



T.C.

İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU

ÇOCUKLARDA PEDIATRİK KANAMA SKORUNUN VON WILLEBRAND HASTALIĞI TANISINDAKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzum Hande KAMILOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Can BALKAN

İZMİR- 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Bana yol gösterici olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yoğun çalışma temposunda tez çalışmamın yürütülmesinde bana değerli vaktini ayıran, benden ilgisini esirgemeyen çok değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Can BALKAN'a,

Tezime katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Nihal KARADAŞ ve Uzm. Dr. Khayala AKSEZGİN başta olmak üzere tüm Genel Pediatri ve Çocuk Hematoloji polikliniği ekibine,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde destek olan Dr. Sera ŞİMŞEK'e,

Hekimlik mesleğini icra etmenin günden güne zorlaştığı koşullarda görevlerini bilgi, özveri ve sevgiyle yerine getirmeye çalışan, her birinden mesleğimi öğrendiğim tüm uzman abilerime, ablalarım ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık süresince arkadaşlıklarımı kazanma şansı bulduğum, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Dr. Selin UZUN ve Dr. Sevdegül ŞENTÜRK'e,

Asistanlık eğitiminin yorucu ve stresli günlerinde birbirimize kenetlenerek bu yolculuğu keyifle ve yuva hissi içinde tamamlamamı sağlayan, her biri benim için çok kıymetli olan değerli eşkıdemlerime,

Her koşulda yanımda olan, fedakarlıklarıyla beni bugüne getiren annem Handan DEDE, babam Remzi DEDE, kardeşim Miray DEDE ve kıymetli anneannem Hatice ZIRHLIOĞLU'na,

Her zaman desteğiyle arkamda, sevgi ve şefkatiyle yanımda hissettiğim, varlığıyla hayatıma anlam katan değerli eşim Uğur KAMILOĞLU'na,

Daha iyi bir insan ve hekim olma çabamda en büyük katkısı olan, mesleğime büyük bir istekle devam etmemdeki yeri asla doldurulamayacak olan melek hastalarım,

Saygı, teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Arzum Hande KAMILOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XII

1.GİRİŞ	1
---------------	---

2. GENEL BİLGİLER.....	3
------------------------	---

2.1. VON WILLEBRAND HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Fizyoloji ve Patofizyoloji	3
2.1.4.1 Von Willebrand Faktör'ün Sentezi	5
2.1.4.2. Von Willebrand Faktör Düzeyini Etkileyen Diğer Faktörler	5
2.1.4.3. Von Willebrand Faktör'ün Eliminasyonu	6
2.1.5. Von Willebrand Hastalığının Sınıflandırılması	6
2.1.5.1. “Düşük von Willebrand Faktörlü Birey” Kavramı	9
2.1.6. Von Willebrand Hastalığı Genetiği.....	9
2.1.7. Von Willebrand Hastalığı Klinik Bulguları.....	10
2.1.8. Tanı İçin Kullanılan Laboratuvar Parametreleri	11
2.1.8.1. Tarama Testleri.....	11
2.1.8.2. Tanı Testleri:	11
2.1.8.3. Özel testler	12
2.1.8.4. Genetik Tanı	12
2.1.8.5. Laboratuvar Parametreleri Değerlendirilirken Dikkat Edilecek Hususlar	13
2.1.9. Tanı	14
2.1.10. Tedavi.....	17
2.2. KANAMA DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ	19

2.2.1. Kanama Değerlendirme Ölçeklerinin Gelişimi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
3.1. HASTALARIN SEÇİLMESİ	22
3.2. KONTROL GRUPLARININ SEÇİLMESİ	22
3.2.1. Kontrol Grubu 1	22
3.2.2. Kontrol Grubu 2	23
3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.3.1. Pediatrik Kanama Skorlaması (PKS)	23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Özellikler	27
4.2. vWH Grubu İçin Demografik Verilerin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	28
4.3. vWH ve Kontrol 1 Gruplarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	30
4.4. Grupların Laboratuvar Verileri ve PKS ilişkisinin karşılaştırılması	30
4.5. Gruplar Arası Pediatrik Kanama Skoru Sonuçlarının Karşılaştırılması	31
4.6. Çalışmaya Özgü PKS Sınır (cutt off) Değerinin Saptanması	33
4.7. Semptomların Dağılımı Açısından Grupların Karşılaştırılması.....	34
4.8. vWF:Ag ve vWF:Ricof Sonuçları ile PKS Sonuçlarının Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi	37
4.9. Klinik Anlamlı Semptomların Hasta ve Kontrol Gruplarını Ayırmadaki Yeri.....	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	55
Ek 1. Etik Kurul Onayı	55
Ek 2. 0-6 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	59
Ek 3. 6-12 yaş Olgular İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	60

Ek 4. 12-18 yaş Olgular İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	63
Ek 5. Olgu Rapor Formu	64
Ek 6. Benzeşim Raporu	68



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Von Willebrand Hastalığı Sınıflaması	8
Tablo 2. Cerrahi girişim öncesi hedeflenen vWF:Ricof ve FVIII:C düzeyleri	18
Tablo 3. vWF/FVIII konsantreleri ile vWH tedavisi için NHLBI önerileri	19
Tablo 4. Pediatrik Kanama Skorlaması	25
Tablo 5. Gruplara ait demografik özellikler	28
Tablo 6. vWH grubunun alt tiplerine ve kanama bulgularına göre dağılımı	28
Tablo 7. vWH alt gruplarının tanı aldıkları yaşlara göre karşılaştırılması	29
Tablo 8. vWH grubunun alt tiplerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	29
Tablo 9. vWH ve Kontrol 1 grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	30
Tablo 10. Gruplara ait laboratuvar değerleri ve PKS medyan değerleri	30
Tablo 11. vWF:Ag ve vWF:Ricof değerlerinin PKS skoruyla korelasyon analizi sonuçları	31
Tablo 12. vWH grubunun alt tiplerinin PKS sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 13. vWH grubunun cinsiyete göre PKS sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 14. Gruplardaki PKS ≥ 2 olan olguların dağılımı	32
Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarının PKS skorlarına göre ikili karşılaştırma sonuçları	33
Tablo 16. Gruplara göre PKS semptomlarının dağılımı	35
Tablo 17. Semptomların vWH ve kontrol gruplarında görülme sıklığı	37
Tablo 18. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların Tip 1 vWH ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları	39
Tablo 19. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların Tip 1 vWH ve Kontrol grubu 2'yi ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları	39
Tablo 20. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların tüm vWH ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları	40
Tablo 21. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların tüm vWH ve Kontrol grubu 2'yi ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	vWF ve normal hemostaz.....	4
Şekil 2.	vWF yapısı, bağlanma bölgeleri ve mutasyonlara yol açan bölgelere denk gelen alt grupları.....	5
Şekil 3.	vWH’nda görülen mutasyon tiplerinin sıklığı.....	13
Şekil 4.	vWH Tanı Algoritması.....	16
Şekil 5.	vWH Tip 2 Tanı Algoritması	17
Şekil 6.	Kanama değerlendirme ölçeklerinin gelişimi.....	21
Şekil 7.	vWH gruplarının Kontrol 1 ve Kontrol 2’den Ayırt Edilmesinde Pediatrik Kanama Skoruna İlişkin ROC Eğrisi	34
Şekil 8.	Gruplara göre kanama semptomlarının dağılımları	36
Şekil 9.	vWF:Ag değerlerinin PKS skoruyla ilişkisi.....	38
Şekil 10.	vWF:Ricof değerlerinin PKS skoruyla ilişkisi	38

KISALTMALAR DİZİNİ

vWH	: von Willebrand Hastalığı
vWF	: von Willebrand Faktör
vWF:Ag	: von Willebrand faktör antijeni
Ricof	: Ristosetin kofaktör aktivitesi
FVIII	: Faktör 8
PKS	: Pediatrik Kanama Skorlaması
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
KDÖ	: Kanama Değerlendirme Ölçeği
PZ	: Protrombin Zamanı
APTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DDAVP	: 1-Desamino-8-D-Arjinin-Vazopressin
ADAMTS13	: A-Disintegrin-like and Metalloprotease Domain with Thrombospondin Type I Motif
ISTH	: International Society of Hemostasis and Thrombosis
PFA-100	: Platelet Function Analyser-100
vWF:CB	: Von Willebrand Faktör Kollajen Bağlama Aktivitesi
FVIII:C	: FVIII aktivitesi
RIPA	: Düşük Doz Ristosetin ile Platelet Agregasyonu
vWF:pp	: von Willebrand Faktör propeptid analizi
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer
GpIb	: Glikoprotein Ib
Gp IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
MCMDM-1 VWD	: Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand disease
NHLBI	: National Heart, Lung and Blood Institute
ISTH-BAT	: International Society of Hemostasis and Thrombosis- Bleeding Assessment Tool
GIS	: Gastrointestinal sistem
SSS	: Santral sinir sistemi
D/C	: Dilatasyon/küretaj

OKS	: Oral kontraseptif	
OD	: Otozomal Dominant	
OR	: Otozomal Resesif	
mRNA	: Messenger ribonükleik asid	
Kb	: Kilobayt	
IV	: İntravenöz	
SD	: Standart	deviasyon



ÖZET

Amaç: Von Willebrand Hastalığı (vWH) en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Plazmadaki von Willebrand faktörün (vWF) eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur. Tanı için; hastanın kanama öyküsü, semptomlarının özelliği, ailesindeki kanama öyküsü ve vWF düzey ve aktivitesini gösteren laboratuvar değerleri değerlendirilir.

Çocuklarda normal ve anormal kanama bulgularını ayırt etmek her zaman kolay değildir. Son 10 yılda yaşam boyu kanama semptomlarını sorgulayan kanama değerlendirme ölçekleri geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı bu ölçeklerden biri olan Pediatrik Kanama Skorlaması'nın (PKS) vWH tanısında kullanımının uygunluğunu belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışma kesitsel olarak tasarlandı. 18 yaş altı olgular çalışmaya alındı. Hasta grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniği tarafından izlenen ve 2003-2021 yılları arasında tanı almış vWH tanılı 50 olgu dahil edildi. Kontrol 1 grubu olarak kanama şikayetiyle polikliniğe başvuran ancak laboratuvar parametreleri olağan saptanan 27 olgu dahil edildi. Kontrol 2 grubu olarak kanama dışı herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran 30 olgu dahil edildi.

Hastaların demografik ve laboratuvar verileri poliklinik dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. PKS hastaların tanı ve tedavi öncesi semptomlarına yönelik olarak retrospektif nitelikte uygulandı. Tüm olgulara yüz yüze veya telefon görüşmesiyle hastanın kendisiyle veya <15 yaş hastaların ebeveynleriyle görüşülerek PKS uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik ve laboratuvar verileri ve PKS sonuçları karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. vWH grubunun alt gruplarının tanı alma yaşı karşılaştırıldığında tip 2 ve 3'ün tanı yaşının tip 1'den anlamlı derecede düşük olduğu bulundu.

Laboratuvar parametrelerinden aPTZ değeri hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu. vWF:Ag ve vWF:RicoF değeri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. vWH grubunun PKS ortalaması kontrol 1 ve 2 gruplarına göre daha yüksek bulundu. Tip 2+3 vWH grubunun PKS ortalaması tip 1

vWH grubuna göre daha yüksek bulundu. vWF:Ag ile PKS arasında negatif yönlü orta derecede; vWF:Ricof ile PKS arasında negatif yönlü ileri derecede ilişki bulundu.

PKS'nin tanıdaki yerini analiz etmek ve çalışmaya özgü sınır değeri saptamak amacıyla ROC analizi kullanıldı. Sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanarak toplam skor için çalışmamıza özgü en iyi sınır değer $\geq 2,5$ olarak bulundu. Bu değer için sensitivitesi %74, spesifitesi %70 saptandı.

Kontrol 1 ve kontrol 2 grubunda en sık görülen semptom burun kanaması iken (%51,8 ve %23,3); vWH grubunda en sık görülen semptomun kutanöz kanamalar (%66) olduğu tespit edildi. vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar anlamlı bulundu. vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak epistaksis ve menoraji anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda; PKS'nin hasta ve sağlıklı olguları ayırmada yeterli olduğu, bu nedenle düşük riskli bireylerde tarama testlerinden önce PKS uygulanabileceği; ancak özellikle kanama bozuklukları açısından anlamlı semptomu olan riskli bireylerde -çalışmamızdaki kontrol 1 grubundaki gibi- PKS'nin özgüllüğü ve negatif prediktif değeri daha düşük olduğundan kesin tanı için PKS ile birlikte laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesine gereklilik olduğu görüşüne varıldı.

Anahtar kelimeler: von Willebrand hastalığı, Pediatrik kanama skorlaması

ABSTRACT

Aim: Von Willebrand's Disease (vWD) is the most common inherited bleeding disorder. It occurs as a result of deficiency or dysfunction of von Willebrand factor in plasma. In the diagnosis, the bleeding history of the patient, the nature of the bleeding, the history of bleeding in the family, and the laboratory values showing the vWF level and activity are evaluated.

It is not always easy to distinguish between normal and abnormal bleeding findings in children. Over the last 10 years, bleeding questionnaires have been developed that have standardized bleeding symptoms. The aim of our study is to determine the suitability of the Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ), one of these scales, in the diagnosis of vWD.

Material and Methods: The study was designed as cross-sectional study. Cases under the age of 18 were included in the study. As the patient group, 50 patients diagnosed with von Willebrand disease, followed by the Pediatric Hematology outpatient clinic of Ege University Faculty of Medicine and diagnosed between 2003 and 2021, were included. As the control 1 group, 27 cases who applied to the outpatient clinic with the complaint of bleeding but whose laboratory parameters were found to be normal were included. As the control 2 group, 30 cases who applied to the outpatient clinic for any reason other than bleeding were included.

Demographic and laboratory data of the patients were obtained retrospectively from the outpatient files. PBS was applied retrospectively for the patients' symptoms before diagnosis and treatment. PBS was performed in all cases by interviewing the patient himself or the parents of patients <15 years of age, either face-to-face or by telephone.

Results: Demographic and laboratory data and PBS results of all cases included in the study were compared. There was no significant difference between the groups in terms of gender. When the age at diagnosis of subgroups of the vWH group was compared, it was found that the age at diagnosis of Type 2 and 3 was significantly lower than Type 1.

aPTZ value was found to be significantly higher in the patient group. vWF:Ag and Ricof values were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group. PBS mean of vWH group was found higher than

control 1 and 2 groups. The mean PBS of the Type 2+3 vWH group was found to be higher than the Type 1 vWH group. A negative correlation was found between vWF:Ag and Ricof with PBS.

ROC analysis was used to analyze the role of PBS in the diagnosis and to determine the study-specific cut-off. For the total score, the most significant cut-off value for our study was found to be $\geq 2,5$; its sensitivity for diagnosis was 74%, and its specificity was 70%.

The most common symptom in the control 1 and control 2 groups was epistaxis (51.8% and 23.3%); cutaneous bleeding (66%) was the most common symptom in the VWD group. In order to differentiate the vWH group from the control 1 group, prolonged bleeding after minor injuries was found to be significant as a symptom. Epistaxis and menorrhagia were found to be significant in terms of distinguishing the vWH group from the control 2 groups.

Discussion: PBS is sufficient to distinguish sick and healthy cases, therefore, PBS can be applied before screening tests in low-risk individuals; However, since the specificity and negative predictive value of PBS were found to be lower especially in risky individuals with significant symptoms in terms of bleeding disorders -as in the control 1 group in the study- it was concluded that laboratory parameters should be evaluated in the same time as PBS for a definitive diagnosis.

Keywords: Von Willebrand's Disease, Pediatric Bleeding Questionnaire

1.GİRİŞ

Von Willebrand Hastalığı (vWH) toplumda en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Toplumun yaklaşık %1'inde görülür. Kanama semptomları plazmadaki von Willebrand Faktörü'nün (vWF) kalitatif veya kantitatif eksikliği nedeniyle trombosit adezyon ve agregasyonundaki bozukluk sonucu gelişir. Hastalık ilk kez 1926 yılında Erik von Willebrand tarafından "kalıtsal psödohemofili" olarak tanımlanmıştır (1).

vWH 3 ana grupta sınıflandırılmıştır: vWF'de kısmi kantitatif eksikliğin olduğu tip 1, kalitatif eksikliğin olduğu tip 2 ve tam eksikliğin olduğu tip 3. Tip 2 laboratuvar fenotiplerine göre kendi içinde 4 sınıfa ayrılır: 2A, 2B, 2M, 2N (2).

vWH tanısı için hastanın kanama öyküsü, kanamanın özelliği, ailedeki kanama öyküsü ve vWF düzey ve aktivitesini gösteren laboratuvar değerleri önemlidir (3).

Kanamanın özelliği genellikle altta yatan kanama bozukluğunun ciddiyetiyle orantılı olduğundan kanama bozukluğundan şüphe edilen hastalardan kanama öyküsü alınır (4). Hemorajik semptomların doğru değerlendirilmesi vWH tanısında önemlidir ancak çocuklarda normal ve anormal kanama bulguları benzeşebildiğinden bu durum tanı koymada zorluklara yol açabilir (2). Özellikle son 10 yılda tüm semptomları tek bir skorda birleştirmek amacıyla birkaç yeni kanama skoru geliştirilmiştir. Her semptomun şiddetine göre puanlama yapılır ve nihai skor elde edilir (5).

Kanama değerlendirme ölçeklerini geliştirmenin amacı; kalıtsal kanama bozukluğuna tanı koymada öyküde araştırılacak kanama özelliklerini standart hale getirmek ve özellikle vWH tanısında kullanılan pahalı ve zahmetli laboratuvar testlerinden mümkün olduğunca kaçınmak olmuştur (4). Kanama değerlendirme ölçeklerinin sonuçları, aile öyküsü ve laboratuvar sonuçlarıyla değerlendirildiğinde ölçeklerin duyarlılık ve özgüllüğü, erişkinlerde tip 1 vWH tanısının koyulmasında anlamlı bulunmuştur (2). Hastalığın toplumdaki sıklığı göz önünde bulundurularak Pediatrik Kanama Skorlaması (PKS) gibi non-invaziv yöntemlerle hastalar için ön tanı oluşturabilmek ve bu yöntemleri günlük pratikte kullanarak yaygınlaştırmak klinisyenler için kolaylaştırıcı olacaktır.

PKS, kanama epizotlarının sayısını ve bunların şiddetini özetleyen sayısal bir indeks üretir. Çalışmamızın amacı PKS'nin sağlıklı çocuklarda uygulanıp hematopatolojik açıdan anlamlı sonuçlanması durumunda uzmana yönlendirilip tanı almasına yardımcı olarak kullanılmasıdır.

Bu amaçla; 18 yaşından küçük, kanama öyküsü olan ancak laboratuvar değerleri olağan saptanan olgular, kanama öyküsü olmayan olgular ve vWH tanımlı poliklinik takipli olgulara PKS uygulanarak PKS sonuçları ile klinik bulguların korelasyonu belirlenmiş ve PKS'nin tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Von Willebrand Hastalığı

2.1.1. Tanım

vWH; plazmadaki vWF'ün kalitatif veya kantitatif eksikliği sonucu gelişen ve en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur (6).

2.1.2. Tarihçe

Eric von Willebrand 1926 yılında Finlandiya kıyılarındaki Åland adalarında yaşayan insanlarda görülen kanama bozukluğunu “kalıtsal psödohemofili” olarak tanımlamıştır (6).

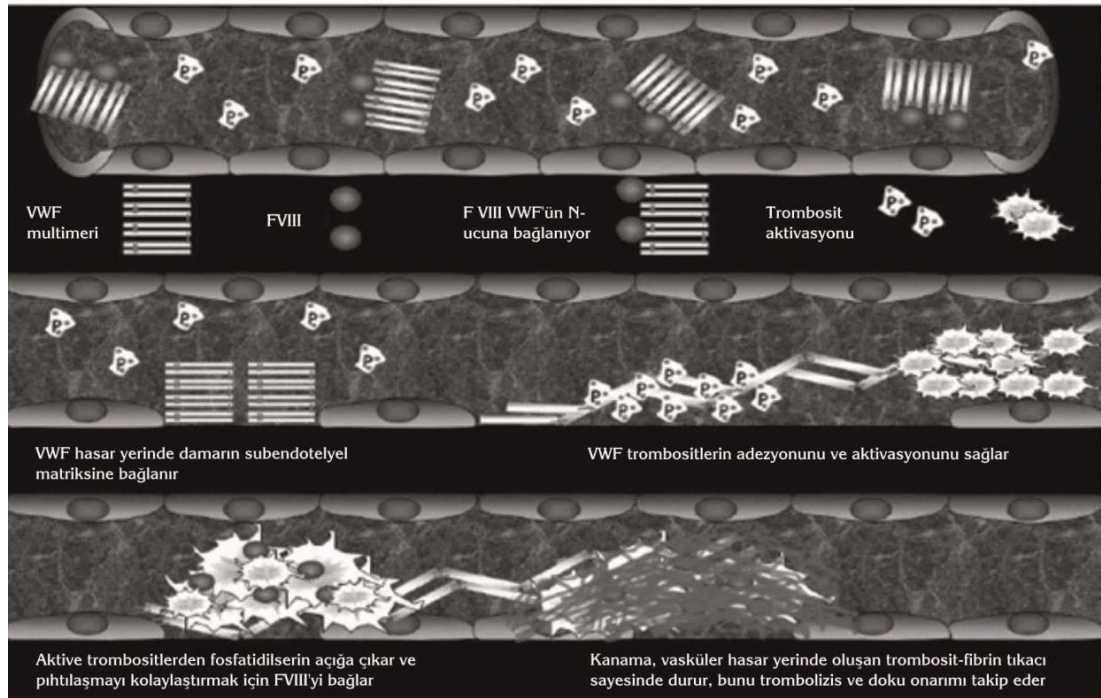
2.1.3. Epidemiyoloji

Rastlantısal laboratuvar taramaları ile değerlendirildiğinde toplumun %1 inde vWF eksikliği saptanmıştır. Ancak bunların yalnızca %0,1-%1 kadarı semptomatiktir (7). Tüm vWH tipleri otozomal kalıtım gösterdiğinden cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktur. Ancak kadınların menstrüel ve doğum sonrası dönemde mukozal kanamaları daha belirgin olduğundan erkeklere oranla daha kolay tanı alabilirler (8).

2.1.4. Fizyoloji ve Patofizyoloji

vWF plazmada, trombositlerin alfa granüllerinde ve subendotelial dokuda bulunan; multimerlerden meydana gelen glikopeptid yapıda büyük bir proteindir. Endotelial hücrelerde ve megakaryositlerde sentezlenir (9). Endotelde sentezlenen vWF kana geçer veya daha sonra salgılanmak üzere endoteldeki Weibel-Palade cisimciklerinde depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWF ise trombositlerin alfa granüllerinde depolanır (10). Desmopressin (DDAVP) trombositte depolanan vWF salınımına etki etmez.

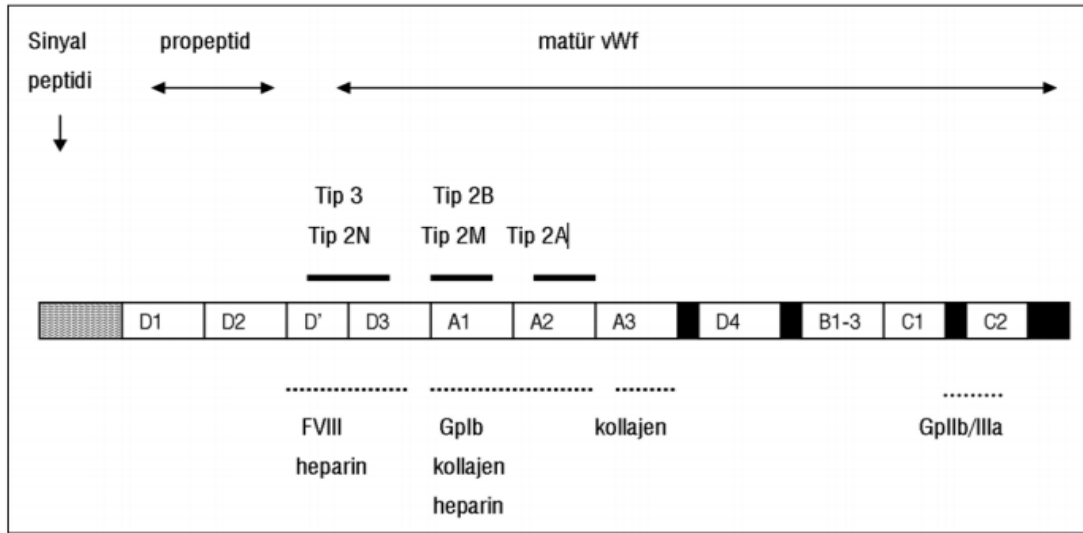
vWF, trombositleri vasküler hasar bölgesine bağlayarak primer hemostazda; Faktör 8 (FVIII) e bağlanarak onu Protein C ve Protein S tarafından erken bozulmaktan koruyup vasküler hasar bölgesine ileterek sekonder hemostazda rol oynar. vWF trombositlere, özellikle glikoprotein Ib (GPIb) ve GPIIb/IIIa olmak üzere birkaç reseptör aracılığıyla bağlanır. vWF ayrıca subendotelyal matris bileşenlerine, özellikle de kollajene bağlanır ve bu şekilde bir yapışkan köprü oluşturarak trombositlerin hasarlı endotelyuma bağlanmasını kolaylaştırır. vWF'nin boyutu ve multimer oluşumu açısından kendine özgü yapısı burada özellikle önemlidir, çünkü daha büyük vWF molekülleri trombositlerin daha iyi bağlanmasını ve dolayısıyla trombüs oluşumunu ve kanamaların önlenmesini kolaylaştırır. vWF'deki heterojen kantitatif veya kalitatif eksiklik, aynı zamanda FVIII seviyelerinde eşlik eden bir azalma ile ilişkili olabilir çünkü vWF aynı zamanda FVIII için taşıyıcı protein görevi görür (4,11,12).



Şekil 1. vWF ve normal hemostaz (13,14).

2.1.4.1 Von Willebrand Faktör'ün Sentezi

Sentezin ilk basamağı primer mRNA translasyonu ile pre-pro-vWF oluşmasıdır. Pre-pro-vWF 22 aa'lık sinyal peptid, 741 aa'lık pro-peptid ve 2050 aa'lık matur subunit içeren 2813 aminoasitten oluşur. Pre-pro-vWF'den sinyal peptid ayrıldıktan sonra A, B, C, D bölgeleri ile matur subunit ve propeptid içeren pro-vWF meydana gelir. Düz bir polipeptid seklindeki pro-peptid kısaltılıp glikozile edilir ve birbirine bağlanarak dimerler oluşturur. Dimer formundaki molekül endoplazmik retikulumdan golgi aygıtına geçer. Golgide karbonhidrat ve sülfatlar eklenip disülfid bağlarıyla N-terminal ucundan birbirine bağlanan dimerler multimerleri meydana getirir (15).



Şekil 2. vWF yapısı, bağlanma bölgeleri ve mutasyonlara yol açan bölgelere denk gelen alt grupları (16)

2.1.4.2. Von Willebrand Faktör Düzeyini Etkileyen Diğer Faktörler

Mutasyonların yanı sıra bazı genetik ve fizyolojik faktörlerin de vWF düzeyini etkilediği bilinmektedir. İlerleyen yaş, gebelik, sistemik inflamasyon varlığı, egzersiz yanıtı, kadınlarda menstrüasyon dönemi gibi durumlarda vWF düzeylerinde artış olabilmektedir.

Farklı kan grupları arasında da farklılıklar görülebilir; 0 kan grubuna sahip olan bireylerde vWF:Ag ve vWF:RicoF düzeyi diğer (A, B veya AB) kan grubuna sahip olan bireylerden %15 daha az bulunmuştur (17).

2.1.4.3. Von Willebrand Faktör'ün Eliminasyonu

vWF'ün plazmadaki yarı ömrü 9-15 saattir. Bir metalloproteaz olan ADAMTS-13 tarafından katalize edilir (13). ADAMTS-13 vWF'ü A2 alanından katalize eder. Aktivitesinde artış olursa kanama bozuklukları görülür. TTP'de olduğu gibi otoantikorlar nedeniyle aktivitesi azalır da tromboza yatkınlık ortaya çıkar (18).

2.1.5. Von Willebrand Hastalığının Sınıflandırılması

Sınıflandırmanın amacı vWH tanılı hastaların tanı, tedavi ve izlemi kolaylaştırmaktır (Tablo 1). Tipler arasında kesin ayrım her zaman mümkün değildir. 2006'da Uluslararası Tromboz ve Hemostaz derneğinin (ISTH) yapmış olduğu sınıflandırma genotipik verilere göre değildir, vWF proteininin fenotipini vurgular. Genetik sekanslama daha ulaşılabilir olduğunda vWF mutasyonlarının tespiti sınıflandırmada faydalı hale gelecektir (10).

Tip 1: Vakaların %70-80'ini oluşturur. Plazmadaki vWF düzeyi düşüktür. (<30 IU/dL)

Tip 2: Vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur. vWF eksikliği yoktur ancak mevcut olan vWF disfonksiyonudur. 4 alt gruba ayrılır:

Tip 2A ve Tip 2M: vWF subendotelial kollajene ve FVIII'e bağlanabilir ancak trombosit bağlanamaz. 2A'da büyük multimerler eksikken 2M'de multimerler mevcuttur.

Tip 2B: vWF'ün trombositlere spontan olarak, endotelial hasar olmasa da bağlanması nedeniyle trombosit düşüklüğü görülür.

Tip 2N: vWF subendotelial kollajen ve trombosit bağlanır ancak FVIII'e bağlanamaz. Böylelikle FVIII'in klirensi artıp FVIII eksikliğinde olduğu gibi şiddetli klinik bulgular görülür. (intramusküler hematoma, hemartroz, GIS kanaması v.b.)

Tip 3: Vakaların <%5'ini oluşturur. Plazmada vWF <%1 veya tamamen yokluğu ile karakterizedir. FVIII eksikliği de eşlik eder.

Tip 1C: vWF'ün yarılanma ömrü azalmış ve klirensi artmıştır.

Platelet tipi vWH: Gp1b deki bozukluk nedeniyle trombosit bağlanma artmıştır. Normal plazma ile karıştırılınca RİPA'nın düzelmesi ile Tip 2B'den ayrılır (19–22).



Tablo 1. Von Willebrand Hastalığı Sınıflaması (18)

Tip	Tanım	Kalıtım
Tip 1	vWF parsiyel eksikliği (<30 IU/dL)	OD***
Tip 1C	vWF yarılanma ömrü azalmıştır. (Klirensi artmıştır.)	
Tip 2	vWF fonksiyonel-yapısal bozukluğu	
Tip 2A	GpIb'ye bağlanma azalmış, büyük multimerler eksik	OD/OR*****
Tip 2B	GpIb'ye bağlanma artmıştır, büyük multimerler eksik	OD
Tip 2M	GpIb'ye bağlanma azalmıştır, büyük multimerler normal	OD/OR
Tip 2N	Faktör VIII'e bağlanma azalmıştır, büyük multimerler normal	OR
Tip 3	Tama yakın vWF eksikliği (<5 IU/dL)	OR
Düşük vWF Birey	vWF:Ag düzeyi 30-50 IU/dL arasındadır	

vWF*: Von Willebrand Faktör, GpIb**: Glikoprotein Ib, OD***: Otozomal Dominant, OR*****: Otozomal Resesif

2.1.5.1. “Düşük Von Willebrand Faktörlü Birey” Kavramı

Kendisinde ve/veya ailesinde kanama öyküsü olup vWF düzeyi 30-50 IU/dL aralığında saptanan kişiler “Düşük vWF’lü birey” olarak nitelendirilir. Tip 1 vWH aksine hastalığa ait genetik mutasyon genellikle saptanmaz. Patofizyolojisinde vWF sentezinde veya endotelden salınmasında bir defekt olduğu düşünülür (23). DDAVP’ye yanıt oldukça iyidir (24). Ayrıca vWF düzeyi <30 IU/dL olan hastalarda sıklıkla vWH ile ilgili mutasyon saptanırken >30 IU/dL olan hastalarda %51 oranında genetik mutasyon saptanmıştır (25).

2.1.6. Von Willebrand Hastalığı Genetiği

vWF geni 12. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan 175 kb boyutunda bir gendir ve 52 ekzon içerir (26). Gendeki farklı alanlar farklı işlevleri üstlenirler. Örneğin A1 ve A3 alanları subendotelyal kollajene bağlanmaya, A1-C1-C2 alanları trombositlere bağlanmaya, D0-D3 alanı ise FVIII’e bağlanmaya aracılık eder (18). Mutasyonların yeri ve hastalık tipi arasında anlamlı bir korelasyon vardır (13).

Tip 1 vWH OD geçişlidir ve tablodan çoğunlukla yanlış anlamlı mutasyonlar sorumludur. Bu mutasyonlar vWF ün sekresyonunun, depolanmasının ve klirensinin etkilenmesine neden olurlar. Sıklıkla eksik penetrans gösterirler.

Tip 2 vWH alt gruplarına göre farklı kalıtım gösterebildiği gibi tip 2N dışında genellikle OD kalıtılır. Genellikle yanlış anlamlı mutasyonlar neden olur ve tam penetrans gösterir.

Tip 3 vWH OR geçişlidir ve hastaların %80’inde vWF geninde boş alleller vardır ve vWF’ün tam eksikliğini açıklar. Gendeki homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar da aynı tabloya neden olabilir (6,27,28).

Türkiye gibi akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde tip 3 vWH tanılı bireylerin ailelerindeki zorunlu taşıyıcıların saptanması ve bu kişilere genetik danışmanlık verilmesi hasta birey sayısının artışı önlemek adına önemlidir (29).

2.1.7. Von Willebrand Hastalığı Klinik Bulguları

Hastalığa özgü kanama bulgusu, sıklığı veya miktarı artmış olan deri ve mukozal kanamalardır. Hastaların kliniği plazmadaki vWF düzey ve fonksiyonuyla orantılı olduğundan hastalığın alt tipine, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişir. Çocukluk çağındaki en sık bulgular kolay morarma ve burun kanamasıdır (30). Erişkinlerde ise en sık bulgular hematoma, menoraji ve cerrahi veya diş çekimi sonrası uzayan kanamalardır (31). Burun kanaması ve ekstremitelerde ekimozlar kanama bozukluğu olmayan çocuklarda da görülebilir, bu nedenle çocuklarda kanama bozukluğu tanısını akla getirmek ve tanı koymak daha zordur (32). Ancak kanama bozukluğu olanlarda burun kanaması uzun süreli ve şiddetli, ekimozlar ise alışılmadık bölgelerde (karın, sırt, yanak v.b.) veya travma olmaksızın görülebildiği için klinik şüphe uyandırmalıdır.

Menoraji ile başvuran kadınların %5-20'sinde vWH tespit edilmiştir. Aynı zamanda vWH tanılı kadınların %80 inde menoraji mevcut olup bunların da yaklaşık %20'si histerektomi ile sonuçlanmıştır (33). Menoraji veya epistaksise eşlik eden demir eksikliği anemisi varsa mutlaka altta yatan kanama bozukluğu araştırılmalıdır (34).

Bunlar dışında diğer sık görülen kanamalar yüzeysel kesilerden sonra uzun süren cilt kanamaları, diş eti kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, tonsillektomi-sünnet gibi cerrahi işlemlerden sonra uzayan kanamalar ve postpartum kanamalardır. Tip 3 vWH'nda ise hemofilide olduğu gibi ağır kas ve eklem içi kanamalar görülebilir (35).

Tip 1 vWH tanılı hastalarda vWF:Ag düzeyi yaş ile artabildiğinden semptomlarda da ilerleyen yaşla birlikte azalma-hafifleme gözlenir. Ancak tip 2 vWH'nda proteinin fonksiyonunda bozukluk olduğu için vWF:Ag artsa da aktivitesinde düşüklük devam etmektedir, dolayısıyla yaşlandıkça bulgularda azalma görülmez (36).

2.1.8. Tanı İçin Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

2.1.8.1. Tarama Testleri

Trombosit sayısı: Tip 2B’de trombositlere bağlanma arttığı için trombosit sayısı hafif düşük olabilir. Bunun dışında vWF düzeyinin arttığı gebelik, inflamasyon v.b. durumda da trombosit düşüklüğü görülebilir (37).

Protrombin zamanı (PZ): FVIII düzeyinin düşük olduğu tip 2N ve tip 3 vWH’nda koagülasyon kaskadındaki ekstrinsik kanama yolağında aksaklık olacağı için PZ’de uzama görülebilir. Diğer tiplerde genellikle normaldir.

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ): Genelde uzamış bulunur.

Kanama zamanı: Özgüllüğü ve duyarlılığı düşük olduğu için pratikte fazla kullanılmamakla birlikte büyük çocuklarda ön kolda kesi oluşturulup kanamanın durma süresi ölçülür. >6 dk anormal kabul edilir (37).

Trombosit Fonksiyon Analizi (PFA-100): Kanama zamanının in vitro ölçülebilen versiyonudur. Primer hemostazdaki patolojilerde yükselir. İnce kollajen membran yapılı tüplerde kan ilerletilirken adenosin difosfat (ADP) veya epinefrin ile agrege olan trombositlerin dar tüpü tıkanması sonucu kan akımının durduğu süreyi gösterir. vWH için duyarlılığı %70-75 olup, trombosit fonksiyon bozukluklarında da arttığı için özgüllüğü düşüktür (38).

2.1.8.2. Tanı Testleri:

vWF Antijeni (vWF:Ag): ELİSA yöntemiyle plazmada bulunan vWF protein miktarı ölçülür. Normal değeri 50-200 IU/dL olup 50 IU/dL’nin altındaki değerler düşük kabul edilir. vWF:Ag’in 30 IU/dL’den düşük olması ise vWH için tanısaldır (18).

vWF Ristosetin Kofaktör Aktivitesi (vWF:RicoF): Bir antibiyotik olan Ristosetin plazmada vWF’ün trombositte bağlanmasını sağlar, aglütinasyon olur. Yıkanmış ve fikse edilmiş normal trombositler üzerine 1,2 mg/ml Ristosetin ve hasta plazması eklenir, oluşan aglütinasyon lam üzerinde agregometre ile ölçülür (39).

vWF Kollajen Bağlama Aktivitesi (vWF:CB): vWF’ün kollajene bağlanma kapasitesini gösterir. vWF subendotelyal kollajene ve trombositte bağlanarak hemostazda rol alan multimerik yapıda bir glikoproteindir. vWF:CB testi vWF

multimerik yapısına duyarlıdır. vWF multimerlerinin eksikliğini göstermede vWF:CB testi vWF:Ricof testine göre daha duyarlıdır (40).

FVIII Aktivitesi (FVIII:C): vWF FVIII'e bağlanarak erken yıkımdan korunmasını sağlar. Tip 2N ve tip 3 dışında FVIII düzeyinde azalma görülmez.

Düşük doz Ristosetin ile Platelet Aktivasyonu (RİPA): Ristosetin kofaktör aktivitesi testinden farklı olarak hastanın kendi trombositlerini içeren plazmasına farklı konsantrasyonlarda ristosetin eklenir. 1,2 mg/ml yoğunluklu ristosetin ile agregasyon testi yapıldıktan sonra ristosetin yoğunluğu her seferinde 0,2 mg/ml azaltılarak normalde agregasyon oluşturmeyan düşük yoğunlukta agregasyon olup olmadığı aranır. Normal kişilerde 0,6 mg/ml ristosetin ile agregasyon olmazken tip 2B vWH'nda bu dozda agregasyon olur (37).

2.1.8.3. Özel testler

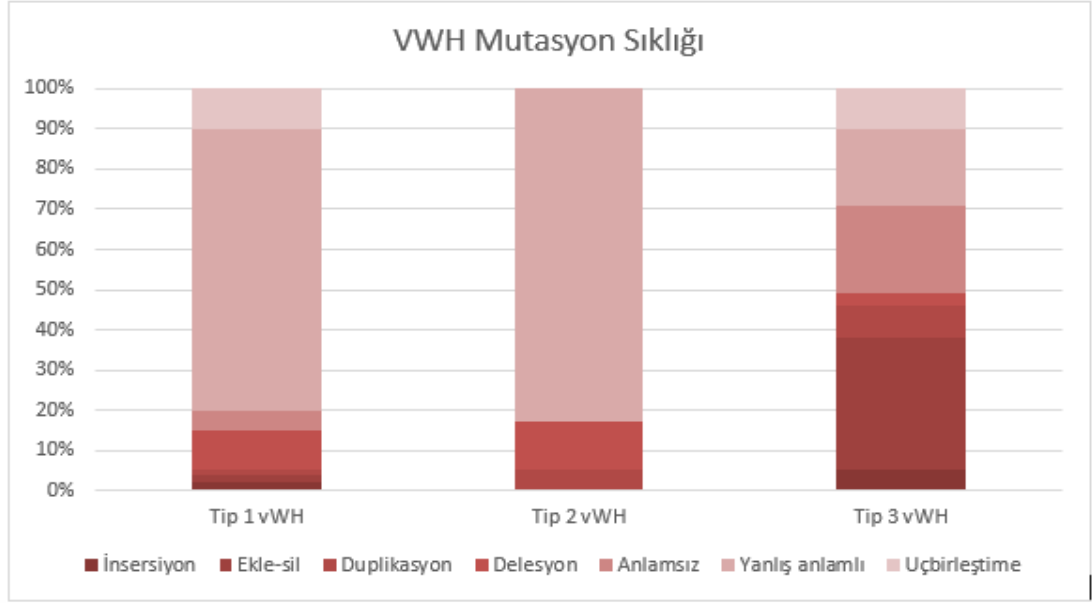
vWF Multimer analizi: Büyük multimerlerin varlığının ve yapısal anormalliklerinin tespit edilmesini sağlar. Multimerlerin dağılımı jel elektroforez yöntemiyle ölçülür (39). Tip 2A ve tip 2B'de büyük multimerler eksiktir; tip 3'te hiç saptanmaz (34).

vWF Propeptid analizi (vWF:pp): vWF propeptid hücrelerden olgunlaşmış vWF ile aynı miktarda salınır. Klirensin arttığı tip 1C vWH'nda plazmadaki olgun molekül olan vWF düzeyi etkilenirken vWF:pp düzeyi etkilenmez; vWF:pp/vWF:Ag oranı artar (41).

2.1.8.4. Genetik Tanı

vWH'nda tanı koymak ve hastalık alt tipini belirlemek bazen zorlayıcı olabilir. Benzer klinik ve laboratuvar bulgulara sahip ancak farklı genetik sebepleri olan kanama bozukluklarının ayırıcı tanısında hemostaz tetkikleri her zaman kesin tanıya götürmediği için moleküler tetkikler tanı ve tedaviyi belirlemek adına önemlidir.

Tip 1 ve 2 vWH'nda yanlış anlamlı mutasyonlar sıklıkla görülürken, tip 3 vWH'na en sık nokta mutasyonları neden olur (Şekil 3.).



Şekil 3. vWH’nda görülen mutasyon tiplerinin sıklığı (42)

Genetik tanı; özellikle tip 2 ve 3 vWH tanılı hastaların kendisi ve ailedeki diğer bireyler için genetik danışmanlık ve antenatal tanıyı sağladığı için önemlidir. Tip 1’de ise genellikle mutasyon saptanamadığından genetik inceleme istenmez (39).

Tüm genom ve tüm ekzom analizinde yeni gelişmelerin olması kanama bozukluğu olan ancak tanı koyulamayan hastalarda yeni lokusların tanımlanmasını sağlayıp hasta bakımını iyileştirecektir (43).

2.1.8.5. Laboratuvar Parametreleri Değerlendirilirken Dikkat Edilecek Hususlar

vWH tanısı için vWF düşüklüğünü saptamak gereklidir ancak vWF düzeyi birçok parametreden etkilenmektedir. Bu nedenle tanı aşamasında vWF düşüklüğünden emin olmak için bazı değişkenleri göz önünde bulundurmak gerekir. Bunlardan bazıları:

-Hastanın kan grubu: vWF ve FVIII:C düzeylerinin normal değerleri, O ve O dışı kan gruplarına göre belirlenmeli,

-Hastada aktif enfeksiyon olmamalı, ağır egzersiz yapmamış olmalı, hamilelik varsa bu durum göz önünde bulundurulmalı,

-vWF düzeyi menstrual siklus günlerine göre değişiklik gösterir; en uygun değerlendirme için siklusun 5-7. günleri arasında test yapılmalı,

-Şüphede kalındığında testler en az 6 hafta ara ile birkaç kez tekrarlanmalı
(44)

Tanı için aşağıdaki 3 kriterin olması gereklidir:

- 1). Mukokütanöz kanamalar
- 2). vWF düzeyinde düşüklük
- 3). Ailede vWH tanısı almış en az bir kişi olması

Ailede vWH tanılı kişi yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş vWF düzeyinin düşük bulunması gerekir
(39).

2.1.9. Tanı

ISTH'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre; kendisinde ve/veya ailesinde mukokutanöz kanama öyküsü olması nedeniyle vWH şüphesi taşıyan kişilere öncelikle kanama değerlendirme ölçekleri (KDÖ) uygulanmalıdır (Şekil 4). Özellikle 1. basamak sağlık merkezlerinde vWH riski düşük olan bireylerde standardize edilmemiş klinik değerlendirme yerine tarama testlerinden önce KDÖ kullanılması önerilirken; orta ve yüksek riskli bireylerde ise KDÖ ile aynı seansta tarama testleri ve spesifik testlerin yapılması önerilir.

Eğer KDÖ pozitif olarak sonuçlanırsa tarama testleri ve spesifik testler (tam kan sayımı, protrombin zamanı (PZ), aPTZ, vWF:Ag, vWF:Ricof ve FVIII:C) bakılmalıdır. vWF >50 IU/dL bulunursa hastalık dışlanır. 30-50 IU/dL bulunursa kanama semptomu olup olmadığına göre bir sonraki basamak değişir. vWF düzeyi 30-50 IU/dL arasında olup kanama semptomu varsa veya vWF düzeyi <30 IU/dL ise vWF:Ricof aktivitesi/vWF:Ag oranına bakılır. Oran >0.7 ise ön planda tip 1 vWH düşünülür. Tip 1C vWH'ndan şüphelenilen hastalarda ise klirensin arttığını doğrulamak adına vWF:pp/vWF:Ag oranı bakılması veya Desmopressin testi ile infüzyon sonrası 1. ve 4. Saatlerde düzey bakılması önerilir.

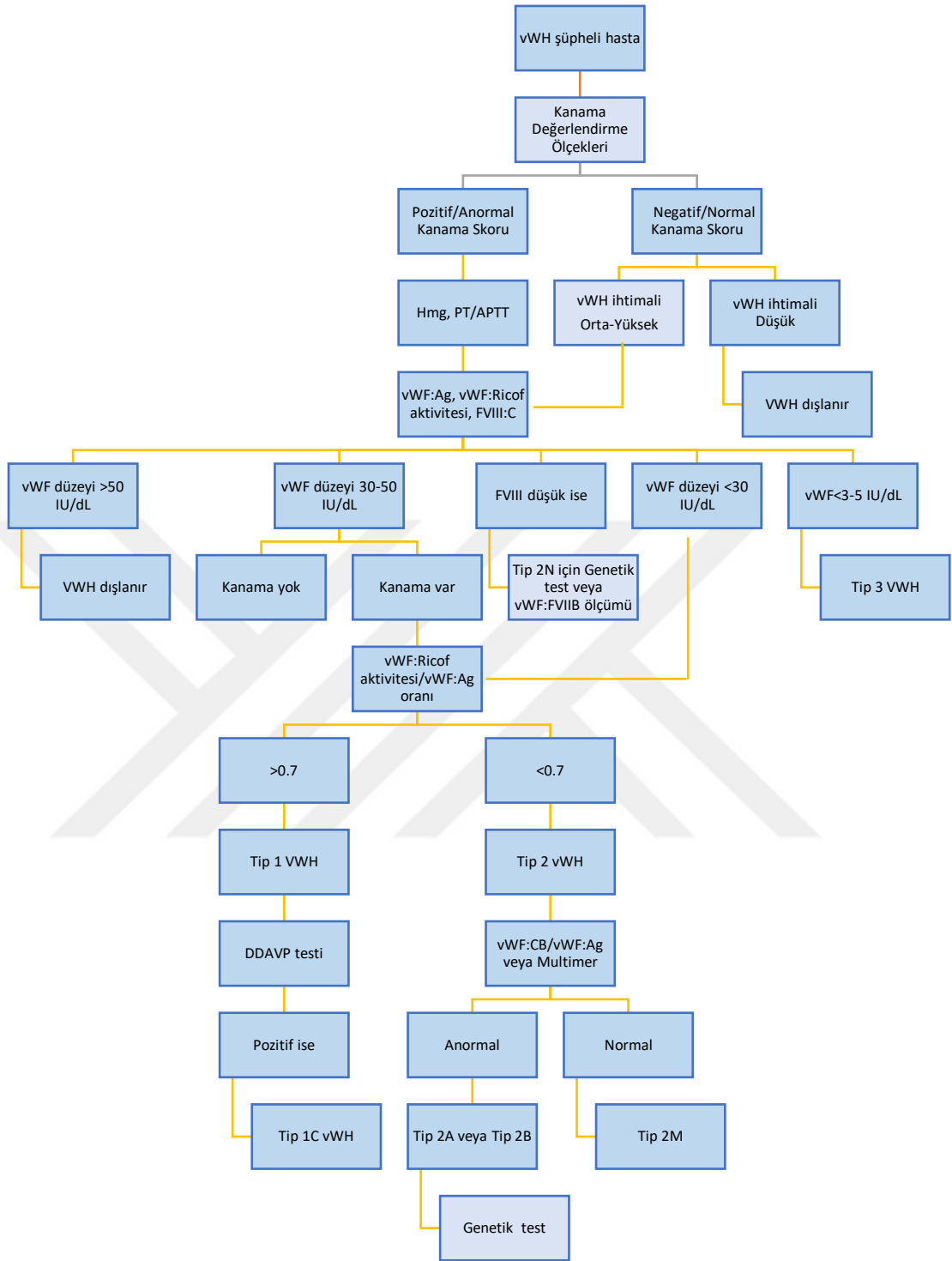
vWF:Ricof/vWF:Ag oranı <0.5 veya <0.7 ise tip 2 vWH düşünülür. Bazı hastalarda vWF:Ag ve vWF:Ricof değerleri normal olsa bile oranları düşüktür. Tip 2A, 2B ve 2M'den şüphelenilen hastalarda tanı için multimer analizi veya vWF:CB/vWF:Ag oranına bakılması önerilir. Tip 2M'de multimer analizi ve vWF:CB/vWF:Ag oranı normal saptanır.

Tip 2A ve 2B ayırıcı tanısı için ise RİPA yerine genetik test yapılması önerilir. Genetik test sonucunda tip 2B saptanmazsa o zaman RİPA yapılır ve testin negatif bulunması tip 2A tanısını destekler.

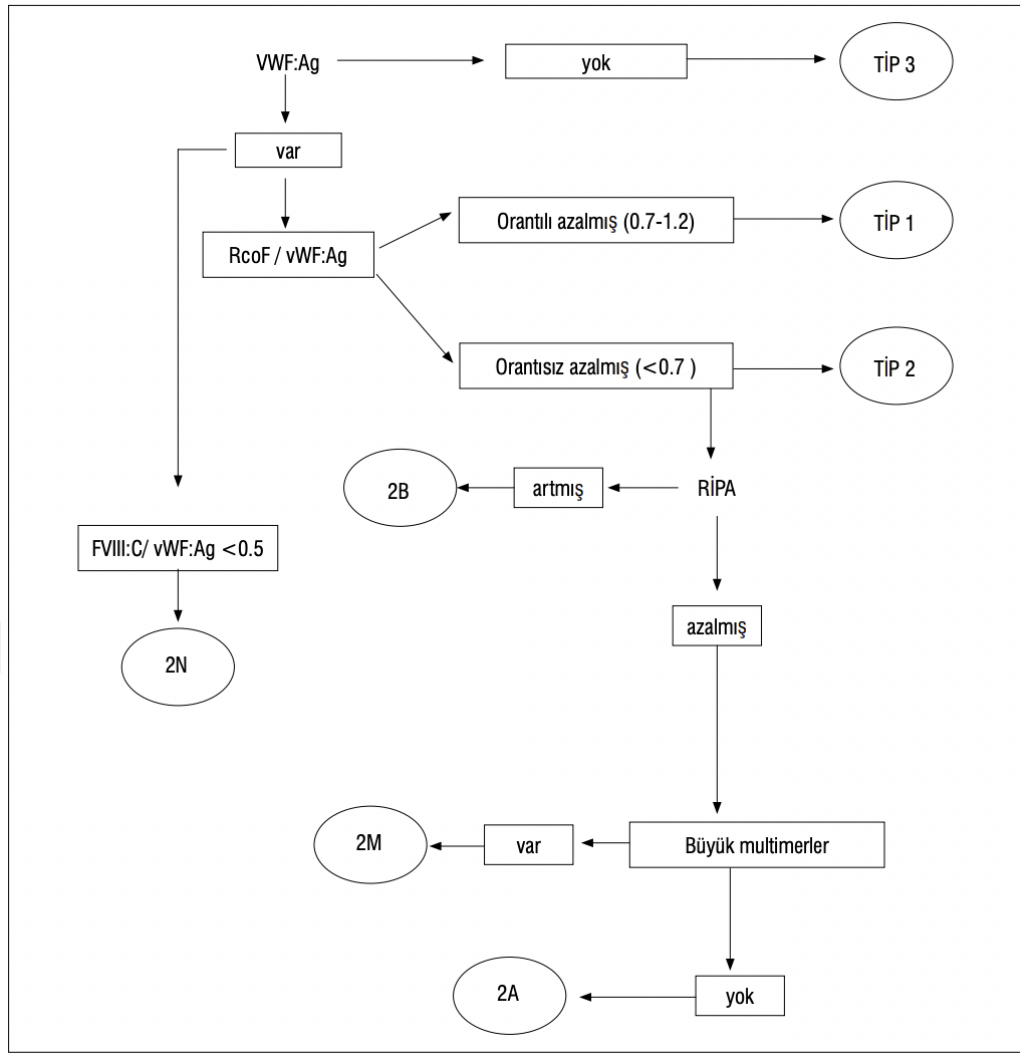
Tip 2N'den şüphelenilen hastalarda ise genetik testlerin vWF'ün FVIII'e bağlanma düzeyi (vWF:FVIII) ölçümüne üstünlüğü saptanmamıştır. Tip 2N şüphesinde genetik test negatif saptanırsa hasta Hemofili A açısından tekrar değerlendirilmelidir.

vWF düzeyi <3-5 IU/dL veya ölçülemiyor ise tip 3 vWH düşünülür (22).





Şekil 4. vWH Tanı Algoritması (22)



Şekil 5. vWH Tip 2 Tanı Algoritması (39)

2.1.10. Tedavi

Tedavinin amacı plazmadaki fonksiyone vWF düzeyini artırarak hemostazı sağlamaktır (18). Hastalığın tipine, kanamanın şiddetine, yerine ve sıklığına bağlı olarak değişiklik gösterir. Bazı hastalar tedavisiz izlenirken bazı hastalar tekli tedavilere yanıt vermeyip kombine tedavilerle takip edilir (37). Tedavi seçenekleri:

Lokal hemostatikler: Kanama yerine bası ve soğuk uygulanması özellikle minör kanamalarda kanamayı büyük ölçüde durdurucu etkiye sahiptir. Traneksamik asitli tampon uygulaması da lokal antifibrinolitik etkiyle kanamayı durdurabilir.

Traneksamik asit: Özellikle cerrahi öncesi profilakside kullanılan antifibrinolitik ajandır. Hem profilaktik olarak hem de akut kanama sırasında kullanılabilir. Ağır menorajisi olan hastalarda menstrüasyon sırasında oral kullanım

önerilebilir. Oral kullanımda 10 mg/kg/doz, IV kullanımda 10-25 mg/kg/doz günde 3-4 doz olacak şekilde uygulanır. Santral sinir sistemi ve üriner sistem kanamalarında kontrendikedir (3,37).

DDAVP (Desmopressin asetat): Antidiüretik hormon olan vazopressinin sentetik analogudur. Endotelde depolanan vWF'ün salınımını ve FVIII:C artışını sağlar (45). Akut kanamada ve operasyon öncesi profilaktik olarak kullanıldığı gibi tiplendirmeye yardımcı test niteliğinde de kullanılabilir (39). DDAVP 0.3 µg/kg IV uygulandıktan 15-30 dk sonra plazmadaki FVIII:C ve vWF seviyesinin 3-6 kat arttığı gösterilmiştir. Etkisi 1 saatte pik yapıp 4-8 saatte azalarak sona erer. Subkutan ve intranazal uygulanabilen preparatları da mevcuttur (3). En etkin yanıt tip 1 vWH'nda görülür. Tip 2B'de trombositopeniye neden olabildiği için, tip 3'te ise DDAVP'ye yanıt olmayacağından tedavide yeri yoktur (46).

Plazma konsantreleri: Genellikle DDAVP'ye yanıtızsız tip 2 ve tip 3 hastalarında aktif kanamada veya profilaktik olarak vWF ve FVIII:C içeren plazma ürünleri tercih edilir; bunlar kriyopresipitat ve FVIII/vWF içeren faktör konsantreleridir.

Kriyopresipitat multimerler yönünden zengin olup yaklaşık 80-100 IU vWF:Ricof ve FVIII:C içerir. Her 10 kg için 1-2 ünite kriyopresipitat 12-24 saatte bir verilerek FVIII:C hedef düzey elde edilebilir (Tablo 2.). Virüs bulaş riski olduğundan kriyopresipitatlar tercih edilecekse hasta özellikle Hepatit B için aşılanmış olmalıdır (3).

Tablo 2. Cerrahi girişim öncesi hedeflenen vWF:Ricof ve FVIII:C düzeyleri (47)

	Majör operasyon		Minör operasyon	
	Başlangıç	İdame	Başlangıç	İdame
vWF:Ricof	80-100 IU/ml	50 IU/ml	30-50 IU/ml	Gerekmeyebilir.
FVIII:C	100 IU/ml	50 IU/ml	50 IU/ml	50 IU/ml

Faktör konsantreleri (Humate-P, Haemate-P vb.) tercih edilirken içerdikleri vWF ve FVIII oranı, multimerlerin mol ağırlıkları ve ristosetin kofaktör aktiviteleri dikkate alınır (Tablo 3) (48). Hemostazı yeniden sağlamak için gereken vWF konsantresinin dozu kanamanın veya cerrahi girişimin yerine, büyüklüğüne, hastalığın tipine ve kişinin bazal vWF ve FVIII değerine göre değişiklik gösterir.

Tablo 3. vWF/FVIII konsantreleri ile vWH tedavisi için NHLBI önerileri (49)

	Yükleme dozu	İdame dozu	İzlem	Hedef aralık
Majör operasyon /kanama	40-60 IU/kg	20-40 IU/kg 8-24 saatte bir	vWF:RicoF ve FVIII değerleri en azından günde 1 defa değerlendirilmeli	vWF:RicoF ve FVIII>50 IU/dL 7-14 gün
Minör operasyon /kanama	30-60 IU/kg	20-40 IU/kg 12-48 saatte bir	vWF:RicoF ve FVIII değerleri en azından 1 defa değerlendirilmeli	vWF:RicoF ve FVIII>50 IU/dL 3-5 gün

2.2. Kanama Değerlendirme Ölçekleri

Kanama öyküsü herhangi bir kanama bozukluğunun tanısı için ön koşuldur. Kanama semptomlarının ciddiyetinin değerlendirilmesi tanıda temel bir adımdır. Bunun standardize edilmesi için kanama anketleri geliştirilmiştir. Retrospektif veriler ışığında anket sonuçlarının gelecekteki kanama riskini de gösterdiği anlaşılmıştır (50). Kanama semptomları kanama hastalıklarında sık görülür ancak hemorajik hastalıklara özgü veya patognomonik bir kanama semptomu tanımlanmamıştır. Skorlamaların daha anlamlı olması açısından bireylerin “hayatları boyunca” gerçekleşen kanama öyküsünün, ameliyat ve travmalarının sorgulanması önemlidir (37).

Toplumda kanama semptomlarının görülme sıklığının fazla olması tanısız anlamda normal ile patolojik kanama bulguları arasındaki ayrımı netleştirmeyi zorunlu kılar. Mauer ve arkadaşlarının çalışmasında 500 sağlıklı erişkin bireye uygulanan anket sonucunda olguların %25'i burun kanaması, %18'i kolay morarma, %18'i diş çekildikten sonra uzamış kanama ve kadınların %47'si ağır menstrüel kanama bildirmiştir (51). Çalışmalar seçilmemiş olgulardan oluşan bir gruba pre-operatif koagülopatiyi tespit etme amacıyla PZ, aPTZ, PFA-100 gibi koagülasyon testlerinin pek çok parametreden etkilenecek yanlış pozitif ve yanlış negatif olma sıklığının yüksek olması nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğunu; aynı amaçla uygulanan standardize kanama skorlarının pozitif prediktif değerinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (51,52).

Biss ve arkadaşlarının çalışmasında vWH tanılı olgularda kanama skorlarının yaşla birlikte arttığı ve koagülopatisi olmayan olgularla vWH tanılı olguların PKS ile ayırt edilebileceği saptanmıştır (53). Bowman ve arkadaşlarının çalışmasında ise PKS'nin vWH için pozitif prediktif değeri (PPD) %83 negatif prediktif değeri (NPD) %79 saptanmıştır (54).

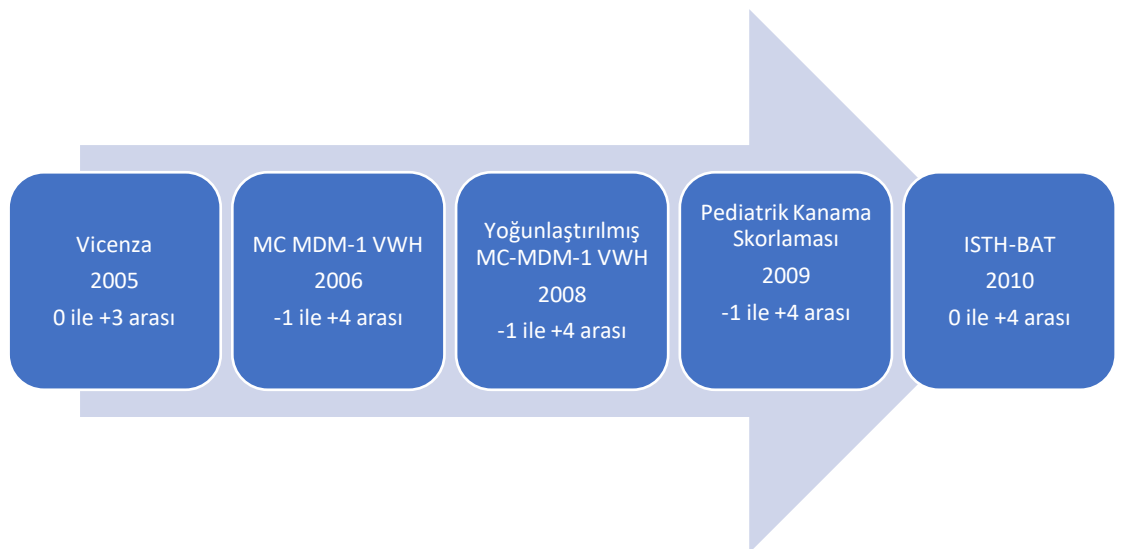
KDÖ vWH tanısında kimlere laboratuvar testi uygulanacağı seçimini kolaylaştıracağı için tanıda kullanılan laboratuvar değerlerinin pozitif prediktif değerini iyileştirebilir (2).

ISTH'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre; düşük ve orta düzeyde vWH şüphesi olan olgulara (<%20) spesifik testler yapılmadan önce tarama amaçlı onaylanmış kanama değerlendirme ölçekleri uygulanmalıdır, ölçeğin sonucu anlamlı ise spesifik testler yapılmalıdır (22). vWH olasılığı >%50 olan olgulara ise (örn: 1. derece yakınında vWH olan olgu) spesifik testlerle birlikte KDÖ uygulanabilir.

2.2.1. Kanama Değerlendirme Ölçeklerinin Gelişimi

Araştırmacılar yıllar boyunca sağlıklı bireylerle kanama bozukluğu olan bireyleri ayırt etmek için uygun soruları içeren anketler için çalışmalar yapmıştır (Şekil 6). İlk geliştirilen ölçek olan Vicenza KDÖ; İtalya'nın Vicenza şehrinde Rodeghiero ve ark. tarafından erişkin bir grupta tip 1 vWH tanısı için geliştirilmiştir. Bu çalışmada her semptom 0 ile 3 arasında puanlandırılmış olup; en az 3 farklı kanama semptomu olması veya toplam skorun erkeklerde 3, kadınlarda 5 ve üzerinde olması tip 1 vWH açısından anlamlı (%98 spesifik, %69 duyarlı) kabul edilmiştir (55).

Anketlerin duyarlılıklarının daha iyi değerlendirilmesi için vWH tanısından önceki hikâye sorgulanmalıdır, çünkü profilaktik tedavi alıyor olması semptomların şiddetini ve skorlamayı etkileyebilir (56).



Şekil 6. Kanama değerlendirme ölçeklerinin gelişimi (56)

Tip 1 vWH Tanısı ve Yönetiminde Kullanılan Moleküler ve Klinik Belirteçler (MC MDM-1 vWH) çok merkezli Avrupa çalışmasında geliştirilen kanama ölçeğinde düşük vWF düzeyleri ile yüksek kanama skorları ilişkili bulunmuştur. Bu skorlamada en az 2 dental girişim veya ameliyat sırasında kanama olmaması -1 olarak puanlanmıştır (57). Yoğunlaştırılmış MC MDM-1 vWH skoru ise diğerinden farklı olarak kanama skorunu etkilemeyen değişkenlerin çıkarılmasıyla elde edilmiştir (40).

Pediyatrik hasta grubuna özel kanama semptomları içeren kanama değerlendirme ölçeği geliştirilmesi amacıyla 2008 yılında ISTH'in vWF ve Perinatal/Pediyatrik Hemostaz alt komitesi tarafından desteklenen bir çalışma grubu kurulmuştur (58). Çocuklarda yaş itibarıyla ameliyat, diş çekimi veya doğum sonrası kanamaların görülme olasılığı düşüktür. Bununla birlikte sağlıklı çocuklarda bile bazı fizyolojik farklılıklar nedeniyle deride morarmalar ve burun kanaması gibi kanama semptomları görülebilmektedir (59). Bu farklılıklar nedeniyle 2009 yılında Bowman ve ark. tarafından pediyatrik popülasyonda uygulanmak üzere, pediyatrik yaş grubuna özgü kanamaları tek tek değerlendiren kantitatif bir kanama skorlaması geliştirilmiştir. MC MDM-1 vWH kanama değerlendirme ölçeği yeniden düzenlenerek pediyatrik yaş grubuna özgü kanama semptomları “diğer” kategorisi içinde eklenmiştir. Bu semptomlar; sefal hematoma, sünnet sonrası kanama, göbük kanaması, venöz girişim sonrası kanama ve makroskopik hematüri olarak belirlenmiştir. Skorlamada en az 2 dental girişim veya ameliyat sırasında kanama olmaması -1 olarak puanlanıyor olup -1 +4 arası puanlama yapılır. Toplam skorun ≥ 2 olması pozitif kabul edilir. Çalışmada Kaliforniya Oakland'da 142 sağlıklı çocukta kanama skorlarının aralığı belirlenip PKS vWH tanısı için tetkik edilen 151 olguda prospektif olarak denenmiş olup PKS'nin duyarlılığı %83 özgüllüğü %79 olarak saptanmıştır (54).

2010 yılında ise Rodeghiero ve ark. ile ISTH bilimsel alt komitesi tarafından hem erişkin hem pediyatrik popülasyonda semptomların kombinasyonu sonucu oluşturulan tek ve güvenilir bir skorlama arayışı ile yola çıkılarak semptomların sıklığı ve şiddetinin daha iyi değerlendirilebildiği bir ölçek olan ISTH-BAT (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği-Kanama Değerlendirme Ölçeği) oluşturulmuştur (56,58). Skorlamada en az 2 dental girişim veya ameliyat sırasında

kanama olmaması -1 olarak puanlanır ve kanama şiddeti ve sıklığına göre 0-4 arası puanlama yapılır. Toplam skorun erişkin erkeklerde ≥ 4 , erişkin kadınlarda ≥ 6 ve çocuklarda ≥ 3 olması pozitif olarak kabul edilir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastaların Seçilmesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan çalışma için onay alındıktan sonra; çalışmaya hasta grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniği tarafından izlenen ve 2003-2021 yılları arasında tanı almış 18 yaş altı von Willebrand Hastalığı tanılı 50 olgu dahil edildi. Tip 1 vWH tanılı 35 hasta, tip 2 vWH tanılı 8 hasta ve tip 3 vWH tanılı 7 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanısı rehberlerce belirlenen kriterlere göre konuldu (10,61). Tip 2 ve tip 3 vWH tanılı hastaların sayıca az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlam oluşturmayaabileceği öngörüldüğünden iki grubun hasta sayısı birleştirilerek tüm verileriyle tek grup olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik nitelikleri ve laboratuvar verileri (hemogram, PZ, aPTZ, PFA100, vWF:Ag ve vWF:RicoF) poliklinik dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. PKS ise hastaların tanı ve tedavi öncesi semptomlarına yönelik olarak retrospektif nitelikte uygulandı. PKS yüz yüze veya telefon görüşmesiyle hastanın kendisiyle veya <15 yaş hastaların ebeveynleriyle görüşülerek uygulandı.

6 ay altı ve 18 yaş üstü hastalar, konjenital/edinsel romatizmal veya metabolik hastalık tanısı olanlar ve kronik hastalığı nedeniyle tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Kontrol Gruplarının Seçilmesi

3.2.1. Kontrol Grubu 1

Kanama şikayetiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri ve Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran 27 olgu dahil edildi. Kanama yakınması olarak burun kanaması, dış eti kanaması, menoraji, ciltte ekimoz gelişimi, gastrointestinal sistem kanaması, eklem içi ve kas içi kanamalar dikkate alındı. Bu

şikayetlerden herhangi biriyle başvuran ve kanama diyatezi ön tanısıyla hemogram, PZ, aPTZ, PFA100, vWF:Ag ve vWF:Ricof ile değerlendirilen ve sonuçları olağan saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Olgulara yüz yüze veya telefon görüşmesiyle olgunun kendisiyle veya <15 yaş olgunun ebeveyniyle görüşülerek kesitsel olarak PKS uygulandı.

6 ay altı ve 18 yaş üstü hastalar, konjenital/edinsel romatizmal veya metabolik hastalık tanısı olanlar ve kronik hastalığı nedeniyle tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2.2. Kontrol Grubu 2

Kanama dışı herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran 30 olgu dahil edildi. Olgulara kesitsel olarak PKS uygulandı. PKS olgunun kendisiyle veya <15 yaş ise ebeveyni ile görüşülerek yüz yüze uygulandı.

6 ay altı ve 18 yaş üstü hastalar, konjenital/edinsel romatizmal veya metabolik hastalık tanısı olanlar ve kronik hastalığı nedeniyle tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan vWH tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, hastalık tipi, başvuru semptomu ve tanı öncesi dönemlerine yönelik uygulanan PKS sonucu alt gruplar arasında ve kontrol grupları ile karşılaştırıldı.

Hasta grubu ve kontrol gruplarının yaşı, cinsiyeti, kanama semptomlarının olup olmadığı, varsa semptom yaşı ve PKS sonuçları 3 ayrı grup için karşılaştırıldı.

Hastaların ve kontrol grubu 1'in laboratuvar sonuçları (hemogram, PZ, aPTZ, PFA100, vWF:Ag ve vWF:Ricof düzeyi) da karşılaştırıldı.

3.3.1. Pediatrik Kanama Skorlaması (PKS)

Bowman ve ark. tarafından 2009 yılında Avrupa MC MDM-1 vWH kanama skorlamasına pediatrik semptomlar eklenerek geliştirilen pediatrik kanama skorlaması kullanılarak çalışmaya alınan olguların kanama semptomları sorgulandı (Tablo 4).

Skorlama araştırmacı tarafından yüz yüze veya telefon görüşmesiyle; hastanın kendisi veya <15 yaş ise ebeveyniyle görüşülerek uygulandı. Her olgu için yaşa göre bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onam alındı. Skorlamada yer alan semptomlar sorgulanarak -1 ile +4 arasında puanlandırıldı. Toplam puanın ≥ 2 olması kanama bozukluğu açısından anlamlı kabul edildi (62).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 25.0 programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. $p < 0.05$ bütün analizlerde anlamlı kabul edilmiştir.

Olgu ve kontrol grupları ile yaş, cinsiyet, PKS, vWF:Ag, vWF:Ricof, PZ, APTZ gibi değişkenler arasında normal dağılıma uygunluk testleri yapılmış olup normal dağılıma uymadığı saptanmıştır. Non-parametrik testlerden Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Olgu ve kontrol grupları ile cinsiyet, aile  yk s , PFA 100 arasında Ki-kare testi yapılmıştır. PKS ile vWF:Ag ve vWF:Ricof arasında Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır.

Tablo 4. Pediatrik Kanama Skorlaması (54)

Skor	-1	0	1	2	3	4
Semptom						
Burun kanaması	-	Yok/nadir (< 5/yıl)	>5/yıl veya >10 dakika	Kons+	Tampon/koter antifibrinolitik	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin
Kutanöz	-	Yok/nadir (<1 cm))	Travmasız >1 cm	Kons+		
Minör yara	-	Yok/nadir (< 5/yıl)	>5/yıl veya >10 dakika	Kons+	Tampon/koter antifibrinolitik	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin
Ağız içi	-	Yok	En az bir kez bildirilmiş	Kons+	Cerrahi hemostaz/ antifibrinolitik	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin
GİSŞ	-	Yok	Neden belirlenmiş	Kons+/ spontan	Cerrahi hemostaz/ Antifibrinolitik/ transfüzyon/ desmopressin	
Diş çekimi	En az 2 çekimde kanama yok	Yapılmamış/1 çekimde kanama yok	Bildirilmiş	Kons+	Sütür/ antifibrinolitik	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin
Cerrahi	En az 2 cerrahide kanama yok	Yapılmamış/1 cerrahide kanama yok	Bildirilmiş	Kons+	Sütür/ antifibrinolitik	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin

Menoraji	-	Yok	Kons+	Antifibrinolitik OKS*	D/C **demir tedavisi	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin
Postpartum	2 doğumda kanama yok	Yapılmamış/1 doğumda kanama yok	Kons+	Antifibrinolitik OKS*/ D/C**	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin	-
Kas hematomu		Hiç	Post travma Tedavi yok	Spontan Tedavi yok	Replasman tedavisi/ desmopressin	Cerrahi /transfüzyon
Hemartroz		Hiç	Post travma Tedavi yok	Spontan Tedavi yok	Replasman tedavisi/ desmopressin	Cerrahi /transfüzyon
SSS***		Hiç	-	-	Subdural /herhangi girişim	İntraserebral/herhangi girişim
Diğer kanamalar • Sünnet • Göbek • Sefalhematom • Makroskopik hematüri • Girişim yeri • Konjunktival TOTAL SKOR:		Hiç	Bildirilmiş	Kons+	Cerrahi hemostaz/ Antifibrinolitik/ Demir tedavisi	Transfüzyon/ /Replasman tedavisi/ desmopressin

+:Konsultasyon, *:Oral kontraseptif tedavi,**:D/C: Kürtaj SSS***:santral sinir sistemi §:GİS:gastrointestinal sistem

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniği tarafından izlenen ve önceden tanı almış; yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişen von Willebrand Hastalığı tanılı 50 olgu dahil edildi. Tip 1 vWH tanılı 35 hasta, tip 2 vWH tanılı 8 hasta ve tip 3 vWH tanılı 7 hasta çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek adına çalışmada vWH tip 2 ve tip 3 tanılı olguların demografik ve laboratuvar verileri birlikte, tek alt grup olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol 1 grubu olarak; kanama şikayetiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri ve Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran ve yaşları 3 ile 18 yaş arasında değişen 27 olgu dahil edildi. Kontrol 2 grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine kanama dışı nedenlerle başvuran ve yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişen 30 olgu dahil edildi.

vWH grubunun demografik ve laboratuvar verileri (hemogram, PZ, aPTZ, PFA100, vWF:Ag ve vWF:RicoF) poliklinik dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. PKS hastaların tanı ve tedavi öncesi semptomlarına yönelik olarak retrospektif nitelikte uygulandı. Kontrol 1 grubunda kanama diyatezi ön tanısıyla hemogram, PZ, aPTZ, PFA100, vWF:Ag ve vWF:RicoF çalışıldı ve sonuçları olağan saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Kontrol 2 grubunun ise demografik verileri ve PKS sonuçları değerlendirildi.

Tüm gruplara PKS yüz yüze veya telefon görüşmesiyle olguların kendisiyle veya <15 yaş olguların ebeveynleriyle görüşülerek uygulandı.

4.1. Demografik Özellikler

vWH grubunun %58'i, kontrol 1 grubunun %66,7'si ve kontrol 2 grubunun %46,7'si kız olgulardan oluşmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,308$).

Tablo 5. Gruplara ait demografik özellikler

	N	K/E (%)	Ortalama yaş ± SD (min-maks)
vWH	50	29/21 (%58,0/%42,0)	13,22±4,04 (2-18)
Kontrol 1	27	18/9 (%66,7/%33,3)	12,15±4,19 (3-18)
Kontrol 2	30	14/16 (%46,7/%53,3)	9,27±4,51 (2-18)
TOPLAM	107	61/46 (%57,0/%43,0)	11,84±4,49 (2-18)
p		0,308	<0,001

vWH grubunun yaş ortalaması 13,22±4,04, kontrol 1 grubunun 12,15±4,19, kontrol 2 grubunun ise 9,27±4,51 bulundu (Tablo 5). Yaş ortalamaları vWH grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**).

4.2. vWH Grubu İçin Demografik Verilerin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

vWH grubunda tip 1 tanıli olgular tüm hastaların %70'ini, tip 2 ve 3 tanıli olgular toplamda tüm hastaların %30'unu (sırasıyla %16 ve %14) oluşturur. vWH grubunun %78'inde PFA-100 anormal olarak bulunmuştur. Aynı zamanda vWH grubunda %58 oranında ailelerinde kanama öyküsü olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. vWH grubunun alt tiplerine ve kanama bulgularına göre dağılımı

vWH grubu		N (%)
Olgu sayısı	Tip 1	35 (%70)
	Tip 2+3	15 (%30)
PFA 100	Anormal	39 (%78)
	Normal	11 (%22)
Aile öyküsü	Var	29 (%58)
	Yok	21 (%42)

vWH grubunda alt tiplerinin tanı aldıkları yaşlar karşılaştırıldığında tip 1 vWH için ortalama tanı yaşı 9,54±4,16; tip 2 vWH için 4,82±3,93; tip 3 vWH için 2,12±1,34; tip 2 ve 3 vWH için ise 3,56±3,23 bulundu. Tip 1 ile tip 2 ve 3 grubunun tanı alma yaşları arasındaki fark istatistiksel anlamlı saptandı (**p<0,001**).

Tablo 7. vWH alt gruplarının tanı aldıkları yaşlara göre karşılaştırılması

vWH	Tanı Yaşı (ortalama $\pm$ SD)	p
Tip 1	9,54 $\pm$ 4,16	<0,001*
Tip 2	4,82 $\pm$ 3,93	
Tip 3	2,12 $\pm$ 1,34	<0,001**

*(p) Tip1 ve Tip2 **(p) Tip1 ve Tip3

vWH alt grupları arasında cinsiyet, aile öyküsü ve PFA 100 için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaş açısından ise alt gruplar arasında anlamlı fark saptandı (**p<0,001**). Buna göre tip 1 grubundaki hastaların yaş ortalamaları tip 2 ve tip 3'e göre daha yüksek bulundu.

aPTZ, vWF:Ag ve vWF:Ricof ile vWH alt grupları arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Sırasıyla **p<0,001**; **p=0,002**; **p<0,001**). Buna göre vWF:Ag ve vWF:Ricof ortalama değerleri tip 1 grubunda tip 2+3 grubundan daha yüksek bulundu. aPTZ ortalama değeri ise tip 2+3'te Tip 1'den daha yüksek bulundu. Gruplar arasında PZ ortalama değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ve tüm olgularda normal olarak bulundu (**p=0,672**).

Tablo 8. vWH grubunun alt tiplerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

		Tip 1	Tip 2+3	P
Yaş		14,60 $\pm$ 2,83	10,00 $\pm$ 4,67	<0,001
Tanı Yaşı		9,54 $\pm$ 4,16	3,56 $\pm$ 3,23	<0,001
Cinsiyet	E/K	16/ 19	5/ 10	0,416
Aile öyküsü	Var	20 (%69,0)	9 (%31,0)	0,851
	Yok	15 (%71,4)	6 (%28,6)	
PFA 100	Anormal	25 (%64,1)	14 (%35,9)	0,087
	Normal	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
PZ		9,03 $\pm$ 4,97	10,62 $\pm$ 3,01	0,672
aPTZ		23,27 $\pm$ 13,15	43,04 $\pm$ 17,10	<0,001
vWF:Ag		41,84 $\pm$ 8,38	18,05 $\pm$ 23,76	0,002
vWF:Ricof		35,57 $\pm$ 10,97	16,58 $\pm$ 13,00	<0,001

4.3. vWH ve Kontrol 1 Gruplarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

vWH ve kontrol 1 grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

vWH ve kontrol gruplarının aPTZ, vWF:Ag ve vWF:Ricof değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Sırasıyla $p=0,03$; $p<0,001$; $p<0,001$). Buna göre vWF:Ag ve vWF:Ricof ortalama değerleri kontrol 1 grubunda vWH grubuna göre daha yüksek bulundu. aPTZ ortalama değeri ise vWH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. vWH ve Kontrol 1 grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

vWH		Kontrol 1	p	
Yaş		13,22±4,04	12,15±4,19	0,277
Cinsiyet	E/K	21/29	9/18	0,457
PZ		9,51±4,50	11,83±0,70	0,017
aPTZ		29,20±16,95	25,81±2,24	0,003
vWF:Ag		35,35±17,61	101,74±25,42	<0,001
vWF:Ricof		29,88±14,46	103,51±31,04	<0,001

4.4. Grupların Laboratuvar Verileri ve PKS ilişkisinin karşılaştırılması

vWH grubunda vWF:Ag medyan değeri %40,3; vWF:Ricof için %32,5; PZ için 11,3 ve aPTZ için 31,1 olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara ait laboratuvar değerleri ve PKS medyan değerleri

	vWH	Kontrol 1	Kontrol 2
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)
vWF:Ag	40,30 (0-62)	99,00 (61-162)	-
vWF:Ricof	32,50 (0-63)	108,00 (43-149)	-
PZ	11,30 (0,11-13,20)	11,70 (10,80-14,10)	-
aPTZ	31,10 (0,26-64,00)	25,80 (19,50-30,10)	-
PKS	4,50 (0-20)	3,00 (1-6)	0,00 (0-4)

Kontrol 1 grubunun vWF:Ag medyan değeri %99,00; Ricof: %108, PZ: 11,7 ve aPTZ: 25,8 olarak bulundu. vWH grubunda PKS için medyan değer 4,5 (0-20); Kontrol 1 grubunun PKS değeri 3,0 (1-6) iken kontrol 2'nin PKS değeri 0,0 (0-4) olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 11. vWF:Ag ve vWF:Ricof değerlerinin PKS skoruyla korelasyon analizi sonuçları

Spearman Korelasyon Analizi		
	PKS	p
vWF:Ag	Korelasyon katsayısı	-0,349
	Sig. (2-tailed)	0,003
	N	77
vWF:Ricof	Korelasyon katsayısı	-0,521
	Sig. (2-tailed)	<0,001
	N	77

vWF:Ag ve vWF:Ricof değerlerinin PKS skoruyla Spearman korelasyon analizine göre vWF:Ag ve vWF:Ricof ile PKS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre vWF:Ag ile PKS arasında negatif yönlü orta derecede; vWF:Ricof ile PKS arasında negatif yönlü ileri derecede ilişki bulundu (Tablo 11).

4.5. Gruplar Arası Pediatrik Kanama Skoru Sonuçlarının Karşılaştırılması

Araştırma grubuna dahil edilen katılımcıların tümü ile PKS arasındaki ilişkinin analiz edilebilmesi için yapılan Mann Whitney U sonuçlarına göre gruplar arası PKS skorları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Buna göre vWH grubunun PKS ortalaması kontrol 1 ve kontrol 2'den yüksek bulundu. Kontrol 1 grubunun ise PKS ortalaması kontrol 2'den yüksek bulundu. vWH tip 1 ve kontrol grubu 1'in PKS ortalaması karşılaştırıldığında tip 1'in PKS ortalaması yüksek saptandı.

vWH grubu içerisindeki alt tiplerin PKS skoru karşılaştırıldığında ise benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$). Tip 2+3 vWH grubunun PKS ortalaması tip 1 vWH grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. vWH grubunun alt tiplerinin PKS sonuçlarının karşılaştırılması

vWH	PKS ortalaması $\pm$ SD	p
Tip 1	3,54 $\pm$ 1,97	<0,001
Tip 2+3	11,13 $\pm$ 4,68	

vWH grubundaki kız olguların PKS ortalamaları 6,62 $\pm$ 4,79; erkek olguların PKS ortalamaları 4,71 $\pm$ 4,23 saptandı. vWH grubunda cinsiyetler arası PKS ortalamaları için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (**p=0,072**)

Tablo 13. vWH grubunun cinsiyete göre PKS sonuçlarının karşılaştırılması

vWH grubu	PKS ortalaması $\pm$ SD	p
Kız	6,62 $\pm$ 4,79	0,072
Erkek	4,71 $\pm$ 4,23	

vWH grubunda kız ve erkeklerin PKS ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. (**p=0,072**)

Yapılmış çalışmalarda anlamlı saptanan ve ISTH'in kabul ettiği PKS sınır değeri tüm yaş ve cinsiyet grupları için ≥ 2 olarak alınmıştır. Tüm gruplarda PKS ≥ 2 olan olguların dağılımına bakıldığı zaman toplam vWH grubunda %92 ve alt grup olarak da vWH tip 2+3 tanılı olgularda %100 olduğu saptanmıştır. En düşük oran ise kontrol 2 grubunda olup %23,3 olarak bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplardaki PKS ≥ 2 olan olguların dağılımı

		Olgu sayısı	PKS ≥ 2 (%)
Tüm Grup	vWH	50	46 (%92)
	Kontrol 1	27	24 (%88,8)
	Kontrol 2	30	7 (%23,3)
vWH	Tip 1	35	31 (%88,5)
	Tip 2+3	15	15 (%100)

vWH ve kontrol gruplarının PKS ortalamalarının kendi aralarında ikili karşılaştırılması sonucu her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 15). Buna göre vWH grubunun PKS ortalaması kontrol 1 ve 2 gruplarına göre daha yüksek bulundu (Sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$). Kontrol 1 grubunun ise kontrol 2 grubuna göre PKS ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

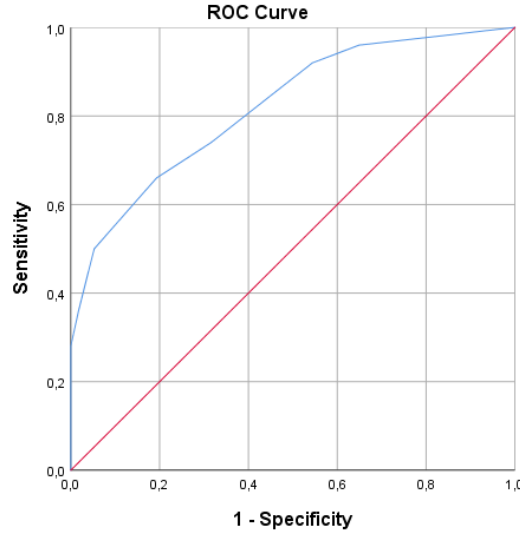
Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarının PKS skorlarına göre ikili karşılaştırma sonuçları

PKS	Ortalama PKS $\pm$ SD	p
vWH	5,82 $\pm$ 4,61	0,002
Kontrol 1	2,96 $\pm$ 1,28	
vWH	5,82 $\pm$ 4,61	<0,001
Kontrol 2	0,70 $\pm$ 1,17	
Kontrol 1	2,96 $\pm$ 1,28	<0,001
Kontrol 2	0,70 $\pm$ 1,17	

4.6. Çalışmaya Özgü PKS Sınır (cutt off) Değerinin Saptanması

Tüm gruptaki olgulara uygulanan PKS neticesinde; vWH grubunun tanı ve tedavi öncesi yaşam boyu kanama öyküleri, kontrol 1 grubunun aktif kanama şikayetleriyle birlikte yaşam boyu kanama öyküleri ve kontrol 2 grubunun aktif kanama şikâyeti olmadığı için doğumdan bu yana olan yaşam boyu kanama öyküleri sorgulanmıştır.

Çalışmamızda yer alan tüm olgular değerlendirilerek; hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede PKS skorunun rolünü analiz etmek ve çalışmaya özgü sınır değeri saptamak amacıyla ROC analizi kullanıldı. Sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanarak çalışmamıza özgü toplam skor için en iyi sınır değeri 2,5 olarak bulundu. Bu değerin tanı için sensitivitesi %74, spesifitesi %70 saptandı. ROC analizine göre grupları ayırt etmede toplam skor için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,810 %95 CI:0,742-0,899) (Şekil 7).



Şekil 7. vWH gruplarının Kontrol 1 ve Kontrol 2’den Ayırt Edilmesinde Pediatrik Kanama Skoruna İlişkin ROC Eğrisi

4.7. Semptomların Dağılımı Açısından Grupların Karşılaştırılması

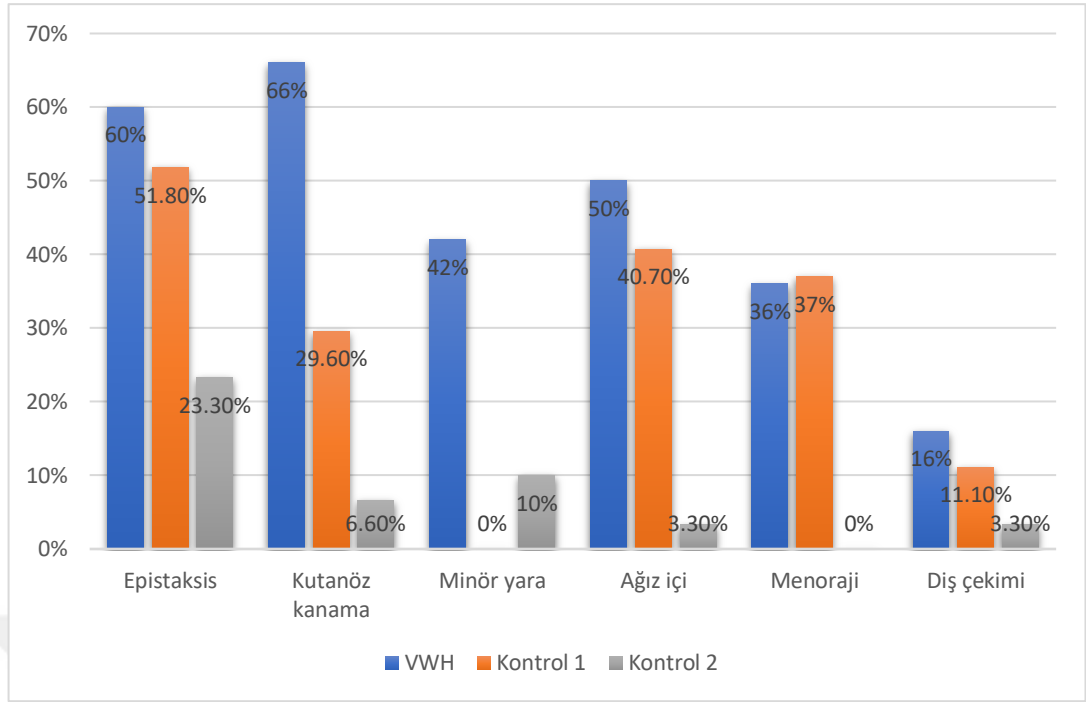
Grupların PKS sonuçlarının semptomlara göre sınıflandırılması ve gruplar arası karşılaştırma Tablo 16’da verilmiştir. Buna göre kontrol 1 ve kontrol 2 grubunda en sık görülen semptom burun kanaması iken (%51,8 ve %23,3); vWH grubunda en sık görülen semptomun kutanöz kanamalar (%66) olduğu tespit edildi. PKS’de yer alan “diğer” kategorisindeki kanamalar ise en sık vWH grubunda görülmekte olup sünnet sonrası kanama %10 ve göbek kanaması %4 oranında saptandı.

Tablo 16. Gruplara göre PKS semptomlarının dağılımı

Grup	vWH N (%)	Kontrol 1 N (%)	Kontrol 2 N (%)
Epistaksis	30 (60)	14 (51,8)	7 (23,3)
Kutanöz	33 (66)	8 (29,6)	2 (6,6)
Minör yara	21 (42)	0 (0)	3 (10)
Ağız içi	25 (50)	11 (40,7)	1 (3,3)
GIS	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Diş çekimi	8 (16)	3 (11,1)	1 (3,3)
Cerrahi	5 (10)	0 (0)	0 (0)
Menoraji	18 (36)	10 (37)	0 (0)
Postpartum	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kas hematomu	7 (14)	0 (0)	0 (0)
Hemartroz	7 (14)	0 (0)	0 (0)
SSS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Göbek kanaması	2 (4)	1 (3,7)	1 (3,3)
Sünnet	5 (10)	0 (0)	0 (0)
Toplam skor ≥ 2	46 (92)	24 (88,8)	7 (23,3)
Toplam skor $\geq 2,5$	37 (74)	16 (59,2)	2 (6,6)

Her 3 grupta da SSS kanaması ve postpartum kanama hiçbir olguda tespit edilmedi. Bunlar dışında en az görülen kanama semptomları; vWH grubu ve kontrol 1 grubunda göbek kanaması, kontrol 2 grubunda ise göbek, ağız içi ve diş çekimi sonrası gelişen kanamalar olarak saptandı.

Şekil 7’de bütün gruplardaki olguların kanama semptomlarının yüzde dağılımları verilmiştir. Buna göre kontrol 1 grubundaki olgularda %51,8 oranında burun kanaması, %40,7 ağız içi kanamalar ve %37 oranında menoraji görüldüğü saptandı. Kontrol 2 grubunda PKS’de en sık saptanan semptom %23,3 ile burun kanaması oldu.



Şekil 8. Gruplara göre kanama semptomlarının dağılımları

vWH grupları kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında; epistaksis, kutanöz kanama, minör yaralanmalar sonrası uzayan kanama, ağız içi kanama ve menoraji semptomları açısından anlamlı farklılık saptandı (Sırasıyla $p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Bunlar çalışmada tespit edilen klinik açıdan anlamlı semptomlar olarak adlandırıldı. Her bir semptomun gruplarda görülme sıklığına bakıldı ve vWH grubunda bu semptomların hepsinin görülme sıklığı daha yüksek bulundu (Tablo 17).

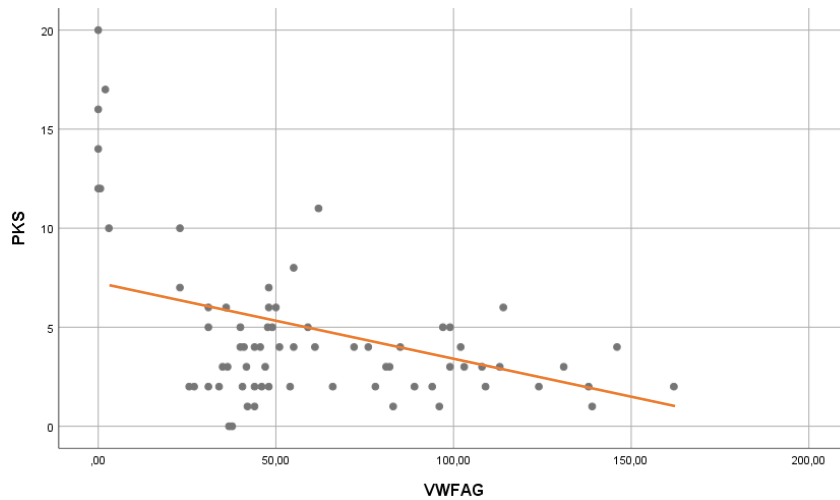
Ayrıca PKS için sınır değer 2 alındığında; gruplar arası toplam skorun sonuçlarında anlamlı bir fark bulundu. Sınır değer olarak 2,5 alındığında da anlamlı istatistiksel fark elde edildi ($p<0,001$). vWH grubunun %92 sinde toplam skor ≥ 2 iken kontrol 1 grubunun %88,8 inde ve kontrol 2 grubunun %23,3'ünde toplam skor ≥ 2 saptandı.

Tablo 17. Semptomların vWH ve kontrol gruplarında görülme sıklığı

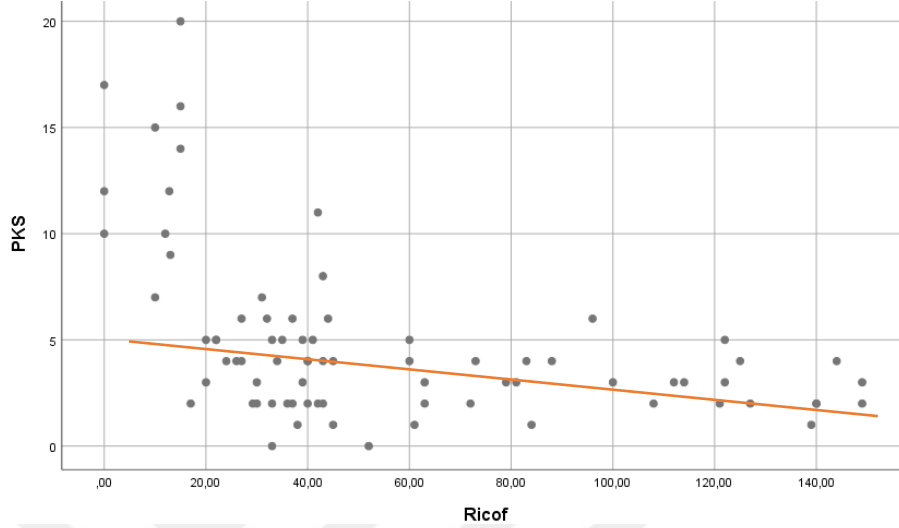
PKS	vWH N (%)	Kontrol 1 N (%)	Kontrol 2 N (%)	p
Epistaksis	30 (58,8)	14 (27,5)	7 (13,7)	0,006
Kutanöz	33 (76,7)	8 (18,6)	2 (4,7)	<0,001
Minör yara	21 (87,5)	0 (0)	3 (12,5)	<0,001
Ağız içi	25 (67,6)	11 (29,7)	1 (2,7)	<0,001
GIS	3 (100)	0 (0)	0 (0)	.
Diş çekimi	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)	.
Cerrahi	5 (100)	0 (0)	0 (0)	.
Menoraji	18 (64,3)	10 (35,7)	0 (0)	<0,001
Postpartum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.
Kas hematomu	7 (100)	0 (0)	0 (0)	.
Hemartroz	7 (100)	0 (0)	0 (0)	.
SSS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.
Göbek kanaması	2 (75)	1 (25)	1 (25)	.
Sünnet	5 (100)	0 (0)	0 (0)	.
Toplam skor ≥ 2	46 (59,7)	24 (31,2)	7 (9,1)	<0,001
Toplam skor $\geq 2,5$	37 (67,3)	16 (29,1)	2 (3,6)	<0,001

4.8. vWF:Ag ve vWF:Ricof Sonuçları ile PKS Sonuçlarının Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi

vWH grubu ve kontrol 1 gurubunda vWF:Ag ve vWF:Ricof sonuçları ile PKS skoru arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Olguların vWF:Ag değerleri arttıkça PKS toplam skorunun azalmakta olduğu saptandı (**p<0,001**) (Şekil 9).



Şekil 9. vWF:Ag değerlerinin PKS skoruyla ilişkisi
Aynı şekilde olguların vWF:Ricof değerleri arttıkça PKS toplam skorunun azalmakta olduğu bulundu ($p<0,001$) (Şekil 10).



Şekil 10. vWF:Ricof değerlerinin PKS skoruyla ilişkisi

4.9. Klinik Anlamlı Semptomların Hasta ve Kontrol Gruplarını Ayırmadaki Yeri

Kanama açısından klinik anlamlı semptomların tek başına ve toplam skor olarak vWH tip 1 ve kontrol grubu 1'i ayırt etmedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) oranları karşılaştırıldı. $PKS \geq 2$ pozitif kabul edildiğinde tip 1 vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %88,5; özgüllük %11,1; PPD %56,3; NPD %42,8 saptandı. $PKS \geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde tip 1 vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %62,8; özgüllük %40,7; PPD %57,8; NPD %45,8 saptandı. Her iki durum da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo 18).

Tip 1 vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar anlamlı bulundu.

Tablo 18. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların Tip 1 vWH ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları

Semptom	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p
Epistaksis	%45,7	%51,8	%55,1	%42,4	0,739
Kutanöz	%45,7	%77,7	%72,7	%52,5	0,824
Minör yara	%17,1	%100	%100	%48,2	<0,001
Ağız içi	%37,1	%59,2	%54,1	%42,1	1,000
Menoraji	%40	%62,9	%58,3	%44,7	0,160
Toplam Skor ≥ 2	%88,5	%11,1	%56,3	%42,8	0,983
Toplam Skor $\geq 2,5$	%62,8	%40,7	%57,8	%45,8	0,225

PKS ≥ 2 pozitif kabul edildiğinde vWH tip 1 grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %88,5; özgüllük %76,6; PPD %81,5; NPD %85,1 saptandı. PKS $\geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde vWH tip 1 grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %62,8; özgüllük %93,3; PPD %91,6; NPD %68,2 saptandı. Tip 1 vWH ve kontrol 2 grubunu ayırmada PKS kullanımının tanıda anlamlı olduğu tespit edildi. PKS nin toplam skoru için sınır değerin $\geq 2,5$ alınmasının testin özgüllüğünü ve PPD'sini artırdığı saptandı (Sınır değeri ≥ 2 alındığında **p<0,001**; sınır değeri $\geq 2,5$ alındığında **p<0,002**) (Tablo 19).

Tip 1 vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak ağız içi kanamalar anlamlı bulundu.

Tablo 19. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların Tip 1 vWH ve Kontrol grubu 2'yi ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları

Semptom	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p
Epistaksis	%45,7	%80	%72,7	%55,8	0,702
Kutanöz	%45,7	%93,3	%88,8	%59,5	0,133
Minör yara	%17,1	%96,6	%85,7	%50	0,162
Ağız içi	%37,1	%96,6	%92,8	%56,8	0,046
Menoraji	%40	%100	%100	%58,8	0,367
Toplam Skor ≥ 2	%88,5	%76,6	%81,5	%85,1	<0,001
Toplam Skor $\geq 2,5$	%62,8	%93,3	%91,6	%68,2	<0,002

PKS ≥ 2 pozitif kabul edildiğinde tüm vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %92; özgüllük %11,1; PPD %76,6; NPD %42,8 saptandı. PKS $\geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde tüm vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek

açısından duyarlılık %74; özgüllük %40,7; PPD %69,8; NPD %45,8 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,019$) (Tablo 20).

Tüm vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar anlamlı bulundu.

Tablo 20. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların tüm vWH ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları

Semptom	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p
Epistaksis	%60	%51,8	%69,7	%41,2	0,257
Kutanöz	%62	%77,7	%83,7	%55,2	0,430
Minör yara	%42	%100	%100	%48,2	<0,001
Ağız içi	%50	%59,2	%69,4	%39	0,257
Menoraji	%36	%62,9	%64,2	%34,6	0,240
Toplam Skor ≥ 2	%92	%11,1	%76,6	%42,8	0,823
Toplam Skor $\geq 2,5$	%74	%40,7	%69,8	%45,8	0,019

PKS ≥ 2 pozitif kabul edildiğinde tüm vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %92; özgüllük %76,6; PPD %86,8; NPD %85,2 saptandı. PKS $\geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %74; özgüllük %93,3; PPD %94,8; NPD %68,3 saptandı. Tüm vWH ve kontrol 2 grubunu ayırmada PKS kullanımının tanıda anlamlı olduğu tespit edildi. PKS'nin toplam skoru için sınır değerin $\geq 2,5$ alınmasının testin özgüllüğünü ve PPD'sini artırdığı saptandı. Sınır değer ≥ 2 alındığında $p<0,001$; sınır değer $\geq 2,5$ alındığında $p<0,001$ bulundu (Tablo 21).

vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından semptom olarak epistaksis ve menoraji anlamlı bulundu.

Tablo 21. Klinik anlamlı olan semptomların ve toplam skorların tüm vWH ve Kontrol grubu 2'yi ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları

Semptom	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p
Epistaksis	%60	%80	%83,3	%54,5	0,038
Kutanöz	%62	%93,3	%93,9	%59,5	0,456
Minör yara	%42	%96,6	%95,4	%50	0,359
Ağız içi	%50	%96,6	%96,1	%53,7	0,689
Menoraji	%36	%100	%100	%54,5	<0,001
Toplam Skor ≥ 2	%92	%76,6	%86,8	%85,2	<0,001
Toplam Skor $\geq 2,5$	%74	%93,3	%94,8	%68,3	<0,001

5. TARTIŞMA

vWH toplumda en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Kanama semptomları plazmadaki vWF'nün kalitatif veya kantitatif eksikliği nedeniyle trombosit adezyon ve agregasyonundaki bozukluk sonucu gelişir (1). Rastlantısal laboratuvar taramaları ile değerlendirildiğinde toplumun %1'inde vWF eksikliği saptanmıştır. Ancak bunların yalnızca %0,1-%1 kadarı semptomatiktir (7).

Kanama nedeniyle başvuran hastaların kanama diyatezi açısından değerlendirilmesinde ilk aşama hastanın ve ailesinin kanama öyküsü açısından sorgulanmasıdır. Çocuk yaş grubunda burun kanaması ve ciltte ekimozlar sık görülebildiği için semptomların kanama bozukluğu yönünden değerlendirilmesi ve normal ile ayırımı erişkin yaşa göre daha zordur. Nosek-Cenkowska ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada “sağlıklı” çocuklarda cilt kanaması %29 ve burun kanaması %34 oranında saptanmış olup kanama bozukluğu olan çocuklarda bu oran cilt kanaması için %67 ve burun kanaması için %69 olarak saptanmıştır (63). Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda burun kanaması %51,8 ciltte ekimoz %29,6; vWH grubunda burun kanaması %60 ciltte ekimoz %66 saptandı.

Çalışmamızda yer alan gruplar arasındaki demografik özellikler karşılaştırıldığında; gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. vWH grubunun yaş ortalaması $13,22 \pm 4,04$, kontrol 1 grubunun $12,15 \pm 4,19$, kontrol 2 grubunun ise $11,84 \pm 4,49$ bulundu. Belen ve arkadaşlarının vWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastaların PKS ile değerlendirildiği çalışmasında da gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (37). Hastaların tanı aldıkları yaşlar da karşılaştırıldı; tip 1 vWH için ortalama tanı yaşı $9,54 \pm 4,16$; tip 2 ve 3 vWH için ise $3,56 \pm 3,23$ bulundu. Tip 1 ile tip 2 ve 3 grubunun tanı aldıkları yaşlar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p < 0,001$). Tip 2 ve 3 vWH tanılı hastaların hayatlarının erken döneminde görülebilen şiddetli kanama semptomları nedeniyle tip 1 vWH'den daha erken yaşta tanı aldıkları düşünüldü.

Çalışmamızda vWH grubunun %58'inin ailesinde kanama öyküsü olduğu saptandı. vWH grubunun alt tiplerinde aile öyküsü sorgulandığında ailede kanama öyküsü oranı tip 1 için %57,1; tip 2 için %75; tip 3 için %42,8 saptandı. Tip 2 ile tip 3 karşılaştırılınca saptanan anlamlı yüksekliğin genetik kalıtım şekline bağlı

olabileceği düşünöldü; tip 2 OD kalıtım paternine sahipken tip 3 OR kalıtlır. Belen ve arkadaşlarının çalışmasında vWH grubundaki ailede kanama öyküsü oranı %69,6 bulunmuştur (37).

vWH grubunun laboratuvar verilerini karşılaştırmak gerekirse; aPTZ değeri tip 1 grubunda $23,27 \pm 13,15$ iken tip 2 ve 3 grubunda $43,04 \pm 17,10$ olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). aPTZ'deki anlamlı artışa sebep olarak; vWH'ndaki dolaylı FVIII fonksiyon bozukluğuna bağılı olarak FVIII'in rol aldığı koagölasyon kaskadındaki intrensek yolun etkilenmiş olması gösterilebilir. vWH grubuyla kontrol 1 karşılaştırıldığında ise; vWH grubunun aPTZ medyan değeri 31,1 kontrol 1 grubunun aPTZ medyan değeri 25,8 olup istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,003$). Benzer şekilde trombosit fonksiyonunun göstergesi olduğı için PFA-100'ün de vWH'nda uzaması beklenir. Çalışmamızda kontrol 1 grubundaki tüm hastalarda PFA-100 normal aralıkta bulunmuş olup vWH grubundaki olguların %78'inde anormal, yani uzamış olduğı saptanmıştır. PZ değeri tüm olgularda normal sınırlar içinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç vWH için beklenen bir durumdur. PZ medyan değeri ise vWH grubunda 11,3 kontrol 1 grubunda 11,7 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Toplumdaki kanama semptomlarının yaygınlığı ve hafif kanama bozuklukları için laboratuvar testlerinin kısıtlılığı göz önüne alınınca kanama semptomlarının nicelleştirilmesine duyulan gereklilik artmıştır. Buna yönelik 2005 yılından itibaren kanama diyatezi tanısında ayrıntılı öykü ve tarama testlerinin yanı sıra uygulanmak üzere standardize edilmiş olan kanama değerlendirme ölçekleri geliştirilmeye başlanmıştır (51,56,64). Masalha ve arkadaşlarının 143 olgu içeren çalışmasında, adenotonsillektomi operasyonu sonrası kanaması olan olguların pre-operatif anormal saptanan koagölasyon testleri ile kanama riski arasında anlamlı ilişki saptanmazken anormal saptanan standardize kanama skorlaması ile kanama riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (65). Sim ve arkadaşlarının çalışmasında; elektif olarak opere edilen ve koagölasyon testleri normal olan 60 çocuğa operasyon öncesi PKS uygulanmış olup; 58 olguda toplam skor < 2 saptanmış olup bunlardan 1 olguda operasyon sırasında kanama gelişirken, toplam skoru ≥ 2 (3 ve 5) olan olguların ikisinde de operasyon sırasında kanama geliştiğı bildirilmiştir. Bu çalışmada PKS'nin duyarlılığı %0; özgüllüğü %97; PPD %0; NPD %98 saptanmıştır (66).

Tanı algoritmasında kanama skorlamalarının kullanımına ilk defa ISTH'in 2021'de yayınladığı vWH tanı ve yönetim rehberlerinde yer verilmiştir. Buna göre vWH açısından şüpheli bulunan olgulara tarama testleriyle birlikte veya testlerin öncesinde standardize kanama skorlamalarının uygulanması önerilir (22,67).

Pediyatrik popülasyonda, hastaların yaşları göz önünde bulundurularak kanama periyotlarının “sayıca” az olabildiği ve ameliyat, diş çekimi gibi durumlarla erişkin yaşa göre nispeten daha az karşılaşıldığı bilinmektedir. Bu nedenle çocukluk çağına özgü, dikkate alınması gereken kanama semptomlarının da (sefal hematoma, sünnet sonrası kanama, göbeka kanaması, venöz girişim sonrası kanama ve makroskopik hematüri) puanlandığı bir skorlamaya ihtiyaç duyulmuş ve çocuklara özgü kanama semptomlarını da sorgulayan PKS geliştirilmiştir.

Biss ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada tip 1, 2 ve 3 vWH medyan PKS skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (53). Çalışmamızda vWH grubunda PKS medyan değeri 4,5 (min-maks: 0-20) olarak bulundu. Alt tiplerindeyse tip 1 için PKS medyan değeri 4 (min-maks: 0-8); tip 2 için PKS medyan değeri 7,5 (min-maks: 5-15); tip 3 için PKS medyan değeri 14 (min-maks: 10-20) bulundu. Bu verilerle, hastalığın şiddeti arttıkça PKS toplam skorunun da paralel şekilde arttığı sonucuna ulaşılabilir.

PKS sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında vWH grubunda kız hastaların PKS ortalaması $6,62 \pm 4,79$ medyan değeri 5 (0-20); erkek hastaların PKS ortalaması $4,71 \pm 4,23$ medyan değeri ise 3,5 (0-16) saptandı; vWH grubundaki kızlar ve erkeklerin ortalama PKS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Kontrol gruplarının PKS ortalamalarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; kontrol 1 grubunda kız olguların PKS ortalaması 3,05; erkek olguların PKS ortalaması 2,77 saptandı. Kontrol 2 grubunda kız olguların PKS ortalaması 0,35; erkek olguların PKS ortalaması 1 saptandı. vWH grubu ile kontrol 1 grubundaki kızların PKS ortalamalarının erkeklerden yüksek olmasında, grupların yaş ortalamaları da göz önüne alındığında aktif yakınmalarının menoraji olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Kontrol 1 grubu kanama yakınmasıyla genel pediatri polikliniğine veya çocuk hematoloji polikliniğine başvuran ve kanama diyatezi ön tanısıyla tetkik edilip hemogram, PZ, aPTZ, vWF:Ag ve vWF:Ricof testleri olağan saptanan sağlıklı olgulardan oluşmaktaydı ve PKS medyan değeri 3 (min-maks: 1-6) olarak bulundu. Kontrol 2 grubu aktif kanama yakınması olmayan olgulardan oluşmaktaydı ve PKS

medyan değeri 0 (min-maks: 0-4) olarak bulundu. Kontrol 1 grubunda mevcut laboratuvar bulgularıyla kanama diyatezi saptanmamasına rağmen PKS medyan değerinin kontrol 2 grubundan daha yüksek bulunduğu göz önüne alınırsa, çalışmamızda kabul edilen sınır değerin 2'den daha büyük bir değer kabul edilmesi durumunda PKS'nin özgüllüğünün ve PPD'sinin artacağı söylenebilir.

PKS ortalama değerlerine bakıldığında vWH grubunda 5,82, kontrol 1 grubunda 2,96 ve kontrol 2 grubunda 0,7 olarak bulunmuş olup gruplar arası PKS ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Bowman ve arkadaşlarının çalışmasında tip 3 vWH tanılı bireylerin PKS skorunun tip 1 ve tip 2 vWH tanılı bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (68). Çalışmamızda vWH alt tiplerindeki PKS ortalaması tip 1 vWH grubunda 3,54; tip 2 ve 3 vWH grubunda 11,13 saptandı ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). PKS ortalama değerleri 3 grubun ikili kombinasyonları şeklinde karşılaştırıldı ve her biri için anlamlı farklılık bulundu. vWH ve kontrol 1 grubu için $p=0,002$; vWH ve kontrol 2 grubu için $p<0,001$ ve kontrol 1 ve kontrol 2 grubu için $p<0,001$ bulundu.

Çalışmamızda yer alan grupların vWF:Ag ve vWF:RicoF medyan değerleri karşılaştırıldığında; vWH grubunda vWF:Ag medyan değeri %40,3 vWF:RicoF medyan değeri %32,5; kontrol 1 grubunda vWF:Ag medyan değeri %99 vWF:RicoF için %108 saptandı. VWH alt gruplarında ise tip 1 grubunda ortalama vWF:Ag %41,84±8,38; vWF:RicoF %35,57±10,97; tip 2 ve 3 grubunda ortalama vWF:Ag %18,05±23,76; vWF:RicoF %16,58±13,00 saptandı. Çalışmamızda vWF:Ag ve vWF:RicoF değerlerinin PKS skoruyla Spearman korelasyon analizine göre vWF:Ag ve vWF:RicoF ile PKS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre vWF:Ag ile PKS arasında negatif yönlü orta derecede ilişki bulunurken ($p=0,003$); vWF:RicoF ile PKS arasında negatif yönlü ileri derecede ilişki bulunmuştur ($p<0,001$).

Bowman ve arkadaşlarının PKS uygulayarak 142 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada ortalama kanama skoru 0,5 (-1,5 ile +2,5 arası) olarak bulunmuştur. Ancak duyarlılık ve özgüllüğü artırmak amacıyla testin pozitif kabul edilme sınırı ≥ 2 olarak belirlenmiştir. Çalışmada PKS'nin negatif prediktif değeri %99 saptanmıştır (51).

Çalışmamızda ROC analizine göre toplam skor için en iyi sınır değer $\geq 2,5$ bulundu. Bu değerin tanı için duyarlılığı %74, özgüllüğü %70 saptandı. Grupları ayırt etmede toplam skor için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,810 %95 CI:0,742-0,899). PKS ≥ 2 sonuçlanma oranı vWH

grubunda %92, kontrol 1’de %88,8 kontrol 2’de %23,3 saptandı. PKS $\geq 2,5$ sonuçlanma oranı ise vWH grubunda %74, kontrol 1’de %59,2 kontrol 2’de %6,6 saptandı (**p<0,001**). Çalışmamızdaki kontrol 1 grubunun PKS ortalamasının yüksekliği de göz önünde bulundurulursa; PKS’nin vWH tanısı için pozitifliği belirleyen sınır değeri yüksek tutmanın vWH tanısında PKS’nin özgüllüğünü ve PPD’sini arttırmak adına anlamlı olacağı sonucuna varıldı. Belen ve arkadaşlarının çalışmasında PKS ≥ 2 sonuçlanma oranı vWH grubunda %100, sağlıklı grupta %2,6, kanama semptomu olan ancak hemostatik laboratuvar parametreleri normal olan grupta %46,9 saptanmıştır. Çalışma için anlamlı sınır değer ≥ 3 saptanmış ve sonuçlanma oranı vWH grubunda %93,5, sağlıklı grupta %2,6, kanama semptomu olan ancak hemostatik laboratuvar parametreleri normal olan grupta %12,5 saptanmıştır (37).

Tosetto ve arkadaşlarının çalışmasında PKS için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla %83, %79, %14 ve %99 olarak bulunmuştur (69). Bujnicki ve arkadaşlarının çalışmasında 11 yaşından küçük 80 vWH tanılı olgu ve 80 sağlıklı olguda yapılan PKS sonuçlarına göre duyarlılık %92,5 ve özgüllük %95 bulunmuştur (70). Çalışmamızda klinik açıdan anlamlı bulunan semptomların her biri için tip 1 vWH ve kontrol 1 grubunu ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları ile PPD ve NPD bakıldı. Ayrıca pozitif PKS için toplam skor ≥ 2 veya $\geq 2,5$ olarak kabul edildiğinde vWH tip 1 ile kontrol 1 ve kontrol 2 grubunu ayırt etme açısından duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD bakıldı.

PKS ≥ 2 pozitif kabul edildiğinde tip 1 vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %88,5; özgüllük %11,1; PPD %56,3; NPD %42,8 saptandı. PKS $\geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde vWH tip 1 grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %62,8; özgüllük %40,7; PPD %57,8; NPD %45,8 saptandı. Her iki durum da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. PKS ≥ 2 pozitif kabul edildiğinde vWH tip 1 grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %88,5; özgüllük %76,6; PPD %81,5; NPD %85,1 saptandı. PKS $\geq 2,5$ pozitif kabul edildiğinde vWH tip 1 grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %62,8; özgüllük %93,3; PPD %91,6; NPD %68,2 saptandı. Tip 1 vWH ve kontrol 2 grubunu ayırmada PKS kullanımının tanıda anlamlı olduğu tespit edildi. PKS’nin toplam skoru için sınır değer $\geq 2,5$ alınmasının testin özgüllüğünü ve PPD’sini artırdığı saptandı. Toplam skor ≥ 2 alındığında **p<0,001**; toplam skor $\geq 2,5$ alındığında **p<0,002** bulundu.

PKS $\geq$ 2 pozitif kabul edildiğinde tüm vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %92; özgüllük %11,1; PPD %76,6; NPD %42,8 saptandı. PKS $\geq$ 2,5 pozitif kabul edildiğinde vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %74; özgüllük %40,7; PPD %69,8; NPD %45,8 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,019**). PKS $\geq$ 2 pozitif kabul edildiğinde vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %92; özgüllük %76,6; PPD %86,8; NPD %85,2 saptandı. PKS $\geq$ 2,5 pozitif kabul edildiğinde vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek açısından duyarlılık %74; özgüllük %93,3; PPD %94,8; NPD %68,3 saptandı. Neticede PKS kullanımının vWH ve kontrol 2 grubunu ayırmada yani vWH tanısında anlamlı olduğu tespit edildi. PKS'nin toplam skoru için sınır değerin $\geq$ 2,5 alınmasının testin özgüllüğünü ve PPD'sini artırdığı saptandı. Sınır değeri $\geq$ 2 alındığında **p<0,001**; sınır değeri $\geq$ 2,5 alındığında **p<0,001** bulundu.

Çalışmamızda vWH ile kanama semptomu olan ancak koagülopati saptanmayan olguları PKS ile ayırt etmek için PKS sınır değerini $\geq$ 2,5 kabul etmek anlamlı saptanırken; vWH ile sağlıklı çocukları ayırt etmek için PKS sınır değerini $\geq$ 2 kabul etmenin de anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda PKS'nin vWH ile kontrol 2 grubunu, kontrol 1 grubundan ayırmada pozitif prediktif değerinin ve spesifitesinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

PKS'de sorgulanan semptomların gruplar içindeki dağılımına bakıldığında; vWH grubunda en sık görülen semptomlar sırasıyla kutanöz kanamalar %66, epistaksis %60, ağız içi kanamalar %50 iken; menoraji %36, sünnet %10 ve göbek kanaması %4 oranında görüldüğü saptandı. Biss ve arkadaşlarının çalışmasında bu dağılım cerrahi sonrası uzamış kanama %80, diş çekimi sonrası uzamış kanama %73 ve menarş sonrası kızlarda menoraji %50 olarak sıralanmıştır (53). Biss ve arkadaşlarının çalışmasında menarş sonrası vWH tanılı kızlarda menoraji sıklığı %50 (10/20) olarak saptanırken çalışmamızda menarş sonrası kızlardaki menoraji sıklığı vWH grubunda %81,8 (18/22) kontrol 1 grubunda ise %66,6 (10/15) olarak saptandı.

Gruplar arası kanama semptomlarının dağılımına bakılacak olursa çalışmamızda vWH açısından hastalığı ayırt ettirici, klinik açıdan anlamlı semptomlar: epistaksis, kutanöz kanamalar, minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar, ağız içi kanamalar ve menoraji olarak bulundu. vWH grubunda; epistaksis %58,8, kutanöz kanamalar %76,7, minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar %87,5, ağız içi kanamalar %67,6 ve menoraji %64,3 oranında görülmüş

olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Sırasıyla $p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Çalışmamızda klinik açıdan anlamlı bulunan semptomların dağılımına bakılırsa; tip 1 vWH ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek için en anlamlı semptomun minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar olduğu bulundu. Tip 1 vWH ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek için en anlamlı semptomun ağız içi kanamalar olduğu bulundu. Tüm vWH grubu ile kontrol 1 grubunu ayırt etmek için en anlamlı semptomun minör yaralanmalardan sonra uzayan kanamalar olduğu bulundu. Tüm vWH grubu ile kontrol 2 grubunu ayırt etmek için en anlamlı semptomların epistaksis ve menoraji olduğu bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda, kanama değerlendirme ölçeklerinin klinik pratikte kullanımının yaygınlaşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenirdi. Ancak ISTH'in 2021'de yayınlanan tanı kılavuzunda vWH tanı algoritmasında ilk sırada standardize kanama değerlendirme ölçeklerinin kullanımının yer almasının tanıdaki yerini kanıtlar nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki toplam skorun ideal sınır değerinin $\geq 2,5$ bulunmasının nedeni kontrol 1 grubunda da kanama semptomu bildirme oranının ve gruptaki toplam skorun yüksek olması olabilir. Kontrol 1'deki olguların koagülasyon testlerinin sonuçları olağan saptanmış olsa bile değerlendiren hekimler tarafından ön planda semptomların şiddetine dayanarak hemostatik bozukluk düşünerek tetkik edilmelerinden dolayı, hafif kanama bozukluklarından ayırt edilmelerinde PKS için sınır değerin daha yüksek alınmasının anlamlı olacağı düşünülmüştür.

Bu bulgular ışığında, ülkemizde özellikle hafif derecede kanama semptomu olan ancak koagülasyon değerleri normal saptanan olguların sıklıkla başvurduğu 1. basamak sağlık kuruluşları ve genel pediatri polikliniklerinde PKS'nin kanama diyatezi olan çocuk ile 'sağlıklı' çocuk ayırımında tanıya yardımcı olabileceği düşünüldü. Çalışma verilerine bakıldığında PKS sınır değeri olarak $\geq 2,5$ kullanılmasının daha uygun olabileceği kanısına varıldı. Sonuç olarak PKS'nin vWH tanıli hastalar ile sağlıklı olguları ayırt etmede kullanılabilir bir yöntem olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda gruplara ait demografik özellikler karşılaştırıldığında; vWH tip 2 ve tip 3'ün tanı aldıkları yaş ortalamasının tip 1 vWH'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Tip 2 ve tip 3 vWH'nın şiddetli kanama semptomları nedeniyle daha erken yaşta tanı almasının bu duruma etkisi olabileceği düşünüldü. Gruplar arası cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. vWH grubunun alt tiplerinde aile öyküsü sorgulanmış olup ailede kanama varlığı oranı tip 1 için %57,1 tip 2 için %75 tip 3 için %42,8 saptandı. Tip 2 ile tip 3 karşılaştırılınca saptanan anlamlı farklılığın genetik kalıtım şekline bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda vWH için klinik açıdan anlamlı semptomların epistaksis, kutanöz kanama, minör yaralanmalar sonrası uzayan kanamalar, ağız içi kanama ve menoraji olduğu tespit edildi. Menarş sonrası kızlardaki menoraji sıklığı vWH grubunda %81,8 olarak saptandı.

Çalışmamızda vWH grubunun ortalama aPTZ değeri kontrol 1 ve kontrol 2 grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. vWF:Ag ve vWF:RicoF değerlerinin ise vWH grubunda anlamlı olarak azalmış olduğu bulundu. PKS ile vWF:Ag ve vWF:RicoF arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi.

Ortalama PKS değerleri karşılaştırıldığında vWH grubunun PKS ortalamasının kontrol 1 ve kontrol 2 grubundan anlamlı derece yüksek olduğu saptandı; bu sonuçlarla PKS'nin kanama diyatezi olan çocuk ile 'sağlıklı' çocuk ayırımında tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ROC analizine göre PKS'de toplam skor için en iyi sınır değer $\geq 2,5$ bulundu. Bu değer için sensitivitesi %74, spesifitesi %70 saptandı. Grupları ayırt etmede toplam skor için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,810 %95 CI:0,742-0,899).

PKS'nin sınır değeri $\geq 2,5$ kabul edildiğinde; tip 1 vWH ile kontrol 1 grubunu ayırt etmede duyarlılık %62,8; özgüllük %40,7 saptandı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tip 1 vWH ile kontrol 2 grubunu ayırt etmede duyarlılık %62,8; özgüllük %93,3 saptandı. vWH ile kontrol 1 grubunu ayırt etmede duyarlılık %74; özgüllük %40,7 saptandı. vWH ile kontrol 2 grubunu ayırt etmede duyarlılık %74; özgüllük %93,3 saptandı. Tüm karşılaştırmalar için PKS sınır değeri $\geq 2,5$ kabul

edildiğinde testin hasta grubunu ayırt etmedeki özgüllüğünün ve pozitif prediktif değerinin sınır değeri ≥ 2 kabul edilmesine göre artmış olduğu saptandı.

Kontrol 1 grubundaki $PKS \geq 2$ olgu sayısı 24 (%88,8) ve $PKS \geq 2,5$ olgu sayısı 9 (%33,3) saptanmış olup özellikle $PKS \geq 2$ olgularda tanıya ulaşmak için ek olarak koagülasyon parametrelerinin de değerlendirilmesinin gerekli olduğu anlaşıldı. Kontrol 2 grubundaki $PKS \geq 2$ olgu sayısı 7 (%23,3) ve $PKS \geq 2,5$ olgu sayısı 2 (%6,6) saptandı.

Sonuç olarak; PKS'nin vWH tanılı hastalarla “sağlıklı” olguları ayırmada yeterli olabileceği, bu nedenle ISTH'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuzda da önerildiği gibi düşük riskli bireylerde tarama testlerinden önce PKS uygulanabileceği anlaşıldı. Ancak özellikle klinik açıdan anlamlı kanama semptomu olan, kanama diyatezi açısından orta-yüksek riskli bireylerde -çalışmadaki kontrol 1 grubunda olduğu gibi- PKS'nin özgüllüğü ve negatif prediktif değeri daha düşük bulunduğundan kesin tanı için başvuru sırasında PKS ile birlikte laboratuvar parametrelerinin de değerlendirilmesine gereklilik olduğu anlaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Echahdi H, el Hasbaoui B, el Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von willebrand's disease: Case report and review of literature. Vol. 27, Pan African Medical Journal. African Field Epidemiology Network; 2017.
2. Mittal N, Naridze R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia*. 2015 Nov;21(6):806-11. doi: 10.1111/hae.12689. Epub 2015 May 16. PMID: 25982122; PMCID: PMC4673659.
3. Klaassen RJ, Halton JM. The diagnosis and treatment of von Willebrand disease in children. Vol. 7, *Paediatr Child Health*. 2002.
4. Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, Stufano F, Pagliari MT, Mancini I, Gorski MM, Cannavò A, Corgiolu M, Peyvandi F, Rosendaal FR. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost*. 2018 Jan;16(1):125-130. doi: 10.1111/jth.13883. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29064634.
5. Naderi M, Cohan N, Haghpanah S, Miri-Aliabad G, Shahramian I, Ahmadinejad M, Sadeghi S, Dorgalaleh A, Khazaei HA, Karimi M. Correlation of bleeding score with frequency and severity of bleeding symptoms in FXIII deficiency assessing by the ISTH Bleeding Assessment Tool. *Transfus Apher Sci*. 2019 Aug;58(4):495-497. doi: 10.1016/j.transci.2019.05.012. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31303509.
6. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 24;375(21):2067–80.
7. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 Aug;84(2).
8. Nilsson IM. Von Willebrand's disease--fifty years old. *Acta medica Scandinavica*. 1977;201(6).
9. Sadler JE. BIOCHEMISTRY AND GENETICS OF VON WILLEBRAND FACTOR [Internet]. Vol. 67, *Annu. Rev. Biochem*. 1998.
10. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB; Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct;4(10):2103-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x. Epub 2006 Aug 2. PMID: 16889557.
11. Swami A, Kaur V. Von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Vol. 23, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc.; 2017. p. 900–10.
12. Schneppenheim R. The pathophysiology of von Willebrand disease: Therapeutic implications. *Thrombosis Research*. 2011;128(SUPPL. 1):S3.

13. NHLBI. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease 2007.
14. Kavakli K, Aksezgin K, Danışmanı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tip 1 Von Willebrand Hastalığı Tanılı Olguların Yeni Sınıflandırma Sonrası Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi.
15. Ruggeri, Z M. “von Willebrand factor.” The Journal of clinical investigation vol. 99,4 (1997): 559-64. doi:10.1172/JCI119195
16. Rosenberg JB, Greengard JS, Montgomery RR. Genetic Induction of a Releasable Pool of Factor VIII in Human Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Dec;20(12):2689–95.
17. Akin M, Balkan C, Karapinar DY, Kavakli K. The influence of the ABO blood type on the distribution of von Willebrand factor in healthy children with no bleeding symptoms. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2012 Jun;18(3):316–9.
18. Ng CJ, di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. Vol. 65, *Pediatric Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2018. p. 527–41.
19. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood.* 2009; 113(3):526-534. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood.* 2009; 113(3):526-534.
20. Kunicki TJ, Federici AB, Salomon DR, Koziol JA, Head SR, Mondala TS, et al. An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease (VWD) type 1 pedigrees. *Blood.* 2004 Oct 15;104(8):2359–67.
21. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):596-600. doi: 10.1182/hematology.2019000064. PMID: 31808831; PMCID: PMC6913428.
22. James PD, Connell NT, Ameer B, di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances.* 2021;5(1):280–300.
23. Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood.* 2019 Feb 21;133(8):795–804.
24. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, Dalton N, Jones KL, O'Sullivan JM, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood.* 2017 Nov 23;130(21):2344–53.
25. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD
26. Lillicrap D. Von Willebrand disease: Advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Vol. 122, *Blood.* 2013. p. 3735–40.
27. Hampshire DJ, Goodeve AC. The International Society on Thrombosis and Haemostasis von Willebrand Disease Database: an update. *Semin Thromb Hemost* 2011;37: 470-9.
28. Bowman M, Tuttle A, Notley C, et al. The genetics of Canadian type 3 von Willebrand disease: further evidence for co-dominant inheritance of mutant alleles. *J Thromb Haemost* 2013;11:512-20.

29. Akin M, Karapinar DY, Balkan C, Ay Y, Kavakli K. Resemblance to vWD types and laboratory diagnosis of obligatory carriers of type 3 von willebrand disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Nov;17(6).
30. Sanders Y v., Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *American Journal of Hematology*. 2015 Dec 1;90(12):1142–8.
31. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom J, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, Hamulyák K, Nijziel MR, Fijnvandraat K, Leebeek FW; WiN study group. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2012 Oct;108(4):683-92. doi: 10.1160/TH12-04-0244. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22918553.
32. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost* 2010; 8:213–216.
33. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Eikenboom JC, Fijnvandraat K, De Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom B, Ypma PF, Zweegman S, Meijer K, Leebeek FW; WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2011 Nov;106(5):885-92. doi: 10.1160/TH11-03-0180. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21947221.
34. Cox Gill J. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Vol. 18, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2004. p. 1277–99.
35. Gursel T. Von Willebrand Hastalığı. *Pediatric Hematology*. İstanbul Tıp Kitabevi 2011. Sayfa 495-506.
36. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BAP, et al. Von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066-75.
37. Dal Y, Tezi U, Fatma Burcu Belen U, Koçak Ü. ÇOCUKLUK ÇAĞI VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU OLGULARINDA PEDIATRİK KANAMA SKORUNUN TANISAL DEĞERİ.
38. Usefulness of PFA-100 Ò testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time.
39. Willebrand Hastalığı V, Üniversitesi Tıp Fakültesi G, Hematoloji Bilim Dalı P. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU 52.
40. Favalaro EJ, Grispo L, Exner T, Koutts J. Development of a simple collagen based ELISA assay aids in the diagnosis of and permits sensitive discrimination between type I and type II von Willebrand's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2: 285-91.
41. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. *Blood* 2006;108(10):3344–51.
42. Rallapalli PM, Kembell-Cook G, Tuddenham EG, Gomez K, Perkins SJ. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Jul;11(7):1329–40.

43. Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. Vol. 31, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2017. p. 47–56.
44. Sadler JE, Rodeghiero F: Provisional criteria for the diagnosis of von Willebrand's disease type 1. *J Thromb Haemost* 2005; 3:755.
45. Takeuchi M, Nagura H, Kaneda T. DDAVP® and epinephrine-induced changes in the localization of von Willebrand factor antigen in endothelial cells of human oral mucosa. *Blood* 1988;72:850-4.
46. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarsson M, Sjörin E. Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1983;309:816-21.
47. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand Disease. Full report. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. NIH Publication No. 09-5832. December 2007.
48. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Monitoring Therapy during Treatment of von Willebrand Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017 Apr 1;43(3):338–54.
49. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Haemophilia*. 2008 Mar;14(2):171–232.
50. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x. PMID: 20626619.
51. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:152-6. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.152. PMID: 23233574.
52. Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? Vol. 34, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2008. p. 97–103.
53. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):950–6.
54. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(8):1418–21.
55. Bianchi A, Haemophilia B. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study
56. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. Vol. 10, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012. p. 2223–9.
57. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova

- Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD) *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2006;4:766–73. .
58. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. Vol. 8, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010.p.2063–5.
 59. Mittal N, Naridze R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia*. 2015 Nov 1;21(6):806–11.
 60. Elbatarany M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: Adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014 Nov 1;20(6):831–5.
 61. Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, Stain AM, Sparling CR, Siekmann J, Turecek PL, Lillicrap D, Rand ML. Comprison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen binding assay. *Thromb Haemost* 2000; 84: 401-9.
 62. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):950–6.
 63. Nosek-Cenkowska B, Cheang MS, Pizzi NJ, Israels ED, Gerrard JM. Bleeding/bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 1991 Mar 4;65(3):237-41. PMID: 2048048.
 64. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, et al. DISORDERS OF COAGULATION OR FIBRINOLYSIS | Incidence and Determinants of Bleeding in Different Types of von Willebrand Disease: Results of the First Prospective Multicenter Study on 814 Italian Patients. 2007 [cited 2022 Feb 16];
 65. Masalha M, DeRowe A, Mazzawi S, Chen T, Ghanayim R, Landsberg R, Koren A. Coagulation tests or standardized questionnaire, which is better as a predictor of bleeding? A prospective study among children before tonsillectomy and/or adenoidectomy. *BMC Res Notes*. 2020 Mar 24;13(1):175. doi: 10.1186/s13104-020-05020-6. PMID: 32204728; PMCID: PMC7092510.
 66. Sim AY, Bowman M, Hopman W, Engen D, Silva M, James P. Predicting Operative Bleeding in Elective Pediatric Surgeries Using the Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) CLINICAL AND LABORATORY OBSERVATIONS e246. Vol. 36, *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014.
 67. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease.
 68. Bowman ML, James PD. Bleeding Scores for the Diagnosis of von Willebrand Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017 Jul 1;43(5):530–9.
 69. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD)
 70. Bujnicki HC, Sidonio RF, Kempton C, Kouides PA, Kulkarni R, Nugent DJ, et al. Screening for von Willebrand disease in children: A case-control study. Vol. 9, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. p. 1086–9.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :E-99166796-050.06.04-424966
Konu :Onay Kararı 21-11.1T/41

Prof. Dr. Can BALKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığımız " **Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun VonWillebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS91HD0T73

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>

Bilgi için: Halide TATAR
Unvanı: Şef



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Tutarlı İletişim gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Can BALKAN
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Ass. Dr. Arzum Hande KAMILOĞLU
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-
	ARAŞTIRMA TİPİ	Kesitsel

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	☒
	BİLGİLENDİRME FORMU	☒
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☒
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☒
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21-11.1Y/41	Tarih: 18.11.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye (Raportör)	İşbirlik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: Çocuklarda Pediyatrik Kanser Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısında Yeri

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 21-11.1T/41				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onsiyeti	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (****) Kuşaklı Zeynep
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (**)
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (**)
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (****)
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Banu Sarsık KUMBARACI	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Gülbün Rudarı NALÇAKAN	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (****)
Doç. Dr. Tahir ATIK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

- * Araştırma ile ilgili
** Toplantıya Katılmadı
*** Raporlu
****Tanlı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Dr. Nuri Üyümlü sorumlu araştırmacı olduğunda, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönerge ile Madde 5'e benzeri gereğince araştırma ek 5'e dayanarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak değerlendirilmiştir. İlgili Kurul tarafından alınmıştır.
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Bölümü'nde görev yapmak üzere kadın hastalıkları ve doğum Uzmanı Dr. Şafak Dağhan, araştırma değerlendirilmiştir. Kurul tarafından alınmıştır.

Ek 2. 0-6 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (0-6 YAŞ OLGULAR İÇİN)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri
Bu çalışmanın amacı ne? 18 yaş altı kanama semptomu olan sağlıklı, kanama semptomu olmayan sağlıklı ve vvh tanılı olgularda Pediatrik Kanama Skoru değerleriyle klinik bulguların korelasyonunu belirlemek ve Pediatrik Kanama Skorunu tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliğini belirlemek
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Yaklaşık 10 dakika süren bir anket yapılacak
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacak? 10 dakika
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 110
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Hali hazırda alınmış olan tetkiklerin sonuçlarıyla değerlendirilme yapılacak olup yeni tetkik yapılmayacaktır
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluğunuzdur. Bu koşullara uymadığınız durumlarda, araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Anketteki sorulara objektif yanıtlar vermek sizin sorumluluğunuzdur.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? 18 yaş altı kanama semptomu olan, kanama öyküsü ve semptomu olmayan olgularda ve vWH tanılı olgularda Pediatrik Kanama Skorlaması sonuçları ile klinik bulguların uyumu ve Pediatrik Kanama Skorlamasının tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliği belirlenecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Sizin verilerinizin kullanılmasına izin vermemeniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hayır
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu çalışma, tamamen gönüllülerle yapılacak bir çalışmadır. Katılma zorunluluğu söz konusu değildir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Bulunmamaktadır.		
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız.		
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.		
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.		
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Prof. Dr. Can Balkan 2- Ulaşılabilir telefon numarası: [REDACTED] 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji		
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.		
GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Dr. Arzum Hande Kamiloğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek 3. 6-12 yaş Olgular İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (6-12 yaş)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri
Bu çalışmanın amacı ne? 18 yaş altı kanama semptomu olan sağlıklı, kanama semptomu olmayan sağlıklı ve vvh tanıılı olgularda Pediatrik Kanama Skoru değerleriyle klinik bulguların korelasyonunu belirlemek ve Pediatrik Kanama Skorunu tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliğini belirlemek
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Cevaplamanın yaklaşık 10 dakika süreceği sorular soracağım
Ne kadar zamanınızı alacak? 10 dakika
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 110
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Önceden tedavine yardımcı olmak için alınan kanların sonuçlarına bakacağız, yeni kan alınmayacak.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Sorulan sorulara doğru yanıtlar vermek
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Senin gibi bazen kanamaları olan başka çocukların eğer hastaysa daha kolay tanı almasını sağlamanıza yardımcı olacaksınız
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Sizin verilerinizin kullanılmasına izin vermemeniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hayır
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu çalışma, tamamen gönüllülerle yapılacak bir çalışmadır. Katılma zorunluluğu söz konusu değildir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Bulunmamaktadır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Prof. Dr. Can Balkan

2- Ulaşılabilir telefon numarası: [REDACTED]

3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Dr. Arzum Hande Kamiloğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek 4. 12-18 yaş Olgular İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (12-18 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri
Bu çalışmanın amacı ne? 18 yaş altı kanama semptomu olan sağlıklı, kanama semptomu olmayan sağlıklı ve vvh tanılı olgularda Pediatrik Kanama Skoru değerleriyle klinik bulguların korelasyonunu belirlemek ve Pediatrik Kanama Skorunu tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliğini belirlemek
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Yaklaşık 10 dakika süren bir anket yapılacaktır
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacaktır? 10 dakika
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 110
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Hali hazırda alınmış olan tetkiklerin sonuçlarıyla değerlendirilme yapılacak olup yeni tetkik yapılmayacaktır
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluğunuzdur. Bu koşullara uymadığınız durumlarda, araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Anketteki sorulara objektif yanıtlar vermek sizin sorumluluğunuzdur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? 18 yaş altı kanama semptomu olan, kanama öyküsü ve semptomu olmayan olgularda ve vWH tanılı olgularda Pediatrik Kanama Skoruması sonuçları ile klinik bulguların uyumu ve Pediatrik Kanama Skorumasının tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliği belirlenecektir.
Araştırmaya katılmasının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Sizin verilerinizin kullanılmasına izin vermemeniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hayır
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu çalışma, tamamen gönüllülerle yapılacak bir çalışmadır. Katılma zorunluluğu söz konusu değildir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Bulunmamaktadır													
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız.													
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.													
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.													
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Prof. Dr. Can Balkan 2- Ulaşılabilir telefon numarası: [REDACTED] 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji													
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.													
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">GÖNÜLLÜNÜN</th> <th>İMZASI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADI & SOYADI</td> <td></td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>ADRESİ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TELEFONU</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TARİH</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI	ADI & SOYADI			ADRESİ		TELEFONU		TARİH	
GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI											
ADI & SOYADI													
ADRESİ													
TELEFONU													
TARİH													
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin</th> <th>İMZASI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADI & SOYADI</td> <td></td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>ADRESİ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TELEFONU</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TARİH</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI	ADI & SOYADI			ADRESİ		TELEFONU		TARİH	
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI											
ADI & SOYADI													
ADRESİ													
TELEFONU													
TARİH													
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının</th> <th>İMZASI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADI & SOYADI</td> <td>Dr. Arzum Hande Kamiloğlu</td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>ADRESİ</td> <td>EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR</td> </tr> <tr> <td>TELEFONU</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TARİH</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI	ADI & SOYADI	Dr. Arzum Hande Kamiloğlu		ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	TELEFONU		TARİH	
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI											
ADI & SOYADI	Dr. Arzum Hande Kamiloğlu												
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR												
TELEFONU													
TARİH													

Ek 5. Olgu Rapor Formu

Çocuklarda Pediatrik Kanama Skorunun Von Willebrand Hastalığı Tanısındaki Yeri

Olgu no:

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalığı varsa tanısı:

Pediatrik Kanama Skorlaması Anketi

Lütfen çocuğunuz ile ilgili olarak aşağıdaki sorulara sizin için en uygun olan yanıtı veriniz

1-Burun kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı veya yılda yılda 5 defadan az olur
- b). Yılda 5 defadan fazla olur veya yılda 5 defadan az olsa bile 10 dakikadan uzun sürer
- c). KBB doktorunun değerlendirmesi gerekti
- d). Kanamanın durması için: Burnuna tampon koydular/Koter ile yaktilar/Kanama durdurucu ilaç verdiler
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

2-Cilt kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı/Nadiren 1 cm'den küçük olur
- b). Küçük bir travmayla bile 1 cm'den büyük olur
- c). Doktora başvurmamız gerekti

3-Basit yaralanmalardan sonra morarma veya kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı veya yılda yılda 5 defadan az olur
- b). Yılda 5 defadan fazla olur veya yılda 5 defadan az olsa bile 10 dakikadan uzun sürer
- c). Doktora başvurmamız gerekti
- d). Kanamanın durması için: Tampon yaptılar / Kanama durdurucu ilaç verdiler
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

4-Ağız içi kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı
- b). En az 1 defa oldu
- c). Doktora başvurmamız gerekti
- d). Kanamanın durması için: Kanama durdurucu ilaç verdiler/Ameliyat ettiler
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

5-Mide veya barsak kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı

- b). Oldu ancak doktorların açıkladığı geçerli bir nedeni vardı (kullanmış olduğu ilaç vs.)
- c). Sebep yokken kanama başladı , Doktora başvurmamız gerekti
- d). Kanamanın durması için: Ameliyat ettiler/Kan ürünü verdiler / Kanama durdurucu ilaç/desmopressin verdiler

6-Dış çekimi sonrası kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). En az 2 defa dış çekimi oldu ikisinde de kanaması olmadı
- b). Dışı çekilmedi/1 defa çekildi kanama olmadı
- c). Oldu
- d). Doktora başvurmamız gerekti
- e). Kanamanın durması için: Dikiş atıldılar / Kanama durdurucu ilaç verdiler
- f). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

7-Ameliyat olduysa sonra kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). En az 2 defa oldu ikisinde de kanaması olmadı
- b). Ameliyat olmadı/1 defa ameliyat oldu, kanama olmadı
- c). Oldu
- d). Doktorun değerlendirmesi gerekti
- e). Kanamanın durması için: Dikiş atıldılar / Kanama durdurucu ilaç verdiler
- f). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

8-Eğer çocuğunuz kız ise fazla regl kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Olmadı
- b). Doktora başvurmamız gerekti
- c). Kanamanın durması için: İlaç verdiler(Kanama durdurucu veya oral kontraseptif)
- d). Kanamanın durması için küretaj yapılması gerekti/Demir tedavisi verildi
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti

9-Kas içi kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı
- b). Travma sonrası oldu ve tedavisiz iyileşti
- c). Kendiliğinden oldu ve tedavisiz iyileşti
- d). Kanamanın durması için: Kanama durdurucu ilaç verdiler/Kan ürünü alması gerekti
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti/Ameliyat olması gerekti

10-Eklemler içi kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı
- b). Travma sonrası oldu ve tedavisiz iyileşti
- c). Kendiliğinden oldu ve tedavisiz iyileşti
- d). Kanamanın durması için: Kanama durdurucu ilaç verdiler/Kan ürünü alması gerekti
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti/Ameliyat olması gerekti

11-Beyin kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı
- b). Subdural girişim ile tedavi edildi
- c). İntraserebral girişim ile tedavi edildi

12- İdrarında, göz içinde, doğum sonrası kafasında, sünnnet, göbek düşmesi gibi olaylardan sonra kanaması oldu mu? Olduysa;

- a). Hiç olmadı
- b). Oldu
- c). Doktora başvurmamız gerekti
- d). Kanamanın durması için: Kanama durdurucu ilaç verdiler/ameliyat ettiler/demir tedavisi verdiler
- e). Kanama nedeniyle kan ürünü/desmopressin alması gerekti



ÇOCUKLARDA PEDİATRİK KANAMA SKORNUNUN VON WİLLEBRAND HASTALIĞI TANISINDAKİ YERİ

Yazar Arzum Hande Kami loğlu

Gönderim Tarihi: 09-Mar-2022 11:28AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1780126227

Dosya adı: ARZU_HANDE_TEZ.docx (220.68K)

Kelime sayısı: 12154

Karakter sayısı: 76297

ÇOCUKLARDA PEDİATRİK KANAMA SKORNUNUN VON WILLEBRAND HASTALIĞI TANISINDAKİ YERİ

ORJİNALLIK RAPORU

%8	%7	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
3	9lib.net İnternet Kaynağı	%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	"Abstracts", Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015. Yayın	<%1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

onlinelibrary.wiley.com

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	"ABSTRACTS OF THE XXIV CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS", Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013. Yayın	<% 1
12	doczz.net İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.ofthalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	online.psychopharmacology-update2021.org İnternet Kaynağı	<% 1
16	SOYORAL, Lokman, ÇEĞİN, Muhammed Bilal, YÜZKAT, Nureddin, PEKER, Ayşe Ekmen and GÖKTAŞ, Uğur. "Von Willebrand Hastalığı Olan Bir Olguda Femoral- Siyatik Sinir Bloğu: Olgu Sunumu", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Yayın	<% 1
17	acikerisim.karatay.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

- 18 kutfd.kku.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 19 www.glowm.com <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 20 Raza Alikhan. "Treatment of patients with von Willebrand disease", Journal of Blood Medicine, 2011 <% 1
Yayın
-
- 21 YETKİN, Özkan, AKSOY, Yüksel, TURHAN, Hasan, İN, Erdal, KARAHAN, Mukadder, KILIÇ, Talat, HACIEVLİYAGİL, Süleyman Savaş and GÜNEN, Hakan. "Akciğer ve kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyinin prognostik değeri", Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği, 2007. <% 1
Yayın
-
- 22 library.cu.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 23 Fatih Şap, Tülay Kavaklı, Kaan Kavaklı, Ceyhun Dizdarer. "The Prevalence of von Willebrand Disease and Significance of in Vitro Bleeding Time (PFA-100) in von Willebrand Disease Screening in the İzmir Region", 'Galenos Yayınevi', 2013 <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 24 Submitted to University of Technology, Sydney <% 1
-

25	aseestant.ceon.rs İnternet Kaynağı	<% 1
26	eprints.whiterose.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
29	mmj.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
30	Jay Dhanapal, Nicola Curry. "Clinical aspects of coagulation and haemorrhage", Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2019 Yayın	<% 1
31	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
32	tahek.esfam.org İnternet Kaynağı	<% 1
33	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
34	utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.hec.ca İnternet Kaynağı	<% 1

36	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	Ceylan Bal, Oya Torun Güngör, Hüseyin Tuğrul Çelik, Sedat Abuşoğlu et al. "Assessment of renal functions with different glomerular filtration rate formulas in children with acute exposure of mercury", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
38	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
39	turkailehekderg.org İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.akademikbilgisistemi.com İnternet Kaynağı	<% 1
41	www.cpd-pharma.ae İnternet Kaynağı	<% 1
42	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
43	"Abstracts—APASL 2013", Hepatology International, 2013 Yayın	<% 1
44	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1

45

YILDIZ, Ali, GÜR, Mustafa, YILMAZ, Remzi, DEMİRBAĞ, Recep, ÇELİK, Hakim, ASLAN, Mehmet and KOÇYİĞİT, Abdurrahim.

"Lymphocyte DNA damage and total antioxidant status in patients with white-coat hypertension and sustained hypertension", Türk Kardiyoloji Derneği, 2008.

Yayın

<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde