

Von Willebrand Hastalığı

Türkiz GÜRSEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

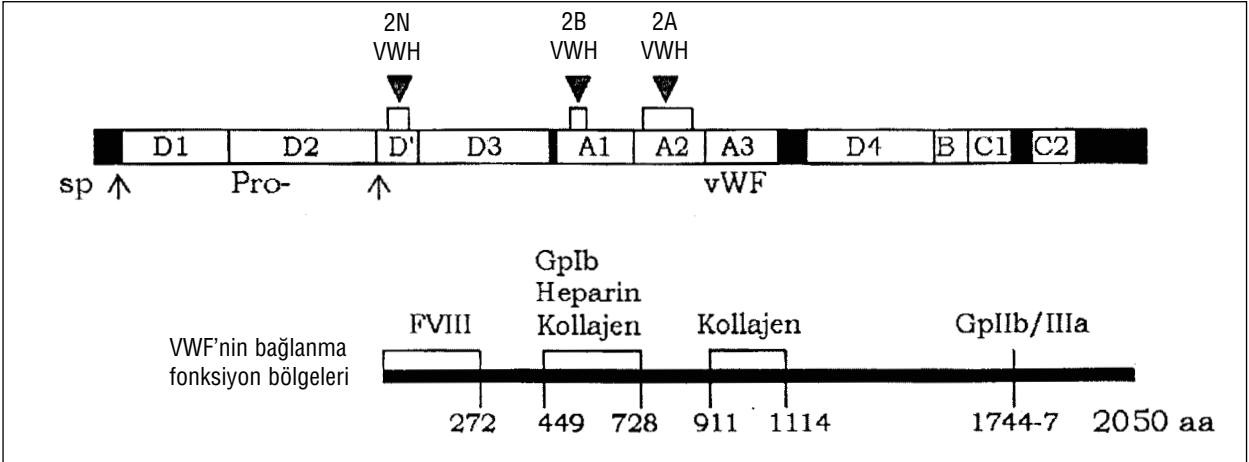
Von Willebrand hastalığı (vWh), kaıtsal kanama diyatezlerinin en sık görülenidir. Çoğunlukla dominant geçen bu otozomal hastalık vWf adı verilen multimerik plazma proteininin eksiklikleri veya fonksiyon bozukluklarına bağlıdır(1).vWh son derece heterojen olup klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanama eğilimine kadar farklı şiddette kanama semptomları ile kendini gösterebilir veya asemptomatik kalabilir. Hastalığın 20 den çok tipi tanımlanmış olup, değişik tiplerinin laboratuvar bulgularının birbirinden farklı olması ve hafif formlarının normalden ayırddilmesindeki güçlük tanıyı karmaşık hale getirmektedir. Gerek tedavi yaklaşımlarının farklı olması gerekse genetik danışma yönünden vWh nın tiplerin ayırddilmesi önemlidir. VWh ender olarak vWf ne karşı antikor oluşumu ile karakterize edinsel bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir.

PATOGENEZİ

VWF hemostatik yanıtta birden çok görevi olan önemli bir protein olup biyosentezinin ve yapı-fonksiyon ilişkisinin aydınlatılması vWh'nın son derece karmaşık olan patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamıştır.

VWf biyosentezi: VWf megakaryositte ve endotel hücresinde benzer şekilde sentez edilir (2). Düz bir polipeptid şeklindeki ham protein (propeptid) daha sonra kısaltılır, glikozile edilir ve birbirine bağlanarak önce dimer daha sonra multimerler oluşturur. VWf molekülü sisteinden zengin olup bu sistein rezidüleri, iki propeptidin C terminalinden birbirine

bağlayan disülfid bağlarının oluşumunda işe yararlar. Molekül glikozile olmaya başlar ve dimer şeklinde endoplazmik retikulumdan Golgi apareyi-ne geçer. Burada karbonhidratlar ve sulfatlar eklenen vWf dimerleri, N-terminalinde yeni ortaya çıkan disülfid bağları ile birbirine bağlanarak 50-100 monomere kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler oluşturur. VWf multimerlerinin Golgiden dışarı salgılanmasından hemen önce her peptid monomerinin başlangıcındaki 760 aa lik propeptid kısmı intrasellüler proteazlar tarafından koparılır. Golgiden salgılanan vWf multimerleri ya düzenli olarak hücre dışına verilir veya trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücresinin Weibel- Palade cisimciklerinde depolanır. Epinefrin, trombin, fibrin gibi endojen maddeler veya bir sentetik ADH analogu olan desmopressin vWf'nün depolarından salgılanmasına ve kan düzeyinin yükselmesine yol açarlar. Dolaşımdaki vWf multimerlerinin en büyükleri hemostazda en etkin olanlarıdır. Büyük vWf multimerleri dolaşımda özgöl proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır. Bu özgöl proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığın artması sonucu büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması ile karakterize tip 2A vWh'ya neden olur. Diğer taraftan vWf kıran proteazların eksikliği dolaşımda en büyük multimerlerin birikmesi ile karakterize trombotik trombositopenik purpuranın sebebidir (1,3).



Şekil 1. Von Willebrand faktörü ve fonksiyonel bölgelerin yerleşimi

VWF'NİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

VWF'nün hemostazda iki önemli görevi vardır: Zedelenen damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmek ve FVIII i taşımak. Vwf kayma gerilimi yüksek kapiller damarların duvarına trombositlerin adezyonu ve bunu izleyen agregasyonu için gereklidir. Bu nedenle vWF nin eksikliğinde tipik olarak kapiller damarlardan zengin olan mukozal yüzey ve deri kanamaları görülür. VWh nün bu hemostatik işlevi özgün multimerik yapısı ile ilişkilidir. Molekül ağırlığı en yüksek olan multimerler hemostatik yönden en etkin olanlardır.(1,3,4)

Şekil 1'de görüldüğü gibi vWf molekülünün polipeptid yapısı D,A B ve C bölgelerinin tekrarlarından oluşur. Molekül üzerindeki çeşitli bağlanma yerleri sayesinde trombosit ve endotel altı doku arasında köprü işlevi görür.Yara yerinde bulunan vWf, hızla geçip gitmekte olan trombositleri önce GpIb aracılığı ile endotele bağlar ve hemen aktive olan trombositlerin membranında açığa çıkan GpIb/IIIa ye de bağlanarak hem endotel altı doku ile daha güçlü bir bağlantı oluşturur hem de trombosit agregasyonuna neden olarak yara yerinde trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (primer hemostaz). Vwf aynı zamanda FVIII:C için taşıyıcı protein görevi yapmakta olup bu koagülasyon faktörünün aktivitesini stabilize eder. Primer hemostaz oluşurken vWf üzerindeki bağlanma yerine tutunan FVI-II in yara yerinde hazır bulundurulması fibrin oluşumu için kolaylık sağlar (5-7).

VWF' nün kan düzeyi normalde 50 -200iü/dL

arasındadır. Kan grubu O olan bireylerde vWF düzeyi, non-O kan grubundan %25 oranında daha düşüktür (alt sınır 0.40-0.45 u/dL) (7). Yaş ilerledikçe kan düzeyi de artış gösterir. Beta adrenerjik uyarılarla (epinefrin, DDAVP), steroid tedavisi ile, gebelikte, inflamatuvar hastalıklarda, aterosklerozda, diabette, böbrek ve karaciğer hastalıklarında ve vaskülitlerde vWF nün kan düzeyi yükselmektedir(6,8).

VWF'nün proteinin miktarının azalması veya tam eksikliği veya bağlanma fonksiyonlarını ve multimer dağılımını değiştiren yapısal bozuklukları, ya primer hemostaz veya sekonder hemostaz veya her ikisinin birden bozuk olduğu vWh varyantlarına yol açar. Birbirinden ayırdedilmesi teknik olarak güç hale gelmiş olan bu tipler (9) ISTH Standardizasyon Komitesinin yeni sınıflamasında vWf nin kantitatif anormallikleri ve kalitatif anormallikleri olmak üzere 2 ana başlıkta toplanmıştır(10):

1-VWF'nün kantitatif anormallikleri

- a-Tip 1 vWh: Normal vWf nün kısmi eksikliği
- b-Tip 3 vWh : Normal vWf nün tam eksikliği

2-VWF'nün kalitatif anormallikleri

- a- Tip 2A: GpIb'ye bağlanma azalmış,büyük multimerler eksik
- b- Tip 2B: GpIb'ye bağlanma artmış,büyük multimerler eksik
- c- Tip2M: GpIb'ye bağlanma azalmış,multimerik yapı normal

Tablo 1. VWh tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tip	Genetik geçiş	Sıklık	FVIII aktivitesi	VWf Antijen	Ristosetin Kofaktör aktivitesi	Ristosetinle Tromb.. agregasyonu	Plazma vWf multimerik yapısı
Tip1	Otozomal dominant	1-30/1000 olguların %70 i	azalmış	azalmış	azalmış	Azalmış/ Normal	normal
Tip 3	Otozomal resesif	0.5-5/milyon Olguların %5-25 i	%3-10	Ölçülebilir düzeyin altında	Ölçülebilir düzeyin altında%1	Cevap yok	görülmez
Tip 2A	Çoğunlukla otozomal dominant.	Olguların %10-15i	Azalmış/ Normal	Azalmış / Normal	Çok azalmış	Çok azalmış/ Yok	En büyük multimerler eksik
Tip 2B	Otozomal dominant	Olguların %5 i	Azalmış / Normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış / Normal	Artmış, düşük ristosetin dozlarında cevap var	En büyük multimerler eksik
Tip 2M	Çoğunlukla otozomal dominant	Ender	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal veya band yapı anomalisi
Tip 2N	Otozomal resesif	Ender (Fransada %..)	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Platelet tip (Psödo-) vWh	Otozomal dominant	Ender normal	Azalmış/ normal	Azalmış/ normal	Azalmış/ düşük ristosetin	Artmış, multimerler eksik dozlarında cevap var	En büyük

d- Tip 2N: FVIII bağlama azalmış, multimerik yapı normal

VWh'nın tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri tablo-1 de özetlenmiştir (1,9).

GENETİK:

VWF geni 12. kromozomda olup 180 kb büyüklüğündedir ve 52 exon içermektedir(3). Bu gendeki mutasyonlar, vWF'nin karmaşık biyosentez sistemini bozarak onun üretimini, multimer oluşturmamasını veya salgılanmasını engellemekte, dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmakta, proteolizini hızlandırmakta veya çeşitli bağlanma fonksiyonlarını azaltmakta veya artırmaktadır (5,10). Gen çok büyük olduğundan tümünü mutasyon yönünden taramak güç ve zahmetli bir iştir. Bu sebeple tanı için sıklıkla intragenik belirleyicilere başvurulmaktadır. Intron 40'daki arka arkaya tekrarlar (tandem repeat) gen izlemede kullanılmaktadır. Bilinen mutasyonlar ve polimorfizmlerin veri tabanına <http://mmg2.im.med.umic.edu/vWF> internet adresinden ulaşılabilir (11).

Tip 1 vWh normal yapıdaki vWF'nin kısmi eksikliğine bağlıdır. vWF:ag, RcoF ve FVIII:C düzeyleri birbirine paralel olarak yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Trombosit vWF düzeyi düşük veya normal olan alt tipleri vardır. Tip 1 vWh değişken penetranslı otozomal dominant geçişlidir. Tip 1 vWh lı ailelerde zorunlu taşıyıcıların %50'si asemptomatik (13).

Tip 1 vWh da mutasyon nadir olarak gösterilebilmektedir. Küçük delesyonlar, kalıp kayması ve anlamsız kodon (non-sense) mutasyonlar bildirilmiştir. Dominant geçişli, (yüksek penetranslı) klasik tip 1 vWh'nın, vWF molekülünün hücre içinde taşınması veya salgılanmasına engel olan (dominant negatif etki) missens mutasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (1,12).

Tip III (ağır)vWh: Otozomal resesif geçiş gösteren bu tipin homozigotlarında vWF düzeyi ölçülmeyecek kadar düşük (<0.01 u/dL), FVIII:C düzeyi 0.3- 0.10 ü/dL arasında, kanama zamanı > 20'dir. Heterozigotlarında vWF düzeyi normal veya normalin alt sınırında olup bazan hafif kanama

Tablo 2. VWh da önerilen faktör dozları ve hedeflenen FVIII:C düzeyleri

Kanama tipi	Doz (iü / kg)	İnfüzyon sayısı	İstenen düzey
Major girişim	40-60	Günde bir kez	İyileşme tamamlanıncaya kadar > 50 iü / dL
Minor girişim	30-60	Günde bir kez veya gūnaşırı	İyileşme tamamlanıncaya kadar > 30 iü / dL
Diş çekimi	20-30	Tek doz	>30 iü/dL en az 12 saat süreyle
Spontan kanama	20-30	Tek doz	> 30 iü/dL

eğilimi görülebileceğinden tip 1 vWh den ayırdedilmeleri ancak aile taraması ile yapılabilir. Eldeki prevalans rakamları Tip 3 vWh'nın, tip 1'in basit homozigotu olmadığını göstermektedir, ancak tip 1 ve tip 3'ün birleşik heterozigotları tip 3 klinik ve laboratuvar bulguları verebilmektedir.

Tip 3 vWh olgularının çok azında total veya parsiyel gen delesyonları gösterilmiştir. Bunun dışında vWf mRNA ekspresyonuna engel olan veya protein sentezini erken sonlandıran baz eklenmeleri, yapışma yeri ve kalıp kayması mutasyonları tanımlanmıştır. Nadiren missens mutasyonlar için homozigot veya birleşik heterozigot olabilirler.(14) Ekson 18'de kalıp kaymasına neden olan bir sitozin delesyonu orijinal Aaland ailesindeki vWh'ya sebep olan mutasyondur. İsveç'te en sık rastlanılan bu mutasyon tipine ABD, İtalyan, İran ve Türk ailelerde rastlanmamıştır (15).

Tip II vWh: Molekülün yapısal bozuklukları ile karakterize tip 2 vWh'da genetik bozukluklar daha kolay aydınlatılabilmektedir (16).

Tip 2A: Vwf'nin trombosit membranındaki GpIb reseptörüne bağlanma fonksiyonunun azalması ile karakterize bu tipte, A2 bölgesindeki nokta mutasyonları bulunmaktadır. A2 bölgesi ekson 28 tarafından kontrol edilmektedir ve olgularının çoğunda bu eksonda Gly 742 ile Glu 875 arasındaki bölgede çok sayıda missens mutasyon saptanmıştır. Arg 834 Trp Olguların 1/3'ünde bulunan mutasyon tipidir. Daha nadir olarak A1 bölgesindeki missense mutasyonlara bağlı tip 2A vWh tanımlanmıştır.

Tip 2A vWh'nın 2 alt tipi vardır:

Grup 1'de molekülün büyük multimerleri oluşması için kritik olan bölgelerinde nokta mutasyonları vardır. Mutant yipidaki büyük multimerler endoplazmik retikulumdan plazmaya salgılanamadıklarından hücre içinde kalarak degrade olmakta, küçük multimerler ise normal şekilde plazmaya

geçmektedir.

Grup 2 olgularında ise salgı bozukluğu yoktur, fakat Tyr 8442-Meth 843 arasındaki peptid bağış değışikliğine bağış olarak vWf parçalayan özgöl proteazlara duyarlılık artmıştır. Büyük mol ağırlıklı multimerler dolaşıma çıkınca özgöl proteazlar tarafından parçalanıp kaybolur.

Tip 2B: VWF'nün trombosit bağışlanmasının artması ile karakterize bu tipte trombosit - büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombotsitopeni ve büyük multimerlerde kayıp gelişir. 2B vWh olgularında saptanan genetik mutasyonların hepsi ekson 28'in 5' kısmında lokalize olup molekülün GpIb'ye bağışlanmasına katılan A1 bölgesinde aminoasit değışikliğine yol açarlar. Tüm olguların %80'inde Arg 543 ile Arg 578 arasındaki sistein halkası üzerinde yer alan 4 tip mutasyona rastlanmaktadır. Nadir olarak, GpIb'ye bağışlanma artmış fakat multimer dağılımı normal IIB olguları bulunmaktadır. Eski sınıflamada Tip 1 Malmö, Tip 1 New York, Tip 1 Sidney varyantları olarak adlandırılan bu tiplerden ilk ikisinin aynı mutasyona bağış olduğu görölmüştür. Bu mutasyon (Pro503Leu) da diğierleri gibi A1 GpIb bağışlanma bölgesinde yer almaktadır.

Tip 2M: Büyük multimerler normal olmasına rağmen vWF'nün trombosit veya endotel altı dokuya bağışlanması azalmıştır. Molekülün A1 bölgesinin C terminali tarafında missense mutasyonlar, nadir olarak gen delesyonu bildirilmiştir.

Tip 2N: vWF'nin FVIII:C'e bağışlamasında azalma ile karakterize bu tip olgularda çoğunlukla FVIII:C bağışlanma bölgesi olan D' bölgesinde, daha nadir olarak D3 bölgesinde missens mutasyonlar saptanır. Arg 91 Gln en sık görölen tip 2N mutasyonudur

Tablo 3. Çeşitli kanama semptomlarının İsveç ve Türk vWh olgularındaki görülme sıklığının normal bireylerle karşılaştırılması

Semptom	İsveç*	Normal* bireyler	Türkiye**
epistaksis	62	5 -35	94
menoraji	60	25 -44	82
post-partum k.	23	20-23	10
dişeti kanaması	35	7	32
diş/tonsil oper		2-11	-
sünnet kanaması			20
hemartroz		8	8

*ref 23

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Sıklık

Kliniklerde izlenen vWh'lı hastaların %60-70 ini tip 1, %7-30 unu tip 2, %6-30 ini tip 3 oluşturmaktadır. Akraba evliliği sık olan Ortadoğu Ülkeleri ile etnik homojenitesi fazla bozulmamış olan İskandinav Ülkelerinde tip 3 vWh Kıta Avrupası ve Kuzey Amerika'dan 3-5 kat daha sıktır (14,15). Değişik ülkelerde kayıtlı hasta sayısı üzerinden yapılan hesaplamalarda vWh'nın sıklığı 20-125 / milyon arasında değişmektedir. Hafif seyirli olguların tanı almamış olması nedeni ile gerçek rakamın 125-130 / milyon dolayında olduğu tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik taramalar toplum genelindeki sıklığının %0.1-2 arasında olduğuna işaret etmekte olup İtalya'da %0.08 Türkiye'de %0.7 olarak bulunmuştur (17-22).

Klinik Belirtiler

VWh çoğunlukla hafif veya orta şiddette mukozal kanamalarla karakterizedir. En sık görülen semptomlar burun kanaması, dişeti kanaması ve hanımlarda menorajidir. Tonsillektomi ve diş çekiminden sonra kanama, post partum kanama, GİS kanaması gibi sık görülen mukozal kanamalar yanında deride kolay ekimoz oluşması ve yüzeysel kesilerden sonra uzun süre kanama hastalığın diğer tipik belirtileridir. Tip 3 vWh olgularında şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer kasiskele kanamaları da görülmektedir (Tablo-3).

Menoraji ve vWh:

VWh tipik olarak mukozal kanamalarla seyrettiğinden kadınlardaki en önemli semptomu uterus

kanamalarıdır. vWh olan hanımlarda menoraji sıklığı %65-80 oranında bildirilmiştir. Diğer taraftan menoraji nedeni ile jinekoloji kliniklerine başvuran hastaların %10 -20 sinde vWh saptanmaktadır. Menarchtan başlayarak tüm fertil dönem boyunca aşırı menstuel kanamalar nedeniyle demir eksikliği anemisi sık görülmektedir. Bu nedenle demir eksikliği nedeni araştırılırken menstuel kanamaların miktarı sorgulanmalıdır. Menoraji tanısı için özel bir resimli kart metodu kullanılabilir ancak kabaca her adet döneminde 10 dan fazla ped kullanılması veya büyük ped kullanılma gereği ve buna rağmen iç çamaşıra bulaşan kanamalar olması veya dönem kanmasının 8 günden fazla sürmesi ve/ veya pıhtılı olması menorajiyi düşündürür (26).

Tip 1 vWh klasik olarak orta şiddette mukozal kanamalar ve otozomal dominant geçişle karakterizedir. Ancak kanamaların şiddeti aileden aileye, aile bireyleri arasında hatta aynı bireyde zaman içinde farklılık gösterir. Yaş ilerledikçe kanamaların şiddeti azalır veya kaybolur, bu nedenle hastalar çoğunlukla çocuklukta var olan sonra kaybolan burun kanamaları tanımlarlar. Tanı için aile öyküsü ve incelemesi önem taşıdığından hastalığın bu özelliğinin bilinmesinde yarar vardır.

Tip 2B vWh'da trombositopeni sık görülür. Trombositopeni devamlı veya intermiten olabilir, enfeksiyonlar, DDAVP verilmesi, ağır egzersiz, yenidoğan dönemi, gebelik cerrahi girişim gibi vWF salınımına neden olan durumlarda trombosit sayısı azalır.

Tip 2N vWh otozomal geçişli hafif veya orta hemofili kliniği verir. Homozigotlarda FVIII:C düzeyi %5- 20 arasında, kanama zamanı, vWF ve Rco düzeyleri normaldir.

TANI

Kanama diyatezi tarama testlerinde mukozal tipte kanama semptomları ile birlikte uzun PTZ ve kanama zamanı ile karşılaşıldığında vWh olasılığı düşünülmelidir. Ancak PTZ, FVIII:C düzeyi %40 ın altına düşünce uzadığından, tip 1 vWh'lı olguların önemli bir kısmında ve tip 2A, 2B, 2M olgularının büyük çoğunluğunda normaldir. Bu nedenle vWh tanısı koymak için aşağıdaki "tarama" test grubu uygulanır (23,24).

1. Trombosit sayısı ve morfolojisi ,

2. Kanama zamanı
3. VWF: Ag
4. Ristosetinle trombosit agregasyonu (RİPA)
5. Ristosetin kofaktör aktivitesi (RcoF)
6. FVIII:C prokoagulan aktivitesi (FVIII:C).

Kanama zamanı: Önceki yıllarda tanı için zorunlu kabul edilen bu testin, tip 1 vWh hastalarının önemli bir kısmında normal bulunması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve biasa açık olması nedenleri ile güvenilirliği azdır ve günümüzde daha nadir olarak uygulanır olmuştur. Son yıllarda geliştirilen PFA-100 sistemi kanama zamanını yerini almış olan bir in vitro primer hemostaz testi olup vWh tanısında %90 in üzerinde duyarlılığa sahiptir. Ancak, diğer hemostaz bozukluklarında da anormal sonuç verdiğinden özgüllüğü düşüktür.

Faktör VIII:C: 2N vWh dışında genellikle vWF düzeyine paralel olarak azalmıştır. Tip 3 te %3-10 arasındadır.

VWF: Ag düzeyi: ELİSA veya otomatik koagulometrelerde lateks aglutinasyonu (Liatest) yöntemi ile ölçülmektedir. Liatestin duyarlılığı ELİSA dan daha düşüktür. Tip 1 vWh azalmış, tip 3 te ölçülebilir düzeyin altında (<0.01 u/ dL) tip 2 vWh da normal veya hafif azalmıştır.

VWF: RcoF aktivitesi: Formalinle fikse edilmiş normal trombositlere hasta plazma ve ristosetin eklenerek in vitro aglutinasyonunun çıplak gözle veya agregometrede değerlendirilmesine dayanan bu test tip 1 vWh da vWf:Ag ve FVIII:C ye paralel olarak azalmış, tip 3 vWh da ise ölçülebilir değer in altındadır. GpIb ye bağlanmanın azalmış olduğu tip 2A ve 2M de ise vWf: Ag den daha fazla azalmıştır (RcoF/vWf:Ag oranı <0.6). RcoF ün tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle yerine VWF nün kollajene bağlanma fonksiyonunun (vWf: CBA) ELİSA ile ölçülmesi önerilmektedir. VWF:Ag / vWf: CBA >2.5 olmasının tip 2 vWh için duyarlılığı RcoF kadar yüksektir.

RİPA: Rutin uygulamada 1 mg /ml ristosetin yoğunluğunda incelenen trombosit agregasyonu testine, tip 3 vWh olgularında tam yanıtızlık, tip 1 vWh da genellikle normal veya azalmış yanıt , tip 2 A ve 2M de ise belirgin azalma veya tam yanıtızlık gözlenir. Tip 2B vWh da ise tipik olarak normal bireylerde agregasyon cevabı oluşturmaz düşük ristosetin dozlarında ($< 0.6 - 0.1$ mg / ml) agregasyon gözlenir.

Tip tayini:

Tip 3 vWh da tanı, PTZ nin bariz uzun olması, FVIII:C : $< \%10$ ve kanama zamanı > 25 olması nedeni ile çok kolaydır. vWf:Ag ve RcoF ölçülebilir düzeyin altındadır Tip 1 ve 2 vWh yı ayırtetmek için ise plazmadaki vWf multimerlerinin dağılımları ve band yapısının SDS agaroz jelinde incelenmesi gerekir. Tip 1 ve 2N de hem dağılımları hemde yapısı normal, tip 2 A ve 2B de büyük multimerler eksik, 2M de ise multimerik dağılım ve yapı genellikle normal bazı tiplerde büyük multimerler eksik veya yapısal anomali görülür. Tip tayininde multimer analizi yanında bağlanma fonksiyonlarının ölçümü ve genetik incelemelerin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Tip 1 vWh da Tanı

VWF düzeyinin çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerle değişmesi ve bazı tip 1 li olgularda normalin alt sınırına yakın hatta normal bulunabilmesi tanıyı oldukça güçleştirir (23-25). Bunu aşmak için aşağıdaki noktalara dikkat edilmesi gerekir:

- VWF ve FVIII:C düzeylerinin normal değerleri O kan grubu ve O dışı kan gruplarına göre ayrı belirlenmiş olmalı,
- Hastalar test için geldiklerinde aktif enfeksiyonlu olmamalı veya ağır egzersiz yapmamış olmalı,
- Vwf düzeyi menstruel siklusun günlerine göre değişiklik gösterdiğinden siklusun 5-7. günleri arasında test yapılmalı
- Şüphede kalındığında testlerin en az 6 hafta ara ile birkaç kez tekrarlanmalıdır.

Kesin tanı için mukokütanöz kanamaların olması, vWf düzeyinin düşük olması ve ailede kesin vWh tanısı almış en az bir birey bulunması gerekir. Ailede kesin vWh tanısı almış birey yoksa en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş vWf düzeyinin düşük bulunması gerekir. Kendisi asemptomatik fakat vWf düzeyi düşük ve ailesinde vWh bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve vWf düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde vWh'lı birey olmiyanlar şüpheli vWh olarak değerlendirilmektedir.

TEDAVİ

VWh'da tedavi yaklaşımı hastalığın tipine ve ka-

nama yerine göre farklılık gösterir. Ağır vWh olgularındaki ciddi kanama epizodları için FVIII:C/ vWf veya saf VWF konsantreleri ile hem primer hem de sekonder hemostaz bozukluğunu düzeltmek gerekir. VWF konsantresi ile birlikte veya onsuz olarak lokal hemostatikler, DDAVP (Desmopressin), anti-fibrinolitikler, hormonlar ve fibrin yapıştırıcılar gibi yardımcı tedavi araçlarının da tedavide önemli yeri vardır. Bu faktör dışı tedavilerin bilinçli kullanımı ile faktör kullanımı en aza indirilebilir ve tedavi maliyeti önemli ölçüde düşürülebilir.

DDAVP

Sentetik ADH analogu olan bu madde vWf'nün depolarından hızla salgılanmasına neden olur. Intravenöz (IV), subkütan (SC) ve intranazal (NS) yolla verilebilir. IV yolla 0.3 ug /kg dozda 25-50 cc serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüze edilir. İnfüzyonu izleyen 30-60 dakika içinde vWf ve FVIII:C in kan düzeyleri 3-5 kat artar ve artış 6-8 saat sürer. DDAVP 8-12 saat aralıklarla 3-4 kez daha tekrarlanabilirse de mükerrer dozlarda etkinlik azalır veya kaybolur ancak bir hafta içinde tam cevaplılık tekrar kazanılır.

IV DDAVP'nin Türkiye'de 4 ug/ 1 ml lik 10 ampul içeren Minirin ve 15 ug / 1 ml lik tek ampul içeren Octostim isimli preparatları vardır. Bu ilaçlar IV dozunda SC olarak da verilebilir. SC uygulamanın etkinliği IV yola göre daha azdır ancak ev tedavisinde kullanılabilmesi bakımından pratik kolaylık sağlar. DDAVP'nin 1.5 mg / ml nazal spray formu Türkiye'de bulunmamaktadır. Dozu, vücut ağırlığı < 50kg ise 150 ug (tek puf) , > 50 kg ise 300 ug (iki puf) tur. Nazal DDAVP, menstrüel kanaması olan hastalarda uygulama kolaylığı ve etkinliği ile yaşam kalitesini önemli ölçüde artırmaktadır.

DDAVP'nin ciddi yan etkisi yoktur. Hızlı infüzyon sırasında yüzde kızarıklık, baş ağrısı ve hafif hipotansiyon görülebilir. Su tutucu etkisi nedeni ile bilhassa tekrarlanan dozlarda ödem ve hiponatremi yapabilir. Bu nedenle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve operasyon sırasında kullanılması önerilmemektedir. Tromboza eğilim yarattığı ileri sürülmüş olmasına rağmen bu yan etki kanıtlanamamıştır. Yine de anstabil anjini, miyokard infarktüsü ve inme öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımı hiponatremi ve tromboz eğilimi yönünden risklidir.

DDAVP tip 1 vWh olgularının çoğunda ve tip 2A vWh olgularının yarısında etkilidir. Tip 2N'de etkisi kısa süredir. 2B vWh da ise trombositopeniye neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalı ağır trombositopeni varsa kullanılmamalıdır. Tip 3 vWh olgularının hepsinde ve tip 1 vWh'nin %15 inde DDAVP'ye cevap yoktur.

DDAVP kullanılmadan önce mutlaka cevap olup olmadığı test edilmelidir.

DDAVP testi için 0.3 ug/kg dozda DDAVP verilmeyen önce ve verildikten 60 dakika sonra kan alınarak vWf ve FVIII:C düzeyleri ölçülür.

Antifibrinolitikler

Henüz oluşmaktaki pıhtıda, fibrin polimerleri üzerindeki plazmin yapışma yerinde plazminle kompetisyon yapan bu ilaçlar pıhtının plazmin tarafından eritilmesine engel olur. Antifibrinolitiklerin oluşumunu tamamlamış pıhtıya etkisi yoktur.

Türkiyede ve dünyanın pek çok ülkesinde en yaygın kullanılan antifibrinolitik ilaç traneksemik asit (transamin) dir. 250 ve 500 mg ampulleri ve kapsülleri bulunan transamin IV, per oral ve lokal olarak kullanılabilir. Bir defalık dozu IV yoldan 10 mg/kg, oral yoldan 20-25 mg / kg olup günde 3 kez tekrarlanabilir.

Transaminin en etkin olduğu kanama tipi ağız içi, nazofarenks, uterus ve GİS kanamalarıdır.

Dil, frenulum ve yanak mukozasında kesi, diş çekimi, tonsil kanaması gibi oral kanamalarda – sulandırılmış %5 ampul ile 5 dakika gargara yapılır ve sistemik etkisinden yararlanılmak amacıyla yutulur.

Diş çekiminde 6 saat öncesinden oral olarak başlanan, bu yapılamamışsa çekimden hemen önce 10 mg/kg dozunda IV yoldan verilen transaminin yara iyileşmesi tamamlanuncaya kadar hem lokal hem oral olarak 5-6 gün devam edilir.

Dönem kanamalarında 1.gün tek dozda 4 gr veya 4 gün süresince 25 mg/kg dan 3 doz (toplam günlük doz 75 mg/kg) verilir. Gebelikte veya doğum eylemi sırasında transamin kullanılmamalıdır. VWh li lohusalarda transamin doğumu izleyen 3. günden sonra başlanabilir. Transamin ve diğer antifibrinolitikler üriner sistem ve santral sinir sistemi kanamalarında kontraindikedir.

Östrojen

VWF'nin plazma düzeyini artıran bu hormon vWh'da iki şekilde kullanılabilir: Birincisi ve en yaygın olanı oral kontraseptif şeklinde progesteronla birlikte aşırı dönem kanamalarını kontrol etmek amacı ile yapılan tedavidir. Antifibrinolitiklerle birlikte kullanıldığında hastaların %80 -90 ında kan kaybını önemli ölçüde azaltmaktadır.

İkincisi ise konjuge östrojen olup, diğer yöntemlerle kontrol edilemeyen akut uterus kanamalarında 40 ug lık tek doz olarak IV yoldan verilir, gerekiyorsa aynı doz 8 saat aralıklarla en fazla 2-3 kez tekrarlanabilir.

LHRH Analogları

Yaşamı tehdit eden uterus kanamaları olan ve faktör veya plazma ile tedavi olanağı bulunmayan ağır olgularda LHRH analogları ile menstruel siskluslar durdurulabilir.

Yerine koyma tedavisi

VWh çoğunlukla DDAVP ve diğer yardımcı ilaçlarla tedavi edilebilirse de ağır vWh lı hastalar hasta olmak üzere hastaların %15-20 sinin koagülasyon faktörü ile yerine koyma tedavisine gereksinimi olmaktadır. Seçilecek ürün cinsi, tedavi dozu, tedavi süresi ve tedavinin etkinliğinin nasıl değerlendirileceği konularında tam fikir birliği olmamasına rağmen hemofili merkezlerinin tedavi önerileri ve uzman görüşleri dikkate alınarak aşağıdaki genel yönelişler ortaya çıkarılabilmektedir.

Kriyopresipitat yüksek mol ağırlıklı multimerler yönünden zengin olup yaklaşık 80- 100 ü FVIII:C ve RcoF içermektedir ve uzun yıllar vWH tedavisinde tek seçenek olarak kullanılmıştır ancak enfeksiyon bulaştırma riski vardır.VWf konsantresi verme olanağı yoksa 12-24 saatte bir vücut ağırlığının her 10 kg ı için 1- 2 torba kriyopresipitat ile FVIII:C düzeyi normale getirilebilir ve kanamalar kontrol edilebilir.

Faktör konsantrelerinin vWh daki hemostaz bozuklarını düzeltici etkileri multimer dağılımlarına göre değişir. Monoklonal antikorlarla saflaştırılmış veya rekombinan FVIII:C konsantrelerinde vWF bulunmadığından, tip 3 ve tip 2 N VWh de yarı ömürleri 1 saatten azdır ve kullanılmamalıdır. VWh da tercih edilecek faktör konsantreleri yüksek

mol ağırlıklı multimer içerikleri yönünden plazmaya en yakın olan preparatlardır. Bunların bazıları FVIII:C e yakın veya ondan fazla RcoF aktivitesine sahiptir ve tüm vWh tiplerinde başarı ile kullanılmaktadır. Saf vWF konsantresi olan bir diğer ürünün (VWHP-VWF) ise FVIII:C içeriği çok düşüktür(<10 iü). Bu ürün plazma vWf düzeyini hemen yükseltip kanama zamanını kısaltmasına rağmen FVIII:C düzeyindeki artış 12-24 saat kadar gecikmektedir. Bu nedenle acil tedavide kullanılacaksa beraberinde 12-24 saat süreyle etkili olacak kadar FVIII:C konsantresi de vermek gerekir. VWh da FVIII:C in yarı ömrü hemofili A dan daha uzun olduğundan (24 saate karşı 12 st) 12 saat yerine 24 saatte bir infüzyon yapılması yeterlidir (Tablo 2). RcoF nün yarı ömrü ise 6-8 saat kadardır. Çocuklarda verilen faktörün in vivo kurtarımı daha az olduğundan dozları %25 kadar daha yüksek tutmak gerekir.

VWh de tedavinin etkinliğinin nasıl ölçüleceği konusunda fikirbirliği yoktur. Kanama zamanı ile ölçüm sağlıklı sonuç vermediğinden ve invazif olduğundan önerilmemektedir. Kanama zamanının yerini alabileceği düşünülen PFA 100 (Dade Behring,Almanya) trombosit fonksiyon analizörü de trombosit vWF düzeyine bağımlı olduğundan tedavi etkinliğini ölçüm için uygun gözükmemektedir. Uzmanların çoğu RcoF aktivitesini ölçüt almaktadır ancak bu testin dezavantajı maliyetinin yüksekliği ve standardizasyon güçlüğüdür. Diğer taraftan FVIII:C aktivitesinin normale getirilmesinin hemostaz için yeterli ölçüt olabileceği de öne sürülmektedir. Doğal olarak kanamanın kontrol edildiğinin klinik olarak gözlemlenmesi tedavinin etkinliğini kanıtlayan en iyi ölçüttür.

F 8 / vWF konsantrelerine rağmen kanamaları kontrol edilemeyen tip3 vWh olgularında trombosit konsantresi ile hemostaz sağlanabilmektedir.

Rekombinan vWF konsantreleri plazma kaynaklı konsantrelerin aksine proeoletik yıkımla yüksek mol ağırlıklı multimer kaybına uğramazlar ve yarı ömrü de daha uzundur. Klinik öncesi deneyler, r-vWF'nün biyolojik etkinliğinin iyi olduğuna işaret etmektedir.

GİS kanamaları

Daha çok tip 2 vWh da sık rastlanılan bir komplikasyon olan anjiodisplazi ve buna bağlı GİS

kanamalarının kontrolü, yoğun faktör ve plazma transfüzyonlarına rağmen son derece güçtür ve masif eritrosit transfüzyonuna gereksinim olmaktadır. Cerrahi, elektrokoagülasyon, lazer fotokoagülasyon, arteriel embolizasyon, skleroterapi, östrojen, somatostatin ve İVİG tedavilerine rağmen başarı zor elde edilmektedir. Kanama olduğunda erken tedavi başarı şansını artırır. Kanamaların tekrarını önlemek için VWF konsantresi ile profilaksi gerekir.

Gebelik ve doğumda tedavi

VWh'da düşük riski yüksektir. Tip 1 ve tip 2 vWh'da gebeliğin 10. ayından sonra vWF düzeyi spontan olarak artmaya başlayıp 3. trimesterde en yüksek düzeyine ulaştığından doğum sırasında profilaktik vWF verilmesine genellikle gerek olmaz. Doğumu izleyen 2-3. günlerde vWf ve FVIII düzeyleri tekrar azalarak 7 günde bazal değere iner ve geç dönem uterus kanamaları başlar. Bu geç kanamalar için DDAVP ve transamin kullanılabilir. Bu fizyolojik artışın olmadığı tip 3 vWh ile molekülün defektif olduğu ağır kanamalı tip 2 vWh olgularında doğum öncesinden başlanarak post partum 7-10 gün süre ile FVIII / vWF konsantresi vermek gerekir.

Doğumda tedavi gereksinimini gösteren için en iyi ölçüt FVIII:C düzeyidir. FVIII: C düzeyi > 50 ü / dL ise kanama riski çok düşüktür ve tedaviye gerek yoktur. Buna karşılık düzey <20 ü / dL ise kanama riski yüksektir. Bu nedenle doğumdan 1-2 gün öncesinden başlanarak her gün FVIII: C ölçülür, düzey düşükse doğum eyleminin sonuna doğru epizyo için 40-60 ü/kg dozda FVIII/ vWF konsantresi verili ve doğumdan sonraki 1-7 gün boyunca günde bir kez veya gūnaşırı 20-40 ü/kg dozunda tedaviye devam edilir.

İnhibitörlü vWh tedavisi

Ağır (tip 3) vWh olgularının %10-15'inde alloantikör gelişir. Faktör tedavisinin etkisiz hale getiren bu komplikasyon, immün komplekslerin kompleman sistemini aktive etmesine bağlı olarak anafilaksiye de neden olmaktadır. Plazma değişimi ve immünoadsorpsiyonla antikor uzaklaştırma seçenekleri yanında kanamaları kontrol için vWF içermeyen rekombinan FVIII:C konsantrelerinin devamlı infüzyonu ve rekombinan F VIIa denenebilir (26-30).

KAYNAKLAR

1. Ginsburg D.Von Willebrand disease in: Beutler R,ed.Willams Hematology. 6th ed. New York.McGraw Hill 2001,s.1813.
2. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1974; 71:1906.
3. Ruggieri ZM, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor.Thromb haemost. 1967; 67:594.
4. Mancuso DJ,Tuley EA,Westfield LA et al . Structure of the gene for human von Willebrand factor. J Biol Chem 1989; 264:19514.
5. Ginsburg D. The molecular biology of von Willebrand disease. Haemophilia 1999; 5(suppl 2):19-27.
6. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84:160.
7. Gill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ, et al . The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease.Blood 1987; 69:1691-5.
8. Mannucci,PM,Ruggeir ZM, Pareti Fı et al.1-Deamino-8-D-arginine vasopressin:Anew pharmacological approach to the management of hemophilia aand von Willebrand's disease. Lancet. 1977; 1:869.
9. Holmberg L, Lethagen S. Classification of von Willebrand disease..Emerging issues. Haemophilia 1999; 5 (supl 2) 46-49.
10. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease .Thromb Haemost 1994; 71:520-5.
11. Ginsburg D,Sadler JE: von Willebrand's disease.A database of point mutationsinsertions and deletions.Thromb Haemost. 1993; 69:177.
12. Gianelli F: in Rizza C. ed. Inherited Disorders of Blood coagulation. Ihaemophilia, London W. B. Saunders,1997; s 73.
13. Miller CH, Graham JB, Goldin LR et al. Genetics of classical von Willebrand disease1. Phenotypic variation within families. Blood 1979; 54:117.
14. Zhang ZP, Blombeck M, Egberg N, et al. Characterization of the von Willebrand factor gene (VWF) in von Willebrand's disease type III patients with 24 families of Swedish and Finnish origin. Genomics 1994; 21:188-93.
15. Blomback M:Scientific visits to the Aaland island. Haemophilia 1999; 5 (suppl2):12.
16. Meyer D, Fresinaud E, Gaucher C, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand's disease .From the patient to the gene. Thromb Haemost 1997; 78:451-6.
17. Hoyer L, Rizza CR, Tuddenham EG et al. von Willebrand factor multimer patters in von Willebrand's disease. Br J Haemotol 1983; 55:493-507.
18. Nilsson IM: von Willebrand's disease from 1926 to1983. Scand J Haematol, 1984; 33(suppl 33)21.
19. RodeghieroF, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrands disease. Blood 1987; 69:454-9.

20. Mariani G, Ghiardini A, Schinaia N. Epidemiology of mild and moderate hemophilia and von Willebrands disease. In: Desmopressin in Bleeding Disorders. NATO ASI Series A, Life Sciences vol 242, Plenum Press 1992; s. 233.
21. Werner EJ, Broxon EH, Tucker EL, et al. Prevalance of von Willebrands disease.in children:A multiethnic study. J Pediatr 1993; 123:93-8.
22. Gürsel T, Bumin Ç Ç, Özaltın S: von Willebrand hastalığının prevalansı. Doğa Turk J Med Sci, 1992; 16:324.
23. Blombeck M Eneroth H Andersson O, et al . On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand's disease.Am J Hemat 1992; 40:117-120.
24. Ingerslev J, Gursel T. Diagnosis of von Willebrand's disease. Haemophilia 1999; 5 (supl 2) 50.
25. Rodeghiero F: von Willebrand's disease: Still an intriguing disorder. In tne era of molecular medicine. Haemophilia 2002; 8:299.
26. Lee CA.Women and von Willebrands disease Haemophilia. 1999; 5(Supl 2):38-45.
27. Federicci AB and Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand's disease. Haemophilia 1999; 5 (supl 2) 28.
28. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebnards disease. Hemophilea of Georgia. Haemophilia. 6 (supl1):84-93.
29. Mannucci PM:Treatment of von Willebrand's disease. Haemophilia 4:661-664.
30. Battle J,Noya MS,Giangrande P and lopez-fernandez MF: Advances in the therapy of von Willebrand disease. Haemophilia 2002; 8:301-307.