**VON WİLLEBRAND HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023**

Von Willebrand hastalığı (VWH), vasküler hasar bölgelerinde ve dolaşımda önemli hemostatik rolü olan von Willebrand faktörün (VWF) kantitatif eksikliği veya kalitatif bozukluğundan kaynaklanan, otozomal olarak kalıtılan, doğuştan/kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. VWH ilk kez 1926 yılında, Finlandiyalı Doktor Erik Adolf von Willebrand tarafından, ailesinde kanama öyküsü ve tekrarlayan ciddi kanamaları olan 5 yaşındaki bir kız çocuğunda “pseudohemophilia” olarak tanımlanmış, bu hasta dördüncü menstrüel kanamasında, 13 yaşında hayatını kaybetmiştir.

VWF, megakaryositlerde ve endotel hücrelerinde pre-, pro-VWF olarak sentezlenen büyük bir multimerik glikoproteindir. Birbirini izleyen yarılmalarla olgun VWF serbest kalır ve endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimlerinde ve trombositlerdeki α-granüllerinde depolanır. VWF sentezi ile ilgili ayrıntılar aşağıda yer almaktadır.

VWF'nin başlıca iki önemli fonksiyonu vardır:

* Hasarlanmış endotel bölgelerinde trombositlerin başlıca adezyonuna (takiben agregasyonuna da) aracılık ederek trombosit tıkacının oluşumunda rol oynar.
* Faktör (F) VIII'i bağlar ve taşır, böylece FVIII’i plazma proteazlarının degradasyonuna karşı korur.

VWH, toplumda en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur ve tahmini prevalansı 100'de 1 ila 10.000'de 1 olarak verilmektedir, birinci basamak düzeyinde ise 1000 kişiden 1’i kanama nedeniyle başvurmaktadır. Her iki cinsiyet benzer oranda etkilenmekte, ancak kadınların jinekolojik ve obstetrik kanamaları nedeniyle tıbbi yardım için gelme olasılıkları daha yüksektir. Hastalar sıklıkla tekrarlayan cilt ve mukoza kanamaları ve/veya travma veya cerrahi sonrası uzun süreli kanama ile başvurur. Kolay morarma, tekrarlayan burun kanaması, anjiyodisplazi ilişkili ya da ilişkisiz gastrointestinal sistem kanamaları ve menoraji en sık saptanan kanamalardır. Ayrıca diş tedavileri, doğum, ameliyat sonrası kanama veya eklem kanamaları (ciddi faktör eksikliği olan hastalarda) gibi kas-iskelet sistemi kanamaları da gözlenir.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) sınıflandırmasına göre VWH’nin üç tipi vardır:

Tip 1: VWF'nin kısmi kantitatif eksikliğidir.

Tip 2: VWF'nin kalitatif bozukluğudur. Tip 2 VWH ayrıca dört alt tipe ayrılır: Tip 2A, yüksek molekül ağırlıklı VWF'nin azalması veya yokluğu ile karakterizedir. Tip 2B, VWF'nin trombositlere afinitesini artıran bir fonksiyon kazanımından, Tip 2M azalmış VWF etkileşimlerinden, Tip 2N VWF'nin FVIII'e bağlanmasının azalmasından kaynaklanır.

Tip 3: VWF’nin çok düşük FVIII seviyeleri ile birlikte tam ya da tama yakın kantitatif eksikliğidir.

Tanı ve tedavi deneyimlerinin ve laboratuvar tanısındaki yeniliklerin artmasıyla Tip 1C, Tip 1S gibi alt tipler de tanımlanmıştır. Günümüzde genetik bilimindeki yenilikler de Tip 2B ve Tip 2N gibi alt tipler başta olmak üzere VWH tanısına önemli katkılar sağlamaktadır.

vWH’de tedavi, traneksamik asit gibi yardımcı tedavileri ve VWF düzeylerini doğrudan artıran desmopressin ve VWF konsantreleri gibi tedavileri içerir.

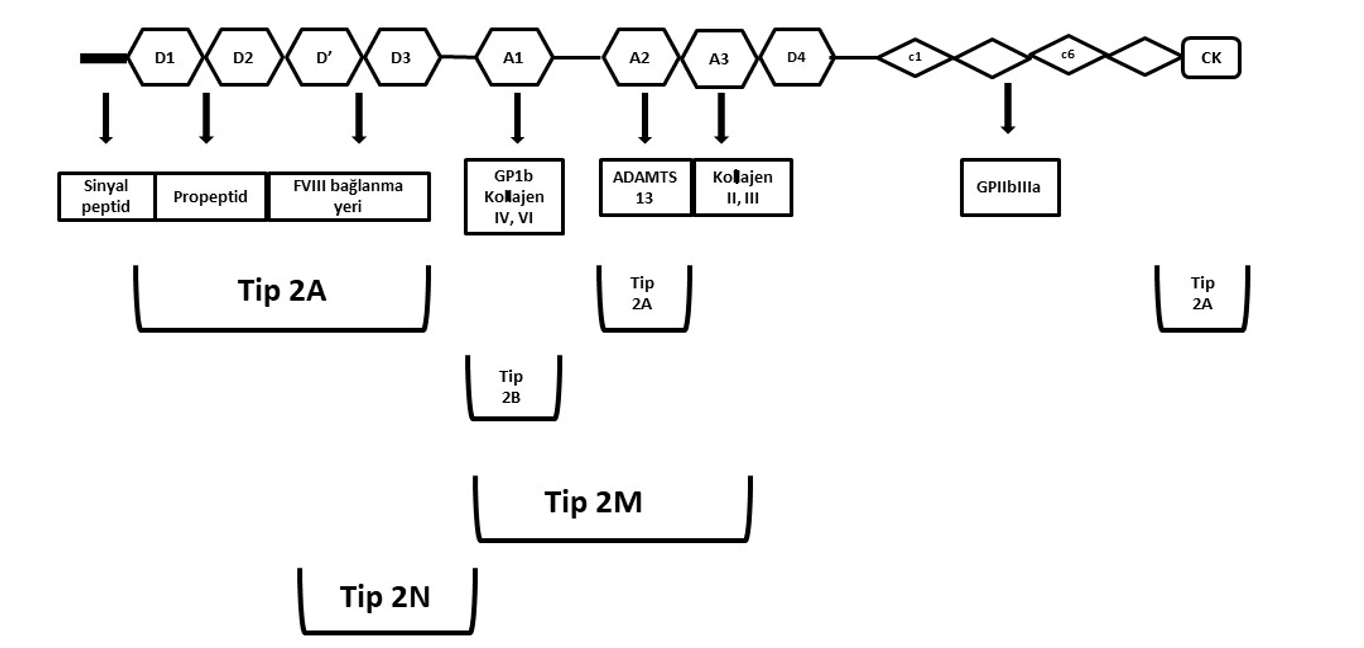
VWH'nin tanı ve tedavisinde halen bazı belirsizlikler bulunmaktadır. VWH'nin doğru ve zamanında teşhisi, klinisyenler ve hastalar için zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Etkilenen hastalar için en büyük zorluk, doğru ve zamanında tanıya ulaşamamaktır. Hastalar, kanama semptomlarının başlangıcından VWH tanısına kadar 15 yıl veya daha fazla gecikme yaşayabilmekte ve tanımlanan üç tipin ve alt tiplerin ayrımı ve önemi konusunda kafa karışıklığı da devam etmektedir. Doğru tanının önündeki engeller arasında; normal ve anormal kanama semptomları arasındaki farkın anlaşılmaması, en uygun tanısal yaklaşım konusunda tam bir netliğin olmaması, özelleşmiş laboratuvar testleri için kullanılabilirliğin, ulaşılabilirliğin ve uzmanlığın sınırlı olmasıdır.

Ülkemizin ilk “von Willebrand Hastalığı Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu” güncel bilgilerin ışığı altında, konusunda deneyimli uzman hekimler tarafından hazırlanmıştır.

**VWF sentezi**

Von Willebrand faktör büyük bir proteindir, VWF geni 12. kromozomun kısa kolundadır, 52 ekzon içerir. VWF çoğunlukla vasküler lümeni kaplayan endotel hücrelerinde sentezlenirken nadiren trombositlerin alfa granüllerinde de sentezlenir. Burada 2813 aminoasid içeren pre-pro-VWF olarak sentezlenen proteinin sinyal peptidi 22 aminoasid, propeptid kısmı 741 aminoasid ve olgun kısmı 2050 aminoasid içerir. İlk sinyal peptidinin ayrılması ile geride kalan propeptid ve olgun VWF ile endoplazmik retikulumda monomerik yapıya döner. Bu yapı D1-D2-D’-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK bölgeleri içerir (Şekil 1). Bu bölgelerden D1, D2 altünitesi propeptid kısım olarak adlandırılır. Ardından gelen D’-D3 bölgeleri FVIII bağlanma yerleridir. Sonraki üç A bölgesinden ilki olan A1 bölgesi trombosit yüzey glikoprotein (GP) Ibα, kollajen IV ve kollajen VI bağlanma bölgesi olup A3 bölgesi kollajen II ve kollajen III bağlanma bölgeleridir. A2 bölgesi ise VWF’nin multimer uzunluğunu kontrol eden proteaz olan ADAMTS13’ün (A Disintegrin And Metalloproteinaz Trombospondin tip 1) bağlanma bölgesidir. Ayrıca C4 bölgesi RGD (arginin-glisin-aspartat) aminoasidleri içerip trombosit integrin GPαIIbβ3 ile bağlanır. Hücre içinde endoplazmik retikulumda bulunan monomerik yapı “*sistein düğüm*” olarak adlandırılan CK bölgesinde yer alan disülfid bağları aracılığı ile diğer monomerik yapıya tutunarak dimerik yapıları meydana getirir. Bu yapılar golgi aparatusunda D’-D3 bölgelerinde yer alan N-terminal disulfid bağları aracılığı ile dimerik yapıların da birbirine tutunmasını sağlayarak multimerik yapıları oluşturur. Bu olgun multimerik yapı endotel içindeki Weibel-Palade cisimlerinde, sekrete edilmek üzere depolanır (Şekil 2). Endotel hücrelerinden VWF’nin sekresyonu *düzenli, bazal ve sürekli* salınım şeklinde gerçekleşir. *Düzenli ve bazal* VWF sekresyonu büyük multimerler olarak vasküler lümenin endotel hücre apikal yüzeyinde gerçekleşir. Çok büyük boyutlu VWF’nin multimer uzunluğunu kontrol eden ADAMTS13 isimli proteaz enzimidir. Multimer uzunluğuna göre sekrete edilen VWF plazmaya çıktığında ADAMTS13 tarafından proteolizise uğratılarak boyutu küçültülür. Multimer uzunluğu dışında VWF yapısındaki karbonhidrat içeriği de VWF miktarını belirlemede önemlidir. Matür VWF yüksek oranda glikolize olup %20 oranında karbonhidrat içerir. VWF propeptid kısmı ile endotele sıkıca tutunurken matür kısmı 13 adet N-bağı ve 10 adet O-bağı glikan içererek VWF’e glikolizasyon özelliği kazandırır. Bu glikanlar ABO(H) kan grubu determinantlarını taşıyarak proteolizisten etkilenmektedirler. Özellikle taşıdıkları ABO(H) kan grubu determinantlarının ADAMTS13 proteolizisine göre VWF düzeyi plazmada değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kan grubuna göre sırasıyla O, B, A, AB kan grubunun daha fazla oranda ADAMTS13 tarafından proteolizise uğradığı saptanmıştır. Bu nedenle O kan grubu taşıyan bireylerde VWF’nin düzeyinin %20-30 oranında daha düşük ve yarı ömrünün daha kısa olduğu (10 saat) tespit edilmiştir. Plazmaya çıkan matür VWF multimerleri katlantılı globular inaktif formdadır, sağlıklı bireylerde yarı ömrü 25.5 saattir.

*Sürekli* VWF sekresyonu ise küçük multimerler olarak endotel hücrelerinin bazolateral membranında gerçekleşir. *Sürekli ve bazal* VWF sekresyonu için endotel aktivasyonu gerekmezken *düzenli* VWF sekresyonu için mekanik stimülasyon ve agonistlerle uyarılmış endotel aktivasyonu gereklidir. Özellikle desmopressin (deamino D-arginine vasopressin, DDAVP) bu uyarılmış salınımdan sorumludur. Bunun yanında megakaryositteki alfa granüllerinde daha fazla olmak üzere trombositlerin alfa granüllerinde de VWF ve pek çok protein sentezlenirken koagülasyon faktör V gibi proteinler endositoz veya pinositozla plazmadan alınırlar. Trombosit alfa granülleri, VWF yanında diğer proteinleri de [P-selektin, fibrinojen, faktör V, PF4 (platelet faktör-4), PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü)] içerirler. Büyük, orta ve nadiren küçük boyutlu multimerler şeklinde salınan katlanmış globular VWF plazmada inaktif halde bulunur.



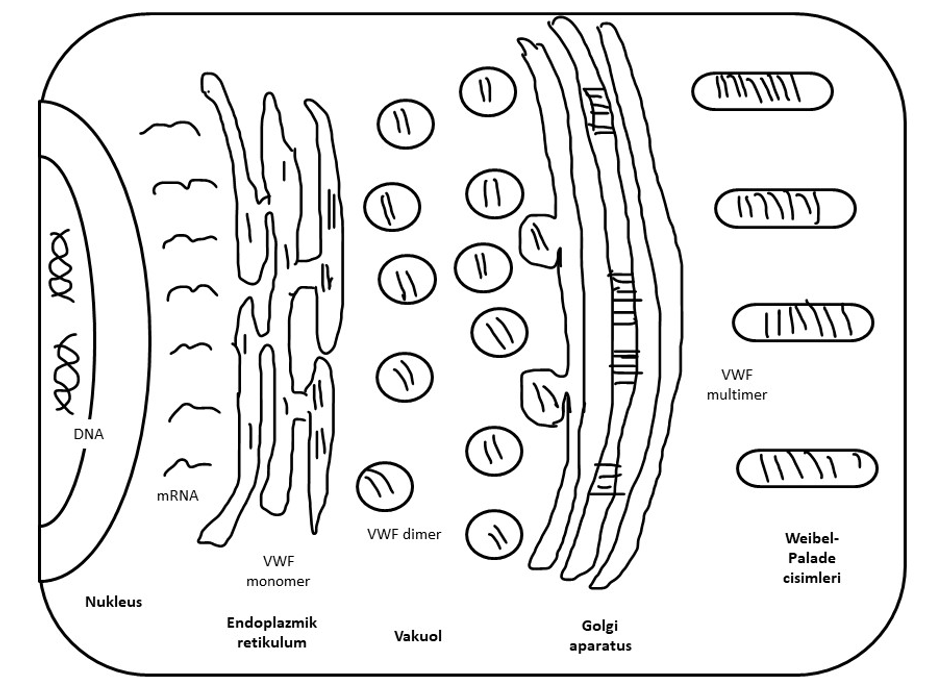


Şekil 1. von Willebrand faktör genindeki işlevsel bölgeler ve tip 2’deki genetik defektler (Prof. Dr. Zühre Kaya tarafından çizilmiştir).

**VWF fonksiyonu**



Plazmada bulunan VWF’nin iki önemli görevi vardır. İlki primer hemostazda rol alarak trombosit adezyon ve agregasyonuna yardımcı olmaktadır. İkinci görevi ile sekonder hemostazda etkili olan faktör FVIII’i çevreleyip plazmada FVIII’in erken proteolitik yıkımını önleyerek FVIII’in yarı ömrünün uzamasını sağlamaktadır.



Şekil 2. Hücre içi von Willebrand faktör sentezi (Prof. Dr. Zühre Kaya tarafından çizilmiştir).

Primer hemostazdaki rolünü kısaca özetleyecek olursak; plazmada globular halde katlantılı inaktif olarak bulunan VWF “***high shear stress***” olarak adlandırılan kan akışkanlığında stres yaratan durumlardan etkilenerek katlantılarının açılması ile aktif VWF haline döner. Büyük arter duvarındaki gerilim oranı saniyede 300-800, venlerde 15-200 iken arteriyollerde 450-1600’dür. Damar duvarı hasarlandığında veya daraldığında (aterom veya plak nedeniyle) bu gerilim oranı artarak saniyede 3000-5000’e ulaşabilir. Bu kadar yüksek stres oranı durumunda aktive olan VWF katlantıları açılarak subendotelyal kollajene A1 ve A3 bölgeleri aracılığı ile tutunurken eş zamanlı A1 bölgesi ile trombosit yüzeyindeki GPIbα ile bağlanarak trombositin endotele adezyonunu sağlamış olur. Bu bağlanma sonucunda trombosit yüzeyindeki GPIbα’nın alt ucuna takılı halde bulunan aktin ve filamin iskelet proteinleri hücre içi sinyal yolaklarını aktive ederek fibrinojen tutunma reseptörü olan trombosit integrin GPαIIbβ3’ün aktif hale gelmesine neden olur. Bu aktivasyonla birlikte trombositlerin birbirine tutunması sağlanarak trombosit “*agregasyonu* (kümeleşmesi)” meydana gelir.



Sekonder hemostazdaki rolünü de kısaca özetleyecek olursak; plazma VWF konsantrasyonu 10µg/mL’dir. VWF’nin 764. aminoasidinden 1036. aminoasidine kadar uzanan D’-D3 bölgesinde yer alan FVIII bağlanma bölgesinde VWF’e bağlanan FVIII, protein C aracılığı ile aktive olan serin proteazın yıkımından korunmuş olur. Plazmada erken yıkımı önlenen FVIII’in bu sayede yarı ömrü de uzamış olur. Ayrıca VWF, FVIII’i hasarlı alana taşıyarak sekonder hemostazda kofaktör olarak görev almasını da sağlamış olur. Matür VWF’nin yarı ömrü 16 saattir, desmopressin uyarımı sonucu plazmaya salınan VWF propeptidlerinin yarı ömrü ise 2-3 saattir. Özellikle bazı VWH tiplerinde tedavide desmopressinin kullanılması, VWF düzeyini 2-3 saatlik süre içinde artırarak geçici de olsa fonksiyon görmesini sağlamış olur.

**Kaynaklar**

1. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. Blood. 2015;125(13):2019-2028. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406.
2. Goodeve A, James P. von Willebrand Disease. 2009 Jun 4 [Updated 2017 Oct 5]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al (editors). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
3. Öner N, Gürsel T, Kaya Z, Keskin EY, Koçak Ü, Albayrak M, Yenicesu İ, Apak BB, Işık M. Inherited coagulation disorders in Turkish children: A retrospective, single-center cohort study. Transfus Apher Sci. 2020;59(3):102728.
4. Harris NS, Pelletier JP, Marin MJ, Winter WE. Von Willebrand factor and disease: a review for laboratory professionals. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(4):241-256.
5. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. Blood. 2020;136(25):2864-2874.
6. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. Thromb Res. 2020;196:579-589.
7. Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. Von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. Acta Haematol. 2012;128(3):158-169.
8. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
9. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264.

**KANAMA SKORLARI VE KLİNİK KULLANIMI**

Von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozuklukları ve koagülasyon faktör eksikliklerinde mukokutanöz kanama önemli bir semptomdur. Ancak, hemostatik açıdan sağlıklı bireyler de zaman zaman kanama şikâyeti ile başvurduğundan; özellikle hafif dereceli kanama bozukluklarının ayırt edilmesi güçleşmektedir. Bu nedenle, tanısal kesinliği arttırmak, gereksiz laboratuvar testlerinden kaçınmak, olgularda kanama riskini öngörebilmek, semptom ağırlığını tarif edebilmek amacıyla kanama öyküsünün standardize edilmesi amaçlanmış ve kanama skorları geliştirilmiştir.

**Kanama skorlarının gelişimi**

Sramek ve arkadaşları 1995 yılında, sağlıklı normal kontroller ile kanama diyatez~~i~~ne sahip hastaları ayırt edebilen kanama skorları ile ilgili deneyimlerini yayınlamıştır. Ancak, bu skorun daha çok tarama grubunda kullanılabilir olduğu, kanama semptomu olan ve hematolojiye sevk edilen seçilmiş bir grupta yetersiz kalabildiği görülmüş, bunun üzerine Uluslararası Hemostaz Tromboz Derneği (ISTH) von Willebrand Faktör (VWF) Standardizasyon Komitesi, kanama semptomlarının standardizasyonu üzerine çalışmaya başlamıştır.

**Kanama değerlendirme aracı olarak “Bleeding Assesment Tool (BAT)”**

Vicenzalı araştırmacılar, tip 1 VWH olan erişkinlerde, her bir kanama semptomunun 0 (hiç yok veya anlamsız) ile 3 (tıbbi müdahale gerektiren) puanla değerlendirildiği ve tüm skorların total skor oluşturacak şekilde toplandığı BAT’ı geliştirmişlerdir. En az üç kanama semptomuna sahip olmanın ve toplam skorun erkeklerde 3, kadınlarda 5’in üzerinde olmasının VWH Tip 1 için %98 spesifik, %69 sensitif olduğunu göstermişlerdir.

**MCMDM-1 VWH ve Yoğunlaştırılmış MCMDM-1 VWH Kanama Anketi**

“Avrupa Tip 1 VWH Tanı ve Tedavisi için Moleküler ve Klinik Belirteçler Çalışması (MCMDM-1 VWD)” kapsamında geliştirilmiş bu skor negatif semptomların daha iyi temsil edilebilmesi için -1’den (örneğin 2 kez diş çekimi veya cerrahi yapılmasına rağmen kanama olmaması) 4’e dek puanlanmış, total skor VWF düzeyi ile anlamlı olarak ters korele olarak bulunmuştur (p<0.001). Kısaltılmış bir versiyon olan yoğunlaştırılmış formunun VWH tanısında spesifitesi %87, sensitivitesi %100 olarak bulunmuştur. Bu skorun negatif tahmin değerinin klinik anlamlı bir kanama diyatezini dışlamaya yetecek şekilde 0.82-0.99 arası olduğu gösterilmiştir. Menorajili kadın olgularda VWH tipleri arasında hastalık ağırlığı bakımından da ayırıcı gücünün olduğu saptanmıştır.

**Menorajiye spesifik skorlar**

Menoraji şikayeti ile başvuran olguların %15-20’sinde altta yatan bir kanama diyatezi olduğu bilinmektedir. Ancak menorajinin miktarını belirlemek zordur ve bu nedenle “PBAC; Pictorial Bleeding Assesment Chart; Resimli Kanama Değerlendirme Tablosu” adında ped ve tampon resimleri ile kanama miktarını sembolize ederek semptomu standardize etmeyi amaçlayan bir skor geliştirilmiştir. PBAC skorunun ≥100 olması, ≥80 ml menstrüel kan kaybını ifade etmektedir. Kullanımı kısıtlıdır.

**Pediyatrik Kanama Skoru (PKS): Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ)**

Pediyatrik olgular erken dönemde hemostatik olay ile karşılaşmamışlarsa (örneğin hiç ameliyat veya sünnet olmamış, diş çekimi yapılmamış, henüz menstrüasyon yaşına gelmemiş çocuklar) kanama semptomları ortaya çıkmamış veya silik olabilir. Bu da tanısal güçlüklere yol açabilir. Bu nedenle geliştirilen PKS’ye göbek kanaması, sünnet kanaması, aşı sonrası kas içi kanama gibi semptomlar eklenmiş ve gerçekten ‘kanayan’ ve ‘kanamayan’ olgular ayırt edilmeye çalışılmıştır. Ülkemizden yapılan Türk çocuklarının değerlendirildiği Belen ve arkadaşlarının çalışmasında medyan kanama skorları Tip 1 VWH’de 4, Tip 2 VWH’de 7, Tip 3 VWH’de 16, kanama semptomu bildirerek kliniğe başvuran ancak hemostatik olarak normal olan kontrol grubunda ise 1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Türk çocukları için PKS’nin cutoff değeri ≥2 olarak tespit edilmiştir. Yine Belen ve arkadaşlarının erişkin ve çocuk VWH olgularını değerlendirdikleri başka bir çalışmada medyan ISTH-BAT skoru Tip 1 VWH olgularında 3 [0-19 (minimum-maksimum)], tip 3 olgularında ise 16 [9-27 (minimum-maksimum)] olarak saptanmıştır.

**ISTH-BAT Skoru**

Son olarak geliştirilen, aynı zamanda hem pediyatrik hem erişkinlere yönelik sorular içeren bu skor 2010’da geliştirilmiştir. ISTH-BAT skoru hem çocuk hem erişkinde kullanılabilmesi nedeniyle ayrıntıları ile verilecektir. Günümüzde en sık kullanılan skordur. Daha önceki skorlar gibi tek tek kanama bulguları, bunlara verilen değerler ve total skordan oluşmaktadır. **Pozitif** **total skor değerleri erişkin erkeklerde ≥4, erişkin kadınlarda ≥6 ve çocuklarda ≥3 olarak belirlenmiştir.** ISTH-BAT skorunun VWH’de ve trombosit fonksiyon bozukluklarında kanama diyatezi ön tanısı ile hasta sevkini destekleyeceğini ve laboratuvar testleri öncesi öngörü sağlayabileceğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Tablo 1’de ISTH-BAT Kanama Skoru’nun özet tablosu verilmiştir.

**Kaynaklar**

1. Sramek A, Eikenboom JC, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. Arch Intern Med. 1995;155:1409–1415.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. J Thromb Haemost. 2005;3:2619–2626.
3. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). J Thromb Haemost. 2006;4:766–773.
4. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2008;6:2062–2066.
5. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/ SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010; 8:2063–2065.
6. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost. 2009;7:1418–1421.
7. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Bowman M, Wakefield CD, Silva M, et al. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost. 2010;8:950–956.
8. Belen B, Kocak U, Isik M, Keskin EY, Oner N, Sal E, et al. Evaluation of Pediatric Bleeding Questionnaire in Turkish Children With Von Willebrand Disease and Platelet Function Disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(6):565-569.
9. Belen Apak FB, Ümit EG, Zengin Y, Sezgin Evim M, Ünal E, Özbaş HM, et al. Assessment of Patients with von Willebrand Disease with ISTH/BAT and PBQ Scores. Turk J Haematol. 2020:20;37(1):57-58.
10. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. J Thromb Haemost. 2012;10:2223-2229.
11. Higham JM, O’Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:734–739.
12. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, Hopman W, Clark DS, Mauer AC, Bowman M, Riddel J, Christopherson PA, Montgomery RR; Zimmerman Program Investigators; Rand ML, Coller B, James PD. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. Haemophilia. 2014;20:831-835.

Tablo 1. ISTH-BAT Kanama Skoru

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Belirtiler**  **(Tanıya kadar geçen sürede)** | **Skor** | | | | |
| **0** | **1**§ | **2**§ | **3** | **4** |
| Epistaksis | Hayır/önemsiz | >5/yıl ya da 10 dakikadan uzun süren | Yalnızca muayene\* | Burun tamponu ya da koterizasyon ya da antifibrinolitik | Kan transfüzyonu ya da replasman tedavisi (hemostatik kan bileşenleri ve rFVIIa) ya da desmopressin |
| Cilt | Hayır/önemsiz | Görünen bölgelerde, 5 ya da daha fazla morluk (>1 cm) | Yalnızca muayene\* | Yaygın | Kan transfüzyonu gerektiren spontan kanama |
| Minör yaralardan kanama | Hayır/önemsiz | Yılda 5’ten fazla ya da 10 dakikadan uzun süren | Yalnızca muayene\* | Cerrahi hemostaz | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Ağız boşluğu | Hayır/önemsiz | Var | Yalnızca muayene\* | Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Gİ kanama | Hayır/önemsiz | Var (ülser, portal hipertansiyon, hemoroid ya da anjiyodisplazi ile ilişkisiz) | Yalnızca muayene\* | Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Hematüri | Hayır/önemsiz | Var (makroskopik) | Yalnızca muayene\* | Cerrahi hemostaz, demir tedavisi | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Diş çekimi | Hayır/önemsiz  Hiç geçirmemiş | <%25’ten az işlemde bildirilmiş, hiç müdahale edilmemiş\*\* | ~~>~~ %25’ten fazla işlemde bildirilmiş, hiç müdahale edilmemiş\*\* | Tekrar sütür atma ya da tampon | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Cerrahi | Hayır/önemsiz  Hiç geçirmemiş | <%25’ten az işlemde bildirilmiş, hiç müdahale edilmemiş\*\* | >%25’ten fazla işlemde bildirilmiş, hiç müdahale edilmemiş\*\* | Cerrahi hemostaz ya da antifibrinolitik | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi ya da desmopressin |
| Menoraji | Hayır/önemsiz | Yalnızca muayene\* ya da 2 saatte birden daha sık ped değiştirmek ya da pıhtı ve taşma ya da PBACβ skoru >100\*\*\* | İş/okuldan uzak kalma yılda >2 kez ya da antifibrinolitik ya da hormonal tedavi ya da demir tedavisi ihtiyacı | Kombine tedaviler (antifibrinolitikler ve hormonal) ya da menarştan beri var olan ve 12 aydan uzun süren | Akut menoraji ile hastane başvurusu acil tedavi gereği ya da kan transfüzyonu, replasman tedavisi, desmopressin ya da dilatasyon ve küretaj ya da endometriyal ablasyon ve histerektomi gerektiren |
| Doğum sonrası kanama | Hayır/önemsiz  Doğum yapmamış | Yalnızca muayene\* ya da sintosin kullanımı ya da 6 haftadan uzun loşi | Demir tedavisi ya da antifibrinolitik | Kan transfüzyonu, replasman tedavisi, desmopressin gerektiren ya da anestezi altında muayene ve/veya uterin balon/pansuman kullanımı ile uterusun tampone edilmesini gerektiren | Yoğun bakım gerektiren herhangi bir müdahale, cerrahi (histerektomi, internal iliak arter ligasyonu, uterin arter embolizasyonu, uterin bağlama dikiş) |
| Hematom | Hiç | Travma sonrası, tedavisiz | Spontan tedavisiz | Spontan ya da travmatik, desmopressin ya da replasman tedavisi gerektiren | Spontan ya da travmatik, cerrahi müdahale ya da kan transfüzyonu gerektiren |
| Hemartroz | Hiç | Travma sonrası, tedavisiz | Spontan tedavisiz | Spontan ya da travmatik, desmopressin ya da replasman tedavisi gerektiren | Spontan ya da travmatik, cerrahi müdahale ya da kan transfüzyonu gerektiren |
| MSS kanaması | Hiç | - | - | Subdural, herhangi bir girişim | İntraserebral, herhangi bir girişim |
| Diğer kanamalar^ | Hayır/önemsiz | Var | Yalnızca muayene\* | Cerrahi hemostaz, antifibrinolitik | Kan transfüzyonu ya da replasman tedavisi ya da desmopressin |

* : 0 ve 1 arasındaki ayırım kritik öneme sahiptir. Skor 1 demek, “semptom anketör tarafından var olarak kabul edilmiş, ancak skor 2 ya da daha fazlası için yeterli değildir” anlamına gelmektedir.

\*: Yalnızca muayene: ‘Hasta tıbbi yardım istemiş ve bir uzman hekime yönlendirilmiş ya da detaylı laboratuvar incelemesi yapılması önerilmiş’ anlamına gelmektedir.

\*\*: Örnek: Kanamaya neden olan 1 diş çekimi / cerrahi (%100): atama yapılacak skor 2'dir; 2 diş çekimi / cerrahi, 1 kanama ile sonuçlanan (%50): atanacak skor 2; 3 diş çekimi / cerrahi, 1 kanama ile sonuçlanan (% -33): atanacak skor 2; 4 diş çekimi / cerrahi, 1 kanama ile sonuçlanan (%25): atama yapılacak skor 1'dir.

β: PBAC: Pictorial Bleeding Assesment Chart: Resimli Kanama Değerlendirme Tablosu

\*\*\* Toplama sırasında mevcut ise

^: Kapsadıkları: umbilikal kanama, sefal hematom, emme veya biberonla beslenme nedeniyle yanakta oluşan hematom, konjonktival kanama veya sünnet veya damardan kan almayı takiben aşırı kanama. Çocukluktaki mevcudiyeti, genel skordan bağımsız olarak ayrıntılı araştırma gerektirir.

**von Willebrand Hastalığının Laboratuvar Tanısı**

Von Willebrand faktörün sentezi, depolanması, sekresyonu, fonksiyonu veya klirensi sırasındaki kalıtsal veya edinsel bozukluklar von Willebrand hastalığına yol açmaktadır; etiyopatogeneze bağlı olarak laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi farklılıklar gösterir. VWH tanısına özgün olarak ülkemizde sıklıkla istenen ilk basamak tetkikleri; VWF antijeni (VWF:Ag), VWF ristosetin kofaktör aktivitesi (VWF:RCo), Faktör VIII koagülan (FVIII:C) düzeyleri ve ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (RIPA) testleridir; gerekirse ileri laboratuvar tetkikleri yapılır (Şekil 1, Şekil 2).

Özellikle VWH şüphesi zayıf olan erişkin kadınlarda kanama skoruna göre hastalığın dışlanması veya hastalığa özgün laboratuvar testlerinin istenmesi önerilmektedir. VWH şüphesi orta veya kuvvetli olan çocuk, kadın ve erkeklerde ise (uzun/artmış bireysel kanama öyküsü, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), birinci derecede akrabalarda VWH tanısı varlığı) kanama skorlaması yapılmadan VWH’ye özgün testler istenebilir (Şekil 2).

1. **Kanama diyatezi düşünülen hastada istenilen ilk basamak laboratuvar tetkikleri ve VWH’deki bulgular**

* Tam kan sayımında kronik kanamaya bağlı anemi, VWH Tip 2B’de trombositopeni saptanabilir. Trombosit tipi pseudo-VWH’de de trombositopeni olur.
* Parmak ucundan hazırlanmış periferik yaymada trombositopeni ile birlikte olan üstteki iki nadir tanı dışındaki VWH tiplerinde özellik yoktur.
* Kanama zamanı normal veya uzamıştır. İyi bir tanı testi olmadığı, düşük duyarlılık ve özgüllüğü olduğu için artık birçok merkezde tanı için kullanılmamaktadır. Trombosit kaynaklı VWF düzeyi, plazmadaki VWF düzeyine göre kanama zamanı ile daha iyi korelasyon gösterir. Günümüzde kanama zamanı yerine in vitro kanama zamanı olan PFA (platelet function analyzer)-100/200 testi tercih edilmektedir, ancak her merkezde yapılamamaktadır.
* İn vitro kanama zamanı olan PFA (platelet function analyzer)-100/200 bazı merkezlerde primer hemostazı ilgilendiren kanamalarda tarama testi olarak kullanılmaktadır. VWH tanısında duyarlılığı yüksektir, ancak trombosit fonksiyon bozukluklarında da uzadığından özgüllüğü düşüktür. Trombosit fonksiyon analizöründe *kollajen/epinefrin testi* ile ölçülen agregasyon süresi, kalıtsal intrensek trombosit bozuklukları, VWH ya da trombositleri inhibe eden ajanların (asetil salisilik asit ve türevlerinin) neden olduğu trombosit fonksiyon bozukluğu yüzünden normalden daha uzun saptanır. Ancak, *kollajen/epinefrin testi* ile saptanan trombosit fonksiyon bozukluğu, asetil salisilik asit (ASA) veya ASA içeren ilaçların etkisine bağlı ise bu durumda *kollajen/ADP testi* sonucunun normal olması beklenir ve ayırıcı tanıda bu sonuç anlamlı olur.
* Protrombin zamanı (PZ), trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normaldir.
* Ağır formlar dışında aPTZ normal bulunabilir. Genellikle VWF:Ag <35 IU/dL ise aPTZ uzar. Karışım testi (mixing testi) ile aPTZ sonucu normal düzeye gelir.

1. **VWH tanısı için istenilen ikinci basamak testleri**

* VWH’ye özgün başlıca laboratuvar testleri; VWF:Ag, trombosite-bağımlı vWF aktivitesi ve FVIII:C düzeyidir.
* VWF:Ag düzeyi kantitatif immünoelektroforetik yöntem veya enzime-bağlı immunosorbent yöntemiyle (ELISA) belirlenebilir. VWF:Ag düzeyi ile VWF’nin fonksiyonu değerlendirilemez.
* VWF:RCo ve VWF’nin kollajene bağlanma (VWF:CB) testi de VWF’nin fonksiyonunu gösterir. Ancak, güncel kılavuzlarda VWF aktivitesini (fonksiyonunu) değerlendirmek için trombosite-bağımlı VWF aktivitesinin bakılması (örnek VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) önerilmektedir, ancak ülkemizde henüz bu testler yapılamamaktadır.

VWF:Ag

Orantısız azalmış (<0.6)

var

yok

Orantılı azalmış (0.6-1.2)

VWF:RCo/VWF:Ag

FVIII:C/VWF:Ag <0.5

Artmış

RİPA

Azalmış

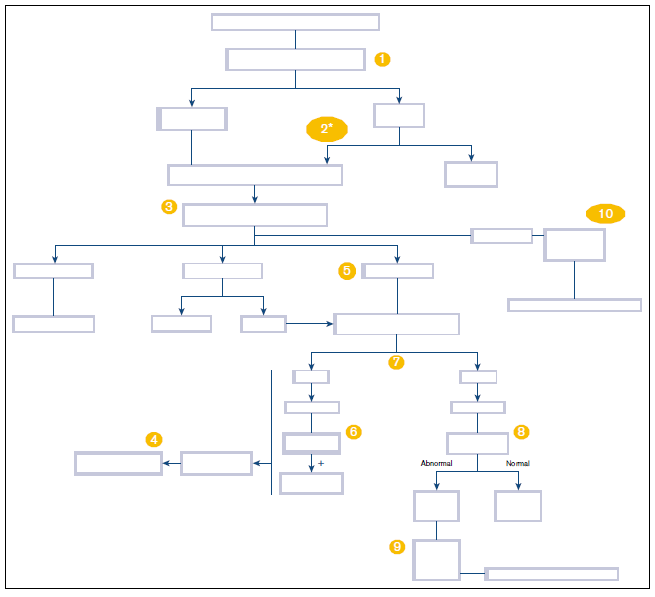
var

Büyük multimerler

yok

Şekil 1.von Willebrand hastalığına klasik laboratuvar yaklaşımı

**\***VWF:RCo/VWF:Ag oranı alt sınırını 0.7 olarak kabul eden kaynaklar da vardır.

Şekil 2.von Willebrand hastalığı için önerilen güncel laboratuvar yaklaşımı

VWH Tip 2B tanısı

FVIII<VWF

Trombosite - bağımlı VWF aktivitesi/VWF:Ag oranı

VWH Tip 2N tanısı

CBC,PZ/aPTZ (gerekirse fibrinojen, TZ)

VWF:Ag, trombosite- bağımlı VWF aktivitesi, FVIII:C

Anormal

sonuç

Genetik test

VWH Tip 2M

VWH Tip 2A,B

VWH

Tip 1C

Tanıyı tekrar değerlendir

Yaşla VWF düzeyi artışı

VWH Tip 1

DDAVP testi

VWH Tip 2

VWF:CB/Ag veya multimer

Normal

Anormal

>0,7

<0,7

VWF düzeyi >50

VWH düşünme

Kanama

yok

Kanama var

VWF:FVIII:B

veya genetik

test

VWH düşünme

Normal sonuç

VWF düzeyi <30

VWH ön tanısı

Kanama değerlendirme anketi

VWF düzeyi 30-50

* VWF:RCo testi, VWF’nin trombosit GPIbα reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. Ristosetin, VWF’nin formalinle fikse edilmiş trombositler üzerindeki GPIbα reseptörüne bağlanmasını arttırır, trombosit agregasyon eğrisinin eğimi plazma VWF düzeyi ile korelasyon gösterir. VWF:RCo testinde yıkanmış ve fikse edilmiş normal trombositler üzerine ristosetin ve hasta plazma dilüsyonları eklenir, oluşan aglütinasyon lam üzerinde çıplak gözle veya agregometrede ölçülür.
* VWF aktivitesi, VWF:CB testi ile de ölçülebilmektedir. ELISA yöntemiyle çalışılan VWF:CB testi, VWF:RCo testine göre daha iyi standardize edilmiştir.
* RIPA testi, VWF’nin GPIb’ye bağlanmasının artmış olduğu Tip 2B VWH tanısı için yapılabilir (Şekil 3). Standart trombosit agregasyon testinde kullanılan 1.0 mg/mL yoğunluklu ristosetinle agregasyon testi yapıldıktan sonra ristosetin yoğunluğu her seferinde 0.2 mg/mL azaltılarak normalde agregasyon oluşturmayan düşük yoğunlukta agregasyon olup olmadığına bakılır. Normalde 0.5 mg/mL ristosetinle agregasyon görülmezken Tip 2B’li hastalarda bu doz ile agregasyon görülür (Tablo 1). Günümüzde Tip 2 VWH tanısı için RİPA testi yerine genetik analiz yapılması önerilmektedir.
* VWF:Ag ve VWF:RCo düzeyi <30 IU/dL ise VWH’ye işaret eder. Amerikan Hematoloji Derneği (ASH), Uluslararası Tromboz Hemostaz Derneği (ISTH), Ulusal Hemofili Federasyonu (NHF) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH)’nun 2021 VWH Tanı Kılavuzu’nda Tip 1 VWH tanısı için VWF düzeyi (VWF:Ag ve/veya VWF:GPIbM) alt sınırı hastada anormal kanama varsa <50 IU/dL, kanama durumu gözetilmeksizin <30 IU/dL olarak önerilmektedir; ABO kan grubuna spesifik referans değerleri gerekmez.
* Tip 1C VWH’de VWF:Ag ve VWF:RCo azalmış, FVIII düzeyi normal / azalmıştır.
* Tip 2 VWH’de tanı için trombosite-bağımlı VWF aktivitesi /VWF:Ag oranının güncel cutoff değeri <0.5 yerine <0.7 (2A, 2B veya 2M) olarak kabul edilmektedir. Bazı Tip 2 hastalarında trombosite-bağımlı VWF aktivitesi ve VWF:Ag düzeyi normal, ancak oran düşük bulunabilmektedir. VWF multimer analizi veya VWF:CB/VWF:Ag oranı tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Tip 2N tanısı için VWF:FVIII bağlanma (VWF:FVIIIB) testi veya Tip 2A ve 2B’de olduğu gibi genetik analiz gerekebilir (Şekil 4).
* Tip 3 VWH’de VWF:Ag ve VWF:RCo düzeyi çok düşük bulunur (Tablo 1).

Tablo 1. von Willebrand hastalığında laboratuvar bulguları

**Tip**  **1 2A 2B 2M 2N 3**

VWF:Ag ↓ ↓ ↓ ↓ ↓/N ↓↓↓

VWF:RCo ↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓/N ↓↓↓

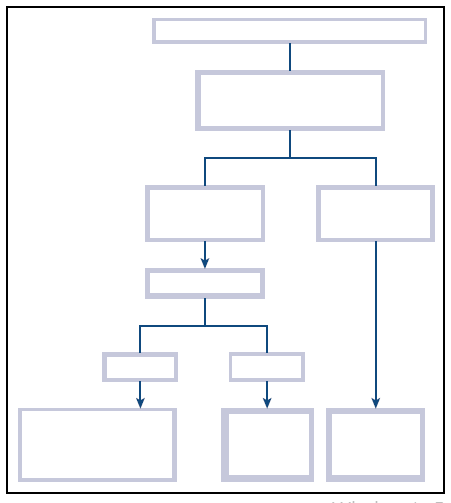
FVIII:C (IU/dL) ↓/N ↓/N ↓/N ↓/N 10-40 <10

VWF:RCo/VWF:Ag N (≥0.6) <0.6 <0.6 <0.6 N (≥0.6) -

Multimerler N Anormal Anormal N N Yok

RIPA N ↓ ↑ ↓ N Yok

N=Normal



Trombosit GPIb varyantları ve/veya diğer kanama bozuklukları açısından değerlendir

Tip 2B VWH ön tanısı

Negatif

Pozitif

RİPA testi

Tip 2A VWH tanısı

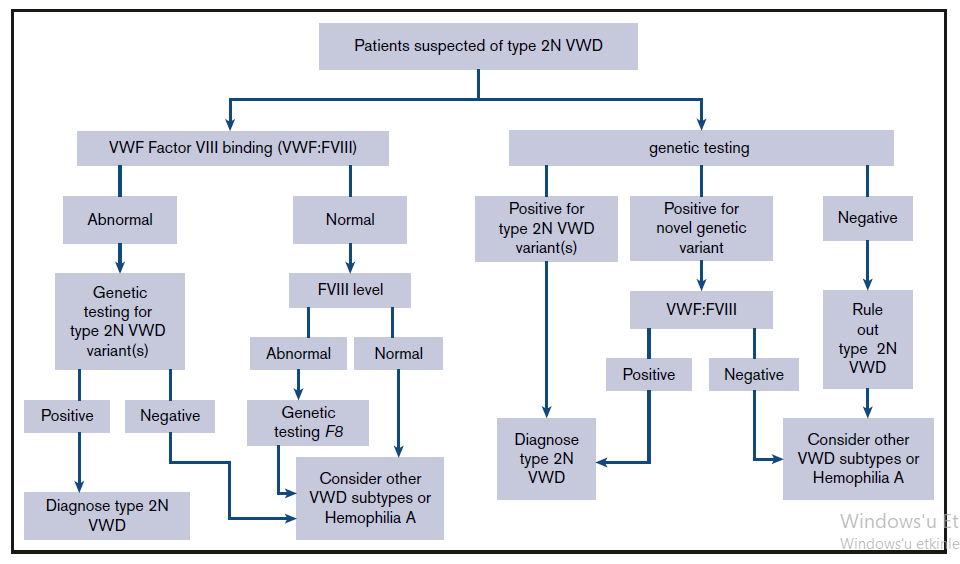
Tip 2B VWH tanısı

Tip 2B VWH varyantları pozitif

Tip 2B VWH varyantları negatif

Genetik test

Şekil 3.Tip 2B von Willebrand hastalığında tanı algoritması



VWH diğer alt tipleri veya Hemofili A düşün

F8 Genetik test

Negatif

Tip 2N VWH

değer

VWF:Faktör VIII bağlanma (VWF:FVIII) testi

Normal

Anormal

Pozitif

Genetik test

VWH diğer alt tipleri veya Hemofili A düşün

Negatif

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

değer

Negatif

Pozitif

değer

FVIII düzeyi

Tip 2N VWH tanısınıdışla

Tip 2N VWH ön tanısı

Tip 2N VWH varyantları için genetik test

Tip 2N VWH tanısı

Novel genetik varyant pozitif

Tip 2N VWH varyantı pozitif

VWF:FVIII

Normal

Anormal

Şekil 4. Tip 2N von Willebrand hastalığında tanı algoritması

1. **VWH tanısında ileri tetkikler**

* Son yıllardaVWF’nin N-terminal parçasının miktarını belirleyen VWF propeptid (VWFpp) tetkiki de bazı ileri merkezlerde çalışılmaya başlanmıştır. VWF propeptid düzeyi plazma olgun VWF düzeyini vermekte ve bunun VWF:Ag düzeyi ile kıyaslamasının (VWFpp/VWF:Ag) artmış VWF klirensi ile ilgili bozukluklar hakkında bilgi verebileceği (Tip 1C, edinsel von Willebrand sendromu) bildirilmektedir. ASH-ISTH-NHF-WFH 2021 VWH Tanı Kılavuzu’nda VWFpp/VWF:Ag oranı Tip 1C tanısı için önerilmemekte, desmopressin testinin 1. ve 4. saat sonuçları ile klirens durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir.
* Multimer analizi tanı için önemli olsa da ülkemizde rutin olarak yapılamamaktadır. Sıklıkla agaroz jel elektroforezi ile kalitatif ve kantitatif multimer anomalileri saptanabilir. Agaroz jel elektroforezi uygulandıktan sonra protein yapıları Western blotting veya immunofiksasyon yöntemi ile görünür hale getirilir. Tip 2A’da plazma ve trombositlerde büyük multimerler görülmezken, Tip 2B’de plazmada büyük multimerler azalmıştır (Şekil 5).
* Genetik mutasyon analizleri rutin tetkikler arasında değildir. Tip 1 VWH’lerin %35 kadarında mutasyon tanımlanamamıştır. Tip 2B, Tip 2N, Tip 2M’de ve özellikle prenatal tanı için Tip 3’te genetik mutasyon analizi istenebilir.



Şekil 5. von Willebrand hastalığında farklı tiplerde multimer analizi

1. **VWH’de laboratuvar sonuçlarını etkileyebilecek durumlar**

* Pre-analitik ve hastaya ait bazı faktörlerin bu testleri etkileyebileceği unutulmamalıdır. Örneğin kan travmatik alınmamalı, tüpler sallanmamalı, kan alındıktan sonra iki saat içinde çalışılmalıdır. Kan örneği hemen çalışılamayacaksa plazma santrifüje edilmeli, trombositler uzaklaştırıldıktan sonra plazma dondurulmalıdır. Dondurulmuş plazma laboratuvara ≤-40oC’ta ulaştırılmalıdır.
* VWH’de laboratuvar testleri farklı coğrafi kesimler ve hastanelerde şartlara bağlı olarak farklı yaklaşımlar gerektirebilir.
* Tetkikler bu konuda tecrübeli kişiler tarafından gerçekleştirilmeli ve yorumlanmalıdır.
* Kesin tanı için testler en az iki kez yapılmış olmalıdır.
* VWF düzeyi ABO kan grubundan etkilenir. “O” kan grubunda VWF düzeyi fizyolojik olarak %20-30 daha düşüktür. Artmış klirensin buna neden olduğu düşünülmektedir.
* VWF düzeyleri çocuklarda, ergenlerde ve erişkinde farklılık gösterir. Ortalama plazma VWF:Ag düzeyi 3-6 yaş arası çocuklarda 82 IU/dL iken 11-18 yaşlarında 100 IU/dL dolayındadır. Yaşlanmayla birlikte VWF düzeyleri artabilir, Tip 1 VWH tanısı konmuş kişilerde bu durum yaşlanmayla birlikte yeniden değerlendirilmelidir. Tip 2 VWH ve Tip 3’te yaşla birlikte olan düzey değişiklikleri çok az olur veya hiç olmaz.
* Yüksek östrojen düzeyi (gebelik, doğum kontrol ilacı kullanımı gibi), stres, ağlama, akut enfeksiyon veya enflamatuvar durumlar, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, kuvvetli egzersiz, flebotomi ve travma VWF:Ag düzeyini yükseltir.
* VWF:Ag düzeyi menstrüel siklusun günlerine göre değişiklik gösterebildiğinden siklusun 5-7. günleri arasında test yapılmalıdır.
* Hipotiroidizmde, sodyum valproat kullanımında, demir eksikliği anemisinde VWF:Ag düzeyi azalabilir.
* Otomatik koagülasyon analizörlerinde VWF:Ag için kullanılan turbidometrik yöntemler, romatoid faktörlere bağlı olarak yanlış sonuç verebilir.

1. **VWH’de özel durumlarda laboratuvar testleri**

* Desmopressin testi için desmopressin 0.3 µg/kg (maksimum 20 µg) İV veya SC uygulanır. Birinci saatin sonunda (maksimum düzey için), 2. ve 4. saatte (klirensi değerlendirmek için) kanda FVIII:C ve VWF:RCo düzeylerine bakılır. Son yıllarda hastayı “yanıtlı” olarak tanımlamak için FVIII:C ve VWF:RCo düzeylerinin bazal değerin en az iki katına çıkması gerektiği belirtilmektedir.
* Gebelikte VWF düzeyleri artar. Tip 2N’de bu artışla birlikte FVIII:C düzeyi normale gelir. Tip 2B’de trombositopeni ağırlaşabilir. Son trimesterde, özellikle son 10 günde VWF:RCo ve FVIII:C düzeyleri takip edilmelidir.
* Edinsel VWH’de laboratuvar tetkiklerinde VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII:C düzeyleri düşüktür, genellikle Tip 2A’dakine benzer. Ristosetine dayalı testler, trombosite-bağımlı VWF aktivitesi /VWF:Ag (GP1bM/VWF:Ag) oranı veya VWF:CB/VWF:Ag oranının <0.7 bulunması tanıda yardımcıdır. VWF multimer analizi tanıda altın standart ise de bir çok laboratuvarda yapılamamaktadır. Kanamalı bir hastada edinsel VWH de akılda tutulmalı, laboratuvar testleri yorumlanırken primer bir başka hastalık varlığı göz ardı edilmemelidir. Edinsel VWH’de alttaki hastalığa bağlı farklı mekanizmalarla VWH gelişimi söz konusudur. Konjenital kalp hastalıkları, aortik darlık veya kalp kapak hastalıklarında yüksek moleküler ağırlıklı VWF multimerlerinin aşırı parçalanmasıyla Tip 2A, malign hastalıklarda tümör hücrelerinin VWF’yi adsorbe etmesiyle veya hyalüronik asite bağlanmasıyla Tip 1, hipotiroidide VWF’nin sentezinin azalmasıyla veya otoimmun hastalıklarda VWF’ye karşı otoantikor gelişmesiyle Tip 1 veya Tip 3 kliniğinde edinsel VWH ortaya çıkabilir. Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklarda otoantikor gelişimiyle Tip 2 VWH’ye benzer bulgular olabilir. Edinsel VWH’de çoğunlukla otoimmun antikoru saptamak mümkün olmaz, ancak VWF:Ag propeptidi tipik olarak artmıştır.
* Trombosit tipi pseudo-VWH’de VWF düzeyi ve VWF:RCo testi sonucu Tip 2B VWH’deki gibidir, ancak RIPA testi normaldir.

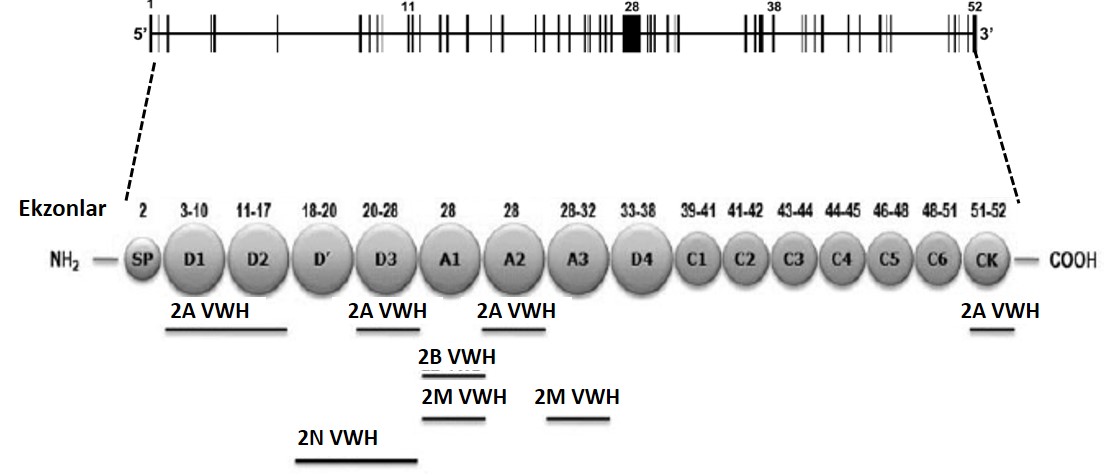
Kaynaklar

1. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
2. Kragh T, Pekrul I, Ott HW, Spannagl M, Möhnle P. A novel approach to laboratory assessment and reporting of platelet von Willebrand factor. Platelets. 2022;33(2):242-248.
3. Favaloro EJ, Pasalic L. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease (VWD): Geographical perspectives. Semin Thromb Hemost. 2022;48(6):750-766.
4. Sidonio RF, Lavin M. Diagnostic pitfalls and conundrums in type 1 von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022(1):618-623.
5. Makris M, Hermans C. The 2021 von Willebrand disease guidelines: Clarity and controversy. Haemophilia. 2022;28(1):1-3.
6. Harris NS, Pelletier JP, Marin MJ, Winter WE. Von Willebrand factor and disease: a review for laboratory professionals. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(4):241-256.
7. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020;191(3):329-339.
8. Gürsel T. Von Willebrand Hastalığı. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Antalya.
9. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-65.
10. Hayward CP, Moffat KA, Graf L. Technological advances in diagnostic testing for von Willebrand disease: new approaches and challenges. Int J Lab Hematol. 2014;36:334-340.
11. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, Friedman KD, Haberichter SL, Bellissimo DB, Udani RA, Dasgupta M, Hoffmann RG, Ragni MV, Shapiro AD, Lusher JM, Lentz SR, Abshire TC, Leissinger C, Hoots WK, Manco-Johnson MJ, Gruppo RA, Boggio LN, Montgomery KT, Goodeve AC, James PD, Lillicrap D, Peake IR, Montgomery RR. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. Blood. 2016;127(20):2481-2488.
12. DiGiandomenico S, Christopherson PA, Haberichter SL, Abshire TC, Montgomery RR, Flood VH; Zimmerman Program Investigators. Laboratory variability in the diagnosis of type 2 VWD variants. J Thromb Haemost. 2021;19(1):131-138.
13. Lanzkowsky P. Leukemias.Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 7th Edition. Elsevier Academic Press;2021:310-313.
14. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Von Willebrand Disease. Handbook of Pediatric Hematology and Oncology, Third Edition. Wiley Blackwell;2021:95-102.
15. O'Brien S. Acquiring a new diagnostic approach for aVWS. Blood. 2023;141(1):7-9.

**VON WILLEBRAND HASTALIĞI – GENETİK TANI**

Von Willebrand hastalığı tanısında genetik analizlerin önemi, bu ön tanı ile değerlendirilen olgularda, laboratuvarda yürütülen fenotipik analizlerin sayısı ve kalitesinin yanısıra bu testlere ulaşılabilirlik ile ters orantılıdır. Tüm laboratuvar testleri ve moleküler defektlerin belirlenmesi ile hastanın fenotipik tanısı doğrulanacaktır. Diğer yandan, VWF-FVIII bağlanma testi (VWF:FVIIIB), ristosetinin indüklediği trombosit agregasyonu (RİPA) veya multimer analizi gibi VWH’n~~i~~n tanı ve tiplendirmesi için yol gösterici olan fenotipik testlerden bazıları yapılamıyorsa VWH’ye neden olan mutasyonun tanımlanması, hastanın teşhisi için çok önemli olacaktır.

VWF geni, 12. kromozom üzerinde haritalanmış, 52 ekzondan oluşan, 178kb büyüklüğünde, yaklaşık 9kb’lık bir mRNA’yı kodlayan oldukça büyük bir gendir. Bu genin 22. kromozom üzerinde lokalize bir yalancı geni mevcuttur. Yalancı genler, işlevsel bir genin çalışmayan evrimsel akrabaları olup, protein kodlama yeteneklerini kaybetmiş veya bir şekilde hücre içinde artık ifade edilmeyen DNA dizileridir. VWF geninin yalancı geni %96’nın üzerinde homolojiye sahip olup, bu yüksek homoloji oranı sebebiyle özellikle dizi analizi sırasında çeşitli tanısal zorluklara sebep olmaktadır. VWF geninin şematik yapısı ve VWF öncül proteininin ilgili bölgeleri Şekil 1’de gösterilmektedir.



Şekil 1. VWF gen organizasyonu, öncül VWF protein bölgeleri ve mutasyon bölgesine göre oluşan VWH tipleri (1 ve 2 numaralı kaynaklar temel alınarak çizilmiştir).

VWH’nin genetik etiyolojisinin belirlenmesi, hastalığın biyolojisini tanımlamak, zor vakalarda kesin tanıyı oluşturmak, taşıyıcıları tespit edebilmek ve eğer istenirse gerekli olgularda prenatal tanı ve/veya preimplantasyon genetik tanı gibi olanaklar sağlayabilmek açısından önemlidir.

Genetik test açısından izlenmesi gereken stratejinin tespitinde, en az üç kuşak çizilen aile ağacının incelenmesi hastalığın kalıtım paterninin ön görülmesine olanak sağlarken, koagülasyon laboratuvarı tarafından yapılan fenotipik testlerin verilerinin genetik laboratuvarına ulaştırılması, analiz sonucu elde edilen varyantların yorumlanmasında yol gösterici olacaktır. Tablo 1’de VWH tiplerine etki mekanizması, kalıtım özellikleri, klinik fenotipten sorumlu patojenik varyantın sıklıkla belirlendiği protein bölgesi ve çoğunlukla belirlenen mutasyon türü kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. VWH tiplerinin oluşum mekanizması, kalıtım modeli ve mutasyon türü (5).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tip** | **Alt tip** | **Mekanizma** | **Kalıtım** | **Mutasyon protein bölgesi** | **Mutasyon Türü** |
| 1 | Tip 1 | Kısmi kantitatif eksiklik | OD, bazen OR veya kodominant | Tüm VWF | *Nonsense, missense*, insersiyonlar, delesyonlar, *splice* |
| Tip 1C | Kısmi kantitatif eksiklik, artmış klirens | OD | D’D3, D4 | *Missense* |
| 2 | Tip 2A | Bozuk multimerizasyon | OD/OR | D1, D’, D3, A2, CK | *Missense* |
| Tip 2B | GP1b bağlanmasında fonksiyon kazanımı | OD | A1 | *Missense* |
| Tip 2M | Bozuk multimerizasyon ve kollajen bağlanması | OD | A1, A3 | *Missense* |
| Tip 2N | Azalmış FVIII bağlanması | OR | D’, D3 | *Missense* |
| 3 | Tip 3 | Total kantitatif eksiklik | OR | Tüm VWF | *Nonsense, missense,* insersiyonlar, delesyonlar, *splice* |

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif

Genetik test öncesi mutlaka VWH’li birey ve ailesi için genetik danışma verilmelidir. Bu danışma seansında; hasta, aile ya da yasal sorumlu tarafından verilen yazılı onamın ardından, yapılacak test süreci, bu testin sınırlılıkları, faydaları ve elde edilecek test verilerinin olası sonuçları hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılarak test amacıyla örnek alımı için izin alınır.

Genetik danışma seansı, prenatal tanı (PNT), hemofili taşıyıcılarında gebelik ve doğum yönetimi ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) hakkında bilgi ve tavsiyeleri içermelidir. Hizmetin sunulduğu ülkede bu tür prosedürleri düzenleyen ilgili yasaların farkında olmak ve bunlara uymak önemlidir.

Genetik test, VWH’ye yol açan varyantı her zaman belirleyemez. Genetik danışma esnasında bu olasılık da genetik test için başvuran bireye açıkça belirtilmelidir.

**Genetik analiz için endikasyonlar**

Genetik test, tüm etkilenmiş olgular (proband) ve aile içinde risk altındaki akrabalara önerilmelidir. Bu açıdan hasta ve ailesinde kanama semptomları ile VWH düşünülen ve VWF aktivitesi <30 IU/dL olarak saptanan olgularda genetik analiz planlanmalıdır. Mümkünse, koagülasyon laboratuvarında yapılmış testlerin sonuçları, hem test seçiminde hem de elde edilecek varyantların analizinde yol gösterici olacağından, genetik laboratuvarına iletilmelidir.

İdeal olarak, hastalık yapıcı varyant **ilk olarak etkilenmiş olguda** tespit edilmelidir. Ailedeki tüm diğer olası hastalar ve taşıyıcılar (özellikle Tip 3 VWH için) bu analiz sonucu belirlenen varyant için araştırılmalıdır.

Eğer etkilenmiş olgu analiz için uygun değilse, bu durumda ailedeki diğer olası hasta bireylerde genetik test yapılabilir. Bununla beraber, bu bireyde hastalık yapıcı varyantın tespit edilememesinin danışanın durumunu tamamen dışlamayacağı verilecek raporda açıkça belirtilmelidir.

Tip 3 VWH için taşıyıcı olduğu belirlenmiş gebelerde, baba adayının da taşıyıcılığının bilinmesi durumunda, aile talebi ve perinatoloji etik kurul onayı ile, fetusun mutasyon durumunun belirlenebilmesi amacıyla prenatal tanı seçenekleri planlanabilir. Erken gebelik döneminde koryon villüs biyopsisi (KVB) veya geç gebelik döneminde amniosentez yapılarak prenatal tanı (PNT) gerçekleştirilir. Bu işlem doğumun yönetimine rehber olması açısından ya da etkilenmiş fetus nedeniyle gebeliğin sonlandırılması amacıyla planlanır. Prenatal tanının gebeliğe oluşturabileceği riskler, genetik danışma sırasında anlatılmalıdır.

Gebelik öncesinde moleküler tanısı belirlenmiş Tip 1 veya 2 VWH olgularında, gebelik sırasında annenin fetusun hastalığını bilme talebi dışında prenatal tanı önerilmez. Ancak, ailede tespit edilmiş varyant açısından postnatal tanı hızla yapılarak, kanama beklenmeden varyantın varlığı ya da yokluğu saptanabilir.

**Etkilenmiş olgunun genetik analizinde uygulanacak strateji**

VWH tanısı düşünülen, moleküler analizi planlanan olgularda iki yöntem kullanılabilir. Birinci yöntem özellikle nokta mutasyonlarının tespitine yönelik gerçekleştirilen dizi analizidir. Dizi analizi ile tespit edilemeyen kopya sayısı değişikliklerinin tespiti için de delesyon/duplikasyon analizi kullanılmaktadır.

VWF geninin dizi analizi, tüm kodlayıcı bölgeleri kapsayacak şekilde planlanabileceği gibi, özellikle Tip 2 VWH’de öngörülen alt tiplere göre hedefli olarak da planlanabilir (Şekil 1 ve Tablo 1).

Dizi analizi ve delesyon/duplikasyon analizinin, moleküler etiyolojide mutasyonu belirleme oranları VWH’nin tipine göre değişkenlik göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. VWH tipine göre genetik analiz yöntemleri ve etkinliği (5).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **VWH Tipi** | **Analiz yöntemi** | **Patojenik varyant saptanma oranı** |
| Tip 1 | Dizi analizi | %80 |
| Gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi | %6 |
| Tüm Tip 2 formları | Dizi analizi | %90 |
| Gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi | %0.2 |
| Tip 3 | Dizi analizi | %90 |
| Gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi | %3.7 |

Dizi analizi planlanırken, analiz yönteminin VWFP (yalancı gen) dışlanacak şekilde tasarlandığından emin olunmalıdır.

Klinik olarak VWH düşünülen bir olguda öncelikli test stratejisi Şekil 2’de şematize edilmiştir.

diyagram, plan, metin, teknik çizim içeren bir resim

Açıklama otomatik olarak oluşturuldu

Şekil 2. VWH için genetik tanı yaklaşımı

Laboratuvarın imkanlarına bağlı olarak, **VWF geninin dizi analizi Sanger yöntemi ya da yeni nesil dizi analizi (YNDA)** ile gerçekleştirilebilir.

Delesyon/duplikasyon analizi başta **MLPA (Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu)** olmak üzere gap-PCR veya kantitatif gerçek zamanlı PCR gibi yöntemlerle gerçekleştirilmelidir.

Prenatal tanı için yapılacak testte ise özellikle maternal kontaminasyona dikkat edilmelidir. Bu durumun belirlenmesi amacıyla çeşitli yöntemler (STR belirteçleri ile fragman analizi vb.) kullanılabilir.

**Varyant İsimlendirme ve Sınıflandırma**

Mendelian hastalıklarda genetik varyantların sınıflandırılması için yaklaşım ve terminolojinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla, “Amerikan Medikal Genetik ve Genomik Koleji” kılavuzları geliştirilmiştir. Bu kılavuzlar ışığında oluşturulan raporlar klinisyenlere elde edilen varyantın gen fonksiyonu üzerindeki etkilerini gösteren faydalı bilgiler sağlamaktadır.

Elde edilen genetik varyantların standardize bir şekilde isimlendirilmesinde “İnsan Genomu Varyasyon Derneği” standartları kullanılmaktadır.

**Sonuç Raporları**

Hastanın yapılan genetik analizine ait sonuç raporu, hasta ve kullanılan örneğin belirtildiği, standardize bir isimlendirme kullanılarak yazılan varyantı içermelidir. Ayrıca raporda, kullanılan yöntemin sınırlılıkları belirtilmeli, klinisyene net bilgiler sunacak şekilde elde edilen varyantın klinik olası etkilerine işaret edecek yorumlar yapılmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease. Haemophilia. 2017;23:188-197.

2. Battle J, Perez-Rodriguez A, Corrales I, Borras N, Pinto CJ, Lopez Fernandez MP, et al. Update on molecular testing in von Willebrand Disease. Semin Thromb Hemost. 2019; 45:708-719.

3. Swystun LL, Lillicrap D. How much do we really know about von Willebrand disease? Curr Opin Hematol. 2016;23(5):471-478.

4. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Blood 2013;122(23):3735-3740

5. Goodeve A, James P. von Willebrand Disease. 2009 Jun 4 [Updated 2017 Oct 5]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/

6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Foster GJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5): 405-424.

7. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors’ Organisation Good Practice Paper. Haemophilia. 2019; 25(1):116-126.

8. den Dunnen JT , Dalgleish R , Maglott DR , Hart KR, Greenblatt SM, Jordan McGowan J, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. Hum Mutat. 2016;37(6):564-569.

9. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, Fowler B, Kwa Hehir YJ, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet. 2014;22 (2):160-170.

10. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg SJ, Brown KK, Deignan LJ, et al. ACMG clinical laboratory standards for next- generation sequencing. Genet Med. 2013;15(9):733-747. .

**TİP 1 VON WİLLEBRAND HASTALIĞI**

Tip 1 von Willebrand Hastalığı;kantitatif VWF eksikliğidir, en sık görülen tip olarak olguların yaklaşık %80’ini ve semptomatik hastaların %75’ini oluşturur. Tip 1 VWH değişken penetranslı otozomal dominant olarak kalıtılır ve klinik olarak hafif kanamalardan, tekrarlayıcı kanama ataklarına kadar farklı klinik gösterebilir. Genellikle şiddeti VWF eksikliğinin düzeyi ile ilişkili olan mukokutanöz kanama semptomları gösterir.

**Klinik bulgular**

Tip 1 VWH olanlarda sıklıkla burun kanaması, cilt kanamaları, küçük yaralanmalarda kanamalar, ağız içi kanamalar, gastrointestinal sistem kanamaları, ameliyat sonrası kanamalar, menoraji, doğum sonrası kanamalar, nadiren hematomlar ve hemartrozlar görülebilmektedir. Tanı alan kadınların %80’inden fazlasında menoraji şikayeti, %20’den fazlasında bu nedenle histerektomi öyküsü alınabilir. Tüm menoraji şikayeti olan kadınların %5-20’sine VWH tanısı konmaktadır. Pierce-Williams RAM ve arkadaşlarının çalışmasında, Tip 1 VWH olan kadınların doğum sonrası kanamaları değerlendirildiğinde; ilk 24 saat içinde olan primer doğum sonrası kanama sıklığı %2,8 olup normal popülasyonla (%3) benzer iken, sekonder doğum sonrası kanama olarak değerlendirilen 24 saat-12 hafta arasındaki kanama sıklığının normal popülasyondan (%1) belirgin olarak fazla olduğu (%15) gösterilmiştir.

Kanama bulguları olan, VWH’den şüphe edilen vakaya ilk olarak yaşına uygun kanama skoru yapılması önerilir. Bu skorlar farklı sistemleri içeren ayrıntılı kanama öyküsü alınmasını sağlar ve yüksek puan alanların ayrıntılı araştırılması gereklidir. *Daha ayrıntılı bilgi için “Kanama Skorları ve Klinik Kullanımı” bölümüne bakınız.* Bu skorlar gereksiz laboratuvar testleri için harcanacak zaman ve para kaybını önlemek için yararlıdır. Rodeghiero F ve arkadaşlarının çalışmasında, tip 1 VWH’de kanama öyküsünde en az üç kanama semptomu olması veya kanama skorunun erkeklerde en az 3, kadınlarda 5 olması çok spesifik (%99), ancak daha az duyarlı (%69) bulunmuştur.

**Laboratuvar testleri**

VWH bulguları olan hastaların laboratuvar değerlendirmesinde ilk basamak testleri; tam kan sayımı, parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma, protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) testleridir. Fibrinojen ve trombin zamanı da bakılabilir. Tanıda tip 1 VWH’nin düşünüldüğü durumlarda, ikinci basamak testleri; VWF protein konsantrasyonu (VWF antijeni, VWF:Ag) ve VWF fonksiyonunu (Ristosetin kofaktör aktivitesi, VWF:RCo) değerlendiren tetkikler ve faktör VIII aktivitesi (FVIII:C)’dir. Güncel kılavuzlarda VWF aktivitesini (fonksiyonunu) değerlendirmek için trombosite-bağımlı VWF aktivitesinin bakılması (örnek VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) önerilmektedir, ancak ülkemizde henüz kullanımda olan testler değildir.

Tip 1 VWH’de karakteristik olarak VWF antijeni ve Ristosetin kofaktör aktivitesinde orantılı bir azalma görülmektedir. VWF:RCo/VWF:Ag oranı ˃0,6’dır. Plazma FVIII aktivitesi de VWF’nin azalması nedeniyle azalmış olabilir. VWF multimerleri normaldir. Tip 1 VWH’de laboratuvar bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Plazma VWF düzeyi değişkenlik gösterebilir, kanamalarda, travmalarda ve gebelikte artar. Ayrıca VWF bir akut faz reaktanıdır. Bu durum tip 1 VWH tanısının konulmasını zorlaştırabilir, hastalarda zaman zaman normal değerler görülebilir. Bu nedenle testlerin akut faz aktivasyonu olmayan dönemlerde tekrarlanması gerekebilir. Yaş ile VWF düzeyinin artması nedeniyle tip 1 VWH olan yaşlı bireylerde VWF düzeyi normal sınırlarda bulunabilir. Buna karşılık yaş arttıkça kanama semptomlarının azalmadığı gösterilmiştir. Ancak, kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme riski VWH’de azalmıştır. VWH için tüm olası anormalliklerin saptanmasını içeren tek bir laboratuvar testi yoktur. Bu nedenle tanıda yardımcı olacak VWF antijeni, fonksiyonu ve yapısını anlamamıza yarayan birçok test vardır. Kanama zamanı, aPTZ ve trombosit fonksiyon analizörü-100/200 (PFA-100/200) gibi tarama testleri bazı VWH hastalarında normal olabilir ve bunların normal olması tanıyı dışlamaz. Diğer taraftan, tarama testleri anormal olsa da ek olarak bazı spesifik VWF testlerinin yapılması gerekebilir.

Tablo 1. Tip 1 VWH’de laboratuvar testleri ve sonuçları

|  |  |
| --- | --- |
| **Testler** | **Sonuçlar** |
| Trombosit sayısı | Normal |
| aPTZ | Normal/Uzun |
| Kanama zamanı veya PFA-100/200 | Normal/Uzun |
| VWF:Ag | Düşük (˂30 IU/dl) |
| VWF:RCo | Düşük (˂30 IU/dl) |
| VWF:RCo/VWF:Ag | ˃0,6 |
| Trombosite-bağımlı VWF aktivitesi (Örneğin VWF:GPIbM)/VWF:Ag | ˃0,7 |
| FVIII:C | Normal/ Düşük |
| VWF:RCo/FVIII:C | ˃0,6 |
| RIPA (Ristosetin ile trombosit agregasyonu) | Normal/Düşük |
| Multimerler | Normal |
| VWF/FVIIIB (VWF’nin FVIII’e bağlanması) | Normal |
| VWF:CB (VWF’nin kollajene bağlanması) | Düşük |

VWF:Ag, plazmada VWF proteininin düzeyini saptamak için bir ölçüdür. VWF antijen düzeyinin saptanmasında ELISA testi en sık kullanılan testtir. Genel olarak 30 IU/dL altındaki VWF:Ag düzeylerinin anormal olduğu kabul edilir. VWF:Ag düzeyleri 30 ile 50 IU/dL arasında ise “düşük VWF” olarak belirtilir ve bu aralıktaki bazı bireylerin kanama kliniği yok iken diğer bireyler semptomatik olabilir. VWF plazma düzeyleri stabil değildir ve birçok nedenle etkilenebilir. Eğer klinik şüphe güçlü, ancak ilk yapılan laboratuvar sonuçları normal ise testlerin tekrarlanması gerekebilir.

VWF aktivitesi (fonksiyonu), Ristosetin Kofaktör Aktivitesi Testi (VWF:RCo) ile saptanır ve VWF işlevini, trombositlere bağlanma yeteneği açısından ölçen bir yöntemdir. Ristosetin başlangıçta bir antibiyotik olarak tasarlanmış, ancak trombositopeni oluşturması nedeni ile klinik kullanımdan çıkarılmıştır. Ristosetin, VWF’nin trombositlere GPIb reseptörü yoluyla bağlanmasını indükler. VWF’nin trombosit GPIb kısmına bağlanmasının ristosetinle indüklenmiş halini değerlendirmenin birçok yöntemi vardır, testler laboratuvarlar arasında farklı sonuçlar verebilir. Tip 1 VWH tanısı için VWF:Ag, VWF:RCo testleri ve FVIII düzey ölçümü mutlaka yapılmalıdır. VWF:Ag sonuçlarına benzer olarak, VWF:RCo düzeylerinin 30 IU/dL’nin altında olması anormal olarak kabul edilirken, 30 ile 50 IU/dL arası sınırdır ve bu gruba düşen bazı kişiler tamamen normal iken, diğerlerinde klinik kanama semptomları görülebilir.

**VWFpp testi**

VWFpp'nin spesifik bir monoklonal antikor kullanılarak yakalandığı ve ardından ayrı bir VWFpp karşıtı antikor kullanılarak saptandığı bir ELISA testidir. Tip 1C VWH olan bireylerde, VWFpp/VWF:Ag oranı artar. Bunun sebebi, vWFpp'nin normal bir klirense ve yarı ömre sahip olması, ancak olgun VWF proteini içindeki bir mutasyon nedeniyle VWF:Ag’nin plazmadan daha hızlı temizlenmesi ve yarı ömrünün azalmasıdır. VWFpp için referans aralığı 55-219 IU/dL aralığındadır ve ortalama değeri ~118 IU/dL'dir. VWFpp aralığı kan grubuna göre değişir ve yalnızca kan grubu O ile kan grubu O olmayanı karşılaştırırken anlamlıdır. Sağlıklı bireylerin VWFpp/VWF:Ag oranı 1,45±0,06'dır. Tip I Vicenza VWH'de ise VWFpp/VWF:Ag oranı 13,02±0,49 olup, önemli ölçüde artmıştır. VWF klirensinin artmasındaki mekanizma bilinmemektedir, ancak ADAMTS13 tarafından VWF molekülünün artan proteolizine bağlı olabilir. Tip 2B, 2M ve 2A VWH'ye sahip bazı hastalarda da VWFpp/VWF:Ag oranı artmış olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda VWH ile ilgili diğer testlerin de yapılması önerilmektedir. Edinsel von Willebrand Sendromu’nda (EVWS) da artan bir VWFpp/VWF:Ag oranı görülebilmektedir. Bu hastalarda VWFpp’ye karşı antikor gelişmemektedir. Fakat olgun VWF proteinine karşı gelişen otoantikor nedeniyle olgun VWF proteinleri plazmadan hızla temizlenmekte ve VWFpp/VWF:Ag oranı artmaktadır. Hemofili A'daki Faktör VIII inhibitörlerinin aksine, VWF antikorları genellikle VWF fonksiyonunu inhibe etmek yerine VWF'nin dolaşımdan daha hızlı temizlenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle çoğu VWF antikoru, pıhtılaşma faktörü inhibitörleri için kullanılan standart karışım testleri ile saptanamaz. VWFpp ölçümü, bazı EVWS vakalarının teşhisinde yardımcı olmaktadır.

**Genetik testler**

VWF proteini, büyük ve karmaşık bir moleküldür ve bu nedenle DNA analizi zordur. Tip 1 VWH vakalarının %70 kadarında mutasyonlar saptanmıştır, ancak bunlar sıklıkla tam penetrans göstermez ve hızlı klirense veya hücre içi retansiyona yol açan tipik missense mutasyonlardır. Normal VWF sentezinin azalmasına neden olan “null alleller” bazen tip 3 VWH’ye, bazen de tip 1 VWH’ye neden olabilir. *Daha ayrıntılı bilgi için “von Willebrand Hastalığı - Genetik Tanısı” bölümüne bakınız.*

**Tip 1C VWH (Vicenza varyantı)**

Tip 1 VWH tanılı vakaların %15-20’sini oluşturan, VWF ömrünün kısaldığı (klirensinin arttığı) bir tiptir. Etkilenen hastalara Desmopressin (DDAVP) verildikten sonra, VWF düzeyinde önemli bir artış olur, ancak plazma VWF yarı ömrü azalmıştır. İlk vaka 1974’te tanımlanmıştır, normal VWF düzeyi olan, ancak mukokütanöz kanamaları olan bir hastadır. Bu tip 1 VWH varyantına **Vicenza varyantı** adı verilmiştir. Daha sonra bu fenotipin VWFpp/VWF:Ag oranındaki artış ile tanımlanabileceği gösterilmiştir. Endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimlerinde VWF propeptidinin, olgun VWF proteini ile 1:1 oranında depolandığı, dolaşıma salındıktan sonra ayrıldıkları, olgun VWF klirensinin artması nedeniyle VWFpp/VWF:Ag oranının arttığı gösterilmiştir. Normalde VWFpp'nin plazma konsantrasyonu 1 µg/ml ve yarı ömrü 2-3 saat iken, olgun VWF proteininin plazma konsantrasyonu 10 µg/ml ve yarı ömrü 8-12 saattir. Tip 1C’de VWF sentezi, yapısı ve işlevi normal iken, artmış klirense bağlı bir patolojinin oluşması nedeniyle Tip 1 yerine, Tip 2 VWH alt grubunda sınıflandırılmasının daha uygun olabileceği görüşü de mevcuttur.

Bu tip vakalar karakteristik olarak Tip 1 VWH'nin klasik kanama semptomlarını gösterirler. VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII seviyeleri azalmıştır, otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu hastalardaki multimerler, ultra büyük moleküler ağırlıklı olabilir. DDAVP çalışmalarında, hem FVIII, hem de VWF düzeylerinde önemli bir artış görülmektedir, ancak tip 1 VWH'li diğer hastalara göre VWF plazmadan hızla kaybolmaktadır.

Tip 1C VWH'da, artmış VWFpp/VWF:Ag oranı, VWF genindeki bir mutasyonun tanımlanması için çok iyi bir belirleyici olarak görülmektedir. VWFpp/VWF:Ag oranının >3 olması %99 özgüllük ve %98'lik hassasiyetle bir VWF mutasyonunun varlığı için pozitif tahmin değerine sahiptir. Tip 1C VWH’de ilk tanımlamadan yıllar sonra altta yatan bir missense mutasyon tespit edilmiştir. VWF geninde heterozigot bir mutasyon olup kodon 1205’de arginin aminoasitinin histidin ile yer değiştirmesi sonucunda görülmektedir (c.3614G>A; p.R1205H).

VWH 2021 kılavuzunda; Tip 1C VWH tanısı için VWFpp/VWF:Ag oranına bakılmasından daha çok, DDAVP testi ile DDAVP infüzyonunun birinci ve dördüncü saatinde VWF:Ag düzeyine bakılarak VWF’nin artmış klirensinin tespit edilmesi önerilmektedir.

**Tip 1S (Severe; ağır Tip 1) VWH**

VWF:Ag ve VWFpp düzeyleri 2-5 IU/dl arasında bulunan, VWFpp/VWF:Ag oranı ˂3 olan hastalar Tip 1S (ağır Tip 1) VWH olarak tanımlanmıştır.Daha önce Tip 3 VWH tanısıyla izlenen 62 vaka, VWFpp düzeylerine bakılarak tekrar değerlendirildiğinde %25’i Tip 1 VWH (%10’u Tip 1S ve %15’i ise Tip 1C) tanısı almıştır. Tip 3 VWH’de VWFpp saptanamamaktadır.Tip 1 VWH tipleri ve laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tip 1VWH ve alt gruplarında laboratuvar testleri

|  |  |
| --- | --- |
| **Tip 1 VWH alt grupları** | **Özellikler** |
| **Tip 1** | VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII arasında korunmuş oranlarla VWF'de nicel azalma;  Normal multimer dağılımı |
| **Tip 1C** | VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII arasında korunmuş oranlarla VWF'de nicel azalma;  Artmış VWFpp/VWF:Ag oranı |
| **Tip 1S** | VWF:Ag çok düşük (Tip 3 benzeri)  VWFpp mevcut (Tip 3 de yoktur) |

**Tedavi**

Tip 1 VWH’de kanamaların tedavisinde ilk seçenekler traneksamik asit ve desmopressindir. Bu tedavilere yanıt alınamazsa ya da majör cerrahi planlanıyorsa VWF konsantreleri kullanılmalıdır.

*Traneksamik asit*

Traneksamik asit fibrinin plazminojen ile yıkımına engel olarak antifibrinolitik etki gösterir. Yüksek fibrinolitik aktivitesi olan mukozal kanamalarda çok etkili, ucuz ve yan etkisi az olan bir tedavi seçeneğidir. İntravenöz, oral veya lokal olarak kullanılabilir. Üriner sistem kanamalarında üriner tıkanıklık riski nedeniyle kullanılmaz. Diğer tüm mukozal kanamalarda etkilidir.

*Desmopressin*

Desmopressin (1-deamino-8-D-arginin vasopressin; DDAVP) doğal vasopressin hormonunun sentetik bir analoğudur ve endotelde VWF’nin Weibel-Palade cisimlerinden endojen olarak salınmasını uyararak plazma FVIII düzeyini arttırır. İntravenöz olarak verildiğinde, DDAVP 30-50 ml normal serum fizyolojik içinde 0,3 mikrogram/kg (en fazla 20 mikrogram) rutin dozunda 30 dakika içinde uygulanırsa, genelde plazma VWF düzeyini bir saat içinde 2 ila 5 katına çıkarmaktadır. Artmış VWF düzeyleri 6-8 saat sürebilir ve bu nedenle devam eden tedavi gereksinimine bağlı olarak tedavinin 12-24 saatte bir tekrarlanması gerekebilir. Tekrarlanan dozlar (genellikle 3. dozu takiben), sıklıkla daha sonraki yanıtların refrakter olmasına yol açar (taşiflaksi) ve bunun olası nedeni de VWF’nin depolarda tükenmesidir.

DDAVP nazal sprey olarak ta bulunur ve bir nazal sıkım içinde 150 mikrogram desmopressin asetat içerir. İntranazal kullanımda standart doz 50 kilogram (kg) altında olan kişilerde bir puf, 50 kg veya üzerindeki kişilerde ise iki puf (her burun deliğine birer kez) şeklindedir. Nazal form genellikle hafif kanamalarda etkilidir ve daha şiddetli kanamalar için intravenöz DDAVP uygulanması önerilir. DDAVP’nin yan etkileri arasında özellikle çocuklarda taşikardi, baş ağrısı, yüz kızarması ve hiponatremi vardır. Serum sodyum düzeyinin izlenmesi tekrarlanan doz durumunda önemlidir.

DDAVP, Tip 1 VWH için önerilen bir tedavidir, çünkü bu bireylerde salınım ve hemen kullanım için hazır depolanmış işlevsel VWF mevcuttur. Ancak Tip 1S ve Tip 3 VWH’de klinik olarak faydalı olacak yeterli VWF deposu yoktur ve bu nedenle DDAVP etkili değildir. Tip 2A ve 2M değişken yanıtlar verir ve DDAVP tip 2B VWH’de trombositopeniyi indükleme olasılığı nedeniyle kontrendikedir. Ayrıca, desmopressin aktif kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalığı olan, nöbet geçiren hastalarda, iki yaşın altındaki bebeklerde ve cerrahi yapılacak Tip 1C VWH’de kontrendikedir. Desmopressin, preeklampsi ve kardiyovasküler hastalığı olan gebe kadınlarda da kullanılmamalıdır. İntravenöz sıvı infüzyonu ve oksitosik ilaçlar desmopressin kaynaklı hiponatremi riskini artırırlar.

Sık kanama atakları, epistaksis, tek diş çekilmesi veya menorajiler tek doz DDAVP ile tedavi edilebilir. Tüm VWH’lerde (tip 2B VWH hariç) DDAVP’nin kullanımı öncesinde ve terapötik olarak denenerek bir saat sonraki VWF:RCo ve FVIII düzeylerinin saptanmasıyla bireysel cevabın belirlenmesi önerilir (DDAVP testi). DDAVP uygulanmasından 2-4 saat sonra yapılan ek testler ilacın etki süresini değerlendirebilir. Tip 1C VWH’de hızlı klirens nedeniyle dördüncü saat ölçümlerinde VWF düzeylerinde hızla düşüş görülmektedir.

DDAVP’ye yanıt vermeyen bireylerde VWF konsantresi veya antifibrinolitik gibi alternatif tedaviler kanamayı kontrol etmek için gerekli olabilir. Majör cerrahide olduğu gibi eğer kanama epizodu arka arkaya üç günden daha uzun süre yeterli hemostaz gerektiriyorsa, faktör replasman konsantreleri kullanılabilir. Küçük bir kanama miktarının bile kritik organ hasarına yol açabileceği yerlerdeki (merkezi sinir sistemi ameliyatı gibi) tüm cerrahi işlemler ve tüm büyük cerrahi geçiren hastalar için DDAVP yeterli değildir, bu durumlarda mutlaka VWF konsantreleri kullanılmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:301-325.
2. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:280-300.
3. Christopherson PA, Haberichter SL, Flood VH, Perry CL, Sadler BE, Bellissimo DB, Di Paola J, Montgomery RR; Zimmerman Program Investigators. Molecular pathogenesis and heterogeneity in type 3 VWD families in U.S. Zimmerman program. J Thromb Haemost. 2022;20:1576-1588.
4. Castaman G, Linari S. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Inherited von Willebrand Disease: Current Perspectives. J Blood Med. 2021;12:165-175.
5. Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, Baronciani L, Maino A, Cozzi G, Peyvandi F. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome. Semin Thromb Hemost. 2019;45:36-42.
6. Casari C, Lenting PJ, Wohner N, Christophe OD, Denis CV. Clearance of von Willebrand factor. J Thromb Haemost. 2013;11 (Suppl 1):202-211.
7. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, Rodeghiero F, Budde U, Schneppenheim R, Batlle J, Canciani MT, Goudemand J, Peake I, Goodeve A; MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. Blood. 2013;121:2336-2339.
8. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, Morateck P, Gavazova S, Bellissimo DB, Manco-Johnson MJ, Gill JC, Montgomery RR. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. Blood. 2006;108:3344-3351.
9. Sztukowska M, Gallinaro L, Cattini MG, Pontara E, Sartorello F, Daidone V, Padrini R, Pagnan A, Casonato A. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicenza von Willebrand disease. Br J Haematol. 2008;143:107-114.
10. Pierce-Williams RAM, Makhamreh MM, Blakey-Cheung S, Gao Z, Al-Kouatly HB. Postpartum hemorrhage in patients with Type 1 von Willebrand disease: A systematic review. Semin Thromb Hemost. 2022;48:219-228.
11. Casonato A, Galletta E, Galvanin F, Daidone V. Von Willebrand disease type Vicenza: In search of a classification for the archetype of reduced von Willebrand  
    factor survival. EJHaem. 2021;2:340–348.
12. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;1:379-384.
13. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. J Thromb Haemost. 2005;12:2619-2626. Erratum in: J Thromb Haemost. 2006;4:925.
14. Duran J, Lasky JL III, Rodgers C. Use of a pediatric bleeding questionnaire in the screening of Von Willebrand disease in young females at menarche in the primary care setting. J Pediatr Health Care. 2016;30:408-413.
15. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand’s disease. N Engl J Med. 2016; 375:2067-2080.
16. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr. 1993;123:893-898.
17. 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;88:94-108.
18. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. Blood. 2003;101:2089-2093.
19. Dini E, Barbui T, Chisesi T, Cazzavillan M, Battista R, Cartei G. Von Willebrand's disease in Italy. A study of 13 families from a small area in the province of Vicenza. Acta Haematol. 1974;52:29-39.
20. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, Cattini MG, Sartori MT, Padrini R, Girolami A. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. Blood. 2002;99;180-84.
21. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R. Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2002;28;173-190.
22. Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1980;302;1047-1051.
23. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2016;14:449–460.

**TİP 2 VON WİLLEBRAND HASTALIĞI**

Tip 2 von Willebrand hastalığı, von Willebrand faktörün sentez ve yapısındaki bozukluk nedeniyle oluşan kalıtsal bir kanama bozukluğudur.

**Sınıflandırma**

Uluslararası Tromboz Hemostaz Derneği (ISTH) kararlarına göre Tip 2 VWH’nin 4 alt tipi tanımlanmıştır. Tip 2A’da VWF’nin C2 bölgesindeki mutasyona bağlı dimerizasyon bozukluğu ile birlikte D’-D3 bölgesindeki mutasyon sonucunda multimerizasyonunda da bozukluk gelişir. Ayrıca, VWF’nin A2 bölgesindeki mutasyona bağlı olarak ADAMTS13 proteolizisine artmış duyarlılık sonucu yüksek molekül ağırlıklı multimer salınım bozukluğu da görülür. Tip 2B’de ise yüksek molekül ağırlıklı multimer salınım bozukluğu yanında A1 bölgesindeki fonksiyon kazanımı “*gain of function*” olarak bilinen mutasyon sonucunda trombositin GPIbα reseptörüne artmış afinite gelişir. Tip 2M’de A1 bölgesindeki fonksiyon kaybı “*loss of function*” olarak bilinen mutasyon sonucunda trombositin GPIbα reseptörüne azalmış afinite ile birlikte A3 bölgesindeki mutasyon sonucunda kollajene bağlanma afinitesinde de bozulma meydana gelir. Tip 2N’de ise D’ bölgesindeki mutasyon sonucunda FVIII’e bağlanma afinitesinde azalma görülür.

**Patogenez**

Moleküler genetik çalışmalarla Tip 2 VWH’nin yaklaşık %60’ı tanı alır. Tip 2A VWH otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) kalıtımla aktarılır. Çoğunlukla A2 bölgesi, daha az sıklıkta A1 bölgesinin yer aldığı ekzon 28’de mutasyon görülür ve trombositin GPIbα reseptörüne bağlanmada azalma ile sonuçlanır. Bunun yanında ekzon 6-7, 11-16 (OR) ve 52 (OR/OD)’de de missense mutasyon saptanır. Diğer patojenik varyantlar D3 bölgesinde ekzon 22 ve ekzon 25-27 bölgesinde izlenir. Tip 2A’da başlıca patojenik varyantlar p.Ser1506Leu, ve p.Arg1597Trp’dedir. Büyük multimerler eksiktir. Tip 2B OD kalıtımla geçer. Patojenik missense varyant A1 bölgesine yakın bölgede ekzon 28’de gelişir ve trombositin GPIbα reseptörüne bağlanmasında artış ile sonuçlanır. Büyük multimerler eksiktir. Tip 2B’de başlıca patojenik varyantlar p.Pro1266Leu, p.Pro1266Glu, p.Arg1306Trp, p.Arg1308Leu, p.Val1316Met, p.Arg1341Gln ve p.Arg1379Cys’dir. Bunun yanında p.Pro1266Leu ve p.Arg1379Cys’deki varyantlarında GPIbα reseptörüne bağlanmada artış izlenirken trombositopeni ve yüksek molekül ağırlıklı multimer kaybı izlenmez. Tip 2M OD kalıtımla aktarılır. Patojenik varyant ekzon 28’de izlenir ve trombositin GPIbα reseptörüne bağlanmada azalma ile sonuçlanır. Multimerler normaldir. Eş zamanlı olarak Tip I ve III kollajenin bağlanmasını sağlayan A3 bölgesinde ekzon 29-32 bölgesinde mutasyon gelişir. Ayrıca A1 bölgesindeki mutasyon sonucunda kollajen Tip IV ve VI’ya bağlanmada yetersizlik gelişir. Tip 2M’de başlıca patojenik varyantlar p.Val1279Ile ve p.Ile1425Phe’dir. Tip 2N ise otozomal resesif kalıtımla aktarılır. Çoğu patojenik missense varyant ekzon 18-20’de lokalizedir ve FVIII’e bağlanmada azalma ile sonuçlanır. Multimerler normaldir. Daha az oranda ekzon 17 ve 24-25 bölgesinde lokalizedir. Tip 2N’de başlıca patojenik varyantlar p.Arg854Gln, p.Arg816Trp ve p.Thr791Met’dir.

**Klinik**

Avrupa popülasyonunda yapılan bir çalışmaya göre Tip 2 VWH sıklık sırasına göre 2A>2M>2N>2B şeklinde sıralanır. VWH klinik tanısında kanama skorları kullanılmaktadır. Bu skorlara göre erişkin erkekte ≥4, erişkin kadında ≥6, çocuklarda ≥3 puanın üzeri anormal kanama skoru olarak tanımlanır. Kanama semptomu yanında ailede VWH öyküsü olması klinik tanıyı büyük oranda destekler.

Tip 2A VWH: Bu olgularda genellikle hafif-orta şiddette mukokutanöz kanamalar izlenir. Özellikle kanama skorunun kullanıldığı bir araştırmada 46 hastanın kanama skoru medyan 11 (6-16) bulunmuştur.

Tip 2B VWH: Bu olgularda da genellikle hafif-orta şiddette mukokutanöz kanamalar izlenir. Ciddi enfeksiyonlar sırasında, cerrahi, gebelik durumunda veya desmopressinle tedavi sırasında trombositopeni gelişir. Özellikle kanama skorunun kullanıldığı bir araştırmada 40 hastanın kanama skoru medyan 5 (4-24) bulunmuştur.

Tip 2M VWH: Bu olgularda da genellikle hafif-orta şiddette mukokutanöz kanamalar izlenir. Ancak kanama semptomları VWF:RCo yokluğunda veya çok düşük olduğunda ağırlaşabilir. Özellikle kanama skorunun kullanıldığı bir araştırmada 61 hastanın kanama skoru medyan 7 (4-28) bulunmuştur.

Tip 2N VWH: Bu olgularda kanama semptomları genellikle hafif tip hemofili A’ya benzemektedir. Özellikle cerrahi veya girişim sırasında hastalarda ağır şiddette kanama bulgusu ile karşılaşılabilir.

Kanama şiddetini kısaca açıklayacak olursak; *Hafif şiddette kanama* hastalarda 1 veya 2 mukokutanöz kanama yanında sık burun kanaması, uzamış menstrüel kanama veya hematom izlenir. Bu kanama tipi medikal tedaviye veya FVIII içeren ve yüksek VWF içeriğine sahip (VWF/FVIII) plazma kaynaklı faktör konsantresine ihtiyaç göstermez. *Orta şiddette kanama,* hastalarda çocukluk döneminde başlar ve ikiden fazla tekrarlayan mukokutanöz kanama semptomları yanında çoğunlukla diş çekimi, travma ve cerrahi sonrası 24 saatten uzun kanama semptomu görülür. Medikal veya VWF/FVIII konsantresine ihtiyaç duyarlar. *Ağır şiddette kanama* hastalarda çocukluk döneminden başlayarak tekrarlayan mukokutanöz kanama semptomları yanında hemofili benzeri yumuşak doku ve kas içine kanama, intrakraniyal kanamalar da izlenir. Özellikle Tip 3 VWH’de görülür. Bu hastalarda profilaktik VWF/FVIII konsantresi kullanımı gerekebilir.

**Laboratuvar Tanısı**

Temel tarama testlerinde; *tam kan sayımında* demir eksikliği anemisi saptanabilir. Tip 2B VWH’de trombositopeni görülebilir. Hemostaz testlerinden aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) VWH’de genellikle normal bulunur. Sadece Faktör VIII koagülan aktivite (FVIII:C) seviyesi 30-40 IU/dL altında ise (faktör düzeyleri için normal aralık: 50-200 IU/dL) aPTZ’de uzama gelişebilir. Tip 2N VWH’de de aPTZ’de uzama izlenir. Protrombin zamanı normaldir.

Uluslararası Tromboz Hemostaz Derneği, Ulusal Hemofili Federasyonu, Amerikan Hematoloji Derneği, Dünya Hemofili Federasyonu’nun 2021’de yayınlanan son kılavuzunda yer alan *1.basamak testler* VWF:Ag, FVIII:C ve trombosite-bağımlı VWF aktivitesi (VWF:GPIbR, VWF:GPIbM, VWF:Ab) olarak güncellenmiştir. Buna karşılık ülkemizde VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII:C testleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

VWF:Ag: Hasta plazmasında farklı yöntemlerle ölçülür. Tipik değerlendirme ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ile yapılır. Buna karşılık VWF:Ag, çoğu laboratuvarda otomatik lateks immunolojik yöntemle (LIA: Lateks immunoassay) veya otomatik kemoluminesan yöntemle ölçülür. Özellikle ELISA ve kemoluminesan yöntemlerin en alt tespit sınırı 0.5-1 IU/dL iken LIA yöntemi ile eşik değer 10 IU/dL’dir. Bu nedenle ağır Tip 1 (VWF:Ag <5 IU/dL) ve Tip 3 VWH (VWF:Ag <1 IU/dL) tanılı vakaların teşhisinde ilk iki yöntem tercih edilmelidir. Tip 2 VWH’de VWF:Ag düzeyleri genelikle normaldir. Nadiren 30 IU/dL’ye kadar düşüklük izlenebilir.

FVIII:C: Hasta plazmasında tek aşamalı (*one stage*) pıhtılaşma yöntemi veya kromojenik yöntemle FVIII:C aktivitesi ölçülür. Tip 2N VWH dışındaki diğer tiplerde FVIII:C düzeyinde hafif düşüklük veya normal değerler izlenirken, Tip 2N VWH’de hemofilik olgular kadar düşük değerler bulunabilir.

Trombosite-bağımlı VWF aktivitesi: Uzun yıllardır VWF aktivitesinin ölçümünde klasik olarak VWF:RCo yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde antibiyotik olan Ristosetin, kofaktör olarak VWF’yi indükleyerek A1 bölgesinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Bu sayede fikse edilmiş trombositteki GPIbα reseptörüne VWF’nin bağlanma aktivitesi agregometre veya koagülometre ile ölçülebilir. Bu yöntemin en büyük dezavantajları:

* VWF:RCo sensitivitesi düşüktür.
* Varyasyon katsayı değeri yüksektir.
* VWF 20 IU/dl’nin altında olduğu zaman değerlendirme yetersizdir.
* Sadece GPIb bağlanma kapasitesi değil, ristosetin bağlanmasını da ölçtüğünden Afrika-Siyahilerde sık görülen p.D1472H varyantında yalancı pozitifliğe yol açmaktadır.
* Tüm hastaların %18’inde ve Tip 2B’lerin yarısında sınıflamada halen zorluk vardır.

Son yıllarda VWF:RCo yönteminin dezavantajları nedeniyle yeni testler geliştirilmiştir. Bu yeni testlerden ilki; **VWF:GPIbR** testi, trombosit kullanımını elimine etmek için geliştirilen, lateks mikropartikülüne bağlı rekombinant GPIbα fragmanlarının ristosetinle indüklenmiş VWF’ye bağlanma aktivitesinin ölçüldüğü bir testtir. Bu testin avantajı, VWF:GPIbR’nin VWF:RCo’ya göre daha az değişken ve daha sensitif bir test olmasıdır. Buna karşılık VWF:RCo sonuçları ile yüksek korelasyon göstermektedir. Avrupa ve Kanada’da ticari kit olarak kullanılmaktadır. Ayrıca VWF:RCo’den farklı olarak p.D1472H varyantından etkilenmez. İkincisi **VWF:GPIbM** testidir. Trombosit ve Ristosetin kullanımına gerek duymadan rekombinant GPIbα’ya karşı mikropartikülle kaplı fonksiyonu artırılmış varyantın (G223V, M239V) antikor aracılı VWF’ye spontan bağlanma kapasitesinin ELISA veya lateks yöntemi ile ölçüldüğü bir testtir. Bu testin avantajı, VWF:GPIbM’nin VWF:RCo’ya göre daha düşük değerleri yüksek sensitivite ile tespit edebilmesidir. Ayrıca, güvenilir varyasyon katsayısına sahip olup VWF:RCo sonuçları ile de yüksek korelasyon göstermektedir. Amerika, Avrupa ve Kanada’da ticari kit olarak kullanılmaktadır. VWF:RCo’dan farklı olarak p.D1472H varyantından etkilenmez. Üçüncüsü, **VWF:Ab** testidir. Ristosetine gerek duymadan, trombosit GPIbα reseptörüne, VWF’nin A1 epitopuna spesifik monoklonal antikorla kaplı stabil lateks partiküllerin bağlanması immunoturbidimetrik yöntemle ölçülür.

VWF aktivitesi/VWF:Ag <0.7 ise Tip 2A, 2B ve 2M tanılarını düşündürür. Anormal VWF-FVIII bağlanması ve azalmış FVIII/VWF:Ag oranı Tip 2N VWH düşündürmelidir.

Bu yöntemler dışında  *ikinci basamak testler* özellikli araştırma laboratuvarlarında çalışılır*.*

Multimer Analizi:Plazmada dolaşan VWF, 40’dan fazla dimerin biraraya geldiği 540 kDa’dan 20.000 kDa’a değişen molekül ağırlığına sahip farklı bandlardan oluşur. Bu bandları görüntülemek için sodyum dodesil sülfat (SDS) jel elektroforezi kullanılır. Bu bandlar elektroforezde hareket etme kabiliyetlerine göre sınıflandırılır. Hızlı hareket edenler 1-5 dimerden oluşan düşük molekül ağırlıklı multimerler iken onları 6-10 dimerden oluşan orta molekül ağırlığına sahip multimerler izler. Son olarak, yavaş hareket eden ≥10’dan fazla dimerden oluşan yüksek molekül ağırlıklı multimerler saptanır. Her bir band “*triplet*” veya “*satellit*” yapıda üçlü band görünümünden oluşur. Bu triplet yapıyı ortada koyu renkli tek yapının etrafını saran açık renkli 2 tabaka oluşturur. Özellikle ADAMTS13 enzimi açık renkli alanlardan VWF’yi keserek küçültür. Düşük (%0.6-1.2 agaroz jel) ve yüksek (%1.4-2.0 agaroz jel) rezolüsyonlu multimer analizi ile alt varyantlar bile ayrılabilir. Özellikle multimer yapısı bozulmamış Tip 2M ve 2N’de düşük rezolüsyonlu agaroz jelde geniş VWF multimerleri saptanabilir. Buna karşılık yüksek rezolüsyonlu multimer analizi ile Tip 2A ve 2B’de VWF’nin artmış proteolizisi sonucu belirgin triplet yapıları dikkati çeker. Tip 2A’da hem orta hem de yüksek molekül ağırlıklı multimerler kaybolurken Tip 2B’de sadece yüksek molekül ağırlıklı multimerler gözükmez. Yüksek rezolüsyonlu multimer analizi ile Tip 2 VWH’nin çok nadir görülen farklı alt tipleri de tanınabilir. Tip 2C, 2D ve 2E’de minimal proteolizis sonucu yüksek molekül ağırlıklı multimer kaybı yanısıra triplet yapı yerine tekli band şeklinde aberan multimerik yapılar gözlenir. Tip 2C OR geçiş gösterirken, Tip 2D ve 2E OD kalıtılır.

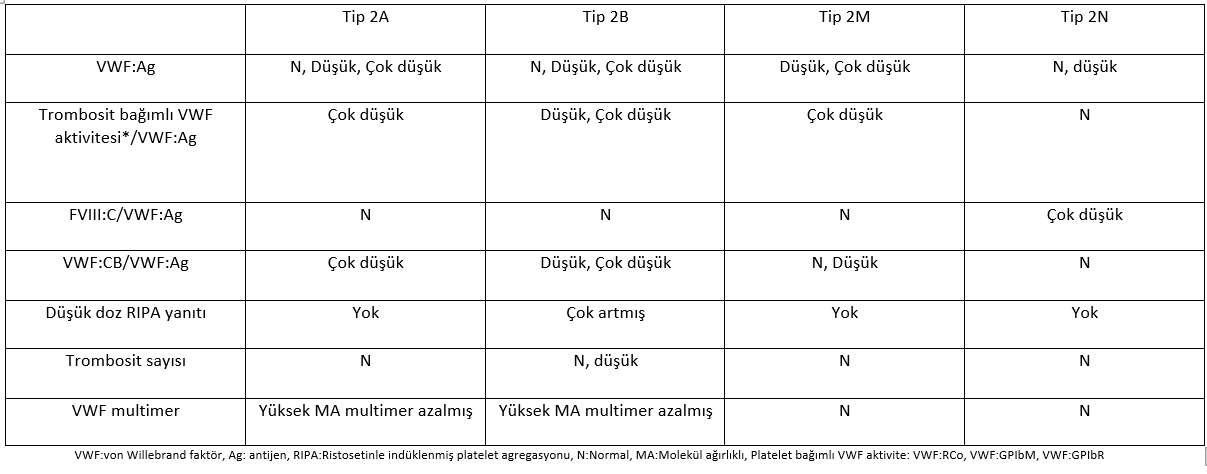
Ristosetinle indüklenmiş trombosit agregasyonu (RIPA): Ristosetinin farklı konsantrasyonlarında VWF’nin trombositleri agrege etme yeteneği test edilir. Sağlıklı insanlarda düşük Ristosetin konsantrasyonlarında agregasyon normalde gözlenmez. Buna karşılık, düşük Ristosetin konsantrasyonunda (0.5-0.7 mg/ml) aglütinasyon izleniyorsa anormal sonuç anlamına gelir. Bu durum Tip 2B veya trombosit tipi pseudo VWH’de görülür. Bunun yanında yüksek Ristosetin konsantrasyonunda (1.0-1.2 mg/ml) azalmış aglütinasyon izleniyorsa Tip 2A veya 2M olarak yorumlanır.

FVIII’in VWF tarafından bağlanma kapasitesi: Tip 2N’yi ayırmak için yararlıdır, fakat yaygın olarak kullanılmaz.

Kollajen bağlanma ölçümü (VWF:CB): VWF’nin subendotelyal kollajene bağlanma durumunun test edildiği yöntemdir. Özellikle Tip 1 ve Tip 2 VWH ayrımını sağlar. VWF:CB/VWF:Ag düzeyinde azalma olması yüksek molekül ağrılıklı multimer kaybına işaret eder.

VWF:GP1BA: Fonksiyonel bir testtir. VWF’nin GPIbα’ya bağlanma yeteneği normalde VWF:RCo ölçümü ile değerlendirilirken günümüzde bu bağlanma aktivitesi spesifik araştırma laboratuvarlarında yeni test olan VWF:GP1BA yöntemi ile ölçülebilir.

Tablo 1. Tip 2 von Willebrand hastalığının laboratuvar tanısı



**Ayırıcı Tanı**

Amerika’da Zimmerman Programı’nda, 2006-2018 yılları arasında tanı alan VWH’li hastaların verileri retrospektif olarak, 2013-2017 yılları arasında izlenen hastaların verileri ise prospektif olarak toplanarak hem lokal hem merkezi laboratuvarlarda tekrarlayan testler ile Tip 2 VWH tanı uyumluluğu araştırılmıştır.

Bu çalışmalarda klinik ile genetik tanılar arasındaki farklılık Tip 2A ve 2M hastalarında en yüksek oranda iken Tip 2N ve 2B’li hastalarda en düşük oranda saptanmıştır. Özellikle bazı genetik varyantların fenotipik değişiklik nedeniyle (p.M1304R, p.R1315C, p.R1374C ve p.R1374H) tanıda karışıklığa yol açtığı bildirilmiştir. Tip 2B ve trombosit tipi pseudo VWH ayrımında karışım testinin yararlı olduğu görülmüştür. Normal trombosit ile hasta plazmasının karışımı sonrası düşük doz ristosetinle agregasyon izlenirse Tip 2B VWH lehine düşünülür. Buna karşılık hasta trombositleri ile normal plazma karışımında düşük doz ristosetinle agregasyon izlenirse trombosit tipi pseudo VWH düşünülür. Tip 2N ve hafif hemofili A ayrımında cinsiyet yanında düşük FVIII:C düzeyi ve azalmış FVIII:C/VWF:Ag oranı yardımcı olabilir. Yüksek molekül ağırlıklı multimer kaybı gözlenen Tip 2A ve 2B ayrımında düşük doz ristosetinle artmış agregasyon yanıtı önemlidir. Tip 2A ve 2M ayrımında da multimer analizi (2M’de normal multimer yapısı) yardımcı olacaktır.

**Tedavi**

Medikal tedavide, direkt hedefe yönelik desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vazopressin-DDAVP) ve VWF içeren faktör (rekombinant veya plazma kaynaklı) konsantreleri yer almaktadır.

*Desmopressin* intravenöz, subkutan veya intranazal olarak kullanılır. İntravenöz olarak 0.3 mikrogram (mcg/kg, maksimum doz: 20 mcg) uygulanır. Uygulandıktan sonra 2-4 saat içinde plazmada VWF seviyeleri 2-4 kat artar. Desmopressin, Tip 2A’lı hastalarda değişken yanıt gösterirken Tip 2B’li hastalarda trombositopeniyi derinleştirebilir. Tip 2M ve 2N’de desmopressin yanıtı iyi değildir. Desmopressin hiponatremi riski nedeniyle konvülziyon ve koma gelişimine neden olabilir. Arteriyovasküler hastalığı olan, 70 yaş üstü ve 2 yaş altı hastalarda kullanımı önerilmez. Sağlıklı insanlara uygulandığında ise sıvı kısıtlaması gerekir.

*VWF içeren faktör konsantresi* kanama durumlarında 40-60 IU/kg VWF:RCo düzeylerine göre uygulanır. FVIII içeren ve yüksek VWF içeriğine sahip plazma kaynaklı faktör konsantresi (Haemate P®)ülkemizde kullanılmaktadır. Rekombinant VWF içeriği olan VWF ise bu kılavuz hazırlanırken sadece erişkinlerde onaylıdır, ülkemizde bulunmamaktadır.

Tüm tiplerde özellikle kanama ve cerrahi durumlarında VWF/FVIII konsantreleri kullanılır.

Bu tedaviler yanında indirekt etkili yardımcı tedaviler içinde antifibrinolitik ilaçlar (Traneksamik asit) tüm tiplerde sıklıkla kullanılır. Oral formu 20 mg/kg/dozda uygulanırken intravenöz formu 10 mg/kg/doz şeklinde uygulanır. Kadınlarda menoraji tedavisinde oral kontraseptifler de gereğinde kullanılmaktadır.

Son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde Tip 2 VWH’ye doğru tanı koyma şansı artmıştır. Ülkemizde de Tip 2 VWH tanısı için spesifik testlerin çalışıldığı özellikli araştırma laboratuvarlarının kurulması hekimlere erken tanı ve tedavi imkanı sağlayacaktır.

**Kaynaklar**

1. Goodeve A, James P. von Willebrand Disease. 2009 Jun 4 [Updated 2017 Oct 5]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al (editors). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
2. Öner N, Gürsel T, Kaya Z, et al. Inherited coagulation disorders in Turkish children: A retrospective, single-center cohort study. Transfus Apher Sci. 2020;59(3):102728. doi:10.1016/j.transci.2020.102728.
3. Harris NS, Pelletier JP, Marin MJ, Winter WE. Von Willebrand factor and disease: a review for laboratory professionals. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(4):241-256. doi:10.1080/10408363.2021.2014781.
4. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. Blood. 2020;136(25):2864-2874. doi:10.1182/blood.2020005843.
5. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. Thromb Res. 2020;196:579-589. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.010.
6. Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. Acta Haematol. 2012;128(3):158-169. doi:10.1159/000339426.
7. Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:161-167. doi:10.1182/ash education-2012.1.161.
8. Belen B, Kocak U, Isik M, et al. Evaluation of Pediatric Bleeding Questionnaire in Turkish children with von Willebrand disease and platelet function disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(6):565-569. doi:10.1177/1076029614522546.
9. Spradbrow J, Letourneau S, Grabell J, et al. Bleeding assessment tools to predict von Willebrand disease: Utility of individual bleeding symptoms. Res Pract Thromb Haemost. 2019;4(1):92-99. Published 2019 Oct 30. doi:10.1002/rth2.12256.
10. Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, et al. Classification and characterization of hereditary types 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2M, 2N, and 2U (unclassifiable) von Willebrand disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):397-420. doi:10.1177/1076029606293422.
11. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):596-600. doi:10.1182/hematology.2019000064.
12. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265.
13. DiGiandomenico S, Christopherson PA, Haberichter SL, et al. Laboratory variability in the diagnosis of type 2 VWD variants. J Thromb Haemost. 2021;19(1):131-138. doi:10.1111/jth.15129.
14. Kruse-Jarres R, Johnsen JM. How I treat type 2B von Willebrand disease [published correction appears in Blood. 2018 May 17;131(20):2272]. Blood. 2018;131(12):1292-1300. doi:10.1182/blood-2017-06-742692.
15. Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res. 2020;196:618-625. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.051.
16. Gürsel T.von Willebrand hastalığı. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(2):48-56.

**TİP 3 VON WİLLEBRAND HASTALIĞI**

Tip 3 von Willebrand hastalığı otozomal resesif geçişli olup, tüm VWH tanılı hastaların yaklaşık %5’ini oluşturur ve en ağır formudur. Hastalığa ve faktöre adını veren Erik von Willebrand’ın 1926’da tanımladığı, aşırı adet kanaması ile 13 yaşında hayatını kaybeden kız çocuğu muhtemelen tip 3 VWH idi. Sıklığı milyonda 0.5-5 civarındadır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da sıklığı milyonda 1.5-1.38 iken, Arap toplumlarında milyonda 5.3’dür. Akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülür. En sık görülen mutasyon null mutasyonlar olup tüm Tip 3 olguların %80’inden fazlasını oluşturur. Zorunlu taşıyıcı olan bireylerin von Willebrand faktör düzeyi <%50 olmasına rağmen genellikle asemptomatik olup, 1/4 ila 1/2’si Tip 1 fenotipi gösterir.

**Klinik bulgular**

Diğer tip VWH’lerde sık görülen mukokutanöz kanamaların yanı sıra, aşırı adet kanamaları, cerrahi sonrası kanamalar, eklem, cilt altı ve kas içi kanamalar, hatta hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir. Hemofilide olduğu gibi; erken çocukluk döneminde emekleme ya da yürüme sırasında ya da minör bir travmayla gelişen eklem kanaması ile de bulgu verebilir ve bu eklem kanamaları sekel bırakabilir. Kanama profili genellikle orta hemofiliye benzer. Hafif-orta hemofili tanısı konulurken mutlaka tip 3 VWH dışlanmalıdır.

VWH’de; VWF düzeyi ile kanama skorları arasındaki ilişki incelendiğinde ters korelasyon olduğu, özellikle en yüksek skorların tip 3 VWH olan kadınlarda olduğu bildirilmiştir. Tip 3 hastalarının en sık kanama yerlerinin sorgulandığı başka bir çalışmada sırasıyla; burun kanaması (%74-77), aşırı adet kanaması (menoraji) (%32-69), diş çekimi sonrası kanama (%53-70), hematom (%31-52) ve eklem kanaması (%37-42) bildirilmiştir.

**Laboratuvar**

APTZ, FVIII aktivitesi %10’un altında olduğu için uzamıştır. Kanama zamanı uzamıştır. VWF antijeni (VWF:Ag) ve VWF Ristosetin kofaktör aktivitesi (VWF:RCo) genellikle saptanamaz ya da %3’ün altındadır, FVIII aktivitesi de < %10’dur.

**Tedavi**

*Genel önlemler:* Trombosit fonksiyonunu bozan asetil salisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır.

*Traneksamik asit:* Mukokutanöz kanamalarda faktör replasmanıyla birlikte kanamayı kontrol altına almada etkili olur.

*Desmopressin:* Endojen VWF üretimi olmadığı için etkisizdir.

*Plazma kaynaklı VWF konsantresi:* Yurt dışında farklı saflıkta VWF konsantreleri bulunmaktadır. Ürünlerin saflığı VWF:RCo/FVIII oranına göre belirlenir. Ancak ülkemizde şu anda geri ödeme kapsamında sadece Haemate-P ® bulunmaktadır, 500 ünite Haemate-P’de 500 ünite FVIII’e karşılık, 1200 ünite VWF:RCo vardır.

Tip 3 VWH’de uygulanacak VWF/FVIII konsantresinde doz VWF:RCo üzerinden hafif kanamalarda 30-60 IU/kg, orta-ağır kanamalarda 50-60 IU/kg’dır. Ağır kanamalarda ya da majör cerrahilerde idame tedavi 8-12 saatte bir 20-40 IU/kg/doz olarak verilerek faktör düzeyi takibine göre doz ve sıklık ayarlanır, tedavi en az 7 güne tamamlanır. Ağır kanamalarda ya da cerrahi öncesi hedef VWF:RCo ve FVIII aktivitesi 100 IU/dL, kanama kontrol altına alınana kadar ya da post-operatif dönemde alt düzey 50 IU/dL olacak şekilde doz aralığı belirlenir.

Saf olmayan faktörlerle tekrarlayan uygulamalarda, endojen FVIII’in de etkisiyle, FVIII’in çok yükselmesi tromboza yatkınlık geliştireceği için doz hesaplanırken FVIII düzeyine özellikle dikkat edilmesi gerekir.

Saf VWF içeren konsantrelerde endojen FVIII’in VWF’e bağlanarak normal plazma seviyelerine ulaşması 12-24 saati bulabilir. Bu nedenle özellikle Tip 3 gibi FVIII seviyesinin çok düşük olduğu hastalarda ağır kanamalarda ya da cerrahilerde ilk tedavi olarak saf VWF içeren faktör konsantresiyle birlikte FVIII de verilmelidir. Kılavuz yazıldığı zamanda ülkemizde henüz rekombinant VWF preparatı ruhsat almamıştır.

**Profilaksi**

Eklem içi kanamaları, şiddetli burun kanamaları, ağır adet kanaması olan hastalarda, hayatı tehdit edici kanamalardan sonra, anjiyodiplazi gibi risk faktörünün eşlik ettiği durumlarda Tip 3 VWH’li hastalara profilaksi önerilir. Sık kanaması olan (son bir yılda beşten fazla kanaması olan veya aynı eklemde üçten fazla kanama) veya iki ve daha fazla açıklanamayan ya da anjiyodisplazi ilişkili gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda profilaksi düşünülmelidir.

Avrupa ve Kuzey Amerika’daki merkezlerin yer aldığı bir çalışmada, VWH’de profilaksi oranları sorulduğunda tüm VWH’lerin %1.6’sının profilaksi aldığı bildirilmiştir. Profilaksi alan hastaların alt tip dağılımına bakıldığında; %74.5’unu Tip 3, %17.6’sını Tip 2 ve %7.8’ini Tip 1 VWH oluşturmaktadır. Profilaksiye en sık başlama nedeni sırasıyla; eklem kanaması (%40), tekrarlayan burun ya da ağız içi kanama (%23), gastrointestinal kanama (%14), ağır adet kanaması (%5) olarak bildirilmiştir.

Tip 3,en sık profilaksi uygulanan VWH alt tipidir. Profilaksi eklem ve kas içi kanamalarında oldukça etkin iken mukozal kanamalarda etkinliği daha azdır (%50-60). Saf VWF içeren konsantreler, kanama tedavisinin aksine profilakside tercih edilebilir. Haftada 2-3 defa 20-50 IU/kg dozunda verilir. Özellikle 5 yaş altında profilaksiye başlandığında artropatiyi önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, profilaksi endikasyonları ve başlama zamanı hemofilide olduğu gibi net değildir. Daha çok bireysel olarak değerlendirilir. Ağır hemofilide profilaksi oranı %45 iken, Tip 3 VWH’de bu oran %10’dur. Cerrahi sonrası dönemde ya da gebelik gibi durumlarda da kısa süreli profilaksi verilebilir. *Daha ayrıntılı bilgi için “Profilaksi” bölümüne bakınız.*

**İnhibitör gelişimi**

VWF’ye karşı inhibitör gelişimi (allo-antikor) Tip 3 VWH’de %5-10 arasında bildirilmiş olup, diğer VWH alt tiplerinde endojen VWF olduğu ve immün tolerans geliştiği için alloantikor gelişimi bildirilmemiştir. İnhibitör gelişmişse VWF verildikten sonra anafilaktoik tipte reaksiyon gelişebilir Klasik karışım testi inhibitör varlığını göstermede güvenilir olmayabilir, VWF uygulanmasından sonra zayıf toparlanma (recovery) testi ya da hızlı klirens inhibitör varlığını gösterir. İnhibitörlü hastalarda tedavide rekombinant aktive FVII (rFVIIa) ya da emicizumab kullanımı bildirilmiştir, ancak deneyim sınırlıdır.

**Kaynaklar**

1. Federici AB, James P. Current managment of patients with severe von Willebrand disease Type 3: A 2012 update. Acta Hematol. 2012;128:88-99.

2. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. [The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113304/) Br J Haematol. 2014;167:453-465.

3. Federici AB. Classification and clinical aspects of von Willebrand disease. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK.(eds). Textbooks of Hemophilia. Third edition West Sussex, John Willey & Sons Press, 2014.

4. Berntrop EE. Treatment of von Willebrand disease: therapeutic. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds). Textbooks of Hemophilia. Third edition West Sussex, John Willey & Sons Press, 2014.

5. Swami A, Kaur V. [von Willebrand Disease: A concise review and update for the practicing physician.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920237/) Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23:900-910.

6. Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res. 2020;196:618-625.

7. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. [ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570647/) Blood Adv. 2021;5:301-325.

8. Miesbach W, Berntorp E. [Translating the success of prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33445035/) Thromb Res. 2021;199:67-74.

**DÜŞÜK VON WİLLEBRAND FAKTÖRLÜ BİREY**

Düşük von Willebrand faktör, plazma VWF antijen ve aktivitesini etkileyen herhangi bir etkenin eşlik etmediği dönemde bakılan VWF düzeyinin 30-50 IU/dl arasında olması durumudur. Düşük VWF’li bireylerde; FVIII aktivitesi, VWF antijeni ve aktivitesi birbirleriyle uyumlu şekilde azalmaktadır. Bu kişilerin VWF multimer yapıları normaldir. Düşük VWF olan kişilerin VWF üst limitlerinin 40 veya 50 IU/dl olması konusu tartışmalı olsa da yapılan iki çalışmada VWF seviyeleri 30-39 IU/dl ve 40-49 IU/dl sahip bireylerde kanama semptomları açısından farklılık bulunmamıştır. Genel popülasyonda VWF seviyeleri 30-50 IU/dl olan bireylerin çoğunda kanama görülmezken, hemostazı etkileyen diğer faktörlerin eşlik etmesi kanamaya sebep olabilir. Düşük VWF'li bireylerde, von Willebrand hastalığı olanların aksine genellikle VWF gen mutasyonu saptanmaz. Nadiren mutasyon tespit edilenlerde otozomal dominant kalıtım veya inkomplet penetrans bildirilmiştir. Kan grubu O olan bireylerin %25’i diğer kan gruplarına göre daha düşük VWF seviyelerine sahiptir. İlginç olarak, kan grubu O olanların %14’ünde VWF düzeyi 50 IU/dl’nin altındadır.

Günümüz bilgilerine göre; düşük VWF ve Tip 1 VWH multipl genetik risk faktörlerinin eşlik ettiği kompleks durumlardır. Tip 1 VWH’nin aksine düşük VWF’li bireylerde kanamalar çok daha değişken, VWF gen mutasyonu/varyantının tespit edilme olasılığı çok düşük, O kan grubu olasılığı yüksek, 1-desamino-8-D-arginine vasopressine (DDAVP) yanıt daha iyi ve yaşlandıkça VWF düzeylerinin düzelme ihtimali daha fazladır (Tablo 1). ASH-ISTH-NHF-WFH 2021 Tanı Kılavuzu’na göre; VWF düzeyi <30 IU/dl olanların ve VWF düzeyi 30-50 IU/dl arasında olsa da anormal kanamaların eşlik ettiği bireylerin Tip 1 VWH olarak tanımlanması tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım, düşük VWF’ye sahip kişilerin anormal kanamalarının tedavisinde sağlık sistemlerinde karşılaşılabilecek engellerin önüne geçilmesi açısından önemlidir.

Tablo 1. Düşük VWF ve Tip 1 VWH arasındaki farklar

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Düşük VWF** | **Tip 1 VWH** |
| Tanı | Plazma VWF: 30-50 IU/dl | Plazma VWF: <30 IU/dl |
| VWF gen dizisi değişikliği | Hastaların %40-64’ünde | Hastaların çoğunda (%92) |
| Patojenik mekanizma | Endotel hücrelerinde azalmış sentez ve sekresyon, bazı hastalarda artmış klirens | VWF gen mutasyonuna bağlı VWF sentezinin azalması ve/veya VWF’nin artmış klirensi |
| DDAVP’ye yanıt | İyi / Yeterli  VWF >50 IU/dl, >4 saat | VWF mutasyonuna bağlı değişken, Tip 1C’de etki <4 saat |
| DDAVP test gerekliliği | Yok | Var |
| Plazma VWF yarı ömrü | Bazı hastalarda VWF klirens artışına bağlı VWF:pp/VWF:Ag oranı yükselmiştir | VWF mutasyonuna göre değişken, Tip 1C VWH’da klirens artışına bağlı VWF yarı ömrü <4 saat |
| ABO kan grubu etkisi | O kan grubu sık | Düşük |
| Yaşlanmanın etkisi | Yaşlandıkça plazma VWF düzeyi artar, sıklıkla normal seviyeye yükselir (>50 IU/dl) | VWF gen mutasyonuna bağlı olarak yaşlandıkça plazma VWF düzeyi yükselebilir, ancak genellikle  <50 IU/dl kalır |

VWF: von Willebrand faktör, VWH: von Willebrand hastalığı, DDAVP: 1-desamino-8-D-arginine vasopressin, VWF:pp: von Willebrand faktör propeptid, VWF:Ag: von Willebrand faktör antijeni

İrlanda’da düşük VWF tanısıyla kayıtlı 126 yetişkinin (118’i akraba) dahil edildiği bir çalışmada, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Kanama Skoru’na (ISTH-BAT) göre bireylerin çoğunda anlamlı kanama saptanmıştır. Ancak Tip 1 VWH’den farklı olarak, VWF düzeyleri ile kanama kliniği arasında ters korelasyon bulunmamıştır. Düşük VWF’li 170 pediatrik ve erişkin hastanın değerlendirildiği bir başka çok merkezli çalışmada; yukarıda belirtilen çalışma sonuçlarına benzer şekilde, düşük VWF’li bireylerde kanama kliniğinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Özellikle aşırı menstürel kanama ve postpartum hemoraji gibi jinekolojik kanamalar düşük VWF olan kadınlarda sık görülmektedir. Tip1 VWH veya düşük VWF'li kadınların gebeliklerinin üçüncü trimesterinde faktör seviyeleri genellikle >50 IU/dl'ye ulaşmaktadır. Ancak yine de bu seviyeler normal kadınlara göre anlamlı düşüktür. Bu da postpartum hemoraji riskini artırmaktadır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde VWF ve FVIII düzeyleri <50 IU/dl olanlarda postpartum hemoraji riski %50'den fazladır.

Düşük VWF’ye neden olan patojenik mekanizmalar; VWF sentezinde, sekresyonunda veya her ikisinde azalmadır. Bazı hastalarda artmış klirens de eşlik edebilir. O kan grubu olan düşük VWF’li bireylerde VWF proteininin terminal sinyalizasyonunda azalma görülebilmektedir. Bu glikozilasyon paterni VWF’nin yarı ömrünü kısaltmakta ve bu durum bazı hastalarda düşük VWF patofizyolojisini açıklayabilmektedir.

Düşük VWF çalışmalarının çoğunda hastaların kanama nedeniyle yönlendirilmiş olması akılda tutulması gereken önemli bir noktadır ve VWF düzeyi 30-50 IU/dl olan bireylerin istatistiksel olarak çoğunda ya hafif kanama olur veya hiç kanama görülmez. **Anormal kanamaları olan** **düşük VWF'li bireylerin tedavi ve izleminin Tip 1 VWH gibi yapılması önerilmektedir**. Düşük VWF nedenlerinin daha iyi anlaşılması, aşırı kanama olanların ve VWH tedavisinden yarar göreceklerin belirlenmesi veya gereksiz tedavi uygulamalarından kaçınılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

1. Johnsen JM, Ginsburg D. Chapter 125: von Willebrand Disease. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC. eds. Williams Hematology, 10e. McGraw Hill; 2021.

2. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14(2):171-232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.

3. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Haematologica. 2013;98(5):667-674. doi: 10.3324/haematol.2012.077263.

4. [Laffan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Laffan+MA&cauthor_id=25113304) MA, [Lester](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lester+W&cauthor_id=25113304) W, [O'Donnell](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=O%27Donnell+JS&cauthor_id=25113304) JS, [Will](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Will+A&cauthor_id=25113304) A, [Tait](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tait+RC&cauthor_id=25113304) RC, [Goodeve](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Goodeve+A&cauthor_id=25113304) A, [Millar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Millar+CM&cauthor_id=25113304) CM, [Keeling](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Keeling+DM&cauthor_id=25113304) DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-465. doi: 10.1111/bjh.13064.

5. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, Dalton N, Jones KL, O'Sullivan JM, O'Connell NM, Ryan K, White B, Byrne M, Rafferty M, Doyle MM, Nolan M, Preston RJS, Budde U, James P, Di Paola J, O'Donnell JS. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood. 2017;130(21):2344-2353. doi: 10.1182/blood-2017-05-786699.

6. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, Friedman KD, Haberichter SL, Bellissimo DB, Udani RA, Dasgupta M, Hoffmann RG, Ragni MV, Shapiro AD, Lusher JM, Lentz SR, Abshire TC, Leissinger C, Hoots WK, Manco-Johnson MJ, Gruppo RA, Boggio LN, Montgomery KT, Goodeve AC, James PD, Lillicrap D, Peake IR, Montgomery RR. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. Blood. 2016;127(20):2481-2488. doi: 10.1182/blood-2015-10-673681.

7. Christopher JN, Di Paola J. von Willebrand disease: Diagnostic strategies and treatment options. Pediatr Clin North Am. 2018;65(3):527-541. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.004.

8. Sadler B, Castaman G, O'Donnell JS. von Willebrand disease and von Willebrand factor. Haemophilia. 2022; 28:11–17. doi: 10.1111/hae.14547.

9. Lavin M and O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. Blood. 2019;133(8):795-804. doi: 10.1182/blood-2018-10-844936.

10. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, Montgomery RR, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265.

11. Flood VH, Johnsen JM, Kochelek C, Slobodianuk TL, Christopherson PA, Haberichter SL, Udani R, Bellissimo DB, Friedman KD, Montgomery RR. Common VWF sequence variants associated with higher VWF and FVIII are less frequent in subjects diagnosed with type 1 VWD. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2(2):390-398. doi: 10.1002/rth2.12077.

12. Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, White B, O'Connell NM, O'Sullivan JM, Di Paola J, James PD, O'Donnell JS. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv. 2018;2(14):1784-1791. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017418.

13. Aguila S, Lavin M, Dalton N, Patmore S, Chion A, Trahan GD, Jones KL, Keenan C, Brophy TM, O'Connell NM, Ryan K, Byrne M, Nolan M, Patel A, Preston RJS, James P, Di Paola J, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. Increased galactose expression and enhanced clearance in patients with low von Willebrand factor. Blood. 2019;133(14):1585-1596. doi: 10.1182/blood-2018-09-874636.

14. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian R, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O’Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, and RA Mustafa. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264.

**VON WİLLEBRAND HASTALIĞINDA KULLANILAN HEMOSTATİK AJANLAR**

Ülkemizde von Willebrand hastalığında kullanılan standart tedavi seçenekleri desmopressin ve plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantreleridir.

**Desmopressin (1‐deamino‐8‐D‐arginin vasopressin, DDAVP)**

Vasopressin hücre içi ikinci haberci olan V1 ve V2 reseptörleri üzerinden etki ederek endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimlerinden VWF salınımına neden olur. Desmopressin ise vasopressinin sentetik analoğudur, sadece V2 reseptörleri üzerinden etki ederek VWF deşarjına neden olur, dolayısı ile vazokonstriktör ve uterotonik özellikleri yoktur. İlk üretildiğinde diabetes insipidus tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiş, ancak daha sonra VWH tedavisinde yerini almıştır. Ancak halen birçok hematolog tarafından klinik pratikte kullanımı sık değildir.

VWH’nin en sık alt tipi olan ve VWF’nin kısmi yokluğu ile giden Tip 1 alt tipinde kullanılır. Buna karşılık VWF depolarının az ya da tamamen boş olduğu Tip 3 alt tip tedavilerinde yararı yoktur. Teorik olarak Tip 2 alt tiplerinde endotelden salınan VWF de fonksiyonel olarak yetersiz olacağından desmopressine yanıt alınması beklenmez, ancak bazı Tip 2 alt tiplerinde laboratuvar ve klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Buna karşılık, Tip 2B’de kullanımı kontrendikedir.

# *Desmopressin VWF ve FVIII düzeylerini 2-5 kat artırabilir. VWF düzeyi 2 kat veya daha fazla artmamışsa ya da VWF ve FVIII düzeyi 50 IU/dL üzerine çıkmamışsa desmopressine yanıtsızlıktan bahsedilir. Tedavi planını yapmak ve yanıtı doğru değerlendirebilmek için hastanın bazal ve hedeflenen faktör düzeylerini bilmek önemlidir.*

Desmopressin vWF’nin yanı sıra doku plazminojen aktivatörünün de salınımını artırır ve menorajiyi artırabilir. Bu nedenle menoraji tedavisinde yeri net değildir. Hastanın menstrüasyon paterni PBLAC ([Pictorial blood loss assessment chart)](https://gynecolsurg.springeropen.com/articles/10.1007/s10397-015-0893-5)skoru ile belirlenmeli ve menoraji yapabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.

Doz ve uygulama: İntranazal, IV ve subkutan olarak kullanılabilir, dozları tablo 1’de belirtilmiştir. Kanama diyatezlerinde kullanılan intranazal formları, nokturnal enürezis ve diabetes insipidus tedavisinde kullanılanlara göre daha fazladır. Genellikle IV ya da intranazal uygulanır, ancak intranazal uygulamalarda etkisi uygulama şekli ve emilim farklılıklarına göre değişkenlik gösterebilir. Pik etkisine IV uygulamalarda 30-60 dakikada, subkutan ve intranazal uygulamalarda 60-90 dakikada ulaşır. Bu süreler özellikle invaziv prosedürlerde profilaksi planlamasında önemlidir. Akut kanama epizodlarında IV uygulamalar diğerlerine tercih edilir ve bu uygulama ile FVIII ve VWF’nin yüksek düzeyleri 6-8 saat devam eder. Kanamanın tipi ve ciddiyetine göre dozlar 12-24 saatte bir tekrarlanabilir. Ancak, tekrarlayan dozlarda (genellikle üçüncü dozdan sonra) endotelde VWF stoğu tükeneceğinden taşiflaksi (yanıt azalması) görülebilir. Gebelerde dikkatle kullanılmalıdır, ancak preeklampside kullanılmamalıdır. Yine doğum sırasında intravenöz sıvı infüzyonları ve oksitosin uygulamalarının da hiponatremiyi tetikleyebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 1. Desmopressin pozolojisi

|  |  |
| --- | --- |
| İntranazal | <50 kg hastalar için 150 µg (1 burun deliğine 1 puf) |
| >50 kg hastalar için 300 µg (her bir burun deliğine 1 puf) |
| 0.3 µg/kg\* (50-100 ml %0.9 serum fizyolojik içinde) |
| Subkutan | 0.3 µg/kg\* |

\*: Maksimum doz 20 µg

Yan etkileri: Desmopressinin en önemli yan etkileri; taşikardi, flushing ve baş ağrısıdır. Bunun dışında antidiüretik etkisinden dolayı hiponatremi ve özellikle hipotonik sıvı alanlarda nöbetler görülebilir. Bu nedenle hastanede yatan küçük çocuklarda desmopressin tedavisi sırasında hipotonik infüzyonlardan kaçınılması ve tedaviden önceki 1 saat ve sonraki ilk 24 saat sıvı kısıtlaması, 4 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda yan etki görülme sıklığı artacağından tedavinin dikkatle verilmesi önerilir. On iki saat ara ile kullanım bildirilmekle beraber 24 saatte, özellikle çocuklarda 24 saatte bir kullanımı önerilmektedir. Taşiflaksi (yanıt kaybı) gelişme olasılığı 3. dozdan sonra yüksek olduğundan 3 dozdan fazla, 2 yaş altı çocuklara verilmemeli, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalığı olanlara, nöbet öyküsü olanlara kullanılmamalıdır.

Desmopressinin nadir, fakat ciddi bir yan etkisi de arteriyel trombotik olay, inme ya da akut miyokardiyal infarktır ve yaşlı aterosklerotik hastalığı olanlarda akılda tutulmalıdır. Venöz tromboz da oldukça nadirdir ve genellikle desmopressinden önce VWF/FVIII konsantresi almış olanlarda görülür.

**VWF/FVIII İçeren Faktör Konsantreleri**

Desmopressine yanıt vermeyen hastalarda 1980’lere kadar kriyopresipitat kullanılmakta idi, 1981’den itibaren plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantreleri kullanılmaya başlandı. Bu faktör konsantreleri desmopressine minimal yanıt alınan ya da yanıt alınamayan ya da desmopressine yanıt veren, ancak yeterli VWF ve FVIII düzeylerine erişilemeyen hastalarda, Tip 3 ve desmopressinin kontrendike olduğu ya da desmopressine dirençli Tip 2 vakalarında ve ciddi VWF eksikliği ile giden (vWF:RCo <10 IU/dL ve FVIII <20 IU/dL) ağır Tip 1 vakalarında, hızlı FVIII ve VWF klirensi olanlarda kanama ya da cerrahi prosedürler sırasında kullanılmaktadır. Kanama riskinin yüksek olduğu peripartum dönemde, majör cerrahilerde, DDAVP’nin kullanılamadığı 2 yaş altı çocuklarda, komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda tercih edilir. Ayrıca, tekrarlayan spontan kanamalarda, eklem kanamalarında, özelikle yaşlı hastalarda tekrarlayan gastrointestinal kanamalarda ve çocuklarda ciddi epistaksis durumlarında düzenli profilaktik olarak da kullanılmaktadır. Ülkemizde VWH tedavisinde endikasyonu bulunan VWF/FVIII preparatı Haemate P® (CSL Behring) olup vWF:RCo/FVIII:C oranı 2.4’tür.

VWH’de endojen FVIII sentezi normaldir. Bu hastalarda FVIII plazma konsantrasyonlarının düşme sebebi düşük vWF düzeyi ya da VWF’nin FVIII’e bağlanma afinitesindeki azalma ile ilişkilidir. Dolayısı ile VWF infüzyonu ile FVIII plazma konsantrasyonu da artacaktır. FVIII’in klirensi de düşük olduğundan tekrarlayan VWF/FVIII infüzyonlarında FVIII plazma düzeyi tromboembolik komplikasyonlara sebep olacak kadar artabilmektedir. Bu nedenle cerrahi sonrası tekrarlayan dozlarda vWF/FVIII ürünü alanlarda günlük FVIII düzey takibi hem kanama hem de tromboz riskini öngörmede önemlidir.

İlk viral inaktive edilmiş VWF/FVIII ürünü Haemate P®’dir, 1981’de hemofili A tedavisinde kullanıma girdikten sonra 30 yılı aşkın bir zamandır VWH tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi dozunu ayarlarken 1 IU VWF:RCo/kg uygulandığında plazma VWF düzeyinin ~%1.5 artacağı, 1 IU FVIII:C/kg uygulandığında plazma FVIII düzeyinin ~2% artacağı düşünülerek hastanın bazal faktörlerine göre hedef düzeyler belirlenmeli ve buna göre gerekli dozlar hesaplanmalıdır.

Tablo 2. Cerrahi işlemler/kanamalarda VWF dozları (6)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Yükleme dozu (VWF:RCo IU/kg) | Hedeflenen düzey  (VWF:RCo ve FVIII) | İdame dozu |
| Minör cerrahi/ kanama | 30-60 IU/kg | >50 IU/dL  (1-5 gün) | 20-40 IU/kg  her 12-48 saatte bir |
| Majör cerrahi/ kanama | 40-60 IU/kg | >50 IU/dL  (7-14 gün) | 20-40 IU/kg  her 8-24 saatte bir |

Bolus infüzyonda gerekli VWF dozu (IU): Vücut ağırlığı (kg) x (hedeflenen - hastanın VWF:RCo düzeyi )/1.5

Plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantresinin kullanımını kısıtlayan bazı durumlar mevcuttur. Bunlardan bulaş riski, viral inaktivasyon yöntemleri ile en aza indirilmiştir. Anti-VWF antikor gelişimi oldukça nadirdir ve daha çok büyük gen delesyonu olan Tip 3 VWH vakalarında görülür. Ayrıca mevcut ürünlerde VWF’nin multimerik yapısı anormaldir. Bazı kaynaklarda, ürünlerdeki vWF multimerlerinin ADAMTS13’ün hedefi olan ve özellikle trombosit-damar etkileşiminde görevli olan doğal yüksek molekül ağırlıklı VWF’den farklı özellikte olduğu, bu nedenle özellikle primer hemostazın sekteye uğradığı ve mukozal kanamalarda etkisinin düşük olabileceği öne sürülmüş, buna karşılık aynı üründe mevcut olan FVIII:C aktivitesi sayesinde yeterli FVIII seviyelerine ulaşılabildiği için cerrahi prosedürlerde, post-operatif kanamalarda ve yumuşak doku kanamalarında bu ürünler ile kanama kontrolünün daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda aşırı yüksek FVIII seviyelerine ulaşıldığı ve tromboz riskinin arttığı saptanmıştır. Yakın FVIII:C düzey takibi yapılarak (tercihen 150 IU/dL’yi geçmeyecek şekilde) bu risk azaltılabilir.

**Yüksek Saflıkta vWF İçeren Faktör Konsantreleri**

Plazma kaynaklı ve rekombinant teknoloji ile hazırlanmış yüksek saflıkta VWF içeren faktör konsantreleri son birkaç yılda Avrupa ve Amerika’da onay almış olup kılavuzumuzun hazırlandığı dönem itibarı ile ülkemizde henüz ruhsat almamıştır.

*Plazma kaynaklı yüksek saflıkta VWF içeren faktör konsantreleri*’nin üretim teknolojisinde iyon değişimi, afinite kromatografisi yolu ile protein saflaştırma, üçlü viral inaktivasyon (solvent deterjan, kuru ısıtma, nanofiltrasyon) yöntemleri ile viral saflaştırma kullanılır. Literatürde cerrahi, profilaksi ve kanama tedavisinde etkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır, ancak yine de bu ürünlerin klinik pratikteki yeri tartışmalıdır, acil cerrahi işlemlerde ve akut kanamalarda beraberinde FVIII infüzyonlarına da ihtiyaç olmaktadır.

*Rekombinant VWF konsantreleri*’nden“Vonicog alfa”, ilk rekombinant VWF konsantresi olup insan ve hayvan plazma proteini içermemektedir. Dolayısı ile prion, viral ya da diğer kan kaynaklı patojenlerle bulaş ihtimali söz konusu değildir. Plazma kaynaklı VWF konsantreleri, plazmadaki ADAMTS13 proteazına maruziyeti sırasında etkili bir trombosit tıkacı için gerekli olan büyük (ultra large) ve yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktörü oluşturamaz iken rekombinant VWF konsantrelerinin, ADAMTS13’den etkilenmeyeceği için daha potent trombosit tıkacı oluşumu sağladığı ön sürülmektedir.

Bu ürünlerin etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, geleneksel ürünlere göre pahalıdır. Bu ürünlerin infüzyonundan sonra FVIII düzey artışı yavaş olacağından ve ancak 6-8 saatte pik konsantrasyona ulaşacağından elektif cerrahilerden 6-8 saat önce uygulanmalı ve hemostazın acilen sağlanması gereken durumlarda ek FVIII infüzyonu yapılmalıdır. Bu nedenle daha çok düzenli profilakside kullanılması uygun görülebilir, ancak beraberinde FVIII desteği verilmesi gereken acil cerrahiler ve kanamalardaki maliyet etkinliği tartışmalıdır, günümüzde halen düzenli profilakside endikasyonu yoktur**.** Özellikle gebelik, doğum, kanser cerrahisi, ortopedik cerrahi gibi hiperkoagülabilite yaratan durumların eşlik ettiği elektif cerrahilerde, VWF/FVIII ürünlerinin aksine plazmada ek FVIII düzeylerinde artışa neden olmadığı için tercih edilebilirler. Ayrıca VWH’de anjiyodisplazilerin sebep olduğu tekrarlayan gastrointestinal sistem kanamalarında antianjiyojenik özellikleri nedeni ile kullanılabilirler.

**Rekombinant Aktive Faktör VII (rFVIIa) ve Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi (aPCC)**

VWF’ye karşı alloantikor gelişimi olan hastalarda FVIII konsantreleri önerilir, ancak hemostazın sağlanamadığı hastalarda devamlı FVIII infüzyonuna alternatif olarak, rFVIIa ve aPCC’de de kullanılabilmektedir.

# Destekleyici Tedaviler

1- Antifibrinolitikler (ülkemizde traneksamik asit mevcuttur):

Antifibrinolitikler fibrin monomerlerinin plazminojen ile etkileşime girmesini engelleyerek fibrin polimerleri ve fibrin tıkacı oluşumunu engellerler. Özellikle yüksek fibrinolitik aktivitenin olduğu mukozal dokulardaki kanamalarda etkilidir. Bu nedenle mukokutanöz kanamalarda önerilen etkili ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Özellikle ağır menstrüel kanaması olan ve gebelik düşünen hastalarda, ayrıca cerrahi ve dental girişimlerde kullanılabilir. Minör cerrahilerde desmopressin ya da VWF konsantreleri ile kombine edilerek kullanımı önerilmektedir. Özellikle Tip 1 VWH olan, hafif kanama fenotipi ile seyreden ve mukozal girişimler planlanan hastalarda hemostazı sağladığı gösterilmiştir. Tromboz riski yüksek olup VWF ve FVIII düzeyi >150 IU/dL olan hastalarda traneksamik asit tedavisinin uzatılmaması önerilir. Hormonal tedavi ve desmopressine göre istenmeyen etkileri oldukça azdır.

Traneksamik asit, 10 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilmelidir), 8-12 saat arayla intravenöz yavaş infüzyonla verilmelidir. Hızlı infüzyonda hipotansiyona neden olur.

Tablet formunda, bölünmüş dozlarda, 15-25 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilerek), 6-8 saat arayla, oral, 5-10 gün önerilir.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır. Tedavide kullanılma zorunluluğu varsa; serum kreatinin düzeyi 1.4-2.8 mg/dL ise günde 2 kez, 2.8-5.7 mg/dL ise günde 1 kez uygulanması, daha yüksek kreatinin düzeylerinde ve son dönem böbrek yetmezliklerinde 48 saatte bir ya da %50 doz azaltılarak günde 1 kez kullanımı önerilmektedir. Diyaliz hastalarında dozlar diyaliz sonrası verilmelidir.

Üreterde pıhtı oluşumuna bağlı kolik ağrılar ve üreter tıkanıklıklarına yol açabileceğinden, nedeni bilinmeyen hematürilerde, renal ve üretral kanamalarda, göğüs cerrahisinde antifibrinolitikler kontrendikedir.

2- Hormonal tedaviler (kombine hormonal oral kontraseptifler ve levonorgesterollü rahim içi araçlar): Menoraji VWH’de sık görülen bir semptomdur. Öncelikle anatomik ve hormonal nedenler ekarte edilmelidir. Özellikle ağır menstrüel kanaması olan ve gebelik düşünmeyen hastalarda traneksamik asite alternatif olarak progesteron ve östrojen içeren kombine oral kontraseptifler ve levonorgesterollü rahim içi araçlar tedavide önerilmektedir. Kombine hormonal kontraseptifler ovülasyonu baskılayarak da ovariyan hemorajileri azaltmaktadırlar. Levonorgesterollü rahim içi araçlar endometriyumu ve spiral arter büyümesini baskılar ve kapiller trombozu artırır. Endometriyal FVIII düzeyini azaltan hormon içermeyen rahim içi aracın aksine FVIII düzeyini etkilemez. Yerleştirme esnasında uygun hemostatik ürünler ile hemostaz sağlanırsa kanama olmaz. Düzgün yerleştirilse bile takıldıktan sonraki ilk birkaç ayda kanamayı artırabilir ve az da olsa yerinden çıkma riski mevcuttur. Ayrıca hormonlu rahim içi araçlar genellikle kendi kendini sınırlayan, nadiren müdahale gerektiren basit over kisti oluşumunu tetikleyebilmektedir.

3-Hormon içermeyen rahim içi araç: Hormonal tedaviler gibi sistemik etkileri yoktur, ancak yerleştirme sırasında komplikasyon olabilir (6).

**Anjiyodisplazi İlişkili Kanamalarda Kullanılan Ürünler**

VWH’de hayatı tehdit eden gastrointestinal (Gİ) kanamalar görülebilmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte birçok çalışmada VWF’nin anjiyogenezde düzenleyici rolünün olduğu gösterilmiştir. Anjiyodisplazilere bağlı Gİ kanamalarda replasman tedavileri yetersiz kalabilmektedir, bu nedenle yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Henüz hiçbirisinin anjiyodisplazi kanamalarında endikasyonu olmasa da bazı küçük vaka serilerinde bu tedavi seçeneklerinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Oktreotid: VWF eksikliği olmayan hastalarda anjiyodisplazilere bağlı kronik gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarında, somatostatin analoğu olan bu ürünün etkinliği bilinmektedir. Literatürde az sayıda vaka serilerinde VWH’de anjiyodisplaziye bağlı GİS kanamalarında etkili olduğu gösterilmiştir.

Talidomid: Vasküler endotelyal büyüme faktörünü inhibe ederek anjiyogenezi baskılar. Az sayıdaki literatür verisine dayanarak anjiyodisplaziye bağlı kanamaları durdurmada kullanılabileceği öne sürülmekle beraber nörotoksisite ve onkojenik özellikleri nedeniyle bu vakalarda uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Lenalidomid: Talidomid analoğu olmakla beraber yan etkileri daha azdır.

Statin: Yüksek dozda antianjiyojenik özellikleri vardır. Literatürde 80 mg/gün kullanıldığında anjiyodisplaziye bağlı GİS kanaması olan Tip 2A VWH tanılı bir hastada 9 aylık takipte transfüzyon ve hospitalizasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.

Danazol: Hemofili A hastalarında FVIII düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Literatürde az sayıda vakada anjiyodisplazili VWH vakasında etkili olduğu bildirilmiştir.

Propranolol: Anjiyodisplaziye bağlı GİS kanaması olan birkaç vakada kullanılmış ve bu vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir.

**Gen Tedavisi**

Özellikle hemofilide yeni ve umut verici bir tedavi seçeneği olan gen tedavisi, VWF geninin boyutunun büyük olması ve bu nedenle viral gen transfer vektörlerine entegrasyonunun zor olması nedeniyle halen üzerinde çalışılan bir tedavi seçeneğidir.

**Kaynaklar**

1. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. Blood Adv. 2019;3(21):3481-3487.
2. Lopes M, Rezende SM. Desmopressin acetate use in von Willebrand's disease: A survey on current practices in Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;43(1):43-49.
3. Atiq F, Heijdra J, Snijders F, Boender J, Kempers E, van Heerde WL, et al. Desmopressin response depends on the presence and type of genetic variants in patients with type 1 and type 2 von Willebrand disease. Blood Adv. 2022;6(18):5317-5326.
4. Ozgönenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? Postgrad Med J. 2007;83(977):159-163.
5. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
6. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14(2):171-232. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01643.
7. Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG. Current and emerging options for the management of inherited von Willebrand disease. Drugs. 2017;77(14):1531-1547.
8. Castaman G. Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. Blood Transfus. 2011;9 Suppl 2(Suppl 2):9-13.
9. Michiels JJ, van Vliet HH, Berneman Z, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, et al. Intravenous DDAVP and factor VIII-von Willebrand factor concentrate for the treatment and prophylaxis of bleedings in patients With von Willebrand disease type 1, 2 and 3. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(1):14-34.
10. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87(2):224-230.
11. Mannucci PM, Franchini M. Laboratory monitoring of replacement therapy for major surgery in von Willebrand disease. Haemophilia. 2017;23(2):182-718.
12. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016;375(21):2067-2080.
13. Springer TA. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. Blood. 2014;124(9):1412-1425.
14. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.
15. Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, Gritsch H, Varadi K, Siekmann J, et al. Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. Hamostaseologie. 2009;29 Suppl 1:S32-S38.
16. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126(17):2038-2046.
17. Alikhan R, Keeling D. Von Willebrand disease, angiodysplasia and atorvastatin. Br J Haematol. 2010;149(1):159-6.

**VON WİLLEBRAND HASTALIĞINDA KANAMA TEDAVİSİ**

Von Willebrand faktör, Faktör VIII için bir taşıyıcı protein görevi görür ve yaralanma bölgelerinde açığa çıkan kollajene trombositin bağlanmasını kolaylaştırır. Dolayısıyla pıhtılaşmada kilit bir rol oynar. Birinci basamak merkezlerden elde edilen veriler, her 1000 kişiden 1'inin von Willebrand hastalığından etkilendiğini göstermektedir. Buna rağmen bu merkezlerde çalışan hekimlerin çoğu, hastalığın nasıl teşhis ve tedavi edileceği konusunda yeterli bilgiye sahip değildir.

Hastalıktaki kanama kliniği ve şiddeti heterojen olup yelpazenin bir ucunda asemptomatik ya da hafif mukozal kanamalar, diğer ucunda hayatı tehdit eden ciddi kanamalar yer almaktadır.Majör semptomlar arasında epistaksis, kolay morarma ve ağır adet kanaması dahil olmak üzere mukokutanöz kanamanın yanı sıra cerrahi ve diğer invaziv prosedürlerin tetiklediği kanamalar yer alır. Semptomlar, erken çocuklukta başlayabileceği gibi hayatın daha ileri döneminde de karşımıza çıkabilir.

Kanamalar, değişik bölgelerde ve şekillerde gelişebilir. Hafif/şiddetli, uzamış/kısa süreli, az/çok ya da ağır olabilir ve tiplerine göre farklılık gösterir. Tip 1 veya düşük VWF'li bireylerde (VWF aktivitesi 30-50 U/dL arasındadır) kanamalar, genellikle hafiftir ve özellikle kadınlarda sıktır. Bununla birlikte, ciddi VWF eksikliği olan hastalarda bile spontan kanama oranı düşüktür. Esas olarak mukokutanöz kanamalar gözlenir, ancak semptomların sıklığı ve şiddeti de oldukça heterojen olup FVIII ve VWF’deki azalmanın derecesi ile ilişkilidir. Kolay morarma, burun kanaması, ağız içi ya da diş eti kanamaları ve menoraji nispeten daha sıktır ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Hemartroz ve kas içi hematomlar, Tip 1 ve 2’de nadir olup (FVIII düzeyi genellikle >10-20 IU/dL olduğundan) kanama çoğunlukla travma ya da cerrahi işlem/girişim sonrası görülür. Tip 3, diğer alt tiplere kıyasla daha uzun süreli ve ciddi kanamalar ile ilişkilidir. Tip 3’te hemofiliye benzer eklem kanamaları görülebilir.

Ağır adet kanaması, kadınların genel sağlıklarının yanı sıra yaşam kalitelerini de etkileyen önemli bir durumdur. Tanı konulamayan veya yetersiz tedavi edilen pekçok kadında, ağır adet kanamasının varlığından kaynaklanan demir eksikliği ve buna bağlı anemi görülür. Gastrointestinal kanama, özellikle Tip 3 veya plazmada yüksek molekül ağırlıklı multimerleri olmayan, tip 2A'lı hastalarda daha sıktır ve tedavi yönetimi de daha zor olabilir.

Hamilelik özel bir durum olup VWF düzeyleri bir miktar artabilir. Özellikle Tip 1 ve Tip 2N vakalarının çoğunda FVIII/VWF seviyeleri gebeliğin sonunda normale dönme eğiliminde olduğundan, doğumdan sonra kanama nadiren gözlenir. Ancak Tip 2 ve 3’lü hastalar, genellikle doğum sonrası faktör tedavisine ihtiyaç duyarlar.

**Kanama Tedavisinde Kullanılan ilaçlar ve Tedavi Önerileri**

Amaç, öncelikle sık tekrarlayan kanamaların gelişmesini önlemek (profilaksi), eğer kanama varsa durdurmaktır.

**VWH’de profilaksi,** hemofilide olduğu kadar net olmamakla birlikte, şiddetli ve sık kanama öyküsü olan hastalara VWF içeren faktör konsantresi ile profilaksi yapılması önerilmektedir.

Son 1 yılda ≥5 kanama atağı veya aynı ekleme ≥3 kanama veya ≥2 GİS kanama atağı (özellikle açıklanamayan/anjiyodisplaziye bağlı) geçiren hastalar profilaksi programına alınabilir. *Daha ayrıntılı bilgi için “Profilaksi” bölümüne bakınız.*

**VWH’de kanama tedavisi,** alt tiplere ve kanama fenotipine bağlı olarak değişir ve günümüzde her kronik hastalıkta olduğu gibi çoğu kez bireyselleştirilmiş tedavi gerektirir. Tedavide amaç, hem FVIII düzeyini arttırmak hem de VWF’yi trombosit adezyon-agregasyonuna etkili olacak işlevsel düzeye çıkarmaktır.

Başlıca tedaviler arasında; depolanmış VWF ve FVIII’in endotel salınımını indüklemek için kullanılan desmopressin, VWF konsantreleri (plazma kaynaklı/rekombinant), antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit) ve yoğun adet kanaması olan hastalarda östrojen-progesteron kombinasyonları gibi hormon tedavi uygulamaları sayılabilir.  Bireysel olarak kanama semptomlarında ve klinik uygulamadaki değişkenlikler geniş bir yelpazede olduğundan tedavi yönetimi zordur ve zor olmaya devam etmektedir.

VWF aktivitesi <30 IU/dL olan hastaların tedavisi daha net olduğundan, tedavi planlaması yapmak daha kolaydır. Ancak düzeyi 30-50 IU/dL arasında olan hastalar “gri zon”da olup, “düşük VWF'” kategorisinde yer alırlar. Böyle durumlarda kanama riskinin doğru değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi zorluk oluşturabilir. Yine de çoğu hastadaki kanama, antifibrinolitikler ve/veya desmopressin kullanılarak kolayca yönetilebilir. *Daha ayrıntılı bilgi için “Düşük von Willebrand Faktörlü Birey” bölümüne bakınız.*

ASH, ISTH, NHF ve WFH tarafından hazırlanan kılavuzların amacı; kanama profilaksisi, desmopressin, antitrombosit ve antikoagülanların tedavideki yerini belirlemek, majör cerrahi için hedef VWF ve FVIII düzeylerini belirtmek, ağır adet kanaması, doğum, minör cerrahi veya invaziv işlemler sırasında kanamayı azaltıcı stratejiler ve tedavi seçenekleri sunmaktır.

Kanama tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım alanları ve dozları, güncel bilgiler ışığında ayrıntılı olarak aşağıda yer almaktadır:

**1.Desmopressin (DDAVP)**

Doğal vasopressin hormonunun sentetik analoğu olup endotelde VWF’nin salınımını uyararak plazma FVIII düzeyini arttırır. Ancak etkili olabilmesi için hastada “depolanmış ve kullanıma hazır” VWF olmalıdır. Bu nedenle “özellikle Tip 3 ve ağır Tip 1” hastalarında VWF yeterli miktarda olmadığı için bu hastalarda kullanımı uygun değildir. Tip 2A ve 2M’de ise yanıtlar değişken olup Tip 2B’de trombositopeniyi tetikleyip kanamayı artırabileceğinden kullanılmamalıdır. En ideal kullanımı, Tip 1 ile bazal VWF ve FVIII düzeyi >30 IU/dL olan hasta grubudur. Epistaksis, diş çekimi, yoğun adet kanaması gibi durumlarda kullanımı uygundur. Majör operasyonlarda tek başına kullanımı önerilmez. İntravenöz (İV), subkutan (SC) ve intranazal olarak kullanılabilir. İntravenöz yoldan 0,3 µg/kg dozda (maksimum 20 µg) 50-100 ml %0.9 serum fizyolojik içinde, yarım saatte uygulandığında, genellikle plazma vWF düzeyi, bir saat içinde 2-5 kat kadar artar. Düzey, 6-8 saat sonra azalmaya başlayacağından, kanamanın tipine ve şiddetine bağlı olarak dozun 12-24 saatte bir tekrarlanması gerekebilir. Tekrarlanan dozlarda, ilaca karşı refrakterlik (taşifilaksi) gelişebileceğinden, ilaç en fazla 2-3 gün süreyle tekrarlanabilir. İkinci doz desmopressinden sonra VWF arttırıcı etkisi azalır.

**Desmopressin testi:** Öncesinde test yapılarak desmopressine beklenen yanıtın olup olmadığı bireysel olarak değerlendirilmelidir. FVIII ve VWF düzeyi infüzyondan önce ve infüzyondan 1 ile 4 saat sonra değerlendirilir. Tam yanıt, infüzyon sonrası hem FVIII aktivitesi (FVIII:C) hem de VWF/ristosetin kofaktör (VWF:RCo) düzeyinin 50 IU/dL'den daha yüksek seviyelere ulaşmasıdır. Kısmi yanıt, FVIII:C ve VWF:RCo'nun başlangıç ​​seviyelerine göre en az 2-3 kat artış göstermesi, plazma seviyelerinin en az 30 IU/dL olması, ancak 50 IU/dL’nin üstüne ulaşamaması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, desmopressin yanıtı, elde edilen düzeyin hemostaz için yeterli olduğunu garanti etmez. Yapılacak işlemin tipine göre farklı düzeyler gerekebilir.

İnfüzyondan 1 saat sonra düzeyin artıp 4. saatin sonunda başlangıç seviyesine düşmesi, ilaç klirensinin hızlı olduğunu gösterir ve özellikle R1205H mutasyonu olan Tip 1 Vicenza hastalarında gözlenir.

Uzun süre etkili hemostazın gerektiği durumlarda desmopressin kullanımı uygun değildir.

Nazal sprey formu, FVIII ve VWF düzeylerinde daha az artışa neden olacağından, özellikle hastalık şiddeti hafif olan Tip 1 hastalar için önerilir. Sprey formu, < 50 kg olan hastalar için 150 mikrogram, >50 kg için ise 300 mikrogram, her iki burun deliğine birer puf olarak uygulanabilir. Nazal form, uygulama ve/veya emilim ile ilgili sorunlar nedeniyle başarılı olmayabilir. DDAVP’ye yanıt vermeyen bireylerde kanamayı kontrol etmek için faktör konsantresi veya antifibrinolitik tedavi gibi alternatif tedaviler gerekebilir.

Üç günden daha uzun süre yeterli hemostaz sağlanması gereken durumlarda faktör konsantreleri kullanılabilir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık, vb.), nöbet geçirenlerde, 2 yaş altındaki çocuklarda, klirensin hızlı olduğu Tip 1C’li hastaların operasyonu sırasında desmopressin kullanımı önerilmez. İlaç uygulandıktan sonra volüm yüklenmesi, taşikardi, baş ağrısı, yüz kızarması ve hiponatremi açısından dikkatli olunmalı, sıvı kısıtlaması ile birlikte idrar çıkışı ve özellikle sodyum başta olmak üzere serum elektrolitleri izlenmelidir.

Desmopressin, kanama bulguları olan ve diabetes insipiduslu hamilelerde güvenle kullanılabilir. Ancak, doğum eylemi sırasında kullanılan İV sıvı infüzyonu ve oksitosik ilaçların, desmopressin kaynaklı hiponatremi riskini arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Preeklampsili ve kardiyovasküler hastalığı olan hamilelerde kullanılmamalıdır. Oral traneksamik asit, postpartum kanamayı azaltmak için doğumdan hemen sonra başlayarak (genellikle her 8 saatte bir 1 g) kullanılabilir. DDAVP’nin etkisi 2. günden sonra azalır.

DDAVP testine yanıt vermeyen küçük yaştaki vakalarda, yaşla birlikte VWF düzeyi artabileceği için tekrarlayan DDAVP testi yapılarak test cevabına yeniden bakılabilir.

**2.VWF/FVIII içeren faktör konsantreleri**

Desmopressinin yararlı olamadığı veya kontrendike olduğu durumlarda plazma kaynaklı/rekombinant VWF içeren faktör konsantreleri kullanılır. Bu faktörler, özellikle Tip 3 VWH gibi DDAVP’ye yanıt vermeyen hastalar ya da majör veya yaşamı tehdit eden kanaması olan tüm hastalar için çok önemlidir. Literatürde bildirilen deneyimlerin çoğu, orta saflıkta plazmadan türetilmiş faktör konsantrelerinin kullanımı ile olmuştur. Avrupa'da kullanılan birkaç orta ve yüksek saflıkta ürün de kullanım onayı almıştır. Ürünlerin içindeki FVIII düzeyi, değişen oranlarda mevcut olduğundan, özellikle majör cerrahi girişimler nedeniyle tekrarlayan infüzyonlar sonrası FVIII:C düzeyi >150 U/dL değere ulaşabilir. Bu durum, özellikle kanser gibi riskli durumların varlığında venöz tromboz riskini arttırabilir. İlaç dozu ayarlanırken bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle durumlarda en az FVIII içeren preparat tercih edilmeli, 150 IU/dL'yi aşan değerlerden kaçınmak için FVIII:C plazma seviyeleri günlük olarak ölçülmelidir. Son yıllarda, FVIII içermeyen rekombinant VWF konsantresi ile yapılan klinik çalışmalar, bu ürünlerin kanama tedavisinde ve cerrahi sırasında etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Rekombinant üründe VWF'nin yarı ömrü plazma kaynaklı FVIII/VWF konsantrelerinden daha uzundur ve tüm multimer çeşitlerini içerir. Çoğu vakada tek doz yeterli olur, ancak operasyon sırasında FVIII seviyesinin ≥ 40 IU/dL’ye ulaşabilmesi için en az 6 saat geçmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Bu konuda bir öneri sunabilmek için gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır. Ürün yakın zamanda Avrupa'da Veyvondi® ve ABD'de Vonvendi® (vonicog alfa) olarak onaylanmıştır. Kanama atağında Vonvendi veriliyorsa ilk dozla beraber FVIII de verilmelidir. Haemate-P® plazma kaynaklı bir ürün olup Türkiye’de şimdilik erişilebilen tek üründür. Yakın zamanda saf VWF içeren rekombinat ürünlerin de Türkiye’ye gelmesi beklenmektedir.

Faktör konsantrelerinin dozu, VWF:RCo düzeyine göre belirlenmelidir. Sıklık ve doz belirlenirken hastalığın tipi, kanama kliniği, cerrahi tipi gibi özelliklere göre karar verilir. VWF içeren faktör konsantrelerinin doz ve uygulaması Tablo 1’de, VWH’de majör ve minör cerrahi geçiren hastalarda ve kanama durumunda tedavi yaklaşımı ise aşağıda yer almaktadır.

Tablo 1. VWF içeren faktör konsantrelerinin doz ve uygulaması

|  |  |
| --- | --- |
| Faktör konsantreleri seçenekleri | Doz ve uygulama |
| Plazma kaynaklı VWF/FVIII | İV, 40-60 IU/kg VWF/RCo |
| Plazma kaynaklı saf VWF | İV, 40-60 IU/kg VWF/RCo; acil durumlarda, FVIII'i düşük hastalarda FVIII konsantresinin eklenmesi gerekebilir |
| Rekombinant VWF | İV, 40-60 IU/kg VWF/RCo; acil durumlarda, FVIII'i düşük hastalarda FVIII konsantresinin eklenmesi gerekebilir |

İV: intravenöz

**Kanama ataklarında öneriler**

Hafif ve orta kanamalarda 1. gün, FVIII:C ve VWF:RCo düzeyini >50-80 IU/dl seviyesine çıkarmak için 20-40 IU/kg VWF konsantresi verilmesi; daha sonra 1-3 gün süre ile düzeyin >30 IU/dl tutulması önerilir.

Ciddi kanamalarda ise, 1. gün, FVIII:C ve VWF:RCo düzeyini >50-80 IU/dl seviyesine çıkarmak için 50 IU/kg VWF konsantresi verilmesi; daha sonra 3-10 gün süre ile düzeyin >50 IU/dl’de tutulması önerilir.

**Majör cerrahi geçirenlerde öneriler**

* Pre-operatif dönemde ve post-operatif 36-48 saate kadar FVIII:C ve VWF:RCo düzeyi >100 IU/dL (200 IU/dL geçmeyecek şekilde); daha sonraki 5-10 gün boyunca da yine FVIII:C ve VWF:RCo düzeyini >50 IU/dL tutmak için günlük 50-60 IU/kg VWF konsantresi verilmesi önerilir.
* Bu arada post-operatif 6-12 saat sonra ve takiben her 24 saatte bir FVIII:C ve VWF:RCo düzeylerinin ölçülmesi önerilir.
* Venöz tromboz riski yüksek olan seçilmiş hastalarda (özellikle ortopedik girişim yapılanlar) düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaktik tedavi yapılabilir.

**Minör cerrahi geçirenlerde öneriler**

* İki-4 gün boyunca FVIII:C düzeyinin >30 IU/dL’de tutulması için günlük veya gün aşırı 30-60 IU/kg VWF konsantresi verilmesi önerilir. Bu arada FVIII ve VWF düzeyinin izlenmesi kanama olmadıkça gerekli değildir.

**Diş çekimi veya dişle ilgili invaziv prosedürlerde öneriler**

* 12 saat boyunca FVIII:C düzeyini >50 IU/dL tutabilmek için tek doz 30 IU/kg VWF konsantresi verilmesi önerilir.

Farklı kılavuz önerileri Tablo 2’de toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 2. Kılavuzlara göre majör ve minör cerrahide hedeflenen FVIII:C ve VWF/RCo düzeyleri ve uygulama süreleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kılavuz** | **Minör Cerrahi**  **FVIII hedef düzeyi VWF:RCo hedef düzeyi Süre**  **(IU/dL) (IU/dL) (Gün)** | **Majör Cerrahi**  **FVIII hedef düzeyi VWF:RCo hedef düzeyi Süre**  **(IU/ml) (IU/dL) (Gün)** |
| **NHLBI (Amerika)**  **AICE (İtalya)**  **NVHB**  **(Hollanda)**  **UKHCDO (İngiltere)** | ND >100 Perioperatif  >50 >50 3-5  >30 ND 2-4  >80 >80 Perioperatif  >50 ND 3  >30 ND 4-7  >50 >50 | ND >100 Perioperatif  >50 >50 7-14  >50 ND 5-10    >80 >80 Perioperatif  >50 ND 7-10    ≥100 ND Perioperatif  >50 >50 6-10 |

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute; AICE: The Italian Association of Hemophilia Centers, NVHB Dutch Society for Hemophilia Treaters, UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation, ND: not defined (kılavuzda tanımlanmamış)

**3. Antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit)**

Fibrinolizi inhibe ederek, pıhtının erimesini azaltan ve stabilize olmasını sağlayan ajanlardır. Özellikle hafif mukokutanöz kanamayı tedavi etmek için tek başına ya da spesifik tedavi (DDAVP veya faktör konsantresi) ile birlikte oral, intravenöz vaya topikal kullanılabilir. Bir başka faydalı olduğu alan, ciddi adet kanamasıdır. Bir çalışmada traneksamik asitin VWH’li hastalarda menstrüel kan kaybını %50 oranında azalttığı ve randomize kontrollü bir diğer çalışmada menstrüel kanamayı azaltmada desmopressinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Topikal ajanlar (örneğin, fibrin glue gibi) diş cerrahisi ve yüzeyel kanamalar için yardımcı tedaviler olarak tercih edilebilir.

Traneksamik asit, oral olarak tablet formunda ve bölünmüş dozlarda, 15-25 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilerek), 8 saat arayla kullanılabilir. Sindirim sistemi ile ilgili yan etkiler görülebilir.

İntravenöz yoldan kullanıldığında, yavaş infüzyon şeklinde, 10 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilerek) 8 saat arayla verilebilir. Hızlı infüzyonda hipotansiyon görülebilir. Böbrek yetersizliğinde kullanırken çok dikkatli olunmalıdır. Hematüride ve göğüs cerrahisinde kullanımı önerilmez. Traneksamik asitin, artmış kanama riski nedeniyle postpartum dönemde de 7-15 gün süre ile kullanılması önerilir.

**4.Östrojen-progesteron preparatları**

Bu grup ilaçlar, sıklıkla hemostatik tedavi gerektiren ciddi adet kanaması olan VWH'li kadınlarda menorajinin şiddetini azaltmak için kullanılır. Kılavuzun “özel durumlar” kısmında yer alan “Von Willebrand hastalığı ve menoraji” bölümünde bu preparatların kullanımı ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verilmiştir.

**5.Trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat**

Özellikle tip 3 VWH'li hastalarda diğer tedavilere dirençli kanamayı kontrol etmek için trombosit süspansiyonu desteği yararlı olabilir. Hasta trombositlerinin aksine, donör trombositleri fonksiyonel VWF içerir ve kanama ataklarını durdurabilir. Tip 2B’li hastalarda trombosit süspansiyonu kullanımı önerilmez. Ancak bazı özel durumlarda Tip 2B'li hastalardaki trombositopeni ağırlaşabilir ve bu durumda (trombosit sayısı <30.000/mm3 ise veya invaziv girişim gerekiyorsa girişimden önce) trombosit süspansiyonu dikkatli bir şekilde kullanılabilir. İnatçı kanaması olan hastalarda trombosit transfüzyonunun ne zaman başlatılması gerektiğini gösteren klinik veriler henüz mevcut değildir. VWF/FVIII konsantrelerine iyi yanıt vermeyen kanama durumlarında ve hemoglobinin sürekli düşmesi durumunda, trombosit transfüzyonuna başlanması düşünülmelidir.

Kriyopresipitat ve TDP de VWF içerdiğinden, VWF içeren spesifik faktör konsantresine ulaşılamadığı durumlarda kullanılabilir. Ancak, viral bulaş riski nedeniyle mümkünse kaçınılmalıdır. Taze donmuş plazmanın ek bir dezavantajı, büyük infüzyon hacmidir. Bu nedenle özellikle küçük çocuklarda volüm yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

**Özel durumlar**

Gastrointestinal (GİS) kanama ve anjiyodisplazi durumunda öneriler

Von Willebrand faktör, antianjiyojenik etkinliği olan bir faktördür. Eksikliğinde özellikle GİS’te damar anormallikleri, telanjiektazi ve anjiyodisplaziler (anormal damar yapılanmaları) görülebilir. Bu hastaların yönetimi, genellikle yaşla birlikte gelişen, artan, tekrarlayan ve şiddetli GİS kanama atakları nedeniyle hasta profilaktik faktör tedavisi altındayken bile zor olabilir. Faktör konsantrelerinin, hemartroza kıyasla GİS kanamalarının önlenmesinde daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer kanamalara göre hem daha uzun süre,hem de daha fazla faktör kullanılmasıgerekebilir.

Faktör tedavisi, hem profilaktik olarak hem de kanama ataklarında gereklidir, ama çoğu olguda tek başına yeterli olmaz. Faktör tedavisine ek tedaviler gerekebilir. Tedavi seçenekleri sınırlı sayıda olup sınırlı vaka örnekleri dışında net bir öneri yoktur. Anjiyodisplaziye bağlı GİS kanamasında faktör tedavisine antianjiyojenik tedavi eklenmesi rutin öneri olmasa da özellikle beta bloker tedavisi (propranolol), uzun süreli kullanımda etkili bulunmuştur. Talidomid, lenalidomid, oktreotid, atorvastatin, danazol, östrojen ve progesteron kombinasyonu içeren hormonal ve antihormonal tedaviler (tamoksifen) vaka bazlı verilmiş olup, etkinliği ve güvenirliği açısından randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca, yan etkileri de propranolole göre daha fazla olup, uzun süreli kullanıma uygun değildir.

Menstürel kanamalar ve gebelik

Menstrüasyon, hamilelik ve doğum, VWH'li bir kadının yaşamını ciddi şekilde etkileyebilir. Bu kadınların %70-80'i ağır adet kanaması yaşayabilir. Tedavide genellikle antifibrinolitik ve/veya oral kontraseptifler kullanılır. Ancak bu tedavi ile kanaması kontrol altına alınamayan vakalarda desmopressin veya VWF/FVIII içeren ürünler kullanılmalıdır. Menarş ya da adetin görüldüğü ilk zamanlarda yoğun kanamaların kontrol altına alınması için 4-5 gün boyunca günde üç kez verilen traneksamik asit (oral veya parenteral) kombine oral kontraseptif kullanımına tercih edilir.

Çoğu vakada akut kanamayı kontrol altına almak için yüksek doz hormon tedavisi (progesteron) yeterlidir. Bu başarısız olursa, yüksek doz östrojen veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti ile eşzamanlı östrojen ve progesteron eklenmesi tedavi alternatifleridir.

Ağır adet kanamasını azaltan bir diğer seçenek kombine oral kontraseptiflerdir. Yüksek doz hormonal tedavi ile kanama kontrol altına alındıktan sonra nüksü önlemek için kombine oral kontraseptif (OKS) tedavi başlanabilir. Bu ilaçlar hem östrojen hem de progesteron içerir ve menstrüel kan kaybını azaltmanın yanı sıra ovülasyonu, ovülasyon kanamasını ve hemorajik kistlerin oluşmasını önler. Östrojen, endometrium tabakasında değişikliğe neden olarak adet kanamasının şiddetini azaltabilir.

Levonorgestrel salınımlı intrauterin cihazlar, kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlarda güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır. İntrauterin cihazlar, kapiller trombozu artırarak ve endometriyum ve spiral arteriol büyümesini baskılayarak menstürel kan kaybını azaltır, ancak ovülasyonu engellemez.

Kontrendikasyonu olan, hormonal tedaviye dirençli veya hormon tedavisini reddeden kadınlarda, adet döngüsünün 1-6. günlerinde VWF/FVIII konsantreleri ile kısa süreli profilaksi kullanılabilir. Ağır adet kanaması olan kadınlar, demir eksikliği anemisi yönünden de değerlendirilmeli ve demir tedavisi başlanmalıdır.

Endometriozis, VWH'li kadınlarda sık görülen bir komplikasyondur ve kombine OKS kullanımı kanamayı engeller.

Gebelik, VWH’li kadınlarda yönetilmesi gereken önemli bir durumdur. Normalde adet kanaması fazla olan hastalar, gebelik ve doğumda artmış kanama riski ile karşı karşıya kalırlar. Gebe kalmadan önce hastalara potansiyel kanama riskleri, gebelik sırasındaki yönetim ve kalıtımla ilgili danışmanlık yapılmalıdır. Doğum, bu konuda deneyimli ekibin (hematolog, jinekolog, çocuk doktoru ve anestezi uzmanı gibi) yer aldığı ve koagülasyon laboratuvarına 24 saat erişilebildiği bir merkezde planlanmalıdır. Genel olarak gebelikte VWF ve FVIII düzeyi artar ve her ikisi de doğumdan kısa bir süre sonra zirve yapar. Ancak, gebelik boyunca VWF düzeyi heterojen olup değişkenlik göstereceğinden, hastalar gebeliğin üçüncü trimesterinde en az bir kez VWF:RCo ve FVIII:C açısından izlenmelidir. Tip 2 hastalarda, VWF:Ag ve FVIII seviyeleri artabilir, ancak fonksiyonu anormal kalacağından kanama sorunları görülebilir. Özellikle, Tip 2B’li hastalarda anormal VWF’nin artmış plazma seviyeleri nedeniyle trombositopeni gelişebilir. Tüm hastalar, özellikle doğum sonrası ilk hafta, aşırı kanama açısından izlenmelidir.

Tip 1'li hastalarda, VWF ve FVIII genellikle ikinci ve üçüncü trimesterde >50 IU/dL’ye ulaşır. Postpartum dönemde traneksamik asit uygulanabilir. Ayrıca  postpartum kanamada 3-4 gün boyunca (bazı ağır vakalarda daha uzun süre) FVIII:C ve VWF seviyesini >50 IU/dL tutabilmek için günlük olarak 30-50 IU/kg dozunda VWF konsantresi verilmesi önerilir. Hatta bazı vakalarda >100 IU/dL (200 IU/dL geçmemek şartıyla) tutulması gerekebilir. Doğum sırasında nöroaksiyel anestezi isteyen veya buna ihtiyaç duyan hastalar, VWF düzeyi 50-150 IU/dL seviyelerine ulaşacak şekilde faktör konsantresi almalıdır.

Doğum sırasında FVIII:C ve/veya VWF düzeyleri 30 IU/dL'den düşük olan Tip 1 VWH’li kadınlar, genellikle göbek klempleme işleminden sonra ve 2-3 gün boyunca günlük olarak DDAVP kullanımından fayda görebilir. Serum elektrolitleri ve idrar çıkışı izlenmeli ve sıvı alımı azaltılmalıdır. Sezaryen planlanan hastalarda, hemostazı daha uzun süre sürdürmek için genellikle VWF/FVIII konsantresinin kullanılması gerekebilir. Tip 3 VWH tanılı kadınlarda ise VWF ve FVIII gebelik sırasında artmaz ve bu nedenle doğumda/sezaryende kanamayı önlemek için VWF/FVIII konsantrelerinin kullanılması gerekir. VWF:RCo ve FVIII:C tepe seviyeleri en az 50 IU/dL olmalıdır.

**Alloantikor geliştiren Tip 3 VWH**

Alloantikor oluşumu VWH tip 3 hastaların %10-15'inde görülür. Dolayısıyla kanama tedavisinde faktör konsantresi etkili olmaz. Anafilaktik reaksiyon riski nedeniyle VWF içeren konsantrelerle tedavi edilmemelidir. Bunun yerine rekombinant FVIII veya rekombinant aktive faktör VII kullanılabilir. Emicizumab yararlı olabilir, ancak daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

1. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost. 2010;8:213-216.

2. Connell TN, Flood HV, Petersen BR, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:301-325.

3. Castaman G, Tosetto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. Thromb Haemost. 2011;105:647-654.

4. Christopher J. Paola DJ. von Willebrand disease: Diagnostic strategies and treatment options. Pediatr Clin N Am. 2018;65:527–554.

5. Castaman G, Federici AB, Tosetto A, Marca LS, Stufano T, Manucci M, et al. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. J Thromb and Haemost. 2019;10:632–638.

6. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. Eur J Haemotol. 2019;103:73-79.

7. Lissitchkov TJ, Buevich E, Kuliczkowski K, Stasyshyn O, Cerqueira MH, Klukowska A, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study). Blood Coag Fibrinol. 2017;28:152-162.

8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-926.

9. Flood HV, Christopherson AP, Gill JC, Friedman DK, Haberichter SL. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. Blood. 2016;127:2481-2488.

10. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, Dalton N, Jones LK, Jamie M, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood. 2017;130:2344-53

11. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Haematologica. 2013;98:667-674.

12. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MC, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD):evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008;14:171-232.

13. Laffan MA, Lester W, O’Donnell JS, Will A, Tait CR, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167:453-465.

# 14. Casonato A,  Pontara E,  Sartorello  F,  Cattini MG,  Sartori TM,  Padrini R, et al. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. Blood. 2002;99:180-184.

15. Casonato A,  Pontara E,  Sartorello  F, Hoyer LW. Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand’s disease to treatment with desmopressin. Ann Intern Med. 1985;103:6-14.

16. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). Br J Haematol. 1992;82:87-93.

17. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, LeeI AC, Scharrer I, Goudemand J, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. Blood. 2004;103:2032-2038.

18). Michels A, Lillicrap D, Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease. JVS Vasc Sci 2021;3:17-29.

19. Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019;17:52–62.

20. Manucci MP, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood. 2013;122:648-657.

21. Mannucci MP. New therapies for von Willebrand disease Blood Adv. 2019;3:3481-3487.

22. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. Br J Haematol. 2009;145:212–220.

23. Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thrombosis Research 2020;196:618-25

24. Kruse-Jarres Jill R, Johnsen MJ. How I treat type 2B von Willebrand disease. Blood. 2018;131:1292-1300.

25. Leebeek WGB, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. Br J Haematol. 2019;187:418–430.

26. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, Cristofaro DR, Schinco P, Bertomoro A, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. Blood Transfus. 2019;17:391-398.

27. Randi MA, Smith EK, Castama G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018;32:132-140.

28. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and management of heavy menstrual bleeding and bleeding disorders in adolescents. JAMA Pediatr. 2020;174:186-194.

29. Millar CM. von Willebrand Disease. In: Kadir RA, James PD, Lee CA, eds. Inherited Bleeding Disorders in Women, 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd;2018:83-99.

30. Huguelet P, Laurin JL, Thornill D, Moyer G. Use of the levonorgestrel intrauterine system to treat heavy menstrual bleeding in adolescents and young adults with inherited bleeding disorders and Ehlers-Danlos syndrome.J Pediatr Adolesc Gynecol.  2022;35:147-152.

31. [Ragni](https://onlinelibrary.wiley.com/authored-by/ContribAuthorRaw/Ragni/M.+V.) MV,  [Machin](https://onlinelibrary.wiley.com/authored-by/ContribAuthorRaw/Machin/N.) N, [Malec](https://onlinelibrary.wiley.com/authored-by/ContribAuthorRaw/Malec/L.+M.) LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. Hemophilia. 2016;22:397-402.

32. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand’s disease and different von Willebrand factor mutations. Haemotologica. 2010;95:963-969.

33. Pergantou H, Xafaki P, Adamtziki E,  Komitopoulou A,  Platokouki H, et al. The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. Haemophilia. 2012;18:e66–e67.

34. Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2018;44:590–594.

35. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA,  Pipe SW. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. Blood Adv 2019;3:2748–2750.

**VON WİLLEBRAND HASTALIĞINDA PROFİLAKSİ**

Von Willebrand Hastalığı toplumda en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Hastalığın tipine, klinik bulgulara ve kanama fenotipine göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulanması gerekmektedir. Hastalığın en önemli semptomları; epistaksis, kolay morarma ve ağır menstrüel kanamaları içeren cilt ve mukoza kanamaları olup cerrahi veya invaziv uygulamalar sırasında uzun süren kanamalar görülmektedir.

VWH olgularının çoğunda hafif kanama kliniği varken özellikle Tip 3 VWH’de ve daha az olarak da diğer alt tiplerde ağır kanama bulguları olabilmekte ve bu durum hastaların yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Hastalığın en az sıklıkta görülen, ancak en ağır kanama kliniğine sahip olan Tip 3 formunda von Willebrand faktör düzeyi sıfıra yakın ve FVIII aktivitesi orta hemofili olgularındaki kadar düşük olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, bu olgularda mukoza kanamalarına ilave olarak ciddi eklem kanamaları da olmaktadır. Eğer bu durum etkili bir şekilde kontrol altına alınamazsa hemofilik artropatide olduğu gibi kalıcı eklem harabiyeti ve sakatlıklar gelişebilmektedir. VWF’nin fonksiyonel defekt gösteren alt tipleri olan Tip 2A ve 2B VWH olguları da bu tür ciddi kanamalardan olumsuz etkilenebilmektedirler. Çocuklar başta olmak üzere bazı olgularda sık tekrarlayan ve ağır mukoza kanamalarının varlığı da önlem almayı gerektirecek düzeyde olabilmektedir. Bu durum çocuğun okula devamını olumsuz etkilemekte, oyun ve sportif aktivitelere katılımını engellemekte, sosyal gelişimini geri bırakmakta ve genel olarak yaşam kalitesini bozmaktadır. Böyle olgularda düzenli olarak VWF konsantrelerinin kullanılmasıyla uygulanan profilaksi ile ağır hemofili olgularında olduğu gibi kanama sıklığı ve süresi, hastaneye yatış ve kan transfüzyonu gereksinimini azalacak ve başta artropati olmak üzere kanamayla ilişkili komplikasyonlar en aza indirilebilecektir.

Endotelyal hücrelerde depolanmış VWF ile FVIII salınımını arttıran desmopressin kullanımı, plazma kaynaklı veya rekombinant VWF konsantreleri yanı sıra destek tedavisi olarak antifibrinolitik traneksamik asit başlıca tedavi seçenekleridir. Tablo 1’de gerek hemofili gerekse VWH için kullanılan güncel tedavi yaklaşımları özetlenmiştir. Bireysel kanama bulgularının çok farklılık göstermesi, tedavi uygulama yaklaşımlarındaki değişkenlikler ve yüksek derecede kanıtlanmış tedavi verilerinin olmaması klinik pratikteki temel sorunları oluşturmaktadır.

Tablo 1. Hemofili ve VWH’de güncel profilaksi yaklaşımları (2)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Hemofili A/B** | **Von Willebrand Hastalığı** |
| **Profilaksi tanımı** | Erken yaşta ve ilk eklem kanamasından sonra başlanan, faktör düzeyini > %1 tutmayı hedefleyen düzenli tedavidir. | Kanamaların sayı ve şiddetini azaltmak amacıyla yılın en az 45 haftasında ve en az bir gün olacak şekilde uygulanan düzenli tedavidir. |
| **Rutin profilaksi** | FVIII konsantresi:  25-50 IU/kg, 2-4 gün/hafta  FIX konsantresi:  35-50 IU/kg, 1-3 gün/hafta | VWF konsantresi  (Tekrarlayan eklem ve mukoza kanamaları):  40-60 IU/kg, 2-3 gün/hafta |

Berntorp ve arkadaşları, VWH olgularında ilk uzun süreli profilaksi sonuçlarını Malmö deneyimi olarak 2005 yılında yayınlamışlardır. Ağır VWH olan 35 olgu (3-65 yaş; 17 kız, 18 erkek) en az bir yıl süreyle VWF konsantreleriyle tedavi almışlardır. Hastaların 28’i Tip 3, dördü Tip 2B, ikisi Tip 2A ve biri Tip 1 VWH tanılı olgulardı. Çocuk hastalarda profilaksiye başlangıç yaşı ortalama 4 yaş (2-13 yıl) iken erişkin hastalarda profilaksiye başlangıç yaşı ortalama 27 yaş (3-57 yıl) olmuştur. Hastalar en az haftada bir kez olacak şekilde profilaksi alırken 3 olgu menoraji nedeniyle menstrüasyon zamanlarında intermittan profilaksi almışlardır. Düzenli profilaksi erişkin olguların %63’ünde en az 10 yıl, çocuk olguların %89’unda en az 5 yıl boyunca kullanılmıştır. Olguların profilaksi alma endikasyonları; 16 olguda tekrarlayan burun ve ağız içi kanamaları, 13 olguda eklem kanamaları, 3 olguda gastrointestinal kanama ve 3 olguda ise menoraji nedeniyle gerçekleşmiştir. Profilaksi başlangıç nedeni, daha küçük yaştaki olgularda ön planda mukozal kanamalar iken daha yaşlı hastalarda artropati zemininde tekrarlayan eklem kanamaları olmuştur.

Hastalar VWF içeren FVIII konsantresi (Haemate P®) ile profilaksi almışlardır. Olgular haftada 1 ila 3 kez ve 12-50 IU FVIII/kg (ort. 24 IU/kg) dozunda profilaktik tedavi almışlardır. Genellikle önceden var olan eklem problemleri nedeniyle daha yaşlı olan hastalar hafta içi daha sık profilaksi dozu almışlardır. Hastaların çoğunda kanama semptomları belirgin şekilde azalmış veya kaybolmuştur. Ağız ve burun kanamaları nedeniyle 5 yaşından önce profilaksi almaya başlayan toplam 12 olguda profilaksi süresince eklem kanaması görülmemiştir. Eklem hasarı başladıktan sonra profilaksi almaya başlayan erişkin hastalarda ise tedavi süresince eklem kanama sayılarında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular nedeniyle özellikle ağır olgularda 5 yaşından önce başlanacak olan profilaksi ile kalıcı eklem sakatlıklarının önlenebileceği vurgulanmaktadır. Profilaksi alan olgularda tromboz veya viral bulaş görülmemiştir.

Ağır VWH’de yüksek saflıkta VWF/FVIII konsantresinin kullanıldığı bir İtalyan prospektif çalışmasında (PRO.WILL Study) profilaktik tedavi ile elde edilen sonuçlar kanadıkça tedaviyle karşılaştırıldığında çok daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmadaki profilaksi dozları; eklem kanaması olan olgularda 3 günde bir, mukoza kanaması olanlarda ise 2 günde bir 60 IU VWF:RCo/kg olacak şekilde uygulanmıştır.

Bir başka ürünle yapılan prospektif profilaksi çalışmasında (Wilcome Study; Wilate®, Octapharma) hastalara haftada 2 veya 3 gün 30 IU FVIII/kg olacak şekilde replasman tedavisi yapılmıştır. Gastrointestinal sistem kanaması olanlarda bu doz 40 IU FVIII/kg olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada da elde edilen sonuçların kanadıkça tedaviye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Ağır VWH’de profilaksi uygulanırken faktör dozu ve sıklığı hastaların gereksinimlerine göre belirlenmelidir. Sıklıkla kullanılan uygulama haftada 1 ila 3 kez 20-40 IU FVIII/kg şeklinde olup gastrointestinal sistem kanamalarında daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilmektedir. Menorajili kadın hastalarda ise adet kanaması süresince, gereksinime göre 20-50 IU FVIII/kg olacak şekilde VWF/FVIII konsantresi kullanılabilir.

VWH Profilaksi Ağı (von Willebrand Disease Prophylaxis Network; VWD-PN), Avrupa ve Kuzey Amerika’daki bir grup araştırıcı tarafından oluşturulan ve VWH olan bireylerdeki tedavi süreci ve sonuçlarını izleyip değerlendirmelerde bulunan bir gruptur. Bu grubun verilerine göre tüm VWH olgularının %1.6’sı profilaksi almaktadır ve bunların %74.5’ini Tip 3 VWH oluşturmaktadır. Avrupa’da profilaksi almakta olan Tip 3 VWH oranı %28.7 olup Kuzey Amerika’dan daha yüksektir (%12.2). Tip 2 hastalarda bu oran %17.6 iken tip 1 olgularında sadece %7.8 dolayındadır. Profilaksi tedavisi için bildirilen en sık nedenler; tekrarlayan eklem kanamaları (%40), epistaksis/ağız içi kanamalar (%23), gastrointestinal kanama (%14) ve menorajidir (%5). Tip 3 VWH’de uzun süreli profilaksi sonuçlarını araştıran prospektif VWD-PN çalışmasının sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Kısa veya uzun süreli profilakside sıklıkla kullanılan faktör konsantresi, plazma kaynaklı VWF (pd-VWF) olup VWF/FVIII oranı 2.4/1’dir (Haemate P®, CSL Behring, Germany). HaemateP® ile uzun süreli profilaksi alan hastalar kanadıkça tedavi ile alan hastalarla kıyaslandığında kanama epizotlarında belirgin bir azalma olduğu ve ürünün iyi tolere edildiği görülmüştür. Bu ürün ile 36 yılı aşkın klinik profilaksi deneyiminde inhibitör gelişimi olmamış ve sadece birkaç hastada trombotik olay yaşanmıştır. İlave olarak profilaksi uygulamasına 5 yaşından daha erken başlayan çocuklarda eklem kanaması ve bununla ilişkili artropati gözlenmemiştir.

Tablo 2. Prospektif VWD-PN çalışmasındaki Tip 3 VWH olgularında uzun süreli profilaksi uygulaması (7, 8).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kanama fenotipi** | **Profilaksiye başlama nedeni** (n=50) | **Doz:**  **VWF:RCo**  (IU/kg) | **Haftalık doz sayısı** | **Profilaksiye başlama zamanı** |
| Eklem | %21.8 | 10-50 | 2-3 | İlk kanamadan sonra |
| GİS kanaması | %23.6 | 20-60 | 2-4 | Bir yılda 2-3 ciddi kanama sonrasında |
| Epistaksis | %23.6 | 20-60 | 1-3 | Bir yılda 3-4 ciddi kanama sonrasında |
| Menoraji | %7.3 | 20-50 | 3-4  Mens süresince | Gerektiğinde |
| Diğer | %14.6 | 10-70 | 1-3 | Gerektiğinde |

Bir diğer VWF/FVIII konsantresi olan Wilate®’ın içeriğindeki VWF/FVIII oranı 1/1’dir (Wilate®, Octapharma, Austria). Wilate® ile yapılan çalışmalarda, kanadıkça tedavi alan hastalarda 25-50 IU/kg’lık dozun, rutin profilaksi alanlarda ise haftada 2-3 kez, 20-40 IU/kg’lık dozun etkin olduğu gösterilmiştir. Bu ürün ile de tromboembolik olay gözlenmemiş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Bir diğer plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantresi olan ve FVIII içeriği çok az olan Wilfactin® (Wilfactin®, LFB Biopharmaceuticals Limited, France) ile haftada 2-3 kez ve 50-60 IU/kg dozunda uygulanan uzun süreli profilakside spontan kanamaların önlenmesi konusunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Önceki literatür verilerine dayanılarak yapılan bir “modelleme çalışmasında” ağır VWH’de uygulanan profilaktik tedavinin maliyet yarar ilişkisi analiz edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ağır VWH’de kanadıkça tedavi ile karşılaştırıldığında uzun süreli profilaksiyle kanamalara bağlı komplikasyonların ve hastane yatışlarının azalacağı, hastaların yaşam kalitelerinin artacağı gösterilmiş ve profilaksi uygulaması maliyet etkin bir tedavi olarak değerlendirilmiştir.

VWF/FVIII veya saf VWF konsantreleri sayesinde VWH tanılı olgularda cerrahi prosedürler başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu hastalarda cerrahi girişimler sırasında ve sonrasındaki iyileşme süreci için önerilen profilaktik VWF dozları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. VWH olgularında cerrahi prosedürler sırasında önerilen kanama profilaksisi dozları (15)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endikasyon** | **Doz rejimi** | **Hedeflenen plazma VWF:RCo/FVIII:C düzeyi\*** |
| Majör cerrahi | 40-60 IU/kg/gün  (Yara iyileşene kadar) | 50-100 IU/dL  (5 - 10 gün süreyle) |
| Minör cerrahi | 30-50 IU/kg/gün  (1-3 gün boyunca) | > 30 IU/dL |
| Diş çekimi ve diğer girişimler | 20-30 IU/kg (genellikle işlem öncesinde tek doz şeklinde) | >30 IU/dL  (>12 saat) |

\* Bu doz önerileri plazma VWF:RCo düzeyi <10 IU/dl olan hastalar için geçerlidir.

**ASH-ISTH-NHF-WFH 2021 VWH Tedavi Kılavuzu’nun profilaksi önerileri**

Bu kılavuza göre ciddi ve sık tekrarlayan kanamaları olan VWH tanılı bireyler için uzun süreli ve düzenli profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir. Bu bireylerin kanama semptomları ve profilaksi gereksinimleri periyodik olarak değerlendirilmelidir. Oldukça detaylı hazırlanmış olan bu kılavuza göre profilaktik tedavinin etkinliğini tanımlamak amacıyla bazı tanımlamalar yapılmıştır. Buna göre majör kanama; hastaneye yatmayı gerektiren, cerrahi girişim gerektiren, hemoglobin düzeyinde 2g/dl veya daha fazla düşüklük yaratan ve en az 2 ünite kan transfüzyonu gerektiren, yaşamsal kritik bölgelerin (intrakraniyal, intraspinal, intraokuler, retroperitoneal, perikardiyal, intraartiküler, intramuskuler, kompartman sendromu) tutulumuna ait bulgulara neden olan kanama olarak tanımlanmıştır. Profilaktik tedavi; en az 6 ay boyunca ve en az haftada bir kez olacak şekilde uygulanan VWF replasman tedavisi olarak tanımlanmıştır. Sık tekrarlayan kanama; son 12 aylık periyotta ≥5 kanama epizodu, aynı eklemde ≥3 hemartroz atağı, açıklanamayan veya altta yatan anjiodisplaziyle ilişkili replasman tedavisi gerektiren ≥2 gastrointestinal kanama olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar ağır VWH’li olgular ile yapılmış tek randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre düzenli uygulanan profilaksi ile epistaksis başta olmak üzere spontan kanamaların ve hemartroz ataklarının sayısının azaldığı ve ilk kanamanın ortaya çıkış süresinin geciktiği gösterilmiştir.

Gözlemsel birçok çalışma sonucuna göre VWF konsantreleriyle uygulanan profilaktik tedavinin kanama atakları sayısını, ağır menstrüel kanamaları, hastaneye yatış ve kan transfüzyonu gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlemsel çalışmaların verileri birlikte değerlendirildiğinde hasta başına yıllık kanama atağı sayısı 3.2 olarak hesaplanmıştır. Çalışmadaki hastaların % 99 - 100’ü tarafından VWF’nin hemostatik etkinliği iyi veya mükemmel olarak nitelendirilmiştir. Kılavuzu hazırlayan panel üyelerinin görüşlerine göre; profilaksi uygulamasıyla ağır VWH tanılı olguların her türlü kanama sayıları azalacağı için hastaların ve/veya yakınlarının yaşam kalitelerinde de bir artış olacağı yönündedir. Profilaksinin yararları hakkında hastalara yönelik olarak hazırlanacak bilgilendirici dokümanlar ile bu tedavi etkinliğinin artacağı vurgulanmıştır. Kesin ve net bir maliyet-yarar analizi yapan çalışmalar olmamakla birlikte VWF konsantrelerinin pahalı bir ürün olması nedeniyle profilaksi uygulamasının yüksek maliyetli olduğu söylenebilir. Ancak, özellikle sık acil servis ve yoğun bakım gerektiren ve yoğun tedavi gerektiren özellikle gastrointestinal sistem kanaması ve ağır menstrüel kanaması olan hastalarda profilaktik tedavi ile önemli yararlar elde edilebileceği kabul edilmektedir.

Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli konu da profilaksi ile eklem kanamalarının ve iskelet hasarlanmasının önlenebileceğidir. Ağır VWH olgularında da tekrarlayan eklem kanamaları ile buna bağlı sakatlıklar ve yaşam kalitesinde bozulmalar olmasına rağmen primer profilaksi uygulaması ağır hemofili olgularında olduğu kadar yaygın değildir. Oysa bazı ağır VWH olgularında da aynen hemofilide olduğu gibi primer profilaksi uygulamasına gereksinim olabilmektedir.

Kılavuzu hazırlayan panelistlere göre profilaksi konusunda şu alanlarda yapılacak araştırmalara gereksinim bulunmaktadır:

1. Özellikle mukozal kanaması olan hastalarda profilaksi ile kanadıkça tedavi alan olguları karşılaştıran geniş randomize kontrollü çalışmalar,
2. Ağır menstrüel kanaması olan olgularda profilaksi etkinliğini değerlendiren çalışmalar,
3. Gastrointestinal sistem kanamalarında profilaksi etkinliğini değerlendiren çalışmalar,
4. Ağır VWH tanılı olgularda profilaksinin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar,
5. Ağır VWH olgularında profilaktik tedavide plazma kaynaklı ve rekombinant VWF konsantrelerini karşılaştıran çalışmalar,
6. Özellikle epistaksis, menoraji ve gastrointestinal kanama gibi mukozal kanamalarda profilaktik tedavide birlikte kullanılacak antifibrinolitik ajanların rolünü araştıran çalışmalar,
7. Gastrointestinal kanaması olan olgularda birlikte kullanılacak olan anti-anjiyojenik ajanların rolünün araştırıldığı çalışmalar.

**Kaynaklar**

1. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(suppl 1):23-26.
2. Miesbach W, Berntorp E. Translating the success of prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease. Thromb Res 2021;199:67-74.
3. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO. WILL study. Haemophilia. 2007;13(suppl 5):15-24.
4. Berntorp E, Wyndyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease - efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate . Haemophilia. 2009;15:122-130.
5. Federici AB, Lee CA, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery R (Eds). Von Willebrand Disease, 1st edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011:207-213.
6. Berntorp E, T. Abshire T. von Willebrand Disease Prophylaxis Network Steering Committee, The von Willebrand disease prophylaxis network: exploring a treatment concept, J. Thromb Haemost. 2006:4;2511-2512.
7. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. J Thromb Haemost. 2015;13(9):1585-1589.
8. Berntorp E. Prophylaxis in von Willebrand disease. Haemophilia. 2008;14 (Suppl.5):47–53.
9. Coppola A, Cimino E, Conca P, et al., Long-term prophylaxis with intermediatepurity factor VIII concentrate (Haemate P) in a patient with type 3 von Willebrand disease and recurrent gastrointestinal bleeding. Haemophilia. 2006;12:90-94.
10. Berntorp E. Haemate P/Humate-P: a systematic review, Thromb Res. 2009;124 (Suppl.1):11-14.
11. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(suppl 1):S23-S26.
12. Halimeh S, Krumpel A, Rott H, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Results of a cohort study, Thromb Haemost. 2011;105:597–604.
13. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.
14. Bhaskar A, Connell NT. Cost-effectiveness of long-term prophylaxis versus on-demand treatment with von Willebrand factor concentrate in severe inherited von Willebrand disease. Blood. 2020;136(1):4-5. <http://doi.org/10.1182/blood-2020-136241>.
15. Franchini M, Seidizadeh O, Mannucci PM. Prophylactic management of patients with von Willebrand disease. Ther Adv Hematol. 2021;12:1-12.
16. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood. 2021;5(1):301-325.
17. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. Blood Transfus. 2019;17(5):391-398.
18. Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease–efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15(1):122-130.
19. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand’s disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. Haemophilia. 2010;16(1):101-110.
20. Holm E, Abshire TC, Bowen J, et al. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(4):383-388.
21. Abshire TC, Federici AB, Alv ´ arez MT, et al; VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand’s disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). Haemophilia. 2013;19(1):76-81.
22. Holm E, Carlsson KS, Ovdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia. 2018;24(4):628-633.
23. Berntorp E, Abshire TC, Federici AB. Regular replacement therapy as prophylaxis in severe forms of von willebrand disease: initial results from the Von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN) study group. Blood. 2010;116(21).Abstract 236.
24. van Galen KPM, Timmer M, de Kleijn P, et al; WiN Studygroup. Long-term outcome after joint bleeds in von Willebrand disease compared to haemophilia A: a post hoc analysis. Thromb Haemost. 2018;118(10):1690-1700.
25. Atiq F, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom J, et al; WiN study group. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2019;25(1):101-108.

**VON WİLLEBRAND HASTALIĞINDA CERRAHİ İŞLEMLERİN YÖNETİMİ**

Cerrahi girişimler sırasında ve sonrasında kanama kontrolünün sağlanması von Willebrand hastalığı olan bireylerde oldukça önemlidir. Hastanın cerrahi öncesinde VWH tipi, kanama öyküsü, laboratuvar sonuçları ve daha önce kanama durumunda uygulanan işlemler dikkatle sorgulanmalı ve hastanın kanama skoru belirlenerek kanama yönünden yüksek riskli hastalar belirlenmelidir. Yapılacak cerrahi işlemde olası kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır. VWH olan bireylerde özellikle mukozal bölgelere yönelik yapılan girişimlerde daha fazla kanama beklendiği akılda tutulmalıdır. Majör ve minör cerrahi işlemler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Cerrahi işlemlerden önce yapılacak olan tetkikler, inhibitör testi, faktör düzeylerinin izlemi ve kanama riski ile ilgili hastaya detaylı bilgi verilmelidir. Kanama testleri yanı sıra hastanın böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzim düzeyleri ve viral seroloji testleri (yakın geçmişte bakılmadı ise) değerlendirilmelidir. Artmış kanama riski nedeni ile non-steroid grubu ağrı kesici ilaçlar, intramüsküler ilaç uygulamaları ve nöroaksiyal/spinal anesteziden tüm VWH’de özellikle de Tip 3 VWH’de kaçınılmalıdır.

Tablo 1. Majör ve minör cerrahi işlemler

|  |  |
| --- | --- |
| Majör Cerrahi İşlemler | Minör Cerrahi İşlemler |
| Spinal/nörocerrahi işlemler  Kraniyotomi  Kardiyovasküler cerrahi  Kardiyotorasik cerrahi  Laparotomi  Prostatektomi  Tonsillektomi  Histerektomi  Ortopedik cerrahiler (eklem replasmanı, ampütasyon gibi)  Sezaryen  Sünnet | Biyopsi (meme, servikal)  Diş çekimi  Dişeti cerrahisi  Laparoskopik işlemler  Katarakt  Endoskopik biyopsi  Santral katater takılması |

**Cerrahi İşlemlerde Kullanılabilecek İlaçlar**

*Antifibrinolitik ilaçlar*, fibrinojen üzerindeki lizin aminoasidine bağlanarak pıhtının stabilizasyonunu sağlar ve VWH’de özellikle mukozal kanamaların kontrolüne yardımcı olur. Traneksamik asitin postpartum kanama, pelvik ve ortopedik cerrahiler, travma ve koroner arter girişimleri gibi emboli riski yüksek işlemlerde bile emboli sıklığını arttırmaksızın başarılı şekilde kullanıldığını gösteren klinik çalışmalar vardır. Üriner kanama, göğüs cerrahisi, böbrek yetmezliği ve tromboemboli öyküsü olan bireyler haricinde VWH’de cerrahi işlemler sırasında kanama riskini azaltmak için kullanılır. Cerrahi işlemlerden önce erişkinde 1 gr traneksamik asit intravenöz olarak uygulanmalı ve 8 saatte bir tekrar edilmelidir.

*Desmopressin asetat*, vazopressin analoğu olup endotel hücrelerinden VWF salınmasını sağlayarak dolaşımdaki VWF düzeyini arttırır. Tip 1 ve tip 2 VWH’de desmopressin yanıtı daha iyidir. VWF düzeyi <10 IU/dl olan bireylerde desmopressin yanıtı genellikle yetersiz olur. Tip 2B VWH’de trombositopeniyi derinleştirebileceği için desmopressin kullanımı kontrendikedir. Cerrahi öncesi desmopressin kullanımı (intravenöz veya subkutan) sonrası dilüsyonel hiponatremi nedeni ile sıvı kısıtlaması (24 saatte 1-1,5 litre) önerilir. Bu sebeple postoperatif dönemde intravenöz sıvı replasmanı yapılması gereken işlemlerde desmopressin kullanımı gözden geçirilmelidir. Diüretik kullanan, kardiyovasküler hastalığı olan ve hipertansif bireylerde, 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez. Ayrıca, doğum eylemi sırasında kullanılan intravenöz sıvı infüzyonu ve oksitosik ilaçların, desmopressin kaynaklı hiponatremi riskini arttırabileceği göz önünde bulundurularak gebelerde kullanımına dikkat edilmelidir. Preeklampsili ve kardiyovasküler hastalığı olan hamilelerde kullanılmamalıdır.

Diş girişimlerinde, sünnette hemostazı kontrol etmek için lokal uygulamalar (*fibrin glue* gibi) kanama kontrolünü sağlamada etkilidir.

*Plazma kaynaklı VWF içeren ürünler*, çoğu zaman değişen miktarlarda FVIII de içermektedirler. Ekzojen olarak VWF uygulandıktan sonra VWH olanlarda FVIII düzeyi artacaktır. Özellikle Tip 1 VWH olan bireylerde cerrahi nedeni ile hastada gelişen strese bağlı olarak postoperatif dönemde endojen VWF sentezi de artabilir. Bu nedenle VWF replasman ihtiyacı tahmin edilenden daha az olabilir. Ancak, özellikle majör cerrahide Tip 2 ve Tip 3 VWH’de tekrarlayan dozlarda VWF replasmanı gerekir.

*Rekombinant VWF (rVWF)* olan vonicog alfa, Çin hamsterlarının yumurta hücrelerinden üretilmiş olup 2015 yılından beri kullanımdadır. Amerika’da 2018 yılında cerrahi işlemlere bağlı kanamanın önlenmesi için kullanımı onaylanmıştır. Plazma FVIII düzeyinin artması için rVWF uygulaması sonrası bir süre geçmesi gereklidir. Uygulama sonrası FVIII:C düzeyi saatte ortalama 8.44 IU/dl artar. Bu nedenle, girişim yapılmadan 12-24 saat önce uygulanması önerilir. RVWF cerrahi için kullanılacak ise işlemden 2 saat önce VWF:Ag, VWF:RCo ve FVIII düzeyinin bakılması ve düşük saptanırsa ek doz yapılması gerekir. Acil girişim yapılacak ise veya işlem öncesi faktör düzeyi bakılamayacak ise rVWF uygulaması ile birlikte tek doz rekombinant FVIII uygulanması önerilir.

Uygulanması gereken VWF dozu ister rekombinant ister plazma kaynaklı olsun hastanın vücut ağırlığı ve in vivo olarak VWF:RCo ve FVIII düzeyinin düzelmesine göre hesaplanır. İn vivo düzelme [in vivo recovery (IR)] bilinmiyor ise 1,5 kat (bazı kaynaklarda 2 kat) olarak kabul edilir.

**Uygulanması gereken VWF düzeyi=** (Hedeflenen VWF düzeyi – hastanın VWF düzeyi/IR) x vücut ağırlığı (kg)

Örneğin, VWF düzeyi 10 IU/dl olan bir hastanın VWF düzeyini 100 IU/dl’e çıkarmak için uygulanması gereken VWF dozu (plazma kaynaklı veya rekombinant) 45-60 IU/kg’dır.

**Majör cerrahi işlemlerde:** VWF dozu hedef faktör düzeylerine göre belirlenmeli ve önerilen süre boyunca tedavi verilmelidir. İşlem öncesinde ve sonrasında hedeflenen faktör düzeyleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Ayrıca minör ve major cerrahilerde hedef faktör düzeylerini gösteren farklı kılavuz önerileri de Tablo 3’de özet halinde verilmektedir.

Majör işlemlerde önerilen VWF yükleme dozu 40-60 IU/kg’dır. İşlem öncesi VWF:RCo ve FVIII düzeyinin >100 IU/dl olması hedeflenmelidir. Operasyondan hemen sonra faktör düzeyleri kontrol edilmeli ve <50 IU/dl ise ek doz VWF konsantresi uygulanmalıdır. İşlem sonrası dönemde ise en az 3 gün olmak kaydıyla genellikle ilk 7 gün süresince FVIII ve vWF aktivite düzeyi ≥50 IU/dl ; 8-14 gün süresince >30 IU/dl olmalıdır. Bu sürede günlük olarak faktör düzeylerinin ölçülmesi ve <50 IU/dl ise ek doz VWF konsantresi uygulanması önerilir. Post-operatif 6-12 saat sonra ve takiben her 24 saatte bir FVIII:C ve VWF:RCo düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

Nöroaksiyel anestezi (spinal veya epidural anestezi), VWH olan kadınlarda gerek sezaryen ile gerçekleştirilen doğumlarda gerekse doğum eyleminde ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla sık olarak kullanılmaktadır. Nöroaksiyel anestezi işlemi için VWF aktivite düzeyinin 50-150 IU/dl aralığında tutulması önerilmektedir. Epidural kateterin takılı kaldığı süre boyunca VWF aktivite düzeyi ≥50 IU/dl olmalıdır ve kateter çıkarıldıktan sonra en az 6 saat süresince de yine aynı hedef düzey korunmalıdır. Doğum sırasında yükleme VWF dozu 50 IU/kg; idame VWF dozu 40 IU/kg olacak şekilde replasman yapılmalıdır. Replasman 24 saatte bir tekrar edilmeli ve postpartum 3-4 gün süresince FVIII:C düzeyi >50 IU/dl hedeflenmelidir.

Tromboemboli açısından yüksek riskli olan hastalarda, uzun süre ve fazla miktarda faktör konsantresi kullanımı ve uzun süreli traneksamik asit kullanımı önerilmez. **VWF:RCo ve FVIII düzeyinin >200 IU/dL olmasından kaçınılmalıdır.** Ayrıca tromboemboli açısından yüksek riskli hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin faktör replasmanı ile beraber profilaktik olarak uygulanmalıdır.

Cerrahi girişimin özelliklerine, hastanın kanama öyküsüne ve FVIII ve VWF testlerine ulaşma durumuna göre hedef düzeyler ve takipler bireyselleştirilmelidir. Her iki düzeye birlikte bakılma olanağı yok ise tek başına FVIII düzeyinin ≥50 IU/dl hedeflenmesi önerilir.

**Minör cerrahi girişimlerde:** Traneksamik asit ile birlikte veya traneksamik asit kullanılmaksızın faktör konsantreleri veya desmopressin ile VWF aktivite düzeyi ≥50 IU/dl hedeflenmelidir. İşlem öncesinde ve sonrasında hedeflenen faktör düzeyleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Minör cerrahi işlemlerde önerilen VWF yükleme dozu 30-60 IU/kg’dır. Minör girişim sonrası 3 veya 5 gün süresince FVIII ve VWF aktivite düzeyi ≥50 IU/dl olarak hedeflenmelidir.

Diş çekimi sırasında traneksamik asit 15-25 mg/kg dozunda 3 doz (8 saatte bir, 1 gram) oral veya intravenöz yoldan kullanılmalı, tek doz VWF replasmanı ile 24 saat süresince FVIII ve VWF aktivite düzeyi ≥50 IU/dl tutulmalıdır.

Tip1 VWH’de düşük kanama riski olan mukozal girişimlerde çoğunlukla tek başına traneksamik asit kullanımı yeterli olmaktadır. Tip 3 VWH’de VWF aktivitesini arttırmak için mutlaka faktör konsantreleri gerekli olacaktır ve etkinliği olmadığı için bu hastalarda desmopressin kullanımı önerilmez.

Tablo 2. Minör ve major cerrahi işlemlerde hedef faktör düzeyleri ve replasman dozları

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Minör Cerrahi işlemler** | **Major Cerrahi İşlemler** |
| **Operasyon öncesi hedeflenen plazma düzeyleri** | VWF:RCo ve FVIII:C düzeyi >50\* IU/dl | FVIII:C ve VWF:RCo düzeyi 80-100\*\* IU/dL |
| **Operasyon sonrası hedeflenen plazma düzeyleri** | FVIII:C düzeyi >50 IU/dl  İyileşme oluncaya kadar (2-5 gün) | VWF:RCo ve FVIII düzeyi en az 36 saat boyunca >50\*\* IU/dL ; sonrasında 8-14 gün >30 IU/dL |
| **Plazma kaynaklı VWF konsantresi ile önerilen replasman dozu** | Yükleme dozu:  VWF 40 IU/kg (30-60 IU/kg)  İdame dozu: VWF 30 IU/kg (20-40 IU/kg) | Yükleme dozu: VWF 50 IU/kg (40-60 IU/kg)  İdame dozu: VWF 30 IU/kg (20-50 IU/kg) |
| **Replasman uygulama sıklığı** | 1-5 gün boyunca, 12-48 saatte bir | 7-14 gün boyunca, 8-24 saatte bir |
| \*Bazı otörler tarafından hedeflenen düzey >30 olarak belirtilmiştir.  \*\***VWF:RCo > 200 ve FVIII:C >250 düzeylerinden kaçınılmalıdır.** | | |

Tablo 3. Kılavuzlara göre majör ve minör girişimlerde hedeflenen FVIII:C ve VWF/RCo düzeyleri ve uygulama süreleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kılavuz** | **Minör Cerrahi**  **FVIII hedef düzeyi VWF:RCo hedef düzeyi Süre**  **(IU/dL) (IU/dL) (Gün)** | **Majör Cerrahi**  **FVIII hedef düzeyi VWF:RCo hedef düzeyi Süre**  **(IU/ml) (IU/dL) (Gün)** |
| **NHLBI (Amerika)**  **AICE (İtalya)**  **NVHB**  **(Hollanda)**  **UKHCDO (İngiltere)** | ND >100 Perioperatif  >50 >50 3-5  >30 ND 2-4  >80 >80 Perioperatif  >50 ND 3  >30 ND 4-7  >50 >50 | ND >100 Perioperatif  >50 >50 7-14  >50 ND 5-10    >80 >80 Perioperatif  >50 ND 7-10    ≥100 ND Perioperatif  >50 >50 6-10 |

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute; AICE: The Italian Association of Hemophilia Centers, NVHB Dutch Society for Hemophilia Treaters, UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation, ND: not defined (kılavuzda tanımlanmamış)

**Kaynaklar**

1. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;389(10084):2105-2116.

2. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. Health Technol Assess. 2013;17(10):1-79.

3. Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). Haemophilia. 2008;14 Suppl 1:5-14.

4. Miesbach W. Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. Eur J Haematol. 2020;105(4):365-377.

5. Hazendonk H, Heijdra JM, de Jager NCB, et al. Analysis of current perioperative management with Haemate((R)) P/Humate P((R)) in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. Haemophilia. 2018;24(3):460-470.

6. O'Donnell JS, Lavin M. Perioperative management of patients with von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):604-609.

**VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA MENSTRÜEL DÖNEM SORUNLARININ YÖNETİMİ**

Erik Von Willebrand, 1926 yılında hastalığı tanımlarken incelediği aile bireylerinde çocukluk çağında burun kanaması ve travma sonrası şiddetli kanama yanında, ailedeki kadınların şiddetli menstrüel kanamalarının olduğunu ve 13 yaşında şiddetli menstrüel kanama nedeni ile hayatını kaybeden bir çocuğu anlatmıştır. Hastalığın tanımlanmasından bu yana gerek laboratuvar yöntemleri ile tanı, gerekse tedavideki gelişmeler ile şiddetli menstrüel kanamalar hayatı tehdit edici olmaktan çıkmış, ancak hayat kalitesini etkileyen ve bu nedenle üzerinde durulması gereken bir sağlık sorunu olarak günümüze taşınmıştır.

**Şiddetli Menstrüel Kanama Tanımı**

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tanımına göre menoraji 7 günden uzun süren menstrüel kanamalardır. Ek olarak aynı tanımlamada tampon ya da pedin 2 saatten kısa sürede değişim gerekliliği ya da pıhtılı kanamaların varlığı şiddetli menstrüel kanama olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG)’ne göre ise 7 günden uzun süren, peş peşe olmak üzere saat başı ped ya da tampon değişim gerekliliği ve/veya aynı anda birden fazla ped kullanımı ve/veya gece ped ya da tampon değişimi gereken, boyutsal olarak 2.5 cm (bir Amerikan çeyrek doları) ve üzerindeki boyutlarda pıhtının bulunduğu kanamalar şiddetli menstrüel kanamalardır.

Ülkemizde, Türk Jinekoloji ve Obstrektik Derneği’nin 2012 yılındaki kılavuzuna göre, adet kanamalarının düzenli aralıklarla, ancak fazla miktarda ve/veya 7 günden uzun süre olması menoraji olarak tanımlanmıştır. Normal bir siklus 28 ±7 gün, kanama 4 ± 2 gün sürer ve ortalama kan kaybı 40 ± 20 mL’dir. Menorajide ise bir siklusta 80 mL’den fazla kan kaybı olabilir. Aynı rehberde, menoraji; yaşam kalitesini fiziksel, duygusal, sosyal ve maddi olarak etkileyen, tek başına veya semptomlarla birlikte görülen aşırı menstrüel kan kaybı olarak da tanımlanmıştır ve pratikte kan kaybının ölçülmesi mümkün olmadığından menoraji tanımının taraflı ve öznel kaldığı vurgulanmıştır.

**Şiddetli Menstrüel Kanamalarda von Willebrand Hastalığı Sıklığı**

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından dünya çapında yapılan 2018 tarama verilerine göre ergenlik dönemi ve doğurganlık çağındaki kadınlarda şiddetli menstrüel kanamalarda VWH en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. VWF aktivitesinin 30-50 IU/dL arasında olmasının risk faktörü olabileceği ve hatta bu bireylerin VWH olarak kabul edilmesi gerektiği görüşü kabul edilmiştir.

Östrojen düzeyinin gebelikte yükselişinin, VWF düzeyini ve faktör VIII düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bilgi ışığında adet döngüsünün hangi günlerinde VWF düzeyi tayini yapılması gerektiği ya da östrojen içeren hormon tedavilerinin VWF düzeyini etkileme ihtimali üzerinde durulmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda birçok oral kontraseptif tablette bulunan östrojen düzeylerinin VWF düzeyini arttırmaya yetmeyeceği gösterilmiştir. Tanısal olarak sınırda VWF düzeyi gözlenen bireylerde menstrüel döngünün etkisinden kaygılanılıyor ise ve hasta şiddetli menstrüel kanamalar yaşıyor ise menstrüel döngünün 5-7. gününde VWF düzeyi tayini yapılması önerilmiştir.

Şiddetli menstrüel kanama nedeni ile değerlendirilen ergen ya da kadında kişisel öykü, cerrahi öykü, ilaç kullanımı, aile öyküsü ayrıntılı olarak alınmalı ve kalıtım paterni göz önünde bulundurularak uygun vakalarda VWH tanısal süreci başlatılmalıdır.

**VWH Tanısı Olan Vakalarda Şiddetli Menstrüel Kanama Yönetimi**

Öncelikle multidisipliner bir yaklaşımla bu hastaların Jinekoloji Klinikleri ile birlikte takibinin gerekliliği akılda tutulmalıdır. Hastaların ek jinekolojik hastalıkları açısından yaşlarına uygun düzenli muayeneleri de yapılmalıdır.

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), Ulusal Hemofili Federasyonu (NHF) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) tarafından hazırlanan 2021 yılı VWH Tanı ve Tedavi kılavuzunda, VWH tanısı konulmuş hastalarda gebelik istenmiyor ise şiddetli menstrüel kanamaların yönetiminde kombine (östrojen ve progesteron içeren) oral kontraseptiflerin ya da levonorgestrel salınımlı rahim içi araçların kullanımı önerilmiştir. Levonorgestrel salınımlı rahim içi araçlar (Mirena®), 20 µg levonorgestrel bulundurarak, 5 yıllık bir sürede 24 saat boyunca endometriyal boşluğa düzenli olarak salınım yapmaktadır. Kapiller düzeyde trombozu artırarak ve endometriyum ve spiral arteriol büyümesini baskılayarak menstürel kan kaybını azaltmakta olup, ovulasyonu engellememektedir.

Gebelik arzu eden hastalarda ise traneksamik asit kullanımı önerilmiştir. Östrojen içeren kombine oral kontraseptif kullanımındaki temel amaç, VWF düzeyini arttırmak değil, endometriyal kalınlığı düzenlemektir. Kombine oral kontraseptif kullanımı ile menstrüel ağrılar da kontrol altına alınarak non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımından da kaçınılmış olacaktır.

Antifibrinolitik ajan olarak traneksamik asit, tüm kanama boyunca, desmopressin ise ilk 1-3. günler arasında kullanılabilir.

Bazı hastalarda aynı anda birden çok müdahalenin birlikte kullanımı gerekmekle birlikte, desmopressinin Tip 3 VWH’de ve bir kısım tip 2 VWH’de etkisiz olduğu ve tip 2B VWH’de kontrendike olduğu akılda tutulmalıdır.

Yukarıda belirtilen yöntemlerin yetersiz kalması durumunda aynı diğer kanama/cerrahi süreçlerinde olduğu gibi VWF içeriği yüksek VWF/FVIII konsantresi ya da VWF konsantreleri kullanılabilir.

Şiddetli kanamalar sonucunda gelişen ya da gelişebilecek demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin hayat kalitesine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle tüm VWH tanısı bulunan doğurganlık dönemindeki kadınların demir değerlerinin en az yılda bir kez olmak üzere düzenli olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Otuz beş yaş üzerinde olan ve yüksek vücut kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkları bulunan bireylerde hormon tedavilerinin istenmeyen etkileri göz önünde bulundurulmalı, hasta ile birlikte multidisipliner şekilde tedavi kararı verilmelidir.

**Kaynaklar**

1. American College of Obstetrics and Gynocology Committee Opinion No 785, Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding Obstetrics&Gynecology 141(1):p 228.
2. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Menoraji Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012.
3. Kouides PA. Aspects of the laboratory identification of von Willebrand disease in women. Semin Thromb Hemost. 2006;32(5):480-484.
4. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.

**VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA GEBELİK VE**

**POSTPARTUM DÖNEM SORUNLARININ YÖNETİMİ**

von Willebrand Hastalığı toplumda görülme insidansı yaklaşık 1/1000 olan, otozomal olarak kalıtılan, genotipik ve fenotipik olarak heterojen klinik tablo gösteren kalıtsal bir kanama hastalığıdır. Menstrüasyon ve doğum olaylarına bağlı olarak klinik belirti ve bulgular kadınlarda daha kolay ortaya çıkmakta ve tanı konulmasını kolaylaştırmaktadır.

VWH olan kadınlarda kanama riski nedeniyle gebeliğin yüksek riskli olduğu kabul edilmektedir. Gebe kalmak isteyen veya gebe kalmış kadınlara hastalık ve gebelik seyri konusunda danışmanlık verilmesi ile karşılaşılabilecek sorunlar en aza indirilebilmektedir. VWH olan kadınlarda fertilite sorunları normal kadınlarla benzer orandadır.

**Gebelik seyrinde VWF ve FVIII düzeylerinde görülen fizyolojik değişimler**

VWF ve FVIII düzeyleri normal gebelik seyrinde tedrici olarak artmakta, hatta gebeliğin son dönemlerinde aktivitesinin %250’nin üzerinde olduğu görülebilmektir. Düzeyler doğum sonrası saatlerde hızla düşmeye başlamakta ve 1 ila 6 haftalık süre içinde tamamen normale gelebilmektedir.

VWH olan gebe kadınlarda VWF ve FVIII düzeylerindeki artış VWH’nin tipine bağlı olarak değişmektedir. Tip 1 ve bazı Tip 2 VWH olan kadınlarda VWF düzeyleri artabilmekte, hatta normal fizyolojik düzeylere çıkabilmektedir. VWF düzeyi >30 IU/dL ise gebeliğin sonlarında normal değerlere kadar ulaşabilmektedir. Tip 2 VWH olan kadınların çoğunda VWF:Ag ve FVIII düzeylerinde artış görülse bile VWF aktivitesinde artma veya multimer anormalliklerinde düzelme olmamaktadır (vWF:RCo/vWF:Ag oranında azalma). Antijen düzeyi artışı ile aktivite arasında paralellik olmadığından ve antijen düzeyi yeterince artmadığından postpartum dönemde kanama sıklığının artışı ile karşılaşılabilmektedir. Gebeliğin kendisi de trombositopeniye yol açabileceğinden Tip 2B vWH’de trombositopenide de derinleşme görülebilmektedir. Tip 3 VWH’de gebelikte ne VWF ne de FVIII düzeylerinde artış olmamaktadır.

VWH’nin gebelik üzerine belirgin bir etkisi yoktur. VWF düzeyinin artışına bağlı olarak ciddi kanama görülmezken, noktalanma tarzında kanamalara rastlanabilmektedir. Doğum sonrasında VWF düzeyi hızla düşeceğinden, postpartum kanamanın görülebilme olasılığı artacağından dikkatli olunmalıdır. VWF:RCo aktivitesi kanama olasılığı için en iyi göstergelerden biridir. Üçüncü trimesterde en azından bir kez, özellikle de Tip 2 VWH’de trombosit sayısı ile birlikte bakılmalıdır.

**Gebelikte tanısal süreçte yaşanan sorunlar**

Gebe bir kadında ilk kez VWH tanısı koymak bazı zorluklar içermektedir. Yukarıda da vurgulandığı gibi VWH tiplerinin bazılarında gebelikle düzeylerin artmasına bağlı olarak sınırda düşük değerlerin gözden kaçma olasılığı vardır. Hastanın mukokütanöz kanama öyküsünün ve ailede kanama öyküsünün varlığı, gebelik öncesi düşük VWF değerlerinin görülmesi gebelik döneminde VWH tanısı koyabilmek için mutlaka gereklidir. Tip 3 ve bazı tip 2 alt tiplerinde VWF antijen düzeyi ve aktivitesinin artmaması göz önüne alınarak tanısal işlemler planlanmalıdır. Bunun yanında, VWH tanısının doğrulanması ve mümkünse alt tipinin (özellikle vWH tip 2’nin bazı alt tipleri) saptanması için genetik test yapılması da gerekebilir.

**Gebelik döneminde kanama riski ve diğer komplikasyonlar**

Antepartum kanama riskinin; VWH olan gebe kadınlarda, gebe olmayan kadınlara göre 10.2 kat (OR 10.2; %95 CI 7.1-14.6) daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bu artış diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır. Son çalışmalarda antepartum dönemdeki kanama oranlarının normal kadınlarda görülenle benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşükler, plasentanın erken ayrılması, erken doğum, fetal gelişim geriliği veya ölü doğum gibi komplikasyon oranlarının da artmadığı bildirilmiştir.

**Planlı gebe kalmak isteyen VWH olan kadın hasta**

VWH tanısı genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde konur. Gebe kalmak isteyen tanılı kadın hastanın öncellikle bir hematoloji uzmanının takibine girmesi gerekir. Hastanın kanama fenotipi ve varsa önceki gebeliklerinin nasıl seyrettiği öğrenilmelidir. VWH tanısının doğrulanması ve mümkünse alt tipinin saptanması (olasılık var ise özellikle Tip 2’de genetik test yapılması) gereklidir. Gebeliğin VWH’ye ve VWH’nin gebelik üzerine olası etkileri ve gebelik/lohusalık döneminde neler ile karşılaşılacağı hasta ile paylaşılmalıdır.

**Postpartum dönemde görülen kanama sorunları**

VWH olan kadınların yaklaşık %20-25’i postpartum dönemde profilaksi altında olsalar bile ciddi kanama tabloları ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Kanama hemen doğum sonrasında olabileceği gibi haftalar sonra da görülebileceğinden sağlık ekibi bu konuda uyanık olmalıdır. Kanamanın sadece VWH’ye bağlı olmayabileceği, uterus atonisi ve plasental retansiyon gibi nedenlerle de olabileceği unutulmamalıdır.

Doğum sırasında görülen kanama oranları konusunda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Eski çalışmalarda kanama görülme oranları oldukça yüksek (%15-60) iken son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranlar doğrulanmamıştır. Bir çalışmada 4067 doğum incelendiğinde, postpartum kanama riskinin 1.5 kat ve transfüzyon yapılma riskinin 4.7 kat oranında arttığı gösterilmiştir.

Postpartum kanamaların oluşturduğu bir diğer sorun ise demir eksikliği ve demir eksikliği anemisidir. Özellikle gebeliğin son döneminde ve sonrasında görülebildiğinden bu konu göz ardı edilmeden tedavisi yapılmalıdır. Gebelerin doğuma anemik olarak girmemeleri gereklidir.

**VWH olan kadınlarda yardımcı üreme tekniklerinin (in vitro fertilizasyon) uygulanması**

VWH olan kadınlarda yardımcı üreme tekniklerinin (in vitro fertilizasyon gibi) uygulanmasında bir sakınca yoktur. Ancak hormon enjeksiyonları, ovum toplanması ve uterus manipülasyonları gibi uygulamalarda kanama olasılığı vardır. Over kanaması en korkulan komplikasyon olup, yüksek doz hormon kullanımı ile oluşan over uyarısı yaşamı tehlikeye sokacak kanama tablosu oluşturabilmektedir. Hasta ve jinekolog bu konuda uyarılmalı, erken müdahale için semptomlar konusunda uyanık olmaları sağlanmalıdır.

**Gebelik Ve Postpartum Dönemde Tedaviye Yaklaşım**

VWH olan gebe kadının izlemi, perinatoloji deneyimi olan bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, neonatoloji deneyimi olan bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, anestezi uzmanı ve erişkin hematoloji/pediatrik hematoloji uzmanının içinde olduğu deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Rutin laboratuvar tetkikleri yanında VWF antijeni, FVIII düzeylerinin ve VWF:RCo aktivitesinin 28. ve 34-36. haftalarda ölçülmesi gereklidir. Gebelik öncesi değer biliniyorsa ona göre de değerlendirme yapmak gerekir. Doğum planı, anne ve ekip üyeleri ile birlikte yapılmalıdır. Doğum yöntemi (vajinal doğum veya sezaryen) ve anestezi kararı gibi doğum planlarına anne ve ekip üyeleri ile birlikte karar verilmelidir. Potansiyel kanama komplikasyonları nedeniyle doğumun hastane şartlarında yapılması zorunludur. Kan ve kan bileşenleri transfüzyonu gerekebileceğinden gerekebilecek kan ve kan bileşenleri konusunda kan merkezi bilgilendirilmelidir.

Üçüncü trimesterde VWF antijen düzeyi, VWF:RCo aktivitesi ve FVIII düzeylerinin en az bir kez kontrol edilmesi gereklidir, 50 IU/dL ve üstündeki değerlerde kanama riskinin minimal düzeyde olduğu kabul edilebilir. Tip 1 VWH olanlarda FVIII ve/veya VWF düzeyleri 30 IU/dL altında ise göbek kordonu klampe edildikten sonra anneye desmopressin verilebilir. Tekrarlayan doz verilmesi gerektiğinde mutlaka VWF ve FVIII düzeyleri kontrol edilmelidir. Desmopressin mevcut değil ise VWF içeriği yüksek VWF/FVIII konsantresi verilmelidir. Doğumun sonlarına doğru 40-60 IU/kg VWF konsantresi günde bir kez 3 gün boyunca verilmelidir. Ardından bir hafta boyunca oral yolla traneksamik asit eklenmelidir. VWF’den zengin konsantrelerin tedavide devam etmesi durumunda doğumdan sonraki birkaç gün antitrombotik profilaksi uygulanmasının yararlı olduğu gösterilmiştir. Yerine koyma tedavisi kesildiğinde antitrombotik profilaksinin de kesilmesi gerekmektedir.

Tip 2 olgularında gebelik seyrinde multimerlerdeki anormallik düzelmeyeceği için mutlaka VWF’den zengin FVIII konsantreleri ile yerine koyma tedavilerini uygulamak gereklidir. Bu vakalarda FVIII düzeyinin yüksek olabileceği akılda tutulmalı ve yüksek FVIII düzeyleri oluşturmaktan kaçınılmalıdır.

Tip 3 olgularında FVIII ve VWF düzeylerinde artış beklenmeyeceği için gebelik seyri boyunca vajinal kanamaları ve gebelik komplikasyonlarını engellemek için VWF/FVIII konsantrelerine ihtiyaç olacaktır. Doğum sırasında ve sezaryen operasyonu için de uygun dozda yerine koyma tedavilerinin uygulanması gereklidir. Doğum sonrasında FVIII ve VWF düzeylerini 50 IU/dL’nin üzerinde tutacak şekilde tedaviye 5-7 gün süresince devam edilmesi gereklidir. Venöz tromboz risk faktörleri taşıyan olgularda ve sezaryen operasyonu yapılmış ise düşük molekül ağırlıklı heparinle tromboz profilaksisinin yapılması gerekebilir.

Profilaktik traneksamik asit kullanımı olgunun durumuna göre (VWH’nin tipi ve VWF düzeyi) değerlendirilmelidir. Tip 1’de çok ihtiyaç görülmemekle beraber daha çok Tip 2 alt tiplerinde, Tip 3’de ve VWF düzeyi 50 IU/dL’nin altındaki değerlerde kullanılmaktadır. Traneksamik asit oral olarak 7 gün boyunca, günde 3-4 kez 500-1000 mg verilebilir, kanamalı akıntının devam etmesi durumunda ise 14 güne kadar uzatılabilir. Traneksamik asit kullanımının trombotik komplikasyonları arttırmadığı gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenme güvenli olarak yapılabilmektedir.

**Özet Öneriler:**

1. Gebelik seyrinde VWF ve FVIII düzeylerinde artış olmaktadır. Ancak artış düzeyi VWH’nin alt tiplerine ve Tip 2 varyantlarına göre değişmektedir.
2. Gebelik döneminde tanısal süreçlerde sorun yaşanabilmektedir. Mutlaka gebelik öncesi öykü, klinik bulgular ve laboratuvar testlerinin incelenmesi gerekmektedir.
3. Gebe kalmak isteyen VWH olan kadınlarda özel bir program uygulanmasına gerek olmamaktadır.
4. Antepartum kanama ve gebelik komplikasyonlarının görülme sıklığı sağlıklı kadınlardan farklı değildir.
5. Gebe olan VWH olguları deneyimli bir ekip tarafından izlenmeli ve doğum süreçleri hastanede olmalıdır.
6. Doğum yöntemine jinekolojik değerlendirme sonucuna göre karar vermek gerekir.
7. VWH tanısı olan kadınlarda fertilite sorunu mevcut olmayıp yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasında bir sakınca yoktur. Ancak, yüksek doz hormon kullanımına bağlı over stimülasyonu sonucunda yaşamı tehlikeye sokabilecek over kanamaları konusunda uyanık olmak gereklidir.
8. Tip 1 olguların izlemi nispeten kolaydır. FVIII ve/veya VWF düzeyleri 30 IU/dL altında ise göbek kordonu klampe edildikten sonra 3-4 gün boyunca desmopressin verilmelidir.
9. Desmopressin yok ise VWF içeriği yüksek VWF/FVIII konsantresi vermek gerekir. Doğumun sonlarına doğru 40-60 IU/kg VWF konsantresi günde bir kez, 3 gün boyunca verilmelidir. Ardından bir hafta boyunca oral yolla traneksamik asit eklenmelidir.
10. Tip 2 olgularında gebelik seyrinde multimerlerdeki anormallik düzelmeyeceği için mutlaka VWF’den zengin FVIII konsantreleri ile yerine koyma tedavilerini uygulamak gereklidir.
11. Tip 3 olgularında FVIII/VWF düzeylerinde artış beklenmeyeceği için gebelik seyri boyunca vajinal kanamaları ve gebelik komplikasyonlarını engellemek için VWF/FVIII konsantrelerine ihtiyaç olacaktır, doğum sonrasında FVIII/VWF düzeyini %50’nin üzerinde tutacak şekilde tedaviye 5-7 gün devam edilmesi gereklidir.
12. Profilaktik traneksamik asit kullanımı olgunun durumuna göre (VWH’nın tipi ve VWF düzeyi) değerlendirilmelidir. Tip 1’de çok ihtiyaç görülmemekle beraber daha çok Tip 2 alt tiplerinde, Tip 3’de ve VWF düzeyi %50’nin altında olan hastalarda kullanılmaktadır. Traneksamik asit günde 3-4 kez 500-1000 mg oral olarak 7 gün boyunca verilir, kanamalı akıntının devam etmesi durumunda ise 14 güne kadar uzatılabilir. Traneksamik asit kullanımının trombotik komplikasyonları arttırmadığı gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenme güvenle yapılabilmektedir.

**Kaynaklar**

1. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301–325.
2. Pavord S, Rayment R, Madan B, et al. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy: green-top guideline No. 71 (joint with UKHCDO). BJOG. 2017;124(8):e193–e263.
3. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUVWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Haematologica. 2013;98:667‐674.
4. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruip MJHA. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease Blood. 2020;136(19):2143-2150.
5. Lavin M, Analia Sánchez Luceros AS, Kouides P, Abdul-Kadir R, O’Donnell JS, Baker RI, Othman M, Haberichter SL. Examining international practices in the management of pregnant women with von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2022;20:82–91.
6. Eladly F, Miesbach W. Von Willebrand Disease—Specific Aspects in Women. Hamostaseologie 2022;42:330–336.
7. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N. Gynecologic and obstetric management of women with von Willebrand disease: summary of 3 systematic reviews of the literature. Blood Adv. 2022;6(1):228-237.
8. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014;9:407.
9. Siboni SM, Spreafico M, Calò L, et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. Haemophilia. 2009;15:1291‐1299.
10. Johnsen JM. Current approaches to pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. Clin Advance Hematol Oncol. 2018;16(4):254-225.
11. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2007;5:1165‐1169.
12. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. Br J Haematol. 2000;111:1236‐1239.