısının $150.000/mm^3$ değerinin altında olduğunu ve aort stenozu operasyonundan sonra tüm hastaların trombosit sayısında anlamlı düzeyde artış olduğunu bildirmişler (42). Vincentelli 50 aort stenozu hastasının tümünde trombosit sayısının normal olduğunu bildirmiş (43). Arslan yaptığı çalışmada trombosit eksikliği ile vWF eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamasına rağmen, görece düşük trombosit sayısının düşük vWF Ag düzeyi ile birliktelik eğiliminde olduğunu göstermiş (38). Çalışmamızda hiçbir hastada trombosit düşüklüğü saptamadık. Trombosit sayısı ile vWF Ag düzeyi arasında da bir ilişki gösteremedik.

Çocukları kapsayan çalışmalardan, Rauch hastaların vWF eksikliğini araştırırken 12 hastanın ortalama yaşının 3,4 olduğunu bildirmiş. EvWH saptadıkları 4 hastanın yaş ortalamasının, genel ortalamadan daha küçük yaşa sahip olduğunu bulmuşlar (21). Arslan ve arkadaşları da benzer şekilde ortalama yaşı 3,8 olarak bildirmiş. Ancak farklı olarak EvWH'nın 5 yaşından büyük çocuklarda yoğunlaştığını bulmuşlar (38). Bizim çalışmamızda aort stenozlu hastaların yaş ortalaması 8.0 iken, pulmoner stenozlu hastaların yaş ortalaması 5.7 idi. EvWH olan 4 aort stenozlu hastamızın yaş ortalaması 8.2 iken, EvWH olan 3 pulmoner stenozlu hastanın yaş ortalaması 9.3 idi. Bu farklılık çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; stenotik obstrüktif kalp hastalıklarında EvWH sıklığının fazla olması nedeniyle, her hastanın kanama öyküsünün ayrıntılı alınması gereklidir. Kanama öyküsünün varlığında ve/veya cerrahi girişimler öncesinde, bu hastalarda tam kan sayımı, PT, aPTT, PFA-100 kapanma zamanı testleri tarama testi olarak rutin kullanılmalıdır. Bu sonuçlarda anormallik saptanması durumunda vWF Ag, vWFRCo, RİPA ve trombosit agregasyon testleri de yapılmalıdır. Bu testlerin belirli aralıklarla tekrarlanması uygun olabilir. Bunun yanı sıra EvWH tanısı alan konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, ciddi kanama epizodları varsa, kalbe yönelik düzeltici girişim zamanının belirlenmesinde bu durum göz önünde bulundurulabilir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Prospektif olarak yapılan bu çalışmadaki kısıtlıklardan biri her gruptaki vaka sayısının istenilen düzeyde fazla olmamasıdır. Daha yüksek sayıda hastalarla yapılan çalışmalar ile bu konu ile ilgili sorular daha da aydınlanacaktır. Edinsel vWH'nın gösterilmesi için altın standart olarak kabul edilen VWF multimer analizlerinin ülkemizde halen yapılamaması da çalışmanın diğer kısıtlılığıdır. Kontrol grubuna alınan gönüllülerde mümkün olan az miktarda kan ile çalışıldığından PFA-100 kapanma zamanı testleri yapılamamıştır.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Aort stenozu ve pulmoner stenoz gibi asiyantotik obstrüktif kalp hastalıklarında EvWH oranı yüksektir (Aort stenozu için %14, pulmoner stenoz için %9).
2. Stenotik kapak hastalığı tanısı bulunan hastalarda kanamaya ait semptomlara ilişkin öykü, rutin muayenenin bir parçası olmalı ve takiplerde bu öykü tekrar tekrar sorgulanmalıdır.
3. Laboratuvar bulgularına göre EvWH tanısı 7 hastanın sadece 2 sinde (%28) kanama öyküsü saptanması nedeniyle kanama öyküsü olmasa bile herhangi bir cerrahi girişim planlanıyorsa hastalardan tam kan sayımı, PT, aPTT ve özellikle çalışmamızda yüksek oranda bulunan uzamış PFA-100 kapanma zamanı nedeniyle PFA-100 de tarama testi olarak öncelikli yapılmalıdır. Bu testlerin sonucunda anormallik varsa kan grubu, vWFAg, vWFRCo, RİPA, trombosit agregasyon testi kesin tanı için yapılmalıdır.
4. PFA-100 kapanma zamanı testinde anormallik ile stenozun derecesi arasındaki korelasyon nedeniyle EvWH için en önemli tarama testi olarak kabul edilebilir.
5. Obstrüktif konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda EvWH için yapılması gereken tarama testlerinin belirli aralıklarla, özellikle gradiyent derecesi arttıkça tekrarlanması uygundur.
6. EvWH ilişkili kanama semptomları ve bozulmuş hematolojik parametreler cerrahi düzeltme sonrası tamamen normale dönebildiği için, EvWH tanısı alan konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, ciddi kanama epizodları varsa, kalbe yönelik düzeltici girişim zamanının belirlenmesinde bu durum göz önünde bulundurulabilir.

8. ÖZET

Giriş: Edinsel von Willebrand hastalığı (EvWH) lenfoproliferatif hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve hipotiroidi gibi genellikle altta yatan bir hastalıkla ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisi de son yıllarda yapılan az sayıdaki çalışmada gösterilmiştir

Amaç. Bu çalışmada obstrüktif konjenital kalp hastalıklarından sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (aort kapak darlığı), sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (pulmoner kapak darlığı) olan çocuklarda EvWH sıklığının araştırılması, varlığı durumunda konjenital kalp hastalığı tipi ile olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır

Yöntem: Çalışma aort stenozu ve pulmoner stenoz tanısıyla çocuk kardiyoloji polikliniği tarafından takip edilen hastalardan oluşturulan 2 ayrı grupta prospektif olarak yapılmıştır. 28 aort stenozu, 32 pulmoner stenoz ve 24 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Çalışma öncesinde hastalara kanama diyatezi ve aile öyküsüyle ilgili sorular içeren bir form araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Hastaların tümünün fizik muayenesi, boy ve kilo ölçümü, tansiyon ölçümü, EKG ve EKO'su yapılmıştır. Ekokardiyografi ile tüm çocukların pik ve ortalama gradiyentleri ölçülmüştür. İlaç kullanımı olan veya kronik ek hastalık tarifleyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan tam kan sayımı, kan grubu-RH, PT, aPTT, FVIII, PFA-100 kapanma zamanı, vWFAG, vWFRCo; kontrol grubundan ise tam kan sayımı, kan grubu-RH, PT, aPTT, FVIII, vWFAG, vWFRCo için kan alınmıştır. PFA-100 sadece hasta gruplarında çalışıldı. Trombosit agregasyon paneli ise vWFAG ve/veya vWFRCo düşüklüğü veya PFA-100 kapanma zamanı uzun olan hastaların 14'ünde çalışılmıştır.

Bulgular: Aort stenozu olan 28 (23 erkek, 5 kız) hastanın yaş ortalamaları $8,09 \pm 3,73$ yıl, pulmoner stenozu olan 32 (18 erkek, 14 kız) hastanın $5,72 \pm 3,79$ yıl ve 24 (14 erkek ve 10 kız) sağlıklı çocuğun ise $9,12 \pm 4,70$ yıl idi. Aort stenozlu hastaların %18'inde, pulmoner stenozluların %9'unda ve kontrol grubunun %4'ünde kanama öyküsü vardı. VWFAG düşüklüğü 3 pulmoner stenozlu hastada saptanmıştır. VWFRCo düzeyi düşüklüğü ise aort stenozu olan 3 hastada ve 1 tane pulmoner stenozu olan hastada saptandı. Pulmoner stenoz olan 1 hastanın hem vWFAG hem de

vWFRCo düzeyi düşük bulundu. Ayrıca trombosit agregasyon testi yapılan 14 hastanın sadece 1 tanesi ristosetin ile eğri çizmemiş olup diğerleri normal bulunmuştur. Trombosit agregasyon testi anormal olan hasta aort stenozu olup, diğer hematolojik parametrelerinden sadece PFA-100 kollagen ADP ve epinefrin kapanma zamanı uzamıştır. Aort stenozu olan hastaların %39'unda, pulmoner stenoz olan hastaların %28'inde kollagen ADP uzun bulunmuştur. Kollagen epinefrin kapanma zamanı ise aort stenozlu hastaların %68'inde, pulmoner stenozlu hastaların ise %47'sinde uzun saptanmıştır. Aort stenozlu hastaların ortalama ve pik gradiyentine göre vWFAg ve vWFRCo düzeyi değişmemekle birlikte, ortalama gradiyent derecesi arttıkça PFA-100 kollagen ADP ve epinefrin zamanının uzadığı, pik gradiyenti arttıkça ise PFA-100 kollagen epinefrin zamanının uzadığı görülmüştür. Bu korelasyon pulmoner stenozlu hastalar için söz konusu değildir. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde vWFAg ve vWFRCo düzeyi düşüklüğü bulunmamıştır. Sonuç olarak 60 hastanın 7'sinde (%12) vWH'nı düşündürecek laboratuvar bulguları bulunmuştur. Bu hastaların sadece 2 sinde (%28) kanama öyküsü saptanmıştır. AS hastalarında vWH sıklığı % 14 iken, pulmoner stenozlu hastalarda %9 bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak; stenotik obstrüktif kalp hastalıklarında EvWH sıklığı az değildir. Bu nedenle kapak hastalığı tanısı bulunan hastalarda kanamaya ait semptomlara ilişkin öykü, rutin muayenenin bir parçası olmalıdır. Kanama öyküsü olmasa bile bu hastalarda tam kan sayımı, PT, aPTT, PFA-100 kapanma zamanı testleri tarama testi olarak rutin kullanılmalıdır. Gerektiğinde EvWH na yönelik diğer testkikler tamamlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Aort stenozu, pulmoner stenoz, von Willebrand hastalığı, çocuk, edinsel von Willebrand hastalığı

9. ABSTRACT

Introduction: Acquired von Willebrand disease is usually associated with other diseases and situation as lymphoproliferative diseases, malignancies, autoimmune diseases, hypotiroidi and drugs. Aortic stenosis is sometimes complicated with bleeding with the association of von Willebrand disease.

Aim: This study was planned to investigate the frequency and relation of acquired von Willebrand disease in patients with left ventricular outflow obstruction (Aortic stenosis) and right ventricular outflow obstruction (Pulmonary stenosis).

Methods: The study was conducted prospectively in patients with aortic stenosis and pulmonary stenosis. 28 of them had aortic stenosis (19 mild, 6 moderate, 3 severe), 32 had pulmonary stenosis (3 mild, 25 moderate, 4 severe). The control group contained 24 age and sex matched individuals. All the patients were asked about family history of hemorrhagic diathesis. The weight, height, systolic and diastolic blood pressure were measured in all patients and all of them underwent the procedures of EKG and EKO. The peak and mean pressure gradients were measured. The patients with aortic stenosis who had less than 25 mmHg peak gradient and the patients with pulmonary stenosis who had less than 30 mmHg were excluded. The patients who had the history of drug intake and with chronic diseases also excluded. The whole blood count, blood type, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, factor VIII, PFA-100 closure time, vWFAG, vWFRCo were studied in all patients. But in control group whole blood count, blood type, PT, aPTT, FVIII, vWFAG, vWFRCo were studied. Platelet aggregation test were studied in patients who had lower levels of vWFAG and/or vWFRCo or in patients who had prolonged PFA-100 closure time.

Results: The mean age of aortic stenosis group (23 M, 5F) was 8.0 ± 3.7 year and 5.7 ± 3.7 year in pulmonary stenosis group (14 M, 10 F) and 9.1 ± 4.7 year in control group respectively. The history of bleeding was positive in 18% of aortic stenosis group and in 9% of pulmonary stenosis group and also was positive in 4% of control group. The level of vWFRCo was under the normal limits of normal in three patients with aortic stenosis and in one patient with pulmonary stenosis. vWFAG levels were

under normal limits in three patients with pulmonary stenosis. In one patient with pulmonary stenosis both vWF_{Ag} and vWF_{RCo} were under normal limits. Platelet aggregation test was performed in fourteen patients but only in one of them it was abnormal. And this patient had aortic stenosis and had prolonged PFA-100 collagen ADP and epinephrine closure time. Thirty-nine % of patients with aortic stenosis and 28% of patients with pulmonary stenosis had prolonged PFA-100 collagen ADP, 68% of patients with aortic stenosis and 47% of patients with pulmonary stenosis had prolonged PFA-100 collagen epinephrine closure time. The levels of vWF_{Ag} and vWF_{RCo} were not different according to the degree of mean and peak gradients in aortic stenosis group. The increase in prolongation times of PFA-100 collagen ADP and epinephrine were parallel to increase in the degree of stenosis in aortic stenosis group. But this correlation was not valid for patients with pulmonary stenosis. In control group vWF_{Ag} and vWF_{RCo} levels were in normal limits. As a result, 7 of sixty (%12) patients had laboratory findings that implied the diagnosis of vWD. And only 2 of these patients (%28) had bleeding history. The frequency of vWD was 14% in patients with aortic stenosis and was 9% in patients with pulmonary stenosis.

Conclusion: Acquired vWD is not rare in stenotic obstructive cardiac diseases. Detailed history of bleeding should be taken from patients with valvular disease. Even this history is negative, whole blood count, PT, aPTT, PFA-100 closure time should be performed routinely. If necessary other tests should be planned for the diagnosis of acquired von Willebrand disease.

Keywords: Aortic stenosis, pulmonary stenosis, children, acquired von Willebrand disease.

10. KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
2. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010.
3. Osborn LM, Dewitt TG, First LR, Zenel JA. *Pediatrics*. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
4. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; **69**: 454.
5. Gürsel T, Bumin Ç, Ç Özeltin S: Von Willebrand hastalığının prevalansı. *Doğru-Türk J Med Sci*, 1992; **16**: 324.
6. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2000; **84**:160-174.
7. Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: Guidelines for primary care. *American family physician*. 2009 Dec 1; **80**:1261-8.
8. Gürsel Türkiz: Von Willebrand Hastalığı. *Türk Hematoloji Derneği- Temel Hemostaz Tromboz kursu*. :2007; sayfa 52-59
9. Romani de Wit T, van Mourik JA: Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Practice and Research- Clinical Haematology*. June 2001; **14**: 241-255.
10. Sadler JE. Von Willebrand factor assembly and secretion. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul; **7**: 24-7.

11. Ruggieri ZM, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1992 Jun; **67**: 594-9.
12. Ruggieri ZM: Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best practice and research- Clinical haematology.* 2001; **14**: 257.
13. Kasper CK. Von Willebrand Disease. An introductory discussion for young physicians, 2005 Oct:1-57.
14. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica.* 2003 Jan; **88**: 94-108.
15. Bloom AL. Von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic* 1991 Jul; **66**: 743-51.
16. Kakela JK, Friedman KD, Haberichter SL, Buchholz NP, Cristopherson PA, Kroner PA. Genetic mutations in von Willebrand disease identified by DHPLC and DNA sequence analysis. *Molecular genetics and metabolism.* 2006 Mar; **87**: 262-71.
17. Chitta MS, Duhe RJ, Kermode JC. Cloning of the cDNA for murine von Willebrand factor and identification of orthologous genes reveals the extent of conservation among diverse species. *Platelets.* 2007 May; **18**: 182-98.
18. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2006 Oct; **4**: 2103-14.
19. Levy G, Ginsburg D. Getting at the variable expressivity of von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis.* 2001 Jul; **86**: 144-8.
20. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis.* 1999 Aug; **82**: 585-91.

21. Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G. *Pediatric Hematoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2011.
22. Steinlechner B, Zeidler P, Base E, Birkenberg B, Ankersmit HJ, Spannagl M. Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg*. 2011 May; **91**: 1420-6.
23. Ümit Akman. Trombosit agregasyonu. www.hematoloji.hacettepe.edu.tr/akademikdersler/agregasyon.pps
24. Tuohy E, Litt E, Alikhan R. Treatment of patients with von Willebrand disease. *Journal of blood medicine*. 2011; **2**: 49-57.
25. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalance of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *The journal of pediatrics*. 1993 Dec; **123**: 893-8.
26. Gill JC, Endres- Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*, 1987 Jun; **69**: 1691-5.
27. Succer C, Michiels JJ, Zotz RB. Causes, Etiology and Diagnosis of Acquired von Willebrand Disease: A Prospective Diagnostic Workup to Establish the Most Effective Therapeutic Strategies. *Acta Haematol* 2009; **121**: 177-182.
28. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc*. 2002 Feb; **77**: 181-7.
29. Handin RI, Martin V, Moloney WC. Antibody- induced von Willebrand's disease: a newly defined inhibitor syndrome. *Blood*. 1976 Sep; **48**: 393-405.
30. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: Data from an international registry. *Thromb Haemost*.2000; **84**: 345-349.

31. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011 Jun 23; **117**: 6777-85.
32. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *Journal of Thrombosis and haemostasis*. 2008 Apr; **6**: 569-76.
33. Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. *Clinica chimica Acta*. 2007 Feb; **377**: 62-9.
34. Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2003 May; **9**: 303-8.
35. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: a mild bleeding disorder to be further investigated. *Seminars in thrombosis and haemostasis* 2011 Feb; **37**: 35-40.
36. Collins P, Budde U, Rand H, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008; **14**: 49-55.
37. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *European Journal of Haematology* 2011 Aug; **87**: 99-106.
38. Arslan MT, Ozyurek R, Kavaklı K, Levent E, Ulger Z, Gurses D. Frequency of acquired von Willebrand's disease in children with congenital heart disease. *Acta cardiologica*. 2007 Aug; **62**: 403-8.
39. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood*. 1986 Mar; **67**: 758-61.
40. Fromm P, Marquis T, Grenadier E, Palant A, David M. Von Willebrand factor and mitral valve prolapse. *Thrombosis and Haemostasis*. 1988 Oct 31; **60**: 230-1.

41. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb; **81**: 490-4.
42. Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 2000 Sep 12; **102**: 1290-5.
43. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24; **349**: 343-9.
44. Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood*. 1994 Apr 15; **83**: 2171-9.
45. Mohri H. Acquired von Willebrand Syndrome: Its pathophysiology, laboratory features and management. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2003 Jun; **15**: 141-9.
46. Rauch R, Budde U, Koch A, Girisch M, Hofbeck M. Acquired von Willebrand syndrome in children with patent ductus arteriosus. *Heart* 2002 July; **88**: 87-8.
47. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12; **347**: 858-9.
48. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med*. 2003 Aug 11-25; **163**: 1821-4.
49. Carrasco E, Lopez R, Rattalino M, Lema G, Pereira J, Canessa R. Aortic stenosis and acquired von Willebrand disease: lack of association. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Aug; **25**: 615-8.
50. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kattke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996 Oct 15; **88**: 2939-50.

- 51.** Le Tourneau T, Susen S, Caron C, Millaire A, Marechaux s, Polge AS. Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. *Circulation*. 2008 Oct 7; **118**: 1550-7.
- 52.** Fressinaud E, Veyraider A, Truchard F, Martin I, Boyer- Neumann C, Trossaert M. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood*. 1998 Feb 15; **91**: 1325-31.



11. EKLER

Ek-1: Ebeveyn bilgilendirme formu

EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU

- Von Willebrand hastalığı, kalıtsal yolla geçiş gösteren en yaygın kanama bozukluğudur. Hastalık, plateletlerin (Pıhtılaşmayı sağlayan kan hücreleri: trombositler) iyi çalışması için gerekli olan bir pıhtılaşma faktörü olan Von Willebrand faktöründeki bir bozukluk sonucunda ortaya çıkar. Sonuç olarak, kanı pıhtılaştırmakla yükümlü olan mekanizma tahrip olur ve kanamayı kontrol etmek güç olabilir.
- Bu hastalık her zaman kalıtsal olmayabilir, Örneğin çocuğunuzdaki gibi doğuştan kalp hastalığı olan bireylerde de sonradan Von Willebrand hastalığı ortaya çıkabilir. Bu durum diş çekimi, sünnet, ay hali gibi durumlar ya da büyük operasyonlar öncesi ve sonrasında oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle kalp hastalığı olan çocuklarımızda bu hastalığın tanısını koymak ilerdeki takip, tedavi ve tüm yaşantısını olumlu yönde etkileyecek ve gerekli önlemleri alabilmemizi sağlayacaktır.
- Bu çalışmamızın asıl amacı da; doğuştan kalp hastalığı olan bireylerde Von Willebrand faktör düzeyinin düşük bulunması, belki de geçirilecek operasyon öncesinde rutin bir test halini almasına yol açabilecek olmasıdır.
- Bu çalışma bir uzmanlık tezinde kullanılacaktır. Zaten rutin kontrollerine devam ettiğiniz Çocuk Kardiyoloji polikliniğimizde birlikte yapacağımız karşılıklı görüşme, kek, meyve suyu/süt ikramları eşliğinde sohbet şeklinde olacak ve tarafımda bir anket doldurulacaktır. Bu anket çocuğunuzda şimdiye kadar herhangi bir kanama hastalığını düşündürecek şikayet olup olmadığı ile ilgili olacaktır.
- Anket sonrasında çocuğunuzdan bu kanama hastalığının varlığını araştırma amaçlı bir yemek kaşığı kan alınacaktır. Sonuçları sizlere mutlaka bildirilecektir.
- Bu araştırmaya sizin çocuğunuzun seçilme nedeni, çalışmada sadece aort stenozu ve pulmoner stenoz yani kalp kapak darlığı olan çocuklarımızda bu testleri çalışacak olmamızdır.
- Çocuğunuzun bu araştırmaya katılması zorunlu olmayıp kabul ettiğiniz sürece her türlü sorunuzda 24 saat açık bulunan telefon numaralarından

araştırmadan sorumlu olan kişilere ulaşabilecek, araştırmadan dilediğiniz zaman neden belirtmeksizin ayrılabilirsiniz.

- Çalışmaya katılmanız halinde sizden herhangi bir nedenle ücret talep edilmeyecektir. Çocuğunuzun sağlığı ve çıkarları araştırmadan daha öncelikli öneme sahiptir. Araştırmaya katılmanızın olası bir dezavantajı veya riski olmayıp, aksine ilerde çocuğunuza ve kalp hastası olan diğer tüm çocuklara faydalı olabilecektir. Araştırmaya katılmamanız durumunda da, çocuğunuzun mevcut hastalığının tedavisi ve takibi daha önceden planlandığı gibi, uygulanması gereken şekilde devam edecektir.
- Araştırma sonunda ve süresince her tür bilgi sizlere iletilecek, çocuğunuzun kimlik bilgileri (adı, soyadı vs.) saklı tutulacaktır.
- Daha ayrıntılı bilgi ve çocuğunuzun hastalığıyla ilgili herhangi bir sorunla karşılaştığınızda ulaşabileceğiniz telefon no: 0262 303 80 48 (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim dalı Dr.şayegan GÜVEN FİLİZ)
- Araştırma ile ilgili daha ayrıntılı bilgi ve şikayetleriniz için telefon no: Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar 0262 303 71 64

Ek-2: Pıhtılaşma kusuruna yönelik katılımcı anketi

Adı-soyadı:

Dosya no:

Başvuru tarihi:

Doğum tarihi:

Hasta Telefon:

Tanı:

- Burun kanamanız hiç oldu mu? Evet Hayır
- Oldu ise 10 dakikadan uzun mu sürdü? Evet Hayır
- Küçük yaralanmalarda (Düşme, çarpma gibi) 5 dakikadan uzun süren kanamanız oldu mu? Evet Hayır
- Çarpma/ düşme olmadan vücudunuzda morluklar fark eder misiniz?
Evet Hayır
- Diş çekiminden sonra uzun süren ya da aşırı kanamanız oldu mu?
Evet Hayır
- Kan verilmesini gerektirecek kanamanız oldu mu? Evet Hayır
- Ailenizde kanama hastalığı olan kimse var mı? Evet Hayır
- Varsa açıkla mısınız?
- Kalp hastalığı dışında olan başka bir kronik hastalığınız (Böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, kanser, şeker hastalığı gibi) var mı?
Evet Hayır
- Varsa açıkla mısınız?
- Düzenli kullandığınız ilaç var mı? Evet Hayır
- Varsa adı nedir?

- Son 1 hafta içinde ilaç kullandınız mı? Evet Hayır
- Kullandıysanız adı nedir?
- Sünnet oldunuz mu? Evet Hayır
- Olduysanız sünnet sırasında ve sonrasında uzun süren ya da aşırı kanamanız oldu mu? Evet Hayır
- Adet gördünüz mü? Evet Hayır
- Gördüyseniz adetiniz kaç gün sürüyor?
- En ağır gününüzde günde kaç ped değiştiriyorsunuz?
- Toplam kaç ped değiştiriyorsunuz?
- Adet döneminde hiç çocuk bezi kullandınız mı? Evet Hayır