

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇHASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**MENORAJİLİ HASTALARDA VON WILLEBRAND  
HASTALIĞI VE TROMBOSİT FONKSİYON  
BOZUKLUKLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SİBEL KABUKÇU HACIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**


**PROF. DR. ALİ KESKİN**

**DENİZLİ-2009**

Prof. Dr. Ali KESKİN danışmanlığında Dr. Sibel KABUKÇU HACIOĞLU tarafından yapılan Menorajili Hastalarda Von Willebrand Hastalığı Ve Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Araştırılması" başlıklı çalışma jürimiz tarafından İçhastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Ali Keskin 

ÜYE Dr. Veli Gökben 

ÜYE Yrd. Doç. Dr. İsmail Sarı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

  
...../.....  
(gün/ay/yıl)

Prof. Dr. Zafer AYBEK  
Dekan

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>MENORAJİ</b> .....	2
<b>Tanım</b> .....	2
<b>Menorajinin Nedenleri</b> .....	4
<b>Menoraji Nedeni Olabilecek Koagulasyon Bozuklukları</b> .....	6
<b>Trombositopeniler</b> .....	7
<b>İdiyopatik Trombositopenik Purpura</b> .....	7
<b>İnfeksiyonların seyrinde görülen trombositopeniler</b> .....	8
<b>İlaça bağlı trombositopeniler</b> .....	8
<b>Kahtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları</b> .....	8
<b>Glanzman Trombastenisi</b> .....	9
<b>Bernard Soulier Sendromu</b> .....	10
<b>Trombosit sekresyon bozuklukları</b> .....	11
<b>Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)</b> .....	11
<b>Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)</b> .....	12
<b>Sinyal ileti ve salınım kusurları</b> .....	12
<b>Tromboksan sentez bozuklukları</b> .....	13
<b>Trombosit prokoagulan aktivite bozuklukları</b> .....	13
<b>Akkiz Trombosit Fonksiyon Bozuklukları</b> .....	13
<b>Trombosit Sayı ve Fonksiyonlarını Değerlendiren Testler</b> .....	16
<b>VON WILLEBRAND HASTALIĞI</b> .....	23
<b>Von Willebrand Faktörü (VWF)</b> .....	24
<b>Klinik Belirtiler</b> .....	27
<b>VWH'nin Sınıflaması</b> .....	27
<b>Laboratuvar bulguları</b> .....	31
<b>Tedavi</b> .....	37
<b>Edinsel VWH</b> .....	41
<b>Pseudo-VWH</b> .....	41

<b>Von Willebrand Hastaliginin Obstetrik ve jinekolojik boyutu.....</b>	<b>42</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>48</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>84</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>104</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>106</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>108</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>110</b>
<b>EK-I.....</b>	<b>125</b>



## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1</b> Menstrual öyküde sorulması gereken sorular	3
<b>Tablo -2</b> Menoraji nedenleri	5
<b>Tablo -3</b> Menoraji Nedeni Olabilecek Koagulasyon Bozuklukları	6
<b>Tablo -4</b> Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları	9
<b>Tablo -5</b> Trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan ilaçlar	14
<b>Tablo -6</b> Trombosit fonksiyon bozukluğu yapan sistemik hastalıklar	14
<b>Tablo -7</b> Hastalıklarda trombositlerin agonistlere verdiği cevaplar ve tanı için gerekli diğer çalışmalar	21
<b>Tablo -8</b> Menoraji yakınması ile başvuran kadınlarda laboratuvar çalışmaları ve yorumlanması	22
<b>Tablo -9</b> VWH prevalans çalışmaları	24
<b>Tablo -10</b> VWH alt tiplerinin sıklıkları	28
<b>Tablo -11</b> VWH alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri	32
<b>Tablo -12</b> Menorajisi olan kadınlarda kanama bozukluklarının sıklıkları	42
<b>Tablo -13</b> Çalışılan Testlerin Referans Aralıkları	50
<b>Tablo -14</b> Trombosit fonksiyon bozukluklarında trombositlerin reaktif ajanlarına verdiği cevaplar	56
<b>Tablo -15</b> Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar verileri	59
<b>Tablo -16</b> Çalışmaya alınan hastaların kan grubu dağılımı	60
<b>Tablo -17</b> Çalışmaya alınan hastalarda kanama sıklıkları	62
<b>Tablo -18</b> VWH tanısı konan hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları	64
<b>Tablo -19</b> İlımlı Faktör eksikliği olan hastaların FVIII düzeyleri	65
<b>Tablo -20</b> VWH, Trombosit fonksiyon bozukluğu, Faktör eksikliği ve kanama bozukluğu saptanmayan hastaların kan grubu dağılımı	66
<b>Tablo -21</b> VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastalarla kanama bozukluğu saptanmayan hastaların menstruasyon özelliklerinin karşılaştırılması	67

<b>Tablo -22</b>	“Mens nedeniyle kıyafetlerinizde lekelenme olur mu?” sorusuna verilen cevaplar	68
<b>Tablo -23</b>	Ped değiştirme sıklıkları	68
<b>Tablo -24</b>	Menstruasyonun günlük aktivitelere etkisi	69
<b>Tablo -25</b>	Menstruasyonun ruhsal durum üzerine etkisi	70
<b>Tablo -26</b>	Kanama bozukluğunun dismenore şiddeti üzerine etkisi	71
<b>Tablo -27</b>	Menoraji nedeniyle işgücü kaybı oranları	71
<b>Tablo -28</b>	Kanama bozukluğunun midsiklus ağrısı üzerine etkisi	72
<b>Tablo -29</b>	Kanama bozukluğunun NSAII kullanımını üzerine etkisi	73
<b>Tablo -30</b>	Kanama bozukluğunun menoraji süresi üzerine etkisi	73
<b>Tablo -31</b>	Kanama bozukluğunun kadın-doğum cerrahisine maruz kalma üzerine etkisi	74
<b>Tablo -32</b>	Kanama bozukluğunun anemi öyküsü üzerine etkisi	74
<b>Tablo -33</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde burun kanaması sıklığı	75
<b>Tablo -34</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde diş eti kanaması sıklığı	75
<b>Tablo -35</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde diş çekimi sonrası kanaması sıklığı	75
<b>Tablo -36</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde kolay morarma öyküsü sıklığı	76
<b>Tablo -37</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde yaralanma sonrası kanama sıklığı	76
<b>Tablo -38</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde postoperatif kanama sıklığı	77
<b>Tablo -39</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde postpartum kanama sıklığı	77
<b>Tablo -40</b>	Kanama bozukluklarında anamnezde doğum sırasında transfüzyon sıklığı	78
<b>Tablo -41</b>	Kanama bozukluklarında ailede menoraji sıklığı	78
<b>Tablo -42</b>	Kanama bozukluklarında ailede cerrahi girişimlerde kanama sıklığı	79
<b>Tablo -43</b>	VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve kanama bozukluğu saptanmayan hastaların laboratuvar verileri	80

<b>Tablo -44</b>	Kan grubuna göre VWF:Ag düzeyleri	81
<b>Tablo -45</b>	Kollajen ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi	81
<b>Tablo -46</b>	ADP ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi	82
<b>Tablo -47</b>	Epinefrin ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi	82
<b>Tablo -48</b>	Ristosetin ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi	82
<b>Tablo -49</b>	Ricof aktivitesinin anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi	83
<b>Tablo -50</b>	Çalışmalarda saptanan VWH prevalans oranları, yaş, kan grubu dağılımı, menoraji tanımları, VWH tanısı için kullanılan laboratuvar testleri ve bizim çalışmamızla karşılaştırması	87

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil-1</b>	Menstrual kan kaybının resimli kart yöntemi ile değerlendirilmesi	4
<b>Şekil-2</b>	Menoraji Nedenleri	6
<b>Şekil-3</b>	VWF'ün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı VWH tipleri	25
<b>Şekil-4</b>	Hemostazda VWF'nün rolü	26
<b>Şekil-5</b>	VWH tanısında uygulanabilecek algoritım	36
<b>Şekil-6</b>	Çalışmaya alınan hastalara verilen resimli menstrual kan kaybı değerlendirme kartları	48
<b>Şekil-7a-7b</b>	Agregasyon testlerinin çalışma prensibi	52
<b>Şekil-8a-8d</b>	Agregasyon test sonucuna ait örnek eğriler	53
<b>Şekil-9</b>	Bir hastaya ait normal agregometre test sonucu	55
<b>Şekil-10a</b>	Ricof aktivitesi normal olan hastaya ait sonuç eğrisi	57
<b>Şekil-10b</b>	Ricof aktivitesi düşük olan hastaya ait sonuç eğrisi	58
<b>Şekil-11</b>	Çalışma sonucunda bulunan VWH, Trombosit fonksiyon bozukluğu ve faktör eksikliği prevalansları	62
<b>Şekil-12</b>	Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Dağılımı	65

## KISALTMALAR

- PBAC: (Pictorial Blood Assesment Chart)  
VWH: Von Willebrand Hastalığı  
VWF: Von Willebrand Faktörü  
İTP: İdiopatik trombositopenik purpura  
GP: Glikoprotein  
ADP: Adenozin difosfat  
CD: Cluster of Differentation  
DDAVP: Desmopressin  
TX A2: Tromboksan A2  
KZ: Kanama Zamanı  
PT: Protrombin Zamanı  
APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
GİS: Gastrointestinal Sistem  
PFA-100: Platelet Function Analyzer  
OKS: Oral Kontraseptif  
NSAİİ: Non steroid antiinflamatuar ilaç  
FVIII: Faktör VIII  
FIX: Faktör IX  
VWF: Ag: Von Willebrand Faktör Antijeni  
RIPA: Ristosetinle trombosit agregasyonu  
Ricof: Ristosetin kofaktör aktivitesi  
TDP: Taze Donmuş Plazma  
EAKA: Epsilon amino kaproik asit  
FVIIa: Aktif Faktör VII  
IVIG: IV Immunglobulin  
D&C: Dilatasyon ve Küretaj  
DİK: Dissemine İnvasküler Koagülasyon  
HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom  
TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

## GİRİŞ VE AMAÇ

Doğurganlık çağındaki bayanlarda menstruasyon bozuklukları yaygın klinik problemdir ve menoraji bu bozukluklardan en sık olanıdır. Menoraji yoğun menstrual kanama ve bunun düzenli sikluslarla devam etmesi olarak tanımlanır. Menorajiden çeşitli sistemik ve lokal bozukluklar sorumlu olabilir ancak etkilenen kadınların yarısından fazlasında organik bir patoloji saptanamamaktadır.

Artmış menstrual kan kaybı yakınması olan bir hastada öncelikle kanamanın nedeni olabilecek jinekolojik bir sebep olup olmadığı araştırılmalıdır. Ancak bu sırada araştırılması gereken nedenler arasında sistemik hastalıklar özellikle de kanama diyatezine neden olan hematolojik hastalıklar da akla getirilmelidir. Çoğu kez hasta tarafından fark edilmeyen bu hastalıkların hafif formlarının bazen tek belirtisi menoraji olabilir. Çoğunlukla reproduktif dönemin erken zamanlarında rastlansa da bu hastalıkların hafif formlarını tüm yaşlardaki kadınlarda görmek mümkündür. Von willebrand hastalığı ve onun kadar sık olmamakla birlikte pıhtılaşma faktörü eksiklikleri, trombosit fonksiyon bozuklukları bu hastalıklar arasındadır.

Ülkemizde menoraji yakınması olan bayanlarda VWH sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar çok azdır. Bu çalışma ile bölgemizde menoraji yakınması ile jinekoloji polikliniklerinde değerlendirilen ve lokal jinekolojik patoloji saptanmayan bayanlarda trombosit fonksiyon bozuklukları ve VWH sıklığı belirlenmesi amaçlanmaktadır. Böylece VWH saptanan bireylerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi, kanama durumunda veya menstruasyon dönemlerinde desmopressin, antifibrinolitik ajanlar veya faktör konsantreleri gibi hemostatik müdahaleler ile morbiditenin azaltılması, olası kanama problemlerine karşı alınması gereken önlemlerin belirlenmesi ve genetik danışmanlık hizmetleri gibi bireylere ve ailelerine yönelik sağlık hizmetlerinin verilmesi mümkün hale gelebilecektir.

## GENEL BİLGİLER

### MENORAJİ

#### Tanım

Menorajinin tanımını, patofizyolojisini anlamak için menstruasyonun ovaryan ve endometrial fizyolojisini bilmek gerekir. Her 21-35 günde bir kanama ile sonlanan menstrual siklus dört fazdan oluşur; proliferatif, ovulasyon, sekresyon ve dökülme fazları (1-3).

Menstrual fazlar sırasında endometriumdaki değişiklikler östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir. Bununla birlikte çok sayıda büyüme faktörü, peptidler ve enzimler bu değişikliklere etkilidir. Overlerde foliküler gelişme olurken, endometriumun fonksiyonel tabakası proliferatif fazdadır. Ovulasyon sonrası beklenen gebelik materyali için uygun ortam olan sekretuar faz değişikliklerini gösterir. Gebelik oluşmaz ise fonksiyonel tabakada dökülme fazı başlar ki bu, menstruasyon fazı olarak da adlandırılır. Endometriumun bir sonraki döneme hazırlanması için gereken rejenerasyon ise endometriumdaki bazal tabaka hücrelerince sağlanır (2,3). Normal menstrual kanamanın olabilmesi, over ve uterus endometriumu arasındaki fizyolojik etkileşimin dışında hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın ve genital anatomisinin normal olmasını da gerektirir. Dolayısıyla uterusdan olan anormal kanamalarda tüm bu yapıların fizyolojisi sorgulanmalıdır (1-3).

Normal menstrual siklusun ortalama süresi 28 gündür (21-35 gün). Ortalama vajinal kanama süresi 4 gün (2-8 gün) olup, ortalama kanama miktarı 40 ml'nin altındadır (20-80 ml). Adet süresinin 7 günden uzun ve menstrual kan kaybının 80 ml'den fazla olması **menoraji (hipermenore)** olarak kabul edilir. Menoraji ile karışabilecek terimlerden **metroraji**, menstrual periyotlar arasında herhangi bir zamanda oluşan düzensiz kanama olarak tanımlanırken **menometroraji**, düzensiz aralıklarla görülen uzamış yada aşırı kanamadır. **Polimenore** ise 21 günden daha kısa aralıklarla ortaya çıkan kanama olup bunlar koagülasyon bozuklukları ile daha az ilgilidir (4,5).

Menorajinin objektif olarak değerlendirilmesi zordur. Siklus boyunca menstrual kan kaybı 80 ml'den fazla olan kadınların 1/3'ü adet miktarlarını normal kabul ederken, kan kaybı 20 ml'den az olan kadınların %15'i kendilerini fazla adet görüyor sınıfına sokabilmektedirler. Klinik olarak inandırıcı menoraji ile başvuran kadınların %50'sinden azında menoraji saptanmıştır. Yani hastanın tanımı ile menstrual kan kaybının objektif ölçümü arasında değişen bir korelasyon mevcuttur (4,6). Menstrual kan kaybını belirleyecek objektif ve pratik bir yöntem bulmak için pek çok araştırma yapılmıştır. Kan kaybı miktarının doğrulanmasında detaylı bir menstrual öykü alınması önemli olmakla birlikte çoğu çalışmada siklus boyunca kullanılan ped sayısı ile objektif ölçülen kan kaybı arasında korelasyon bulunmamıştır. Bununla birlikte objektif menorajisi olan çoğu kadın çocuk bezi, aynı anda iki ped veya ped ile beraber tampon kullanır. 0.5-2 saat ara ile ped değiştirir, iç çamaşırını veya gece yatak çarşafını kirletecek miktarda, çoğu kez pıhtılı vasıfta vajinal kanama tarifler. Bu kadınların çoğunda demir eksikliğine bağlı kansızlık hikayesi vardır ve kanamanın yoğunluğundan dolayı okul veya işlerinden izin almak zorunda kalırlar. Bu nedenle bunu baz alarak fazla menstrual kanama yakınması ile başvuran hastalarda Tablo-1'de yer alan soruların sorulması yol gösterici olabilir (4).

**Tablo – 1:** Menstrual öyküde sorulması gereken sorular

---




Bir mens siklusu süresince ne kadar ped/tampon kullanıyorsunuz?
Yoğun günlerinizde ne sıklıkla pedinizi değiştiriyorsunuz?
Çocuk bezi, süper (ultra) ped-tampon kullanıyormusunuz?
Aynı zamanda hem tampon ve hem ped kullanırmısınız?
Mens nedeniyle kıyafetlerinizde lekelenme olurmu?
Şimdiye kadar kansızlık veya demir eksikliğiniz olduğu söylendi mi?
Menslerinizin yoğunluğu nedeniyle okul veya işinizden izin almak zorunda kalırmısınız?

---

Son 25 yıl içindeki araştırmalar menorajinin değerlendirilmesinde daha güvenilir ve üretken yöntemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu yöntemlerin en güvenilir olanı spektrofotometrik ölçüm yöntemi olan Alkalın Hematin metodudur. Ancak bu, klinik açıdan uygulanması zor bir metottur. Bu yöntem yerine geliştirilen



PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) skorum yöntemi hem klinik uygulaması daha kolay hem de güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntemde bir mens dönemi boyunca kullanılan pedler boyanma miktarlarına, pıhtı varlığına ve pıhtının büyüklüğüne göre skorlanır ve klasik olarak skoru 100'ün üzerinde olan hastalarda menoraji olduğu kabul edilir (Şekil-1). Alkalın hematin yöntemi ile karşılaştırıldığında yöntemin spesifikliğı %89, sensitivitesi %86 olarak bulunmuştur. Ancak daha sonra bu skorum 185'in üzerinde olmasının daha yüksek pozitif ve negatif prediktif değerinin olduğu bildirilmiştir (4,7-10).

		1	2	3	4	5	6	7	8
1 puan									
5 puan									
20 puan									
Küçük Pıhtı 1 puan Büyük pıhtı 5 puan	Pıhtı (Var /Yok)								

**Şekil – 1:** Menstrual kan kaybının resimli kart yöntemi ile değerlendirilmesi: Hastaya mens döneminde kirlettiği ped veya tamponu kirlenme derecelerine ve üzerindeki pıhtıların varlığı ve pıhtı büyüklüğüne göre resimli kart üzerinde işaretlemeleri istenir. Sayılar günleri temsil etmektedir. Minimal kirlenme 1 puan, orta derecede kirlenme 5 puan, tamamen kirlenme 20 puan, küçük pıhtılar 1 puan, büyük pıhtılar 5 puan olarak değerlendirilir. Örneğin kullanılan ped orta derecede kirlenmişse ve üzerinde küçük pıhtılar varsa pedin skoru 5 (orta derece kirlenme için) + 1 (küçük pıhtılar için) = 6 olarak kabul edilir. Bir mens siklusu boyunca kullanılan pedlerin skorları toplandığında 185 ve üzerinde ise menoraji kabul edilir.

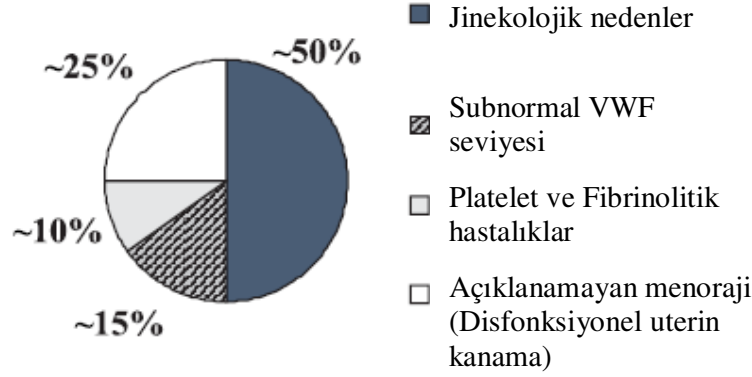
## Menorajinin Nedenleri

Menorajinin nedenleri; organik nedenler ve herhangi bir organik nedenin saptanamadığı disfonksiyonel uterin kanamalar olarak iki ana başlıkta incelenebilir (1, 11-13) (Tablo - 2).

**Tablo - 2: Menoraji nedenleri**

<b>Organik sebepler</b>	<b>Gebelik ve gebelik ile ilişkili durumlar</b>
	Ablatio plasenta
	Ektopik gebelik
	Düşük
	Plasenta previa
	Trofoblastik hastalıklar
	<b>Pelvik patolojiler</b>
	İnfeksiyonlar (servisit, endometrit, salpingit)
	Benign hastalıklar (miyom, polip, endometrial hiperplazi)
	Malign hastalıklar (endometrium, over ve serviks kanseri)
	Travma ve yabancı cisim
	<b>Sistemik hastalıklar</b>
	Endokrin hastalıklar (tiroid hastalıkları, hipofiz/adrenal bez disfonksiyonları, polikistik over sendromu )
	Koagulasyon bozuklukları
Karaciğer hastalığı	
Böbrek yetmezliği	
<b>İlaçlar ve iyatrojenik sebepler</b>	
Antikoagülanlar, antipsikotikler, kortikosteroidler, hormon tedavileri, tamoksifen, intrauterin araçlar	
<b>Nonorganik sebepler</b>	Disfonksiyonel uterin kanama

Menoraji nedenlerinin çoğu gebelik ve gebelik ilişkili durumlar ve pelvik patolojilerden kaynaklanır. Ancak bunların belirlenemediği durumlarda mutlaka sistemik hastalıklar özellikle koagulasyon bozukluklarının varlığı araştırılmalıdır. Yine de tüm bu nedenlerin hiçbirinin saptanamadığı hastaların sayısı da az değildir. Bu klinik durum ise disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılmaktadır (4) (Şekil - 2).



Şekil – 2: Menoraji Nedenleri

### Menoraji Nedeni Olabilecek Koagulasyon Bozuklukları

Menoraji nedeni olabilecek koagulasyon bozuklukları; trombosit hastalıkları ve pıhtılaşma faktör bozuklukları olarak iki grupta incelenebilir. Bunları da kendi içerisinde edinsel ve konjenital nedenler olarak sınıflamak mümkündür (14-16). (Tablo - 3).

**Tablo – 3: Menoraji Nedeni Olabilecek Koagulasyon Bozuklukları**

1. Trombosit hastalıkları
- Trombositopeniler
- Trombosit fonksiyon bozuklukları
Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
Glanzmann trombastenisi
Bernard-Soulier sendromu
Trombosit sekresyon bozuklukları
Von Willebrand Hastalığı
Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları:
İlaçlar: aspirin, heparin, klofibrat, sülfonpirazon, dipridamol
Böbrek yetmezliği (üremi) Karaciğer yetmezliği
Myeloproliferatif hastalıklar Paraproteinemiler
Edinsel trombosit depo havuzu hastalığı
2. Pıhtılaşma faktörlerinin bozuklukları
- Konjenital pıhtılaşma faktörleri eksiklikleri
Edinsel nedenler (Vitamin K eksikliği, Karaciğer hastalıkları, Dolaşan antikoagülanlar, Yaygın damar içi pıhtılaşması)

## **Trombositopeniler**

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin sitoplazmik parçacıklarından oluşmaktadır. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı 150 000-450 000/mm<sup>3</sup>'dir. Trombositopeni ise bu değerin <150 000/mm<sup>3</sup> olmasıdır. Trombositopeniler; genel olarak yapım azlığı, yıkım artışı ve trombosit dağılımında bozukluk sonucu oluşur. Yapım azlığında, kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış olup, buna bağlı olarak üretimde azalma vardır. Artmış trombosit yıkımında ve anormal trombosit dağılımında kemik iliğinde megakaryositler normal veya çoğunlukla artmış saptanır (17,18). Burada trombositopeninin en sık üç nedeni olan; idiopatik trombositopenik purpura, infeksiyonlara ve ilaçlara bağlı trombositopeniler üzerinde durulacaktır.

## **İdiopatik Trombositopenik Purpura**

İdiopatik trombositopenik purpura (İTP), plateletlere karşı otoantikörlerin gelişmesi sonucu, başta dalakta olmak üzere plateletlerin fagosite edilip yıkılmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülebilirse de çocuk ve genç erişkinlerde daha çok görülür. Genel olarak çocukluklarda infeksiyonu takiben ani olarak ortaya çıkar. Spontan remisyon sık olarak izlenir. Kronik formu azdır. Erişkin tipinde ise başlangıç sinsi olup, spontan remisyon seyrek ve kronik forma dönüşüm fazladır. Deri kanamaları, purpura ve ekimozlar şeklindedir. Epistaksis, dişeti kanaması, vajinal ve gastrointestinal kanamalar şeklinde mukoza kanamaları görülebilir. En önemli laboratuvar bulgusu trombositopeni ve trombosit anizositozudur. Çevresel kan yaymalarında atipik şekilli irili ufaklı trombositler görülür. Kan kaybı varsa başlangıçta normokrom normositer bir anemi bulunduğu halde, uzun süren kanamalardan sonra demir eksikliği anemisi (hipokrom mikrositer anemi) görülür. Lökosit sayısı genellikle normaldir. Kemik iliği normosellülerdir. Megakaryositler normal sayıda veya artmış olabilir. Büyük, tek nükleuslu, genç (immatür) megakaryositler görülür. Hastalık tanısı esas olarak diğer trombositopeni yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konulmaktadır (19).

## **İnfeksiyonların seyrinde görülen trombositopeniler**

İnfeksiyonlar, trombositopeni yapan hastalıkların başında gelmektedir. Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatit virusları ve HIV gibi birçok viral infeksiyonun seyrinde trombositopeni meydana gelebilir. Mikoplasma, mikobakteri, burucella ve malarya gibi birçok infeksiyöz hastalığın seyrinde de trombositopeni görülür. Bu hastalıkların çoğunda trombositopeni, trombosit yapımının azalmasına bağlı olduğu halde bazılarında immün mekanizma ile meydana gelir. Sepsisli hastalarda görülen trombositopeninin en önemli sebebi artmış M-CSF ün etkisi ile oluşan trombosit fagositozudur (17,18).

## **İlaça bağlı trombositopeniler**

Potansiyel olarak tüm ilaçlar trombositopeni yapabilmektedir. Bazı ilaçlar kemik iliği supresyonu (pansitopeni) yaparak veya megakaryositleri baskılayarak trombositopeni yaparken bazı ilaçlar doğrudan trombositlere etki ederek trombositopeniye sebep olurlar. Sitostatik ilaçlar kemik iliğini baskılayarak pansitopeniye sebep olabilirler. Busulfan, siklofosamid, folik asid antagonistleri, antimitotikler, sitostatik antibiyotikler, klorotiazid, östrojen, etanol megakaryositleri baskılayarak trombositopeniye sebep olurlar. Kinin, kinidin, fenasetin, metisilin, penisilin, sülfonamidler, altın tuzları ve heparin gibi ilaçlar alındıktan sonra trombositlerle etkileşen bir takım antikorların meydana gelmesine sebep olarak immunolojik yolla trombositopeni yaparlar (17,18).

## **Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları**

Trombositlerin fonksiyonlarından herhangi birindeki kusur, primer hemostatik tıkaçın oluşturulamaması ile kanamaya eğilim oluşturur. Trombosit sayısı ve koagülasyon testleri normal, kanama zamanı uzun olan hastada kanama bulgularının olması trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Trombosit fonksiyon bozuklukları kalıtsal (Tablo-4) veya akkiz olabilirler. Kalıtsal bozuklukların görülmesi oldukça nadir iken, akkiz olanlarla sıklıkla karşılaşılır (20).

**Tablo – 4: Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları**

---

Trombosit adezyon bozuklukları (Bernard-Soulier sendromu, VWH)

Trombosit agregasyon bozuklukları (Glanzman trombastenisi)

Trombosit sekresyon bozuklukları

- Depo havuzu eksikliği
  - Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)
  - Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)
- Sinyal ileti ve salınım kusurları

Tromboksan sentez kusurları

Trombosit prokoagülan aktivite bozuklukları

---

**Glanzman Trombastenisi**

Otozomal resesif kalıtılan bir kanama bozukluğu hastalığıdır. Homozigotlarda her çeşit kanama gözlenebilir. Heterozigotlar ise genellikle asemptomatiktir. Kanama problemleri genelde mukoza ve deri kaynaklıdır. Kadınlarda ağır ve uzun süreli adet kanamaları en sık karşılaşılan yakınmadır. Doğum sonrası ağır kanamalar görülebilir. Hastalığın şiddetinde yaşla beraber azalma meydana gelir (20,21).

Bu hastalarda ana bozukluk trombosit GPIIb/IIIa kompleksinin eksik ya da hatalı olmasıdır. Bunun sonucunda aktive olan trombositlerde GPIIb/IIIa heterodimerleri oluşamaz ve trombosit fibrinojen bağlanması yetersiz düzeyde yada hiç gerçekleşemez. GP IIB/IIIa reseptörleri aynı zamanda fibrinojenin trombositin alfa granüllerine alınmasını da sağlamaktadır. Bu iki glikoproteinden herhangi birisinin kusurlu olması yada yokluğu GP kompleksi oluşumuna engel olur ve mevcut normal GP hızla yıkılır. Sonuç olarak GP'lerden birinin yokluğu diğeri de yokmuş gibi fonksiyonu bozar. Hastalığın üç tipi vardır. Tip I: GPIIb/IIIa <%5, alfa-granül fibrinojeni ve pıhtı retraksiyonu yoktur. Tip II: GPIIb/IIIa %10-20, alfa-granül fibrinojeni vardır ve pıhtı retraksiyonu azalmıştır. Varyant tipte ise GPIIb/IIIa >%50'dır ve GPIIb/IIIa'da kantitatif olmaktan çok kalitatif sorun vardır (20-22).

Tanı Kanama Zamanı (KZ) uzaması ile beraber ADP, kollajen, epinefrin, trombin ve araşidonik asitle agregasyon olmaması ile konulur. Ristosetine yanıt normaldir. Pıhtı retraksiyon testinin de bozuk bulunması tanıyı destekler. Trombosit

sayısı normal ancak antikoagülansız yapılan periferik yaymada trombositlerin küme yapmadıkları ve dağınık durdukları dikkat çeker. Ayrıca flow sitometrik olarak trombositlerde CD 41/CD61 eksikliği saptanabilir (21,23,24).

Ağır kanamalarda trombosit transfüzyonları ile kontrol sağlanabilir. Ancak alloantikorlar gelişerek trombosit transfüzyonlarına karşı direnç oluşturabilir. Bu nedenle, trombosit transfüzyonu konusunda hassas davranılmalı ve HLA uygun trombosit kullanımına çalışılmalıdır. Fibrinolizi engelleyen ilaçlar [Epsilon amino kaproik asit (EAKA) gibi] ve yüzeysel uygulamalar da (trombin veya bası gibi) kanama kontrolünde yardımcı olabilir. Östrojen tedavisinin doğum kontrol hapı şeklinde kullanılması özellikle menorajilerin kontrolünde yararlıdır. Durdurulamayan kanamalarda Rekombinan Faktör VIIa önerilmektedir (21,25).

### **Bernard Soulier Sendromu**

Trombositopeni, dev trombositler ve GPIb/IX kompleksindeki kusur sonucu trombosit adezyonunda bozukluk olması özelliğidir. Trombosit trombin etkileşimi de bozulmuştur. Trombosit, yüzeyinde yer alan GPIb/IX ile yüksek akım hızına sahip bölgelerdeki damar endotel alt tabakasına, VWF aracılığıyla adezyonunu gerçekleştirir. GPIb/IX trombositlerin fibrine bağlanabilmesi için de reseptör olarak görev yapar. Bundan dolayı eksikliği veya anormalliğinde trombositler endotel alt tabakasına yapışamazlar. GPIb trombosit membranının hücre iskelet sistemiyle olan bağlantısını sağlar. Eksikliğinde membran iskelet sistemi ilişkisi bozulur. Bu durum ise muhtemelen Bernard-Soulier sendromunda trombositlerin anormal şekillerinden sorumludur. Nadir görülür ve otozomal resesif geçişlidir. Sendroma neden olan çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (20,21,24).

Çocukluk çağında purpuralar, burun kanaması, ağız ve diş eti kanaması ile karşılaşılabılır. Daha ileri yaşlarda ise GIS kanaması, ağır ve uzun süreli adet kanamaları olabilir. Semptomlar yaşın ilerlemesi ile azalma eğilimindedir (21,24).

Laboratuvar bulgusu olarak; değişen derecelerde trombositopeni vardır ve ağır trombositopeni ile karşılaşılabılır. Periferik yaymada büyük ve düzensiz şekillerde

trombositler görülür. VWH'nda olduğu gibi ristosetin ile agregasyon yanıtı alınamaz. Ancak VWH'nda, ristosetin ile agregasyon kusuru VWF içeren sağlıklı plazma eklenmesi ile ortadan kalkarken, Bernard-Soulier sendromunda düzelme olmaz. Trombin ile de agregasyon yanıtı bozulmuştur. Ancak yüksek dozlarında cevap alınabilir. Trombosit membran glikoproteinlerinin immün elektroforezi veya akım sitometri incelemesi GPIb/IX kompleksinde azalma olduğunu gösterir ve tanıyı teyit eder (23,24,26).

Glanzmann Trombastenisinde olduğu gibi çok zor durumda kalınmadığı takdirde olası alloimmünizasyonu engellemek için trombosit transfüzyonundan kaçınılmalıdır. Menorajide oral kontraseptifler önerilmektedir. Fibrinolizi engelleyen ilaçlar (EAKA gibi) kanama kontrolünde, primer hemostatik tıkaçın hasar bölgesinde sağlam olarak kalmasını sağlayarak yararlı olabilir. Desmopressin (DDAVP)'in kanama zamanını kısalttığı bildirilmiştir. Durdurulamayan kanamalarda Rekombinan Faktör VIIa'nın da etkinliği bildirilmiştir (20,21,24).

### **Trombosit sekresyon bozuklukları**

Trombosit glikoprotein reseptörlerinin uyarıları hücre içine iletmeleri, granüllerin hücre merkezinde toplanmasına ve granül membranlarının açık kanallar sistemi ile birleşmesine yol açar. Granül içeriği bu yolla trombosit dışına taşınarak adezyon ve agregasyonun oluşmasına katkı sağlar. Sitoplazma içinde trombosit fonksiyonunda önemli rol sahibi olan delta ve alfa-granülleri bulunur. Bu hastalık grubu;

#### **1. Depo havuzu eksikliği**

Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)

Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)

#### **2. Sinyal ileti ve salınım kusurları olarak ikiye ayrılarak incelenmektedir (20,21).**

### **Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)**

Otozomal dominant kalıtıldığı düşünülmektedir. Trombositlerin alfa granüllerinde PF4,  $\beta$ TG, fibrinojen, VWF, fibronektin içerikleri belirgin azalmıştır. Plazmada  $\beta$ TG ve PF4 artmış saptanabilir. Bu hastalardaki kemik iliği fibrozisinin



nedeni de granüllerde depolanamadığı için plazmada yüksek saptanan  $\beta$ TG ve PDGF olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak hafif bir kanama eğilimi vardır. Tanıda KZ uzamıştır ve hafif-orta derece trombositopeni olabilir ( $25-150 \times 10^9$ ). Ana özellik periferik kan yaymasında trombositlerin hayalet görüntüsü denilecek kadar soluk gri renkte görülmesidir. Trombosit fonksiyon testlerinde trombine cevap yoktur, kollajene ise az ya da yoktur; diğer agonistlere normal ya da normale yakın cevap vardır. Granül içerikleri biyokimyasal yöntemlerle saptanarak tanı kesinleştirilir. Kanamaların tedavisinde DDAVP, antifibrinolitikler yarar sağlayabilir. Nadiren trombosit süspansiyonları gerekebilir (20,21,24).

### **Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)**

Trombosit aktivasyonu için gerekli olan maddeler (ADP, ATP, kalsiyum ve serotonin) granül içinde bulunmaz veya azalmıştır. Delta depo havuzu eksikliği; Hermansky-Pudlak, Chédiak-Higashi, Wiscott Aldrich, Ehlers Danlos ve Osteogenesis Imperfecta sendromlarına eşlik edebilir. Hafif veya orta derecede kanama eğilimi görülür. KZ genellikle uzamıştır. Trombosit sayı ve morfolojisi genellikle normaldir. Delta-granüller trombosit agregasyon dalgasının ikinci evresinde içeriklerini boşalttıkları için eksikliklerinde ADP ve epinefrine agregasyon yanıtında genellikle agregasyonun ikinci dalgası oluşmaz. Kollajene düşük konsantrasyonda yanıt alınmaz iken, yüksek konsantrasyonda normal veya normale yakın yanıt alınır. Elektron mikroskobu ile trombositler içinde delta-granülleri saptanamaz. Kanamalar sırasında DDAVP, kriyopresipitat, trombosit süspansiyonları verilir. Cerrahi öncesi steroid kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (20,21,24).

### **Sinyal ileti ve salınım kusurları**

Trombositler uyarıldıklarında, granüller içeriklerini boşaltamazlar. Çünkü membranda yer alan reseptörlerin uyarılmasından sonra, iletinin granüllere ulaşmasını sağlayacak ara uyarıcılar ve enzimlerde eksiklik vardır. Aggrogometrede aspirin etkisine benzer anormallikler elde edilir. Ya sinyal ileti yada trombosit içi metabolik yollardan birisinde bozukluk vardır (Siklooksijenaz, TX A<sub>2</sub>, fosfatidil inositol, aroşidonik asit yolları). Klinik olarak ağır kanama nadirdir, trombosit sayı ve pıhtı retraksiyonu normaldir. Genellikle trombositler normalden küçüktür. Normal

konsantrasyonda ADP, kollajen ve epinefrin ile agregasyon bozuktur. Tanı konulurken aspirin ve benzeri ilaçların alınmadığından emin olunmalıdır yoksa her iki durumda da benzer agrogometrik eğriler elde edilir (20,21,24).

### **Tromboksan sentez bozuklukları**

Siklooksijenaz eksikliği membrana bağlı araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönüşmemesine neden olur. Tromboksan sentetaz eksikliği ve araşidonik asidi tromboksan A2'ye dönüştüren diğer enzim mutasyonları da tanımlanmıştır. Bunlar hayat boyu süren hafif kanama eğilimi ile birliktelik gösterirler. Benzer olarak, tromboksan A2 reseptörünün olmaması veya kusurlu olması da, aspirin benzeri agregasyon kusurunun oluşmasına neden olur (20,21,24).

### **Trombosit prokoagülan aktivite bozuklukları**

Aktif trombositlerin plazma membranı, tenaz ve protrombinaz kompleksleri için yüzey oluşturarak FX ve protrombinin aktiflenmesini sağlar. Scott sendromu olarak bilinen bu sendromda FVa-Xa ve FVIIIa ve IXa bağlanmaları azalmıştır. Koagulasyondaki bu ara bağlanmalar oluşamadığında koagulasyon reaksiyonları normal hızlarında gerçekleşemezler. Hastalarda cerrahi ve diş çekimi sonrasında kanama, menoraji görülebilir. Kanama zamanı, trombosit agregasyon testleri normal sınırlardadır. Protrombin tüketiminin azalması nedeniyle PT kısalmış bulunabilir. Tanı için trombosit prokoagülan aktivitesinin saptanmasını sağlayan özel testlerin yapılması gerekir (20,21,24).

### **Akkiz Trombosit Fonksiyon Bozuklukları**

Kalıtsal olguların tersine, birçok ilacın kullanımında (23,27) (Tablo-5) ve bazı sistemik hastalıklarda (28) (Tablo-6) trombosit fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesi nedeniyle akkiz olgular ile daha sık karşılaşılmaktadır.

**Tablo – 5:** Trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan ilaçlar

---

**Trombosit reseptörleri ve membranı ile etkileşenler**

$\alpha$ -agonistler	Tiklopidin
$\beta$ -blokerler	Klopidogrel
Antihistaminikler	GP IIb/IIIa antagonistleri
Trisiklik antidepresanlar	Penisilin
Lokal anesteziyeler	Sefelosporin

**Prostaglandin yolağında inhibisyon yapanlar**

Aspirin  
Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar  
Kortikosteroidler

**cAMP düzeyini azaltanlar**

Dipiridamol  
Aminofilin  
Prostanoidler

**Diğerleri**

Dextran	Klofibrat
Alkol	Nitrogliserin

---

**Tablo – 6:** Trombosit fonksiyon bozukluğu yapan sistemik hastalıklar

---

Böbrek yetmezliği  
Karaciğer hastalığı  
Paraproteinemiler  
Miyeloproliferatif hastalıklar  
Lösemi/ Miyelodisplastik sendrom  
Kardiyopulmoner bypass cerrahisi  
Akkiz depo havuzu eksiklikleri

---

**Böbrek yetmezliği**

Kronik böbrek yetmezliğinde genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan peteşi, purpura, burun kanaması, ekimoz ve GİS kanaması gibi kanamalar sık görülür. Ana kanama nedenleri trombositlerde metabolik kusur olması, trombosit endotel ilişkisinin bozulması ve aneminin normal trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkisidir. Trombosit fonksiyonlarının her aşamasında (adezyon, agregasyon ve prokoagülan aktivitesinde) patolojinin olduğunu gösteren

çalışmalar vardır. Artan üremik toksinler (guinidosüksinik asit ve hidroksifenolik asitler gibi) akkiz trombosit kusurunun muhtemelen ana nedenidir. Ayrıca kullanılan ilaçlar (heparin ve  $\beta$ -laktam antibiyotikler) ve trombositopenide böbrek yetersizliğindeki kanama olasılığını ve şiddetini artırır. Trombosit agregasyon çalışmasında böbrek yetmezliğine has anormallik saptanmaz. Tedavide primer hastalığın tedavisi ile birlikte dializ, DDAVP, konjuge östrojenler kullanılabilir. Trombosit süspansiyonu ise kanamayı düzeltmez. Verilen trombositler hastada mevcut toksinlere maruz kalarak fonksiyon bozukluğuna uğrarlar (28,29).

### **Karaciğer hastalığı**

Kronik karaciğer hastalıklarında kanama nedeni çok çeşitlidir; azalmış agregasyon ve prokoagülan aktivite yanında artmış fibrinoliz sonucu oluşan fibrin yıkım ürünleri trombosit fonksiyonlarını bozar. Karaciğer hastalıklarında gelişen splenomegali sonucunda hipersplenizme bağlı trombosit sayısında azalma saptanır. Defektif olan lipid metabolizması sonucunda tıpkı eritrositlerin membranlarında olduğu gibi trombosit membran yüzeyinde de fonksiyon değişiklikleri oluşur. Trombosit agregasyon testlerinde genellikle sekonder dalga oluşumunda defekt saptanır bazen de depo havuz hastalığı tipinde bozukluk izlenir. Kollajen, trombin, ristosetinle azalmış agregasyon ADP ve epinefrin ile sekonder agregasyon dalgaları yoktur. Kronik karaciğer hastalığında olan kanamaların tedavisinde; trombosit transfüzyonu trombositopeni ve kanamada düzelme sağlayabilir. Birçok koagülasyon faktöründe de eksiklik olması nedeniyle taze donmuş plazma uygulanması yararlı olabilir (28).

### **Paraproteinemiler**

Paraproteinler trombosit fonksiyonlarının tüm evrelerini etkiler. Kanama ve diğer hemostaz değişiklikleri muhtemelen trombosit membranının paraproteinlerle kaplanmasına ve koagülasyon faktörlerinin inhibisyonuna bağlıdır. Tedavisinde plazmaferez ve kemoterapi etkilidir (28).

## **Miyeloproliferatif Hastalıklar**

Kanamalar genelde trombosit fonksiyon bozukluğunun özelliklerini taşıyan deri-mukoza kanamaları şeklindedir. Kanama yanında arteryel veya venöz sistemde trombozlar da olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğuna ait birçok mekanizma tanımlanmışsa da, her bir hasta için riskin önceden tahmin edilebilmesi zordur. Trombosit agregasyon testlerinin bu hastalığa ait tipik bir özelliği yoktur. Sıklıkla epinefrine agregasyon yanıtında bozukluk görülür. KZ birçok olguda uzamıştır. Miyeloproliferatif hastalıklarda esas hastalığa yönelik olarak yapılan tedavi, aynı zamanda kanama veya tromboz riskini azaltmayı da amaçlar (28,30).

## **Trombosit Sayı ve Fonksiyonlarını Değerlendiren Testler**

**Trombosit sayımı ve Periferik Yayma:** Trombosit sayımı direkt gözle veya tam kan sayım cihazları ile yapılabilir. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı 150 000-450 000/mm<sup>3</sup>'dir. Trombositopeni ise bu değer <150 000/mm<sup>3</sup> olmasıdır. Trombositopeni saptandığında örneğin pıhtılı olması, yanlış hasta ve diğer laboratuvar hataları dışlandıktan sonra ilk olarak yalancı trombositopeni değerlendirilmelidir. Yalancı trombositopeni, genellikle tam kan tüpünde antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında meydana gelmekte ve periferik yaymada büyük trombosit kümelenmelerinin görülmesi ile ayrılabilir. Yalancı trombositopeni; trombosit soğuk aglutininleri, paraproteinemiler, trombositlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, dev trombositler, hiperlipemi gibi durumlarda da görülebilir (31,32). Bu nedenlerle iyi hazırlanmış ve boyanmış bir periferik yayma ile trombositlerin değerlendirilmesi gereklidir. Periferik yaymada normal fonksiyona sahip trombositler kümeler oluştururlar. Bu kümelenmelerin görülmemesi trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir. Periferik yaymada normalde 100'lük büyütmede her alanda 7'den daha az trombosit görülmesi trombositopeni yönünden uyarıcı olmalıdır. Periferik yaymada büyük trombositlerin görülmesi bir yıkıma bağlı olarak kemik iliği yanıtının arttığını (trombosit yaşam döngüsünün hızlandığını) düşündürür. Buna eğer eritrosit fragmentasyonu da eşlik ediyorsa, mikroanjiopatik hastalıklardan (DİK, HELLP sendromu, HÜS veya TTP gibi) şüphelenilmelidir. Trombositopenili bir hastada ileri derecede büyük trombositler Bernard-Soulier veya Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda

görülebılır. Gerçek kalıtsal makrotrombositopenilerde genellikle trombositlerin hemen tümü büyüktür ve eritrosit boyutlarına ulaşabilirler. Periferik yaymada trombositlerin boyutları yanında anormal trombosit granülleri ve nötrofil inklüzyonlarına da dikkat edilmelidir. Birçok kalıtsal trombositopenide nötrofilik inklüzyonlar da bulunur (May-Hegglin anomalisi, Alport sendromu, Sebastian sendromu, Fechtner sendromu, Epstein sendromu). Trombositoz varlığı ile büyük trombositler veya megakaryosit parçacıklarının görülmesi myeloproliferatif hastalık olasılığını akla getirir. Küçük trombositler ise diğer kalıtsal hastalıklar (Wiskott-Aldrich sendromu gibi) için tipik bulgudur. Kalıtsal alfa-granül eksikliğini düşündüren “gri” trombositler ise soluk ve granülsüz veya az granüllü olarak görünürler. Ancak sıklıkla akkiz bazı hastalıklarda da (miyelodisplastik sendrom gibi) görülebilirler (33-35).

**Kanama Zamanı:** Trombosit-damar duvarı etkileşmesi ve primer hemostatik plağın oluşma süreci oluşturulan standart bir keside hasar anı ile kanamanın durduğu an arasındaki sürenin saptanması ile ölçülür. 40 mmHg’lık sabit basınc sağlanan ön kol derisinde ticari olarak sağlanan kesicilerle derinliği ve boyu standart (2 x 5 mm) bir kesi oluşturulur ve kanamanın devamı 30 sn’lik aralarla izlenir. Testin referans aralığı 1 ile 9 dakikadır. Test sadece trombosit sayı ve fonksiyonuna bağlı değildir. Aynı zamanda fibrinojen konsantrasyonuna, yeterli vasküler fonksiyona, kesinin boyutu ve yönüne, kesi bölgesine, deri kalitesine, derinin ısısına, uygulayıcıya ve hasta ile uyuma bağlıdır. Kanama zamanı trombositopenilerde, kalitatif trombosit bozukluklarında, von Willebrand hastalığında, afibrinojenemi, ağır hipofibrinojenemilerde, nadir bazı vasküler bozukluklarda uzun olarak bulunur. Ancak testin normal olması bunları dışlamaz. Test bir çok laboratuvar tarafından, sonuçlarının değişkenlik göstermesi, tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü ve cerrahide kanama ile ilişkisinin yetersizliği nedeniyle uygulamadan kaldırılmıştır. Yeni trombosit fonksiyon ölçüm (PFA-100 gibi) cihazları başlangıç trombosit fonksiyon taraması için popülerlik kazanmaktadır (33-37).

**Platelet Function Analyzer (PFA-100):** Kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını çok daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak değerlendirebilmektedir.

Trombosit fonksiyon tarama testi olarak kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır. Primer hemostazın değerlendirildiği PFA-100 (Platelet Function Analyzer, DADE-BEHRING) sisteminin tek kullanımlık Kollajen/Epinefrin kartuşu (Kol/Epi) ve Kollajen/ADP kartuşu (Kol/ADP) olmak üzere iki farklı kartuşu vardır. Kılcal bir borudan yüksek kayma hızında (high shear rate: 5000–6000 sn<sup>-1</sup>) emilen antikoagüle tam kan, kollajenle kaplı bir membran üzerindeki 150 µm çaplı delikten geçer. 2 µg fibriler Tip I kollajen içeren bu membran aynı zamanda Kol/Epi kartuşunda 10 µg epinefrin, Kol/ADP kartuşunda ise 50 µg ADP içerir. Trombositler delikten geçerken VWF ile kollajene yapışır ve diğer uyarıcı ajanla uyarılmasıyla da aktive olur. Agregasyonun meydana gelmesi ve trombosit tıkaçının oluşmasıyla delik kapanır ve kan akımı kesilir. Kanın emilmeye başladığı andan akımın kesildiği ana kadar olan zamanı ölçen sistem, sonuçları Kapanma Zamanı (KZ) olarak verir. Üretici firmanın verdiği ve sağlıklı insanlarda yapılan birçok çalışmada KZ'nın normal sınırları Kol/Epi kartuşu için 85–165 sn, Kol/ADP kartuşu için 71–118 sn sınırları arasında bulunmuştur (27,38). Bu test plazma VWF, GP Ib/IX ve GP IIb-IIIa düzeylerine bağlıdır, fakat fibrinojen düzeyi ve yapısına bağlı değildir. Bu cihaz aspirine bağlı kusurlar ile daha ağır fonksiyon bozukluklarının ayırımı yapabilmektedir. Normal sonuç daha pahalı olan trombosit fonksiyon testlerinin yapılmasına olan gereksinimi ortadan kaldıracaktır. Ancak PFA-100, in vivo bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında aspirine bağlı kusurlar, VWH ve Glanzmann trombastenisi tanısında duyarlılığı yüksektir. Ancak diğer spesifik trombosit kusurlarında (depo havuzu eksiklikleri gibi) duyarlılığı düşüktür. Ayrıca aspirinin etkisine olan duyarlılığına karşın, diğer trombosit antagonisti ilaçların etkilerine duyarlılığı düşüktür (33).

**Agregometre:** Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agregate olduğu bilinmektedir. Agregometreler trombositlerin agregasyon yeteneklerini, muhtelif metodlarla (impedans, optik, luminometrik) ölçen cihazlardır. Trombosit aktivasyonunun üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

- 1) Uyarı: Agonistlerin trombositlere bağlanması hücrenin aktivasyonunu başlatır.
- 2) Hücre içindeki ikincil mesajcıların uyarıyı iletmeleri.

3) Cevap: Trombosit iskelet yapısının değişmesi (trombositin şekil değiştirmesi), trombositlerin fibrinojen aracılığı ile yapışıp küme oluşturmaları ve granül sekresyondur (23,35,39,40).

Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi (örn. Glanzman trombastenisi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar; ancak agregasyonu uyarabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir (39). Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistlerin seçimi teorik temellere bağlıdır. ADP ve epinefrin trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollajen ise trombositler tarafından ihtiva edilmez. Damar duvarında bulunur ve vasküler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agrege edici veya prokoagülan faktör olarak kabul görür. Bu yüzden invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir. En sık kullanılan agonistler trombin, kollajen, araşidonik asit, ristosetin, ADP ve epinefrindir (23,34,39).

Trombosit agregasyon testi, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. Kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının teşhisi ve uygun tedavi seçiminde klinik öneme sahiptir (23,27,34,35).

Agregometre; impedans, luminesans ve optik metod olmak üzere üç şekilde trombosit fonksiyonlarını değerlendirir; **İmpedans metodu** ile agregasyon çalışmasında tam kan kullanılır. Kan örnekleri içine yerleştirilen bir çift elektroda, eklenen agonistlerin (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) etkisiyle aktive olan trombositlerin yapışması sonucu elektrodlar arası impedansın artması ve impedansta meydana gelen değişikliğin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. **Luminesans metodu**; agonistlerin plazma içine pipetlendiği anda, plazmayla bir kimyasal birleşme yapması sonucu ortaya bir ışının çıkmasına ve bu ışının, Photo Multiplier Tube denen çok yüksek duyarlıklı bir ışık dedektörü kullanılarak ölçülmesi



prensibine dayanır. **Optik metod;** plazmaların yoğunluklarının optik yolla karşılaştırılması prensibine dayanır. Agonist ajanlar (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) bir manyetik düzenek yardımıyla karıştırılan sitratla antikoagüle edilmiş trombositten zengin plazma örneğine eklenince trombositlerde şekil değişikliği ve takiben agregasyon oluşur. Sonuçta bulanık bir suspansiyon olan trombositten zengin plazma agregatlar oluştuğunda saydamlaşarak ışık geçirmeye başlar. Agregometre, trombosit suspansiyonunun ışık geçirgenliğindeki değişimi kaydeder. Geçirgenlikteki artış agregasyonun oluştuğunu gösterir (41-43).

Hastalıklarda trombositlerin agonistlere verdiği cevaplar ve tanı için gerekli diğer çalışmalar Tablo-7’de verilmiştir (23).

**Akım sitometrisi:** Akım sitometrisi de trombosit yapı ve fonksiyonunu ölçmede kullanılabilir. Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (P-selektin ve trombospondin gibi) proteinlerin ve GP IIb/IIIa’nın fibrinojene bağlanmasıyla oluşan yeni epitoplara antikorlar aracılığıyla saptanması trombosit aktivasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptanabilmektedir (Glanzman trombositinde GP IIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği gibi). Akım sitometrisi ayrıca dense granüllerin (mepakrin uptake veya salınımı), agregasyon, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagülan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır. Akım sitometrisinin diğer bir kullanım yeri ise idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) ve ilaca bağlı trombositopenilerde trombosit otoantikorlarının saptanmasıdır (23,33,35).

Tablo – 7: Hastalıklarda trombositlerin agonistlere verdiği cevaplar ve tanı için gerekli diğer çalışmalar

Hastalık	ADP		AA	Epi	Kol	Rist	Diğer çalışmalar
	Prm	Sek					
VWH	N	N	N	N	N	↓, N veya ↑	FVIIIc, VWF Ag, RiCof, VWF multimer analizi
Glanzman trombasteni	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	N	Flow sitometri ile GpIIb ve/veyaGpIIIa eksikliğinin gösterilmesi
Bernard soulier send	N	N	N	N	N	↓ veya yok	Makrotrombositopeni, Flow sitometri ile GpIb/IX/V (bir veya daha fazla) eksikliğinin gösterilmesi
Delta depo havuzu eksikliği (δ-SPD)	N	↓	N	N veya ↓	N veya ↓	N	Lumiagregometri ile azalmış ATP salınımı Flow sitometri ile azalmış dense granül mepakrin uptake ve release TEM ile dense granüllerin azaldığının gösterilmesi
Alfa granül eksikliği (α-SPD)	değişken	değişken	N	N	Değişken ↓	N	Yaymada soluk plateletler TEM ile alfa granüllerin azaldığının gösterilmesi Azalmış P-selektin
Sinyal ileti ve salınım bozuklukları	N	↓	Değişken ↓	Değişken ↓	Değişken ↓	N	Granül sayısı normal olmakla birlikte granül salınımının azaldığının gösterilmesi
Tromboksan sentez bzk (Aspirin etkisi)	N	↓↓	↓ veya yok	↓	↓ veya yok	N	Aspirin kullanımında veya siklooksijenaz eksikliğinde görülen prostoglandin G2 ile normal agregasyon Azalmış veya olmayan prostoglandin G2 agregasyonu ile tromboksan sentez bzk
Miyeloproliferatif hastalıklar	N	N	N	↓ veya yok	N	N	CBC,PY, kemik iliği incelemesi
Üremi	N	↓	↓	N/↓	N/↓	N	Anormal BUN, kreatinin
Tiklopidin, klopidoğrel	↓	yok	N	N	N	N	Anamnezde bu ilaçların kullanımı
Gp IIb/IIIa antagonistlerinin kullanımı	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	↓ veya yok	N	Anamnezde Abciximab, tirofiban veya eptifibatid kullanımı

Menoraji yakınması ile başvuran kadınlarda istenmesi gereken laboratuvar çalışmaları ve yorumları Tablo-8’de özetlenmiştir (16).

**Tablo-8:** Menoraji yakınması ile başvuran kadınlarda laboratuvar çalışmaları ve yorumlanması ( 16).

**I. Tarama testleri**

Hematolojik testler: *Tam kan sayımı, periferik yayma*

Endokrinolojik testler: *Prolaktin, FSH, Progesteron*

Karaciğer fonksiyon testleri: *SGOT, SGPT, ALP, bilirubin*

Böbrek fonksiyon testleri: *BUN, kreatinin, tam idrar tetkiki*

Jinekolojik testler: *Pelvik USG*

**II. Koagulasyon Çalışmaları**

Yolak	Bozukluk	Konjenital eksiklik	Kazanılmış koagulopati
İntrensek yol	Uzamış APTT	FXII, PK, HMWK	LAC
		FXI, FVIII, FIX	Spesifik antikoagulanlar
		FVIII taşıyıcılığı	Anti-VIII
		FIX taşıyıcılığı	Anti V
		VWH	Heparin Kazanılmış VWH
Ekstresek yol	Uzamış PT	FVII	Vitamin K eksikliği
Ortak yol	Uzamış PT ve APTT	F I, II, V, X	Vitamin K eksikliği Karaciğer hastalığı DIC

**III. Trombosit Fonksiyon Testleri**

	Testler	Konjenital	Kazanılmış
Adezyon	Trombosit adezyon	Bernard Soulier	İTP
	Ristosetin aglutinasyon	Sendromu	MPH
Agregasyon	Epi, ADP, Kol, trombin ile agregasyon	Glanzman trombastenisi	Bypass KBY Heparin
	Sekresyon	ATP/ADP oranı	Depo havuz hast.
VWAg	VW:Ag:Elisa İmmunassay	VWH	Kazanılmış VWH
VWF aktivitesi	FVIII:C, Ricof, VWF multimerler, CBA	VWH	
Damar-trombosit ilişkisi	PFA, kanama zamanı	Yukarıdaki tüm hastalıklar	Aspirin, NSAİİ, antibiyotikler

## Von Willebrand Hastalığı

Von Willebrand hastalığı (VWH), VWF'ün eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı en sık rastlanan kalıtsal kanama diyatezidir (44). İlk olarak 1926 yılında Dr. Eric von Willebrand tarafından tanımlanmıştır. Von Willebrand, bu hastalıkta hem erkek hem kadınlarda kanama eğilimi olduğunu, özellikle genç kadınların major problemi menoraji olacak şekilde daha ciddi boyutta etkilendiklerini saptamıştır. Tanımlanan ilk olgu; dördüncü menstrual periyodunda fazla kanamadan kaybedilen genç bir kadındır. Daha sonra ailenin diğer dört bayan üyesinin de aşırı menstrual kan kaybı nedeniyle kaybedilmesi üzerine Von Willebrand, bu aileyi inceleyerek normal trombosit sayısına rağmen kanama zamanının uzamış olduğunu göstermiştir. Bu durumun, trombosit fonksiyon bozukluğuna veya vasküler bir defekte bağlı olabileceğini düşünmüştür ve bu hastalığı hereditör pseudohemofili olarak isimlendirmiştir. Sonraları bazı otörler vasküler hemofili olarak da adlandırmışlardır (45,46). 1950'li yılların ortalarında bu duruma genellikle FVIII düzeyinde düşüklüğün eşlik ettiği tanımlanmış, 1970'li yılların başlarında da VWH'nın moleküler patofizyolojisi aydınlatılmaya başlamıştır (45).

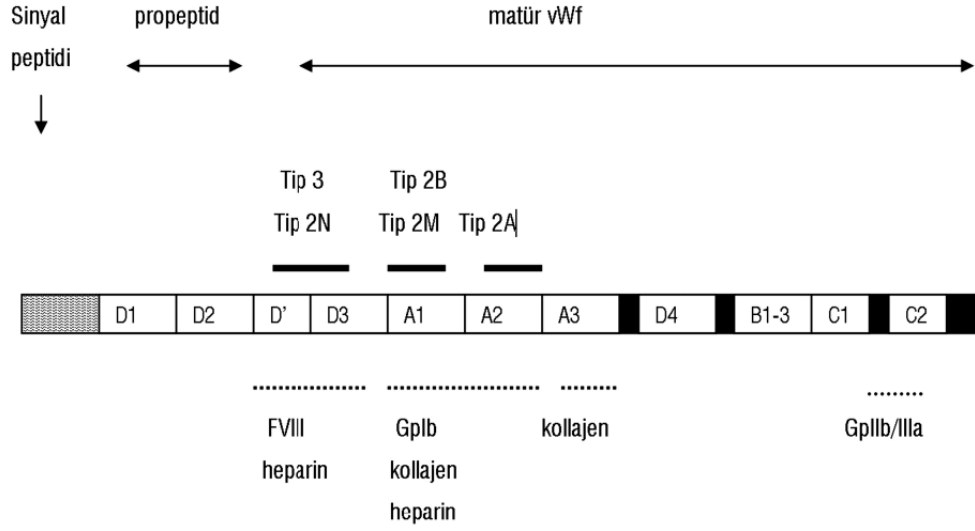
VWH, kalıtsal kanama diyatezlerinin en sık görüleni olup, genel toplum insidansı %1 dolayındadır (46-49). (Tablo-9). Prevalans çalışması ile saptanılan olguların ancak %10'unda kanama semptomu bulunmaktadır. Buna karşılık, kanama semptomu ile başvuran hastaların sıklığı 35-100/milyon arasında olup bazı İskandinav ülkelerinde 200/milyona kadar çıkar (46,47). Hastalığın ağır kanama eğilimi ile karakterize tipinin sıklığı 1-5/milyon olarak bildirilmektedir (47). Ancak hastalığın genetik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin heterojenliği nedeniyle gerçek prevalansını hesaplamak çok zordur. Hafif VWH olan birçok vakanın tanı almamış olması olasıdır (50). Son yıllarda bu tür hastalar için tanısal test spektrumu genişlemiş ve hafif semptomlu hastalara da tanı konulabilme olanağı artmıştır.

**Tablo – 9:** VWH prevalans çalışmaları (46).

Çalışma	Metod	Populasyon	Prevalans (%)
Rodeghiero ve ark	Öykü+Ricof+ Aile çalışması	Beyaz ırk çocuklar	0.82
Rodeghiero ve ark	Öykü+VWF:Ag+ Aile çalışması	Kakaslı çocuklar	0.7
Miller ve ark	VWF:Ricof	USA’da erişkin donörler	1.6
Meriane ve ark	Öykü+Ricof+Aile çalışması	Arap-Türk erişkin öğrenciler	1.23
Wemer ve ark	Öykü+Ricof+Aile çalışması	Beyaz+zenci çocuklar	1.3

### **Von Willebrand Faktörü (VWF)**

VWF, hemostatik yanıtta birden çok görevi olan önemli bir protein olup biyosentezinin ve yapı-fonksiyon ilişkisinin aydınlatılması VWH’nın son derece karmaşık olan patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamıştır. VWF, megakaryositte ve endotel hücrelerinde sentez edilen, plazma ve trombositlerde bulunan bir multimerik protein olup, trombositlerin yaralanan damar duvarına adezyona ve yara yerinde trombosit tıkaçı oluşmasına aracılık eder (49,51). Molekülün primer yapısı birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerinden oluşur. Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D’ bölgesi FVIII’i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi platelet membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 bölgesi kollajeni, C1 bölgesi ise plateletin agregasyon reseptörü olan Gp IIb/IIIa’yı bağlar (Şekil-3). Düz bir polipeptid şeklindeki ham protein (propeptid) daha sonra kısaltılır, glikozile edilir ve birbirine bağlanarak önce dimer daha sonra multimerler oluşturur. VWF molekülü sisteinden zengin olup bu sistein rezidüleri, iki propeptidin C terminalinden birbirine bağlayan disülfid bağlarının oluşumunda işe yararlar. Molekül glikozile olmaya başlar ve dimer şeklinde endoplazmik retikulumdan Golgi apareyine geçer. Burada karbonhidratlar ve sulfatlar eklenen VWF dimerleri, N-terminalinde yeni ortaya çıkan disülfid bağları ile birbirine bağlanarak 50-100 monomere kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler oluşturur. VWF multimerlerinin golgiden dışarı salgılanmasından hemen önce her peptid monomerinin başlangıcındaki 760 aa’lık propeptid kısmı intrasellüler proteazlar tarafından koparılır. Golgiden salgılanan VWF multimerleri ya düzenli olarak hücre dışına verilir veya trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel- Palade cisimciklerinde depolanır (52,53).

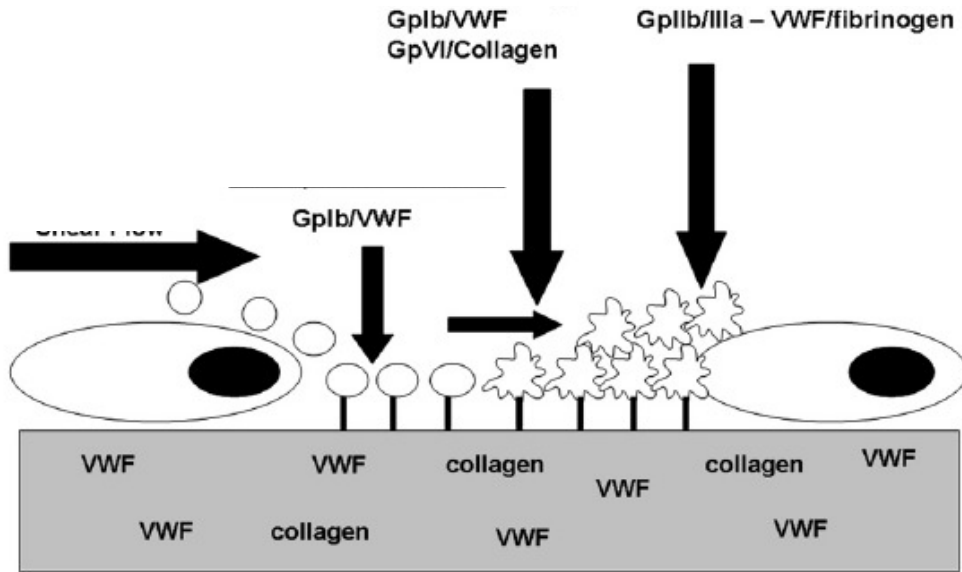


**Şekil – 3:** VWF'ün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı VWH tipleri (47).

Epinefrin, trombin, fibrin gibi endojen maddeler veya bir sentetik ADH analogu olan desmopressin VWF'nün depolarından salgılanmasına ve kan düzeyinin yükselmesine neden olur. Dolaşımdaki VWF multimerlerinin en büyükleri hemostazda en etkin olanlarıdır (54). Büyük VWF multimerleri dolaşımda özgül proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır. Bu özgül proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığın artması sonucu büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması ile karakterize Tip 2A VWH'na neden olur. Diğer taraftan VWF kıran proteazların eksikliği dolaşımda en büyük multimerlerin birikmesi ile karakterize trombotik trombositopenik purpuranın sebebidir (55,56).

VWF geni 12. kromozomda olup 180 kb büyüklüğündedir ve 52 exon içermektedir. Bu gendeki mutasyonlar, VWF nin karmaşık biyosentez sistemini bozarak onun üretimini, multimer oluşturmasını veya salgılanmasını engellemekte, dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmakta, proteolizini hızlandırmakta veya çeşitli bağlanma fonksiyonlarını azaltmakta veya artırmaktadır. Tüm bu durumlar da, klinik ve laboratuvar özellikleri birbirinden farklı VWH alt tiplerinin oluşmasına neden olmaktadır (57).

VWF'nün hemostazda iki önemli görevi vardır; Zedelenen damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmek ve FVIII i taşımak. VWF yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve plateletlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına plateletlerin yapışmasını (adezyon) sağlar ve aktive olan trombositlerin membranlarında açığa çıkan Gp IIb/IIIa aracılığıyla da hem endotel altı doku ile daha güçlü bir bağlantı oluşturur hem de trombosit agregasyonuna neden olarak yara yerinde trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (şekil-4). VWF'nin bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır; büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır; bunlardaki azalma adezyon ve agregasyonun da az olmasına yol açar ve VWF düzeyi normal olsa bile etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. Bu nedenle VWH'da tipik olarak küçük çaplı damarların bulunduğu mukozal yüzeylerden ve deriden uzun süreli kanamalar görülür. VWF'nün FVIII bağlama işlevi , multimerik yapıya bağımlı değildir. VWF, FVIII i kendisine bağlayarak onu inaktivasyondan korur. Bu şekilde FVIII plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. VWF yoksa FVIII in yarı ömrü 2 saate iner (45,58-61).



**Şekil – 4:** Hemostazda VWF'nün rolü

VWF'nün düzeyi kan düzeyi genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. VWF düzeyini arttıran çevresel faktörler; gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalin veya adrenalin salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıklarıdır. Hipotiroidi ve valproik asit tedavisi ise VWF düzeyini azaltır (47). Kan grubu ve ırk da VWF düzeyini etkileyen genetik faktörlerdir. Kan grubu O olan bireylerin VWF düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %20-25 daha düşük düzeydedir. Siyah ırkta VWF:Ag düzeyi, beyazlarınkinden %15-20 yüksektir (62-64).

### **Klinik Belirtiler**

VWH'nda en sık görülen semptom mukokutanöz kanamalardır. Hafif formlarında minör travmalardan sonra uzamış deri ve mukoza kanamaları görülür. Şiddetli mukozal kanamalar ve hemofili hastalarına benzer şekilde kas-iskelet kanamaları tip 3 olgularında görülür. Mukokutanöz kanamaların en sık görüleni epistaksistir (%60). Kolay çürük oluşumu ve hematoma (%15-45), menoraji (%30-85), dişeti kanaması (%30-40) ve gastrointestinal kanama (%5-15) da sıktır. Travma ve yaralanmalar sonrası kanama %35-50, postpartum kanama %18-32, postoperatif kanama %20-40 oranında görülür (16,46,65-67). Kanamaya eğilim her hastada değişiktir. Aynı ailedeki hastalarda da farklı olabilir. Hatta aynı kişide zaman zaman farklılık gösterebilir. Bir gebelikte postpartum kanama olduğu halde diğerinde olmayabilir. Gebelik, östrojen kullanımı ve yaşın ilerlemesi durumlarında VWF ve FVIII:C yükseldiği için hastalık belirtileri hafifler (68).

### **VWH'nın Sınıflaması**

Kliniğin ağırlığına, VWF'ün plazmadaki miktarına, yapı ve fonksiyonundaki defektlere dayanarak 3 genel tipe ayrılabilen VWH'nın 20'den fazla farklı klinik subtipi vardır (52). İnternasyonal Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin 1993'te New York'da yapılan 39.toplantısında VWH altkomitesi tarafından yeni bir sınıflama ortaya atılmıştır. Yeni sınıflama bütün VWH'lıklarının VWF genindeki mutasyonlar sonucunda meydana geldiği prensibine dayanır. Buna göre VWH; Tip 1 VWH, Tip 2 VWH ve Tip 3 VWH olmak üzere 3 ana tipe sınıflandırılır. Tip 2 VWH'nın ise 4 alt tipi vardır (57);



Tip 1 VWH : Normal VWF'nün kısmi eksikliği

Tip 3 VWH : Normal VWF'nün tam eksikliği

Tip 2 VWH: VWF'nün yapısal anormalliklerine bağlı ( kalitatif ) bozukluklar

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

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

Tip2M: GpIb'ye bağlanma azalmış, multimerik yapı normal

Tip 2N: FVIII'e bağlama azalmış, multimerik yapı normal.

Kliniklerde izlenen semptomlu VWH lı hastaların %60-75'ini tip 1, %10-30'unu tip 2, %5-30'unu tip 3 VWH oluşturmaktadır (46,69) (Tablo-10).

**Tablo – 10:** VWH alt tiplerinin sıklıkları (46).

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

**Tip 1 VWH:** Tüm olguların % 65-75'ini oluşturan Tip 1 VWH otozomal dominant kalıtımla geçer. VWF:Ag, Ricof ve FVIII:C düzeyleri birbirine paralel olarak yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Multimerik yapı normaldir. Trombosit VWF düzeyi düşük veya normal olan alt tipleri vardır. Klinik olarak hafif veya orta şiddette kanamalarla seyretmekte olup kanama eğiliminin şiddeti aynı ailedeki VWH'lı bireyler arasında bile geniş farklılık gösterir. Bu nedenle genetik geçişi, değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım olarak tanımlanmaktadır. Bu tipe neden olan genetik defektler tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, bilinen mutasyonların bazısı VWF'nin endotel hücresi içinde retansiyonuna neden olmakta, bazısı multimer oluşumunu engellemekte veya molekülün dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmaktadır. Aynı genetik değişikliğe sahip hastaların bazısı orta veya hafif şiddette kanama semptomları veya daha fazla laboratuvar testi bozukluğu gösterirken, diğerleri tamamen asemptomatik olup normal veya normalin alt

sınırında laboratuvar değerine sahip olabilirler. Hastalığın fenotipindeki bu değişkenlik tanıda büyük güçlük yaratmaktadır (45,46,69-72).

**Tip 2 VWH:** VWF molekülünün miktarı normaldir ancak yapısal anormallikler nedeni ile trombositlere, endotel altı dokuya veya F VIII'e bağlanması bozuktur. 4 alt tipi vardır;

**Tip 2A VWH:** Olguların %15-20'sini oluşturur ve dominant kalıtımla geçer. Mutasyonlar yanlış aminoasit şifreleme (missense) tipinde olup çoğu molekülün proteazla kırılma yerinin bulunduğu A2 bölgesinde yer alır (Şekil-3). Tip 2A VWH'nın 2 alt tipi tanımlanmıştır; Grup 1'de molekülün büyük multimerleri oluşması için kritik olan bölgelerinde nokta mutasyonları vardır. Mutant yapıdaki büyük multimerler endoplazmik retikulumdan plazmaya salgılanamadıklarından hücre içinde kalarak degrade olmakta, küçük multimerler ise normal şekilde plazmaya geçmektedir. Grup 2 olgularında ise salgı bozukluğu yoktur, fakat VWF'ü parçalayan özgül proteazlara duyarlılık artmıştır. Büyük molekül ağırlıklı multimerler dolaşıma çıkınca özgül proteazlar tarafından parçalanıp kaybolur. Laboratuvar bulgularında tipik olarak büyük molekül ağırlıklı multimerlerde kayıp ve buna bağlı GPIb'ye bağlanma fonksiyonunda azalma görülür. VWF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, fakat Ricof ve RİPA çok belirgin olarak azalmıştır. Ricof/VWF:Ag oranı <0.7'dir. Klinik olarak orta veya ağır şiddette kanamalarla kendini gösterir ve çoğu DDAVP ye yanıt verir (45,46,69,71,73,74).

**Tip 2B VWH:** Tüm olguların %2-5 ini oluşturan bu tipte genetik mutasyonlar, VWF molekülünün GPIb'ye bağlanma yerinde (A1 bölgesi) öyle bir yapısal değişime yol açar ki VWF dolaşımdaki trombositlere herhangi bir uyarı olmadan kendiliğinden bağlanır ve in vivo trombosit agregatları oluşur. Platelet-büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombsitopeni ve büyük multimerlerde azalma görülür. Tip IIB VWH olgularında saptanan genetik mutasyonların hepsi ekson 28 in 5' kısmında lokalize olup molekülün GpIb'ye bağlanmasına katılan A1 bölgesinde aminoasit değişikliğine yol açarlar. Tüm olguların %80'inde Arg 543 ile Arg 578 arasındaki sistein halkası üzerinde yer alan 4 tip mutasyona rastlanmaktadır. Nadir olarak, GpIb'ye bağlanma artmış fakat

multimer dağılımı normal IIB olguları bildirilmiştir. Trombositopeni kalıcı veya intermiten olabilir. Kanamanın nedeni büyük multimerlerin kaybı ve trombositopenidir. Laboratuvar bulgularında; Ricof ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, VWF:Ag çoğunlukla azalmış, fakat RİPA artmıştır. Normal bireylerde agregasyon oluşturmeyan düşük ristosetin yoğunluğunda agregasyon elde edilir. Hastalarda orta-ağır kanama semptomları vardır (45,46,69,71,74,75).

**Tip 2M VWH:** Çok ender görülen bu tipte, büyük multimerler normal olmasına rağmen VWF'nün platelete veya endotel altı dokuya bağlanması azalmıştır. VWF molekülünün A1 bölgesinin C terminali tarafında missense mutasyonlar, nadir olarak gen delesyonu bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak tip 2A'ya benzer, ancak multimer analizi ile ondan ayırt edilebilir (45,46,69,71,74).

**Tip 2N VWH:** VWF'nin FVIII:C'e bağlanmasında azalma ile karakterize bu tip otozomal resesif geçer. Bu olgularda çoğunlukla FVIII:C bağlanma bölgesi olan D' bölgesinde, daha nadir olarak D3 bölgesinde missens mutasyonlar saptanır. Arg 91 Gln en sık görülen tip 2N mutasyonudur. VWF ve Ricof düzeyleri ile multimer dağılımı normal, FVIII düzeyi ise homozigotlarda hafif veya orta hemofilideki gibi düşüktür (%10-20 arası). FVIII:C/VWF oranı <0.7'dir. VWF'nün GPIb'ye bağlanmasında bozukluk olmadığından, mukozal kanamalar yerine hemofilideki gibi yalnız eklem kas içi kanamaları görülür. Aile içinde hem kız hem erkek çocuklarda hemofili tablosu bulunması ile dikkat çeker. Kesin tanı için, hastanın VWF'nün FVIII bağlanmasında azalma oluşunun gösterilmesi gerekir (46,54,69,71,74).

**Tip 3 VWH:** Otozomal resesif geçiş gösteren bu tipin homozigotlarında VWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük, FVIII:C düzeyi % 3-10 arasında, kanama zamanı >20 sn'dir. Klinik olarak şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer kas iskelet kanamaları da görülür. Heterozigotlarda VWF düzeyi normal veya normalin alt sınırında olup genellikle asemptomatikler, ender olarak hafif şiddette kanama semptomu gösterirler. Semptomlu tip 3 VWH taşıyıcılarının tip 1 VWH'den ayırdedilmeleri ancak aile taraması ile yapılabilir. Tip 3 VWH olgularının çok azında total veya parsiyel gen delesyonları gösterilmiştir. Bunun dışında VWF mRNA ekspresyonuna engel olan veya protein sentezini erken sonlandıran baz eklenmeleri,

yapışma yeri ve kalıp kayması mutasyonları tanımlanmıştır. Nadiren missens mutasyonlar için homozigot veya birleşik heterozigot olabilirler (45,46,69,71,74, 76,77).

VWH'nın alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-11'de özetlenmiştir (74).

### **Laboratuvar bulguları**

VWH çok az-kuşkulu kanama belirtilerinden, ciddi hayatı tehdit eden kanama epizodlarına kadar değişen bir klinik sergilediğinden ciddiyetinin spektrumu geniştir. Bu durum yalnızca VWF geninin heterojen defektleri ile ilişkili değildir. Aynı zamanda diğer genlerden de etkilenir (örn; ABO kan grubu). Ek olarak birçok kazanılmış durumlar ya fizyolojik (stres, hamilelik, menstruasyon gibi), yada patolojik (inflamasyon, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi) VWF düzeylerinde değişikliğe neden olur. Bu nedenlerle VWH'nın tanısı, kullanılacak testlerin bilinmesi ve yorumu önemlidir (46, 69).

VWH tanısı koymak için tarama test paneli aşağıdaki testleri kapsar (74,78);

1. Trombosit sayısı ve morfolojisi
2. Kanama zamanı, PFA
3. APTT
4. VWF: Ag
5. Ristosetinle trombosit agregasyonu (RIPA)
6. Ristosetin kofaktör aktivitesi (Ricof)
7. FVIII:C prokoagulan aktivitesi (FVIII:C).

**Trombosit sayısı ve morfolojisi:** Trombosit sayısı tip 2B ve psödo-VWH dışındaki tiplerde normaldir. Tip 2B'de trombositopeni genellikle hafif olmakla birlikte intermittan olabilir. Enfeksiyonlarda, gebelikte, yenidoğan döneminde, ağır egzersizden sonra, cerrahi girişimde ve DDAVP verilmesi ile VWF salınımında artma nedeniyle trombosit sayısı azalır (45, 46).

**Tablo – 11:** VWH alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

<b>Tip</b>	<b>Genetik</b>	<b>Sıklık</b>	<b>FVIII</b>	<b>VWF:Ag</b>	<b>Rcof</b>	<b>RİPA</b>	<b>Multimerik yapı</b>
<b>Tip 1</b>	Otozomal dominant	1-30/1000 olguların %70'i	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış/normal	Normal
<b>Tip 3</b>	Otozomal resesif	1-5/10 <sup>6</sup>	Çok azalmış	Çok düşük veya yok	Çok düşük veya yok	Cevap yok	Görülmez
<b>Tip 2A</b>	Çoğunlukla O.dominant	Olguların ~ %10-15'i	Azalmış/Normal	Çoğunlukla azalmış	Çok azalmış	Azalmış	En büyük ve orta multimerler eksik
<b>Tip 2B</b>	Otozomal dominant	Olguların %5'i	Azalmış/Normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış/Normal	Artmış (düşük ristrosetin dozlarında cevap var)	En büyük multimerler eksik
<b>Tip 2M</b>	Çoğunlukla O.dominant	Nadir (vaka rapoları)	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal
<b>Tip 2N</b>	Otozomal resesif	Nadir	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Platelet tip (psödo) VWH</b>	Otozomal dominant	Nadir	Azalmış/Normal	Azalmış/Normal	Azalmış	Artmış (düşük ristrosetin dozlarında cevap var)	En büyük multimerler eksik

**APTT:** Plazma FVIII:C düzeylerine bağlı olarak değişik derecelerde uzamış olabilir. Ancak FVIII:C %35-40'ın altına düşünce uzadığından tip 1 VWH'lı olguların büyük kısmında ve tip 2A, 2B, 2M olgularının büyük çoğunluğunda normaldir (45,79).

**Kanama zamanı ve PFA:** Önceki yıllarda tanı için zorunlu kabul edilen kanama zamanı ölçümü, tip 1 VWH hastalarının önemli bir kısmında normal bulunması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması, fibrinojen konsantrasyonuna, yeterli vasküler fonksiyona, kesinin boyutu ve yönüne, kesi bölgesine, deri kalitesine, derinin ısısına, uygulayıcıya ve hasta ile uyuma bağlı olması nedenleri ile büyük ölçüde terk edilmiştir. Bunun yerine PFA-100 (Platelet Function Analyser-100) testi tercih edilmektedir. PFA-100 sistemi kanama zamanını yerini almış olan bir in vitro primer hemostaz testi olup VWH tanısında %90 ın üzerinde duyarlılığa sahiptir. Tip 3, tip 2A ve tip 2M'de belirgin uzama vardır. Tip 1 olguların %10'unda ve bazı tip 2B olgularında test normal bulunmaktadır. PFA-100 kapanma zamanı, kanama zamanına göre daha duyarlı olmakla birlikte, platelet fonksiyon bozukluklarında ve trombositopenilerde de uzadığından özgülüğü düşüktür (40,79-82).

**Faktör VIII:C:** Tip 2N VWH dışında genellikle VWF düzeyine paralel olarak azalmıştır. Tip 3 te %3-10 arasında bulunur (74).

**VWF:Ag düzeyi:** VWF'ye karşı antikor kullanılarak ELISA ve turbidometrik yöntemlerle ölçülür. Tip 1 VWH azalmış, tip 3 te ölçülebilir düzeyin altında (<0.01 u/ dL) tip 2 VWH da normal veya hafif azalmıştır (46).

**VWF:Ricof aktivitesi:** Bu test VWF'nün plateletlerin GpIb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. VWF'nün platelete bağlanmasını sağlayan bir antibiyotik olan ristosetin normal plateletlere eklendiğinde aglutinasyon ortaya çıkar. Formalinle fikse edilmiş normal trombositlere hasta plazma ve ristosetin eklenerek in vitro aglutinasyonunun agregometrede değerlendirilmesine dayanan bu test tip 1 VWH da VWF:Ag ve FVIII:C ye paralel olarak azalmış, tip 3 VWH da ise ölçülebilir değerin altındadır. GpIb ye bağlanmanın azalmış olduğu tip 2A ve 2M de ise VWF:Ag den daha fazla azalmıştır (Ricof/VWF:Ag oranı <0.7) (46,69).

**RIPA:** Rutin uygulamada kullanılan ristosetin yoğunluğunda incelenen trombosit agregasyonu testine, tip 3 VWH olgularında tam yanıtızlık, tip 1 VWH da genellikle normal veya azalmış yanıt , tip 2 A ve 2M de ise belirgin azalma veya tam yanıtızlık gözlenir. VWF düzeyi %15'in altında olan ağır tip 1 VW hastalarında 1 mg/ml ristosetine yanıt yok veya ileri derecede azalmış iken 1.5 mg/ml ve üstündeki dozlarda hafif agregasyon cevabı alınabilir. Tip 2B VWH da ise tipik olarak normal bireylerde agregasyon cevabı oluşturmıyan düşük ristosetin dozlarında agregasyon gözlenir. Standart platelet agregasyon testinde kullanılan 1.2 mg/ml yoğunluklu ristosetinle agregasyon testi yapıldıktan sonra ristosetin yoğunluğu her seferinde 0.2 mg/ml azaltılarak normalde agregasyon oluşturmıyan düşük yoğunlukta agregasyon olup olmadığı aranır. Normal bireyler 0.6 mg/ml ristosetinle agregasyon göstermezken tip IIB VWH'lı hastalarda bu doz ile agregasyon görülür (46,69,78).

**Multimer Analizi:** Bu test SDS agar jel elektroforezi ile VWF multimerlerinin bulunup bulunmadığını ve multimer bantlarında yapısal anormalliklerin olup olmadığını araştırmak için yapılır. Tip 1 VWH'nda multimerler nitelik olarak normaldir, ancak nicel olarak azalmıştır. Tip 2A'da orta ve yüksek moleköl ağırlıklı multimerler, tip 2B'de yüksek moleköl ağırlıklı multimerler yoktur. Tip 2M'de tüm multimerler vardır ama tripletlerde nitel değişiklik vardır. Tip 2N'de multimer profili normaldir. Tip 3'de ise saptanabilen VWF multimerleri yoktur (46).

**VWF: Collagen bağlama (CBA) aktivitesi:** Bu test, VWF'nün kollajene bağlanma fonksiyonunu ELISA yöntemi ile ölçülmesi esasına dayanır. Hemostatik etkinliği fazla olan en büyük multimerler kollajene daha fazla bağlandığından VWF:CBA özellikle büyük multimerlerin eksik olduğı tip 2A ve 2B olgularının tanısında avantaj sağlamaktadır. VWF:Ag/VWF:CBA oranının >2.5 olmasının tip 2 VWH için duyarlılığı yüksektir (46,69,78).

**FVIII bağlama aktivitesi:** VWF'nün FVIII'i bağlama özelliğı en fazla tip 2N'i ilgilendirmektedir. Bu tip hastalarda VWF tarafından bağlanan FVIII azalmış olduğundan FVIII:C/VWF:Ag oranı da düşer. Bu teknik tip 2N VWH'nın Hemofili A'dan ayırımında yararlıdır (46,78).

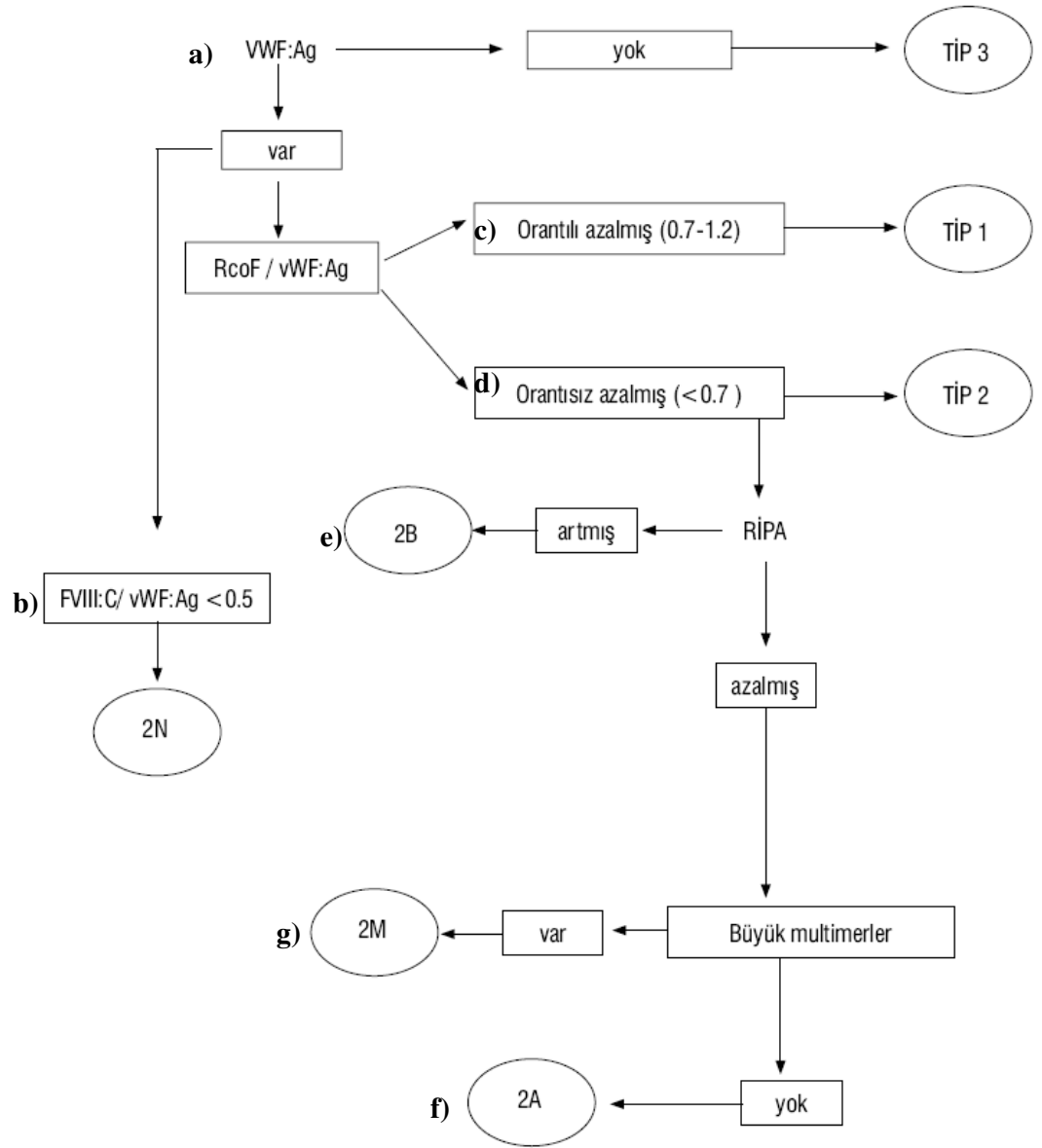
**Genetik testler:** Doğum öncesi tanı ve genetik danışma için genetik bozukluğun belirlenmesi amacı ile yapılır. Tip 3 ve ağır kanamalı Tip 2 VWH'da doğum öncesi tanı gereklidir; Tip 1 VWH'lı hastalarda çoğunlukla genetik bozukluk bulunamadığından, genetik inceleme genellikle istenmez (74).

VWH tanısı için en az VWF:Ag, Ricof ve FVIII testlerinin üçünün birlikte yapılması gerekir, kesin tanı için bu testlere ek olarak kanama zamanı veya PFA-100 ile RİPA testlerinin de eklenmesi gerekir. Multimer analizi ve FVIII bağlama testleri ancak koagulyasyonda uzmanlaşmış laboratuvarlarda yapılmaktadır. Hastalığın farklı tiplerinin ayırt ettirici klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-11'de, ayırıcı tanıda yararlanılabilecek bir algoritim Şekil-5'de görülmektedir.

Aile bireylerinde ve kendisinde belirgin kanama semptomları olan, VWF:Ag, Ricof ve FVIII düzeyleri normalden belirgin olarak düşük ve kanama zamanı uzun olan, otozomal dominant geçişli klasik tip 1 VWH'nda tanı kolaydır. Fakat, hafif tip 1 VWH olgularında VWF düzeyinin normalin alt sınırına yakın hatta normal sınırlarda bulunması ve VWF'nin kan düzeyinin çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerle değişmesi sebebiyle tanı koymak güç olabilir. Bu güçlüğü aşmak için hastalar test için geldiklerinde aktif enfeksiyonlu olmamalı veya ağır egzersiz yapmamış olmalı, VWF düzeyi menstruel siklusun günlerine göre değişiklik gösterdiğinden siklusun 5-7. günleri arasında test yapılmalı, şüphede kalındığında testler en az 6 hafta ara ile birkaç kez tekrarlanmalıdır (78,79,83).

İnternasyonal Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin VWH altkomitesi tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre; kesin tanı için şu 3 kriterin karşılanması gerekir: (1) mukokütanöz kanamaların olması, (2) VWF düzeylerinin düşük olması ve (3) ailede kesin VWH tanısı almış en az bir birey bulunması. Ailede kesin VWH tanısı almış birey yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş VWF düzeyinin düşük bulunması gerekir. Kendisi asemptomatik fakat VWF düzeyi düşük olan ve ailesinde VWH bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve VWF düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde VWH'lı birey olmayanlar şüpheli VWH olarak değerlendirilmelidir (83).





**Şekil – 6:** VWH tanısında uygulanabilecek algoritm ( 46).

- Tip 3 hastalıkta VWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür.
- VWF düzeyi normal, FVIII:C düzeyi düşükse ( $FVIII:C/VWF < 0.5$ ) Tip 2N VWH düşünülür. Spesifik test olan FVIII bağlama aktivitesi ölçülür.
- Tip 1 hastalıkta VWF:Ag ve RcoF orantılı olarak azalmıştır ( $RcoF/VWF:Ag > 0.7$ ).
- Eğer RcoF daha çok azalmış ise ( $RcoF/VWF:Ag < 0.7$ ) Tip 2 VWH'dır. Subtip ayrımı RİPA ve multimer analizi ile yapılır.
- RİPA'da düşük ristosetin dozlarında agragasyon yanıtı oluşuyorsa (yani RİPA artmışsa) Tip 2B düşünülür. Azalmış ise multimer analizi istenir.
- Multimer analizinde büyük multimerler yoksa Tip 2A
- Varsa Tip 2M düşünülür.

## Tedavi

VWH'nda tedavi yaklaşımı hastalığın tipine ve kanama yerine göre farklılık gösterir. Tedavi; lokal hemostatikler, antifibrinolitikler, DDAVP, hormonal tedaviler ve yerine koyma tedavilerini kapsar. Tedaviye başlamadan önce; hastadan iyi anamnez alınmalı, daha önceki kanamalarda hangi tedaviye ne yanıt alındığı öğrenilmeli, laboratuvar bulguları, VWH subtipi ve hemostatik durumun derecesi belirlenmelidir. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmamalı, hepatit B için seronegatif hastalar Hepatit B'ye karşı aşılmalıdır (16,45).

**1-Lokal hemostaz:** VWH'da öncelikli olarak primer hemostaz bozulduğu için kanama yerine sıkıca bası uygulanması, kanamanın durdurulmasında önemli katkı sağlar. Dıştan bası ile birlikte soğuk kompres uygulanması fayda sağlayabilir. Burun kanamalarında; vazelinle yağlanmış veya transaminle ıslatılmış gazlı bez veya hazır tamponlar kullanılabilir (47).

**2-DDAVP:** Bir vazopressin analogudur, endotel hücrelerinden VWF'nün salınmasını sağlar. VWF ile birlikte FVIII ve t-PA konsantrasyonlarını da artırır (84,85). DDAVP vakaların çoğunluğunu oluşturan tip 1 VWH'larının %80'inde etkilidir (74). Bu vakalarda spontan ve travmatik kanamalarda ve minör cerrahi girişimlerde (0.3 µg /kg dozda IV yolla 25-50 cc serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada) 12-24 saatlik aralarla uygulanır. Endotel hücrelerinden plazminojen aktivatörünün de salınmasını uyardığından antifibrinolitik bir ajanla birlikte (traneksamik asit) verimesi önerilir (45,78,86). DDAVP infüzyonunu izleyen 30-60 dakika içinde VWF ve FVIII:C'nin kan düzeyleri 2-6 kat artar ve kanama zamanında kısalma gözlenir (84). Yarı ömrü 12 saattir. Bu nedenle 8-12 saat aralıklarla 3-4 kez daha tekrarlanabilir. Ancak tekrarlayan dozlarda DDAVP'nin etkinliği azalır. DDAVP tip 3 VWH'nda dokularda VWF bulunmadığından etkisizdir. Tip 2A'da DDAVP ile plazma VWF düzeyi yükselir ancak çoğu kez kanama zamanında tam düzelleme sağlanmaz. Çünkü tip 2A hastalarında endotel hücrelerinden salınan VWF anormal yapıdadır. Tip 2N'deki patoloji VWF azlığı olmadığı için etkisi kısa sürelidir. 2B VWH da ise trombositopeniye ve tromboembolik komplikasyonlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (6,84,86). DDAVP kullanılmadan önce

mutlaka cevap olup olmadığı test edilmelidir. DDAVP testi için 0.3 ug/kg dozda DDAVP verilmeden önce ve verildikten 60 dakika sonra kan alınarak VWF ve FVIII:C düzeyleri ölçülür. DDAVP'nin ciddi yan etkisi yoktur. Yüzde kızarıklık, taşikardi, kan basıncında hafif azalma yapabilir. Geçici baş ağrısı, bulantı ve karın ağrısı görülebilir. Su tutucu etkisi nedeni ile bilhassa tekrarlanan dozlarda ödem ve hiponatremi yapabilir. Tek dozdan fazla DDAVP alacaklarda su-elektrolit dengesine dikkat edilmelidir. Hiponatremi riski nedeniyle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve operasyon sırasında kullanılması önerilmemektedir (84,87,88).

**3-Yerine koyma tedavisi:** Tip 1 ve bazı tip 2 VWH olguları çoğunlukla DDAVP ve diğer yardımcı ilaçlarla tedavi edilebilirse de tip 3 VWH ve DDAVP ye yanıtız tip 2 VWH'da ağır kanamalarda yüksek mol ağırlıklı multimer içeren FVIII/VWF konsantreleri, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (TDP) ile yerine koyma tedavisi yapılmalıdır (16). **Kriyopresipitat ve TDP;** kan merkezlerinde hazırlanan bu kan komponentlerinin infeksiyon bulaştırma riski nedeniyle VWF konsantresi verme olanağı bulunmadığında kullanılması gereklidir.TDP'nın bir ünitesi yaklaşık 200 ml'dir ve içinde yaklaşık 160 U FVIII bulunur. Kriyopresipitat ise 50-60 ml hacim içinde yaklaşık 80-100'ü FVIII:C ve Ricof içermektedir. Kanamaların durdurulması ve önlenmesinde kriyopresipitat (1-1,5 torba/10 kg) yada TDP (10-15 ml/kg) 24 saatlik aralarla bazen hastanın durumuna göre 12 saatte bir kullanılabilir. **Faktör konsantrelerinin** VWH'daki hemostaz bozukluklarını düzeltici etkileri multimer dağılımlarına göre değişir. Pürifiye FVIII:C konsantreleri büyük molekül ağırlıklı VWF multimerleri içermediğinden replasman tedavisi için elverişli değildir. Bu ürünlerle VW hastalarına infüze edilen FVIII:C'nin yarı ömrü çok kısadır (<1 saat). Piyasada VWF proteinini yoğun olarak içeren özel ürünler vardır. Haemate-P multimer dağılımı yönünden plazmaya en yakın konsantredir; içinde 500'ü FVIII:C ve 1000'ü Rcof aktivitesi vardır ve bu özellikleri nedeni ile en yaygın kullanılan yerine koyma aracıdır. Saf VWF konsantresi VHP-VWF-LFB de ise FVIII:C bulunmaz ( <10 IU). Bu ürün plazma VWF düzeyini hemen yükseltip kanama zamanını kısaltmasına rağmen FVIII:C düzeyindeki artış 12-24 saat kadar gecikmektedir. Bu nedenle acil tedavide kullanılacaksa beraberinde 12-24 saat süreyle etkili olacak kadar FVIII:C konsantresi de vermek gerekir. VWH'da FVIII:C'in yarı ömrü hemofili A dan daha uzun olduğundan (24 saate karşı 12 st) 12

saat yerine 24 saatte bir infüzyon yapılması yeterlidir. VWF içeren FVIII preparatlarının çoğunda yalnızca FVIII:C aktivitesi belirtildiği için hesaplamalar FVIII:C üzerinden yapılır. Elektif majör cerrahi girişimlerde 40-60 IU/kg FVIII:C olarak 24 saatte bir verilmeli ve bu uygulamanın süresi işleme göre belirlenmelidir. Burada amaç FVIII:C düzeyinin >50 IU/dl olarak sürdürülmesidir. Diş çekimlerinde ve spontan kanamada 20-30 IU/kg tek doz uygulanır. Tedaviye antifibrinolitiklerin eklenmesi yararlı olur (45,78, 86-88).

**4-Antifibrinolitikler:** Yeni oluşmakta olan pıhtıda, fibrin polimerleri üzerindeki plazmine ait yapışma yerinde plazminle kompetisyon yapan bu ilaçlar pıhtının plazmin tarafından eritilmesine engel olur. Antifibrinolitiklerin oluşumunu tamamlamış pıhtıya etkisi yoktur. Traneksamik asit (Transamin) 250 ve 500 mg ampulleri ve kapsülleri ile IV, oral ve lokal olarak kullanılabilir. Fibrinolizin hızlı olduğu oral, gastrointestinal ve uterus kanamalarında etkilidir. Üriner sistem ve santral sinir sistemi kanamalarında kontrendikedir. Oral kanamalarda %5lik ampul solusyonu ile günde 6 kez gargara yapılır. Ağızda 5 dakika tutulup sonra yutulur. Burun kanamalarında; pıhtı serum fizyolojik ile temizlenip transamin ampul ile ıslatılmış gazlı bez ile tampon yapılır. Sık tekrarlıyorsa oral günde 3 kez 15 mg/kg dozunda birkaç gün süreyle verilir. Diş çekimi gibi girişimlerden hemen önce 10 mg/kg transamin iv olarak 100 ml serum fizyolojik içinde verilir. Oral günde 3 kez 15 mg/kg dozunda 4-6 gün süre ile tedaviye devam edilir (47,78,86-88). Menstruel kanamalarda 1.gün tek dozda 4 gr veya 4 gün süresince 25 mg/kg dan 3 doz (toplam günlük doz 75 mg/kg) verilir. Bir çalışmada etkinliği %40 olarak belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da VWH tanısı olan 3 menoraji vakasında yüksek doz traneksamik asitin (günlük doz 3 gr, 5 gün süreyle) daha etkili olduğu, bu hastalarda hb düzeylerinin daha yüksek değerlerde korunabildiği belirtilmiş (89). Gebelikte veya doğum eylemi sırasında transamin kullanılmamalıdır. VWH'li lohusalarda transamin doğumu izleyen 3.günden sonra başlanabilir (6,86,90).

**5-Östrojen:**VWF salınımını uyardıkları için menoraji yakınması olan bayan VW hastalarında tercih edilebilir. Oral kontraseptif şeklinde progesteronla birlikte aşırı menstruel kanamaları kontrol etmede etkilidir (6,86,91). Ağır uterus kanamalarında ise 40 mg konjuge östrojen IV yoldan verilmesi kanama kontrolünü sağlayabilir.

Kanama devam ediyorsa, aynı doz 8 saat aralıklarla en fazla 2-3 kez daha tekrarlanabilir. (6,86,90).

**6-LHRH Analogları:** Yaşamı tehdit eden uterus kanamaları olan ve faktör veya plazma ile tedavi olanağı bulunmayan ağır olgularda LHRH analogları ile menstruel siskluslar durdurulabilir. (6,86).

**7-Platelet tansfüzyonu:** Yeterli dozda F 8 / VWF yerine koyma tedavisine rağmen kanamaları kontrol edilemeyen tip 3 VWH ve platelet VWF eksik ağır tip 1 VWH olgularında platelet konsantresi verilir. (16,87,88).

VWH'nda tedavinin etkinliğinin nasıl ölçüleceği konusunda fikir birliği yoktur. Kanama zamanı ile ölçüm sağlıklı sonuç vermediğinden ve invaziv olduğundan önerilmemektedir. Kanama zamanının yerini alabileceği düşünülen PFA 100 trombosit fonksiyon analizörü de trombosit VWF düzeyine bağımlı olduğundan tedavi etkinliğini ölçüm için uygun gözükmemektedir. Uzmanların çoğu Ricof aktivitesini ölçüt almaktadır ancak bu testin dezavantajı maliyetinin yüksekliği ve standardizasyon güçlüğüdür (92). Diğer taraftan FVIII:C aktivitesinin normale getirilmesinin hemostaz için yeterli ölçüt olabileceği de öne sürülmektedir. Doğal olarak kanamanın kontrol edildiğinin klinik olarak gözlemlenmesi tedavinin etkinliğini kanıtlayan en iyi ölçüttür.

### **Gebelik ve doğumda tedavi**

VWH'nda düşük riski yüksektir. Tip 1 ve tip 2 VWH'nda gebeliğin 10. haftasından sonra VWF düzeyi spontan olarak artmaya başlayıp 3. trimesterde en yüksek düzeyine ulaştığından doğum sırasında profilaktik VWF verilmesine genellikle gerek olmaz. Doğumu izleyen 2-3. günlerde VWF ve FVIII düzeyleri tekrar azalarak 7 günde bazal değere iner ve geç dönem uterus kanamaları başlar. Bu geç kanamalar için DDAVP ve transamin kullanılabilir. Fizyolojik artışın olmadığı tip 3 VWH ile molekülün defektif olduğu ağır kanamalı tip 2 VWH olgularında doğum öncesinden başlanarak post partum 7-10 gün süre ile FVIII/VWF konsantresi vermek gerekir. Doğumda tedavi gereksinimini gösteren için en iyi ölçüt FVIII:C düzeyidir. FVIII:C düzeyi > 50 IU/dL ise kanama riski çok düşüktür ve tedaviye

gerek yoktur. Buna karşılık düzey <20 IU/dL ise kanama riski yüksektir. Bu nedenle doğumdan 1-2 gün öncesinden başlanarak her gün FVIII:C ölçülür, düzey düşükse doğum eyleminin sonuna doğru epizyo için 40-60 ü/kg dozda FVIII/VWF konsantresi verilir ve doğumdan sonraki 1-7 gün boyunca günde bir kez veya gün aşırı 20-40 U/kg dozunda bu tedaviye devam edilir (93).

### **Edinsel VWH**

Edinsel VWH, hipotiroidi, otoimmün hastalıklar, solid tümörler, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi birçok hastalık seyrinde veya öncesinde gelişebildiği gibi altta yatan bir hastalık olmaksızın da ortaya çıkabilir. Edinsel VWH tipi, klinik seyri ve kanama semptomlarının şiddeti altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir (94-96). Hipotiroidideki edinsel VWH, sentez azalmasına bağlı olup DDAVP'ye iyi yanıt verir ve hipotiroidi tedavisi ile düzelir (97). Wilms tümöründeki edinsel VWH'nın nedeni ise VWF'nün tümör hücresindeki hyaluronik asite bağlanmasıdır, tip 1 ve tip 3 VWH belirtileri verir (98,99). Otoimmün hastalıklara ikincil edinsel VWH'da VWF aktivitesini inhibe eden antikor vardır; tip 1, tip 2 veya tip 3 şeklinde olabilir. VWF'nün ömrü çok kısalmış olduğundan dışardan verilen VWF/FVIII konsantresine yanıt iyi değildir. Tedavide immünosupresif ilaçlar, IVIG ve plazmaferez yöntemleri kullanılır (100). Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif malignitelerdeki edinsel VWH'nın nedeni de çoğunlukla antikor gelişmesidir ve daha çok tip 2 VWH belirtisi vardır. Edinsel VWH'nın tedavisi iki bileşenlidir; birincisi, mevcut kanama bulguları veya invaziv süreçlerde oluşabilecek kanama bulgularının önlenmesi, ikincisi de esas önemli olanı altta yatan hastalığın tedavisidir (96).

### **Pseudo-VWH**

GpIb reseptöründeki mutasyon nedeniyle yüksek molekül ağırlıklı VWF multimerlerinin trombosit membranına bağlanması artmıştır. Otozomal dominant geçen bu trombosit hastalığını tip 2 VWH'dan ayırt etmek güçtür. Her ikisinde de laboratuvar bulgularında VWF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, Ricof belirgin azalmış, fakat RIPA artmıştır. Normal bireylerde agregasyon oluşturmayan düşük ristosetin yoğunluğunda agregasyon elde edilir. Hastanın trombositlerinin

normal plazma ile karıştırıldığında RİPA'nın düzelmesi (tip IIB'ye işaret eder) ikisi arasında ayırım yapılmasını sağlayabilecek basit bir yöntemdir (93).

### **Von Willebrand Hastalığının Obstetrik ve jinekolojik boyutu**

Kadınlarda VWH'nin klinik yansıması, menstruasyon ve doğumda hemostatik sistemde oluşan değişikliklerden dolayı farklılıklar gösterir. Bu hastalığa ait genetik bozuklukların geçişi kadın ve erkeklerde aynı olmasına rağmen, dünya çapında Hemofili Tedavi merkezlerinde VWH olarak kayıtlara geçmiş kadınların sayısındaki fazlalık bu ek kanama belirtilerinin varlığı ile ilişkilidir (6,48,68,101).

Genellikle kanama bozukluklarının dünya çapında kadın sağlığı üzerindeki etkisi hayli fazladır (48). Bu da obstetrik ve jinekolojideki kanama bozuklukları alanında çalışmaların yaygınlaşmasına yol açmıştır (68). Menorajisi olan kadınların yaklaşık %20'sinde altta yatan kanama bozukluğu vardır. VWH bunların içinde en sık karşılaşılandır (Tablo-12). Menorajinin yanısıra demir eksikliği anemisi, düşük, postpartum kanama ve histerektomi premenapozal kadınlarda kanama bozukluklarının önemli sonuçlarıdır (16,48,91,102,103).

**Tablo-12:** Menorajisi olan kadınlarda kanama bozukluklarının sıklıkları (16)

<b>Kanama Bozukluğu</b>	<b>Menorajili kadınlarda sıklık (%)</b>
Von Willebrand Hastalığı	5-20
Trombosit fonksiyon bozuklukları	<1-47
F XI eksikliği	<1-4.3
Hemofili taşıyıcılığı	<1-3.5
Nadir faktör eksiklikleri	<1

Özellikle son 5 yılda menorajisi olan kadınlarda VWH'nin sıklığının belirlenmesi ile ilgili araştırmaların yoğunlaşmasındaki sebeplerden biri menorajinin sık karşılaşılan bir sorun olması, bir diğeri menorajili hastalarda VWH'nin teşhisi ile menoraji tedavisinde hemostatik tedavilerin kullanılmasının sağlanmasıdır (68). 30-49 yaş arası kadınların %5'i menoraji yakınması ile hekime müracat etmektedir. Ayrıca genel popülasyondaki tüm kadınların %10-14'ü menstruasyon döneminde spektrofometrik ölçümle 80 cm<sup>3</sup>'den daha fazla kan kaybetmektedir (6).

VWH olan kadın hastaların en önemli sorunu aşırı uterus kanamaları olup %65-93'ünde menoraji görülür (4,16,48,67,90). Menoraji; sekonder demir eksikliği ve yaşam kalitesinde bozulma nedenleri ile önemli sorun teşkil eder (68). Menorajinin tespitinde özel bir resimli kart (PBAC) metodu kullanılabilir. Pratikte menstruel kanamasının 8 günden fazla sürmesi ve/veya pıhtılı olması, bir menstruasyonda 10 dan fazla ve normalden büyük ped kullanılma gereksiniminin olması ve buna rağmen kanamaların iç çamaşıra bulaşıyor olması gibi semptomlar menoraji düşündürür. Bununla birlikte; PBAC skorlama yöntemi hem klinik uygulaması daha kolay hem de güvenilir bir yöntemdir (4,7-10,79).

Menoraji yakınması ile başvuran hastada anamnez çok önemlidir. İlk olarak menorajinin başlangıcı sorgulanmalıdır. Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda menorajinin menarştan beri olması beklenir (4,104). Diğer kanama bulgularının sorgulanması ayrı bir önem taşımaktadır. Kolay morarma (çapı 5 cm'den büyük), özellikle koteterizasyon gibi medikal tedavi ve girişimleri gerektirebilecek burun kanaması, dişeti hastalığı olmadan dişeti kanamaları, dental cerrahi girişimlerde aşırı kanama ve postpartum hemoraji öyküsü sorgulanmalıdır. Dişle ilgili kanama, postpartum hemoraji ve cerrahi prosedürler sonucu kanama VWH'nda hastalık olmayan guruba göre daha fazla bulunmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda; kolay morarma ve epistaksis ayırt ettirici kanama belirtisi olarak kanıtlanamamıştır (6,103). Hastanın menstruasyon ve diğer kanama bulgularının detaylıca öğrenilmesinin yanı sıra menorajiye yönelik aldığı tedavilerin öyküsünü öğrenmek de önemlidir. OKS ve progesteron tedavisine başarısızlığın yüksek olduğunu (OKS'ye %76, progesterona %66 başarısızlık) bildiren yayınların (103) yanı sıra OKS'lerin VWF düzeyini arttırdıkları ve kanama semptomlarını iyileştirdiklerini bildiren yayınlar da vardır (105,106). Bu nedenle geçmişte kontrasepsiyon amacıyla OKS kullanan hastalarda mens miktarlarının azalıp azalmadığı sorgulanmalıdır. Hastalara ayrıca daha önce dilatasyon ve küretaj (D&C), laparoskopi ve endometrial biyopsi gibi işlemlerin yapıp yapılmadığı sorulmalıdır. Çalışmalarda VW hastalıklı bayanların dörtte birine menoraji değerlendirmesinin bir parçası olarak D&C yapıldığı belirtilmiştir (103,107). Hipotiroidizmde VWF sentezinin azalmasına bağlı edinsel VWH gelişebilir. Bu nedenle hastalarda hipotiroidizmin semptomları ve fizik muayene bulgularının araştırılması önemlidir



(97). Bu hastalarda tiroid hormon replasmanı VWF değerlerinin normal düzeeye erişmesini ve menoraji yakınmasının düzelmesini sağlar (108). Menorajiye neden olabilecek sistemik lupus eritematozus, Cushing sendromu, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların da araştırılması gerekir (4). Platelet fonksiyonlarını etkileyebilen reçeteli veya reçetesiz ilaçların sorgulanması da önemlidir. Altta yatan VWH varlığında bu tür ilaçların kullanılması menorajiyi daha da kötüleştirebilir. Tip 1 VWH olan menorajili bayanların yaklaşık dörtte biri dismenore tedavisi için NSAİİ kullanımına gerek duymaktadırlar (4,103).

Ailedeki (özellikle birinci derece akrabalarda) kanama semptomlarının da araştırılması gereklidir. Ailedeki bayan üyelerde de menoraji, postpartum kanama öyküsü, histerektomi varlığı sorgulanmalıdır.

Menoraji nedeni ile jinekoloji kliniklerine başvuran hastaların % 10 -20'sinde VWH saptanmakla birlikte (4,16,48,67,90,109-111) Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (United States Centers for Disease Control and Prevention - CDC)'nin yürüttüğü çalışma, jinekologların menoraji yakınması olan kadınları hematoloğa yönlendirmediklerini ve basitçe tanısı konulabilecek VWH tanısının bu nedenle konulamadığını, hatta birçok kadının bu nedenle histerektomi gibi cerrahi prosedürlere maruz kaldığını göstermiştir (4,67). Ragni ve ark. çalışmalarında tip 1 VWH tanısı almış 38 kadının %94'ünün menoraji yakınmasına yönelik cerrahi prosedürlerle maruz kaldığını ve bunların sadece %6.2'sinde cerrahi öncesinde VWH'nın bilindiğini belirtmişlerdir (67). Tip 1 hastalarında histeroktomi oranı; Londra, Kuzey New York, Frankfurt ve Pittsburgh'da son 3 yılda yapılan ve yaklaşık 450 hastayı kapsayan çalışmalarda %8-18 arasındadır. Vakaların çoğunda VWH'nın teşhisinden önce histeroktomi yapıldığı belirtilmiştir. Dilatasyon ve küretaja gelince bu oran %20'lere kadar çıkmaktadır (4,6). Yine bu hastalar tanı almadan doğum yaptıklarında postpartum kanama nedeniyle doğum sırasında veya sonrasında %7-17 hastada eritrosit transfüzyon ihtiyacı doğmaktadır (4). Ayrıca yine CDC ve Atlanta'da Emory Üniversitesi tarafından tip 1 VWH olan bayanlar üzerinde yaptığı çalışmada da mens kanamalarını normal bildiren bu kişilerin yıllardır fazla mens kanamasından muzdarip olduğu belirtilmiştir (48).

Menoraji yakınması ile başvurup jinekolojik patoloji saptanan hastalarda VWH'nın araştırılıp araştırılmayacağı sorusu da henüz cevaplanmamıştır. Fibroidler açık olarak menoraji nedenidir ancak fibroidlerin varlığı beraberinde VWH olasılığını dışlamaz. VWH tanısı olan ve menoraji kontrolü için histerektomi olan bayanların yaklaşık olarak yarısının eş zamanlı fibroide sahip olduğu bildirilmiştir (103). Bir çalışmada tip 1 VWH olan ve histerektomi uygulanan 13 hastanın 4 ünde menorajiye neden olabilecek fibroid ve 2 sinde endometriyozis belirlenmiştir. VWH ile ilişkili menoraji yakınması olan hastalarda uterus anormalliklerinin sıklığının değerlendirildiği çalışmalar VWH'nın altta yatan uterus patolojisini maskeleyip maskelemediğini belirlemede de bilgilendirici rol oynayacaktır. Ayrıca, menoraji yakınması ile başvuran ve sonradan uterus patolojisi belirlenen hastalarda aynı zamanda VWH testlerinin yapılmasının gerekli olabileceğini vurgulaması açısından da önemlidir (112).

VWH'nda menoraji yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz yönde etkilemektedir (113). Bir çalışmada, menorajinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için adet genel aktivitelere, aile aktivitelerine, çalışma ya da okula gitme yeterliliğine, yaşamdan keyif alma durumuna, uyku, ruh sağlığına ve tüm yaşam kalitesine etkisi gibi çeşitli parametreler kullanılmıştır. Bu değerlendirilen parametrelerin her birinde VW hastalarında menoraji anlamlı olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemiştir (4,103,114).

Mittelschmerz olarak adlandırılan siklus ortası ağrı yakınması, ovulasyon ve sonrasındaki korpus luteum içine kanama sonucu ortaya çıkar. Bu yakınma ile VW hastalarında, hastalık olmayanlara göre daha sık karşılaştığı belirtilmektedir (90, 103). Bu durum, ağrı yakınmasıyla acil servise başvurup akut karın tablosu ile cerrahiye alınan hastalarda korpus luteum içine kanamanın görülmesi ile desteklenmiştir. Dahası bu hastaların bir bölümünde broad ligament içine kanamanın yayılmasıyla beraber hemoperitoneum da gelişebilir. Edinburg ve İskoçya bölgesi Hemofili ünitesinden Greer ve arkadaşları 8 VW hastasının 2'sinde broad ligament hematomu meydana geldiğini belirtmiştir (115).

VWH'nda laboratuvar incelemeleri yukarıda anlatıldığı için burada menorajili bayanlarda önemli olan birkaç hususa değinilecektir. Menoraji yakınması olan VWH olan bayanların yaklaşık 2/3'ünde anemiye rastlanır. Anemi çoğunlukla demir eksikliği anemisi (4,79). Sıklıkla menoraji yakınmalı bayanların çoğu ilk başta jinekologlara gitmekte ve jinekologlarca istenen CBC, PT ve APTT'nin normal çıkması ile altta yatan bir kanama bozukluğu atlanabilmektedir. Jinekologlara VWH olan bayanların çoğunda APTT değerlerinin normal bulunabileceği hatırlatılmalıdır (4). VWF:Ag, Ricof ve FVIII düzeyi sonuçlarını değerlendirirken ABO kan grubu, menstrual siklus ve OKS kullanımı sorgulanmalıdır. Literatürde VWF düzeyine etkisi ortaya konulmuş çok sayıda faktör belirtilmiştir; bireyin ABO kan grubu da bu faktörlerden biridir. Kan grubu O olan bireylerin VWF düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %20-25 daha düşük düzeyde olduğunu ve referans aralıklarının buna göre belirlenmesinin gerektiğini bildiren çalışmaların (62,63,64) yanı sıra ABO kan grubuna göre uyarılmanın gereksiz olabileceğini savunan yayınlar da vardır (116, 117). Menstruasyon esnasında VWF düzeyinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunluğunda menstruasyon esnasında VWF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Buna rağmen şimdilik VWF'ün menstruasyon esnasında gerçek varyasyonunu gösteren literatürde toplu bir görüş yoktur (68). Yine de adet süresince kişiye özgü değişikliklerin özellikle 5-7.günler süresince en az derece olduğu gösterildiğinden bu dönemde testlerin yapılması eğer sonuçlar ortalama değerlerin altında ise, o zaman menstruasyon esnasında VWH için hastanın yeniden test edilmesi önerilmektedir (4,112,118). OKS kullanımı VWF düzeyini etkilediği düşünülen bir diğer durumdur. OKS'lerin VWF düzeyini arttırdıkları ve kanama semptomlarını iyileştirdiklerini bildiren yayınlar vardır (105,106). Bununla birlikte, Kadir ve arkadaşları 3. jenerasyon OKS kullananlarda, kullanmayan hastalara göre VWF:Ag ve Ricof düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (118).

Menoraji yakınması olan bir hastada primer hemostazın değerlendirilmesi için yapılacak testler trombosit fonksiyon testlerini de içermelidir. En eski bilinen trombosit fonksiyonlarını değerlendiren test kanama zamanı testi olmuştur. Kanama zamanı ölçümü daha önce de anlatılan dezavantajlarından dolayı VWH tanısında sadece %49 oranında güvenilebilecek bir test olarak belirtilmiştir (4,81). Günümüzde en çok kullanılan ve önerilen trombosit fonksiyon testi; PFA-100'dür ve VWH

tanısında %90 ın üzerinde duyarlılığa sahiptir (81,82). Bir diğler test; agregometre ile trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesidir ki; günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. VWH'da Tip 2B hariç ristosetine azalmış yanıt gözlenir (69).




Sonuç olarak; VWH ile ilgili çalışmalardan elde edilen verilerin birleştirilip bir rehber oluşturma çalışmalarının hematolog ve jinekologlara oldukça yardımcı olacağı umulmaktadır. Bu çalışmalar, bu hastaların hafif klinikle eş tutulduğu için önemli ölçüde morbiditeye maruz kaldığını göstermiştir. Aksine anemi ve dismenorenin oluşturduğu morbidite, menstruasyonun yaşam kalitesine olumsuz etkisi ve histerektomi gibi gereksiz cerrahi girişimlere maruz kalınması gibi nedenlerden dolayı kadınlarda VWH klinik olarak ağır bir hastalık olarak tanımlanabilir (4,6).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Denizli ilinde jinekoloji polikliniklerine menoraji yakınması ile başvuran ve yapılan incelemelerde jinekolojik patoloji saptanmayan gönüllü kadın hastalarda yapılmıştır. Pamukkale Üniversitesi, Denizli Devlet Hastanesi, Servergazi Devlet Hastanesi ve özel hastanelerde çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarıyla yüz yüze görüşülerek bu tür hastaların kliniğimize yönlendirilmeleri istenmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 27.12.2006 tarih ve 129 nolu sayısıyla onay verilen çalışma, Şubat 2008- Nisan 2009 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışmaya 90 gönüllü hasta dahil edilmiştir.

Menoraji PBAC skorlama yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla hastalara şekil-6'da görülen resimli menstrual kan kaybı değerlendirme kartları verildi. Hastalardan mens döneminde kirlettiği pedleri kirlenme derecelerine ve üzerindeki pıhtıların varlığı ve pıhtı büyüklüğüne göre bu resimli kart üzerinde işaretlemeleri istendi. Minimal kirlenme 1 puan, orta derecede kirlenme 5 puan, tamamen kirlenme 20 puan, küçük pıhtılar 1 puan, büyük pıhtılar 5 puan olarak değerlendirildi. Bu yöntemle yapılan hesaplama sonucu, kullandığı tüm pedlerin toplam skoru 185'in üstünde olan hastalar menorejili grup içinde değerlendirildi. Skoru 185 ve altında kalanlar çalışmaya alınmadı.

		1	2	3	4	5	6	7	8
1 puan									
5 puan									
20 puan									
Küçük Pıhtı 1 puan Büyük pıhtı 5 puan	Pıhtı (Var /Yok)								

**Şekil-6:** Çalışmaya alınan hastalara verilen resimli menstrual kan kaybı değerlendirme kartları

Çalışmaya alınacak kişilere geçmiş ve şu anki sağlık durumlarını, menstruasyon özelliklerini ortaya çıkaracak bir form (EK-I) doldurulup, mevcut kanama semptomları (kolay morarma, burun kanaması, diş eti kanaması, dental veya cerrahi girişimlerde aşırı kanama, postpartum hemoraji) kaydedildi. Menorajinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için menorajinin günlük aktivitelere, okul veya iş aktivitelerine, ruhsal durum üzerine etkisi, dismenore varlığı ve şiddeti gibi sorular sorularak cevabın evet olması durumunda 0 ile 10 puan arasında puanlandırmaları istendi (0 puan; hiç etkilemiyor, 10 puan; tamamıyla engelliyor). Tüm hastaların aile öyküleri sorgulanıp fizik muayeneleri yapılarak onamları alındı.

Bilinen kanama bozukluğu veya anormal uterin kanamaya sebep olabilecek hormon bozuklukları, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, menorajiye sebep olabilen jinekolojik patolojilerden herhangi biri saptanan, son iki ay içinde antikoagulan tedavi alan, puberte sonrasındaki 3 yıl içindeki dönemde, perimenapozal periyotta ve puerperal dönemde menoraji yakınması ile başvuran hastalar çalışmaya alınmadı. OKS veya östrojen tedavisi alanların ilaçları inceleme öncesi en az bir siklus, non steroid anti inflamatuvar ilaç, aspirin ve platelet fonksiyon bozukluğu yapabilecek tüm ilaç ve bitkisel ajanlar en az 14 gün öncesinden kesildi.

Hem VWF hem de FVIII akut faz proteinleri oldukları için, gerginlik, egzersiz, gebelik hastalardaki düzeyleri geçici olarak normale çıkarabileceğinden çalışmaya alınacak hastaların test için geldiklerinde ağır egzersiz yapmamış olmalarına, aktif enfeksiyonları olmamasına dikkat edildi. VWF düzeyi menstruel siklusun günlerine göre değişiklik gösterdiğinden ve yapılan çalışmalarda kişiye özgü değişikliklerin özellikle siklusun 5-7.gününde en az derecede olduğu bildirildiğinden hastaların kan örnekleri siklusun 5-7.ci günleri arasında alındı.

Çalışmaya alınmasına karar verilen bireylerde; tam kan sayımı, trombosit sayı ve morfolojisini değerlendirmek için periferik yayma, kan grubu, PT, APTT, fibrinojen, FVIII ve FIX düzeyi, VWF:Ag düzeyi, Ricof ve trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için ADP, kollagen, epinefrin ve ristosetin ile trombosit agregasyon testleri yapıldı.

VWF:Ag, Ricof, RİPA testlerinden herhangi 2 tanesi patolojik bulunan hastalar Von Willebrand hastası olarak kabul edildi.

Tam kan sayımı; Abbot Cell-Dyn 3700 otomatik kan sayım cihazı ile yapıldı. Hazırlanan periferik yaymalar Olympus marka mikroskop ile değerlendirildi. ABO kan grubu tayini jel santrifügasyon yöntemi ile çalışıldı.

PT, APTT, fibrinojen, FVIII, FIX, VWF:Ag düzeyi için kan örneği venöz yoldan %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 4000 g devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazma örneği ayrıldı. Hazır kitler kullanılarak Dode Behring BCS XP cihazında çalışıldı. Normal referans aralıkları Tablo-13’de verilmiştir.

**Tablo – 13:** Çalışılan Testlerin Referans Aralıkları

Testler	Referans Aralığı
Hb (g/dl)	12-17
Htc (%)	37-54
MCV (fl)	80-100
PLT ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	150-450
PT (sn)	10-14
APTT (sn)	20-38
Fibrinojen (mg/dl)	180-350
Faktör VIII (%)	70-150
Faktör IX (%)	70-120
VWF:Ag (%)	50-160
Ricof (%)	>40

Trombosit agregasyon testleri için gereken kan örnekleri venöz yoldan %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere sabah aç karnına alınarak bekletilmeden çalışıldı. Optik metod ile çalışılan test için ilk olarak kan örnekleri 1000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilip plazması ayrılarak PRP elde edildi. Aynı kan örnekleri 4000 rpm’de 12 dakika santrifüj edilerek PPP hazırlandı. Agregasyon testleri Chrono-Log (Chrono-log Corporation) agregometre cihazında yapıldı. Reaktif (uyarıcı ajan) olarak; epinefrin, ADP, kollajen ve ristosetin kullanıldı. Önceden 37<sup>0</sup>C’ye kadar ısıtılmış 450 µL

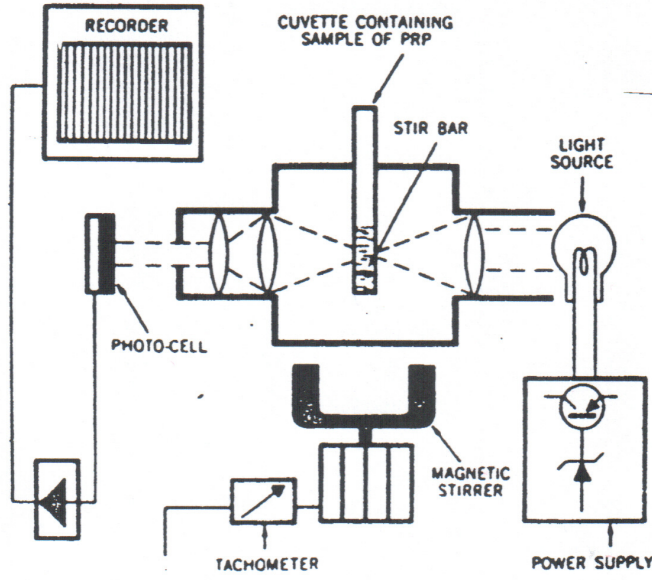
referans plazma (PPP) doldurulmuş sikonize tüp agregometrenin PPP kuyucuğuna, 450 µL trombosit zengin plazma (PRP) içeren sikonize tüp ise PRP kuyucuğuna konuldu. PRP içeren tüp içerisine bir adet karıştırıcı manyetik çubuk atıldı. İşlem cihaz üzerinde başlatıldı. Cihazın SetBaseline butonuna basılarak PPP ile PRP'yi yoğunluk bakımından karşılaştırarak bu oranı sifıra eşitleyip cihazın kendi kalibrasyonunu yapması sağlandı. Bu sağlandıktan sonra işlem yeniden başlatılarak PRP küvetine reaktiflerden biri (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin) eklenerek bilgisayar ekranından agregasyon sonucu gözlendi. Agregasyon tamamlanıp ekrandaki çizgi düz çizmeye başladığında işlem durduruldu. Program menüsünden hesaplama kısmına girilerek istenen zaman dilimi arasındaki agregasyon eğrisinin genliği (amplitude) ve eğimi (slope) hesaplandı. Aynı işlem reaktiflerden her biri için sırasıyla tekrarlandıktan sonra sonuçlar yazdırılarak yorumlandı. Normal referans aralıkları; kollajen için %70-94, ADP için %69-88, epinefrin için %78-88, ristosetin için %87-102 olarak kabul edildi.

PRP içerisinde henüz santrifüj edilerek çöktürülmemiş trombositler bulunmaktadır. Bunlar test sırasında eklenen reaktifler ile (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin) hızla agregat olmaya başlar ve plazma içerisinde gittikçe büyüyen partiküller (agregantlar) oluşur. Agregometre cihazı referans plazma (PPP) ile PRP'nin yoğunluklarının optik yolla karşılaştırılması prensibine dayanmaktadır. PRP içindeki partiküller absorban (optik geçirgenlik) değerinin gittikçe artmasına neden olur. Bu ışık geçirgenliğindeki değişiklik zamana bağlı olarak cihaz tarafından kaydedilir. . Agregasyon testlerinin çalışma prensibi Şekil 7a ve 7b'de, agregasyon test sonuçlarına ait örnek eğriler Şekil 8a-8d'de ve normal agregasyon eğrisine sahip bir hastanın test sonucu Şekil-9'da gösterilmiştir.

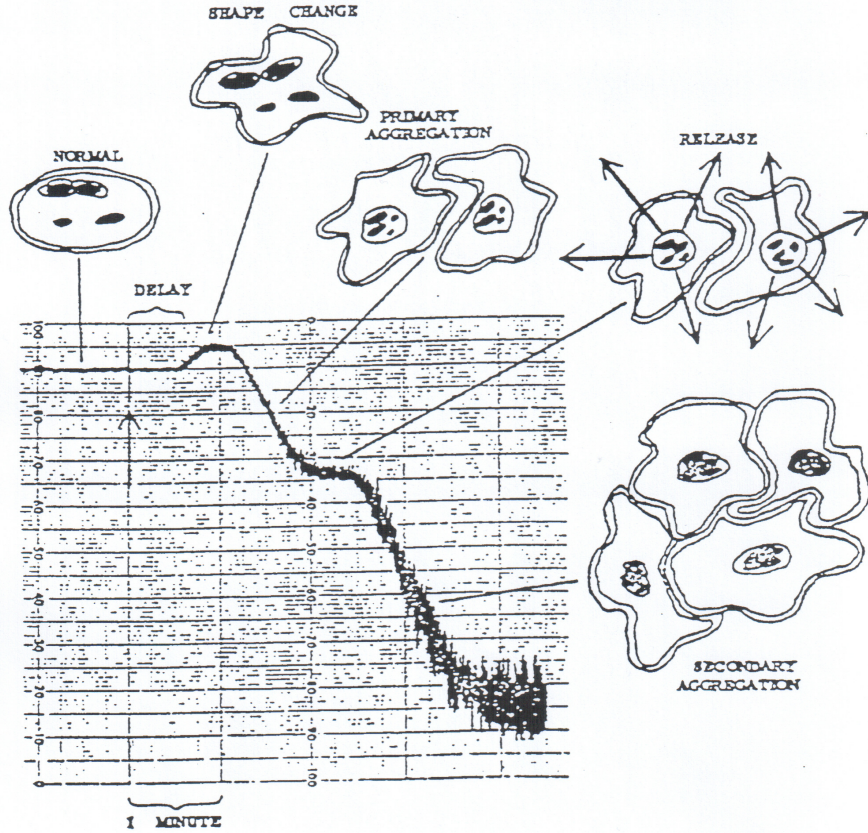
Kullanılan reaktif hacimleri ve konsantrasyonları, her firmanın kitine ve kullanılan cihaza bağlı olarak değişir her laboratuvar kendi cut-off değerlerini bulmalıdır.

Trombosit fonksiyon bozukluklarında, trombositlerin reaktif ajanlarına verdiği cevaplar Tablo-14'de gösterilmiştir.

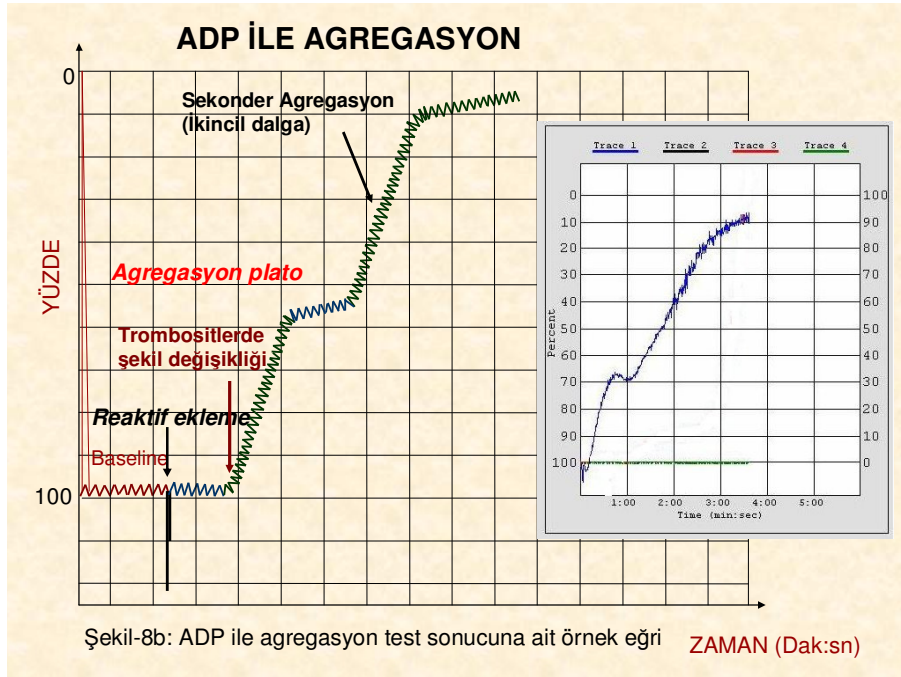
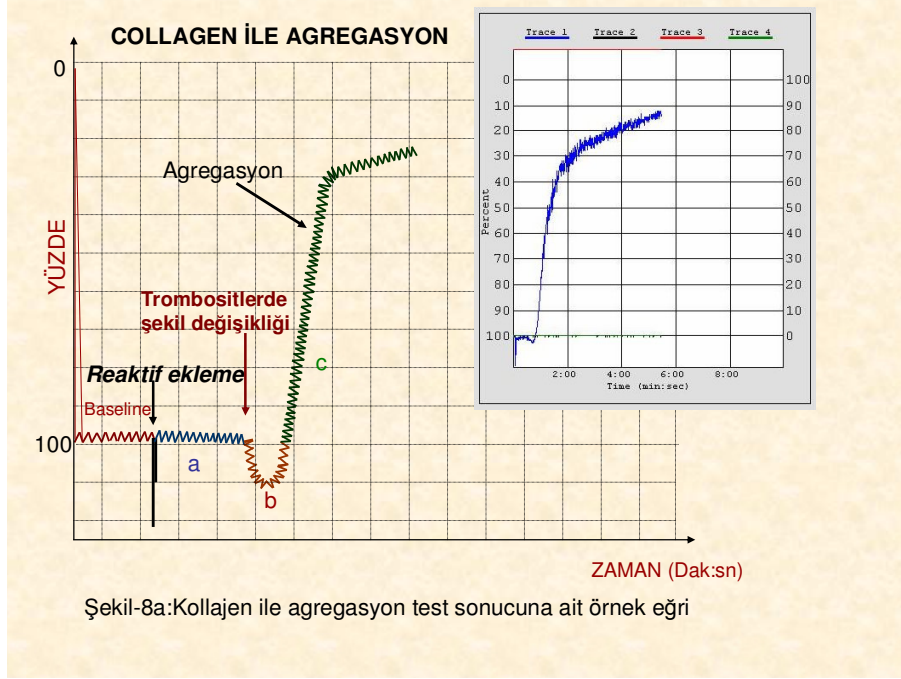


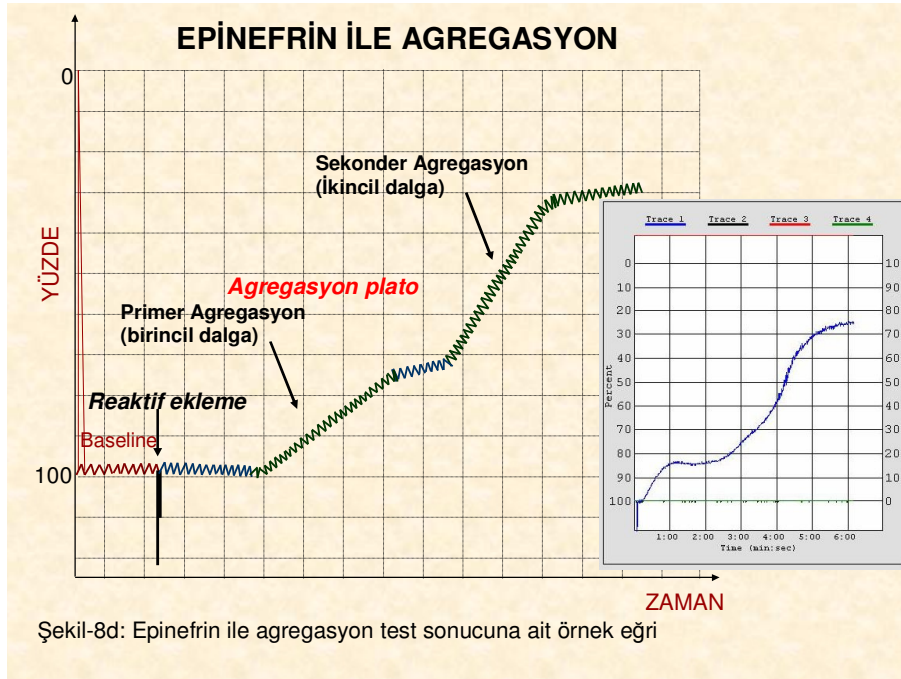
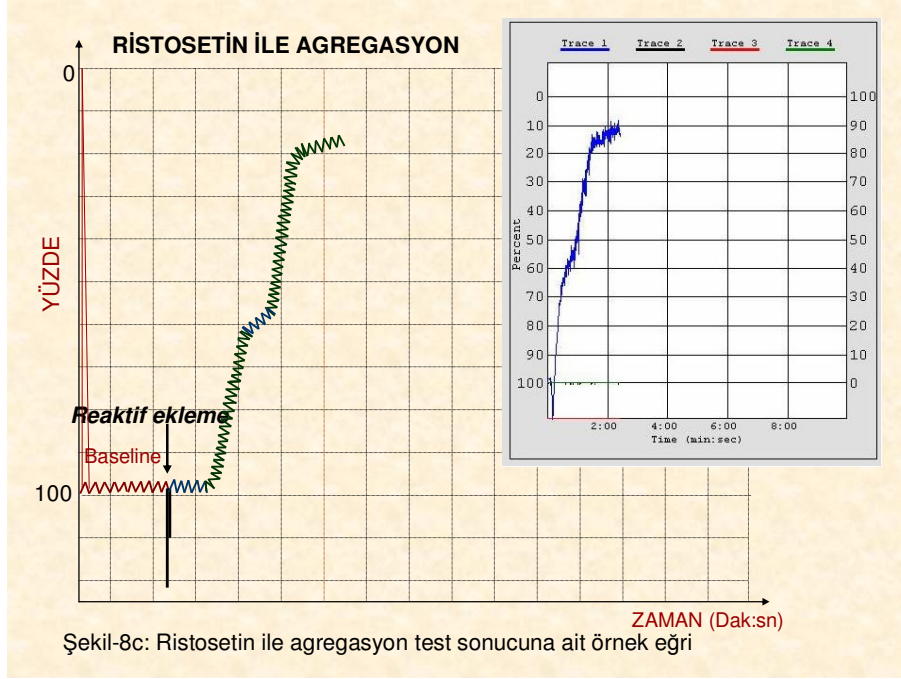


Şekil – 7a: Agregasyon testlerinin çalışma prensibi

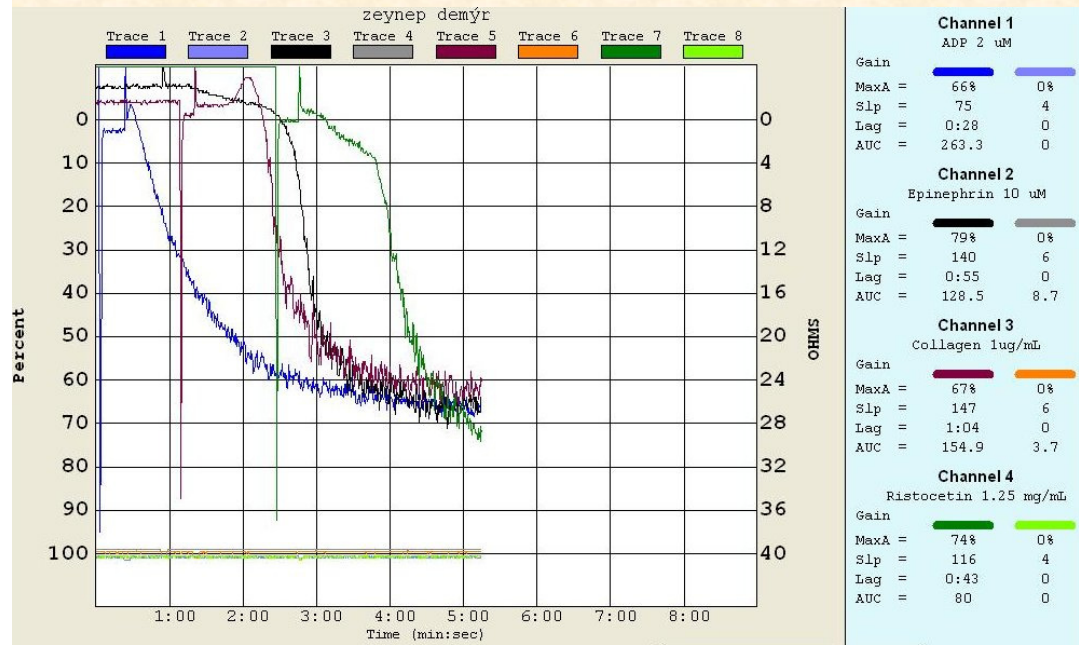


Şekil – 7b: Agregasyon testlerinin çalışma prensibi





Şekil - 9: Bir hastaya ait normal agregometre test sonucu





**Tablo -14:** Trombosit fonksiyon bozukluklarında trombositlerin reaktif ajanlarına verdiği cevaplar

<b>Reaktif</b>	<b>Aspirin etkisi</b>	<b>VWH Bernard soulier</b>	<b>Storage pool/ sekresyon bzk.</b>	<b>Glanzman trombastenisi</b>
<b>ADP</b>	Normal, Azalmış*	Normal	Normal. Azalmış*	Yanıt yok
<b>Kollajen</b>	Azalmış (2 µl) Normal (5 µl)	Normal	Normal, Azalmış	Yanıt yok
<b>Epinefrin</b>	Azalmış*	Normal	Normal. Azalmış*	Yanıt yok
<b>Ristosetin</b>	Normal	Yanıt yok*** Azalmış, Artmış**	Normal	Normal

\* : ikincil dalga izlenmez

\*\* : Tip 2B ve platelet tipi VWH' da düşük konsantrasyonlarda artmış yanıt verir.

\*\*\* : VWH ve Bernard Soulier ayrımını yapmak için hasta örneğine normal plazma eklenir. VWH'da cevap oluşurken Bernard Soulier'de yanıt yoktur.

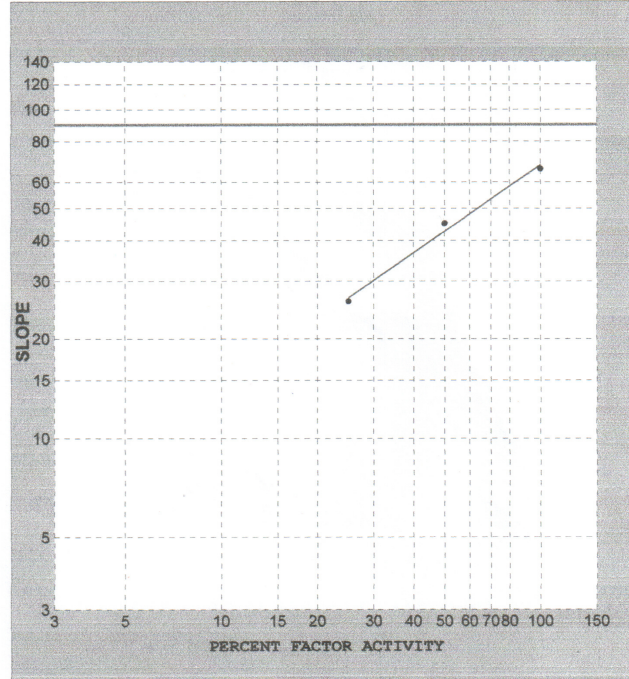
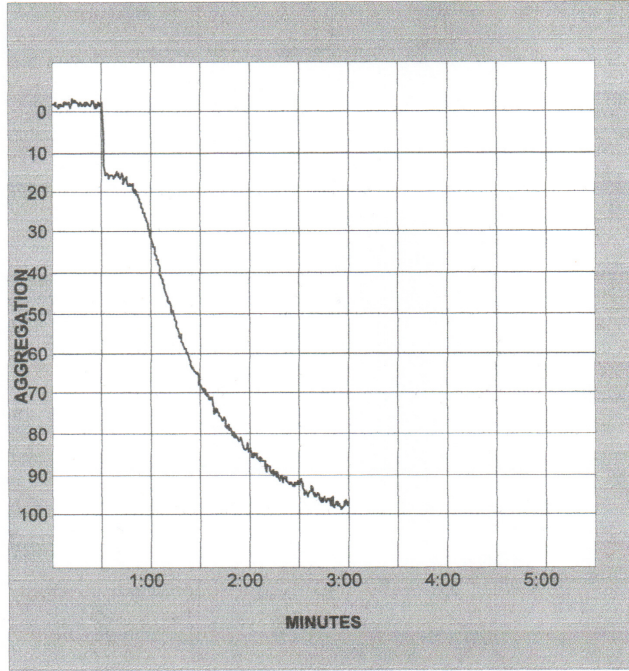
Ristosetin Co-Factor (Ricof) çalışması için ilk olarak PPP, PRP ve Start Reagent hazırlandı. Start Reagent; 100 µl hasta plazmasının elimizde hazır bulunan Co-Factor kitinden 100 µl Tris Buffered Saline (TBS) ile 1/1 oranında dilüe edilmesi ile hazırlandı. PPP; cam küvet içine 200 µl TBS ve 200 µl platelet konularak hazırlandı ve sonrasında cihazın PPP yuvasına yerleştirildi. PRP ise içine bir adet stir bar konulmuş cam küvet içine yine hazır kit içinden 200 µl platelet ve 25 µl ristosetin konularak hazırlandıktan sonra cihazın PRP yuvasına yerleştirildi. Daha önceden Ricof kalibrasyonu yapılmış cihazın monitöründen VWF Co-Factor programı seçilerek çalışmaya geçildi. PRP ve PPP için 37 °C'de inkübasyon süresi dolduktan sonra PRP küvetine 25 µl Start Reagent eklendi. 3. dakikada reaksiyonun cihaz tarafından otomatik olarak sonlandırılmasıyla oluşan agregasyon eğrisi üzerinden yine cihaz tarafından ristosetin kofaktör aktivitesi hesaplandı. % 40'ın altındaki değerlere sahip olan hastalarda Ricof aktivitesi azalmış olarak kabul edildi. Normal Ricof aktivitesine sahip bir hastanın test sonucu şekil-10a'da, düşük Ricof aktivitesine sahip bir hastanın test sonucu şekil-10b'de gösterilmiştir.

Veriler kişisel bilgisayarda Statistical Package for Social Sciences Version 13.0 (SPSS-13.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin analizinde Student T test, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact Test kullanıldı.  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi.

TEST DATE 10.04.2008  
LAST NAME FATMA  
FIRST NAME ATALAR  
ID#  
AGE  
SEX  
DR.  
TECH. BIROL OZUM  
LOT #  
DILUTION 1:1  
SLOPE 90

STD	DILUTION	AVG VALUE
1	1:1	66
2	1:2	45
3	1:4	26

FACTOR ACTIVITY (152%)

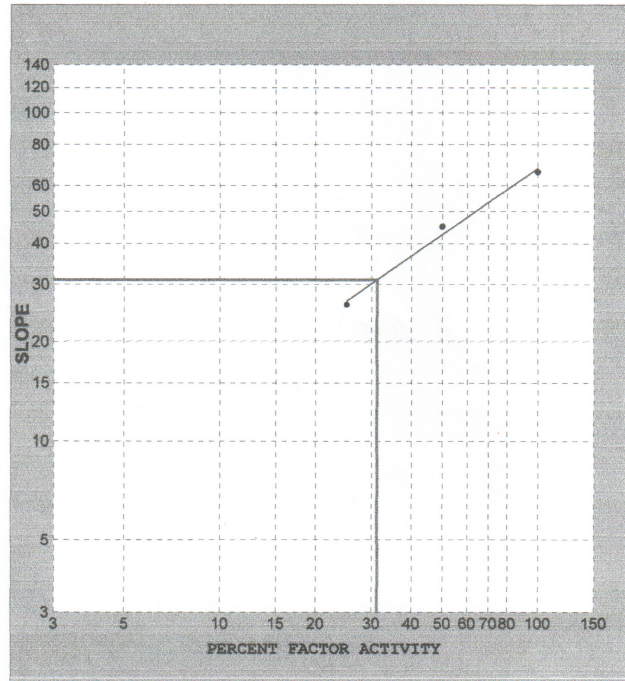
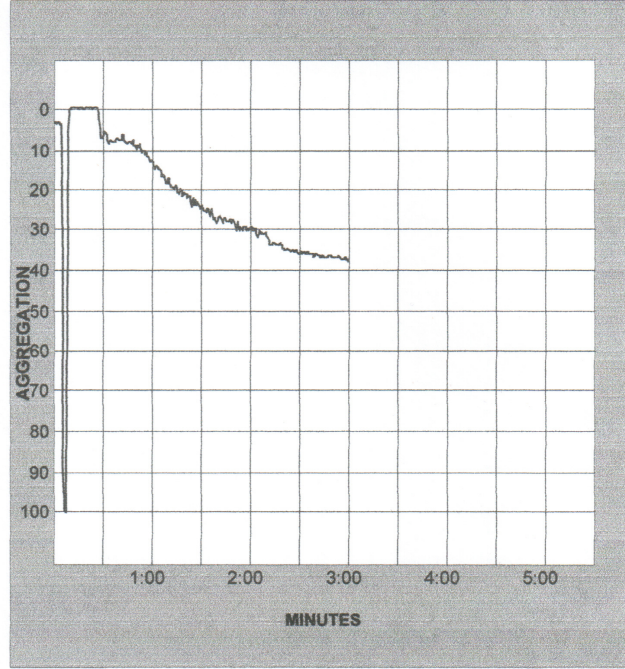


Şekil - 10a: Ricof aktivitesi normal olan hastaya ait sonuç eğrisi

TEST DATE 18.06.2008  
LAST NAME ELVAN  
FIRST NAME DEVRIK  
ID#  
AGE  
SEX  
DR.  
TECH.  
LOT #  
DILUTION 1:1  
SLOPE 31

STD	DILUTION	AVG VALUE
1	1:1	66
2	1:2	45
3	1:4	26

FACTOR ACTIVITY 31%



Şekil – 10b: Ricof aktivitesi düşük olan hastaya ait sonuç eğrisi

## BULGULAR

Menoraji yakınması ile çalışmaya alınan 90 hastanın ortanca yaşı 34, ortalama yaşı  $33.9 \pm 0.91$  (15-51) idi. Ortalama Hb değerleri  $11.9 \pm 0.20$  (5.7-16.2), Htc değerleri  $36.5 \pm 0.51$  (22.8-48.3), trombosit sayısı  $283.34 \pm 7.94$  (89-519)  $\times 10^3$  bulundu. Hastaların %65.6 (59/90)'sının periferik yayması normal iken %32.2 (29/90)'sinin yaymasında eritrositler hipokrom ve mikrositer morfolojide izlendi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo-15'de sunulmuştur.

**Tablo - 15:** Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar verileri (n=90)

	Min-Maks	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca
Yaş	15-51	$33.9 \pm 0.91$	34
İlk adet yaşı	11-16	$13.59 \pm 0.12$	13
Siklus süresi	14-35	$24.97 \pm 0.44$	26
Mens süresi	5-15	$8.24 \pm 0.18$	8
Ped sayı	15-50	$24.39 \pm 0.81$	22.5
Hb (g/dl)	5.70-16.20	$11.9 \pm 0.20$	12.1
Htc (%)	22.80-48.30	$36.54 \pm 0.51$	37
MCV (fl)	55.70-96.20	$77.62 \pm 0.89$	78.9
PT (sn)	10.60-15.30	$12.02 \pm 0.85$	11.9
APTT (sn)	21.00-32.00	$26.81 \pm 0.28$	26.9
VWF:Ag (%)	39.90-191.60	$101.36 \pm 3.61$	103
Fibrinojen (mg/dl)	180.0-650.0	$342.00 \pm 10.53$	330
FVIII (%)	62.0-148.0	$100.77 \pm 2.33$	95
FIX (%)	60.9-146.0	$97.81 \pm 1.72$	96.1
PLT ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	89.00-519.00	$283.34 \pm 7.94$	297
PBAC skoru	180-880	$285.47 \pm 14.03$	244.5

Çalışmaya alınan hastaların %44.4'ü (40/90) A kan grubu (Rh + ve Rh -), %30'u (27/90) 0 kan grubu, %14.4'ü (13/90) B kan grubu, %11.1'i (10/90) AB kan grubuna sahipti (Tablo-16).



**Tablo – 16:** Çalışmaya alınan hastaların kan grubu dağılımı

Kan grubu	N	%
A (Rh + ve Rh -)	40	44.4
0 (Rh + ve Rh -)	27	30
B (Rh + ve Rh -)	13	14.4
AB (Rh + ve Rh -)	10	11.1
Toplam	90	100

Hastaların ortalama ilk adet görme yaşı  $13.6 \pm 0.12$  (11-16) olarak bulundu ve hastaların %76.7'sinde (69/90) menoraaji yakınması menarştan beri devam etmekteydi. Hastalar ortalama  $24.9 \pm 0.44$  (14-35) günde bir adet görürken, bir adet siklusu ortalama  $8.2 \pm 0.18$  (5-15) gün devam ediyordu. Bir mens siklusu boyunca ortalama  $24.4 \pm 0.81$  (15-50) ped kirletiyorlardı ve ortalama PBAC skoru  $285.4 \pm 14.03$  (180-880) idi. Hastalara sorulan “mens nedeniyle kıyafetlerinizde lekelenme olur mu?” sorusunu hastaların %71.1'i (64/90) evet şeklinde cevapladı. Hastaların %52.2'si (47/90) pedlerini 0-2 saatte bir, %31.1'i (28/90) 2-4 saatte bir, %17.6'sı (15/90) 4-6 saatte bir değiştirdiklerini belirttiler. Menorajinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için; menorajinin günlük aktivitelere, ruhsal durum üzerine etkisi, dismenore varlığı ve şiddeti gibi sorular sorularak cevabın evet olması durumunda 0 ile 10 puan arasında skorlamaları istendi (0 puan; hiç etkilemiyor, 10 puan; tamamıyla engelliyor). Ve bu puanlar 0-4; düşük derece, 5-7; orta derece ve 8-10; yüksek derece olarak gruplandırıldı. Hastaların %30'u (27/90) menstruasyonun günlük aktivitelerini düşük derecede etkilediğini, %35.6'sı (32/90) orta derecede etkilediğini, %34.4'ü (31/90) yüksek derecede etkilediğini belirttiler. Ruhsal durumda etkilenmeyi %37.8 (34/90) hasta hafif düzeyde, %37.8 (34/90) hasta orta derecede, %24.4 (22/90) hasta yüksek derecede olarak tanımladı. Dismenore ise %27.8 (25/90) hastada hafif düzeyde, %37.8 (34/90) hastada orta düzeyde, %34.4 (31/90) hastada yüksek düzeyde idi. Hastaların %37.8'i (34/90) mens dönemlerinde nonsteroid antiinflamatuvar türevi ilaçlara ihtiyaç

duyuyorlardı. Çalışan hastaların %39.7'si (27/68) menstruasyon dönemlerinde işyerinden izin almak zorunda kaldıklarını bildirdi. %13.3 (12/90) hasta midsiklus ağrısı (mittelschmerz) tarifledi.

Çalışmaya alınan hastaların %72.3'ü (65/90) evli idi. Evli olanların %50'si (33/65) korunma yöntemi olarak prezervatif kullanıyorlardı. %35'i (23/65) tüp ligasyon ve spiral gibi metodlarla korunurken %10 (7/65) hasta doğum kontrol yöntemi olarak oral kontraseptifi tercih ediyordu.

Hastaların %72.3'ü (65/90) doğum yapmıştı. Doğum yapanların %34'ü (23/65) doğum sonrası kanama tariflerken, %12.2 (11/65) hasta doğum sırasında transfüzyon aldıklarını belirtti.

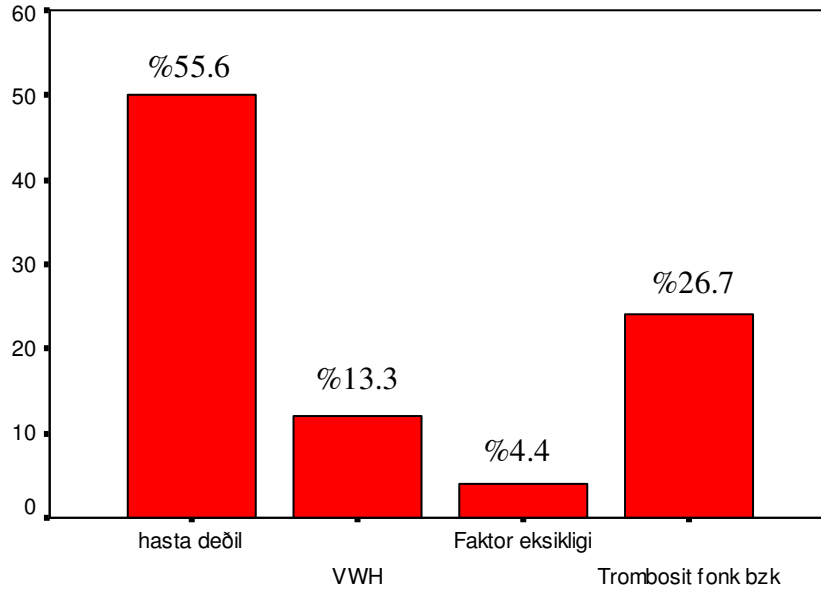
Menoraji yakınması ile hastaların %56.7'si (51/90) daha önce doktora başvurmuştu. Bu hastaların %90'ı (46/51) bunun için kadın hastalıkları ve doğum uzmanını tercih etmişti. Geri kalan %10 (5/51) hasta iç hastalıkları hekimine gittiğini belirtti. Hekime başvuranların %66.6'sı (34/51) bu yakınmalarına yönelik OKS kullanırken, %19.6 (10/51) hasta dilatasyon, küretaj, laparoskopi ve histerektomi gibi cerrahi prosedürlere maruz kalmışlardı.

Hastaların %73.3'ü (66/90) hayatlarında en az bir kez anemi tanısı ve tedavisi almışlardı. Hastaların kanama anamnezine yönelik sorgulamalarında; %22.2 (20/90) hasta burun kanaması, %36.7 (33/90) hasta çoğunlukla fırçalamayla ilişkili olan diş eti kanaması, %40 (36/90) hasta travmayla ilişkisiz ekimoz, %15.6 (14/90) hasta küçük yaralanmalar sonrası uzun süren kanama, %18.9 (17/90) hasta diş çekimi sonrası kanama, %7.8 (7/90) hasta operasyon sonrası kanama tarifledi. Aile anamnezine yönelik sorgulamada; hiçbir hastanın ailesinde tanı konmuş kanama bozukluğu yoktu. %63.3 (57/90) hastanın 1. derece akrabalarında da menoraji öyküsü vardı. %7.8'inin (7/90) ailelerinde cerrahi girişim, doğum, diş çekimi gibi girişim sonrası kanama öyküsü mevcuttu (Tablo-17).

**Tablo – 17:** Çalışmaya alınan hastalarda kanama sıklıkları (n=90)

Dişeti kanaması	% 36.7
Burun kanaması	% 22.2
Spontan ekimoz	% 40.0
Diş çekimi sonrası kanama	% 18.9
Küçük yaralanma sonrası kanama	% 15.6
Postoperatif kanama	% 7.8
Postpartum kanama	% 34.0
Ailede menoraği öyküsü	% 63.3
Ailede kanama öyküsü	% 7.8

Menoraği yakınması ile çalışmaya alınan 90 hastanın; %13.3'ünde (12/90) VWH, %26.7'sinde (24/90) trombosit fonksiyon bozukluğu, %4.4'ünde (4/90) faktör eksikliği saptandı. %55.6'sında (50/90) herhangi bir patoloji belirlenmedi (şekil-11)



**Şekil – 11:** Çalışma sonucunda bulunan VWH, Trombosit fonksiyon bozukluğu ve faktör eksikliği prevalansları

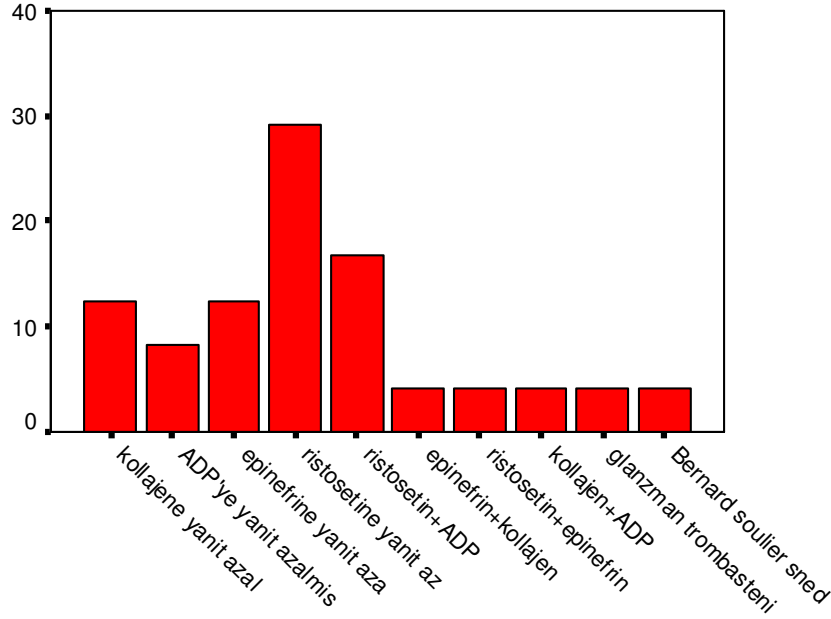
VWH tanısı için; VWF:Ag, Ricof, RİPA testlerinden herhangi 2 tanesi patolojik bulunan hastalar VW hastası olarak kabul edildi. VWF:Ag düzeyi için kan grubuna spesifik normal aralıklar kullanıldı. VWH tanısı konan hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları Tablo-18’de özetlenmiştir.

VWH tanısı konan hastaların ortanca yaşı 34, ortalama yaşı 33.6 (19-48) idi. Ricof aktivitesi tüm hastalarda azalmış bulunurken, ristosetine agregasyon yanıtı da (RİPA) bir hasta dışında azalmış veya yanıt yok şeklinde idi. VWF:Ag beş hastada azalmış, FVIII:C iki hastada ılımlı düşük bulundu. 9 hasta geçmişinde kanama tariflerken bunların 7’sinin doğum sonrası kanama olması dikkati çekti. 1 hasta hariç tüm hastalar birinci derece akrabalarında menoraği tariflerken, ailede kanama anamnezi sadece 2 hastada mevcuttu.

Çalışmaya alınan 90 kadın hastanın %26.7’sinde (24/90) agregometre çalışmasında bir veya daha fazla agonist ile maksimum platelet agregasyon yüzdesi azalmış bulundu. 1 hastada (%4.1) kollajen, ADP ve epinefrine tam cevapsızlık ve ristosetine normal yanıt gözlenerek Glanzman trombastenisi düşünüldü. 1 hastada (%4.1) kollajen, ADP ve epinefrin ile agregasyon yanıtları normal iken ristosetine yanıt gözlenmedi. Bu hastanın tam kan sayımında trombosit sayısı 124000/ $\mu$ L bulundu, periferik yaymada iri trombositler görüldü ve Bernard-Soulier sendromu olarak yorumlandı. Diğer trombosit fonksiyon bozuklukları; herhangi bir spesifik subtip uymayan, klasifiye edilemeyen trombosit fonksiyon bozuklukları şeklinde idi. Bunlar içinde en sık olanı %29 (7/24) oranında ristosetine bozulmuş agregasyon yanıtı şeklinde iken (bu oran içine VW hastalarında gözlenen ristosetine yanıtsızlık dahil değildir), ikinci olarak %16 (4/24) oranında hem ristosetin ve hem de ADP’ye yanıt azalması gözlemlendi. Üçüncü olarak %12 (3/24) oranla kollajen ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı belirlendi. Bunların dışında 2 hastada (%8.3) ADP’ye, 1 hastada (%4.1) kollajen ve ADP’ye, 1 hastada (%4.1) epinefrin ve kollajene ve 1 hastada (%4.1) da ristosetin ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı saptandı. Belirlenen trombosit fonksiyon bozukluklarının dağılımı şekil-12’de verilmiştir.

**Tablo – 18:** VWH tanısı konan hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları

<b>Yaş</b>	<b>Kan grubu</b>	<b>VWF:Ag</b>	<b>Ricof</b>	<b>RİPA</b>	<b>FVIII:C</b>	<b>Kanama öyküsü</b>	<b>Ailede menoraji</b>	<b>Ailede kanama</b>
19	0 Rh+	Azalmış	Azalmış	Yanıt yok	Azalmış	Evet	Evet	Evet
34	A Rh+	Azalmış	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Evet	Evet	Hayır
36	0 Rh+	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Normal	Evet	Evet	Hayır
21	0 Rh+	Azalmış	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Hayır	Hayır	Hayır
25	0 Rh+	Azalmış	Azalmış	Normal	Normal	Evet	Evet	Hayır
34	A Rh+	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Evet	Evet	Hayır
31	B Rh+	Normal	Azalmış	Azalmış	Normal	Evet	Evet	Hayır
48	B Rh+	Normal	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Evet	Evet	Hayır
38	A Rh+	Normal	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Hayır	Evet	Evet
32	A Rh+	Normal	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Evet	Evet	Hayır
40	AB Rh+	Normal	Azalmış	Yanıt yok	Normal	Evet	Evet	Hayır
46	AB Rh-	Normal	Azalmış	Azalmış	Normal	Hayır	Evet	Hayır



**Şekil - 12:** Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Dağılımı

VWH ve trombosit fonksiyon bozukluklarının dışında 4 hastada ılımlı faktör 8 eksikliği saptandı. Bu hastaların faktör düzeyleri Tablo-19'da verilmiştir. Bunların dışında 2 VWH tanısı alan 2 hastanın da FVIII düzeyleri düşük bulundu. Ancak VWH komponenti olarak düşünüldüğü için bu grup içine alınmadı.

**Tablo - 19:** İlımlı Faktör eksikliği olan hastaların FVIII düzeyleri

	1.hasta	2.hasta	3.hasta	4.hasta
FVIII düzeyi (%)	62	68	67	65

İlımlı faktör eksikliği olan 4 kişinin kanama bozukluğu olmayan grupla karşılaştırmalı istatistiği hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı sonuçlar vermediği için burada tartışılmadı.

VWH saptanan hastaların ortalama yaşları  $33.6 \pm 3.09$  (19-48), trombosit fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların ortalama yaşları  $34.04 \pm 1.89$  (20-51), herhangi bir kanama bozukluğu saptanmayan çalışma hastalarının ortalama yaşları  $34.3 \pm 1.21$  (15-50) bulundu. Yaşlar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0.985$ ).

VWH, Trombosit fonksiyon bozukluğu, Faktör eksikliği ve kanama bozukluğu saptanmayan hastaların kan grubu dağılımı Tablo-20’de özetlenmiştir. Hastalık grupları, kanama bozukluğu olmayan çalışma hastaları ile karşılaştırıldığında kan grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (VWH için  $p=0.831$ , trombosit fonksiyon bozukluğu için  $p=0.398$ )

**Tablo – 20:** VWH, Trombosit fonksiyon bozukluğu, Faktör eksikliği ve kanama bozukluğu saptanmayan hastaların kan grubu dağılımı

Kan grubu	Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk	Faktör eks	Toplam
A	24 %48	4 %33.3	10 %41.7	2 %50	40 %44.4
B	6 %12	2 %16.7	5 %20.8	0	13 %14.4
0	13 %26	4 %33.3	8 %33.3	2 %50	27 %30
AB	7 %14	2 %16.7	1 %4.2	0	10 %11.1
	50 %55.6	12 %13.3	24 %26.7	4 %4.4	90 %100

VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastalarla kanama bozukluğu saptanmayan hastaların ilk adet yaşı, menstrual siklus süresi, menstruasyon süresi arasında anlamlı farklılık bulunmazken, bir mens boyunca kirletilen ped sayısı ve PBAC skoru arasında anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo-21).

**Tablo – 21:** VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastalarla kanama bozukluğu saptanmayan hastaların menstruasyon özelliklerinin karşılaştırılması

HSTGRUP (n)		Yaş	İlk adet Yaşı	Siklus süresi	Mens süresi	Ped sayı	PBAC
<b>Sağlıklı (50)</b>	Mean	34.38±1.21	13.66±0.17	25.66±0.52	8.1±0.22	22.92±1.13	227.66±0.52
	Median	36.00	14.00	26.00	8.00	20.00	208.00
	Min-Max	15-50	11-16	20-35	5-11	15-50	180-358
<b>VWH (12)</b>	Mean	34.5±3.09	13.75±0.25	23.5±1.57	9.0±0.48	30.58±1.78	464.33±48.75
	Median	34.00	13.50	24.00	9.50	30.00	454.00
	Min-Max	19-58	13-15	14-30	6-12	20-40	190-806
<b>Trombosit fonk bzk (24)</b>	Mean	34.04±1.89	13.33±0.25	23.54±0.80	8.17±0.44	25.29±1.32	317.79±32.16
	Median	34.00	13.00	21.50	8.00	25.00	264.00
	Min-Max	20-51	11-16	18-30	6-15	15-40	180-880
<b>Anlamlılık</b>	<b>p</b>	0.985	0.448	0.059	0.277	<b>0.006</b>	<b>&lt;0.001</b>

Bir menstruasyon boyunca kirletilen ped sayısı; VWH tanısı alan hastalarda ortalama 30.58±6.17, PBAC skoru da ortalama 464.33±168.8 bulundu. Bu rakamlar hem trombosit fonksiyon bozukluğu olan gruptan (p=0.015) hem de kanama bozukluğu saptanmayan gruptan (p<0.001) anlamlı olarak yüksekti.

Hastalara sorulan “mens nedeniyle kıyafetlerinizde lekelenme olur mu?” sorusunu VWH tanısı konan hastaların %91.7’si (11/12) evet şeklinde cevaplarırken trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan hasta grubunda bu oran %70.8 (17/24) idi. Her iki sonuç da kanama bozukluğu saptanmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ancak VW hastalarındaki yükseklik dikkat çekiciydi (Tablo-22).



**Tablo – 22:** “Mens nedeniyle kıyafetlerinizde lekelenme olur mu?” sorusuna verilen cevaplar

Lekelenme		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
evet	n	35	11	17
	%	%70.0	%91.7	%70.8
hayır	n	15	1	7
	%	%30.0	%8.3	%29.2
<b>p</b>			0.092	0.941

VWH tanısı konan hastaların %66.7’si (8/12) menstruasyonun yoğun günlerinde pedlerini 0-2 saatte bir, %33.3’ü (4/12) 2-4 saatte bir değiştirdiklerini belirttiler. Bu oranlar kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.031$ ). Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alanların %58.3’ü (14/24) 0-2 saatte bir, %37.5’i (9/24) 2-4 saatte bir, %4.2’si (1/24) 4-6 saatte bir pedlerini değiştirdiklerini belirttiler. Bu oranlar da kanama bozukluğu saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.029$ ). VWH tanısı alan hastalarla trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında ise anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.625$ ) (Tablo-23).

**Tablo – 23:** Ped değiştirme sıklıkları

Ped değiştirme sıklığı		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
0-2 saat	n	23	8	14
	%	%46	%66.7	%58.3
2-4 saat	n	13	4	9
	%	%26	%33.3	%37.5
4-6 saat	n	14	0	1
	%	%28	0	%4.2
<b>p</b>			<b>0.031</b>	<b>0.029</b>

Menorajinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için menorajinin günlük aktivitelere, ruhsal durum üzerine etkisi, dismenore varlığı ve şiddeti gibi sorular sorularak cevabın evet olması durumunda 0 ile 10 puan arasında skorlamaları istendi. (0 puan; hiç etkilemiyor, 10 puan; tamamıyla engelliyor). Ve bu puanlar 0-4; düşük derece, 5-7; orta derece ve 8-10; yüksek derece olarak gruplandırıldı. VWH tanısı konan hastaların %8.3'ü (1/12) menstruasyonun günlük aktivitelerini hafif düzeyde etkilediğini, %33.3'ü (4/12) orta derecede etkilediğini, %58.3'ü (7/12) ise yüksek derecede etkilediğini belirttiler. Oranlar kanama bozukluğu olmayan grupla karşılaştırıldığında VWH tanısı konanlarda daha fazla etkilenme olduğu görülmekle birlikte fark anlamlı değildi (p=0.143). Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastaların %33.3'ü (8/24) menstruasyonun günlük aktivitelerini hafif düzeyde etkilediğini, %37.5'i (9/24) orta derecede etkilediğini, %29.2'si (7/24) ise yüksek derecede etkilediğini belirttiler. Oranlar kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında benzerdi (p=0.912). VWH tanısı konan hastalar ile trombosit fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar arasında da anlamlı fark yoktu (p=0.127) (Tablo – 24)

**Tablo – 24:** Menstruasyonun günlük aktivitelere etkisi

Günlük aktivite etkisi		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
0-4 puan	n	16	1	8
	%	%32	%8.3	%33.3
5-7 puan	n	17	4	9
	%	%34	%33.3	%37.5
8-10 puan	n	17	7	7
		%34	%58.3	%29.2
	<b>p</b>		<b>0.143</b>	<b>0.912</b>

VWH tanısı konan bireylerin %33.3'ü (4/12) menstruasyonun ruhsal durumlarını hafif derecede, %33.3'ü (4/12) orta derecede, %33.3'ü (4/12) ise yüksek derecede etkilediklerini belirttiler. Kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi (p=0.523). Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alanların %29.2'si (7/24) hafif derecede, %37.5'i (9/24) orta derecede, %33.3'ü (8/24) ise yüksek derecede etkilediğini belirttiler. Fark, VW hastalarındakine benzer şekilde anlamlı bulunmadı (p=0.283). Her iki hastalık grubu arasında da anlamlı fark görülmedi (p=0.467) (Tablo-25).

**Tablo – 25:** Menstruasyonun ruhsal durum üzerine etkisi

Ruhsal duruma etkisi		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
0-4 puan	n	22	4	7
	%	%44	%33.3	%29.2
5-7 puan	n	19	4	9
	%	%38	%33.3	%37.5
8-10 puan	n	9	4	8
		%18	%33.3	%33.3
	<b>p</b>		<b>0.523</b>	<b>0.283</b>

Kanama bozukluğunun dismenore varlığı ve şiddeti üzerine etkisi değerlendirildiğinde; VWH tanısı konan bireylerin %33.3'ü (4/12) adet dönemindeki sancılarını orta şiddette, %66.7'si (8/12) yüksek şiddette olarak tanımladı. Bu oranlar kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (p=0.002). Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan bireylerde ise hastaların %20.8'i (5/24) hafif şiddette, %41.7'si (10/24) orta şiddette, %37.5'i (9/24) yüksek şiddette adet sancısı çektiklerini belirttiler. Bu oranlar kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmakla birlikte fark istatistik anlam taşımıyordu (p=0.298) VWH'nda ağrı şiddeti trombosit fonksiyon bozukluğu olanlara göre daha yüksek olmakla birlikte bu da anlamlı bulunmadı (p=0.30) (Tablo-26).

**Tablo – 26:** Kanama bozukluğunun dismenore şiddeti üzerine etkisi

Dismonere		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
0-4 puan	n	19	0	5
	%	%38	0	%20.8
5-7 puan	n	18	4	10
	%	%36	%33.3	%41.7
8-10 puan	n	13	8	9
		%26	%66.7	%37.5
	<b>p</b>		<b>0.002</b>	<b>0.298</b>

Menorajinin iş kaybına etkisini değerlendirmek üzere çalışmaya alınan hastalara “Yoğun adet dönemlerinizde işyerinizden izin almak zorunda kalırmısınız?” sorusu soruldu. VWH tanısı konan çalışan hastaların %63.6’sı (7/11) bu soruyu evet şeklinde cevaplarırken fark kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla olmakla birlikte istatistiksel anlam taşımıyordu ( $p=0.123$ ). Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan çalışan bayanların %33.3’ü (6/18) izin almak zorunda kaldıklarını belirttiler. Bu oran kanama bozukluğu olmayan gruba göre daha düşüktü ( $p=0.784$ ). İki hastalık grubu karşılaştırıldığında fark istatistik anlam taşımıyordu ( $p=0.126$ ) (Tablo-27).

**Tablo – 27:** Menoraji nedeniyle iş gücü kaybı oranları

İzin		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
evet	n	13	7	6
	%	%37.1	%63.6	%33.3
hayır	n	22	4	12
	%	%62.9	%36.4	%66.7
	<b>p</b>		<b>0.123</b>	<b>0.784</b>

Midsiklus ağrısının (mittelschmerz) kanama bozukluğu ile ilişkisini değerlendirmek üzere yapılan istatistiklerde VWH tanısı konan bayanların %16.7'si (2/12) midsiklus ağrısı çektiklerini belirtti, kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.152). Ancak trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastaların %29.2'si (7/24) midsiklus ağrısı tariflediler ve bu fark kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). İki hastalık grubu arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.403) (Tablo-28).

**Tablo – 28:** Kanama bozukluğunun midsiklus ağrısı üzerine etkisi

Midsiklus ağrısı		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
evet	n	2	2	7
	%	%4	%16.7	%29.2
hayır	n	48	10	17
	%	%96	%83.3	%70.8
	<b>p</b>		<b>0.152</b>	<b>0.003</b>

Menstruasyon döneminde NSAII kullanım oranını değerlendirdiğimizde; VWH tanısı konan grupta %41.7 (5/12), trombosit fonksiyon bozukluğu belirlenen grupta ise %54.2 (13/24) bulundu. Bu oranlar kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında trombosit fonksiyon bozukluğu olan grupta anlamlı olarak yüksekti (p=0.046). Dismenore oranlarının VWH saptanan hastalarda yüksek bulunmasına göre bu durum ilgi çekiciydi. Her iki hastalık grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı (p=0.479) (Tablo-29).

**Tablo – 29:** Kanama bozukluğunun NSAIİ kullanımını üzerine etkisi

NSAIİ kullanımı		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
evet	n	15	5	13
	%	%30	%41.7	%54.2
hayır	n	35	7	11
	%	%70	%58.3	%45.8
	<b>p</b>		<b>0.445</b>	<b>0.046</b>

VWH tanısı konan hastaların %83.3'ü (10/12), trombosit fonksiyon bozukluğu belirlenen hastaların ise %75'i (18/24) menaraji yakınmalarının menarştan beri olduğunu belirtti, kanama bozukluğu olmayan grupla ve her iki hastalık grubu birbiriyle karşılaştırıldığında fark istatistik anlam taşımıyordu (Tablo-30).

**Tablo – 30:** Kanama bozukluğunun menaraji süresi üzerine etkisi

Menaraji süresi		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Menarştan beri	n	38	10	18
	%	%76	%83.3	%75
Son 1 yıldır	n	12	2	6
	%	%24	%16.7	%25
	<b>p</b>		<b>0.575</b>	<b>0.925</b>

VWH tanısı konan hastaların %58.3'ü (7/12) bu yakınma ile doktora başvurduğunu ve bunların hepsi de kadın-doğum hastalıkları uzmanına gittiklerini belirttiler. Bu hastaların 4'ü (%57.1) bu yakınmalarına yönelik OKS tedavisi aldığını, 2'si (%28.6) cerrahi işlem (küretaj ve histerektomi) uygulandığını, 1 hasta (%14.3) da tedavisiz izlendiğini bildirdi. Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastaların %62.5'i (15/24) bu yakınmalarına yönelik doktora gitmişti. Bu 15 hastanın 14'ü kadın-doğum hastalıkları uzmanına başvururken sadece 1'i dahiliye hekimi tarafından değerlendirilmişti. Bu hastaların 11'i (%73.3) bu yakınmalarına yönelik OKS tedavisi, 2'si (%13.3) demir replasmanı aldığını, 1 hasta (%6.7) da cerrahi işlem

uygulandığını belirtti. Doktora başvuran VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan hastaların cerrahiye maruz kalma oranları ile kanama bozukluğu olmayan menorajili hastaların cerrahiye maruz kalma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-31).

**Tablo – 31:** Kanama bozukluğunun kadın-doğum cerrahisine maruz kalma üzerine etkisi

<b>Cerrahi</b>		<b>Sağlıklı</b>	<b>VWH</b>	<b>Trombosit fonk bzk</b>
Evet	n	4	2	4
	%	%14.3	%28.6	%26.7
Hayır	n	24	5	11
	%	%85.7	%71.4	%73.3
	<b>p</b>		<b>0.394</b>	<b>0.329</b>

Menoraji yakınması olan hastalarda anemi öyküsünün sıklığı ve altta yatan kanama bozukluğunun buna etkisini değerlendirmek için yapılan istatistiklerde VWH tanısı konanların %66.7'sinde (8/12), trombosit fonksiyon bozukluğu olanların %75'inde (18/24), kanama bozukluğu belirlenmeyen hastaların %72'sinde (36/50) anemi öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo-32).

**Tablo – 32:** Kanama bozukluğunun anemi öyküsü üzerine etkisi

<b>Anemi öyküsü</b>		<b>Sağlıklı</b>	<b>VWH</b>	<b>Trombosit fonk bzk</b>
Var	n	36	8	18
	%	%72	%66.7	%75
Yok	n	14	4	6
	%	%28	%33.3	%25
	<b>p</b>		<b>0.717</b>	<b>0.785</b>

VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların kanama anamnezine yönelik sorgulamalarında; burun kanaması (Tablo-33), diş eti kanaması (Tablo-34), diş çekimi sonrası kanama (Tablo-35) ve kolay morarma (Tablo-36) tarifleme oranları kanama bozukluğu saptanmayan grupla ve her iki hastalık grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo – 33:** Kanama bozukluklarında anamnezde burun kanaması sıklığı

epistaksis öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	11	3	6
	%	%22	%25	%25
Yok	n	39	9	18
	%	%78	%75	%75
<b>p</b>			<b>0.825</b>	<b>0.775</b>

**Tablo – 34:** Kanama bozukluklarında anamnezde diş eti kanaması sıklığı

Diş eti kanama öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	16	6	10
	%	%32	%50	%41.7
Yok	n	34	6	14
	%	%68	%50	%58.3
<b>p</b>			<b>0.250</b>	<b>0.418</b>

**Tablo – 35:** Kanama bozukluklarında anamnezde diş çekimi sonrası kanaması sıklığı

Diş çek. kanama öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	9	3	5
	%	%18	%25	%20.8
Yok	n	41	9	9
	%	%82	%75	%79.2
<b>p</b>			<b>0.591</b>	<b>0.772</b>



**Tablo – 36:** Kanama bozukluklarında anamnezde kolay morarma öyküsü sıklığı

<b>Ekimoz öyküsü</b>		<b>Sağlıklı</b>	<b>VWH</b>	<b>Trombosit fonk bzk</b>
Var	n	20	5	10
	%	%40	%41.7	%41.7
Yok	n	30	7	14
	%	%60	%58.3	%58.3
	<b>p</b>		<b>0.916</b>	<b>0.891</b>

Kanama anamnezine yönelik sorgulamada sorulan küçük yaralanmalar sonrası uzun süren kanama varlığı; VWH tanısı konanların %33.3'ünde (4/12) mevcuttu. Bu oran kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı orana yakın yüksekti (p=0.059). Trombosit fonksiyon bozukluğu saptananlarla kanama bozukluğu olmayanlar karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.422). VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konanlar karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.266) (Tablo-37).

**Tablo – 37:** Kanama bozukluklarında anamnezde yaralanma sonrası kanama sıklığı

<b>Yaralanma sonrası kanama öyküsü</b>		<b>Sağlıklı</b>	<b>VWH</b>	<b>Trombosit fonk bzk</b>
Var	n	5	4	4
	%	%10	%33.3	%16.7
Yok	n	45	8	20
	%	%90	%66.7	%83.3
	<b>p</b>		<b>0.059</b>	<b>0.422</b>

Çalışma grubunda hayatlarında en az bir kez ameliyat olan hastalara (n=48) bu ameliyatlarında kanama komplikasyonu ile karşılaşılıp karşılaşılmadığı soruldu. Oran olarak kanama bozukluğu saptanan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlam taşımıyordu (Tablo-38).

**Tablo – 38:** Kanama bozukluklarında anamnezde postoperatif kanama sıklığı

Postop. kanama öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	2	1	4
	%	%7.7	%14.3	%26.7
Yok	n	24	6	11
	%	%92.3	%85.7	%73.3
	<b>p</b>		<b>0.608</b>	<b>0.104</b>

Çalışmaya alınan ve doğum yapan hastalara doğum sonrası kanama (postpartum kanama) gelişip gelişmediği soruldu. VWH tanısı konan hastaların %77.8'i (7/9) postpartum kanama tarifledi. Bu oran kanama bozukluğu olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (p=0.003). Trombosit fonksiyon bozukluğu saptanalarda bu oran %38.9 bulundu. Kanama bozukluğu olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlam taşımıyordu (p=0.297). İki kanama diyatezi birbiriyle karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.149) (Tablo-39).

**Tablo – 39:** Kanama bozukluklarında anamnezde postpartum kanama sıklığı

Postpartum kanama öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	9	7	7
	%	%25	%77.8	%38.9
Yok	n	27	2	11
	%	%75	%22.2	%61.1
	<b>p</b>		<b>0.003</b>	<b>0.297</b>

Doğum sırasında veya sonrasında transfüzyon oranları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo-40).

**Tablo – 40:**Kanama bozukluklarında anamnezde doğum sırasında transfüzyon sıklığı

Doğum transfüzyon öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	7	2	2
	%	%19.4	%22.2	%11.1
Yok	n	29	7	16
	%	%80.6	%77.8	%88.9
<b>p</b>			<b>0.884</b>	<b>0.401</b>

Aile anamnezine yönelik sorgulamada; ailede tanı konmuş kanama bozukluğu, menoraji öyküsü, cerrahi, doğum, diş çekimi gibi girişim sonrası kanama öyküsü sorgulandı. Hiçbir hastanın ailesinde tanı konmuş kanama bozukluğu yoktu. Birinci derecede akrabalarda menoraji; VWH tanısı konanların %91.7'sinde (11/12) mevcuttu. Bu oran kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (p=0.009). Trombosit fonksiyon bozukluğu saptananlarda ise bu oran %66.7 (16/24) bulundu. Kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında fark istatistiksel anlam taşıyordu (p=0.298). VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu grupları karşılaştırıldığında da fark anlamlı bulunmadı (p=0.081) (Tablo-41).

**Tablo – 41:** Kanama bozukluklarında ailede menoraji sıklığı

Ailede menoraji öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	27	11	16
	%	%54	%91.7	%66.7
Yok	n	23	1	8
	%	%46	%8.3	%33.3
<b>p</b>			<b>0.009</b>	<b>0.298</b>

Ailelerinde cerrahi, doğum, diş çekimi gibi girişim sonrası kanama öyküsü; VWH tanısı konanların sadece 1'inde (%8.3), trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alanların da 2'sinde (%8.3) mevcuttu. Kanama bozukluğu saptanmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-42).

**Tablo – 42:** Kanama bozukluklarında ailede cerrahi girişimlerde kanama sıklığı

Ailede kanama öyküsü		Sağlıklı	VWH	Trombosit fonk bzk
Var	n	3	1	2
	%	%6	%8.3	%8.3
Yok	n	47	11	22
	%	%94	%91.7	%91.7
<b>p</b>			<b>0.774</b>	<b>0.713</b>

VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve kanama bozukluğu saptanmayan grupların laboratuvar verileri Tablo-43'de verilmiştir. Gruplar arasında Hb, Htc, MCV, PLT, PT ve Fibrinojen düzeyi parametreleri arasında anlamlı fark izlenmezken; APTT VWH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha uzun, FVIII, FIX ve VWF:Ag düzeyi VWH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo-43).

Tablo – 43: VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve kanama bozukluğu saptanmayan hastaların laboratuvar verileri

<b>HSTGRUP</b>		<b>Hb</b>	<b>Htc</b>	<b>MCV</b>	<b>PLT</b>	<b>PT</b>	<b>APTT</b>	<b>FVIII</b>	<b>FIX</b>	<b>VWF:Ag</b>	<b>Fibrinojen</b>
<b>(n)</b>		<b>(g/dl)</b>	<b>(%)</b>	<b>(fl)</b>	<b>(x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>(sn)</b>	<b>(sn)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(mg/dl)</b>
<b>Sağlıklı</b> <b>(50)</b>	Mean	12.04±0.23	36.87±0.60	76.73±1.10	284.8±11.25	12.11±0.10	26.05±0.37	100.77±2.3	97.81±1.72	99.36±2.6	354.3±13.5
	Median	12.05	37.0	78.0	293.0	12.0	26.3	93.9	98.45	98.5	336.0
	Min-Max	7.50-16.2	25.3-48.3	57.0-94.1	126-519	10.9-14.4	22.0-32.0	65-141	64-142	55-168	188-650
<b>VWH</b> <b>(12)</b>	Mean	12.37±0.48	36.87±1.17	81.78±2.83	297.16±16.2	11.79±0.16	28.1±0.64	86.8±1.8	90.2±1.8	71.3±2.3	287.1±14.1
	Median	12.90	37.60	81.80	314.0	11.70	28.55	85.8	87.65	70.5	280.0
	Min-Max	9.4-14.3	29.8-42.2	60.3-96.2	186-357	11.0-12.7	24.3-31.1	60-113	61-113	39.9-134.4	186-370
<b>Trombosit</b> <b>fonk bzk</b> <b>(24)</b>	Mean	11.30±0.48	35.39±1.21	76.68±1.88	280.8±13.95	11.86±0.19	25.45±0.54	101.56±1.3	100.1±1.52	101.36±3.6	350±25.11
	Median	11.70	36.55	78.10	290.0	11.70	25.30	102.35	100.00	101.35	333.0
	Min-Max	5.7-15.1	22.8-43.6	55.7-89.0	124-389	10.6-14.2	21.0-31.9	75-141	77.3-142	55-185	180-570
<b>Anlamlılık</b>	<b>p</b>	0.184	0.440	0.168	0.819	0.296	<b>0.010</b>	<b>0.024</b>	<b>0.028</b>	<b>0.030</b>	0.110

Kan grubunun VWF:Ag düzeyine etkisini değerlendirdiğimizde 0 kan grubuna sahip bireylerde VWF:Ag düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.003$ ) (Tablo-44).

**Tablo – 44:** Kan grubuna göre VWF:Ag düzeyleri

Kan Grubu	VWF:Ag Median	VWF:Ag Mean
A Rh + ve -	105.75	105.78±5.62
B Rh + ve -	116.00	124.38±8.66
O Rh + ve -	86.10	84.42±5.15
AB Rh + ve -	105.50	100.52±10.46

Trombosit fonksiyon testlerinin anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde; kollajen, ADP, epinefrin ve ristosetine maksimum platelet agregasyon yüzdesinin ve ricof aktivitesinin Hb, Htc, MCV ve PLT düzeylerinden anlamlı olarak etkilenmediği görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo 45, 46, 47, 48 ve 49).

**Tablo – 45:** Kollajen ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi

Kollajene yanıt		Hb	Htc	MCV	PLT
<b>normal</b>	Mean	11.93±0.21	36.59±0.51	77.37±0.93	283.59±8.44
	Median	12.10	37.00	78.60	297.00
<b>azalmış</b>	Mean	11.45±0.88	35.83±2.74	81.03±2.65	279.83±16.04
	Median	11.65	37.05	82.55	282.50
<b>p</b>		<b>0.348</b>	<b>0.137</b>	<b>1.035</b>	<b>0.114</b>

**Tablo – 46:** ADP ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısıyla ilişkisi

<b>ADP'ye yanıt</b>		<b>Hb</b>	<b>Htc</b>	<b>MCV</b>	<b>PLT</b>
<b>normal</b>	Mean	11.92±0.20	36.59±0.51	77.62±0.95	283.30±8.52
	Median	12.10	37.00	78.90	300.00
<b>azalmış</b>	Mean	11.67±0.90	36.03±2.51	77.63±2.45	283.75±20.21
	Median	12.40	37.00	78.40	285.00
<b>p</b>		<b>0.728</b>	<b>0.758</b>	<b>0.996</b>	<b>0.987</b>

**Tablo – 47:** Epinefrin ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısıyla ilişkisi

<b>Epinefrine yanıt</b>		<b>Hb</b>	<b>Htc</b>	<b>MCV</b>	<b>PLT</b>
<b>normal</b>	Mean	11.95±0.20	36.74±0.51	77.42±0.95	281.80±8.38
	Median	12.10	37.00	78.60	293.00
<b>azalmış</b>	Mean	11.44±0.89	34.57±2.29	79.63±4.04	299.12±25.21
	Median	12.35	36.95	81.95	310.00
<b>p</b>		<b>0.487</b>	<b>0.232</b>	<b>0.485</b>	<b>0.538</b>

**Tablo – 48:** Ristosetin ile trombosit agregasyonunun anemi parametreleri ve trombosit sayısıyla ilişkisi

<b>Ristosetine yanıt</b>		<b>Hb</b>	<b>Htc</b>	<b>MCV</b>	<b>PLT</b>
<b>normal</b>	Mean	11.93±0.21	36.66±0.59	76.72±0.99	286.80±9.52
	Median	11.90	37.00	78.00	301.00
<b>azalmış</b>	Mean	11.82±0.46	36.28±1.01	79.73±1.84	275.22±14.11
	Median	12.80	37.60	81.00	291.00
<b>p</b>		<b>0.802</b>	<b>0.736</b>	<b>0.122</b>	<b>0.506</b>

**Tablo – 49:** Ricof aktivitesinin anemi parametreleri ve trombosit sayısı ile ilişkisi

<b>Ricof</b>		<b>Hb</b>	<b>Htc</b>	<b>MCV</b>	<b>PLT</b>
<b>normal</b>	Mean	11.81±0.23	36.48±0.59	76.62±0.95	279.30±9.20
	Median	12.10	37.00	78.00	291.00
<b>azalmış</b>	Mean	12.31±0.30	36.83±0.90	78.89±2.25	298.75±13.21
	Median	12.10	37.30	79.70	300.00
	<b>p</b>	<b>0.342</b>	<b>0.797</b>	<b>0.121</b>	<b>0.369</b>



## TARTIŞMA

Anormal uterin kanama, tüm jinekolojik sorunlar içinde en fazla karşılaşılan klinik problemlerden biridir. Birçok anormal uterin kanamanın nedeni, gelişen klinik ve laboratuvar tanı yöntemleri sayesinde ortaya çıkarılabilmektedir. Ancak tüm bu yöntemler kullanıldıktan sonra dahi herhangi bir organik patolojinin tespit edilemediği hastaların sayısı da az değildir. Bu klinik durum ise disfonksiyonel uterin kanama olarak adlandırılmaktadır (5,12,13).

Anormal uterin kanama nedenleri araştırılırken sıklıkla ilk olarak jinekolojik nedenler, daha sonra diğer sistemlere ait patolojiler araştırılır. Ancak hematolojik sistem patolojileri arasında sıklıkla karşılaşılan pıhtılaşma bozukluklarını araştırmak çoğu kez göz ardı edilir. Bu sebeple de aslında pıhtılaşma bozukluğu olan menoraji yakınmalı bir hasta, bu durum yeterince araştırılmadığı için, yanlışlıkla disfonksiyonel uterin kanama tanısı alabilir. Bu yüzden uygulanan yetersiz ve yanlış tedaviler ise komplikasyonları ve zaman kaybını da beraberinde getirecektir. Daha da kötüsü özellikle perimenapozal dönemde olan pek çok hasta bu şekilde disfonksiyonel uterin kanama tanısı aldıktan sonra uygulanan konservatif tedavilere cevap vermemekte ve hastalara tedaviye dirençli kanama nedeniyle gereksiz yere histerektomi, küretaj, laparoskopi gibi cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Bu durumun hastada, ameliyat komplikasyonları ve yanlış tedavi nedeniyle oluşturacağı zaman kaybı dışında, bu tür ameliyatların maliyetleri düşünülürse önemli düzeyde mali kayba da yol açacağı anlaşılabilmektedir (4,6,67,107).

Menorajiye neden olabilecek kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının içinde en sık karşılaşılan klinik durum VWH'dır. Bununla birlikte literatürde menoraji yakınmalı hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu ve diğer hemostatik bozuklukların prevalansına ait objektif veriler çok azdır. Bunu da göz önüne alarak; biz menoraji yakınması olup bunu açıklayacak jinekolojik bir neden saptanmayan hastalarda; VWH, FVIII eksikliği, FIX eksikliği ve trombosit fonksiyon bozukluklarının sıklığını araştırmayı amaçladık.

Menorajili bayanlarda VWH prevalansının değerlendirildiği en eski çalışma 1996 yılında İsvet'te Edlund ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ortanca yaşları 39 olan ve menoraji yakınması ile jinekoloğa başvuran 30 hastada **VWH sıklığı %20** bulunmuştur. Menoraji için menstrüal kan kaybı alkalın hematin yöntemiyle tanımlanmış ve spektrofometrik olarak 80 cm<sup>3</sup>'den daha fazla olması menoraji olarak tanımlanmıştır. Tanı için ABO kan grubu için ayrı bir düzeltme yapılmadan VWF antijeninin bir kez %50'den düşük saptanması yeterli kabul edilmiştir (119).

1998'de Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada; ortalama yaşları 39 olan ve menoraji yakınması ile kadın doğum hekimine başvuran ve jinekolojik patoloji saptanmayan 150 hastada **VWH sıklığı %13**, FXI eksikliği %4 bulunmuştur. Bu çalışmada menoraji tanımı için PBAC skoru >100 olması kullanılmıştır. VWH tanısı için; VWF aktivitesinde azalmanın iki kez gösterilmesi şart koşulmuştur (120).

2002'de Woo ve arkadaşları ortanca yaşları 49 olan, alkalın hematin metodu ile menstrüal kan kaybı>80 ml olan 38 menorajili kadın ile menorajisi olmayan 38 kontrol grubunda VWH sıklığını araştırmışlar ve menoraji yakınması olanlarda VWH sıklığını %13, kontrol grubunda %2.6 bulmuşlardır (121).

2001 yılında Atlanta'da Dilley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ortanca yaşları 35,5 olan ve menoraji yakınması ile kadın doğum hekimine başvuran ve jinekolojik patoloji saptanmayan 121 hastada **VWH sıklığı %6,6** bulunmuştur. VWH saptanan hastaların ortanca yaşları 29'dur. Bu alışmada, VWF:Ag, VWF:Ac, Ricof ve RİPA testlerinden 2 veya daha fazlası anormal bulunan hastalar VWH tanısı almıştır (122).

2008'de Chen ve arkadaşları tarafından Taiwan'da demir eksikliği ve menorajisi olan 56 bayanda yapılan en yeni çalışmada; %16.1 oranında VWH belirlenmiştir. Bu çalışmada; mens süresi 7 günden fazla olup bunun 4 gün ve fazlasında ağır kanama tarifleyen ve ağır kanama periyodlarında 2 saatten daha sık ped değiştirme ihtiyacı olanlar menorajik kabul edilmiştir. VWF:Ag düzeyi ve

Ricof'un her ikisi de düşük olanlar ve bunlardan birinin düşük olması durumunda ek olarak kanama zamanı uzun olan veya PFA'da kapanma zamanında uzama olanlar VWH tanısı almışlardır (123).

Shankar ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları metaanalizde; o güne kadar yapılan, menoraji yakınması olan bayanlarda VWH sıklığının değerlendirildiği 11 çalışmanın verilerini sunmuşlardır. Bu 11 çalışma ve bulunan VWH prevalans oranları, yaş, kan grubu dağılımı, menoraji tanımları, VWH tanısı için kullanılan laboratuvar testleri ve bizim çalışmamızla karşılaştırması Tablo-50'de sunulmuştur (124). Avrupa'da yapılan çalışmaların ortalamasında VWH prevalansı %18 bulunurken, Kuzey Amerika'da yapılan çalışmaların ortalamasında %10 bulunmuştur. 11 çalışmanın tamamı değerlendirildiğinde ise toplam 988 menorajili hastada VWH prevalansı %13 bulunmaktadır (124).

Bizim çalışmamızda da 90 menoraji yakınması olan hasta çalışmaya alınmış olup VWH prevalansı %13.3 bulunmuştur. Bu oran metaanalizde değerlendirilen 11 çalışmanın prevalans ortalaması ile aynıdır.

Tüm bu çalışmalarda VWH teşhisinin 38 yaş civarında nispeten ilerlemiş yaşta konması da dikkat çekici bir benzerliktir (Tablo-50). Maalesef ergenlik çağında menorajili hastalarda VWH prevalansı üzerine çok az çalışma vardır. Claessens ve Cowell tarafından Kanada'da 9 yıldan daha uzun süredir menorajisi bulunan ve bu nedenle hastanede yatan 59 ergen hastada VWH sıklığı %5 bulunmuştur (125).

Bizim çalışmamızda VWH tanısı konan hastaların ortanca yaşı 34, ortalama yaşı 33.6 (19-48) bulunmuştur. Literatüre göre çalışma hastalarımızın nispeten daha genç yaşta tanı aldıkları görülmektedir.

Çalışmalarda ve bizim çalışmamızda görüldüğü şekilde, genel toplumdaki VWH prevalansına göre menoraji yakınması olan hasta grubunda VWH prevalansı oldukça yüksektir. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar; çalışmaya alınma kriterlerinin, menstrual kan kaybını değerlendirme metodlarının, hastalığın tanı

**Tablo – 50:** Çalışmalarda saptanan VWH prevalans oranları, yaş, kan grubu dağılımı, menoraji tanımları, VWH tanısı için kullanılan laboratuvar testleri ve bizim çalışmamızla karşılaştırması

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Prevalans % (%95 CI)	Yaş Median/Mean*	Kan grubu (%)		Menoraji tanımı	Tanı Testleri
					0	0 dışı		
<b>Avrupa</b>								
Edlund ve ark <sup>119</sup>	1996	30	20	39	MD		Alkalin Hematin	VWF:Ag
Kadir ve ark <sup>120</sup>	1998	150	13	39	41	59	PBAC>100	VWF:Ag
Woo ve ark <sup>121</sup>	2001	38	13	49*	MD		Alkalin Hematin	VWF:Ag, VWF:Ac
Krause ve ark**	2000	153	24	36	MD		MD	VWF:Ag, Ricof
<b>Kuzey Amerika</b>								
Kouides ve ark**	2000	178	17	40	53	47	Anamnez	VWF:Ag, Ricof
Hambleton ve ark**	2000	118	5.1	35	48	52	Anamnez, PBAC	VWF:Ag, Ricof, FVIII
Goodman ve ark <sup>111</sup>	2001	19	5.3	39.6*	MD		Anamnez	VWF:Ag, Ricof
Dilley ve ark <sup>122</sup>	1001	121	6.6	35.5*	49	51	MD	VWF:Ag, VWF:Ac, Ricof, RIPA
Philip ve ark	2003	74	6.7	40*	59	41	Anamnez	VWF:Ag, Ricof
<b>Diğer</b>								
Baindur ve ark**	2000	32	16	24	MD		Anamnez	VWF:Ag, RIPA
El Akiaby ve ark**	2002	75	9.3	MD	MD		Anamnez	RIPA, FVIII Ac ve Ag
<b>Bizim Çalışmamız</b>	2009	90	13.3	34.5/34	33.3	66.7	Anamnez, PBAC>180	VWF:Ag, Ricof, RIPA, FVIII

\*\* : Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirimleri

MD: Mevcut Değil

kriterleri ve kullanılan laboratuvar testlerinin farklı olması ve kan grubu ve ırka göre ayrı düzenleme yapıp yapılmaması gibi durumlardan kaynaklanıyor olabilir.

Menorajinin objektif olarak değerlendirilmesi oldukça zordur. Sosyal, kültürel, demografik faktörler menorajiyi tanımlamada oldukça etkilidir (124). Menstrual kan kaybını belirleyecek objektif ve pratik bir yöntem bulmak için pek çok araştırma yapılmıştır. Kan kaybı miktarının doğrulanmasında detaylı bir menstrual öykü alınması önemli olmakla birlikte çoğu çalışmada siklus boyunca kullanılan ped sayısı ile objektif ölçülen kan kaybı arasında korelasyon bulunmamıştır. Menorajinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem spektrofotometrik ölçüm yöntemi olan Alkalın Hematin metodudur. Ancak bu, klinik açıdan uygulanması zor bir metottur. Bu yöntem yerine geliştirilen PBAC skora yöntemi hem klinik uygulaması daha kolay hem de güvenilir bir yöntemdir. Skoru 100'ün üzerinde olan hastalarda menoraji olduğu kabul edilir. Alkalın hematin yöntemi ile karşılaştırıldığında yöntemin spesifikliğı %89, sensitivitesi %86 olarak bulunmuştur. Ancak daha sonra bu skorun 185'in üzerinde olmasının daha yüksek pozitif ve negatif prediktif değerinin olduğu bildirilmiştir (4,7-10).

Bizim çalışmamızda menoraji PBAC skora yöntemi ile belirlendi. Toplam skoru 185'in üstünde olan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmalardaki prevalans oranlarındaki farklılığın bir diğer nedeni, VWF düzeyini etkileyen durumlar olabilir. Bunlardan biri kan grubudur. Kan grubu O olan bireylerin VWF:Ag ve VWF:Ac düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %20-25 daha düşük düzeydedir (62-64). Bazı çalışmalarda kan grubuna spesifik referans aralıkları belirlenmesi savunulup buna göre çalışmalar dizayn edilmiştir (122,126,127). Bununla birlikte, Nitu-Whalley ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre; VWF:Ag ve Ricof değerleri için ABO kan grubuna göre uyarılmanın gereksiz olabileceğini savunmuşlardır. Çalışmalarında VWH olan 0 kan grubuna sahip ve Ricof düzeyleri %35 ile %50 arasında olan hastalar ile 0 dışı kan grubundan olan ve yine Ricof düzeyleri %35 ile %50 arasında olan hastaların benzer kanama semptomuna sahip olduklarını bildirmişlerdir (116). Yine Beck ve Limoni'nin çalışmasında da normalin altındaki Ricof aktivitesi ile menoraji arasında korelasyon gösterilmiştir. Bu

çalışmada normalin altındaki Ricof aktivitesine (%32-%58) sahip O kan grubuna sahip bayanların %77'sinde menoraji gözlenirken, normal olanların %36'sında menoraji gözleendiği belirtilmiştir (p=0.015) (117).

Biz de bu çalışmalara dayanarak VWF:Ag ve Ricof için kan grubuna spesifik değerler belirlemedik.

VWF düzeylerini etkileyen bir diğer durum menstruasyondur. Menstrurasyon esnasında VWF düzeyinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunluğunda menstruasyon esnasında VWF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Buna rağmen şimdilik VWF'ün menstruasyon esnasında gerçek varyasyonunu gösteren literatürde toplu bir görüş yoktur (4,68). Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 40 bayanın menslerinin 2, 8, 15 ve 21. günlerinde örneklemeler yapılmış ve en yüksek VWF antijeni ve Ricof düzeyleri luteal fazda gösterilmiştir (118). Bununla birlikte ne bu çalışmada değerlendirilen toplam 123 bayanda, ne de Onundarson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (128) değerlendirilen 95 bayanın kesitsel analizinde menstrual varyasyon gösterilememiştir. Miller ve arkadaşları tarafından 90 kontrol, 85 menoraji yakınması olan kadının değerlendirildiği kesitsel çalışmada en düşük VWF:Ag ve FVIII düzeylerinin erken foliküler fazda (1-4 gün), pik düzeylerinin ise geç foliküler fazda (3-7 gün) olduğu gösterilmiştir. Bu varyasyon yaş, ırk, ABO kan grubu tipi, OKS kullanımından ya da hastanın menorajisi olup olmama durumundan etkilenmemiştir (4). VWH bilinen menorajili hastalarda menstrual siklus boyunca VWF düzeylerinin varyasyonu spesifik olarak çalışılmamıştır. Yine de adet süresince kişiye özgü değişikliklerin özellikle 5-7.günler süresince en az derece olduğu gösterildiğinden bu dönemde testlerin yapılması eğer sonuçlar ortalama değerlerin altında ise, o zaman menstruasyon esnasında VWH için hastanın yeniden test edilmesi önerilmektedir (4,112).

OKS kullanımı VWF düzeyini etkilediği düşünülen bir diğer durumdur. OKS'lerin VWF düzeyini arttırdıkları ve kanama semptomlarını iyileştirdiklerini bildiren yayınlar vardır (105,106). Bununla birlikte, Kadir ve arkadaşları 3. jenerasyon OKS kullananlarda, kullanmayan hastalara göre VWF:Ag ve Ricof düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (118).

Biz çalışmamızda menstruasyona bağlı değişimleri en aza indirmek için hastaların kan örneklerini siklusun 5-7. günleri arasında aldık. Oral kontraseptif (OKS) veya östrojen tedavisi alanların ilaçlarını inceleme öncesi en az bir siklus keserek değerlendirdik.

VWF düzeylerini etkileyen diğer durum etnik kökendir. Çalışmalardaki prevalans oranlarındaki farklılıkların bir diğer sebebi de budur. Bilindiği üzere VWF:Ag, VWF:Ac ve FVIII siyah ırkta, beyazlara göre daha yüksek düzeylerde tespit edilir (118). Kuzey Amerika'dan bildirilen çalışmalarda hasta popülasyonunda siyah ırk daha yüksek olduğundan VWH prevalansının daha düşük olduğu görülmektedir (124).

Bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuzun beyaz ırk olması nedeniyle çalışmamızda bulunan VWH prevalansı Avrupa'dan bildirilen çalışmalardaki oranlara daha yakındır.

VWH'nda diğer bir sorun tanı koymadaki güçlüktür. Aile bireylerinde ve kendisinde belirgin kanama semptomları olan, VWF, Ricof ve FVIII düzeyleri normalden belirgin olarak düşük ve kanama zamanı uzun olan, otozomal dominant geçişli klasik tip 1 VWH'da tanı kolaydır. Fakat, hafif tip 1 VWH olgularında VWF düzeyinin normalin alt sınırına yakın hatta normal sınırlarda bulunması ve VWF'nin kan düzeyinin çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerden etkilenmesi, her hastanın aile anamnezini çok doğru verememesi, belli tanı kriterlerinin olmayışı nedeniyle bazı durumlarda tanı koymak güç olabilir. İnternasyonel Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin VWH alt komitesi tarafından belirlenen tanı kriterleri için; şu 3 kriterin karşılanması gerekir: (1) mukokütanöz kanamaların olması, (2) VWF düzeylerinin düşük olması ve (3) ailede kesin VWH tanısı almış en az bir birey bulunması. Ailede kesin VWH tanısı almış birey yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüş VWF düzeyinin düşük bulunması gerekir. Kendisi asemptomatik fakat VWF düzeyi düşük olan ve ailesinde VWH bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve VWF düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde VWH'lı birey olmayanlar şüpheli VWH olarak değerlendirilmelidir (83).

Ragni ve ark (67) ve Goodman ve ark (111) çalışmalarında VWH teşhisi için;

1. Azalmış Ricof aktivitesi veya
2. Ricof normal olması durumunda cerrahi/travma sonrası kanama öyküsü (aile öyküsü olsa da olmasa da) **VE** aşağıdaki kriterlerden biri
  - a. Azalmış VWF:Ag
  - b. Ricof/VWF:Ag, VWF:Ag/FVIII:C veya Ricof/FVII:C'nin anormal olması (<0.5)
  - c. Uzamış kanama zamanı ve düşük-normal (normalin alt sınırından <%30) FVIII:C, VWF:Ag ve Ricof değerikriterlerini kullanmışlardır.

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; VWF:Ag düzeyi ve Ricof'un her ikisi de düşük olanlar veya bunlardan birinin düşük olması durumunda ek olarak kanama zamanı uzun olan veya PFA'da kapanma zamanında uzama olanlar VWH tanısı almışlardır (123).

Dilley ve arkadaşlarının çalışmasında VWF:Ag, VWF:Ac, Ricof ve RİPA testlerinden 2 veya daha fazlası anormal bulunan hastalar VWH tanısı almıştır. VWH tanısı konan 8 hastanın 3'ünde (%37.5) VWF:Ag'de düşüklük, 6'sında (%75) Ricof aktivitesinde düşüklük, 7'sinde (%87.5) VWF:Ac'de düşüklük, 3'ünde (%37.5) RİPA da bozukluk saptanmıştır (122).

İnternasyonel Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin belirlediği tanı kriterleri aile anamnezine çok bağlı olması ve hastaların çok doğru aile öyküsü verememeleri nedeniyle kullanılmadı. Çalışmamızda Dilley ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer şekilde VWF:Ag, Ricof ve RİPA testlerinden 2 veya daha fazlası anormal bulunan hastalara VWH tanısı almışlardır. Bu kriterlere göre VWH tanısı konan 12 hastanın tamamında (%100) Ricof aktivitesinde düşüklük, 5'inde (%41.6) VWF:Ag'de düşüklük ve 11'inde (%91.6) de ristosetine agregasyon yanıtında (RİPA) cevapsızlık belirlenmiştir.



Kalıtımsal kanama bozukluğu olan hastalarda menorajinin menarştan beri olması beklenir. Kadir ve arkadaşlarının menorajili bayanlarda yaptığı çalışmada VWH saptanan hastaların %65'i menarştan beri menoraji yakınmaları olduğunu belirtirken, kanama bozukluğu olmayanlara bu oran %8.9 bulunmuştur (120). Yine Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan VWH, Hemofili taşıyıcısı ve FXI eksikliği olan hastaların menstruasyon özelliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %73'ü menoraji yakınmalarının menarştan beri olduğunu ifade etmişlerdir (107).

Bizim çalışmamızda VWH tanısı konanların %83.3'ü menoraji yakınmalarının menarştan beri olduğunu belirtirken, kanama bozukluğu saptanmayanlarda bu oran %76 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.575$ ).

Hastalarda menstruasyon öyküsünün detaylıca öğrenilmesi önemlidir. Menstruasyon süresi, kullanılan ped sayısı, pedi değiştirme sıklığı, pıhtılı kanama olup olmadığı, kıyafetlere taşan kanama varlığı sorgulanmalıdır.

Kouides ve arkadaşları VWH'nda jinekolojik ve obstetrik morbiditeyi değerlendirdikleri çalışmalarında, 81 tip 1 Von Willebrand hastasındaki menstruasyon özelliklerini yaş ortalamaları benzer 150 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve menstruasyon süresince kullanılan tampon ve ped sayısı VW hastalarında ortalama 26.5, kontrol grubunda 20.3 bulunmuştur ( $p=0.002$ ), VW hastalarının %69.1'i fazla kanama nedeniyle kıyafetlerinde lekelenme tariflerken kontrol grubunda bu oran %20.4 bulunmuştur ( $p=0.001$ ) (103).

Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan kalıtımsal kanama bozuklukları (66 hasta VWH, 30 hasta Hemofili taşıyıcısı, 20 hasta FXI eksikliği) olan hastalarda menstruasyon özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada; menoraji varlığı PBAC yöntemiyle değerlendirilmiş ve PBAC skoru tüm kanama bozuklukları içinde en yüksek Von Willebrand hastalarında bulunmuştur. Hatta VWF:Ac<30 IU dL olanlarda PBAC skorunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Menstruasyon süresi, kıyafete taşan kanama varlığı ve PBAC skorunun>100 olması kanama bozukluklarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ( $p=0.001$ )

ancak pıhtı varlığı ve sayısı açısından gruplar arasında fark olmadığı rapor edilmiştir (107).

Yine Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırdıkları başka bir çalışmada; menstruasyon süresi, pıhtılı kanama ve kıyafetlere taşan kanama varlığı açısından Von Willebrand hastalarıyla kanama bozukluğu saptanmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmazken PBAC skoru VWH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (VWH'da; 297, kanama bozukluğu olmayanlarda; 172;  $p<0.001$ ) (120).

Bizim çalışmamızda VWH saptanan hastalar kanama bozukluğu saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında menstrual siklus süresi (23.5 güne karşılık 25.6 gün), menstruasyon süresi (9 güne karşılık 8 gün) ve kıyafetlere taşan kanama varlığı (%91.7'ye karşılık %70.8) arasında anlamlı farklılık bulunmazken, bir mens boyunca kirletilen ped sayısı (30.5 pede karşılık 23 ped), 2 saatten kısa sürede ped değiştirme ihtiyacı (%66.7'e karşılık %46) ve PBAC skoru (454'e karşılık 208) VWH'nda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kalıtsal kanama bozukluklarının varlığı açısından menoraçi yakınması ile başvuran hastalarda diğerk kanama bulgularının sorgulanması önemlidir (104).

Kadir ve arkadaşlarının çalışmasında VWH olan menorajili hastalar ile kanama bozukluğu olmayan menorajili hastalar karşılaştırılmış ve VWH olanlarda diş çekimi sonrası kanama (%46.2'ye karşılık %7.4), postoperatif kanama (%61.5'e karşılık %7.8), postpartum hemoraji (%61.3'e karşılık %21.3) ve kolay morarama (%80'e karşılık %53.7) daha fazla oranda belirlenmiştir. Dişeti ve burun kanama öyküsü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (120).

Dilley ve ark. tarafından yapılan çalışmada VWH olan menorajili hastalar ile kanama bozukluğu olmayan menorajili hastalar kolay morarma, burun kanaması, diş eti kanaması, postoperatif kanama, diş cerrahisi sonrası kanama ve postpartum kanama varlığı açısından karşılaştırılmış hiçbir kanama semptomunda anlamlı farklılık belirlenmemiştir (122).

Yine Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (United States Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından yürütülen çalışmada VWH olan kadınlarda menoraji %84, kolay morarma %48, burun kanaması %44, yaralanmalar sonrası kanama %33, dişeti kanaması %51, operasyon sonrası kanama %48, postpartum hemoraji %32 oranında bildirilmiştir (16).

Ragni ve ark çalışmalarında tip 1 VWH tanısı almış 38 kadının %93.1'inde menoraji, %44.7'sinde morarma/hematom, %39.5'inde postoperatif kanama, %34.2 diş cerrahisi sonrası kanama, %26.3 burun kanaması, %2.6'sında gastrointestinal sistem kanaması bildirmişlerdir (67).

Kouides ve arkadaşları VWH'nda jinekolojik ve obstetrik morbiditeyi değerlendirdikleri çalışmalarında, 81 tip 1 Von Willebrand hastasını yaş ortalamaları benzer 150 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar kanama semptomları açısından; dişeti kanaması (%59'a karşılık %39.5), diş cerrahisi girişimi sonrası kanama (%68.7'ye karşılık %39.5), kolay morarma (%78.3'e karşılık %24.3), eklem içine kanama (%4.8'e karşılık %0), kas içine kanama (%6'ya karşılık %0), cerrahi ilişkili kanama (%43.4'e karşılık %4), postpartum kanama (%31'e karşılık %10), doğum sırasında eritrosit ihtiyacı (%17'ye karşılık %3) von willebrand hastalarında anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Burun kanaması, hematüri ve rektal kanama varlığı açısından kontrol grubu ile fark saptanmamıştır (103).

Kirtava ve arkadaşları, VWH tanısıyla Amerika'da Hemofili Tedavi Merkezinde takip edilen 102 hastayı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında VWH olanlarda; burun kanaması, minör yaralanmalar sonrası uzun süren kanama, diş eti kanaması, postoperatif kanama, postpartum kanama, eklem ve kas içine kanama, transfüzyon ihtiyacı anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu çalışmada ilginç olan von willebrand hastalarının %74'ünde 3 ve daha fazla kanama semptomu saptanırken kontrol grubunda bu sadece %6 bulunmuştur (109).

Bizim çalışmamızda VWH tanısı konanlarla kanama bozukluğu saptanmayan menorajili hastalar karşılaştırıldığında burun kanaması (%25'e karşılık %22), diş eti kanaması (%50'ye karşılık %32), diş çekimi sonrası kanama (%25'e karşılık %18),

spontan ekimoz oluşumu (%41.7'ye karşılık %40), postoperatif kanama (%14.3'e karşılık %7.7) VWH tanısı konanlarda daha sık bildirilmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun hasta sayısının az olmasına ve hasta yaşlarının genç olması nedeniyle cerrahi işlemlere daha az maruz kalmalarıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Küçük yaralanmalar sonrası uzun süren kanama VWH'nda istatistiksel olarak anlamlı orana yakın yüksekti (%33.3'e karşılık %10, p=0.059). Postpartum kanama VWH tanısı konanlarda anlamlı olarak yüksek oranda (%77.8'e karşılık %25, p=0.003) bulunurken doğum sırasında eritrosit transfüzyon ihtiyacı (%22.2'ye karşılık %19.4) arasında anlamlı fark saptanmadı.

Menoraji yakınması ile başvuran hastalarda menstruasyon ve diğer kanama bulgularının detaylıca öğrenilmesinin yanı sıra menorajiye yönelik aldığı tedavilerin öyküsünü almak da önemlidir. Çalışmalarda menoraji yakınması olan kadınların hemen hepsinin ilk olarak jinekoloğa gittiği görülmektedir. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (United States Centers for Disease Control and Prevention - CDC)'nin yürüttüğü çalışma, jinekologların menoraji yakınması olan kadınları hematoloğa yönlendirmediklerini ve basitçe tanısı konulabilecek VWH tanısının bu nedenle konulamadığını, hatta birçok kadının bu nedenle histerektomi gibi cerrahi prosedürlere maruz kaldığını göstermiştir (4,67).

Kouides ve arkadaşları 81 tip 1 Von Willebrand hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, bu hastalardaki menoraji sıklığını %79 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada hastaların %71'inin bu yakınma ile daha önce jinekologa başvurduğu; bunların %53'üne standart doz OKS, %31'ine yüksek doz OKS ve %12'sine progesteron tedavisi verildiği; standart doz OKS'den hastaların %76'sının, yüksek doz OKS'den %63'ünün, progesteron tedavisinden de %33'ünün fayda görmediği rapor edilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmanın sonucunda menoraji nedeniyle %7 hastaya eritrosit, %7 hastaya kriyopresipitat, %7 hastaya da TDP verildiği, aşırı kanamanın kontrolü için %17 hastaya dilatasyon ve küretaj, %13 hastaya da histerektomi yapıldığı belirlenmiştir (103).

Tip 1 VWH'nda histerektomi oranı; Londra, Kuzey New York, Frankfurt ve Pittsburgh'da son 3 yılda yapılan ve yaklaşık 450 hastayı kapsayan çalışmalarda %8-

18 arasındadır. Vakaların çoğunda VWH teşhisinden önce histeroktomi uygulanıldığı belirtilmiştir. Dilatasyon ve kürtaja gelince bu oran %20'lere kadar çıkmaktadır ( 6). İnternasyonel Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin VWH alt komitesi veri kayıtlarında 44 tip 2 ve tip 3 Von willebrand hastasının %23'ünün menoraji kontrolü için histeroktomi olduğu bildirilmiştir (129).

Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan kalıtımsal kanama bozuklukları (66 hasta VWH, 30 hasta Hemofili taşıyıcısı, 20 hasta FXI eksikliği) olan hastalarda menstruasyon özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada; hastaların tanı almadan %47'sinin menoraji için daha önce aile hekimi ve jinekologlar tarafından görüldüğü ve %36'sının medikal tedavi alırken %27'sinin cerrahi tedavi gördükleri belirtilmiştir. Laparoskopi ve/veya dilatasyon ve küretaj olan 28 vakanın 4'ünde postoperatif kanama gelişirken, histerektomi olan 10 vakanın 5'inde kanama komplikasyonu bildirilmiştir (107).

Ragni ve ark. çalışmalarında tip 1 VWH tanısı almış 38 kadının %94'ünün menoraji yakınmasına yönelik cerrahi prosedürlerle maruz kaldığını ve bunların sadece %6.2'sinde cerrahi öncesinde VWH'nın bilindiğini belirtmişlerdir (67).

Bizim çalışmamızda, VWH tanısı konan hastaların %58.3'ü bu yakınma ile daha önce doktora başvurmuştu ve bunların hepsi de kadın-doğum hastalıkları uzmanını tercih etmişlerdi. Bu hastaların %57.1'i bu yakınmalarına yönelik OKS tedavisi aldığını, %28.6'sı cerrahi işlem (küretaj ve histerektomi) uygulandığını, %14.3'ü de tedavisiz izlendiğini bildirdi. Doktora başvuran VWH tanısı konan hastaların cerrahiye maruz kalma oranları kanama bozukluğu olmayan menorajili hastaların cerrahiye maruz kalma oranlarından daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%28.6'ya karşılık %14.3, p=0.394).

Kalıtımsal kanama bozukluklarında ailede (özellikle birinci derece akrabalarda) kanama semptomlarının varlığı tanısız açıdan oldukça önemlidir. Ailedeki bayan üyelerde menoraji, postpartum kanama öyküsü, histerektomi varlığı sorgulanmalıdır. Kadir ve arkadaşlarının çalışmasında, VWH tanısı konan menorajili bayanlarla hastalık saptanmayan menorajili bayanlar karşılaştırılmış ve ailede kalıtımsal kanama

hastalığı oranı ve kanama semptomlarının varlığı istatistiksel anlam taşımamakla birlikte VWH tanısı konanların ailelerinde daha fazla bulunmuştur (VWH'nda %5, kanama bozukluğu olmayanlarda %1.6,  $p=0.37$ ) (120).

Bizim çalışmamızda hiçbir hastanın ailesinde çalışma öncesi tanı konmuş kanama bozukluğu yoktu. Birinci derecede akrabalarda menoraji; VWH tanısı konanların %91.7'sinde, kanama bozukluğu saptanmayanların %54'ünde mevcuttu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ). Ailelerinde cerrahi, doğum, diş çekimi gibi girişim sonrası kanama öyküsü; VWH tanısı konanların %8.3'ünde kanama bozukluğu saptanmayanların %6'sında belirlendi, fark anlamlı değildi.

VWH'nda menoraji yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz yönde etkilemektedir (113). VWH'nın yaşam kalitesine etkisini gösteren farklı çalışmalar yapılmıştır.

Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan kalıtsal kanama bozukluklarında yaşam kalitesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; 57 VWH, 18 FXI eksikliği, 17 Hemofili A taşıyıcısı ve 7 Hemofili B taşıyıcısı olan hasta 69 kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve yaşam kalitesini; (i) genel sağlık, (ii)günlük aktivite ve sağlık, (iii) dismenore ve (iv) menstrual sisklus sırasında yaşam kalitesi şeklinde belirledikleri 4 parametrede değerlendirmişlerdir. Bu parametreleri mükemmel (5), çok iyi (4), iyi (3), kötuce (2), kötü (1) şeklinde puanlandırıdıklarında kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalar tüm parametrelerde daha kötü bulunmuşlardır. Hastaların %39'unda menstruasyon dönemlerinde iş gücü kaybı görülürken, %47 hasta menstruasyon dönemlerinde kendini daha az başarılı bulduğunu, %40'ı çalışmak için ekstra güç sarfettiklerini, %51 hasta orta-ciddi veya çok ciddi dismenore yaşadıklarını bildirmişlerdir. Tüm parametrelerle birlikte değerlendirilen yaşam kalitesi; tüm kalıtsal hastalıklar içerisinde von willebrand hastalarında, PBAC skoru>100 olanlarda, menstruasyon süresi  $\geq 8$  gün ve pıhtılı kanaması olanlarda daha kötü bulunmuştur (114).

VWH'nda anksiyete bozukluğunun değerlendirildiği Scharrer ve arkadaşlarının çalışmasında WVH tanısı olan 181 hasta (141' tip 1, geri kalanları tip 2 ve 3 VWH)

Anksiyete ve Depresyon skalasına göre değerlendirilmiş ve bunların %28'inde generalize anksiyete bozukluğu belirlenmiştir. Bu oranın Alman nüfusundaki anksiyete bozukluğu sıklığından anlamlı olarak yüksek olduğu da belirtilmiştir (4).

Kouides ve arkadaşları, çalışmalarında tip 1 Von willebrand hastalarında menstruasyonun yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için 7 parametre belirlemişler ve hastalardan tüm bu parametreleri 0-10 arasında puanlandırmalarını istemişlerdir (0: hiç etkisi yok, 10:tamamıyla engelliyor). VWH ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştıklarında ; adet genel aktivitelere (4.1'e karşılık 1.1), aile aktivitelerine (3.5'e karşılık 0.6), çalışma ya da okula gitme yeterliliğine (3.1'e karşılık 0.5), yaşamdan keyif alma durumuna (3.9'a karşılık 0.9), uyku (3.6'ya karşılık 1.3), ruh sağlığına (5.6'ya karşılık 3.5) ve tüm yaşam kalitesine (4.3'e karşılık 1.7) etkisi VW hastalarında anlamlı olarak daha kötü (tüm parametrelerde  $p<0.0001$ ) bulunmuştur. Hastaların %86'sında dismenore olduğu ve bunlarda ortalama ağrı skorunun 4 olduğu, hastaların %23'ünün dismenore nedeniyle ağrı kesici kullandıkları da aynı çalışma sonucunda belirlenmiştir. Hastaların %46'sı ağır menstrual kanama nedeniyle okul veya işlerinden izin almak zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir (103).

Biz çalışmamızda, menorajinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için menorajinin günlük aktiviteleri, ruhsal durumu ve dismenoreyi nasıl etkilediğini inceledik. Kouides ve arkadaşları gibi biz de hastalardan bu etkileri 0 ile 10 puan arasında skorlamalarını istedik. Ve bu puanları 0-4; düşük derece, 5-7; orta derece ve 8-10; yüksek derece olarak gruplandırdık. VWH tanısı konan hastaların %58.3'ü, kanama bozukluğu olmayanların %34'ü menstruasyonun günlük aktivitelerini yüksek derecede etkilediğini belirttiler. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.143$ ). VWH tanısı konan bireylerin %33.3'ü menstruasyonun ruhsal durumlarını hafif derecede, %33.3'ü orta derecede, %33.3'ü ise yüksek derecede etkilediklerini belirttiler. Kanama bozukluğu olmayan grupla karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi ( $p=0.523$ ). Kanama bozukluğunun dismenore varlığı ve şiddeti üzerine etkisi değerlendirildiğinde; VWH tanısı konan bireylerin %66.7'si, kanama bozukluğu olmayanların ise %26'sı adet dönemindeki sancılarını yüksek şiddette olarak tanımladı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.002$ ). VWH tanısı

konanların %41.7'si mens dönemlerinde dismenore nedeniyle NSAİİ kullandıklarını belirttiler. VWH'nda iş gücü kaybı kanama bozukluğu olmayan gruptan belirgin olarak fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%63.6'ya karşılık %37.1, p=0.123). Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda iş gücü kaybı daha yüksekti.

Çalışmalarda Mittelschmerz olarak adlandırılan siklus ortası ağrı yakınması ile VW hastalarında, hastalık olmayanlara göre daha sık karşılaştığı bildirilmektedir. Kouides ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 1 Von willebrand hastalarının %49'u midsiklus ağrısı tariflemişlerdir. İlginç olarak bu ağrının şiddeti adet sancısıyla benzer düzeyde oranlanmıştır (en fazla ağrı şiddeti 10 kabul edildiğinde ortalama 4 olarak bildirmişlerdir) (103).

Bizim çalışmamızda VWH tanısı konan hastaların %16.7'si, kanama bozukluğu saptanmayanların %4'ü midsiklus ağrısı yaşadıklarını belirttiler. VWH'nda daha fazla olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0.152).

VWH'ndaki menoraji ile ilgili laboratuvar bulguları konusuna gelince; VWH olan kadınlarda genel populasyona göre daha yüksek oranda demir eksikliği anemisi varlığı en göze çarpan bulgudur. New York Hemofili Tedavi Merkezinde yapılan çalışmada adet gören 81 tip 1 Von willebrand hastasının %64 ünde, 150 kontrol grubunun %34'ünde geçmişte ya da şu anda kansızlık durumu belirlenmiştir (p<0.0001) (103).

2008'de Chen ve arkadaşları demir eksikliği anemisi ve menorajisi olan 56 bayanda yaptıkları çalışmada; VWH saptanan bireylerin %75'inde geçmişinde tekrarlayan demir eksikliği anemisi öyküsü belirlemişlerdir. VWH olmayanlarda bu oran %16 bulunmuştur (p=0.03). Laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında VWH olan ve olmayan grubun RBC, Hb, Htc, MCV, PLT, Ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken, VWF:Ag, Ricof aktivitesi VWH olanlarda anlamlı düşük saptanmıştır (123).



Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan kalımsal kanama bozuklukları (66 hasta VWH, 30 hasta Hemofili taşıyıcısı, 20 hasta FXI eksikliği) olan hastalarda menstruasyon özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada hastaların %28'inde demir eksikliği anemisi belirlenmiştir. Bu oran kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (107).

Kadir ve arkadaşlarının yaptığı menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırdıkları başka bir çalışmada geçmişte anemi varlığı değerlendirilmemekle birlikte çalışmaya alındıkları andaki laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; VWH saptanan grupla, kanama bozukluğu belirlenmeyen grup arasında Hb düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, APTT VWH saptananlarda anlamlı olarak daha uzun, FVII:C, VWF:Ac ve VWF:Ag anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (120).

Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak geçmişte anemi öyküsü kanama bozukluğu saptanmayan grupta daha yüksek bulundu (VWH tanısı alanlarda %66.7, sağlıklı grupta %72). Çalışmamızda menorajili hastalarda anemi öyküsünün bu kadar yüksek oranlarda belirlenmişken bu hastaların çalışmaya alınana kadar hematoloji uzmanları tarafından değerlendirilmemiş olmaları tartışılması gereken bir durumdur.

VWH tanısı alan ve kanama bozukluğu saptanmayan grupların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında Kadir ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde; Hb, Htc, MCV, PLT, PT ve Fibrinojen düzeyi arasında anlamlı fark izlenmezken; APTT VWH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha uzun, FVIII, FIX ve VWF:Ag düzeyi VWH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Çalışmalar açıklanamayan menorajisi olan kadınların büyük kısmında VWH olduğunu bildirmekle birlikte **trombosit fonksiyon bozukluklarının sıklığına** ait daha az çalışma bulunmaktadır. Philipp ve arkadaşları tarafından açıklanamayan menorajisi olan 74 kadın üzerinde yapılan çalışmada; kadınların %47.3'ünde bir veya daha fazla agonist ile maksimum platelet agregasyon yüzdesi azalmış bulunmuştur. En sık trombosit fonksiyon bozukluğu %29.7 oranında ristosetine bozulmuş

agregasyon yanıtı şeklinde iken, ikinci olarak %21.6 oranında epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı saptanmıştır. Ristosetine agregasyon yanıtı azalan 22 kadının 16'sında VWF:Ricof aktivitesi ve VWF Ag düzeyi normal bulunmuştur. VWF:Ricof aktivitesi ve VWF Ag düzeyi ve/veya VWF:CBA ırk ve kan gurubuna spesifik normal aralıklar kullanıldığında 5 kadında (%6.8) azalmış bulunurken, ırk ve kan gurubu ayırımı yapmadan 10 kadında (%13.5) düşük saptanmıştır. Trombosit fonksiyon bozuklukları dışında 2 kadında ılımlı F IX eksikliği, 1 kadında ılımlı F V eksikliği, 1 kadında Hemofili A taşıyıcılığı belirlenmiştir. Trombosit fonksiyon bozuklukları anlamı oranda siyah ırkta daha fazla bulunmuştur (126).

Saxena ve ark tarafından 2200 menoraji yakınması olan kadının 337'sinde (%15.3) kalıtsal kanama bozukluğu bildirmişlerdir. Bu kalıtsal kanama bozukluklarının %83.9'u trombosit fonksiyon bozukluğu (%48.4'ü PF3 bulunma defekti, %8.9'u Glanzman trombastenisi, %2.4 depo havuz hastalığı, %1.8 Bernard Soulier sendromu, %1.5 araşidonik asit pathway defekti) iken %16'sı kalıtsal koagülasyon defekti (%11.9 VWH, %1.2 FX eksikliği, %0.3 FVIII eksikliği, %0.3 FVIII eksikliği, %0.3 FXII eksikliği) olarak belirlenmiştir. Ayrıca %21.1 hastada herhangi bir spesifik subtipi uymayan, klasifiye edilemeyen trombosit fonksiyon bozukluğu saptanarak menoraji nedeni olarak trombosit fonksiyon bozukluklarının önemi vurgulanmıştır (130).

Dilley ve ark çalışmalarında 121 menoraji yakınması olan hasta grubunda ve 123 sağlıklı kontrol grubunda VWH ve diğer kalıtsal kanama bozukluklarının sıklığını araştırmışlar ve trombosit fonksiyon bozukluğunun sıklığı menorejili grupta %2.5 (kontrolde %2.4), faktör eksikliğinin sıklığı ise %1.6 (kontrolde %0) bulunmuştur (122).

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 90 kadın hastanın %26.7'sinde (24/90) agregometre çalışmasında bir veya daha fazla agonist ile maksimum platelet agregasyon yüzdesi azalmış bulundu. 1 hastada (%4.1) kollajen, ADP ve epinefrine tam cevapsızlık ve ristosetine normal yanıt gözlenerek Glanzman trombastenisi düşünüldü. 1 hastada (%4.1) kollajen, ADP ve epinefrin ile agregasyon yanıtları normal iken ristosetine yanıt gözlenmedi. Bu hastanın tam kan sayımında trombosit

sayısı 124000/ $\mu$ L bulundu, periferik yaymada iri trombositler görüldü ve Bernard-Soulier sendromu olarak yorumlandı. Diğer trombosit fonksiyon bozuklukları; herhangi bir spesifik subtipi uymayan, klasifiye edilemeyen trombosit fonksiyon bozuklukları şeklinde idi. Bunlar içinde en sık olanı %29 (7/24) oranında ristosetine bozulmuş agregasyon yanıtı şeklinde iken (bu oran içine VW hastalarında gözlenen ristosetine yanıtı dahil değildir), ikinci olarak %16 (4/24) oranında hem ristosetin ve hem de ADP'ye yanıt azalması gözlemlendi. Üçüncü olarak %12 (3/24) oranla kollajen ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı belirlendi. Bunların dışında 2 hastada (%8.3) ADP'ye, 1 hastada (%4.1) kollajen ve ADP'ye, 1 hastada (%4.1) epinefrin ve kollajene ve 1 hastada (%4.1) da ristosetin ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı saptandı.

Literatürde anemi ve trombosit sayısının trombosit fonksiyonlarına etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Kürekçi ve arkadaşları; 25 demir eksikliği anemisi olan çocuk hastada ADP ve kollajen ile indüklenen tam kan trombosit agregasyon testlerini oral demir ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Demir replasmanı sonrası, tedavi öncesine göre ADP ve kollajenin ortalama maksimum agregasyon eğrilerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu bulguya dayanarak çocuklarda demir eksikliği anemisinin invitro tam kan trombosit agregasyon disfonksiyonu yarattığı ve demir tedavisi ile geri dönüşebilir olduğunu ileri sürmüşlerdir (131).

Benzer bir çalışmada Kabakuş ve arkadaşları; demir eksikliği anemisi olan 47 çocukta impedans ve optik metod ile trombosit agregasyonunu araştırmışlardır. Tedavi öncesi trombosit agregasyonunun; optik yöntemde kollajen ve ristosetin ile, impedans yönteminde ise ADP ve ristosetin ile azalmış olduğunu göstermişlerdir. Tüm defektif yanıtların demir replasman tedavisini takiben düzeldiğini gösterip, demir eksikliği anemisi olan olgularda antiagregan ajan kullanırken daha dikkatli davranılması gerektiğini vurgulamışlardır (132).

Bizim çalışmamızda optik metodla çalışılan trombosit fonksiyon testlerinde kollajen, ADP, epinefrin ve ristosetine maksimum platelet agregasyon yüzdesinin Hb, Htc, MCV ve PLT düzeylerinden anlamlı olarak etkilenmediği görüldü ( $p>0.05$ ).

Ancak daha sonra prospektif olarak; indükleyici ajanlara yanıtı azalmış ve demir eksikliği anemisi olan hastaların demir replasmanı sonrası bozulmuş agregasyon yanıtlarının düzelip düzelmediğine yönelik çalışma yapılması planlandı.

Sonuç olarak; bu çalışma ile yoğun ve/veya uzamış menstruasyonun altında henüz tanı almamış kalıtsal kanama bozukluklarının yatabileceği ve bu bozuklukların klinisyenler tarafından mutlak taranması gerekliliği vurgulanmıştır. Menorajinin bu yüksek prevalansı ve mevcut tedavi seçenekleri hakkında jinekolog ve hematologların bilinçlenmesi bu hastalardaki morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır.

## SONUÇLAR

1. Denizli ilinde jinekoloji polikliniklerine menoraji yakınması ile başvuran ve yapılan incelemelerde jinekolojik patoloji saptanmayan 90 gönüllü hastada yaptığımız çalışmada VWH sıklığı %13.3, trombosit fonksiyon bozukluğu sıklığı %26.7, ılımlı faktör eksikliği sıklığı %4.4 olarak bulundu.
2. Trombosit fonksiyon bozukluğu olarak 1 hastada (%4.1) Glanzman trombastenisi, 1 hastada (%4.1) da Bernard Soulier sendromu saptandı. Klasifiye edilemeyen trombosit fonksiyon bozuklukları içinde en sık bozukluk %29 (7/24) oranında ristosetine bozulmuş agregasyon yanıtı şeklinde iken, ikinci olarak %16 (4/24) oranında hem ristosetin ve hem de ADP'ye yanıt azalması gözlemlendi. Üçüncü olarak %12 (3/24) oranında kollajen ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı belirlendi. Bunların dışında 2 hastada (%8.3) ADP'ye, 1 hastada (%4.1) kollajen ve ADP'ye, 1 hastada (%4.1) epinefrin ve kollajene ve 1 hastada (%4.1) da ristosetin ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı saptandı.
3. VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konan grupla kanama bozukluğu saptanmayan grupların ortalama yaşları, ilk adet yaşı, menstrual siklus süresi, menstruasyon süresi ve kıyafetlere taşan kanama varlığı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Mens boyunca kirletilen ped sayısı, 2 saatten kısa sürede ped değiştirme ihtiyacı ve PBAC skoru VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu saptananlarda anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. VWH'nda menorajinin günlük aktivitelere, ruhsal durum üzerine anlamlı etkisi görülmedi. Bu hastalarda dismenore anlamlı olarak daha şiddetli tanımlandı. Menstruasyon döneminde NSAİİ kullanımı, iş gücü kaybı, midsiklus ağrısının varlığı açısından kanama bozukluğu olmayan grupla arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
5. Trombosit fonksiyon bozukluğunda menorajinin günlük aktivitelere, ruhsal durum ve dismenore şiddeti üzerine anlamlı etkisi görülmedi. Bu hastalarda menstruasyon döneminde NSAİİ kullanımı ve midsiklus ağrısı anlamlı olarak fazla bulundu.
6. VWH tanısı konanlarla kanama bozukluğu saptanmayan menorajili hastalar karşılaştırıldığında; burun kanaması, diş eti kanaması, diş çekimi sonrası

kanama, spontan ekimoz oluşumu, postoperatif kanama, küçük yaralanmalar sonrası uzun süren kanama VWH tanısı konanlarda daha sık bildirilmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Postpartum kanama VWH tanısı konanlarda anlamlı olarak yüksek oranda bulundu.

7. Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konanlarla kanama bozukluğu saptanmayan menorajili hastalar karşılaştırıldığında; burun kanaması, diş eti kanaması, diş çekimi sonrası kanama, spontan ekimoz oluşumu, postoperatif kanama, küçük yaralanmalar sonrası uzun süren kanama ve postpartum kanama sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı.
8. VWH tanısı konanlarda ailede menoraji öyküsü anlamlı olarak yüksek bulundu. Ailede cerrahi girişim sonrası kanama varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
9. Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konanlarda ailede menoraji öyküsü ve ailede cerrahi girişim sonrası kanama varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
10. VWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve kanama bozukluğu saptanmayan grupların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında Hb, Htc, MCV, PLT, PT ve Fibrinojen düzeyi parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. VWH tanısı konan grupta APTT anlamlı olarak daha uzun, FVIII, FIX ve VWF:Ag düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

## ÖZET

### MENORAJİLİ HASTALARDA VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARININ ARAŞTIRILMASI

**Giriş ve Amaç:** Doğurganlık çağındaki bayanlarda menstruasyon bozuklukları yaygın klinik problemdir ve menoraji bu bozukluklardan en sık olanıdır. Menorajiye neden olabilecek kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının içinde en sık karşılaşılan klinik durum Von Willebrand hastalığıdır. Bu çalışma ile ilimizde menoraji yakınması ile jinekoloji polikliniklerinde değerlendirilen ve lokal jinekolojik patoloji saptanmayan bayanlarda trombosit fonksiyon bozuklukları ve VWH sıklığı belirlenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Denizli ilinde jinekoloji polikliniklerine menoraji yakınması ile başvuran ve yapılan incelemelerde jinekolojik patoloji saptanmayan 90 gönüllü kadın hastada yapıldı. Menoraji PBAC skorlama yöntemi ile belirlendi. PBAC skoru 180 ve üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda; tam kan sayımı, trombosit sayı ve morfolojisini değerlendirmek için periferik yayma, kan grubu, PT, APTT, fibrinojen, FVIII ve FIX düzeyi, VWF:Ag düzeyi, ristocetin kofaktör aktivitesi ve ADP, kollagen, epinefrin ve ristocetin ile trombosit agregasyonu testleri yapıldı.

**Bulgular:** Menoraji yakınması ile çalışmaya alınan 90 hastanın; %13,3'ünde (12/90) VWH, %26,7'sinde (24/90) trombosit fonksiyon bozukluğu, %4,4'ünde (4/90) ılımlı faktör VIII eksikliği saptandı. %55,6'sında (50/90) herhangi bir patoloji belirlenmedi. Trombosit fonksiyon bozukluğu olarak 1 hastada (%4,1) Glanzman trombastenisi, 1 hastada (%4,1) da Bernard Soulier sendromu saptandı. Klasifiye edilemeyen trombosit fonksiyon bozuklukları içinde en sık bozukluk %29 (7/24) oranında ristosetine bozulmuş agregasyon yanıtı şeklinde iken, ikinci olarak %16 (4/24) oranında hem ristosetin ve hem de ADP'ye yanıt azalması gözlemlendi. Üçüncü olarak %12 (3/24) oranında kollajen ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı belirlendi. Bunların dışında 2 hastada (%8,3) ADP'ye, 1 hastada (%4,1) kollajen ve

ADP'ye, 1 hastada (%4.1) epinefrin ve kollajene ve 1 hastada (%4.1) da ristosetin ve epinefrine bozulmuş agregasyon yanıtı saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma ile yoğun ve/veya uzamış menstruasyonun altında henüz tanı almamış kalıtsal kanama bozukluklarının yatabileceği ve bu bozuklukların klinisyenler tarafından mutlak taranması gerekliliği vurgulanmıştır.



## SUMMARY

### INVESTIGATION OF VON WILLEBRAND DISEASE AND PLATELET FUNCTION DISORDERS IN MENORRHAGIA

**Introduction and objective:** Menstruation disorders are common clinical problems in fertile women and menorrhagia is most common of them. Von Willebrand disease (VWD) is the most common clinical entity among inherited coagulation disorders causing menorrhagia. In this study, our aim was to determine the frequency of platelet function disorders and VWD in women referred to gynecology clinics in our province with menorrhagia disorder and no proved local gynecologic pathology.

**Materials and methods:** Study was performed with 90 voluntary female patients who were referred to gynecology clinics in Denizli province with menorrhagia disorder and no proved gynecologic pathology. Menorrhagia was determined with PBAC scoring method. Patients with 180 or more PBAC scores were included in the study. Complete blood count, peripheral smear for evaluating platelet count and morphology, blood group, PT, APTT, fibrinogen, FVIII and FIX levels, VWF: Ag level, ristocetin cofactor activity and platelet aggregation tests with ADP, collagen, ristocetin and epinephrine had been done in study population.

**Results:** In 90 patients included in the study with menorrhagia; 13.3% (12/90) VWD, 26.7% (24/90) platelet function disorders and 4.4%(4/90) moderate factor VIII deficiency had been determined. No pathology had been detected in 55.6% (50/90). One patient (4.1%) with Glanzmann's thrombasthenia and 1 patient (4.1%) with Bernard-Soulier syndrome had been established as platelet function disorders. Impaired aggregation response to ristocetine was the most common disorder 29% (7/24) among unclassified platelet disorders, whereas decreased response to both ristocetine and ADP was the second most common with a rate of 16% (4/24). In the third place, diminished aggregation response to collagen and epinephrine was determined at a rate of 12% (3/24). In addition, impaired aggregation responses had been detected in 2 patients (8.3%) to ADP, in 1 patient (4.1%) to collagen and ADP,

in 1 patient (4.1%) to epinephrine and collagen and in 1 patient (4.1%) to ristocetin and epinephrine.

***Conclusion:*** In this study, it was emphasized that unrecognized hereditary bleeding disorders could be found in heavy and / or prolonged menstruation and screening of those disorders was absolutely necessary.

## KAYNAKLAR

1. Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological Changes Associated with the Menstrual Cycle. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:58-72.
2. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:10-18.
3. Chabbert-Buffet N, Bouchard P. The normal human menstrual cycle. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:173-183.
4. Kouides P. A. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia* 2002;8:330–338.
5. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal Uterine Bleeding. *Am Fam Physician* 2004;69:1915-1926
6. Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:381-399.
7. Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril* 2001;76:125-131.
8. Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol* 2001;98:806-814.
9. Higham JM, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:73-76.
10. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG* 2000;107:320-322.

11. Takakura K. [Hypermenorrhea (menorrhagia) and dysmenorrhea]. *Nippon Rinsho* 2006;Suppl 2:399-402.
12. Fazio SB, Ship AN. Abnormal Uterine Bleeding. *South Med J* 2007;100:376-382.
13. Mohan S, Page LM, Higham JM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:891-903.
14. Seligsohn U, Coller BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William's Hematology*. McGraw Hill, 2001:1471-1478.
15. Ewenstein BM. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:770-777.
16. James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding Disorders in Premenopausal Women: (Another) Public Health Crisis for Hematology? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:474-485.
17. George JN, Rizvi MA: Thrombocytopenia. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn A. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Co. New York. 2001; pp 1495-1539.
18. Levine SP: Thrombocytopenia: Pathophysiology and Classification. Ed. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2004; pp 1529-1532.
19. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. *American Society of Hematology. Ann Med.* 1998 30:38-44.

20. Bennet JS. Hereditary disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz JR.EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:2154-2172.
21. Coller BS, French DL. Hereditary Qualitative Platelet disorders. In: Beutler E, Lichtman M, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams Hematology (6th ed) New York:Mc. Graw-Hill Companies;2001:1551-1583.
22. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. Blood 1990;75:1383-1395.
23. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The Laboratory Diagnosis of Platelet Disorders An Algorithmic Approach. Arch Pathol Lab Med 2002;126:133-146.
24. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. Thromb Haemost 2008;99:253-263.
25. Weiskopf RB. Recombinant-activated coagulation factor VIIa (NovoSeven): current development. Vox Sang 2007;92:281-288.
26. Pham A, Wang J. Bernard-Soulier syndrome: an inherited platelet disorder. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1834-1836.
27. Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. In:Lewis SM, BainBJ, Bates I, editors. Dacie and Lewis, Practical Haematology. 10th Edition, Churchill Livingstone 2002; 380-437.
28. George JN, Shatttil SJ. Acquired disorders of platelet function. In:Hoffman R, Benz JR.EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:2172-2186.

29. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998;316:94-104.
30. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997;78:617-621.
31. Özdemir O. Platelet ve Vasküler fonksiyon bozuklukları. Ed: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara; 2003. p. 1969-80.
32. Sachova L, Ugasova A, Gumulec J. Laboratory procedures following thrombocytopenia diagnosis. *Vnitr Lek* 2009;55:290-294
33. Kaptan K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5. İlk Basamak Kursu, 8 Kasım 2006, Antalya; 2006. P.11-15.
34. Coller BS, Schneiderman PI. Clinical Evaluation of Hemorrhagic Disorders: The Bleeding History and Differential Diagnosis of Purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ eds. *Hematology Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1975-1999.
35. Cox D, Platelet Function Studies. Quinn M, Fitzgerald D, editors. *Platelet Function Assessment, Diagnosis, and Treatment*. New Jersey: Humana Press, 2005:201-223.
36. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem* 2000;46:1260-1269.
37. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding [see comments] *Blood* 1991;77:2547-2552.

38. Emmanuel JF. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia* 2001;7:170–179.
39. Koca E, Haznedaroğlu İC., Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. *Türk J Cardiol* 2007;10:82-90.
40. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev* 2005;19:111-123.
41. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 2001.
42. Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized? *Platelets* 2005;16:151-158.
43. Storey RF, Heptinstall S. Laboratory investigation of platelet function. *Clin Lab Haem* 1999;21:317-329.
44. Wilde JT. Von Willebrand Disease. *Clin Med* 2007;7:629-632.
45. Robertson J, Lillicrap D, James PD. Von Willebrand Disease. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:377-392.
46. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003;88:94-108.
47. Gürsel T. Von Willebrand Hastalığı. *Temel Hemostaz Tromboz Kursu*, 07-09 Eylül 2007, Bolu; 2007. P. 52-9.
48. Dilley A, Crudder S. von Willebrand Disease in women: the need for recognition and understanding. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:443-445.

49. Melo-Nava B, Peñaloza R. Molecular biology of von Willebrand disease. *Rev Invest Clin* 2007;59:401-8.
50. Totonchi A, Eshraghi Y, Beck D, McCrae K, Guyuron B. Von Willebrand disease: screening, diagnosis, and management. *Aesthet Surg J* 2008;28:189-194.
51. De Wit TR, van Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:241-255.
52. Ruggeri ZM and Zimmerman TS. von Willebrand factor and von Willebrand disease [published erratum appears in *Blood* 1988;71:830] *Blood* 1987;70:895-904.
53. Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. *FASEB J* 1993;7:308-316.
54. Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:257-279.
55. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(1):11-18.
56. Tsai HM. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int Suppl* 2009;112:11-14.
57. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994;71:520.
58. Kralisz U, Stasiak M. Involvement of platelet collagen receptors in primary hemostasis. *Postepy Biochem* 2007;53:344-55.
59. Reininger AJ. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 5:11-26.



60. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 5:27-38.
61. van den Biggelaar M, Meijer AB, Voorberg J, Mertens K. Intracellular cotrafficking of factor VIII and von Willebrand factor type 2N variants to storage organelles. *Blood* 2009;113:3102-3109.
62. Hill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691.
63. Miller CH, Haff E, Platt SJ. Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2191-2197.
64. Simon D, Palatnik M, Roisenberg I. Analysis of the  $\_1185A/G$  von Willebrand factor (VWF) gene polymorphism in two Brazilian ethnic groups and its effect on the plasma VWF levels. *Thromb Res* 2002;105(6):519-522.
65. James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(2):136-145.
66. Lee CA, Abdul-Kadir R. von Willebrand disease and women's health. *Semin Hematol* 2005;42:42-8.
67. Ragni M. V. Bontempo F. A. and Cortese Hassett A. von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999;5:313-317.
68. Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. *Haemophilia* 1998;4:665-676.
69. Federici AB. Diagnosis Von Willebrand Disease. *Haemophilia* 1998;4:654-660.

70. Sadler JE. VonWillebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003;101:2089-2093.
71. Budde U, Schneppenheim R. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand Disease. Extended abstracts, ISH EAD 2007, Budapest, Hungary, 29 August 2 September 2007.
72. Rodeghiero F. von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia* 2002;8:292-300.
73. Hilbert L, Federici AB, Baronciani L, Dallagiovanna S, Mazurier C. A new candidate mutation, G1629R, in a patient with type 2A von Willebrand's disease: basic mechanisms and clinical implications. *Haematologica* 2004;89:1128-1233.
74. Ginsburg D. Von Willebrand disease . In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001; 1813-1828.
75. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, Pecci A, Lenting PJ, De Groot PG. 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 15;113:526-534.
76. Baronciani L, Cozzi G, Canciani MT, Peyvandi F, Srivastava A, Federici AB, Mannucci PM. Molecular defects in type 3 von Willebrand disease: updated results from 40 multiethnic patients. *Blood Cells Mol Dis* 2003;30:264-270.
77. Eikenboom JC. Congenital in von Willebrand's disease type III: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Practice and Research - Clinical Haematology* 2001;14:365-379.
78. Gilbert C, White II, Sadler JE. Von Willebrand disease: Clinical aspects and therapy in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE,

McGlave P, editors. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Elsevier Churchill Livingstone 2005;2121-2136.

79. Kouides P.A. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia *Curr Opin Hematol* 2008;15:465-472.

80. Acharya S, Barraclough J, Ibrahim MS. The usefulness of the platelet function analyser (PFA-100) in screening for underlying bleeding disorders in women with menorrhagia. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:310-314.

81. Philipp CS, Miller CH, Faiz A, Dilley A. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding disorders: the utility of the platelet function analyser and bleeding time. *Haemophilia* 2005;11:497–503.

82. James AH, Lukes AS, Brancazio LR, Thames E, Ortel TL. Use of a new platelet function analyzer to detect von Willebrand disease in women with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:449-55.

83. Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005;3:775-777.

84. Lethagen S.. Desmopressin in the treatment of women's bleeding disorders. *Haemophilia* 1999;5:233-237.

85. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: a randomized placebo-controlled crossover study. *Haemophilia* 2002;8:787–793.

86. Siegel J. E., Kouides P. A. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part II: management. *Haemophilia* 2002;8:339–347.

87. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *New Eng J Med* 2004;351:683.

88. Battle J, Noya MS, Giangrande P and Lopez-fernandez MF. Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2002;8:301-307.
89. Mohri H. High Dose of Tranexamic Acid for Treatment of Severe Menorrhagia in Patients with von Willebrand Disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14(3):255-257.
90. Kujovich JL. von Willebrand's Disease and Menorrhagia: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Am J Hematol* 2005;79:220-228.
91. Hicks S, DeLoughery T, Edelman A. Menstrual regulation in women with von Willebrand's disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:80-81.
92. Ewenstein BM. Use of ristocetin cofactor activity in the management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 1:10-15.
93. Gürsel T. Von Willebrand Hastalığı. Editör: Beyan C. Türkiye Klinikleri Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları Özel sayısı. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş., 2005:48-56.
94. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:401-436.
95. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2008;6:565-568.
96. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand Disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77(2):181-187.

97. Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008;14:423-433.
98. Han P, Lou J and Wong HB. Wilms' tumour with acquired von Willebrand's disease. *Australian Paediatric Journal* 1987;23:253–255.
99. Coppes MJ, Zandvoort SWH and Sparling CR. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:422–442.
100. Viillard J-F, Pellegrin JL and Vergnes C. Three cases of acquired von Willebrand disease associated with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Haematology* 1999;105:532–537.
101. Ragni MV, Bontempo FA & Cortese Hassett A. von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999;5:313-317.
102. Hundegger R, Husslein P, Berghammer P. Postpartum bleeding and von Willebrand's disease. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:160-162.
103. Kouides PA, Burkhart P, Phatak P. Gynecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000;6:643-648.
104. Chi C, Shiltagh N, Kingman CEC. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia* 2006;12:405–412.
105. Alperin JB. Estrogens and surgery in women with von Willebrand's disease. *Am J Med* 1982; 73: 367–371.
106. Mangal AK, Naiman SC. Oral contraceptives and von Willebrand's disease. *Can Med Assoc J* 1983;128:1274.

107. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999;5:40-48.
108. Michiels JJ, Schroyens W, Van der Berneman Z, PM. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thrombosis -Hemostasis* 2001;7:113–115.
109. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case–control study. *Haemophilia* 2003;9:292-297.
110. Gupta PK, Charan VD, Saxena R. Spectrum of Von Willebrand disease and inherited platelet function disorders amongst Indian bleeders. *Ann Hematol* 2007;86:403-407.
111. Goodman-Gruen D, Hollenbach K. The Prevalence of von Willebrand Disease in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:677-680.
112. James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res* 2007;120 Suppl 1:S17-20.
113. Garside R, Britten N, Stein K. The experience of heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies. *J Adv Nurs* 2008;63:550–562.
114. Kadir RA, Sabin CA, Pollard D. Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1998;4:836-841.

115. Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:909-918.
116. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A, Jenkins PV, Pasi KJ. Type 1 von Willebrand disease – a clinical retrospective study of the diagnosis, the influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. *Br J Haematol* 2000;108:259–264.
117. Beck EA, Limoni C. Subnormal plasma von Willebrand factor (ristocetin cofactor) and iron deficiency anaemia in menstruating women. *Thrombosis Haemostasis* 1996;75:693.
118. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;82:1456-1461.
119. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B & Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *American Journal of Hematology* 1996;53:234-238.
120. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485–489.
121. Woo Y.L, White B, Corbally R. von Willebrand's disease: an important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:89-93.
122. Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, Lurye D, Evatt B. von Willebrand Disease and Other Inherited Bleeding Disorders In Women with Diagnosed Menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001;97:630-636.

123. Chen YC, Chao TY, Cheng SN, Hu SH, Liu JY. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008;14:768–774
124. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:734-740.
125. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1981;139:277-280.
126. Philipp CS, Dilley A, Miller CH. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 2003;1:477-484.
127. Kouides P, Phatak P, Sham R. The prevalence of subnormal von Willebrand factor levels in menorrhagia patients in Rochester NY: a final analysis. *Haemophilia* 2000;6:240 –247.
128. Onundarson PT, Gumundsdottir BR, Arnfinnsdottir AV, Kjeld M, Olafsson O. Von Willebrand factor does not vary during the normal menstrual cycle. *Thrombosis Haemostasis* 2001;85:183–184.
129. Foster PA. On behalf of the Subcommittee on vonWillebrand factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. *Thrombosis and Haemostasis* 1995;74:784-790.
130. Saxena R, Gupta M, Gupta P. K. Inherited bleeding disorders in Indian women with menorrhagia. *Haemophilia* 2003;9:193–196.
131. Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SU, Zeybek C, Köseoğlu V, Ozcan O. Effect of iron therapy on the whole blood platelet aggregation in infants with iron deficiency anemia. *Thromb Res* 2000;97:281-285



132. Kabakuş N, Yılmaz B, Çalışkan U. Investigation of platelet aggregation by impedance and optic methods in children with iron deficiency anaemia. *Haematologia (Budap)* 2000;30:107-115.

**EK-I**

**Ad-Soyad:**..... **Tarih:**.....

**Yaş:**..... **Dosya No:**.....

Telefon: .....

Kan grubu:.....

Şu an kullanmakta olduğunuz ilaçlar:.....

.....

İlk adet yaşı:.....

Adetleriniz ne kadar sıklıkta (kaç gün arayla) olur?.....

Kaç gün devam eder?.....

Adet dönemi boyunca kıyafetlerinizde lekelenme olur mu?.....

Bir adet dönemi boyunca toplam kaç ped kullanırsınız?.....

Yoğun günlerinizde ne sıklıkta pedinizi değiştiriyorsunuz?

a) 0,5-2 saat b) 2-4 saat c) 4-6 saat d) 6-8 saat e) 8-12 saat

**Aşağıdaki sorulara puan verirken en yüksek 10 (on), hiç etkilemiyor 0 (sıfır) kabul ediniz.**

Adetiniz günlük aktivitelerinizi, aile içi aktivitelerinizi etkiliyor mu? Ne kadar?

.....

Adetiniz okul veya iş aktivitelerinizi etkiliyor mu? Ne kadar?

.....

Bu nedenle okulunuzdan veya işinizden izin almak zorunda kalırmısınız?.....

Adetiniz ruhsal durumunuzu etkiliyor mu? Ne kadar?

.....

Adet döneminizde ağrınız olur mu? Ne kadar?

.....

2 adet dönemi ortasında ağrınız olur mu? Ne kadar?

.....

Adet döneminizde ağrı nedeniyle ağrı kesici kullanır mısınız? (ismi?)

.....

Adet kanamanız ilk adet gördüğünüz zamandan beri fazla miktarda mı oluyor?.....

Adet dışı ara kanamalarınız olur mu?.....

Gebelikten korunuyor musunuz?.....

Korunma şekli:.....

Gebelik sayısı:.....

Doğum sırasında ve sonrasında fazla kanamanız oldu mu?  
.....

Doğumda veya sonrasında kan verildi mi? Verildiyse kaç ünite?  
.....

Daha önce bu yakınma ile bir hekime başvurduunuz mu?  
.....

Cevabınız evetse branşı nedir?.....

Herhangi bir tedavi aldınız mı?.....

Bunun için herhangi bir cerrahi girişim yapıldı mı? (histerektomi, dilatasyon, kürtaj)  
.....

Şimdiye kadar kansızlığınız olduğu söylendi mi? Tedavi aldınız mı?  
.....

Diş eti kanamanız olur mu? Fırçalamayla ilişkili mi?  
.....

Burun kanamanız olur mu? Ne kadar sıklıkta?  
.....

Bugüne kadar diş ile ilgili herhangi bir girişim (çekim, dolgu) yapıldı mı?  
.....

Cevabınız evet ise bu işlemlerden sonra fazla kanama oldu mu?  
.....

Küçük yaralanmalardan sonra uzun süren kanamanız olur mu?  
.....

Ameliyat oldunuz mu?.....

Cevabınız evet ise ne ameliyatı oldunuz? ve ameliyattan sonra fazla kanamanız oldu mu?.....

Vücutta kendiliğinden oluşan morarmalar olur mu? Ne kadar sıklıkta?  
.....

Ailenizde sizin gibi adet kanaması fazla olan biri veya birileri var mı?, varsa yakınlık dereceniz?.....

Ailenizde kanama ile ilgili bir problem yaşayan oldu mu, varsa ne gibi bir problem olduğunu belirtirmisiniz?.....

**Yapılacak testler konusunda hekimim tarafından bilgilendirildim. Benden 4 tüp kan alınacağını ve bu kanlarda kanama bozukluğu ile ilgili testlerin çalışacağını öğrendim. Doktorumun yetkisi, gözlemi ve yönetimi altında bu testlerin yapılmasına izin veriyorum.**

**AD-SOYAD:**

**İMZA:**

**Bundan sonraki kısımları doldurmamız. Hekiminiz tarafından doldurulacaktır.**

**Kan örneğinin alındığı tarih mens +.....gün**

**PBAC skoru:**

**LABORATUVAR SONUÇLARI**

**WBC: Hb: Hct: MCV: PLT:**

**Periferik yayma:**

**Kanama Zamanı:**

**PT:**

**APTT:**

**VWF Ag:**

**Ricof:**

**Fibrinojen:**

**Faktör 8 düzeyi:**

**Faktör 9 düzeyi:**

**Agregometre sonuçları:**