



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**MENORAJİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA VON  
WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve RİSTOSETİN  
KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Vedia Gül DEĞİRMENCİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI**

**HATAY 2012**



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**MENORAJİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA VON**  
**WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve RİSTOSETİN**  
**KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Vedia Gül DEĞİRMENÇİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI**

**HATAY 2012**

## İÇİNDEKİLER

I İÇİNDEKİLER.....	III
II ÖZET.....	V
III ABSTRACT.....	VI
IV KISALTMALAR.....	VII
V TABLOLAR.....	VIII
VI GRAFİKLER.....	X
VII ŞEKİLLER.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.A. MENORAJI.....	3
2.A.1. MENSTRÜEL SIKLUS.....	3
2.A.2. NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ.....	4
2.A.3. MENORAJI TANIMI.....	8
2.A.4. MENORAJİLİ HASTALARI DEĞERLENDİRME.....	9
2.A.5. MENORAJİ NEDENLERİ.....	10
2.A.6.MENORAJİLİ HASTALARDA TANI.....	19
2.A.7.MENORAJİLİ HASTALARDA TEDAVİ.....	22
2.B. VON WİLLEBRAND HASTALIĞI.....	25
2.B.1. VON WİLLEBRAND FAKTÖR YAPISI VE FONKSİYONU.....	26
2.B.2. GENETİK VE SINIFLANDIRMA.....	28

2.B.3. ÖYKÜ, BELİRTİ VE BULGULAR.....	35
2.B.4. FİZİK MUAYENE.....	36
2.B.5. LABORATUVAR BULGULARI.....	36
2.B.6.DEĞERLENDİRME VE TANI.....	39
2.B.7.TEDAVİ.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	55
6. KAYNAKLAR .....	60

## ÖZET

### MENORAJİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR ANTİJENİ ve RİSTOSETİN KOFAKTÖR AKTİVİTESİ DÜZEYLERİ

Vedia Gül DEĞİRMENCI

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI

Ocak 2012, 86 sayfa

Toplumdaki sıklığı %0.1-2.0 arasında değişen von Willebrand hastalığında (vWD) menoraji sık gözlenen bir belirtidir ve literatürde menorajisi olan bayanlarda vWD sıklığını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Farklı bir konu olarak biz bu çalışmada daha önceden bilinen bir vWD tanısı olmayan ve aşırı adet kanaması ile başvuran hastalarda, vWD tanısı için yetersiz düzeyde de olsa von Willebrand faktör antijen miktarı (vWF:Ag) ve/veya ristosetin kofaktör aktivitesinde (vWF:RCoF) herhangi bir azalmanın olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Menoraji ile başvuran 50 hasta ve aynı yaş ortalamasına sahip 50 kontrol vakası çalışmaya alındı. Gruplarda vWF:Ag, vWF:RCoF, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit sayısı ve protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları çalışıldı. Hastaların ortalama vWF:Ag değeri  $93.3 \pm 23.7$ , kontrollerin ise  $96.7 \pm 25.4$  olarak tespit edildi ( $p=0.486$ ). Benzer şekilde hastaların ortalama vWF:RCoF değeri  $69.5 \pm 23.0$  iken, kontrol vakalarında ise bu değer  $70.1 \pm 20.0$  olarak tespit edildi ( $p=0.892$ ). Ortalama Hb değerleri hasta grubunda  $11.6 \pm 1.7$  gr/dl iken, kontrollerde bu değer  $12.4 \pm 1.3$  gr/dl olarak bulundu ( $p=0.016$ ). Aynı şekilde hastaların ortalama Htc değerleri  $34.8 \pm 4.4$  iken, kontrollerde ise bu değer  $38.4 \pm 3.4$  olduğu gözlemlendi ( $p=0.000$ ). İki grup arasında karşılaştırması yapılan diğer kriterler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (hepsi için  $p>0.05$ ). Sonuç olarak menorajili hastalarda vWF:Ag ve vWF:RCoF düzeyleri açısından, vWD tanısını koymaya yeterli olmayacak düzeyde de olsa bir azalma mevcut değildir.

**Anahtar kelimeler:** Menoraji, von Willebrand hastalığı, von Willebrand faktör, ristosetin kofaktör aktivitesi

## ABSTRACT

### THE LEVELS OF VON WILLEBRAND FACTOR ANTIGEN AND RISTOCETIN COFACTOR ACTIVITY IN PATIENTS APPLYING WITH MENORRHAGIA

Vedia Gül DEĞİRMENÇİ

THESIS, Department of Internal Medicine

Supervisor: Mehmet Rami HELVACI, Associated Professor of Internal Medicine, M.D.

January 2012, 86 pages

Menorrhagia is a frequent symptom in von Willebrand disease (vWD) seen in 0.1-2.0% of population, and there are many reports about the frequency of vWD in women with menorrhagia in the literature. As a different issue, we studied whether or not presence of any decrease in von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) and/or ristocetin cofactor activity (vWF:RCoF) which are not enough for the diagnosis of vWD in patients with excessive menorrhagial bleeding without any previous diagnosis of vWD. In the present study 50 cases with menorrhagia and 50 age-matched controls were studied. vWF:Ag, vWF:RCoF, hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), platelet count, and prothrombin and activated partial thromboplastin times were studied in both groups. The mean vWF:Ag and vWF:RCoF values were  $93.3 \pm 23.7\%$  versus  $96.7 \pm 25.4\%$  ( $p=0.486$ ) and  $69.5 \pm 23.0\%$  versus  $70.1 \pm 20.0\%$  ( $p=0.892$ ) in the patients and control groups, respectively. On the other hand, the mean Hb and Htc values were  $11.6 \pm 1.7\%$  versus  $12.4 \pm 1.3\%$  gr/dl ( $p=0.016$ ) and  $34.8 \pm 4.4\%$  versus  $38.4 \pm 3.4\%$  ( $p=0.000$ ) in the patients and control groups, respectively. The other compared criteria were similar in both groups ( $p>0.05$  for all). As a conclusion, there is not a decrease either in vWF:Ag and vWF:RCoF in cases with menorrhagia which is not enough for the diagnosis of vWD.

**Key words:** Menorrhagia, von Willebrand disease, von Willebrand factor, ristocetin cofactor activity

## KISALTMALAR

<b>aPTT:</b>	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>PT:</b>	Protrombin zamanı
<b>KZ:</b>	Kanama zamanı
<b>DDAVP:</b>	Desmopressin
<b>DRK:</b>	Disfonksiyonel rahim kanaması
<b>FSH:</b>	Folikül uyarıcı hormon
<b>FVIII:</b>	Faktör VIII
<b>GnRH:</b>	Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>GP:</b>	Glikoprotein
<b>Hb:</b>	Hemoglobin
<b>Htc:</b>	Hematokrit
<b>LH:</b>	Lüteinize edici hormon
<b>PBAC:</b>	Pictorial blood assesment chart
<b>PFA-100:</b>	Platelet Function Analyser-100
<b>PG:</b>	Prostaglandin
<b>vWF:RCoF:</b>	Ristosetin kofaktör aktivitesi
<b>RIPA:</b>	Ristosetinle trombosit kümelenmesi
<b>TDP:</b>	Taze donmuş plazma
<b>vWF:Ag:</b>	Von Willebrand faktör antijeni
<b>vWF:</b>	Von Willebrand faktör
<b>vWD:</b>	Von Willebrand hastalığı



## TABLULAR

**Tablo 1:** Menoraji nedenleri

**Tablo 2:** Menoraji nedeni olabilecek koagülasyon bozuklukları

**Tablo 3:** Trombositopenilerin patofizyolojik sınıflandırması

**Tablo 4:** Önceden tanı almamış menorajisi olan kadınlarda kanama bozukluklarının sıklıkları

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

**Tablo 6:** Menoraji yakınması ile başvuran kadınlarda laboratuvar çalışmaları

**Tablo 7:** Von Willebrand hastalığı sınıflandırması

**Tablo 8:** Von Willebrand hastalığı alt tiplerinin sıklıkları

**Tablo 9:** Von Willebrand hastalığı olanlarda kalıtım, sıklık ve kanama eğilimi

**Tablo 10:** Von Willebrand hastalığı alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

**Tablo 11:** Von Willebrand hastalığı tanısı için kullanılan klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri

**Tablo 12:** Von Willebrand hastalığının farklı tip ve subtiplerinin tedavisi

**Tablo 13:** Çalışılan testlerin geçerlilik aralıkları

**Tablo 14:** Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

**Tablo 15:** Hasta ve kontrollerin hematokrit ortalamaları

**Tablo 16:** Hasta ve kontrollerin hemoglobin ortalamaları

**Tablo 17:** Hasta ve kontrollerin trombosit sayısı ortalamaları

**Tablo 18:** Hasta ve kontrollerin aktive parsiyel tromboplastin zamanı ortalamaları

**Tablo 19:** Hasta ve kontrollerin protrombin zamanı ortalamaları

**Tablo 20:** Hasta ve kontrollerin von Willebrand faktör antijeni ortalamaları

**Tablo 21:** Hasta ve kontrollerin ristosetin kofaktör aktivitesi ortalamaları

**Tablo 22:** Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı

## GRAFİKLER

**Grafik 1:** Hasta ve kontrollerin hematokrit ortalamaları

**Grafik 2:** Hasta ve kontrollerin hemoglobin ortalamaları

**Grafik 3:** Hasta ve kontrollerin trombosit sayısı ortalamaları

**Grafik 4:** Hasta ve kontrollerin aktive parsiyel tromboplastin zamanı ortalamaları

**Grafik 5:** Hasta ve kontrollerin protrombin zamanı ortalamaları

**Grafik 6:** Hasta ve kontrollerin von Willebrand faktör antijeni ortalamaları

**Grafik 7:** Hasta ve kontrollerin ristosetin kofaktör aktivitesi ortalamaları

**Grafik 8:** Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Menstrüel siklus fizyolojisi

**Şekil 2:** Von Willebrand faktörün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri

**Şekil 3:** Hemostazda von Willebrand faktörün rolü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menstruasyon bozuklukları reprodüktif dönemdeki bayanlarda görülen yaygın bir problemdir ve menoraji jinekolojist ve pratisyen hekimler tarafından en sık karşılaşılan şikayetlerden biridir. Bir menstruel kanamanın ilk gününden takip eden kanamanın ilk gününe kadar olan süreye ise menstruel siklus adı verilir (1). Menoraji düzenli menstruel sikluslarda menstruel kanamanın 80 ml'nin üzerinde olması olarak tanımlanır (2). Olguların büyük bir kısmında menorajinin nedeni primer olarak obstetrik ve jinekolojik patolojilerdir ve tanı koyması oldukça kolaydır. Çeşitli sistemik hastalıklarda menoraji nedeni olmakla beraber nadir olarak bu beklenenden fazla kanama şikayeti altta yatan tanı konmamış bir koagülasyon bozukluğu nedeniyledir. Yine de tüm nedenler araştırıldıktan sonra dahi menoraji şikayeti olan kadınların yarısından fazlasında organik bir patoloji saptanamamaktadır (3).

Artmış menstruel kan kaybı şikayeti olan bir bayanda obstetrik ve jinekolojik patolojiler ve diğer sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra hastaların mutlaka kanama diyatezine neden olacak hematolojik hastalıklar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Menoraji bu hastalıkların en sık ve hatta bazen tek klinik belirtisi olabilmektedir. Trombositopeniler, trombosit fonksiyon bozuklukları ve pıhtılaşma faktörü eksiklikleri bu hematolojik nedenler arasında olsada en sık görülen bozukluk von Willebrand hastalığı (vWD)'dır (2,3). Menarştan başlayan menoraji şikayeti olan, ek kanama semptomları olan ve özellikle birinci derece aile bireylerinde benzer semptomları olan hastalar mutlaka kalıtsal bir kanama bozukluğu olan vWD açısından da değerlendirilmelidir. Her ne kadar vWD tanısı güç olsa da menorajinin getirdiği psikososyal sorunların yanısıra demir eksikliği anemisi, düşük, postpartum kanama, histerektomi gibi birçok klinik problemi de beraberinde getirdiğinden bu hastalığın tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir.

Literatürde aşırı menstrüel kanama şikayeti olan bayanlarda vWD sıklığını araştıran çalışmalar sık olsa da ülkemizde bu amaçla yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konu ile ilgili araştırmaların yapılması; menorajinin sık karşılaşılan bir sorun olması ve vWD tanısı ile diğerlerinden farklı olarak hemostatik tedavilerin kullanılacak olması açısından oldukça önemli ve gereklidir. Bu çalışma ile bölgemizde menoraji şikayeti ile hematoloji ve genel dahiliye polikliniklerinde değerlendirilen ve jinekolojik patoloji saptanmayan bayanlarda von Willebrand faktör (vWF) ve ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF:RCoF) eksikliğinin

belirlenmesi amaçlanmaktadır. Böylece vWD kesin tanısı ve subtiplendirmesi açısından daha maliyetli olan ileri tetkiklerin yapılması gereken hastalar belirlenebilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.A. MENORAJI

#### 2.A.1 Menstruel siklus

Kadın reproduktif sisteminde; hipotalamus, hipofiz ve overin birbirleri ile olan ilişkileri ile oluşan hormonal etkiler sonucu endometriumda yaşanan değişiklikler menstürasyon adı verilen periyodik kanama ile sonuçlanır. Bir menstruel kanamanın ilk gününden takip eden kanamanın ilk gününe kadar olan süreye ise menstruel siklus adı verilir (1). Gelişmiş ülkelerde bir kadında reproduktif dönemi boyunca ortalama 400'ün üstünde menstruel siklus gelişir (2). Ovulatuvar menstruel döngülerin başlayabilmesi için hipotalamus-hipofiz-gonad eksenin normal çalışmasıyla birlikte dişi üreme yapılarının, beslenme durumunun ve genel sağlık koşullarının da uygun olması gerekir. Menstruel sikluslar stress, ağır egzersiz, yeme bozukluğu ve obezite gibi birçok çevresel faktörden çok kolay etkilenmektedir (4).

Menarştan sonra ilk yıllarda menstrual sikluslar arası süre genelde 21-45 gün arasında değişmekte ve 2-7 gün arasında sürmektedir. Siklus başına ortalama kan kaybı 30-40 ml olarak gerçekleşmektedir (2). İlk 3 yılda genelde sikluslar daha uzun olurken, artan yaşla birlikte siklus süreleri kısalmaktadır (5).

Menstrual siklus dört fazdan oluşur; proliferatif, ovulasyon, sekresyon ve menstürasyon fazları (6). Bununla beraber menstrual siklusu kabaca folliküler ve luteal faz olarak ikiye ayırmak da mümkündür (7). Menstrual fazlar sırasında endometriumdaki değişiklikler östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir. Bununla birlikte çok sayıda büyüme faktörü, peptidler ve enzimler bu değişikliklere etkilidir. Sex steroidlerinin menstürasyon döneminde endometrium üzerine etkileri endokrin ve immün sistem arasındaki kompleks etkileşimle oluşur (8).

## 2.A.2. Normal menstruel siklus fizyolojisi

### Hipotalamus-hipofiz

Beyin tabanında ve hipofizin hemen üzerinde yer alan hipotalamus; reproduktif sistem üzerindeki etkisini gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yardımı ile yürütür. GnRH medial bazal hipotalamusta yer alan arkuat nükleusun nöronları tarafından üretilir ve hipofizer portal dolaşıma salınır. GnRH'ın yarı ömrü 5 dakikadan azdır (7). Normal gonadotropin üretiminin sağlanabilmesi için GnRH'ın pulsatil bir şekilde salınması gerekir. Hipofizde yer alan gonadotrop hücreler bu pulsatil uyarıya yine pulsatil olarak ürettikleri folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormonu (LH) sistemik dolaşıma salarak yanıt verirler (1). GnRH/LH pulsatilitesi folliküler fazda (her 90 dakikada bir pik) luteal faza (erken luteal fazda her 2-4 saatte bir pik, mid-luteal faz boyunca 4-6 saatte bir, geç luteal fazda 8-12 saatte bir) göre daha sıktır. Bu değişim ovulasyon sonrası progesteronun hipotalamus üzerindeki feedback etkisi sebebiyledir (6). Gonadotropin salınımı aynı zamanda gonadal steroidlerin (östrojen ve progesteron) pozitif ve negatif feedback etkisi altındadır (1). Gonadotropinler diğer otokrin ve inhibin, aktivin gibi diğer parakrin faktörlerin de etkisi altındadır (4).

### Overler

Overlerde endokrin fonksiyon açısından 3 bölüm bulunur; foliküller, korpus luteum ve stroma (7). Menstruel siklusta overin işlevsel birimi foliküldür. Mitotik bölünmesi profazda durmuş bir oosit ile bunu çevreleyen tek sıralı granüloza hücre tabakasından oluşan birime primordiyal folikül adı verilir. Bu folikülü çevreleyen stromal hücreler ise teka hücreleri olarak isimlendirilir (1). LH teka hücrelerine etki ederek androjen yapımına (testosteron ve androstenedion) yol açar. Androjenler teka hücrelerinden granüloza hücrelerine taşınır ve burada FSH ve aromataz enzimleri etkisi ile östrojenlere (östradiol ve östron) dönüşür. (iki hücre teorisi) (7). İki hücre teorisi foliküler gelişimin esasını oluşturmaktadır (9).

### Foliküler faz (proliferasyon fazı)

Menstrüel kanamanın ilk gününden ovulasyona kadar olan dönem foliküler faz olarak adlandırılır. Folliküler fazın süresi 7-21 gün arasında değişir (1). Foliküler fazı ayrıca erken



foliküler faz (4-7.günler), orta foliküler faz (8-10. günler), geç foliküler faz (11-14.günler) olarak üç döneme ayırmak mümkündür. Foliküler fazda dominant gonadotropin FSH ve faza hakim olan steroid östradioldür (7). Erken foliküler dönemde çok sayıda folikül gelişmeye ve östrojen sentezlemeye başlar ve kan östrojen düzeyleri giderek yükselir, bu olay kısmen gonadotropin uyarısından bağımsızdır ve başlatan faktörün bir önceki siklusun ikinci yarısında görülen FSH artışı olduğu düşünülmektedir. Foliküller gelişirken granüloza hücrelerindeki FSH reseptörlerinin sayısı da artmaktadır. Foliküler fazın ortalarına ulaşıldığında, yaklaşık 8. günde, en fazla FSH reseptörüne sahip olan folikül dominant hale geçerek gelişimini devam ettirirken diğer foliküller atreziye uğrar. Dominant folikülden salgılanan östrojen kan östrojen seviyelerinin artmaya devam etmesini sağlar. Artan östrojen hem endometriyumu implantasyona hazırlar hem de preovulatuvar gonadotropin piki için kilit rol oynar (1). Östrojen endometriyal hücrelerde proliferasyonu, gland oluşumunu ve vasküler gelişmeyi stimüle eder, kendi reseptörlerini ve progesteron reseptörlerini artırır. Proliferatif faz sonunda endometrium kalınlığı 5-8 mm olur (7). Östrojen gonadotropinlerin depolanmasını uyarırken negatif feedback etki ile özellikle FSH'nin salınımını inhibe eder (1). Östrojen foliküler faz ortalarında teka hücrelerinde LH reseptörlerini, foliküler faz sonlarında ise granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerini belirgin olarak artırır (7). Böylece folikül LH pikine ve ovülasyona hazır hale gelir (1).

## **Ovulasyon**

Foliküler fazın ikinci yarısında dominant folikülün gelişimine paralel olarak kan östrojen düzeyleri hızla yükselir ve 48 saat süreyle 200 pg/ml'nin üzerinde kaldığında negatif feedback etkisi birden tersine döner ve pozitif feedback etki ile hipofizden ani ve yüksek miktarda LH salınmasına neden olur. Ortaya çıkan bu LH piki ovulasyonu tetikleyen ana olaydır (1). Ovulasyonu takip eden dönemde LH etkisi altında folikülden progesteron salınımı başlar. LH pikinin tetiklenmesinde östrojenin pozitif feedback etkisini kolaylaştırmak bakımından bu düşük miktardaki progesteron salınımı son derece önemlidir. Ovulasyondan hemen önce yükselmeye başlayan progesteron düşük amplitüdü bir FSH pikine neden olur. FSH etkisi ile granüloza hücre yüzeyinde LH reseptörlerinin sayısında artış gözlenir

Ovulasyon sadece bu iki gonadotropinin etkisi altında değildir. Androjenler başta olmak üzere diğer hormonlar da ovulasyon işleminde önemli roller üstlenirler. Özellikle

folikülogenezin erken döneminde bazı foliküllerin atreziye uğramasında androjenlerin etkisi bulunmaktadır. Granüloza hücreleri tarafından üretilen inhibin özellikle FSH olmak üzere gonadotropin üretimi ve sekresyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip bir glikoproteindir. Plazma inhibin düzeyleri ovulasyondan birkaç gün önce yükselir ve LH piki sırasında yeniden azalır. Androjenler inhibin üretimini arttırıcı etkiye sahiptirler (1).

### **Luteal faz (sekresyon fazı)**

Korpus luteumun oluşumundan sonraki dönem 'luteal faz' olarak adlandırılır. Luteal fazın süresi hemen hemen sabittir ve yaklaşık  $14 \pm 2$  gün sürer (1,2). Korpus luteumdan salınan yüksek miktarda östrojen ve progesteron hem gonadotropin salınımı üzerinde hem de pulsatil GnRH salınımının frekansında baskılanmaya neden olur. Korpus luteumun normal yaşam süresi 12-16 gün civarındadır. Luteal steroidogenez postovulatuvar 9-11. günlerde azalmaya başlar ve korpus luteumun inaktive olması sonucunda steroid düzeyinde yaşanan düşüşe bağlı olarak bu baskı ortadan kalkar ve FSH salınımı yeniden başlar.

Luteal fazın erken sekretuvar döneminde progesteron gland gelişimini ve damarlardaki kıvrımları daha da arttırır ve endometriyum gelişmesi maksimuma ulaşarak 8-10 mm olur. Östrojen reseptörleri azalır fakat progesteron reseptörleri özellikle stromada bol olarak kalır. Progesteron östrojenik etkiyi nötralize eder ve endometriyel glandları döşeyen hücrelerin stoplazmalarında sekretuvar vakuollerin birikmesine yol açar. Bu etki sonucunda sekretuvar endometrium gelişir (1). Geç sekretuvar fazda lenfositler endometriyumu infiltre etmeye başlar, stroma progresif olarak incelir ve ödem gelişir. Steroidlerdeki azalma progesteronun prostoglandin sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve endometriyumda lokal prostaglandin artışı görülür (7).

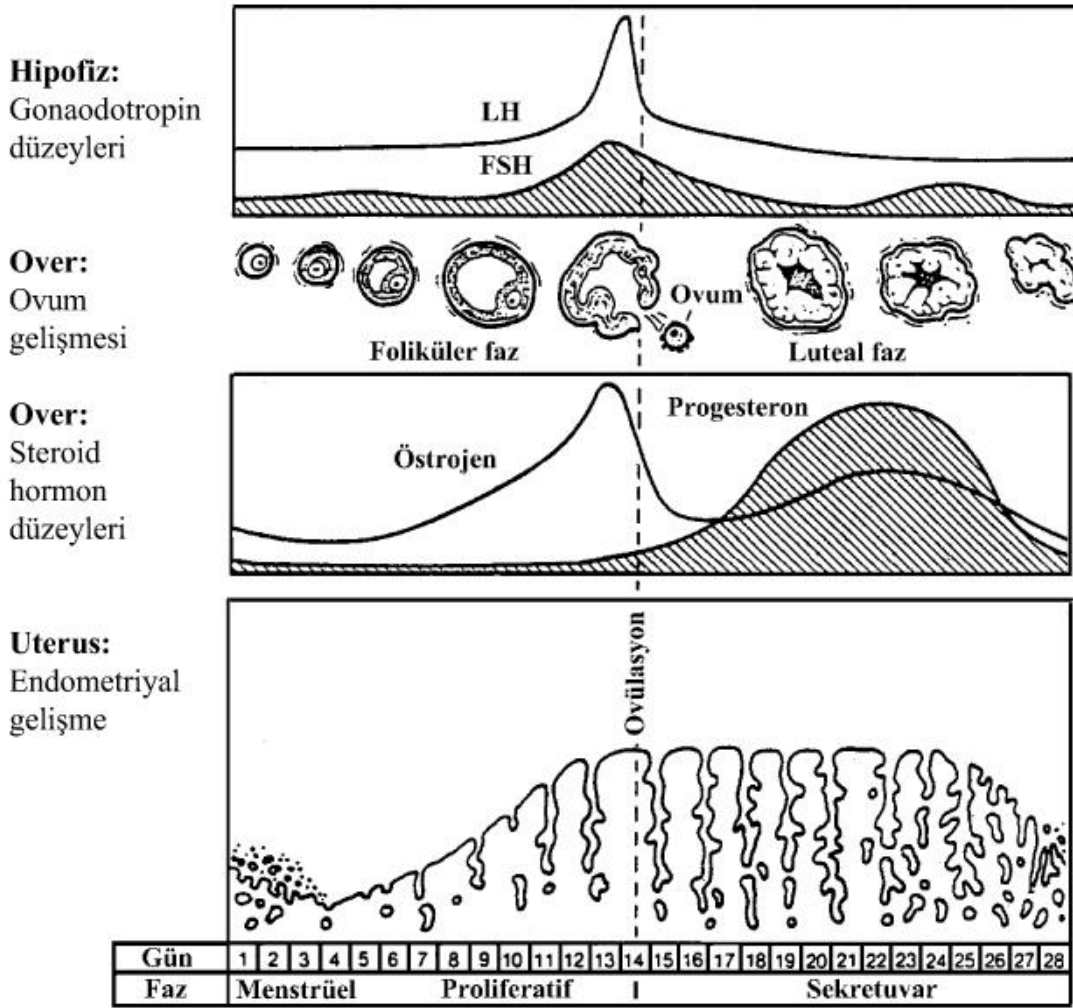
### **Menstrasyon**

İmplantasyon oluşmadığı durumlarda korpus luteumdan östrojen ve progesteron salınımı durur. Sex steroidlerinin ortamdaki çekilmesi ile spiral arterlerde çok kuvvetli bir spazm oluşmakta ve bu da endometriyumda iskemiye neden olmaktadır; bu arada lizozomlar parçalanmakta ve proteolitik enzimler açığa çıkmakta bunlar da lokal doku harabiyetine yol açmaktadır (9). Böylelikle endometriyumun fonksiyonel tabakasının yaklaşık 2/3'ü dökülür;

desidua bazalis sağlam kalır; çünkü endometriumun bir sonraki döneme hazırlanması için gereken rejenerasyon ise endometriumdaki bazal tabaka hücrelerince sağlanır (4,6). Sonuçta; progesteron ortamdan kalktığı için tampon olmayan östrojenin etkisi ile endometriumda yeniden proliferasyon başlar (1).

Menstruel kan prostaglandinden zengin olup, hemoliz olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmalar içerir ve pıhtılaşmaz. Bozulan endometriumdan oluşabilecek aşırı kanama; vasokonstrüksiyon ve myometrial kontraksiyon ve trombositlerin lokal agregasyonu ile engellenir (7). Menstrual siklus boyunca prostaglandin sentezi oluşmakta ve menstürasyon esnasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Prostaglandin F2 $\alpha$  kuvvetli bir vazokonstriktör olup arteriolar vazospazmı ve endometrial iskemiye daha da arttırmaktadır. PGF2 $\alpha$  aynı zamanda myometriyal kontraksiyonlar da oluşturmakta, bu kontraksiyonlar hem uterus duvarında lokal kan akımını azaltmakta hem de dökülen endometriyal dokuların uterustan dışarıya atılmasını kolaylaştırmaktadır (9). PGE2 ise myometrial kontraksiyon ve vasodilatasyona neden olur. Trombositlerde yapılan tromboksan vasokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Damar cidarında yapılan prostasiklin ise vasodilatasyon, myometrial relaksasyon ve trombosit agregasyonunu engelleyici yönde etkilidir (7). Normalde menstruasyon sırasında fibrinolitik aktivite artış gösterir. Uterusta bulunan mast hücrelerindeki granüllerde heparin bulunur. Luteal faz sonlarında heparin aktivitesi artarak menstruel kanın pıhtılaşmamasına neden olur (7). Sonuç olarak vasküler spazm ve tromboz kanama miktarını sınırlayan ana faktörlerdir. Şekil 1'de menstrüel siklusun fizyolojisi şematize edilmiştir.

**Şekil 1:** Menstrüel siklus fizyolojisi



### 2.A.3.Menoraji tanımı

Menoraji, düzenli periyotlarda menstrüasyonun yedi günden fazla sürmesi, günde altı ped veya tampondan fazlasını gerektiren menstrüel kanama veya toplam menstrüel kanama miktarının 80 ml'den fazla olmasıdır. Menoraji ile karışabilecek menstrüel siklus düzensizliklerinin tanımlamaları şöyledir;

**Hipermenore:** Genellikle kanama miktarında artış olarak tanımlanır ve menoraji ile aynı anlamda kullanılır.

**Polimenore:** Adetlerin 21 günden daha sık olarak tekrarıdır.

**Ara kanama (intermenstruel kanama) ve metroraji:** Reprodüktif yaşlarda düzenli adet dönemleri arasında görülen kanamalara intermenstruel kanama, düzensiz aralarla oluşan kanamalara metroraji denir. Ara kanamalar lekelenme (spotting) tarzındadır (10,11).

Kadın hastalıkları ile ilgili poliklinik başvurularının yaklaşık olarak %20'sini adet düzensizlikleri oluşturur (12). Menoraji jinekolojist ve pratisyen hekimler tarafından en sık karşılaşılan şikayetlerden biridir (13); reprodüktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur (14). Ayrıca menoraji şikâyeti vaginal enfeksiyonlardan sonra jinekologların en sık ikinci yakınma nedenidir. Menoraji; nadiren hayatı tehdit edici boyuttadır. Bununla beraber menstruel kanama fiziksel aktivite, iş ve sexüel aktiviteden etkilenir. Menoraji menometrorajiye progrese olabilir (15). 80 ml üzeri kayıplar nedeni ile menoraji anemi ile sonuçlanmaktadır (16). Menorajinin reprodüktif yaşların geç döneminde yapılan histerektomi insidansına etkisi büyüktür (15).

#### **2.A.4. Menorajili hastaları değerlendirme**

Kanamamanın klinik değerlendirilmesi oldukça güçtür, çünkü hastalar tarafından rapor edilen kan kaybı değerlendirmesi subjektiftir ve sıklıkla ölçülen menstruel kaybını doğru olarak yansıtmaz (17). Siklus boyunca menstruel kan kaybı 80 ml'den fazla olan kadınların 1/3'ü adet miktarlarını normal kabul etmektedirler (18,19). Menstruel kanamalarının fazla olduğunu söyleyen kadınların %34'ünde anlamlı derecede yüksek kan kaybına rastlanmıştır (20). Menstruel kanamalarını fazla olarak tanımlayan kadınları %25'inde 35ml'den az kanama miktarı tespit edilmiş ve bu hastaların sadece %25'inde 82 ml üzerinde kanama olduğu bulunmuştur (21).

Menoraji şikayeti ile başvuran her hastadan ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öykü alırken hastaların menstruel sikluslarının klinik özellikleri mutlaka sorulmalıdır. Çünkü daha önceki menstruel düzeninde bozulma şikayetleri olması da (gün içinde kullanılan pedlerin sayısında ani artış, normal menstruasyon süresinden 3 gün ya da daha fazla sapma, menstruasyonlar arasındaki sürede 4 gün ya da daha fazla bir değişiklik) menorajinin değerlendirilmesi açısından önemlidir (22,23). Klinikte kan kaybı miktarını belirlemek kolay değildir. Bu nedenle günde 10 ped veya tampon kullanımı menoraji lehine değerlendirilebilir (15). Bu objektif bir ölçüm şekli olmamasına rağmen hastanın kanama miktarının araştırılması açısından kolay bir yoldur. 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. Kan sayımında düşük hemoglobin ve ferritin seviyelerinin görülmesi (24) de ağır kanamayı teyit eder. Kanama öyküsüne ek olarak antikoagülanlar ve aspirin de dahil olmak üzere anormal kanama ile ilgili olabilecek tüm ilaç ve kontraseptif kullanım öyküsü alınmalıdır (25).

Menorajinin objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla sıhhi havlu sayısı klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte, çoğu çalışmada havlu sayısı ile objektif ölçülen kan kaybı arasında çok az veya hiçbir korelasyon saptanamamıştır (26). Ped ağırlık ölçümü çalışmalarının küçük bir kısmında kullanılmış ve ölçülen kan kaybı ile orta derece bir korelasyon göstermiştir. Çünkü total menstrual kaybın en az %50'sini endometrial transudat oluşturmaktadır (23).

Son yıllarda yapılan araştırmalar menorajinin değerlendirilmesinde daha güvenilir yöntemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu yöntemlerin en güvenilir olanı spektrofotometrik ölçüm yöntemi olan Alkalin Hematin metodudur. Zaman alıcı, özel laboratuvar gerektiren ve kadınların hijyenik pedlerini toplamasını gerektiren bir yöntemdir (27). Bu nedenle klinik açıdan uygulanması zor bir metottur. PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) menoraji tanısında kullanılan, basit, laboratuvara dayalı olmayan, kadınların kendi skorlarını kaydettiği, yarı objektif bir metottur (28). Her ne kadar güvenilirliği tartışmalı olsa da (29) klinik kullanımı kolay ve şu an için menstrual kan kaybı değerlendirmesine uygun pratik bir araçtır (28). 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. Alkalin hematin yöntemi ile karşılaştırıldığında yöntemin spesifikliği %89, sensitivitesi %86 olarak bulunmuştur. Ancak daha sonra bu skorun 185'in üzerinde olmasının daha yüksek pozitif ve negatif prediktif değerinin olduğu bildirilmiştir (18,29,30).

### **2.A.5. Menoraji nedenleri**

Menorajinin nedenleri; organik nedenler ve herhangi bir organik nedenin saptanamadığı disfonksiyonel rahim kanamaları (DRK) olarak iki ana başlıkta incelenebilir (31-34) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Menoraji nedenleri

<p><b>1) Organik sebepler</b></p> <p><b>a) Gebelik ve gebelik ile ilişkili durumlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Ablatio plasenta</li><li>-Dış gebelik</li><li>-Düşük</li><li>-Plasenta previa</li><li>-Trofoblastik hastalıklar</li></ul> <p><b>b) Pelvik patolojiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-İnfeksiyonlar (servisit, endometrit, salpingit)</li><li>-Benign hastalıklar (miyom, polip, endometrial hiperplazi)</li><li>-Malign hastalıklar (endometrium, over ve serviks kanseri)</li><li>-Travma ve yabancı cisim</li></ul> <p><b>c) Sistemik hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Endokrin hastalıklar (tiroid hastalıkları, hipofiz/adrenal bez disfonksiyonları, polikistik over sendromu )</li><li>-Koagülasyon bozuklukları</li><li>-Karaciğer hastalığı</li><li>-Böbrek yetmezliği</li></ul> <p><b>d) İlaçlar ve iyatrojenik sebepler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Antikoagülanlar, antipsikotikler, kortikosteroidler, hormon tedavileri, tamoksifen, intrauterin araçlar</li></ul>
<p><b>2) Nonorganik sebepler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Disfonksiyonel uterin kanama</li></ul>

Organik bir nedene bağlı olmayan, hormonal mekanizmalarla uterustan kaynaklanan anormal vajinal kanamalar disfonksiyonel uterin kanamalar olarak tanımlanır. Jinekolojik şikayetlerin %10-15'ini disfonksiyonel uterin kanamalar oluşturur. %50'si 40 yaşından sonra görülür. Menstruel anormalliklerin %90'ı anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalardır ve perimenapozal dönemde siktir. %10 sıklıkta görülen ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar ise 30-45 yaşında daha siktir (35). DRK genellikle hipotalamohipofizer akstaki serbestleştirici hormonlarla gonadotropinler arası dengesizlikten kaynaklanan bir endokrin sorundur. Bu da ovulasyon bozukluklarına (genellikle anovulasyon) ve sonuçta da östrojen ve progesteron arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Bu hormonal dengesizlik ise endometriumun normalden farklı olarak uyarılmasına ve dökülmesine neden olur.

Organik nedenler arasında en sık görülenler gebelik ilişkili durumlar ve pelvik patolojilerdir. Gebelikle ilişkili olarak ablatio plasenta, ektopik gebelik, düşük, plasenta previa

ve trofoblastik hastalıklar ağır kanamalara neden olabilmektedirler. Servisit, endometrit, salpingit pelvik enfeksiyonlar seyrinde de menoraji görülebilir.

Uterin leiomyoma, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümörüdür ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde ilk sırayı alır. Uterin leiomyomaların %70-80'i asemptomatiktir ve rutin pelvik muayene sırasında tanısı konur (36). Leiomyomaların neden olduğu semptomlar tümörlerin yeri, sayısı ve büyüklüğüne bağlı değişir. Bu semptomlar dismenore, menoraji, artmış abdominal çevre, pelvik basınç (sık idrara çıkma veya kabızlık), fiziksel aktiviteyle veya cinsel ilişki sırasında pelvik ağrıyı içerir. Dismenore ve menoraji birlikteliği diğer semptomlardan daha siktir. Leiomyoma tarafından oluşturulan dismenore ve menoraji genellikle sekonder başlangıçlıdır ve şiddeti tümör büyümesine paralel olarak artar. Tanıda endovajinal veya abdominal ultrasonografi önemlidir. Tedavi seçenekleri arasında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve oral kontraseptifler gibi medikal tedaviler ve cerrahi tedavi mevcuttur. Uterin leiomyoma en sık histerektomi nedenidir (37).

Endometrial hiperplazi, endometrial stroma ve bezlerin, fizyolojik durumun abartılı şekli ile karsinoma in situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progestin etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişir. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler (38). Tanı mikroskopik analiz ile konulur. Endometrial hiperplazilerin prognozunu saptamada en önemli kriter; atipinin varlığı veya yokluğudur (39). Hiperplazinin kansere dönüşme potansiyelini yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormona maruz kalma etkilemektedir (40).

Endometriyal polipler sıklıkla hiperplastik endometriyumdan oluşan tek veya multiple, genellikle pediküllü benign lezyonlardır. En sık 30-59 yaşları arasında görülmektedirler. Polipler endometriyumun aşırı miktarda östrojene veya tamoksifene maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Çoğu asemptomatiktir. Genellikle endometriyal hiperplazi ile birlikte bulunurlar. Semptomatik olgularda genellikle anormal uterin kanama mevcuttur. Menometroraji olgularının yaklaşık ¼'ünde endometriyal polip saptanmaktadır (41).



Endometrium, over ve serviks kanseri gibi malign hastalıkların seyri esnasında menoraji görülebilir. Endometriyal karsinom; gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik kanserdir (42). %20-25 arasında menopoza öncesinde meydana gelmesine karşılık (43), en sık 50-75 yaşlarında görülür (44). Kişiyi karşılanmamış östrojene maruz bırakan bazı faktörler örneğin; yeterli progesteronsuz hormonal replasman tedavisi, obezite, anovulatuvar sikluslar ve östrojen salgılayan tümörler endometriyal kanser riskini arttırmırlar. Nulliparite, geç menopoza, ailevi öykü, obezite, hayvansal yağ kullanımı, anovulatuvar infertilite, diabetes mellitus, feminizan over tümörleri, polikistik over sendromu, meme kanseri nedeniyle 2 yıldan fazla tamoksifen kullanımı, bazı malign hastalıklar (over, meme, herediter nonpolipoziz kolorektal kanserler) bilinen risk faktörleridir (42). Bunun yanı sıra östrojen düzeyini düşüren veya progesteron düzeylerini yükselten faktörler, örneğin; oral kontraseptifler ve doğum sayısının artmasının endometriyum kanserine karşı koruyucu etkileri vardır (45). Endometriyal kanserli olguların %90'ında anormal uterin kanama gözlenir. Bunlar çoğunlukla postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal veya premenopozal dönemde menoraji veya metroraji şeklinde kanamalarda görülebilir.

Antikoagülanlar, antipsikotikler, kortikosteroidler, hormon tedavileri, tamoksifen gibi sistemik ilaçların kullanımı sırasında veya intrauterin araç varlığında hastalarda ağır kanama şikayeti gelişebilmektedir.

Gebelikle ilişkili patolojilerin ve pelvik patolojilerin saptanamadığı durumlarda mutlaka menoraji nedeni olarak karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipotiroidi, hipofiz bezi bozuklukları ve koagülasyon bozuklukları gibi nadir nedenler akla gelmelidir. Kronik karaciğer hastalıklarında kanama nedeni çok çeşitlidir; azalmış aggregasyon ve prokoagülan aktivite yanında artmış fibrinoliz; gelişen splenomegali sonucunda hipersplenizme bağlı trombosit sayısında azalma, vitamin K kullanımında azalma, disfibrinojenemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma, defektif olan lipid metabolizması, koagülasyon faktörlerinde eksiklik kanama yapan nedenler arasındadır (46). Kronik böbrek yetmezliğinde genellikle peteşi, purpura, burun kanaması, ekimoz ve gastrointestinal sistem kanaması gibi kanamalar görülür ve bunlar genellikle trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyledir. Artan üremik toksinler kazanılmış trombosit kusurunun muhtemelen ana nedenidir. Ayrıca kullanılan ilaçlar ve trombositopenide böbrek yetersizliğindeki kanama olasılığını ve şiddetini artırır (46,47).

Menoraji nedeni olabilecek koagülasyon bozuklukları; trombosit hastalıkları ve pıhtılaşma faktör bozuklukları olarak iki grupta incelenebilir. Bunları da kendi içerisinde kazanılmış ve doğumsal nedenler olarak sınıflamak mümkündür (48,49). Menoraji nedeni olabilecek koagülasyon bozuklukları Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Menoraji nedeni olabilecek koagülasyon bozuklukları

<p><b>1. Trombosit hastalıkları</b></p> <p>a) Trombositopeniler</p> <p>b) Trombosit fonksiyon bozuklukları</p> <p>- Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombosit agregasyon bozuklukları (Glanzmann trombastenisi)</li><li>• Trombosit adezyon bozuklukları (Bernard-Soulier sendromu, vWD)</li><li>• Trombosit sekresyon bozuklukları</li><li>• Tromboksan sentez kusurları</li><li>• Trombosit prokoagülan aktivite bozuklukları</li></ul> <p>-Kazanılmış trombosit fonksiyon bozuklukları:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçlar: aspirin, heparin, klofibrat, sülfipirazon, dipridamol</li><li>• Böbrek yetmezliği (üremi), karaciğer yetmezliği</li><li>• Miyeloproliferatif hastalıklar</li><li>• Paraproteinemiler</li><li>• Kazanılmış trombosit depo havuzu hastalığı</li></ul>
<p><b>2. Pıhtılaşma faktörlerinin bozuklukları</b></p> <p>- Konjenital pıhtılaşma faktörleri eksiklikleri</p> <p>- Kazanılmış nedenler (Vitamin K eksikliği, karaciğer hastalıkları, antikoagülanlar, yaygın damar içi pıhtılaşması)</p>

Trombosit hastalıkları içerisinde en önemlilerinden biri trombositopenilerdir. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı 150.000-450.000/mm<sup>3</sup>’dir. Trombositopeni ise bu değer <150.000/mm<sup>3</sup> olmasıdır. Patofizyolojik olarak trombositopeniler yapım azlığı, yıkım artışı ve trombosit dağılımda bozukluk olarak sınıflanabilir. 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 (50). Tablo 3’te trombositopenilerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Trombositopenilerin patofizyolojik sınıflandırması

<p><b>1) Yapım azlığı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Megakaryositlerin hipoplazisi ya da baskılanması<ul style="list-style-type: none"><li>• Kimyasal ve fiziksel ajanlar (alkol, enfeksiyon, vb)</li><li>• Aplastik anemi gibi primer kemik iliği hastalıkları</li><li>• Miyelofitizik anemiler (lösemiler, metastaz, miyelofibrozis)</li></ul></li><li>- İneffektif trombopoez<ul style="list-style-type: none"><li>• Megaloblastik anemi</li><li>• Paroksizmal noktürnal hemoglobinuri</li><li>• Miyelodisplazi</li></ul></li><li>- Kalıtsal trombositopeniler<ul style="list-style-type: none"><li>• Wiskott-Aldrich sendromu</li><li>• May-Hegglin anomalisi</li></ul></li></ul>
<p><b>2) Yıkım artışı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- İmmünolojik<ul style="list-style-type: none"><li>• İmmün trombositopeni</li><li>• İlaçlar (kinin, kinidin, heparin, sulfamidler, heparin..)</li><li>• Sistemik otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematoz, poliarteritis nodoza,..)</li><li>• Lenfoproliferatif hastalıklar (kronik lenfositik lösemi, lenfomalar) ve solid tümörler</li><li>• Enfeksiyonlar</li><li>• Transfüzyon sonrası purpura</li><li>• Kemik iliği nakli sonrası</li></ul></li><li>-Nonimmünolojik<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaygın damar içi pıhtılaşma</li><li>• Trombotik trombositopenik purpura</li><li>• Hemolitik üremik sendrom</li><li>• Diğer (Masif transfüzyon, ekstrakorperal dolaşım)</li></ul></li></ul>
<p><b>3) Platelet dağılımda bozulma</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersplenizm</li></ul>
<p><b>4) Diğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Gestasyonel trombositopeni</li><li>-Siklik trombositopeni</li></ul>

İdiopatik trombositopenik purpura, plateletlere karşı otoantikörlerin gelişmesi sonucu, başta dalakta olmak üzere plateletlerin fagosite edilip yıkılmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülebilir de çocuk ve genç erişkinlerde daha çok görülür. Erişkinlerde genellikle kronik seyreder. Deri kanamaları, purpura ve ekimozlar şeklindedir. Burun kanaması, dişeti kanaması, vajinal ve gastrointestinal kanamalar şeklinde mukoza kanamaları görülebilir. Fizik muayenede organomegali yoktur. En önemli laboratuvar bulgusu

trombositopenidir. Diğer serilerde herhangi bir bozukluk saptanmamaktadır. Kemik iliği normosellülerdir. Megakaryositler normal sayıda veya artmış olabilir. Hastalık tanısı esas olarak diğer trombositopeni yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konulmaktadır (50,51).

Enfeksiyöz hastalıklar trombositopeni yapan hastalıkların başında gelmektedir. En sık olarak viral enfeksiyonları takiben görülmekle birlikte diğer enfeksiyöz hastalıklarında görülmektedir. İmmünolojik platelet yıkımının yanında kemik iliğinden platelet üretilmesi de baskılanmaktadır. Sepsisli hastalarda görülen trombositopeninin en önemli sebebi artmış granülosit monosit-koloni uyarıcı faktörün etkisi ile oluşan trombosit fagositozudur (50,52,53).

Potansiyel olarak tüm ilaçlar trombositopeni yapabilmektedir. Bazı ilaçlar kemik iliği baskılanması (pansitopeni) yaparak veya megakaryositleri baskılayarak trombositopeni yaparken bazı ilaçlar doğrudan trombositlere etki ederek trombositopeniye sebep olurlar. Sitostatik ilaçlar kemik iliğini baskılayarak pansitopeniye sebep olabilirler (52,53). İlaçlara bağlı trombositopeni genellikle ilaç kullanılmaya başladığından ortalama 14 gün sonra gelişebildiği gibi yıllar sonrasında ortaya çıkabilir. Tanı diğer trombositopeni yapan nedenlerin ekarte edilmesi ve ilaç kullanma hikayesi ile birlikte ilacın kesilmesiyle birlikte trombositlerin yükselmesi ile konulur. Tedavide steroidler genellikle verilmesine karşın yararı tartışmalıdır. Majör kanamalarda platelet transfüzyonu, yüksek doz steroid ve intravenöz immünglobulin verilebilir (50).

Trombotik trombositopenik purpura, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bulgular, böbrek yetmezliği ve ateşle karakterize bir tablodur. VWF'nin yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerinin plazmada temizlenmesini sağlayan metalloproteasin eksikliğine bağlıdır. Bu eksiklik konjenital olduğu gibi oto antikörlerin bu enzimi inhibisyonuyla da ortaya çıkmaktadır (50).

Vitamin B12 veya folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde pansitopenili hastalarda ciddi trombositopeni görülebilir. Ayrıca miyelodisplastik hastalığın bir bulgusu da trombositopenidir (50).

Çok az sayıda hastada herediter trombositopeni saptanmaktadır. Bu hastalarda ailenin diğer bireylerinde de trombositopeninin görülmesi ve trombositopeninin çocukluktan beri olması, çeşitli tedavilere cevap vermemesi ve periferik yaymalarda veya otomatik aletlerle sayımlarda trombosit büyüklüğü değişken olan hastalarda herediter trombositopeni

düşünülmelidir. Genellikle otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta orta dereceli bir trombositopeni (30.000-100.000/mm<sup>3</sup>) vardır. Nadir olarak ciddi kanamalara rastlanır (50).

Kronik lenfositler lösemi, lenfoma ve sistemik lupus eritematoz gibi hastalıklarda da antikora bağlı olarak trombosit yıkımı görülebilir. Temel olarak hastalığın tedavisiyle trombositopeni iyileşmesiyle birlikte gerekli durumlarda immünsüpresif tedavilerden de yararlanılmaktadır. Ayrıca kemik iliğinin bu hastalıklar tarafından infiltrasyonu da neden olmaktadır (50).

Normalde trombositlerin 1/3'ü dalakta tutulmaktadır. Splenomegalili hastalarda bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Splenomegali yapan nedene bağlı olarak ve dalak büyüklüğü ile korele bir biçimde trombositopeni bulunmaktadır. Hipotermi geçici olarak trombositopeniye neden olabilir. Muhtemelen trombositlerin dalak veya diğer organlara sekestrasyonundan kaynaklanmaktadır (50).

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 kazanılmış olabilirler. Kalıtsal bozuklukların görülmesi oldukça nadir iken, kazanılmış olanlarla sıklıkla karşılaşılır (54).

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 (54). Bu hastalarda ana bozukluk trombosit GPIIb/IIIa kompleksinin eksik ya da hatalı olmasıdır. Periferik yaymada trombosit kümeleri görülmez. Trombosit sayısı ve morfolojisi normaldir. Kanama zamanı (KZ) uzundur (55).

Bernard Soulier sendromu trombositopeni, dev trombositler ve GPIb/IX kompleksindeki kusur sonucu trombosit adezyonunda bozukluk olması özelliğidir. Nadir görülür ve otozomal resesif geçişlidir. Çocukluk çağında purpuralar, burun kanaması, ağız ve diş eti kanaması ile karşılaşılabilir. Daha ileri yaşlarda ise gastrointestinal sistem kanaması, ağır ve uzun süreli adet kanamaları olabilir. Semptomlar yaşın ilerlemesi ile azalma eğilimindedir. Laboratuvar

bulgusu olarak; değişen derecelerde trombositopeni vardır. Periferik yaymada büyük ve düzensiz şekillerde trombositler görülür (55).

vWD, vWF'nin eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen ve en sık rastlanan kalıtsal kanama diyatezidir (Tablo 4) (56). vWD'de en sık görülen semptom mukokutanöz kanamalardır. Mukokutanöz kanamaların en sık görüleni burun kanamasıdır (%60). Kolay çürük oluşumu ve hematom, menoraji (%30-85), dişeti kanaması ve gastrointestinal kanama da siktir. vWD; Tip 1 vWD, Tip 2 vWD ve Tip 3 vWD olmak üzere 3 ana tipte sınıflandırılır. Epidemiyolojik taramalar toplum genelindeki sıklığının % 0.1–2 arasında olduğuna işaret etmektedir (57). Tanıya mukozal tipte kanama semptomları ile birlikte uzun aPTT ve kanama zamanı varlığında hastalıktan şüphe edilmesi sonrasında, trombosit sayısı ve morfolojisi, kanama zamanı, PFA-100, aPTT, vWF:Ag düzeyi, ristosetinle trombosit agregasyonu (RIPA), vWF:RCoF, FVIII prokoagulan aktivitesi (FVIII:C) gibi bir dizi testin yorumlanması sonrasında ulaşılır. Ancak bazen aPTT değerlerinde uzama görülmeyebilir. Tedavide desmopressin (DDAVP) ve vWF/FVIII konsantreleri kullanılır (58,59).

**Tablo 4:** Önceden tanı alamamış menorajili kadınlarda kanama bozukluklarının sıklıkları

<b>Kanama bozukluğu</b>	<b>Sıklık (%)</b>
von Willebrand Hastalığı	5-20
Trombosit fonksiyon bozuklukları	<1-47
FXI eksikliği	<1.0-4.3
Hemofili taşıyıcılığı	<1.0-3.5
Nadir faktör eksiklikleri	<1.0

Kalıtsal olguların tersine, birçok ilacın (Tablo 5) kullanımında ve bazı sistemik hastalıklarda trombosit fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesi nedeniyle kazanılmış olgular ile daha sık karşılaşılmaktadır (55).

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

<b>Trombosit reseptörleri ve membranı ile etkileşenler</b> α-agonistler β-blokerler Antihistaminikler Trisiklik antidepresanlar Lokal anestezipler Tiklopidin Klopidogrel GP IIb/IIIa antagonistleri Penisilin Sefelosporin	<b>Prostaglandin yolağında inhibisyon yapanlar</b> Aspirin Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar Kortikosteroidler
<b>cAMP düzeyini azaltanlar</b> Dipiridamol Aminofilin Prostanoidler	<b>Diğerleri</b> Dextran Alkol Klofibrat Nitrogliserin

Hemofili A, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren, FVIII molekülünün bozuk ve/veya eksik yapımı ile karakterize bir hastalıktır. vWD'den daha seyrek, fakat diğer kalıtsal pıhtılaşma faktörü bozukluklarından daha sık görülür. Vücudun çeşitli bölgelerinde aşırı kanama ile karakterizedir. Yumuşak doku hematomları ve sakatlığa kadar giden hemartrozlar bu hastalık için karakteristiktir. Kesin tanı için FVIII aktivite tayini gereklidir. Hemofili A'lı hastalarda kanamalar FVIII replasmanı ile düzeltilir. Hemofili B, sekse bağlı resesif geçiş gösteren FIX aktivitesinin azlığı ile karakterize bir hastalıktır. Kanamaları klinik olarak hemofili A'ya benzer. Kesin tanı için spesifik olarak FIX aktivitesinin azaldığı gösterilmelidir. Hemofili B'nin tedavisinde FIX konsantreleri kullanılır. FXIII (fibrin stabilizan faktör) bir transglutaminazdır. FXIII fibrin monomerlerini stabilize eder. Eksikliğinde orta derecede veya şiddetli kanamalar görülür. Kalıtsal FXIII eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir. FV, VII, X, XII eksiklikleri de kanama ile seyretmektedir (60).

### **2.A.6. Menorajili hastalarda tanı**

Menorajı yakınması ile başvuran hastada anamnez çok önemlidir. Hastanın yaşı, medeni durumu, menarş yaşı, son adet tarihi, cinsel yaşam öyküsü, gebelikten korunup korunmadığı ve korunuyorsa korunma şekli, menstürasyon periyotlarının arası ve periyotların süresi, adet

dışı kanama olup olmadığı ve aile öyküsü, hastalığın etiolojisini anlamaya yönelik mutlaka sorulması gereken sorulardır. Menorajinin başlangıç yaşı önemlidir. Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda menorajinin menarştan beri olması beklenir (18). Ancak aile öyküsünün olmaması veya kanamanın yetişkin dönemde başlaması kalıtsal bozuklukların dışlanması için yeterli değildir. Öyküde kanama probleminin süresi, şekli ve şiddeti değerlendirilerek, gerçek bir kanama bozukluğunun olup olmadığı ortaya konmalıdır. Travmaya olan kanama bozuklukları açısından önemlidir. Travma derecesi ile uyumsuz bir kanama olup-olmadığı sorulmalıdır (61). Diğer kanama bulguları da sorgulanmalıdır. Kolay morarma, özellikle medikal tedavi ve girişimleri gerektirebilecek burun kanaması, dişeti hastalığı olmadan dişeti kanamaları, dental cerrahi girişimlerde aşırı kanama ve postpartum hemoraji öyküsü sorgulanmalıdır (19). Bunların yanı sıra eşlik eden ateş, pelvik ağrı, akıntı, kilo artışı gibi semptomların varlığı detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Hastalara ayrıca daha önce dilatasyon ve küretaj, laparoskopi ve endometrial biyopsi gibi işlemlerin yapıp yapılmadığı sorularak hastanın jinekolojik öyküsü de alınmalıdır (62).

Hipotiroidizmde vWF sentezinin azalmasına bağlı kazanılmış vWD gelişebilir. Bu nedenle hastalarda hipotiroidizmin semptomları ve fizik muayene bulgularının araştırılması önemlidir (63). Menorajiye neden olabilecek sistemik lupus eritematozus, cushing sendromu, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların da araştırılması gerekir (18). Platelet fonksiyonlarını etkileyebilen reçeteli veya reçetesiz ilaçların, bitkisel kaynaklı ürün ve gıdaların sorgulanması da önemlidir. Ailedeki (özellikle birinci derece akrabalarda) kanama semptomları da araştırılmalıdır. Ailedeki bayan üyelerde de menoraji, postpartum kanama öyküsü, histerektomi varlığı sorgulanmalıdır. Tüm bunlara ek olarak, albinizm, sağırılık, nefrit ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klinik özellikler kalıtsal trombosit hastalıklarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. Yeni travma veya cerrahi, splenektomi yapılması, bölgesel veya sistemik enfeksiyon veya enflamasyon, yeni veya geçmiş kanama, tromboz veya demir eksikliği, kronik hematolojik hastalık varlığı, malignite varlığını düşündürebilecek kilo kaybı ve halsizlik gibi şikayetler aranmalıdır (61).

Hastanın alınan detaylı öyküsü sonrası ayrıntılı bir sistemik fizik muayene ve pelvik muayene yapılmalıdır. Virgo olmayan tüm hastalara pelvik muayene yapılmalıdır. Pelvik muayene ile; genital travma, servikal polip, uterusun büyüklüğü, gebelik, myoma uteri, adneksial kitleler ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısı konulabilir. Gerekirse smear



alınır. Alınan smear sonrası yapılan sitolojik inceleme serviksin premalign ve malign lezyonlarının tanısını sağlar (64).

Menoraji şikayeti ile başvuran hastalarda istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri değişkenlik gösterir. Hastanın alınan öykü ve yapılan muayenesi sonucu düşünülen ön tanılara yönelik tetkikler istenmelidir. Menoraji şikayeti ile başvuran hastalarda istenebilecek laboratuvar tetkikleri Tablo 6’da gösterilmektedir (49).

**Tablo 6:** Menoraji yakınması ile başvuran kadınlarda laboratuvar çalışmaları

Hematolojik testler	Tam kan sayımı, periferik yayma, koagülasyon tetkikleri, KZ
Endokrinolojik testler	Prolaktin, FSH, progesteron, tiroid fonksiyon testleri, beta-human koriyonik gonadotropin
Karaciğer fonksiyon testleri	Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, bilirubin
Böbrek fonksiyon testleri	Kreatinin, tam idrar tetkiki
Diğer	Trombosit fonksiyon testleri, vWF:Ag, vWF:RCoF, RIPA, PFA-100, faktör seviyeleri, genetik testler

Ultrasonografi, jinekolojide çok sık kullanılan bir tanı aracıdır. Non-invaziv ve ucuz olması önemli avantajları arasındadır. Ultrasonografi ile birlikte salin infüzyon sonografi uygulanması endometrial patolojilerin tanısında sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır. Ultrasonografi ile gebelik, myoma uteri, polipler, adneksial kitleler, abortus, mol hidatiform gibi birçok hastalık kolaylıkla teşhis edilebilir. Sonohisterografi ve histero salphingografi de kullanılan görüntüleme yöntemleri arasındadır. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi kullanımı ise nadirdir (65). Histeroskopi, endoskopik kamera yardımıyla uterin kavite ve tubaların incelenebildiği minimal invaziv bir tanı yöntemidir. Eş zamanlı olarak biyopsi almak veya polip, submüköz myom gibi lezyonları almak, adhezyonları açmak mümkündür. Şüpheli alanlardan biyopsi alınarak biyopsinin tanı değeri artırılır. Ayrıca uterin septum ve uterus anomalileri teşhis edilebilir (65). DRK olan ve 35 yaşından büyük bütün kadınlarda endometrial biyopsi alınmalıdır. Bu kadınlarda kanama hiperplaziler ve malignitenin ilk bulgusu olabilir. Otuzbeş yaşından küçük kadınlarda ise obezite, polikistik over hastalığı, ailede jinekolojik kanser öyküsü olanlarda biyopsi alınması yararlıdır (66).

## **2.A.7. Menorajili hastalarda tedavi**

Tanı sonrası yapılacak tedavi seçiminde hastanın yaşı, kanamanın şiddeti, süresi ve kanamanın ovulatuar olup olmaması, hastanın kilosu, fertilitasını koruma isteği ve eşlik eden hastalıkları önemlidir. Ayrıca verilecek tedavinin etkin, yan etkisi az, ve uzun süreli kullanım açısından da uygun olması gerekmektedir. Menoraji tedavisinde medikal ve cerrahi olmak üzere başlıca iki yaklaşım söz konusudur. Cerrahi tedavi olarak küretaj, endometrial ablasyon, histerektomi yapılabilmektedir. Medikal tedavi hormonal ve non-hormonal tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır. Hormonal tedavi olarak progestagenler, östrojenler, kombine oral kontraseptifler, danazol ve GnRH analogları kullanılırken non hormonal tedaviler içinde antifibrinolitikler ve nonsteroid anti-inflamatuarlar bulunmaktadır.

### **Östrojenler**

Hem glandlar hem de koagülasyon mekanizması üzerine etki ederek tüm disfonksiyonel kanamaları durdurur. VWF salınımını uyarmaları nedeniyle menoraji şikayeti olan VWD'nda kullanılabilirler. Ağır uterus kanamalarında kanama kontrolü sağlamak amacıyla 40 mg konjuge östrojen IV olarak verilebilir. Aynı doz 8 saat aralıklarla en fazla 2-3 kez daha tekrarlanabilir (67).

### **Progestagenler**

Progesteron tipi, kullanımı, süresi ve dozu konusunda farklılıklar mevcuttur. Siklik progestogenlerden en sık kullanılanı norethisterondur. Kadınlarda ortalama %36-50 oranında kanamayı azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Progestagenlerin etki mekanizması; endometriumda östrojen ve progesteronu down regüle ederek endometrial parakrin mekanizmayı inhibe etmesidir. Yan etkileri; premenstruel sendrom benzeri durum; şişkinlik, ödem, göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, depresif ruh hali, akne, hirsütismus, kolesterolde yükselme ve nadiren anafilaksidir. Uzun dönem kullanımda irregüler kanama ve lekelenme yaptığı görülmüştür. Yan etki görülme sıklığı mefenamik asit ve traneksamik asit ile aynıdır (%20-40) (68).

Uzun etkili progestagenlerden en sık kullanılanı kas içine depo-medroksiprogesteron asetat depottur. Üç aylık doz 150 mg'dır. Levonorgestrel, etonorgestrel salgılayan implantlar da kullanılmaktadır. Özellikle ilk aylarda görülen irregüler kanama, amenore, kilo artışı,

göğüslerde hassasiyet, libido azalması, vaginal kuruluk ve depresif ruh hali gibi yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca 5 yıl içinde kemik dansitesinde azalma yaptığı ve lipid profilini olumsuz yönde etkilediği de görülmüştür (69).

Lokal etkili progesteronlar; endometriumda lokal progesteron salgılayarak atrofi oluştururlar. Sitokinler yoluyla kanamayı durdurucu özelliği vardır. Sikluslarda menstruel kanama miktarı ve kanama günlerinde %75'den daha fazla bir azalmaya neden olur. En sık görülen yan etki %60'a varan oranla oligomenore, amenore ve lekelenmedir. Diğer sık görülen yan etkiler mastalji, over kisti ve kilo artışıdır (70).

### **Kombine oral kontraseptifler**

Genellikle kontrasepsiyon amaçlı kullanılır ve menoraji tedavisinde kullanımı sık değildir. Menorajisi olan ve kontrasepsiyon isteyen bayanlarda ilk seçenek tedavi olabilir (71). Siklik alındığında ovulasyonu inhibe eder. Eksojen hormonların etkisinde kalan endometrium ovulasyon olmayınca daha az proliferer olur ve böylece adet kanaması azalır. Genellikle östrojen olarak etinil östradiol kullanılırken progesteronlar çok çeşitlidir. Menoraji tedavisinde kullanılanlar genelde yüksek doz östradiol içeren preparatlardır. Menstruel kanamayı ortalama %45-85 oranında azaltır. Düzenli siklus oluşturmaları, kontrasepsiyon, dismenore ve premenstruel semptomları geriletmeleri önemli avantajlarıdır. Uzun dönemli kullanımlarında over ve endometrium kanseri riskini azaltır. Yan etkileri; kusma, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, lekelenme, kilo artışı, ödem, libido azalması, depresyon, deri reaksiyonları, kontakt lens kullananlarda rahatsızlık, fotosensitivite, kloasma, tromboz, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hatta hepatik tümördür. Yan etki sıklığı %30-40'dır. En önemli yan etkisi tromboembolidir. Sigara içen 35 yaşından büyük kadınlar, diabetes mellitus, tromboembolik hastalık, ailede arteriel hastalığı olanlar, migreni olanlar ve obez hastalarda kullanımı uygun değildir (72).

### **GnRH analogları**

Hipofizdeki GnRH salgılayan hücrelerde desensitizasyon oluşturarak gonadotropin salınımını ve ovulasyonu baskılar. Sonuçta amenore ve endometriyal atrofi oluşur. Menstruel kanamayı %90'dan fazla azaltır (73). Vajinal kuruluk, dispareni, libido azalması ve kemik dansitesinde azalma gibi yan etkileri mevcuttur. Yüksek ve ciddi yan etkileri ve pahalı olmaları nedeniyle menoraji tedavisinde birinci seçenek değildir (72).

## **Danazol**

Antiöstrojenik ve antiprogestojenik aktivitesi vardır. Korpus luteumda steroidogenezi inhibe ederek hipoöstrojenik ve rölatif androjenik bir ortam oluşturur ve endometrial proliferasyonu inhibe eder. Pek çok çalışmayla danazolün 50-400 mg/gün arasında değişen dozlarının menstruel kanamayı %21-99 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yan etki ve etkinliğe açısından optimal doz 200 mg/gün'dür. Yan etkiler; kas krampları, kilo artışı, sıvı retansiyonu, yorgunluk, göğüslerde küçülme, akne, ciltte yağlanma, kıllanma artışı, atrofik vajinit, sıcak basması, libido kaybı, emosyonel labilite, ses kalınlaşması, hirsütismus, kolesterol artışı, insülin resistansı ve yüksek dozlarda klitoral hipertrofidir ve yan etki insidansı yüksektir (72).

## **Gestrinone**

Menorajideki etkisi danazolle aynıdır. Menstruel kanamayı ortalama %79 azaltır. Etkin doz; haftada 2 defa 2,5 mg (5 siklus) şeklindedir. Yan etkileri; akne, sıvı retansiyonu, hirsütismus, ses kalınlaşması, libido azalması ve göğüslerde küçülmedir (72).

## **Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar**

Menstruel kanamada, endometriumdan lokal olarak salgılanan prostaglandinler (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), platelet aktive eden faktör, endotelinler gibi pekçok sitokinin etkisi bulunmaktadır. Bu sitokinlerin oranlarının değişimi menstruel kanama miktarını değiştirir. Menorajisi olan kadınlarda endometriumda fibrinolitik aktivitenin ve plasminojen aktivatörlerin arttığı, platelet aktivatör faktör ve vazokonstriksiyon yapan endotelinlerin ise azaldığı görülmüştür. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar endometriumda prostaglandin sentezini azaltarak kanamayı azaltır. Ayrıca analjezik özellikleri nedeniyle dismenore ve premenstruel semptomlarda da tedavi edici olmuştur (71). En sık kullanılanlar; mefenamik asit, naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, meklofenamik asit, diklofenak, indometazin ve aspirindir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise mefenamik asittir. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar ile yapılan pek çok çalışmada menstruel kanamayı %20-50 oranında azalttıkları gösterilmiştir. Koagülopatiye bağlı kanaması olanlarda da kanamayı azalttığı görülmüştür (74). Yan etkileri ise preparatın tipi ve dozuna bağlı olarak; abdominal rahatsızlık, bulantı, daire, gastrointestinal kanama, ülser, baş ağrısı, döküntü, alerjik reaksiyonlar, nadiren hemolitik

anemi ve trombositopenidir. Mefenamik asit gastrointestinal yan etkileri en az olandır. Yan etki görülme sıklığı %10-59 arasındadır (72).

### **Antifibrinolitikler**

Traneksamik asit bir fibrinolizis inhibitörüdür. Menorajisi olan kadınların endometriumunda plasminojen aktivatörlerinin arttığı gösterilmesiyle fibrinolizis inhibitörleri kullanıma girmiştir. Traneksamik asit plasmin ve plasminojenin fibrine afinite gösteren bölgesi olan lizin bağlayıcı bölgeye sıkıca bağlanır ve plasmin ve plasminojenin fibrin molekülüne yaklaşmasını önleyerek fibrinin plasmin tarafından parçalanmasını inhibe eder. Antifibrinolitiklerin oluşumunu tamamlamış pıhtıya etkisi yoktur. Fibrinolizin hızlı olduğu oral, gastrointestinal ve uterus kanamalarında etkilidir. Üriner sistem ve santral sinir sistemi kanamalarında kontrendikedir. Oral, intramüsküler veya intravenöz olarak kullanılabilir. Etkin dozu erişkinlerde 1,5gr/gün (3gün) veya 1gr/gün (4 gün) adet esnasında şeklindedir. Çeşitli çalışmalarda %47-54 oranında menstruel kanamayı azalttığı görülmüştür. Yalnız menstruel kanama sırasında alınması önemli bir avantajdır (71).

Tromboza eğilim yarattığından tromboembolik hastalığı olanlar ve ailede arteriyel hastalık öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. Doza bağımlı yan etkileri; bulantı, kusma, hipotansiyon, intrakranial tromboz ve santral venöz retinopatidir (72).

### **Etamsilat**

Platelet fonksiyonlarını düzeltir ve prostaglandin sentezini azaltır. Etkin dozu menstrüasyon periyodunda 5 gün boyunca 500 mg/gün'dür (71). Menoraji tedavisindeki etkinliği %19-50 arasında değişir. Kullanımı nadirdir (72).

### **2.B.vWD**

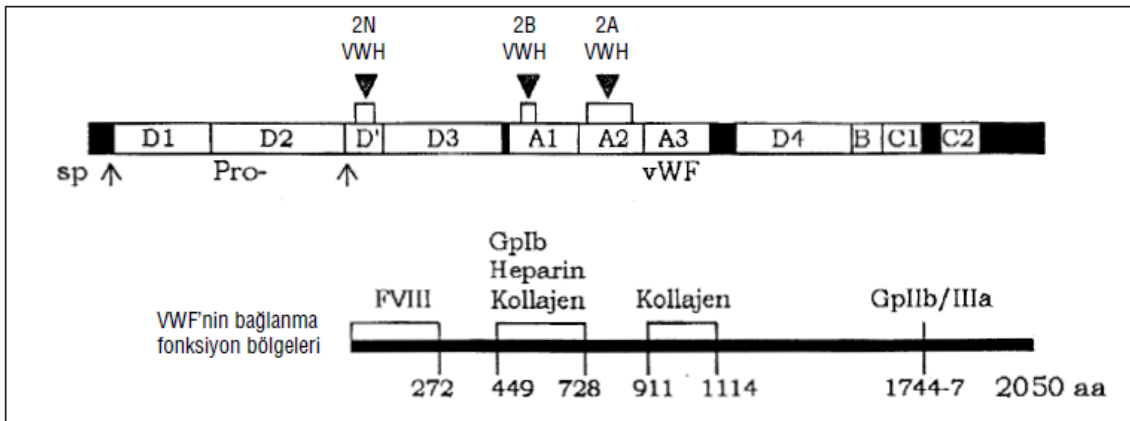
VWD, VWF'nin eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşan kalıtsal kanama diyatezidir (56). İlk olarak 1924 yılında Dr. Eric von Willebrand tarafından tanımlanmıştır. En sık görülen kalıtsa kanama diyatezidir. Genel toplum insidansı %1 dolayındadır (58,75). Sıklıkla otozomal dominant olarak kalıtılır (76). VWD son derece klinik olarak hafif mukozal kanamalardan hemofiliye benzer ağır ölümcül kanama eğilimine kadar farklı şiddette kanama semptomları ile kendini gösterebilir veya asemptomatik kalabilir. VWD ender olarak vWF ne karşı antikör oluşumu ile karakterize kazanılmış bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir (58).

## 2.B.1.VWF yapısı ve fonksiyonları

VWF hemostatik yanıtta birden çok görevi olan önemli bir proteindir. VWF plazma ve trombositlerde bulunan megakaryositlerde ve endotel hücrelerinde düz bir polipeptid olarak sentez edildikten sonra hücre içinde bir seri kısaltılma ve glikozilasyon aşamaları geçirir. Son olarak birleşerek önce dimer, sonra molekül ağırlıkları 10.000 kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükteki multimerleri oluştururlar. Multimerik yapı hemostatik fonksiyon açısından önemlidir ve dolaşımdaki vWF multimerlerinin en büyükleri hemostazda en etkin olanlarıdır. Sentezlendikten sonra vWF ya düzenli olarak endotelden hücre dışına verilir veya megakaryositlerde sentezlenenler trombositlerin alfa granüllerinde ve endotelde sentezlenenler endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde gereksinim halinde salınmak üzere depolanır (77,78). Trombosit alfa-granüllerindeki depo kandaki mevcut total vWF'nin %20'sini oluşturur (79). Epinefrin, trombin, fibrin gibi endojen maddeler veya bir sentetik antidiüretik hormon analogu olan DDAVP vWF'nin depolarından salgılanmasına ve kan düzeyinin yükselmesine yol açarlar (77,78).

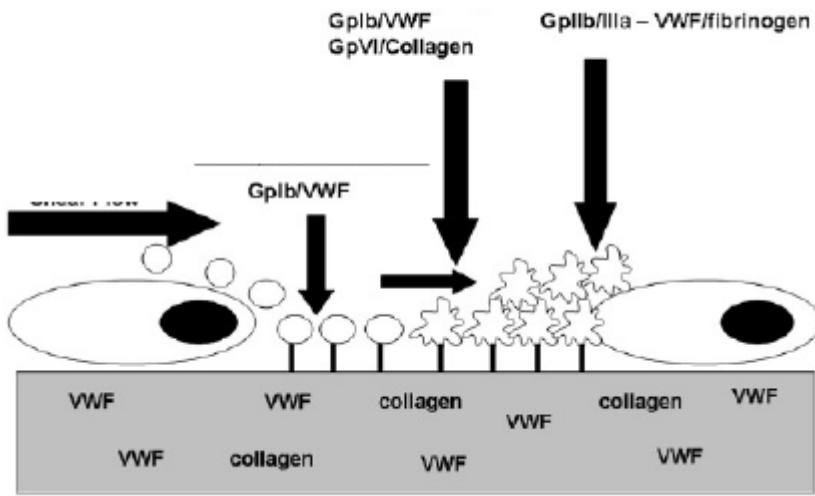
Molekülün primer yapısı birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerinden oluşur. Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi; platelet membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 bölgesi; kollajeni, C1 bölgesi ise plateletin agregasyon reseptörü olan Gp IIb/IIIa'yı bağlar (Şekil 2) (80-82).

**Şekil 2:** Von Willebrand faktörün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri



Bu bağlanma yerleri trombosit ve endotel altı doku arasında köprü işlevi görür. Yara yerinde bulunan vWF trombositleri önce GpIb aracılığıyla endotele bağlar ve hemen aktive olan trombositlerin membranında açığa çıkan GpIIb/IIIa'ya da bağlanarak hem endotel altı doku ile daha güçlü bir bağlantı oluşturur hem de trombosit agregasyonuna neden olarak yara yerinde trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (primer hemostaz). VWF aynı zamanda FVIII:C için taşıyıcı protein görevi yapmakta olup bu koagulasyon faktörünün aktivitesini stabilize eder ve inaktivasyondan korur. Bu görevi multimerik yapısından bağımsızdır. Primer hemostaz oluşurken vWF üzerindeki bağlanma yerine tutunan FVIII in yara yerinde hazır bulundurulması fibrin oluşumu için kolaylık sağlar (80-82). Şekil 3'te vWF'nin hemostazdaki rolü şematize edilmiştir (81).

**Şekil 3:** Hemostazda von Willebrand faktörün rolü



Multimerik yapıdaki vWF dolaşımında bir metalloproteaz olan ADAMTS-13 gibi özgül proteazlarca yıkılır. Bu özgül proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığın artması sonucu büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolmasını veya vWF kıran proteazların eksikliği dolaşımda en büyük multimerlerin birikmesini sağlayarak çeşitli hastalıklara sebep olurlar (83,84). VWF'nin kan düzeyi normalde 50–200 IU/dL arasındadır fakat bu düzey genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Kan grubu O olan bireylerde vWF düzeyi, O kan grubu olmayanlardan %25 oranında daha

düşüktür (82). Siyah ırkta vWF:Ag düzeyi, beyazlarınkinden %15-20 yüksektir (62-64). Yaş ilerledikçe kan düzeyi de artış gösterir. Ayrıca, steroid tedavisi ile, gebelikte, enflamatuvar hastalıklarda, atherosklerozda, diabette, böbrek ve karaciğer hastalıklarında ve vaskülitlerde vWF'nin kan düzeyi yükselmektedir (83,85). Hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWF düzeyini azaltır (85).

## **2.B.2.Genetik ve sınıflandırma**

VWF geni 12. kromozomda olup 180 kb büyüklüğündedir ve 52 exon içermektedir. VWF geni yüksek derecede polimorfiktir. 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 vWD alt tiplerinin oluşmasına neden olmaktadır (86). Kliniğin ağırlığına, vWF'nin plazmadaki miktarına, yapı ve fonksiyonundaki defektlere dayanarak 3 genel tipe ayrılabilen vWD'nin 20'den fazla farklı klinik subtipi vardır (87). Buna göre vWD, tip 1 vWD, tip 2 vWD ve tip 3 vWD olmak üzere üç ana tipe sınıflandırılır. Tip 2 vWD'nin ise 4 alt tipi vardır (Tablo 7) (86). Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Komitesi'nin yeni sınıflamasında vWF'ün kantitatif anormallikleri ve kalitatif anormallikleri olmak üzere 2 ana başlıkta toplanmıştır (86).

### **1-VWF'nin kantitatif anormallikleri**

a-Tip 1 vWD: Normal vWF'ün kısmi eksikliği

b-Tip 3 vWD: Normal vWF'ün tam eksikliği

### **2-VWF'nin kalitatif anormallikleri**

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

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

c- Tip 2M: GpIb'ye bağlanma azalmış, multimerik yapı normal

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



**Tablo 7:** VWD sınıflandırması

Tip	Açıklama
Tip 1	VWF'ün kısmi kantitatif eksikliği
Tip 2	Kalitatif vWF kusuru
Tip 2A	Yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerin selektif eksikliği nedeniyle vWF'e bağlı trombosit adezyonunda azalma
Tip 2B	Trombosit GP1b'ye artmış afinite
Tip 2M	Yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerin seçici eksikliği olmadan vWF'e bağlı trombosit adezyonunda azalma
Tip 2N	FVIII bağlanma eğiliminde belirgin azalma
Tip 3	Hemen hemen tam vWF eksikliği

Kliniklerde izlenen semptomlu vWD'li hastaların %60-75'ini tip 1, %10- 30'unu tip 2, %5-30'unu tip 3 vWD oluşturmaktadır (Tablo 8) (75,88).

**Tablo 8:** VWD alt tiplerinin sıklıkları

Çalışma	Hasta sayısı	Tip 1 (%)	Tip 2 (%)	Tip 3 (%)
Tuddenham	134	75	19	6
Lenk ve ark	111	76	12	12
Nilson	106	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

Normal multimerik yapıdaki vWF'nin kısmi eksikliğine bağlı oluşan vWH Tip 1 en sık görülen tiptir. Tüm olguların % 65-75'ini oluşturmaktadır ve otozomal dominant kalıtımla geçer. VWF oranı kısmi eksik olmasına karşın mevcut vWF proteinin fonksiyonları normaldir. VWF:Ag ve vWF:RCoF düzeyleri yaklaşık %50 oranında azalmış ve buna paralel olarak FVIII düzeyi de azalmıştır. FVII/vWF:Ag oranı 1.5-2.0 arasındadır. Kanama zamanı

normal veya değişik oranda uzamış olabilir. VWF düzeyi düşük veya normal olan alt tipleri vardır. Mutasyonlar genellikle nokta mutasyonlardır fakat nadir olarak gösterilebilirler. Klasik tip 1 vWD'nin, vWF molekülünün hücre içinde taşınması veya salgılanmasına engel olan missens mutasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (80,90). Bilinen mutasyonların bazıları vWF'nin endotel hücresi içinde retansiyonuna neden olmakta, bazıları multimer oluşumunu engellemekte veya molekülün dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmaktadır Klinik olarak hafif veya orta şiddette kanamalarla seyretmektedir. Kalıtımı değişken penetranslı olduğundan kanama eğiliminin şiddeti aynı ailedeki bireyler arasında bile farklılık gösterir. Hastalığın fenotipindeki fenotipindeki bu değişkenlik tanıda büyük güçlük yaratmaktadır (88,91,92). VWF seviyesi sağlıklı popülasyonda geniş bir aralığa sahiptir ve birçok faktörden etkilenir. Ortalama seviyesi 100 IU/dL olmakla beraber yaklaşık %95 oranında plazma seviyeleri 50 ve 200 IU/dL arasında değişir. Bu nedendir ki Tip 1 vWH tanısı için azalmış protein oranı ve fonksiyonu dışında kalitatif kriterler bulunmadığından vWF seviyesi hafif düşük olan hastaları tespit etmek oldukça zordur (82,93). Hastaların çoğunda DDAVP'e tam yanıt vardır (94,95).

## **Tip 2**

VWF molekülünün miktarı normaldir ancak yapısal anormallikler nedeni ile trombositlere, endotel altı dokuya veya FVIII'e bağlanması bozuktur. 4 alt tipi vardır;

**Tip 2A vWD:** Olguların %15-20'sini oluşturur ve ensik görülen subtiptir. Dominant kalıtımla geçer. Resesif geçiş paterni de tanımlanmıştır (96). Mutasyonların çoğu molekülün proteazla kırılma yerinin bulunduğu A2 bölgesinde olup yanlış aminoasit şifreleme (missense) tipindedir (Şekil 3) (97,98). Tip 2A vWD'nin 2 alt tipi tanımlanmıştır. Grup 1'de multimer oluşumu için önemli olan bölgelerde oluşan nokta mutasyonlar sonucu molekülün büyük multimerleri oluşmasında defekt meydana gelir. 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 ADAMTS-13 enziminin kesme yerinde aminoasit değişikliğine neden olan mutasyonlar sonucu vWF'ü parçalayan özgül proteazlara duyarlılık artmıştır. Büyük molekül ağırlıklı multimerler dolaşıma çıkınca özgül proteazlar tarafından parçalanıp kaybolur (58). 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 vWF:RCoF ve RIPA çok belirgin olarak azalmıştır. vWF:RCoF/VWF:Ag oranı <0.7'dir. Klinik olarak orta veya ağır şiddette kanamalarla kendini gösterir ve çoğu DDAVP'ye yanıt verir (75,99,100).

**Tip 2B vWD:** Tüm olguların %2-5 ini oluşturur. Kalıtım paterni otozomal dominanttır; ancak resesif patern de tanımlanmıştır (101). Yüksek derecede fenotipik heterojenite mevcuttur (102). Genetik mutasyonlar, vWF molekülünün GPIb'ye bağlanma yerinde (A1 bölgesi) yapısal değişime yol açar. Bunun sonucunda vWF'nin trombositlere bağlanması artar ve platelet-büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombositopeni ve büyük multimerlerde azalma görülür. Tip IIB vWD olgularında saptanan genetik mutasyonların hepsi ekson 28'in 5' kısmında lokalizedir. 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 (58,100,103). Tipik laboratuvar bulguları (mean platelet volume) MPV'de artış ve hafif trombositopeni, uzamış kanama zamanı; vWF:RCoF ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalma, VWF:Ag çoğunlukla azalma ve RIPA da artmadır. Trombositopeni kalıcı veya intermiten olabilir ve gebelikte trombositopeni artar (104,105). Normal bireylerde agregasyon oluşturmeyen düşük ristosetin yoğunluğunda agregasyon elde edilir. Hastalarda orta-ağır kanama semptomları vardır (106). Kanamanın nedeni büyük multimerlerin kaybı ve trombositopenidir. Bazı ailelerde spontan platelet agregasyonu oluşur (107). Ristosetine artmış cevap ve plazmada büyük multimerlerin yokluğu nedeniyle tanımlanabilmektedir (108). Psödo vWD ile klinik ve laboratuvar olarak benzeşir. Hasta trombositlerinin normal plazma ile karıştırıldığında RIPA'nın düzelmesi tip 2B lehinedir ve iki hastalık arasında ayırımı sağlar (109).

**Tip 2M vWD:** Çok ender görülür. Büyük multimerler normaldir. Gelişen mutasyonlar vWF'nin platelet GPIb veya endotel altı dokuya bağlanması azalmıştır. Bu fenotip platelet ve kollajenlerde ligand bağlanması için bulunan spesifik inaktif yerlerdeki mutasyonlar nedeniyle oluşabilmektedir. Ayrıca VWF molekülünün A1 bölgesinin C terminali tarafında missense mutasyonlar, nadir olarak gen delesyonu bildirilmiştir. Çeşitli alt tipleri bildirilmiştir. Vicenza tipinde VWF:Ag seviyesi düşüktür fakat normalden çok daha büyük

multimerler bulunmaktadır (110). Klinik ve laboratuvar olarak tip 2A'ya benzer, ancak multimer analizi ile ondan ayırt edilebilir (111).

**Tip 2N vWD:** Bu tip normal vWF ve vWF:RCoF düzeyleri ile normal multimer dağılımı fakat azalmış FVIII düzeyi ile karakterizedir. Bu nedenle Hemofili A'ya benzer. FVIII seviyelerinin düşük olmasının nedeni vWF'nin FVIII:C'e bağlanmasında azalma olduğundan FVIII'in yarı ömrünün azalmasıdır (112,113). Otozomal resesif kalıttır. Bu tip 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 (58). FVIII düzeyi homozigotlarda hafif veya orta hemofilideki gibi düşüktür (%10-20 arası). FVIII:C/vWF oranı <0.7'dir. vWF'nin 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'nin FVIII bağlanmasında azalma oluşunun gösterilmesi gerekir (88,92,114).

### **Tip 3 vWD:**

Otozomal resesif geçiş gösterir. Olguların %5-10'unu oluşturur. Bu tipin homozigotlarında vWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük (<0.01 u/dl), FVIII:C düzeyi % 3-10 arasında, kanama zamanı >20 sn'dir. Klinik olarak şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer hematoma ve hemartroz gibi 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 vWD taşıyıcılarının tip 1 vWD'den ayırılmaları ancak aile taraması ile yapılabilir (88,92,115,116). Tip 3 vWD olgularının çok azında total veya parsiyel gen delesyonları gösterilmiştir. Bunun dışında vWF mRNA ekspresyonuna engel olan veya protein sentezini erken sonlandıran bazı eklenmeleri, yapışma yeri ve kalıp kayması mutasyonları tanımlanmıştır. Nadiren missens mutasyonlar için homozigot veya birleşik heterozigot olabilirler (117). Mutasyonlar vWF geninin her tarafına dağılmıştır ve çoğu ilk tanımlandığı aileye özgüdür (116). Tip 3 hastalarının küçük bir kısmında (%2.6-9.5) plazma ürün transfüzyonlarına cevap olarak vWF'e karşı alloantikör gelişebilir. Bu antikörler transfüze edilen kan ürününün hemostatik etkisini inhibe edebilir ve aynı zamanda hayatı tehdit edici

boyutlarda allerjik reaksiyonlara neden olabilirler (118). VWD'nin alt tiplerinin kalıtım, sıklık ve kanama eğilimi Tablo 9'da; klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 9:** VWD olanlarda kalıtım, sıklık ve kanama eğilimi

Tip	Kalıtım	Sıklık	Kanama eğilimi
Tip 1	OD*	≤ %1	Hafif-orta
Tip 2A	OD (veya OR†)	Nadir	Değişken-sıklıkla orta derecede
Tip 2B	OD	Nadir	Değişken-sıklıkla orta derecede
Tip 2M	OD (veya OR)	Nadir	Değişken-sıklıkla orta derecede
Tip 2N	OD	Nadir	Değişken-sıklıkla orta derecede
Tip 3 (ağır)	OD	Seyrek (1:250.000-1:1.000.000)	Ağır

\*Otozomal dominant †Otozomal resesif

**Tablo 10:** VWD alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

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

## **Yalancı vWD**

Otozomal dominant kalıtım gösterir. Primer olarak platellet bozukluğudur. GpIb reseptöründe mutasyon mevcuttur. Bunun sonucunda yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerlerinin trombosit membranına bağlanması artmıştır. Büyük multimerler azalmıştır. Yüksek moleküllü multimerlerin eksikliği muhtemelen in vivo kullanıma ve vWF ve reseptörü arasındaki artmış interaksiyona bağlıdır (102). Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 vWD benzer. Hastanın trombositlerinin normal plazma ile karıştırıldığında RIPA'nın düzelmesi (tip IIB'yi gösterir) ayırımı sağlar (58).

## **Kazanılmış vWD**

Kazanılmış vWD direk kalıtımsal olmayan ve diğer medikal hastalıklar sırasında ortaya çıkan vWF'deki konsantrasyon, yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olarak tanımlanabilir. Uzamış kanama zamanı, düşük vWF ve FVIII seviyeleri ile karakterize olduğundan; laboratuvar bulguları olarak konjenital hastalıklar ile benzerdir (119). VWF multimer dağılımı normal olabilir fakat sıklıkla tip 2A vWD'de olduğu gibi büyük multimerler azalmıştır (120). Kazanılmış vWD başlıca lenfomyeloproliferatif hastalıklar, immünolojik hastalıklar ve tümörlerle ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Koagülasyon faktör inhibitörlerinin sıklıkla bulunduğu diğer kazanılmış hemostatik bozukluklarla kıyaslandığında vWF inhibitörleri az sayıdaki vakalarda gösterilmiş ve kazanılmış vWD'de vWF eksikliğinin mekanizması çoğunlukla belirsiz kalmıştır. Tanımlanan vakalarda ise vWF'nin normal sentezlendiği ama bazı muhtemel patojenik mekanizmalarla plazmadan hızlıca temizlendiği görülmüştür: a) spesifik otoantikolar b) dolaşımdaki immün komplekslerden gelen non-spesifik antikolar ve retiküloendotelial sistemden vWF klerensi c) malign hücrelerin absorpsiyonu d) proteolitik degregasyonun artması (102). Otoantikolar hastaların %20'den azında gösterilmiştir. Kazanılmış vWD hipotiroidizmde de tanımlanmıştır ve non-immün mekanizmalarla oluşur (120). Hipotiroidideki kazanılmış vWD, sentez azalmasına bağlı olup DDAVP'ye iyi yanıt verir ve hipotiroidi tedavisi ile düzelir (121). Valproik asit, ciprofloksasin, griseofulvin gibi bir çok ilaç ta kazanılmış vWD ile ilişkilendirilmiştir (120). Ventriküler septal defekt, aort stenozu ve primer pulmoner hipertansiyon gibi kalp hastalıkları ile sistemik lupus eritematoz ve enfeksiyon hastalıkların seyri de kazanılmış vWD oluşabilir. Wilms tümöründeki kazanılmış vWD'nin nedeni vWF'nin tümör hücresindeki hyaluronik asite bağlanmasıdır (122). Kazanılmış vWD tipi, klinik seyri ve kanama semptomlarının şiddeti altta yatan

hastalığa göre farklılık gösterir. Kazanılmış vWD'nin tedavisi iki bileşenlidir. Birincisi mevcut kanama bulguları veya invaziv süreçlerde oluşabilecek kanama bulgularının önlenmesi, ikincisi de esas önemli olanı altta yatan hastalığın tedavisidir (123).

### **2.B.3.Hikaye, belirti ve bulgular**

Mukokütanöz ya da postoperatif kanama öyküsü olan ve otozomal kalıtımı düşündüren aile öyküsü olan hastalarda vWD'den şüphelenilmelidir. VWD yönünden değerlendirilecek olan kişinin öncelikli olarak kendi kişisel aşırı kanama öyküsüne ve kanama bozukluğu ile ilgili aile öyküsüne odaklanılmalıdır. Öyküde kanamanın yeri, derecesi, süresi, spontan olup olmadığı, kanama ile ilişkili hasarın tipi, kanamanın kolay durdurulup durduramadığı, kanamanın başlangıcıyla eş zamanlı kullanılan ilaçlar (aspirin ve diğer steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar, klopidogrel, varfarin, heparin) ve eşlik eden hastalıklar mutlaka sorgulanmalıdır (89). VWD çoğunlukla hafif veya orta şiddette mukozal kanamalarla karakterizedir. En sık görülen semptomlar burun kanaması, dişeti kanaması ve kadınlarda menorajidir. Tonsillektomi ve diş çekiminden sonra kanama, post partum kanama, gastrointestinal sistem kanaması gibi sık görülen mukozal kanamalar yanında deride kolay ekimoz oluşması ve yüzeysel kesilerden sonra uzun süre kanama hastalığın diğer tipik belirtileridir (58). Kanama eğilimi oldukça değişkendir ve hastalığın tipine ve ağırlığına bağlıdır. Tip 1 veya tip 2 olan bir çok hastada kanama görülmezken buna karşın Tip 3 vWD olgularında hayatı tehdit edebilecek boyutlarda şiddetli mukozal kanamalar ve ağır FVIII eksikliği nedeniyle hemofiliye benzer kas iskelet kanamaları da görülmektedir. Post operatif kanamalar özellikle FVIII seviyesi düşük hastalarda sıktır. (102). VWD'nda en önemli klinik sorunlardan biri de menorajidir. VWD'ye sahip kadınlarda yapılan çalışmalarda menoraji için yüksek prevalanslar rapor edilmiştir (%65-80). VWD göstergesi olarak menorajinin sensitivitesi %32-100 olarak tahmin edilmektedir. Buna karşın menoraji sağlıklı bireylerde de benzer sıklıkta görülen sık bir semptomdur ve vWD için spesifik bir marker değildir. Çalışmalar göstermiştir ki menorajiye sahip bayanlardaki vWD prevalansı %5-20 arasındadır (124-128). Bu nedenle vWD göstergesi olarak menorajinin spesifitesinin %5-20 arasında olduğu tahmin edilebilir. Menarştan başlayarak tüm üreme dönemi boyunca aşırı menstuel kanamalar nedeniyle demir eksikliği anemisi sık görülmektedir. Bu nedenle demir eksikliği nedeni araştırılırken menstuel kanamaların miktarı sorgulanmalıdır. Kabaca her adet döneminde 10'dan fazla ped

kullanılması veya büyük ped kullanılma gereği ve buna rağmen iç çamaşıra bulaşan kanamalar olması veya dönem kanmasının 8 günden fazla sürmesi ve/veya pıhtılı olması menorajiyi düşündürür.

#### **2.B.4.Fizik muayene**

Fizik muayenede ekimozların yerine, boyutuna ve dağılımına dikkat edilmeli; hematoma, peteşi, purpura varlığı araştırılmalı ve geçirilmiş eski kanamalara bağlı bulguların olup olmadığına bakılmalıdır. Aynı zamanda fizik muayenede karaciğer hastalığı bulguları, splenomegali, artropati, telenjektazi, anemi bulguları, jinekolojik muayenede anatomik lezyonların varlığı gibi kanama bozukluğu yapabilecek diğer hastalıklara yönelik belirtiler açısından da dikkatli olunmalıdır (89).

#### **2.B.5.Laboratuvar**

Bu hastalar için başlangıç laboratuvar tetkikleri trombosit sayımını, tam kan sayımını, aPTT, protrombin zamanı (PT) ve fibrinojen seviyesini (veya trombin zamanını) içermektedir. Bu tetkikler vWD tanısını koyduramaz ya da dışlamaz, fakat bu tetkikler koagülasyon faktör eksikliği veya trombositopeni gibi kanamanın nedeni olabilecek diğer hastalıkları gösterebilirler. Bazı merkezler KZ ve PFA-100 tetkiklerini de başlangıç tetkiki olarak kullanmaktadırlar. Mukokütanoz kanama öyküsü vWD'yi kuvvetle düşündürüyorsa buna yönelik VWF:Ag, VWF:Rco ve FVIII seviyesi tetkikleri istenebilir. Bu tetkiklerin sonrasında istenen RIPA, multimer analizi, gen analizi, vWF kollajen bağlama testi gibi tetkikler subtiplendirme açısından önemlidir (89).

**Trombosit sayısı:** Trombosit sayısı tip 2B ve psödo vWD dışındaki tiplerde normaldir. Tip 2B'de trombositopeni genellikle hafif olmakla birlikte intermittan olabilir (75).

**APTT:** Bu test sadece plazma FVIII seviyesi yeterince azaldığı zaman anormal olarak bulunur. VWD'nda FVIII yetmezliği onun taşıyıcı proteini olan vWF eksikliğine bağlıdır. Normalde FVIII seviyesi ve VWF:RCo yaklaşık olarak eşittir (ortalama 100 IU/dL). FVIII seviyesi tip 1 vWD'li olguların büyük kısmında vWF seviyesinden yüksek ve tip 2A, 2B, 2M olgularının büyük çoğunluğunda vWF aktivitesinden 2-3 kat yüksek olduğundan bu tiplerde



aPTT seviyeleri normaldir. Tip 3 vWD'nda plazma FVIII seviyesi genellikle 10 IU/dl'nin altındadır (111).

**KZ:** KZ tanıya özel olmayan bir testtir. Manşonun uygulanışı, kesinin yeri ve derinliği gibi birçok faktör testin sonuçlarını etkilemektedir. Aynı zamanda test sonrasında skar ve keloid oluşumu görülebilmektedir (89). Önceki yıllarda tanı için zorunlu olarak kabul edilse de güvenilirliğinin az olması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve tip1 vWD'nin önemli bir kısmında normal bulunması nedeniyle günümüzde nadir olarak uygulanmaktadır (58).

**PFA-100:** PFA-100 sistemi kanama zamanını yerini almış olan bir in vitro primer hemostaz testi olup trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tarama amaçlı kullanılmaktadır. Kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarına çok daha duyarlı olması ve tekrarlanabilmesi önemli bir avantajdır. Ancak PFA-100, in vivo bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. VWD 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 platelet fonksiyon bozukluklarında ve trombositopenilerde de uzadığından özgüllüğü düşüktür (129). PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında aspirine bağlı kusurlar, vWD ve Glanzmann trombastenisi tanısında duyarlılığı yüksektir (130).

**FVIII:C:** Tip 2N vWD dışında genellikle vWF düzeyine paralel olarak azalmıştır. Tip 3'te çok azalmıştır (%1-5) (102). FVIII aktivitesi labildir ve kan örneğinin toplanması, transportu veya işlenmesi suboptimal ise yalnız olarak düşük sonuç verebilir (89).

**VWF:Ag düzeyi:** VWF'ye karşı antikor kullanılarak ELISA ve liatest yöntemlerle ölçülür. Tip 1 vWD azalmış, tip 3'te ölçülebilir düzeyin altında (<0.01 U/ dL) tip 2 vWD'de normal veya hafif azalmıştır (75).

**VWF:Rcof düzeyi:** Bu tetkik vWF'nin normal trombositlerle interaksiyonunu ölçen fonksiyonel bir testtir. Ristosetin; vWF'nin trombosit GP1b reseptörüne bağlanmasını sağlayan bir antibiyotiktir (102). Trombositopeni yapması nedeniyle klinik kullanımdan kaldırılmıştır. Formalinle fikse edilmiş normal trombositlere hasta plazma ve ristosetin eklenerek in vitro aglutinasyonunun agregometrede değerlendirilmesine dayanan bu test şu an için vWF fonksiyonunu değerlendirmek açısından en çok kabul görmüş testtir. Laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası yüksek oranda değişkenlik mevcuttur ve gerçek anlamda fizyolojik fonksiyonu ölçmemektedir (89). Tip 1 vWD'de VWF:Ag ve FVIII:C'ye paralel olarak azalmış, tip 3 vWD'de ise ölçülebilir değerinin altındadır. Gp1b ye bağlanmanın azalmış olduğu

tip 2A ve 2M de ise vWF:Ag'den daha fazla azalmıştır (vWF:RCof/VWF:Ag oranı <0.7) Tekrarlanılabilirliği düşüktür (75).

**RIPA:** Rutin trombosit agregasyon testinin bir parçası olarak uygulanabilir. 1mg/ml ristosetin yoğunluğunda incelenen trombosit agregasyonu testine, tip 3 vWD olgularında tam yanıt, tip 1 vWD'de genellikle normal veya azalmış yanıt, tip 2 A ve 2M'de ise belirgin azalma veya tam yanıt gözlenir. VWF düzeyi %15'in altında olan ağır tip 1 vWD'de 1 mg/ml ristosetine yanıt yok veya ileri derecede azalmış iken 1.5 mg/ml ve üstündeki dozlarda hafif agregasyon cevabı alınabilir. Normal bireyler 0.6 mg/ml ristosetinle agregasyon göstermezken tipik olarak tip 2B vWD'li hastalarda bu doz ile agregasyon görülür (75,88).

**Multimer analizi:** Bu tetkikte SDS (sodium dodecyl sulfate) agar jel elektroforezinde antikolar kullanılarak vWF'nin değişik büyüklükteki multimerleri tespit edilmektedir. Kalitatif bir tetkiktir. Buna alternatif olarak immünfloresan ile western blot membranı kullanılarak da multimerler tespit edilebilir (89,131). Bu tetkik tip 2 vWD varyantlarını tip 1 ve 3'ten ayırmada yardımcıdır (89). Tip 1 vWD'de multimerler nitelik olarak normaldir ancak nicel olarak azalmıştır. Tip 2A'da orta ve yüksek molekül ağırlıklı multimerler, tip 2B'de yüksek molekül 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 (75).

**VWF'ün kollajene bağlanma fonksiyonu:** Bu test, vWF'nin kollajene bağlanma fonksiyonunu ELISA yöntemi ile ölçülmesi esasına dayanır. Hemostatik etkinliği fazla olan en büyük multimerler kollajene daha fazla bağlandığından vWF'ün kollajene bağlanma fonksiyonu özellikle büyük multimerlerin eksik olduğu tip 2A ve 2B olgularının tanısında avantaj sağlamaktadır (75,88).

**FVIII bağlama aktivitesi:** Tip 2N vWD'de vWF tarafından bağlanan FVIII azalmış olduğundan FVIII:C/vWF:Ag oranı da düşer. Bu teknik tip 2N vWD'nin Hemofili A'dan ayırımında yararlıdır (75,88).

**Genetik testler:** Doğum öncesi tanı ve genetik danışma için genetik bozukluğun belirlenmesi amacı ile yapılır. Tip 3 ve ağır kanamalı Tip 2 vWD'de doğum öncesi tanı gereklidir; Tip 1 vWD'li hastalarda çoğunlukla genetik bozukluk bulunamadığından, genetik inceleme genellikle istenmez (76).

## 2.B.6.Değerlendirme ve tanı

VWD tanısı için hasalar 3 basamakla değerlendirilmelidir (Tablo 11),

- 1) Öncelikli olarak öykü, fizik muayene ve hemostaz tetkikleri sonuçlarına göre vWD için şüpheli hastaların tespiti
- 2) VWD'nın tiplendirmek için gerekli tetkikler
- 3) Subtip değerlendirilmesi

**Tablo 11:** Von Willebrand Hastalığı tanısı için kullanılan klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri (89)

1) VWD açısından riskli hasta - Klinik öykü: Mukokütanöz kanama, diğer aile üyelerinde benzer semptomların bulunması - Tetkikler: Sıklıkla uzamış KZ, normal trombosit sayısı, uzamış PTT
2) VWD tipi tanısı ve tanımı - vWF:Ag - vWF:RCoF - FVIII - Düşük resolüsyon jelleri ile vWF multimerik yapı analizi
3) VWD alt tip tanısı - RIPA - Yüksek resolüsyon jelleri ile vWF multimerik yapı analizi - Trombosit vWF içeriği - FVIII bağlama aktivitesi

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin vWD alt komitesi 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 vWD tanısı almış en az bir birey bulunması. Ailede kesin vWD 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 vWD

bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve vWF düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde vWD'li birey olmayanlar şüpheli vWD olarak değerlendirilmelidir (58).

## 2.B.7.Tedavi

VWD'de kanama kontrolü veya hastaları kanamadan korumak için genel olarak 3 strateji bulunmaktadır. Birincisi DDAVP ile endotel hücrelerini stimüle edip endojenöz vWF'nin salınımını sağlayarak vWF'nin plazma konsantrasyonunu arttırmaktır. İkinci strateji insan plazma deriveleri, viral inaktive konsantreleri kullanarak vWF'yi yerine koymaktır. Son strateji ise plazma vWF konsantrasyonunu değiştirmeden hemostazisi geliştiren ve iyileştiren ajanların kullanımudur. Uygun tedavi seçimi vWD'nin tipi ve ağırlığına, hemostaz durumuna, kanamanın yerine göre yapılmalıdır (89).

**Lokal hemostaz:** VWD'de 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 (58).

**DDAVP:** Sentetik ADH analogu olup endotel hücrelerinden V2 reseptörleri aracılığıyla vWF'nin salınması yanında FVIII ve t-PA konsantrasyonlarının da artmasını sağlar, ancak sekrete edilen t-PA, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ile hızlıca inaktive edilir ve fibrinolizi tetikleyemez (89,132). Intravenöz, subkütan ve intranazal yolla verilebilir. IV yolla 0.3 ug /kg dozda 25-50 cc serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüze edilir. İnfüzyonu izleyen 30-60 dakika içinde vWF ve FVIII:C'nin kan düzeyleri 3-5 kat artar ve artış 6- 8 saat sürer. Yarı ömrünün 12 saat olması nedeniyle 8-12 saat aralıklarla 3-4 kez tekrarlanabilir. Ancak tekrarlayan dozlarda DDAVP'nin etkinliği azalır (58). Endotel hücrelerinden plazminojen aktivatörünün de salınmasını uyardığından antifibrinolitik bir ajanla birlikte (traneksamik asit) verimesi önerilir (133). DDAVP vakaların çoğunluğunu oluşturan tip 1 ve bazı tip 2 alt tiplerinde etkilidir. Tip 2N'de etkisi kısa sürelidir. Tip 2B'de ise tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle kullanılmamalıdır. Tip 3'te ise etkisizdir (58,133). 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, baş ağrısı yapabilir. Bu semptomlar ilacın vazodilatatör etkisine bağlanmıştır ve infüzyon hızı yavaşlatılarak azaltılabilir. Bulantı ve karın ağrısı görülebilir.

Hiponatremi ve ödem antidiüretik etki nedeniyle görülebilir, fakat tedavi sırasında sıvı alımı fazla olmadığı sürece göreceli olarak nadirdir (58,132).

**Transfüzyonel tedavi:** Tip 1 ve bazı tip 2 vWD olguları çoğunlukla DDAVP ve diğer yardımcı ilaçlarla tedavi edilebilirse de tip 3 vWD ve DDAVP'ye yanıtız tip 2 vWD'de ağır kanamalarda yüksek mol ağırlıklı multimer içeren FVIII/vWF konsantreleri, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (TDP) ile yerine koyma tedavisi yapılmalıdır (58).

**-Kriyopresipitat ve TDP:** Enfeksiyon bulaştırma riski olduğundan kan merkezlerinde hazırlanan bu kan komponentlerinin vWF konsantresi verme olanağı bulunmadığında kullanılması gereklidir. TDP'nin 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 vWF:RCoF içermektedir. Kanamaların durdurulması ve önlenmesinde kriyopresipitat (1-1,5 torba/10 kg) ya da TDP (10-15 ml/kg) 24 saatlik aralarla bazen hastanın durumuna göre 12 saatte bir kullanılabilir (58,89).

**-Faktör konsantreleri:** VWD'ndaki 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 vWF 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 vWF:RCoF 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. vWD'de 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 (58,89,102).

**Antifibrinolitikler:** Bu ilaçlar fibrindeki plazmine ait yapışma yeri için plazminle yarışmaya girerek pıhtının plazmin tarafından eritilmesine engel olur ve yeni oluşmakta olan pıhtı üzerinde etkilidir. Bu nedenle antifibrinolitiklerin oluşumunu tamamlamış pıhtıya etkisi

yoktur (58). 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 (47). Oral kanamalarda %5'lik 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 (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 (58,89,102). Bir çalışmada vWD 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 belirtilmiştir (134). Gebelikte veya doğum eylemi sırasında transamin kullanılmamalıdır. VWD'li lohusalarda transamin doğumu izleyen 3. günden sonra başlanabilir (58).

**Östrojen:** VWF salınımını uyardıkları için menoraji yakınması olan bayan vWD'de tercih edilebilir. Oral kontraseptif şeklinde progesteronla birlikte aşırı menstruel kanamaları kontrol etmede etkilidir. Antifibrinolitiklerle birlikte kullanıldığında hastaların %80-90'ında kan kaybını önemli ölçüde azaltmaktadır. 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 (58,67).

**Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları:** Yaşamı tehdit eden uterus kanamaları olan ve faktör veya plazma ile tedavi olanağı bulunmayan ağır olgularda lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları ile menstruel siskluslar durdurulabilir (58).

**Trombosit nakli:** Yeterli dozda FVIII/vWF yerine koyma tedavisine rağmen kanamaları kontrol edilemeyen tip 3 vWD ve trombosit vWF eksik ağır tip 1 vWD olgularında platelet konsantrisi verilir (58) Tablo 12'de vWD'ın farklı tip ve subtiplerinde kullanılan tedaviler özetlenmiştir.

**Tablo 12:** VWD farklı tip ve alt tiplerinin tedavisi

	Tedavi	Alternatif ve ek tedavi
Tip 1	DDAVP	Antifibrinolitikler, östrojen
Tip 2A	FVIII-vWF konsantreleri	DDAVP
Tip 2B	FVIII-vWF konsantreleri	
Tip 2M	FVIII-vWF konsantreleri	DDAVP
Tip 2N	DDAVP	
Tip 3	FVIII-vWF konsantreleri	DDAVP, trombosit transfüzyonu
Tip 3 (alloantikör+)	Rekombinant FVIII	

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Mart 2008 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye ve Hematoloji Polikliniklerine menoraji şikayeti ile ardı sıra başvuran hastalar alındı. Yoğun günlerinde 6'dan fazla pet kullanımı olan ve menstürasyon periyodu 7 günden fazla süren hastalar menoraji lehine değerlendirilerek çalışmaya alındı. Tüm hastaların anamnezleri, aile öyküleri sorgulanıp fizik muayeneleri yapıldı. Bu hastalar içerisinde pelvik patoloji tespit edilen hastalar ve öncesinde kanama bozukluğuna sebep olabilecek bilinen bir hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların ilaç kullanım öyküleri dikkatlice sorgulanarak koagülasyon bozukluğuna sebep olabilen ilaç kullanımı olan bayanlar ayrıca perimenapozal ve puerperal dönemde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Menoraji şikayeti olmayan ve bilinen kanama bozukluğu yapabilecek ek hastalığı olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak seçildi. 50 kontrol grubu 50 menoraji şikayeti olan hasta grubu olmak üzere toplam 100 hasta incelendi. Tüm hastalardan hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinin tespiti için tam kan sayımı, kanama diyatezi tarama testlerinden PT, aPTT, vWF eksikliğinin tespiti için vWF:Ag düzeyi ve vWF'nin trombositlere bağlanma fonksiyonu ölçümü için vWF:RCoF testi istendi.

Tam kan sayımı, venöz yoldan etilendiamintetraasetik asit içeren tüplere alındı ve Abbot Cell-Dyn 3700 otomatik kan sayım cihazı ile yapıldı. VWF:Ag, PT, aPTT düzeyi için kan örneği venöz yoldan sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra santrifüj edildi. VWF:Ag, BioMerieux Vidas cihazıyla çalışıldı. PT, aPTT, düzeyi ise Dode Behring BCS XP cihazında çalışıldı. Çalışılan laboratuvar değerleri için referans aralıkları ilgili firmanın belirlediği cut-off değerine göre belirlendi. vWF:RCoF ve vWF:Ag düzeyi %50'nin altında olan değerler düşük değer olarak kabul edildi. Normal referans aralıkları Tablo 13'te verilmiştir.



**Tablo 13:** Çalışılan testlerin geçerlilik aralıkları

Testler	Geçerlilik aralığı
Hb (gr/dl)	12-18
Htc (%)	37-54
Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	142-424
PT (sn)	10-15
APTT (sn)	25-38
INR	0,8-1,2
vWF:Ag (%)	50-160
vWF:RCoF (%)	50-150

**İstatiksel analiz:**

Veriler kişisel bilgisayarda Statistical Package for Social Sciences Version 13.0 (SPSS-13.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Bütün değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım incelendi. Oluşturulan gruplarda normal dağılım gösteren değişkenler için değişkenlerin ortalamaları Student T test ile, değişkenler arası oranlar ise Pearson Chi-Square karşılaştırıldı. Azalmış vWf ve vWF:RCoF düzeylerinin karşılaştırılması için Fisher's Exact Test kullanıldı.  $P < 0.05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Parametrelerin ortalama değerleri, standart sapmaları, %95 güvenlik aralıkları, minimum, maksimum ve istatistiksel anlamları değerlendirildi. Çalışmaya menoraji Şikayeti ile başvuran 50 hasta ve bunun yanında kanama bozukluğu yapabilecek hiçbir hastalığı olmadığı bilinen 50 kontrol hastası alındı. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Tablo 14:** alışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

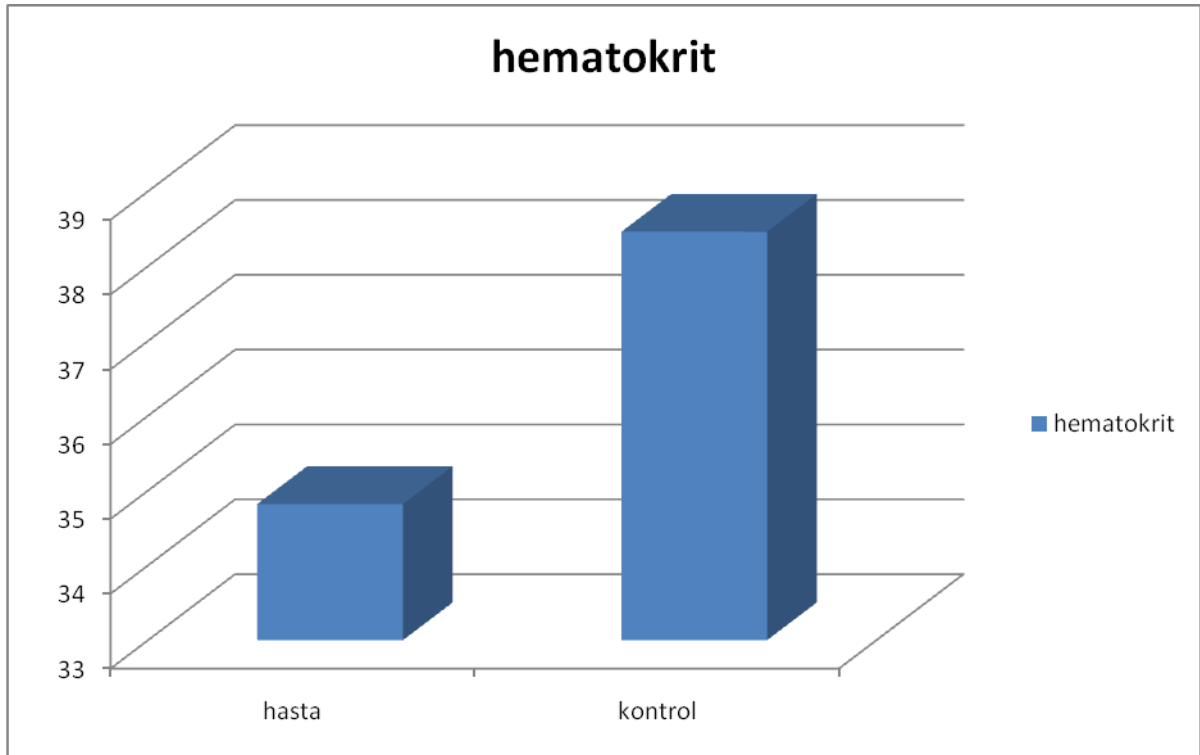
	Grup						<i>p</i> -değeri
	Hasta (n= 50)			Kontrol (n= 50)			
	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca	Değer aralığı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca	Değerler aralığı	
Yaş (sene)	31.5 $\pm$ 10.9	29.5	16-49	31.7 $\pm$ 9.7	31.5	15-49	0.900
<b><i>Htc (%)</i></b>	34.8 $\pm$ 4.4	36	22-44	38.4 $\pm$ 3.4	38.5	30-49	<b><i>0.000</i></b>
<b><i>Hb (gr/dl)</i></b>	11.6 $\pm$ 1.7	12	7-15	12.4 $\pm$ 1.3	12	9-16	<b><i>0.016</i></b>
Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	281.4 $\pm$ 96.0	286	77-668	272.9 $\pm$ 57.9	269.5	126-377	0.593
aPTT (sn)	29.3 $\pm$ 3.8	29	19-40	30.0 $\pm$ 4.2	29	24-40	0.389
PT (sn)	12.5 $\pm$ 0.8	12.5	11-15	12.5 $\pm$ 0.9	12	11-15	0.832
INR	1.0 $\pm$ 0.1	1.0	0.8-1.2	1.0 $\pm$ 0.0	1.0	0.8-1.1	0.848
vWF:Ag (%)	93.3 $\pm$ 23.7	89.5	25-120	96.7 $\pm$ 25.4	104	22-120	0.486
vWF:RCoF (%)	69.5 $\pm$ 23.0	66	18-150	70.1 $\pm$ 20.0	69	19-120	0.892

Hastaların ortalama Htc değerleri  $\%34.8 \pm 4.4$ , kontrollerde ise bu değerin  $\%38.4 \pm 3.4$  olduğu gözlendi ( $p=0.000$ ).

**Tablo 15:** Hasta ve kontrollerin hematokrit ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
Hct (%)	Hasta	50	$34.8 \pm 4.4$	22-44	<b><u>0,000</u></b>
	Kontrol	50	$38.4 \pm 3.4$	30-49	

**Grafik 1:** Hasta ve kontrollerin hematokrit ortalamaları

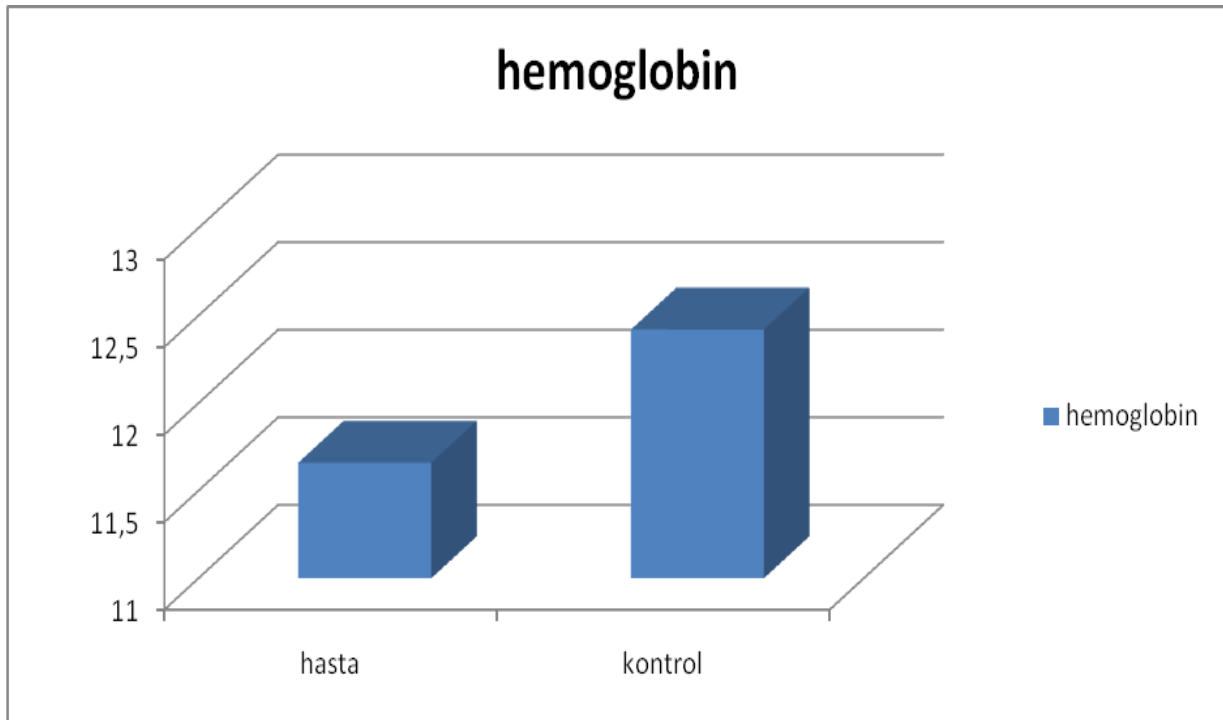


Hastaların ortalama Hb değerleri  $11.6 \pm 1.7$  gr/dl, kontrollerde ise bu değerin  $12.4 \pm 1.3$  gr/dl olduğu gözlendi ( $p=0.016$ ).

**Tablo 16:** Hasta ve kontrollerin hemoglobin ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
Hb (gr/dl)	Hasta	50	$11.6 \pm 1.7$	7-15	<b><u>0,016</u></b>
	Kontrol	50	$12.4 \pm 1.3$	9-16	

**Grafik 2:** Hasta ve kontrollerin hemoglobin ortalamaları

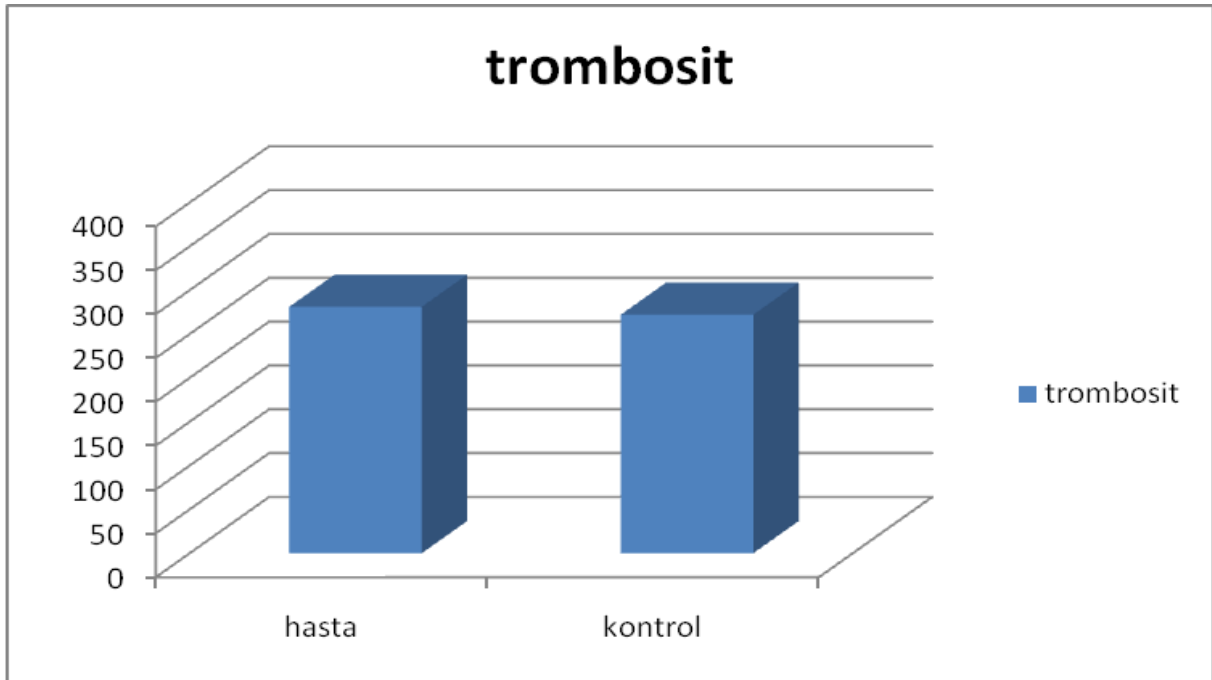


Hastaların ortalama trombosit değerleri  $281.4 \pm 96.0$ , kontrollerde ise bu değerin  $272.9 \pm 57.9$  olduğu gözlendi ( $p=0.593$ ).

**Tablo 17:** Hasta ve kontrollerin trombosit sayısı ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
PLT ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Hasta	50	$281.4 \pm 96.0$	77-668	0.593
	Kontrol	50	$272.9 \pm 57.9$	126-377	

**Grafik 3:** Hasta ve kontrollerin trombosit sayısı ortalamaları

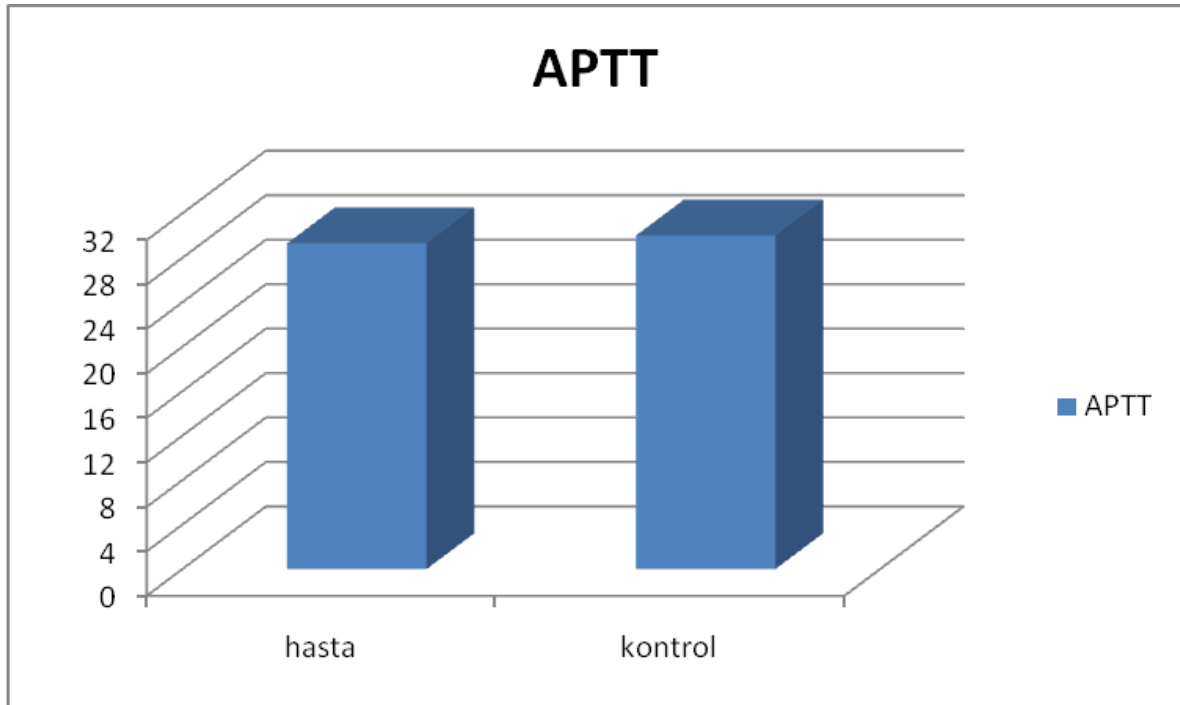


Hastaların ortalama aPTT değerleri  $29.3 \pm 3.8$  sn, kontrollerde ise bu değerin  $30.0 \pm 4.2$  olduğu gözlendi. ( $p=0.389$ )

**Tablo 18:** Hasta ve kontrollerin aktive parsiyel tromboplastin zamanı ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
aPTT (sn)	Hasta	50	$29.3 \pm 3.8$	19-40	0.389
	Kontrol	50	$30.0 \pm 4.2$	24-40	

**Grafik 4:** Hasta ve kontrollerin aktive parsiyel tromboplastin zamanı ortalamaları

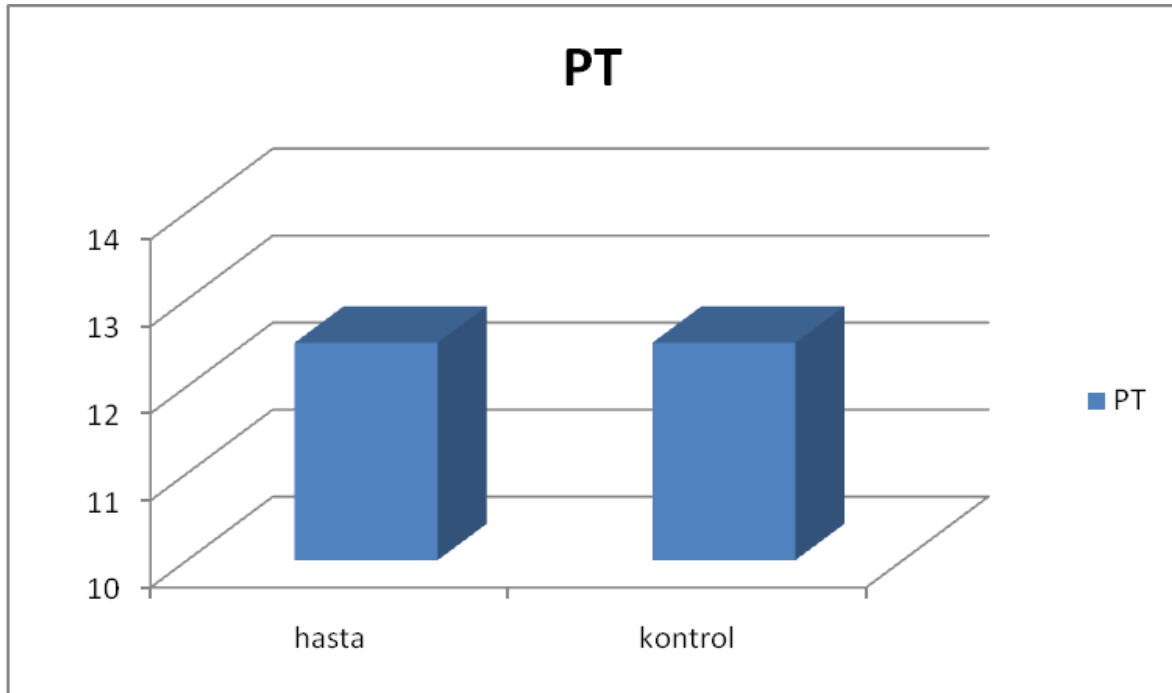


Hastaların ortalama PT değerleri  $12.5 \pm 0.8$  sn, kontrollerde ise bu değerin  $12.5 \pm 0.9$  olduğu gözlendi ( $p=0,832$ ).

**Tablo 19:** Hasta ve kontrollerin protrombin zamanı ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
PT (sn)	Hasta	50	$12.5 \pm 0.8$	11-15	0.832
	Kontrol	50	$12.5 \pm 0.9$	11-15	

**Grafik 5:** Hasta ve kontrollerin protrombin zamanı ortalamaları

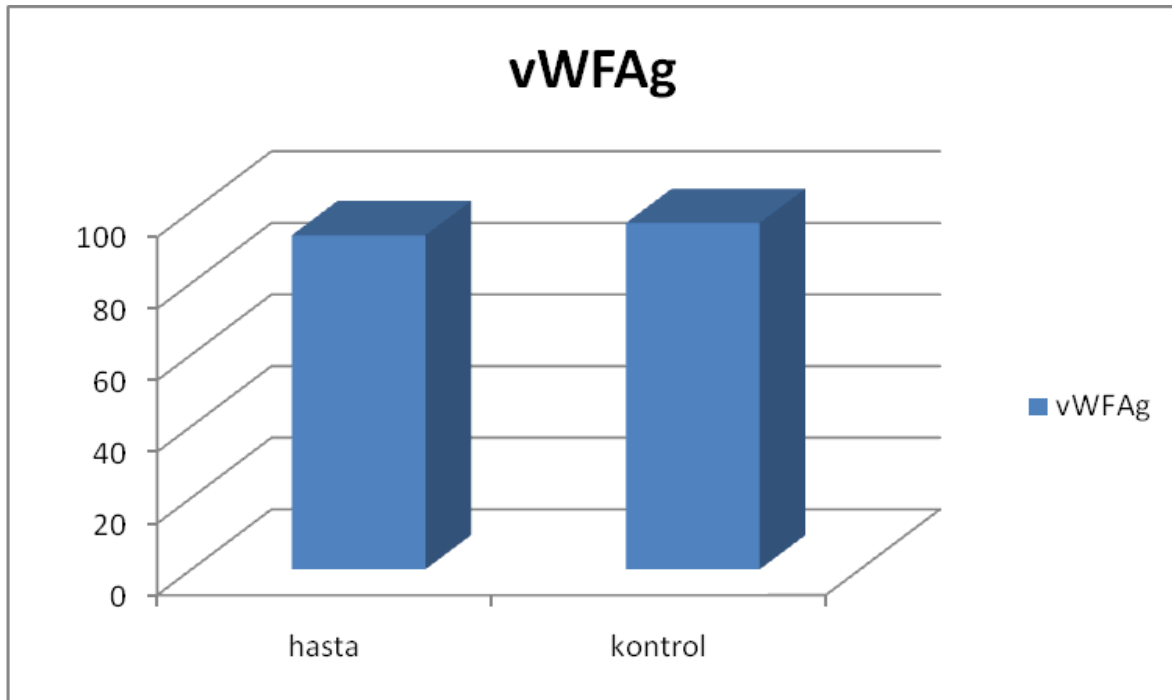


Hastaların ortalama vWF:Ag değerleri  $93.3 \pm 23.7$ , kontrollerde ise bu değerin  $96.7 \pm 25.4$  olduğu gözlendi ( $p=0.486$ ).

**Tablo 20:** Hasta ve kontrollerin von Willebrand faktör antijen ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
vWF:Ag (%)	Hasta	50	$93.3 \pm 23.7$	25-120	0.486
	Kontrol	50	$96.7 \pm 25.4$	22-120	

**Grafik 6:** Hasta ve kontrollerin von Willebrand faktör antijen ortalamaları



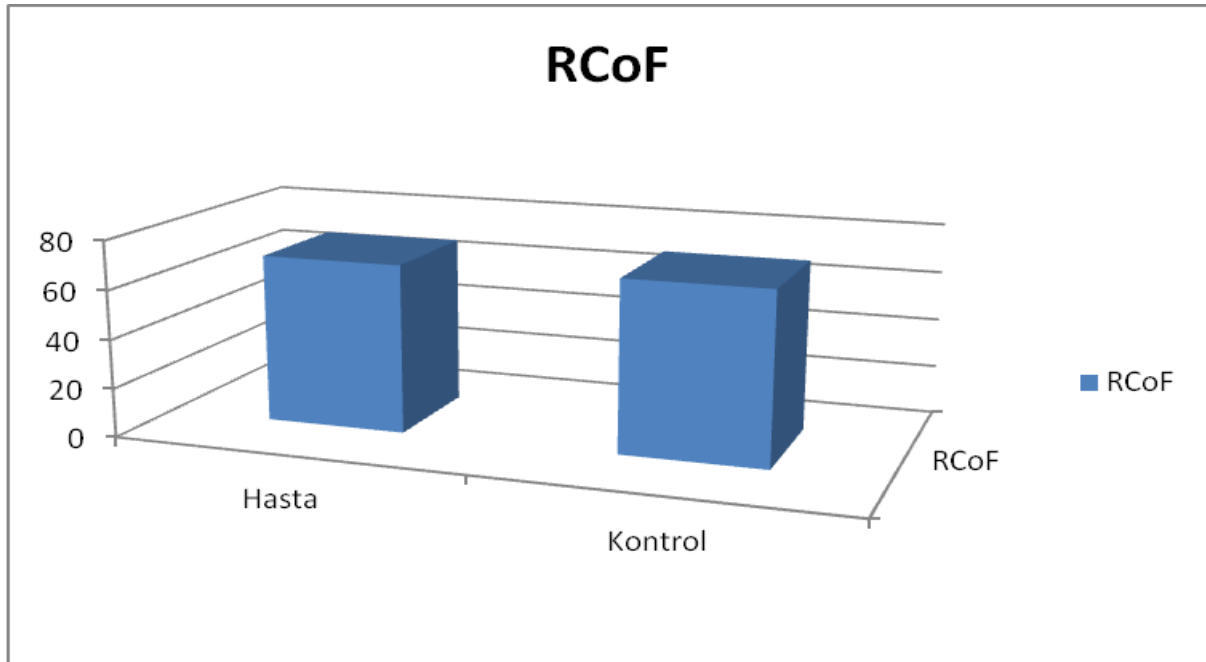


Hastaların ortalama vWF:RCoF değerleri  $69.5 \pm 23.0$ , kontrollerde ise bu değerin  $70.1 \pm 20.0$  olduğu gözlendi ( $p=0.892$ ).

**Tablo 21:** Hasta ve kontrollerin ristosetin kofaktör aktivitesi ortalamaları

	Grup	Kişi sayısı	Ortalama $\pm$ standart sapma	Değerler aralığı	<i>p</i>
vWF:RCoF (%)	Hasta	50	$69.5 \pm 23.0$	18-150	0.892
	Kontrol	50	$70.1 \pm 20.0$	19-120	

**Grafik 7:** Hasta ve kontrollerin ristosetin kofaktör aktivitesi ortalamaları

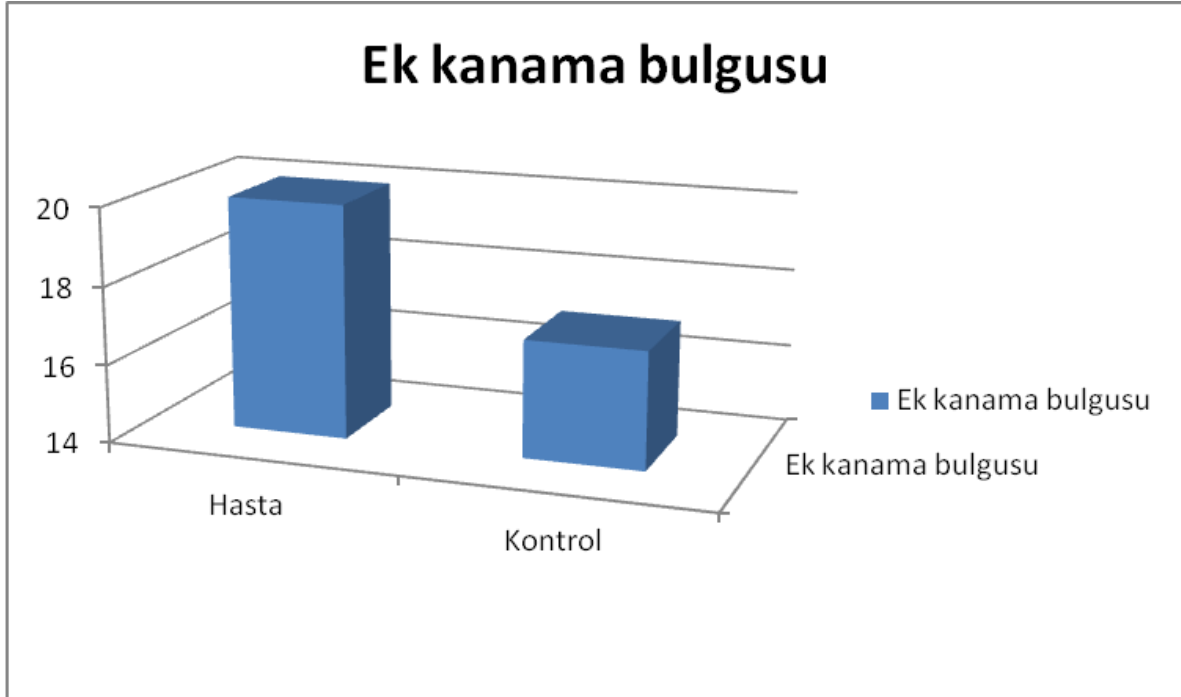


Hasta ve kontrol grubunda kolay morarma, burun kanaması, postoperatif kanama, postpartum kanama, diş eti kanaması ve diş çekimi sonrası kanama gibi ek mukozal kanamaların varlığı sorgulandığında, hasta grubunda 20 kişide, kontrol grubunda ise 17 kişide en az bir ek kanama bulgusu mevcuttu ( $p=1.00$ ).

**Tablo 22:** Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı

Grup	Kişi sayısı	Ek kanaması olan kişi sayısı	<i>p</i>
Hasta	50	20	1.000
Kontrol	50	17	

**Grafik 8:** Hasta ve kontrol grubunda burun kanamasına eşlik eden kanama sorunlarının sıklığı



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Menoraji, düzenli periyotlarda menstrüasyonun yedi günden fazla sürmesi, günde altı ped veya tampondan fazlasını gerektiren menstrüel kanama veya toplam menstrüel kanama miktarının 80 ml'den fazla olmasıdır. Menoraji jinekolojistler ve pratisyen hekimler tarafından en sık karşılaşılan şikayetlerden biridir (13). Reprodüktif yaştaki kadınların %5'inde görülür ve jinekologlara başvuranların %12'sini oluşturur (14). Olguların büyük bir kısmında menorajinin nedeni primer olarak obstetrik ve jinekolojik patolojilerdir. Çeşitli sistemik hastalıklarda menoraji nedeni olmakla beraber tüm nedenler araştırıldıktan sonra dahi menoraji şikayeti olan kadınların yarısından fazlasında organik bir patoloji saptanamamaktadır (3). Objektif olarak menorajinin değerlendirilmesi oldukça güçtür ve klinik olarak anlamlı menoraji şikayeti ile başvuran kadınların %50'den azında objektif olarak menoraji bulunmaktadır (18). Yapılan çalışmalardan Edlund ve arkadaşları (125) ve Woo ve arkadaşları (128) menoraji tanımı için Alkalın Hematin yöntemi kullanmış, Kadir ve arkadaşları (127) PBAC değeri 100 üzerinde olanları çalışmaya almış, Goodman ve arkadaşları (126) çalışmalarında hastaların anamnezini kullanmışlardır. Her hastada menorajinin miktarını alkalın hematin metod gibi tekniklerle ölçmek zor, pahalı ve zaman alıcıdır (135). PBAC kanama miktarını ölçmek için kullanılan bir yöntemdir fakat dikkatli kullanılmadığında yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (29). Kadınlar kullanılan hijyenik ürünleri değişken sıklıkta ve gerekli saturasyon olmadan da değiştirebildiklerinden PBAC kullanılan hijyenik ürünü tam olarak yansıtmayabilirler (20). Menstrüasyon süresince kullanılan hijyenik ürünleri değiştirme derecesi ve sıklığı (30 dakikada veya 2 saatte bir), kullanılan total tampon ve ped sayısı, ikili ped kullanılması, pıhtı sayısı ve büyüklüğü gibi klinik özellikler kaybedilen kan hacmi ile çok sıkı olarak ilişkilidir ve daha pratik, yarı-ölçülebilir bir klinik yöntemdir (21). Bu nedenle biz de çalışmamızda menoraji şikayeti ile başvuran hastaları değerlendirmede bu klinik özellikleri kullanarak menoraji tanısı koyduğumuz hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Menoraji şikayeti olan bayanlarda kanama bozukluğu prevalansı %20'lere ulaşmaktadır ve bu kanama bozukluklarının içinde en sık görüleni ise vWD'dir (136). Diğer taraftan menoraji vWD'ye sahip bayanlarda en sık gözlenen presenting semptomdur ve hastaların %90'dan fazlasında görülmektedir (137). VWD; vWF'nin eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşmaktadır (56). VWD; Tip 1 vWD, Tip 2 vWD ve Tip 3 vWD olmak üzere 3 ana tipte sınıflandırılır. Epidemiyolojik taramalar toplum genelindeki sıklığının

%0.1–2 arasında olduğuna işaret etmektedir (57). Tanıya mukozal tipte kanama semptomları ile birlikte trombosit sayısı ve morfolojisi, KZ, PFA-100, aPTT, vWF:Ag düzeyi, RIPA, vWF:RCoF, FVIII prokoagulan aktivitesi gibi bir dizi testin yorumlanması sonrasında ulaşılabılır (58,59). Menorajili hastalarda vWD tanısı koymak hem klinik hem de laboratuvar testleri açısından oldukça zordur. Klinik değerlendirmedeki zorluklar içerisinde en önemlisi kanama semptomlarının laboratuvar değerleri ile korele olmamasıdır (49). Aynı zamanda vWF seviyeleri yaş, kan grubu, hormonal durum, gebelik gibi birçok genetik, fizyolojik ve farmakolojik faktörler nedeniyle büyük değişkenlik göstermektedir. VWF ve FVIII seviyeleri ağır egzersiz, inflamasyon, hipertiroidizm ve gebelik süresinde ya da oral kontraseptif kullanımına bağlı yüksek östrojen seviyeleri ile artar (89). Kan grubu O olan bireylerin vWF:Ag ve vWF:Ac düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %20-25 daha düşük düzeydedir (82). VWF düzeylerini etkileyen bir diğer durum menstruasyondur. Yapılan çalışmaların çoğunluğunda menstruasyon esnasında vWF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (18). VWF'ün zaman içindeki bu bireysel farklılığı, fizyolojik faktörlerden etkilenişi nedeniyle vWD tanısı koymak için sıklıkla tekrarlayıcı tetkikler gerekmektedir (89). Laboratuvar tetkikleri açısından zorlukların en başında geleni; vWD tanısı için tek bir diagnostik testin olmaması, yapılan tetkiklerin uygulanışının zor oluşu ve bu tetkikler için bir standartizasyon olmayışıdır. Ayrıca travmatik veya yetersiz kan örneği alımı da vWD'nin doğru değerlendirmesine engel teşkil eder. Bu nedenle menoraji şikayeti olan hastalarda vWD'nin prevalansının araştırıldığı birçok çalışmada vWD tanısı koymak için farklı kriterler kullanılmıştır.

Menorajili bayanlarda vWD prevalansının değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri 1996 yılında ortanca yaşı 39 olan ve menoraji şikayeti ile jinekoloğa başvuran 30 hastada Edlund ve arkadaşları tarafından İsveç'te yapılan çalışmadır. Menstruel kan kaybı alkalın hematin yöntemi ile tanımlanmış ve vWD tanısı için vWF:Ag'in bir kez %50'den düşük saptanması yeterli kabul edilmiştir. Bu çalışmada vWD sıklığı %20 olarak bulunmuştur (125). 1998'de Kadir ve arkadaşları ortalama yaşları 39 olan ve menoraji şikayeti ile jinekoloğa başvuran 150 hastayı incelemiş; vWD tanısı için, vWF aktivitesinde azalmanın iki kez gösterilmesi, menoraji tanımı için PBAC skoru >100 olması kullanılmıştır. Bu çalışmada vWD sıklığı %13 olarak bulunmuştur (127). 2001 yılında Atlanta'da Dilley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ortanca yaşları 35,5 olan 121 menoraji şikayeti olan hasta incelenmiş ve vWD tanısı için vWF:Ag, VWF:Ac, vWF:RCoF ve RIPA testlerinden 2 veya daha fazlası anormal bulunması şart koşulmuştur. Bu çalışmada vWD

sıklığı %6,6 ve bu hastaların yaş ortalaması 29 olarak bulunmuştur (124). 2002’de Woo ve arkadaşları ortanca yaşları 49 olan 38 menorajili kadın ile menorajisi olmayan 38 kontrol grubunda vWD sıklığını araştırmışlar ve menoraji yakınması olanlarda vWD sıklığını %13, kontrol grubunda %2.6 olarak bulmuşlardır (128). Shankar ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları metaanalizde; o güne kadar yapılan, menoraji yakınması olan bayanlarda vWD sıklığının değerlendirildiği 11 çalışmanın verilerini sunmuşlardır. 11 çalışmanın tamamı değerlendirildiğinde toplam 988 menorajili hastadan 131’ine vWD tanısı konmuştur. Bu çalışmalarda prevalans aralığı %5 ile 24 arasında değişmektedir ve tüm çalışmalarda prevalans değerleri genel toplumdan yüksek olarak bulunmuştur. Sadece üç çalışma karşılaştırma amaçlı kontrol grubu kullanmış, diğer çalışmalar ise sonuçlarını literatürlerden alınan genel populasyon verileri ile karşılaştırmışlardır (138). 2008’de Chen ve arkadaşları tarafından Taiwan’da demir eksikliği ve menorajisi olan 56 bayanda yapılan çalışmada; menstürasyon 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 edilmiş ve çalışmaya alınmışlardır. VWF:Ag düzeyi ve vWF:RCoF’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 vWD tanısı almışlardır. Bu çalışmanın sonucunda vWD prevalansı %16.1 oranında bulunmuştur (139). Ülkemizde ise vWD prevalansı üzerine yapılmış çalışmalar oldukça azdır. 2005 yılında İzmir’de vWD sıklığını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada 6-13 yaşları arasında 3.485 çocuk anket formları ile değerlendirilmiş ve kişisel kanama semptomları bulunan ve ailesinde kanama öyküsü tanımlanan 179 çocuktan kan örneği alınmış ve alınan kan örneklerinde vWF:Ag ve vWF:RCoF eş zamanlı olarak çalışılmıştır. %50 üzerindeki değerler normal olarak kabul edilmiş ve vWD mukozal kanama bulguları tanımlanan çocukta vWF antijen ve/veya aktivitesinin düşük bulunması ile birlikte ailede kanama öyküsünün olması şeklinde tanımlanmıştır. Sonuçta 14 çocukta vWF:Ag ve/veya vWF:RCoF düşük olarak saptanmış ve İzmir ilinde okul çocuklarında vWD görülme sıklığı %0.44 olarak belirlenmiştir (140). Gürsel ve arkadaşlarının anket formu ile taranarak yapılan çalışmada vWD görülme sıklığı %0.7 olarak bildirilmiştir (141). Beck ve Limoni’nin çalışmasında ise normalin altındaki vWF:RCoF ile menoraji arasında korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmada normalin altındaki vWF:RCoF’ne (%32-%58) sahip O kan grubuna sahip bayanların %77’sinde menoraji gözlenirken, normal olanların %36’sında menoraji gözlemediği belirtilmiştir ( $p=0.015$ ) (142).

Bizim çalışmamızda ise toplamda 50 menoraji tarifleyen hasta ve 50 kontrol grubu vWD tanısı açısından yetersiz olsa da vWF:Ag ve vWF:RCoF yönünden incelendi ve faktör ve aktivite değeri %50 altında olması vWD yönünden anlamlı kabul edildi. Hasta grubuna alınan 50 menorajili bayanın yaş ortalaması 31,5 idi. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubunda vWF ve vWF:RCoF düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla  $p=0.486$  ve  $p=0.892$ )

VWD'de kanama semptomları bazen atipik olabilir ve vWD'ye spesifik değildir, ayrıca benzer kanama semptomları sağlıklı popülasyonda da görülebilmektedir (49). Dilley ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vWD 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 (124). Kadir ve arkadaşlarının çalışmasında vWD olan menorajili hastalar ile kanama bozukluğu olmayan menorajili hastalar karşılaştırılmış ve vWD 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 (127). Bizim çalışmamızda ise menoraji şikayeti olan grup ve kontrol grubu kolay morarma, burun kanaması, postoperatif kanama, postpartum kanama, diş eti kanaması ve diş çekimi sonrası kanama gibi ek mukozal kanamaların varlığı sorgulanmış ve sonuç olarak hasta ve kontrol grubunda ek mukozal kanama varlığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=1.00$ )

VWD ve menorajisi olan hastalarda demir eksikliği anemisi genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Kadir ve arkadaşlarının yaptığı menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırdıkları bir çalışmada geçmişte anemi varlığı değerlendirilmemekle birlikte çalışmaya alındıkları andaki laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; vWD saptanan grupla, kanama bozukluğu belirlenmeyen grup arasında Hb düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, aPTT, vWD saptananlarda anlamlı olarak daha uzun, FVII:C, vWF:Ac ve vWF:Ag anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (127). Kadir ve arkadaşları tarafından yapılan kalıtsal kanama bozuklukları (66 hasta vWD, 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 (143). 2008'de Chen ve

arkadaşları demir eksikliği anemisi ve menorajisi olan 56 bayanda yaptıkları çalışmada; vWD saptanan bireylerin %75'inde geçmişinde tekrarlayan demir eksikliği anemisi öyküsü belirlemişlerdir. VWD olmayanlarda bu oran %16 bulunmuştur ( $p=0.03$ ) (139). Kouides ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adet gören 81 tip 1 vWD'nin %64'ünde, 150 kontrol grubunun %34'ünde geçmişte ya da şu anda kansızlık durumu belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ) (62). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel çalışmada trombosit, aPTT, PT, INR değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, hasta grubunda Hb ve Htc değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0.016$  ve  $p=0.00$ ).

Sonuç olarak menorajinin objektif olarak değerlendirilmesinin zorluğu, vWD tanısında tam bir standardizasyonun olmaması ve vWD'nin birçok farklı tip ve alt tipinin bulunması nedeniyle menorajili hastalarda vWD tanısının konulması oldukça güçtür. Çalışmamızda menorajili hastalarda vWF:Ag ve vWF:RCoF düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Fakat menorajisi olan hasta grubunda Hb ve Htc değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş ve bu nedenle menoraji tarifleyen hastaların demir eksikliği anemisi açısından değerlendirilmeleri gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Mumcu A, Urman B. Gomet'in Jinekolojisi. Attar E, Ata B, ed. Nobel Tıp Kitapevi 2007; 21-24.
2. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine Regulation of menstruation. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 17-46.
3. Evliyaoğlu O, Alikasıfoğlu M, Ercan O. *Türk Ped Arş* 2010; 45: 6-12.
4. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 10-18.
5. Fleisch A, Gordon C. Adolescent menstrual abnormalities. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. New York: informa Healthcare USA Inc 2007; 349-363.
6. Chabbert-Buffet N, Bouchard P. The normal human menstrual cycle. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 173-183.
7. Atasu T, Şahmay S. Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2001; 153-168.
8. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation-a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 701-710.
9. Berek JS. Uterus kanseri. Lurain JR, ed. *Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevleri* 2004; 163-165.
10. Atasu T, Şahmay S. Disfonksiyonel uterus kanamaları: Atasu T, ed. *Jinekoloji Universal Bilimsel Yayınları*, İstanbul 1996; 441-451.



11. Bankovski BJ, Hearne AE, Lambrou NC, Fox HE, Wallach EE. Abnormal uterine bleeding. In Chou B, ed. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics* Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 2002; 405–412.
12. Peto V, Coulter A, Bond A. Factor effecting general practitioner recruitment of patients into prospective study. *Family Practice* 1993; 10: 207- 211.
13. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. *Clinical Management of Abnormal Uterine Bleeding*. Educational series on women's health issues. Crofton, MD: Association of Professors of Gynecology and Obstetrics 2002; <http://www.apgo.org/elearn/modules.html>.
14. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 12-16.
15. Warren M. *The Need For Proper Diagnosis and Treatment of Menorrhagia*. Menopause Management 2002.
16. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118: 2245-2250.
17. Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 603-609.
18. Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia* 2002; 8: 330–338.
19. Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 381-399.
20. Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril* 2001; 76: 125-131.

21. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1216-1223.
22. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Ustay K, Ayhan A, Gürkan T, ve ark. Jinekolojik kanamalar. Durukan T, ed. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, İstanbul 1996; 754-760.
23. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 766-769.
24. Brill AI. What is the role of hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding? *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 319-345.
25. Awwad JT, Toth TL, Schiff I. Abnormal uterine bleeding in the perimenopause. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 261-269.
26. Long CA, Gast MJ. Menorrhagia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1990; 17: 343-359
27. Van Eijkeren MA, Scholten PC, Christiaens GC, Alsbach GP, Haspels AA. The alkaline hematin method for measuring menstrual blood loss-a modification and its clinical use in menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 22: 345-351.
28. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assesment of menstruel blood loss using a pictorial chart. *BR J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 734-739.
29. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG* 2000; 107: 320-322.
30. 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.

31. Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological Changes Associated with the Menstrual Cycle. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64: 58-72.
32. Takakura K. Hypermenorrhea (menorrhagia) and dysmenorrhea. *Nippon Rinsho* 2006; 2 :399-402.
33. Fazio SB, Ship AN. Abnormal Uterine Bleeding. *South Med J* 2007; 100: 376-382.
34. Mohan S, Page LM, Higham JM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 891-903.
35. Atasu T, Şahmay S. Jinekoloji. *Nobel Tıp Kitabevi* 2001; 453-463.
36. Rock AJ, Jones WH (eds). *Te Linde's Operative Gynecology* 9th ed. Philadelphia: Wiliams & Wilkins Lippincott 2003; 753-798.
37. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance-United States 1980-1997. *MMWR* 1997; 46: 1-15.
38. Berek JS. Uterus kanseri. Lurain JR, ed. *Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevleri* 2004; 1144-1145.
39. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Özgünen T, ed. *Korpus Uterinin Premalign-Malign Hastalıkları. Güneş Kitabevi* 2004; 890-892.
40. Smith M, McCartney AJ. Occult, high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 154-161.
41. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 771-772.

42. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 963-976.
43. Jeffery JD, Taylor R, Robertson DI, Stuart GC. Endometriyal carcinoma occurring in patients under the age of 45 years. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 366-370.
44. Mencaglia L, Vale RF, Perino A, Gilardi G. Endometriyal carcinoma and its precursors: Erly detection and treatment. Int J Gynecol Obstet 1990; 31: 107-116.
45. Parazzini F, LaVecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemioloji of endometriyal cancer. Gynecol Oncol 1991; 41: 1-16.
46. George JN, Shattil SJ. Acquired disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz JR.EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology Basic Principles and Practice. Philedelphia 2000: 2172-2186.
47. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. Am J Med Sci 1998; 316: 94-104.
48. Seligsohn U, Collier BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. William's Hematology. McGraw Hill 2001: 1471-1478.
49. 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.
50. Özatlı D. Trombositopeni ne çok nedeni var! XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. hematoloji ilk basamak kursu 2004; [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/nedeni.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/nedeni.pdf)
51. 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.

52. George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn A, eds. Williams Hematology. New York 2001; 1495-1539.
53. Levine SP. Thrombocytopenia: Pathophysiology and Classification. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia 2004; 1529- 1532.
54. Bennet JS. Hereditary disorders of platelet function. In:Hoffman R, Benz JR.EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology Basic Principles and Practice. Philedelphia 2000; 2154-2172.
55. Kürşat K. Trombosit fonksiyon bozuklukları. Temel Hemostaz Tromboz Kursu 2007; [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/2007thtk\\_08.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_08.pdf)
56. Wilde JT. Von Willebrand Disease. Clin Med 2007; 7: 629-632.
57. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4: 2103–2114.
58. Gürsel T. Von Willebrand hastalığı. Temel Hemostaz Tromboz Kursu 2007; [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/2007thtk\\_10.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_10.pdf).
59. Gilbert C, White II, Sadler JE. Von Willebrand disease: Clinical aspects and therapy in: Hoffman R, Benz EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Elsevier Churchill Livingstone 2005; 2121-2136.
60. Şencan M. Cerrahi işlem öncesi koagülasyon testleri bozuk olan hastaya ne yapmalıyım? XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. hematoloji ilk basamak kursu 2004; [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/Cerrahislem.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/Cerrahislem.pdf)
61. Kürşat K. Trombosit hastalıklarına temel tanısal yaklaşım. 5. İlk Basamak Kursu 2006; [www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/5\\_IBK\\_02.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/5_IBK_02.pdf)

62. 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.
63. 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.
64. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. *Güneş Kitabevi* 1996; 1109-1119.
65. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. *Nobel Tıp Kitabevi* 2006; 65-95.
66. Fortergill DJ, Brown VA, Hill AS. Histological sampling of the endometrium-a comparison between formal curettage and pipelle sample, *Br J Obstet Gynecol* 1982; 99: 779-780
67. Siegel JE, Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part II: management. *Haemophilia* 2002; 8: 339-347.
68. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol. A regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1134-1139.
69. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivenen J. Progestin releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 355-363.
70. Backman T. Benefit-Risk Assesment of the levonorgestrel system in contraception. *Drug Saf* 2004; 27: 1185-1204
71. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 189-202.
72. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004; 27: 75-90.

73. Shaw RW, Fraser HM. Use of superactive LHRH agonist in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet. Gynecol* 1984; 91: 913-916.
74. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleedig. *Cochrane Systematic Review* 2000.
75. 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.
76. Ginsburg D. Von Willebrand disease. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. McGraw-Hill 2001; 1813-1828.
77. 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.
78. Ruggeri ZM, Ware J. Von Willebrand factor. *FASEB J* 1993; 7: 308-316.
79. Cramer EM, Breton-Gorius J, Beesley JE, Martin JF. Ultrastructural demonstration of tubular inclusions coinciding with von Willebrand factor in pig megakaryocytes. *Blood* 1988; 71: 1533-1538.
80. Ginsburg D. The molecular biology of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5: 19-27.
81. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-174.
82. Gill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-1695.
83. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 11-18.

84. Tsai HM. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int Suppl* 2009; 112: 11-14.
85. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino- 8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977; 1: 869-872.
86. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-525.
87. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Blood* 1987; 70: 895-904.
88. Federici AB. Diagnosis Von Willebrand Disease. *Haemophilia* 1998; 4: 654-660.
89. National Heart, Lung and Blood Institute. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease. Bethesda, Md: National Institutes of Health; December 2007.
90. Giangrande PLF. Other Inherited Disorders of Blood Coagulation. In: Rizza C, Lowe G, eds. *Haemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders*, London 1997; 73-75.
91. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003; 101: 2089-2093.
92. Schneppenheim R, Budde U. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease: a 2004 update. *Semin Hematol* 2005; 42: 15-28.
93. Mannucci PM, Lattuada A, Castaman G, Lombardi R, Colibretti ML, Ciavarella N, et al. Heterogeneous phenotypes of platelet and plasma von Willebrand factor in obligatory heterozygotes for severe von Willebrand disease. *Blood* 1989; 74: 2433-2436.



94. Eikemo JC, Castaman G, Vos HL, Bertina RM, Rodeghiero F. Characterization of the genetic defects in recessive Type 1 and Type 3 von Willebrand Disease Patients of Italian origin. *Thromb Haemost* 1998; 79: 709-717.
95. Federici AB, De Groot PG, Moia M, Ijsseldijk MJ, Sixma JJ, Mannucci PM, et al. Type 1 von Willebrand disease, subtype platelet low decreased platelet adhesion can be explained by low synthesis of von Willebrand factor in endothelial cells. *Br J Haematol* 1993; 83: 88–93.
96. Asakura A, Harrison J, Gomperts E, Abildgaard C. Type II A vWD with apparent recessive inheritance. *Blood* 1987; 69: 1419-1420.
97. Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, Lavergne JM, Hilbert L, Ribba AS, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease. From the patient to the gene. INSERM Network on Molecular Abnormalities in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 451-456.
98. Lyons SE, Bruck ME, Bowie EJW, Ginsburg D. Impaired intracellular transport produced by a subset of type II A vWD mutations. *J Biol Chem* 1992; 267: 4424-4430.
99. Rodeghiero F. Von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia* 2002; 8: 292-300.
100. 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.
101. Federici AB, Mannucci PM, Bader R, Lombardi R, Lattuada A. Heterogeneity in type II B vWD. two unrelated cases with no family history and mild abnormalities of ristocetin-induced interactions between vWF and platelets. *Am J Hematol* 1986; 23: 381-390.
102. Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5: 28-37.
103. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood* 2009; 113: 526-534.

104. Rick ME, Williams SB, Sacher RA, McKeon PL. Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type II B vWD. *Blood* 1987; 69: 786-789.
105. Pareti FI, Federici AB, Cattaneo M, Mannucci PM. Spontaneous platelet aggregation during pregnancy in a patient with vWD type II B can be blocked by monoclonal antibodies to both platelet glycoproteins Ib and IIb/IIIa. *Br J Haematol* 1990; 75: 86-91.
106. De Groot PG, Federici AB, De Boer HC, d'Alessio P, Mannucci PM, Sixma JJ. VWF synthesized by endothelial cells from a patient with type II B supports platelet adhesion normally but has an increased affinity for platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3793-3797.
107. Federici AB, Mannucci PM, Stabile F, Canciani MT, Di Rocco N, Miyata S, et al. A type 2 B von Willebrand disease mutation (Ile546→Val) associated with an unusual phenotype. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1132-1137.
108. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand's disease. Characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of FVIII/vWF in plasma and platelets. *J Clin Invest* 1980; 65: 1318-1325.
109. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607-621.
110. Mannucci PM, Lombardi R, Castaman G, Dent JA, Lattuada A, Rodeghiero F, et al. Von Willebrand's disease 'Vicenza' with larger than normal (supranormal) von Willebrand factor multimers. *Blood* 1988; 71: 65-70.
111. Kunicki TJ, Baronciani L, Canciani MT, Gianniello F, Head SR, Mondala TS, et al. An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease type 2A, 2B and 2M pedigrees. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 137-147.
112. Mazurier C, Dieval J, Jorieux S, Delobel J, Goudemand M. A new vWF defect in a patient with FVIII deficiency but with normal level and multimeric patterns of both plasma and platelet vWF. Characterization of abnormal vWF/FVIII interaction. *Blood* 1990; 75: 20-26.

113. Nishino M, Girma JP, Rothschild C, Fressinaud E, Meyer D. New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. *Blood* 1989; 74: 1591-1599.
114. Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, Caron C, Fressinaud E, Meyer D. Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Hematol* 2001; 14: 337-347.
115. Baronciani L, Cozzi G, Canciani MT, Peyvandi F, Srivastava A, Federici AB, et al. Molecular defects in type 3 von Willebrand disease: updated results from 40 multiethnic patients. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30: 264-270.
116. Eikenboom JC. Congenital in von Willebrand's disease type III: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 365-379.
117. Zhang ZP, Blombeck M, Egberg N, Falk G, Anvret M. Characterization of the von Willebrand factor gene (VWF) in von Willebrand's disease type III patients with 24 families of Swedish and Finnish origin. *Genomics* 1994; 21: 188-193.
118. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Ciavarella N, Kazatchkine MD, Mowbray JF. Precipitating antibodies to factor VIII/von Willebrand factor in von Willebrand's disease: effects on replacement therapy. *Blood* 1981; 57: 25-31.
119. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand' s disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997; 54: 139-145.
120. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al; Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84: 345-349.
121. 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.
122. Coppes MJ, Zandvoort SWH, Sparling CR. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 422-442.

123. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand Disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 181-187.
124. Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 630-636.
125. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol* 1996; 53: 234-238.
126. 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.
127. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485-489.
128. Woo YL, White B, Corbally R, Byrne M, O'Connell N, O'Shea E, et al. Von Willebrand's disease: an important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 89-93.
129. 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.
130. Favaloro EJ, Facey D, Henniker A. Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. *Am J Hematol* 1999; 62: 165-174.
131. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 514-521.

132. 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.
133. Siegel JE, Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part II: management. *Haemophilia* 2002; 8: 339–347.
134. Mohri H. High Dose of Tranexamic Acid for Treatment of Severe Menorrhagia in Patients with von Willebrand Disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 255-257.
135. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244-248.
136. Shaw RW. Treating the patient with menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1-2.
137. Fraser IS. Menorrhagia; a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 3-7.
138. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 734-740.
139. 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.
140. Yılmaz D, Karapınar B, Yeniay BS, Balkan C, Bilenoğlu B, Kavaklı K. İzmir'de von Willebrand hastalığı sıklığını belirlemeye yönelik epidemiyolojik çalışma. *Ege Pediatri Günleri* 2005; 12: 151-159.
141. Gürsel T, Bumin Ç, Özaltın S. Von Willebrand Hastalığının prevalansı. *Tr J Med Sci* 1992; 16: 324-330.
142. Beck EA, Limoni C. Subnormal plasma von Willebrand factor (ristocetin cofactor) and iron deficiency anaemia in menstruating women. *Thrombosis Haemostasis* 1996; 75: 693.

143. 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.