

T.C.
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

86.5ca

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ GELİŞEN
MENORAJİLİ KADINLARDA KONJENİTAL
VEYA EDİNSEL TROMBOSİT FONKSİYON
BOZUKLUKLARININ TAM KAN TROMBOSİT
AGREGASYONU İLE ARAŞTIRILMASI**

118549

118549

UZMANLIK TEZİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Dr. Olga Meltem AKAY

ESKİŞEHİR 2002

118549

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	60
SONUÇLAR.....	73
ÖZET.....	77
KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR

A	agregasyon
AA	araşidonik asit
ADP	adenosine difosfat
DEA	demir eksikliği anemisi
DIK	disemine intravaskuler koagulasyon
EPO	eritropoietin
GPIb-IX	glikoprotein Ib-IX
GPIIb-IIIa	glikoprotein IIB-IIIa
HAT	heparin ilişkili trombositopeni
Ho	hemoglobin
Htc	hemotokrit
ITP	immün trombositopeni
MCH	ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	ortalama eritrosit hacmi
mm³	milimetre küp
MPV	ortalama trombosit hacmi
nm	nanomol
NSAID	non steroid antiinflamatuvar ilaç
PAI-1	plasminojen aktivatör inhibitör-1
PCT	plateletokrit
PDW	trombosit volum dağılımı
PLT	platelet
PRP	trombositten zengin plasma
RBC	kırmızı küre sayısı
RDW	kırmızı küre volum dağılımı
S	sekresyon

Sat	saturasyon
TBS	tris buffered saline
TDBK	total demir bağlama kapasitesi
TF	tissue faktör
TFPI	tissue faktör pathway inhibitör
tPA	doku plasminojen aktivatör
TÖ	tedavi öncesi
TS	tedavi sonrası
TXA2	tromboxan A2
TTP	trombotik trombositopeni
USG	ultrasonografi
vWD	von Willebrand hastalığı
vWF	von Willebrand faktör
vWF:Ag	von Willebrand faktör: Antijen
vWF:Rco	von Willebrand faktör: Ristosetin kofaktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen nutrisyonel anemi tipidir. Aneminin en önemli nedenini kan kayıpları oluşturur. Erişkin erkekler ve postmenopozal kadınlarda DEA'nın en sık nedenini gastrointestinal sistem kanamaları oluştururken, premenopozal kadınlarda çoğunlukla menstrual kan kayıpları anemiden sorumludur.

Artmış menstrual kan kaybı üreme çağındaki kadınların %5'inde görülür ve jinekolojik başvuruların %12'sini oluşturmaktadır. Menorajiden çeşitli sistemik ve lokal bozukluklar sorumlu olabilir ancak etkilenen kadınların %50'sinden fazlasında organik bir patoloji saptanamamaktadır. Aşırı hemoraji, konjenital kanama bozukluklarında özellikle von Willebrand hastalığı (vWD) ve hemofili taşıyıcılarında rapore edilmiştir. Diğer seyrek konjenital kanama bozuklukları; protrombin, fibrinojen, FV, FVII, FX ve FXI eksiklikleri de menoraji ile ilişkili olabilir. Ne var ki menorajisi olan kadınlarda kanama bozukluklarının prevalansı bilinmemektedir. Ayrıca, menorajinin klinik değerlendirilmesinde de bu bozukluklar rutin olarak araştırılmamaktadır.

Bu çalışmada menorajisi olup demir eksikliği anemisi gelişen kadınlarda, tam kan trombosit agregasyon yöntemiyle konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarını; tam kan sayımı, periferik yayma, PT, aPTT, fibrinogen, kanama zamanı, D-Dimer, FVIII, FIX, FXI düzeyleri ile diğer hemostatik bozuklukları incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. DEMİR EKSİKLİĞİ

1.1. Tanım

Demir eksikliği, total vücut demir içeriğinin normalden düşük olduğu bir durumdur.

Üç ardışık evre demir eksikliği gelişiminden sorumludur;

- **Demirin azalması** : Demir eksikliğinin en erken fazı olup, depo demiri azalmış veya tükenmiştir. Ancak serum demir konsantrasyonu ve kan hemoglobin seviyesi normaldir.
- **Anemi olmaksızın demir eksikliği** : Demir eksikliğinin daha ileri evresidir. Belirgin anemi olmaksızın depo demirinde azalma veya tükenme, çoğunlukla serum demir konsantrasyonu ve transferin saturasyonunda azalma mevcuttur.
- **Demir eksikliği anemisi** : Demir eksikliğinin en ileri evresidir. Azalmış veya tükenmiş demir deposu, düşük serum demir konsantrasyonu, düşük transferin saturasyonu ve düşük hemoglobin konsantrasyonu veya hematokrit değeri ile karakterizedir(1).

1.2. Prevalans

Demir eksikliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen nütrisyonel eksiklik formudur(2). Tüm ekonomik gelir düzeyi ve yaş gruplarını etkilemekle birlikte çocuklar, gelir düzeyi düşüklüğü nedeniyle kötü beslenenlerde ve kadınlarda daha sık görülür(1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, demir eksikliğine bağlı anemi dünya popülasyonunun yaklaşık %30'unu, diğer bir ifade ile 1.3 milyar insanı etkilemektedir. Okul öncesi çocukların %43, gebe kadınların %51 ve okul çağındaki çocukların %37'sinde demir eksikliği anemisi görülmektedir. İntestinal helmintiyazis sıklığının yüksek olduğu dünya ülkeleri ve demirden fakir diyetle beslenen popülasyonlarda demir eksikliği prevalansı yüksektir(1).

1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında demir eksikliği anemisi oluşur(3).

Negatif demir dengesi veya artmış gereksinime neden olan faktörler **tablo 1**'de gösterilmiştir(2).

Tablo 1. Demir Eksikliği Anemisinden Sorumlu Etyolojik Faktörler

1. Artmış Gereksinim

Gebelik

Süt verme

Gelişme yaşları

2. Artmış Demir Kaybı

- *Üreme sistemi*

Menoraji-metroraji

İntra-uterin kontraseptif aletler

- *Gastrointestinal sistem*

Kanama

Özofajit, özofagus varisleri

Hiatal herni

Peptik ülser

İnflamatuvar barsak hastalığı

Hemoroidler

Karsinoma: mide, kolorektal

Konjenital anjiyodisplazi, hemorajik telenjiyektazi

Salisilat, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Divertikülozis

Ülseratif kolit

Parazitler (ankilostomiazis, şistosomiazis, trikurazis)

- *Üriner sistem*

Kronik böbrek yetersizliği ve hemodializ

Hemoglobinüri-paroksizmal gece hemoglobinürisi

- *Kronik kan verenler*

- *Hemostaz bozuklukları*

- *Solunum sistemi*

İdiyopatik pulmoner fibrozis

3. Yetersiz Demir Alımı

- *Besinsel*

Vejetaryen

Yaşlılar

- *Emilim bozuklukları*

Aklorhidri

Mide cerrahisi

Celiac hastalığı

Pika

Eksikliğin en sık nedenini kan kayıpları oluşturur(3). Erişkin erkekler ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliğinin en olası sebebinin gastrointestinal sistem kanamaları oluştururken, premenapozal kadınlarda menstrual kan kaybı anemiden sorumludur(4).

Menstruasyon gören kadınlar %5-10 oranı ile demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü sağlıklı, geniş bir popülasyonu temsil ederler(4). Menstrual kayıp *özellikle menoraji*, gebelik ve süt verme kadınlarda görülen anemiden sorumlu faktörlerdir(4).

2. Menoraji

2.1. Menorajinin tanımı

Normal menstrual siklus; bir siklusün ilk günü ile takip eden siklusün ilk günü arasındaki süre olup, genellikle 28 ± 7 gündür; 4 ± 2 gün sürer ve siklus boyunca toplam 40 ± 20 ml menstrual kan kaybı söz konusudur. Adet süresinin 7 günden uzun ve menstrual kan kaybının 80 ml den fazla olması *menoraji* olarak kabul edilir (5).

Tablo 2. Anormal Vajinal Kanama Tipleri ve Özellikleri

Tip	Özellikleri
Oligomenore	Siklus süresi >35 gün
Polimenore	Siklus süresi <21 gün
Amenore	5 ay veya 3 siklus boyunca adet olmaması
Menoraji	Düzenli sikluslar; artmış miktar, süre
Metroraji	Düzensiz sikluslar
Menometroraji	Düzensiz sikluslar; artmış miktar, süre

2.2. Menorajinin değerlendirilmesi

Menorajinin objektif olarak değerlendirilmesi zordur(6). Siklus boyunca menstrual kan kaybı 80 ml'den fazla olan kadınların 1/3'ü adet miktarlarını hafif veya orta derece olarak kabul ederken, kan kaybı 20 ml'den az olan kadınların %15' i ise kendilerini yoğun adet görüyor sınıfına sokabilmektedirler(5).

Klinik olarak inandırıcı menoraji ile başvuran kadınların %50'sinden azında, doğruluğu objektif olarak kanıtlanan menoraji saptanmıştır. Hastanın tanımı ile menstrual kan kaybının objektif ölçümü arasında değişen bir korelasyon mevcuttur(6).

Son 25 yıl içindeki araştırmalar menorajinin değerlendirilmesinde daha güvenilir ve üretken yöntemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Ne yazık ki bu yöntemler kompleks ve intensif olup, rutin klinik uygulamalar için pratik değildir(6).

Menstrual kan kaybının ölçümü için bir dizi metod geliştirilmiştir. Son yıllarda çoğu araştırma grubu, Hallberg ve Nilsson'un alkalın hematin metodunu kullanarak sıhhi havlu ile atılan hemoglobin ölçümünü önermektedir(7).

Sıhhi havlu sayısı klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte, çoğu çalışmada havlu sayısı ile objektif ölçülen kan kaybı arasında çok az veya hiçbir korelasyon saptanamamıştır (8). Ped ağırlık ölçümü çalışmaların 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.(6)

Kan kaybı miktarının doğrulanmasında detaylı bir menstrual öykü alınması çok önemlidir. Objektif menorejisi olan çoğu kadın süper ped, aynı anda iki ped veya ped ile beraber tampon kullanır. 0,5-2 saat ara ile ped değiştirir, gece iç çamaşırını veya yatak çarşafını kirletecek miktarda, çoğu kez pıhtılı vasıfta vajinal kanama hikayesi verir. (9)

Resimli kan kayıp ölçüm tablosu da yararlı bir skorum sistemi olup, menstrual hacmin ölçümünde kullanılan diğer bir

yöntemdir. ≥ 100 değerinde bir skor 80ml'den fazla menstrual kan kaybına eşdeğerdir(10).(**Şekil-1**)

İsim :

Başlangıç günü : ___/___/___

Hasta No: _____

Havlu	1	2	3	4	5	6	7	8
8								
50								
80								
8	Pıhtı		50 p x 1	1 p x 3				

Havlu	1	2	3	4	5	6	7	8
4								
35								
50								
	Pıhtı							

(Pıhtı; madeni para büyüklüğü=1p/50p gibi)

Şekil-1. Resimli kan kayıp ölçüm tablosu. Tampon için verilen skorlar 1 (hafif lekeli), 5 (orta derece lekeli) ve 10 (tamamı kan ile kaplı). Havlu için verilen skorlar 1,5 ve 20. Küçük ve büyük pıhtı sırasıyla 1 ve 5 olarak skorlanır.

2.3. Menorajinin sebepleri

Menorajinin sebepleri üç büyük kategoride toplanır. Bu sebeplerin bir kısmı dikkatli bir öykü ve muayene ile saptanabilirken, çoğu daha detaylı bir inceleme gerektirir. (6)

2.3.1. Lokal pelvik patoloji

Menoraji sebeplerinin çoğu bu kategoride yer alır. Aşağıdaki patolojilerin hiçbirinde anormal kanamanın mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Prostaglandin sentez veya metabolizma, veya lokal koagulasyon mekanizma bozukluklarının rol oynadığına dair deliller mevcuttur. (11)

Myom

Menstrual kan kaybının objektif ölçümü, menorajinin derecesi ile myomun uterus içi pozisyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. İntrauterin, submukoz, intramural ve subseröz pozisyon sırasıyla menorajinin şiddeti azalmaktadır. (12)

Adenomyozis

Menoraji ile ilişkisi şüphe götürmez ancak objektif kan kayıp ölçümleri seyrekler. Disfonksiyonel vajinal kanama nedeni ile endometriyal rezeksiyon yapılan kadınların %40' ının süperfisial adenomyozise sahip olduğu geçmiş yıllarda gösterilmiştir. (13)

Endometriyozis

Menorajiden prostaglandin ile ilişkili mekanizmalar sorumlu olabilir. (12,14)

Endometriyal polip

Sık görülmemekle birlikte kadınların %12'sinde menoraji mevcuttur. (15)

Polikistik over hastalığı

Seyrek aralıklar ile anovulatuvar disfonksiyonel vajinal kanamaya sebep olurlar. Artmış kanamanın mekanizması bilinmemektedir.(6)

İntrauterin kontraseptif araçları

Modern bakır intrauterin araçlar artmış menstrual kan kaybına çoğunlukla sebep olmazlar. Menoraji geliştiğinde, intrauterin aracın uterus duvarı ile ilişkisinde major bozukluktan (gömülme, parsiyel perforasyon veya rotasyon) şüphelenilmelidir.(16)

Nadir sebepler

Miyometrial hipertrofi ve uterusun vasküler malformasyonlarını içerir.(6)

2.3.2. Sistemik hastalıklar

Menorajisi olan bir kadını değerlendirirken klinisyen ayırıcı tanıda sistemik sebepleri mutlaka düşünmelidir. Bunlar koagulasyon faktörleri ve/veya trombositlerin konjenital ve edinsel bozuklukları olup, menoraji, epistaksis ve gastrointestinal sistem kanamasını içeren mukoz membran kanamaları, kolay morarma ile seyreder. (17)

Koagulasyon bozuklukları, özellikle von Willebrand hastalığı, çoğu klinisyenin düşündüğünden daha sıktır. Yüksek risk faktörlerine sahip olan kadınlar, menorajisi olan tüm adolesanlar, medikal veya cerrahi tedaviye yanıt vermeyen anovulatuvar disfonksiyonel vajinal kanaması olan kadınlar ve anatomik uterus lezyonu olmayıp ovulatuvar disfonksiyonel vajinal kanaması olan kadınlar koagulopati açısından araştırılmalıdır. (5)

2.3.2.1. Konjenital koagulasyon ve trombosit fonksiyon bozuklukları

I) von Willebrand hastalığı

En sık rastlanan konjenital koagulasyon bozukluğu olup, dünya popülasyonunun %1' ini etkilemektedir. (18-20)

Bu hastalık ilk defa 1920' li yıllarda Helsinki-Finlandiya'da Dr. Erik von Willebrand tarafından tanımlanmıştır. Erkekler ve kadınların kanamaya eğilimi olmakla birlikte, özellikle genç kadınların major problem menoreji olacak şekilde daha ciddi boyutta etkilendiklerini saptamıştır. Bir ailede 7 kız çocuğun 5 tanesi menstrual kan kaybı nedeniyle exitus olmuştur. Bugünün standartları ile Dr. von Willebrand böyle geniş bir aileyi inceleyerek kabaca bir çalışma metodu ortaya koymuş; ne yazık ki hastaların trombositlerinin normal görüldüğü halde kanama zamanlarının uzadığını farketmemiştir. Bundan birkaç yıl sonra vWD tanı kriterleri; mukozal membran kanamasında artma, normal trombosit sayısı ile beraber kanama zamanında uzama ve otozomal dominant kalıtım şeklinde ortaya konmuştur. (21)

Günümüzün geliştirilmiş tanısal testleri (**tablo 3**) ile bir kişinin sadece vWD'ye sahip olduğu dökümente edilmekle kalmaz, vWD'in tipi ve subtipi de belirlenir. vWD'deki bozukluk; büyük, multimerik, adeziv plazma proteini olan von Willebrand faktördedir. (21-24)

Tablo 3. von Willebrand Hastalığı İçin Tanısal Testler

-
- vWF:Rco ölçümü
 - FVIII:C
 - vWF:Ag
 - Kanama Zamanı (normal/anormal)
 - vWF multimerik analizi (SDS agaroz elektroforezi ile)
-

Tip 1 vWD'de hastanın ürettiği vWF yapısal ve fonksiyonel olarak normal olup, miktarı azalmıştır.

Tip 2 vWD'de vWF yapısal ve fonksiyonel olarak anormaldir.

Tip 3 vWD'de hasta homozigot olup, az veya hiç (< %3) vWF üretilir. (25,26) **(Tablo 4 ve 5)**

Tablo 4. von Willebrand Hastalığı Tipleri

Tip	Karakteristik özellikleri
1	vWF miktarında kısmi azalma
2A	Yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerlerinde azalma
2B	Yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerlerinin trombosit GPIb/IX kompleksine afinitesi artar
2M	Trombosit fonksiyonları azalır, yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerleri korunur
2N	FVIII'e bağlanmada azalma
3	FVIII düzeyindeki aşırı azalma ile birlikte vWF'ün total eksikliği

Tablo 5. von Willebrand Hastalığı Tip 1,2 ve 3'ün Özellikleri

- Tip 1 (klasik tip)
Hastaların %80' ini oluşturur
Kanama zamanı genellikle uzundur
FVIII, vWF: Ag, vWF : Rco azalır
vWF yapı ve fonksiyonunda bozukluk yoktur
- Tip 2
Hastaların %20'sini etkiler
vWF yapı ve fonksiyonunda bozukluk vardır
- Tip 3
Çok seyrek görülür
FVIII, vWF: Ag, vWF : Rco ölçülemeyecek kadar azalır (<%3)

Tedavi vWD'nin tipine göre değişiklik gösterdiğinden sadece vWD'den şüphelenip teşhis etmek yeterli değildir. Hastalığın tipide belirlenmelidir. (27,28)

vWF fonksiyonu :

İki major fonksiyonu vardır. Zedelenen damar duvarının subendotelial yüzeyine trombositlerin bağlanmasında ve trombositler arası interaksiyon sağlayarak trombosit agregasyonunda önemli rol oynar. Ek olarak plazmada FVIII ile nonkovalen sıkı bir kompleks oluşturarak FVIII'İ hızlı proteolitik değredasyondan korur. (23)

Teşhis :

vWD çoğunlukla otozomal dominant kalıtım paterni gösterdiğinden klinisyen hastanın çocukları, ebeveynleri ve diğer akrabalarında; menoraji, kolay morarma, cerrahi veya diş çekimi gibi invazif prosedürler sonrası aşırı kanama öyküsünü sorgulamalıdır. Aile öyküsü negatif olsa da vWD olasılığı dışlanmamalıdır. Çünkü, ya hastalığın klinik şiddeti etkilenen bireyler arasında farklılık gösterebilir, hasta diğer aile bireylerinde kanama eğilimi olduğunun farkında değildir ya da ailede birey sayısı azdır. Ek olarak ailedeki bireyler artmış menstrual kanamaya sahip olabilir ancak bu durumu normal olarak değerlendirirler. (29)

Ristocetin kofaktör (vWF:Rco) ölçümü tanıda kullanılan en yararlı testtir. vWF fonksiyonunun en iyi göstergesi olup, tüm vWD tiplerinde anormal olarak azalmıştır. vWF:Rco ölçümü, bir antibiyotik olan ristocetin vWF varlığında trombositleri aglutine etmesi esasına dayanır. Bu arada, diğer birçok durumun vWF düzeyini etkilediğini unutmamak gerekir. (17) **(tablo 6)**

Tablo 6. vWF Düzeyine Etki Eden Durumlar

- Kan Grubu
AB kan grublu bireyler 0 kan gruplulara göre %60 - %70 daha fazla vWF düzeyine sahiptir
 - Stres, DIK, hamilelik, oral kontraseptifler, kollagen doku hastalıkları vWF düzeyini artırır
 - Hipotroidi, FVIII düzeyini azaltır
-

II) Diğer Konjenital Koagülasyon ve Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Diğer birçok konjenital koagülasyon bozukluğu kadınlarda menoraji ve diğer kanama semptomları ile ilişkili olabilir. **(tablo 7)** Bunlar izole FVIII veya FIX, FXI eksiklikleri, disfibrinojenemi ve nadiren afibrinojenemi veya FII, FV, FVII, FX gibi bozuklukları kapsar. (30)

Tablo 7. Menoraji ile ilişkili sistemik kanama bozuklukları

- **Konjenital hemostaz bozuklukları**
 - vWD
 - FVIII veya FIX eksikliği (hafif hemofili taşıyıcıları; nadiren homozigot FVIII veya FIX bozukluğu)
 - FXI eksikliği
 - Diğer seyrek pıhtılaşma faktör eksiklikleri (afibrinojenemi, FV, FVII, FX eksiklikleri)
 - Disfibrinojenemi
 - Hiperfibrinolitik durumlar
 - α 2-antiplazmin eksikliği
 - PAI-1 eksikliği
 - Trombosit fonksiyon defektleri
- **Kazanılmış hemostaz bozuklukları**
 - ITP

TTP, HELLP sendromu
İlaca bağlı trombositopeni
HIV- ilişkili trombositopeni
Trombosit fonksiyon defektleri
Kazanılmış FVIII inhibitör
DIK
Hepatoselüler hastalık
Vitamin K eksiklik durumları
Oral antikoagulanlar

a) FVIII ve FIX eksikliği hafif taşıyıcıları

Ciddi hemofili A veya B, kadınlarda nadir iken, çoğu hemofili A veya B taşıyıcısı subnormal FVIII ve FIX düzeyine sahiptir. Liyonizasyon sonucu kadınların bir kısmı çok düşük faktör düzeyine (%20'nin altında) ve böylece kanama eğilimine sahip olabilirler.(17) **(tablo 8)**

Tablo 8. FVIII ve FIX eksikliği hafif taşıyıcılarında kanama semptomları

- Menoraji
 - Kolay morarma
 - Düşük
 - İşlem sırasında aşırı kanama
Dilatasyon ve küretaj
Sezeryan
Epizyotomi
Epidural/spinal anestezi
Amniosentez
İnvazif dental girişim
-

b) FXI eksikliği

Çoğunlukla Askenazi yahudilerinde görülür. Otozomal bir bozukluktur; FXI düzeyi homozigot hastalarda çok düşük iken (<15 IU/dL) heterozigot hastalarda düşük-normaldir. FXI

konsantrasyonu ve kanama semptomları arasındaki korelasyon zayıftır. Spontan kanama seyrek olup, kanama genellikle travma veya cerrahi sonrası görülür. Homozigot veya heterozigot FXI eksikliği olan kadınlarda menoraji rapor edilmiştir. (31)

c) Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları

Glanzmann trombastenisi ve Bernard-Soulier sendromu gibi ciddi trombosit fonksiyon bozuklukları seyrek olup, hayatın erken dönemlerinde teşhis edilir. Diğer konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları daha sık ve orta şiddetli olup, aşırı vajinal kanaması olan kadınlarda gözden kaçabilir. Trombosit depo havuzu hastalığı ve trombosit salınım bozuklukları bu kategoriye girer. Bu bozukluklar genellikle mukoz membran kanaması ve kolay morarma ile semptom verirler. (27,28)

Glanzmann trombastenisi; otozomal resesiftir. Trombosit yüzeyinde bulunan ve fibrinojen reseptörü olarak görev yapan glikoprotein IIb-IIIa eksiktir. Bu nedenle ADP, kollagen, epinefrin ve trombin ile trombosit agregasyonu olmaz, ancak ristosetin ile trombosit agregasyonu normaldir. (42)

Bernard-Soulier sendromu; periferik yaymada dev trombositlerle karakterize olan bu hastalık da otozomal resesiftir. ADP, kollagen ve epinefrin ile trombosit agregasyonu normaldir, ancak ristosetinle trombosit agregasyonu olmaz. Trombosit sayısında da hafif azalma vardır. Trombositlerin subendotele yapışmasında anormallik vardır. Bunun nedeni trombosit yüzeyinde bulunan ve vWf için reseptör olarak görev yapan glikoprotein Ib-IX kompleksinin bu sendromda eksik olmasıdır. (42)

Platelet depo havuzu hastalığının kalıtım paterni kesin olarak bilinmemektedir. Trombositlerdeki yoğun granüllerin sayısı yada

içerikleri azalmıştır. Bunun olası nedeni, megakaryositlerdeki granül oluşumunun anormal olmasıdır. ADP salınımı yetersiz olduğu için trombosit agregasyon anormalliği karakteristiktir. ADP ve epinefrin ile primer agregasyon dalgası oluşur, ancak bozukluğun derecesine göre sekonder agregasyon dalgası anormaldir. (1)

Trombosit agregasyon testleri konjenital trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısında kullanılan major laboratuvar metodudur. (32,33) (tablo 9)

Tablo 9. Trombosit fonksiyon bozukluklarında ayırıcı tanı

Test	Trombasteni	"Storage Pool" hastalığı	Salınım bozukluğu	Bernard-Soullier sendromu
Platelet sayısı	N	N	N	↓
Platelet morfolojisi	N	N	N	Dev plateletler
Kanama zamanı	↑↑	N ↑	↑	↑
Pıhtı büzüşmesi	Bozuk	N	N	N
Yüksek konsantrasyonda ADP ile agregasyon	Bozuk	N	N	N
Düşük konsantrasyonda ADP ile agregasyon	Bozuk	İkinci faz gözlenmez	İkinci faz gözlenmez	N
Kollagen ve epinefrinle agregasyon	Bozuk	Bozuk	Bozuk	N
Ristosetinle agregasyon	N	N	N	Bozuk

2.3.2.2. Kazanılmış koagülasyon ve trombosit ile ilgili bozuklukları

Birçok kazanılmış koagülasyon bozuklukları anormal vajinal kanama, diğer tip mukoz membran kanaması, kolay morarma ve/veya cerrahi girişim sonrası fazla miktarda kanama ile semptom verebilir.

En sık görülenler;

- İdiyopatik trombositopenik purpura
- İlaça bağlı trombositopeni

- Trombosit fonksiyon bozuklukları
- Vitamin K eksiklik durumlarıdır. (17)

İdiyopatik trombositopenik purpura

Erişkinler ve 10 yaşından büyük çocuklarda görülür. Genellikle otoimmün karakterdedir. Otoimmün trombositopenik purpura bayanlarda daha sık görülür, sinsi başlar ve mukoz membran kanaması, peteşi, ekimoz ile karakterizedir. Menoraji major semptom olabilir ve akut kan kaybı ile senkopa yol açabilir. Hastalarda romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, Hashimoto troiditi vs. gibi otoimmün bozukluklara ait aile öyküsü olabilir. Trombositopeniye ek olarak pozitif coombs testi, pozitif antinukleer antikor ve azalmış serum immünglobulinleri gibi diğer immünolojik bozukluklara laboratuvar testlerinde rastlanabilir. (17)

İlaça bağlı trombositopeni

Duyarlı bireylerde bazı ilaçlara ikincil idiyopatik trombositopenik purpuraya benzer bir sendrom gelişebilir. Bu tip ilaçlar (kinidin, kinin, sulfonamidler, klorotiazid, valproik asit) trombosit yüzeyindeki ilaca karşı gelişmiş immünglobulin G'ye bağlanır. Bu olay trombosit aktivasyonu ve invivo trombosit agregasyonu ile sonuçlanır(32). Heparin ilişkili trombositopenide (HAT) heparin uygulanımı, heparin ile reaksiyona girerek heparin-antikor immun komplekslerini oluşturacak Ig G antikorlarının oluşmasına sebep olur. Bu immun kompleksler trombosit Fc reseptörüne bağlanarak trombositleri aktive ederler. HAT ≥ 1 hafta süre ile heparin alan erişkinlerin %1-3'ünde görülür. HAT gelişenlerin %10-15'inde fatal, ani arteriyel veya venöz trombozlar gelişebilir; amputasyon gerektirebilir. (34)

Kazanılmış platelet fonksiyon bozuklukları

Birçok sistemik hastalık ve ilaç platelet disfonksiyonuna sebep olup, çabuk morarma, mukoz membran tipi kanama, cerrahi veya travma sonrası aşırı kanama ile seyredebilir.

Sistemik bozukluklar üremi, karaciğer hastalığı ve myeloproliferatif bozuklukları kapsar.

Çeşitli ilaç grupları (antiinflamatuvar ajan, trisiklik antidepresan, çeşitli antibiyotik ve antikoagulanlar) trombosit fonksiyonları ile etkileşir. Asetilsalisilik asit, bir siklooksijenaz inhibitörü olarak trombosit prostaglandin yolunda tromboxan A2 oluşumunu engeller. Aspirinin trombositlerdeki etkisi irreversibledir. Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar; ibuprofen, indometasin, naproksen trombosit fonksiyonlarının reversibile inhibitörleridir. Klinik kanama bulguları, çoğunlukla bu ilaçlardan herhangi biri altta vWD gibi kanama bozukluğu olan bir kişi tarafından alınır ise ortaya çıkar. (17)

Kazanılmış FVIII inhibitörleri

Seyrek olmakla birlikte bir pıhtılaşma faktörüne karşı kazanılmış inhibitörler çoğunlukla FVIII'e karşıdır. Sıklıkla hayatı tehdit eden ani başlangıçlı hemorajik komplikasyonlar ile seyreder; uygun tanıdan hemen şüphelenip hızlıca dökümente edilmelidir. FVIII oto antikorları sistemik lupus, eritematozis, romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklar ve postpartum kadınlar gibi birçok durumda görülebilir(35-38). Otoantikorlar termde veya erken postpartum periyodda gelişebilir, bu durumda inhibitörün spontan kaybı sıktır(38). Kazanılmış FVIII inhibitörleri çoğunlukla ani başlangıçlı hızlı yayılım gösteren yumuşak doku hemorajileri,

durdurulamayan epistaksis ve/veya gastrointestinal kanama veya vajinal kanama ile seyrederek. Diagnostik ponksiyon yerlerinde ciddi kanamalar görülür. aPTT uzar ve FVIII azalır, sıklıkla %3 düzeyindedir. FVIII inhibitör testi pozitifdir. (39)

Vitamin K eksiklik durumları

Belirgin kanama gösteren vitamin K eksikliği; malabsorbsiyon sendromları (çöliyak hastalığı, kronik diare), kumadin overdose ve β -laktam antibiyotikler gibi belirli ilaçlar ile gelişebilir. PT ve aPTT uzamıştır, trombosit sayısı ve trombin zamanı normaldir. PT genelde aPTT'den daha fazla uzamıştır; vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX, X) azalmıştır. (17)

2.3.3. Disfonksiyonel vajinal kanamalar

Anormal vajinal kanama sebebi olarak genital sistem hastalıkları ve sistemik hastalıklar elimine edildikten sonra disfonksiyonel vajinal kanama teşhis edilir. (6)

Disfonksiyonel vajinal kanama; miktarca artmış menstrual kan kaybı ile birlikte uzun süreli ve kısa aralıklarla olan kanamayı da içerir(9). Anormallik hipotalamusa lokalize olduğunda disfonksiyonel vajinal kanama anovulasyon ile birlikteyken (40), endometriyal fonksiyon bozukluğunda normal ovulatuvar sikluslar görülür(41). Karşılanamayan östrojenin artmış miktarının yoğun kan kaybına yol açma mekanizması bilinmemektedir. Progesteron yokluğunda artan östrojen seviyesi, insan endometriyum kültürlerinden elde edilen kapiller endotelial hücrelerden prostasiklin sekresyonunu artırır. Bu prostasiklin artışı anovulasyon ile ilişkili menorajinin sebebidir.(6)

2.4. Menstruasyon süresince hemostaz

Menstrual kanamanın kontrolü ve sonlandırılmasında hemostazın rolü günümüzde henüz anlaşılammıştır. Ancak menstruasyonun ilk 20 saati boyunca endometriyal damarlarda platelet ve fibrin hemostatik tıkaçları gösterilmiştir.(43) Bu nedenle menstruasyon sırasında uterus hemostazında hemostatik tıkaç oluşumunun sekonder ancak önemli rol oynadığı düşünülmektedir.(44) Endometriyal arterioller (45) ve/veya myometriyal arterlerin (46) konstrikşiyonu ise primer hemostatik role sahiptir. Bu sebeple herhangi bir koagulasyon bozukluğu (damar veya trombosit bozukları, koagulasyon faktör eksikliği ve von Willebrand hastalığı) artmış menstrual kan kaybı ile sonuçlanabilir. Normal ve anormal menstruasyonda uterus fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli rol oynayan diğer faktörler; doku rejenerasyonu, prostaglandinler, inflamasyon ve myometrial kotraktiledir.(10)

Menoraji, koagulopatisi olan kadınların sıklıkla en belirgin şikayetidir. Kanama bozukluklarının patofizyolojisinin iyi anlaşılması bu durumların teşhis ve tedavisinde klinisyene yol gösterecektir. (47)

Normal hemostaz

Üç faza ayrılır.

a) Primer hemostaz : Vasküler vazokonstrikşiyon, trombosit adezyon ve agregasyonunu içerir. Damar hasarı sonucu subendotelyal protein komponentleri, başta kollagen fibrilleri olmak üzere kanın şekilli ve plazma komponentleri ile temas eder.

Açığa çıkan kollagene trombositler tek tabaka halinde yapışır ve böylece hemostazı başlatır. Trombosit adezyonu primer olarak vWF'e bağlıdır. vWF; damar duvar komponentleri ve trombosit yüzeyinde bulunan spesifik bir reseptör olan GPIb/IX kompleksi arasında moleküler köprü görevi yapan bir plazma proteindir. Adezyona uğrayan plateletler daha sonra trombosit agregasyonunun potent agonistleri olan adenosine difosfat (ADP) ve tromboxan A2 (TXA2) salınımına yol açacak şekilde aktivasyona uğrarlar. Bu ajanlar, tek tabaka halindeki trombositlere diğer trombositlerin agregasyonunu stimule ederler. Fibrinogen; bir diğer trombosit reseptörü glikoprotein IIb/IIIa kompleksini aktive ederek agregate olmuş trombositleri birbirine sıkıca bağlar. TXA2 trombosit membran fosfolipitlerinden oluşur ve vazokonstriksiyonu stimule ederek hemostazı hızlandırır. (47)

b) Sekonder hemostaz : Koagulasyon kaskadının aktivasyonu (sekonder hemostaz) primer trombosit tıkaçının stabilizasyonunu sağlar. Sekonder hemostaz sonunda trombinin etkisiyle soluble plazma prekürsörü olan fibrinojenden fibrin oluşur. Koagulasyon faktörlerinin çoğu yapısal olarak tripsin ve kimotripsine (serin proteazlar) benzeyen proteolitik enzimlerdir. Dolaşımda inaktif formda sirküle eden enzimler ard arda aktive olarak başlatıcı olayın dramatik olarak büyümesini sağlar. FV ve FVIII'in aktive olup, plazma membranında bulunan makro molekuler kompleksler ile birleşmesi olayı hızlandırır. (47) Bu birleşme ile pıhtı oluşan yerde yüksek konsantrasyonda koagulasyon faktörleri açığa çıkar ve enzimatik aktivite artar. (48)

1964 yılında öne sürülen kaskad hipotezine göre FXII aktivasyonu ile başlayan kontakt (intrinsek) yol ve subendotelial bölgeden açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlayan doku faktörü (ekstrensek) yolundaki reaksiyon dizileri sonucundaki iki yolun son ürünleri FX aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak olarak

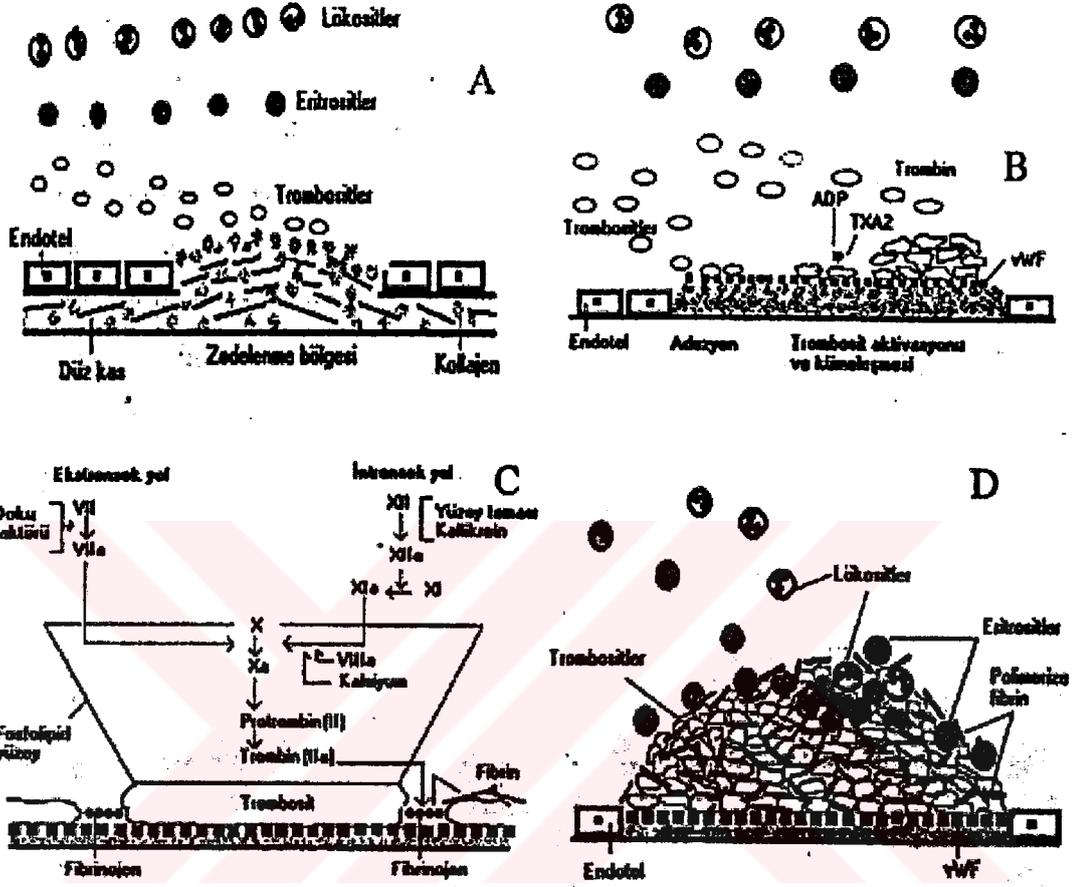
devam eden yol, trombin ve sonunda fibrin oluşumu ile biter. (42) Bu modelde aktive FXII, FXI' i aktive eder; FXIa tarafından da FIX aktive olur. Bu aşamadan sonra FIXa, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyumu içeren bir makromolekuler kompleks FX'u aktive eder. (47)

Alternatif olarak ekstrensek yol FVII'nin TF ve az miktarda FXa ile aktivasyonuyla başlamaktadır. FVIIIa, TF, fosfolipid ve kalsiyumdan oluşan bir makromolekuler kompleks daha sonra FX'u aktive eder.

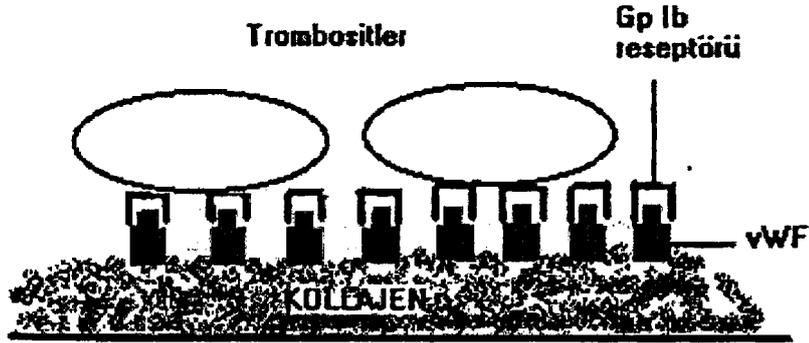
Üçüncü bir makromolekuler kompleks ise; FXa, FVa, fosfolipid ve kalsiyumu içerir; protrombini aktive formu olan trombine çevirir.

Son basamakta trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür ve FXIII sayesinde fibrin monomerleri arasında köprüler oluşur (47).
(Şekil 2, 3, 4)

Yakın zamanda koagülasyon kaskad modeli yeni düzenleyici basamakların saptanması üzerine modifiye edilmiştir. (49,50) Artık normal hemostazın başlamasına FIX'un FVIIa/TF kompleksi ile aktivasyonunun major rolü olduğuna inanılmaktadır. FVIIa/TF kompleksi FIX'u aktive ederek intrensek ve ekstrensek yollar arasında önemli bir bağlantı sağlar. (47) Pıhtılaşmanın başlamasında TF yolu tek başlangıçtır ama TFPI tarafından hızla inhibe olduğu için FX aktivasyonunun devamı FIXa ve FVIIIa'yı kesinlikle gerektirir (42). **(Şekil 5)**



Şekil 2. Normal hemostazide gelişen olaylar dizisi şematik olarak görülmektedir A. Damar zedelenmesi bölgesinde endotel kaybı ve geçici vazokonstriksiyon B. Trombositlerin vWF aracılığı ile damar duvarına adezyonu, aktivasyonları sürecinde şekil değişikliğime uğraması, granüllerinden ADP ve TXA₂ serbestleşmesi ve bunların etkisiyle trombositlerin ilave olarak kümeleşmesi ve primer hemostazisinin sağlanması C. Zedelenen dokudan açığa çıkan doku faktörü ve trombosit yüzeylerinde fosfolipidlerin eksprese olup pıhtılaşma sistemini aktive etmesi, trombin oluşumu ve aktivasyonu ile fibrin oluşumu D. Polimerize fibrinin trombositleri sıkılaştırması ve kalıcı hemostatik tıkaç ile sekonder hemostazisinin sağlanması, hemostatik trombüse dolaşımdaki eritrositlerin, nötrofil lökositlerin ilave olması



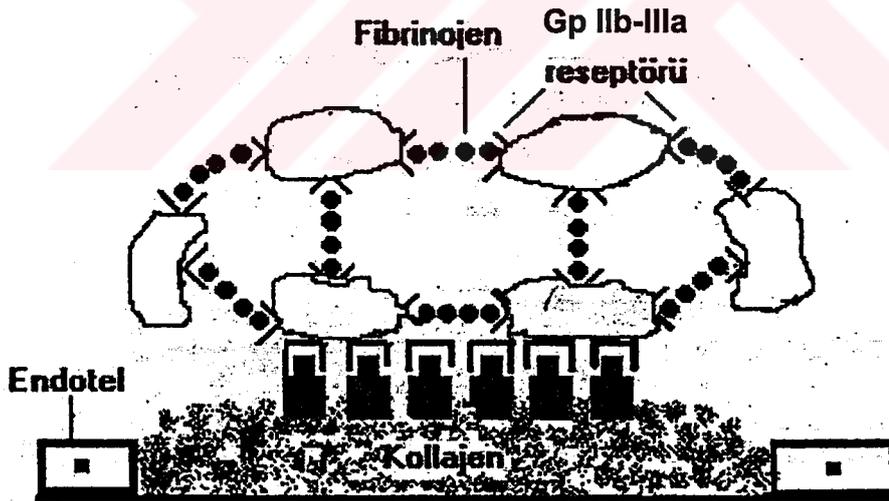
Endotel

Endotel

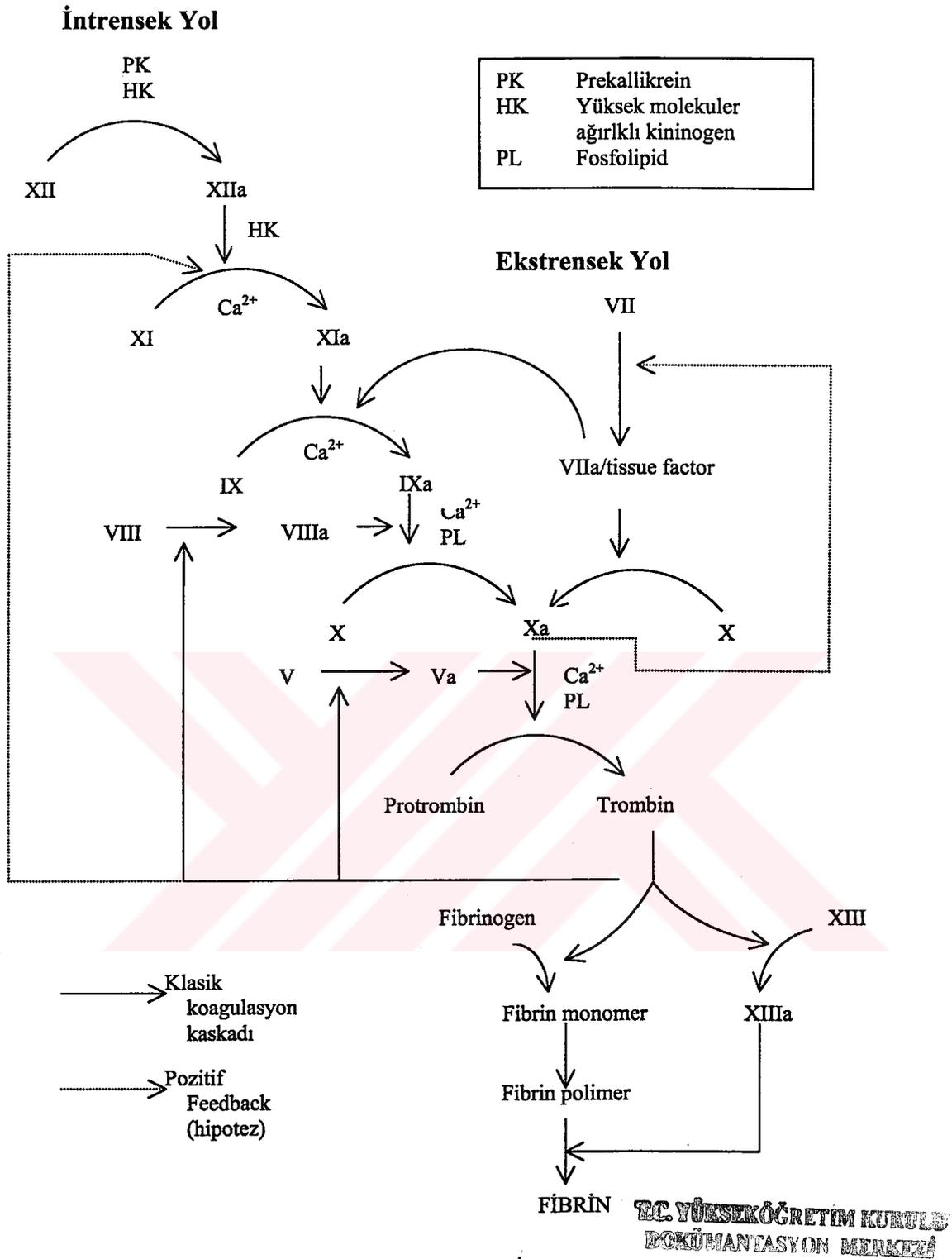
Endotel

ADEZYON

Şekil 3. Trombositlerin adezyonu. Trombositler, yüzeylerindeki GpIb reseptörleri ile endotelaltı kollajen doku arasında köprü işlevi gören vWF'ün aracılığı ile damar duvarına adezyon oluştururlar.



Şekil 4. Trombositlerin kümeleşmesi. Fibrinogen, trombositlerin yüzeylerindeki GpIIb-IIIa reseptörleri arasında köprüler oluşturarak kümeleşmeyi sağlar.

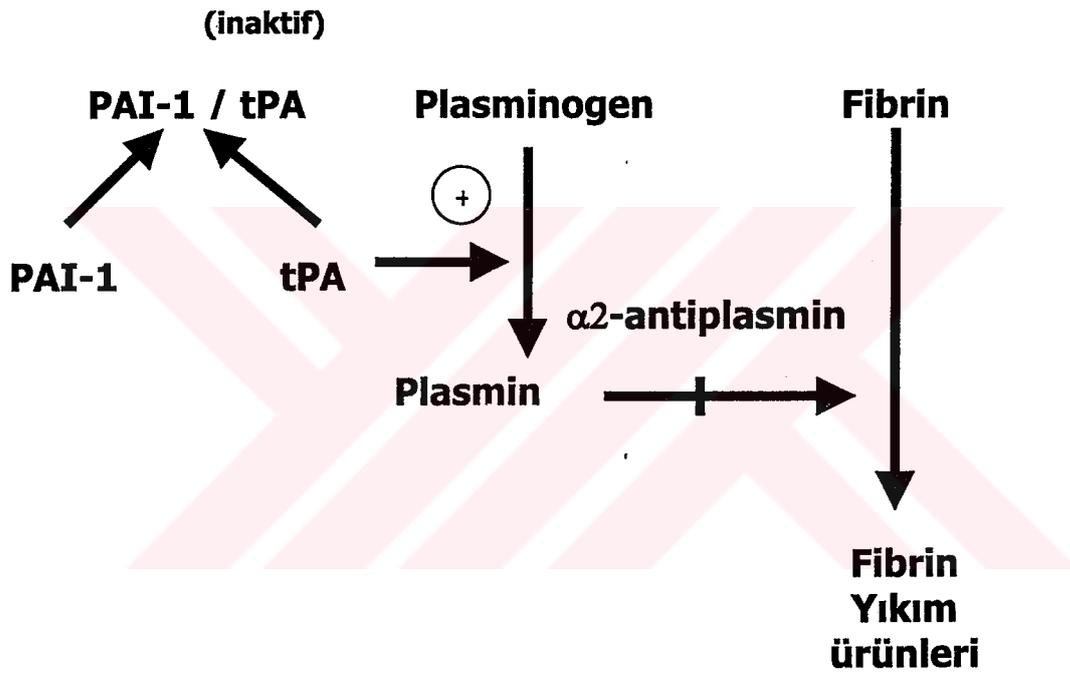


Şekil 5. Modifiye koagulasyon kaskadı : Tissue faktör/FVII kompleksiyle FIX'un aktivasyonu ve trombin ile FV, FVIII ve olasılıkla FXI'in pozitif feedback aktivasyonu.

c) Fibrinolitik sistem : Oluşmuş hemostatik tıkaçın çözülmesinden sorumludur. (51) Sistem, inaktif proenzim olup,

enzimatik olarak aktif plazmine dönüşen plasminojen ve diğer düzenleyici proteinleri içerir. Plasminojenin esas fizyolojik aktivatörü doku plasminojen aktivatörüdür.

Fibrinolitik aktivitenin önlenmesi doku plasminojen aktivatör seviyesinde plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile, plasmin seviyesinde ise α 2-antiplasmin ile gerçekleşir. (47) (**Şekil-6**)



Şekil 6. Fibrinolitik sistem ve regulasyon noktaları

3. MENORAJİ NEDENİ OLAN TROMBOSİT FONKSİYON VE KOAGULASYON BOZUKLUKLARININ ARAŞTIRILMASI

Menoraji öyküsü olan bir kadında koagulasyon ve trombosit fonksiyon bozuklukları aşağıda belirtilen laboratuvar tetkikleri ile araştırılabilir.

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma
- Retikülosit sayımı
- Protrombin zamanı
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Fibrinojen
- Faktör düzeyleri
- vWF:Rco ölçümü
- vWF:Ag ölçümü
- Kanama zamanı
- Trombosit agregasyon testleri

3.1. Trombosit agregasyon testleri

Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agregate olduğu bilinmektedir. Trombosit agregasyonu; bir trombositin diğerine yapışmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bu fenomen, trombositten zengin plasma (PRP) veya tam kana agregate edici ajanların eklenmesi ile indüklenir. Agregasyon kalsiyum, fibrinojen, bir veya birçok plasmatik faktör ve agregate edici ajanın varlığına bağlıdır.

Agregate edici ajanların seçimi teorik temellere bağlıdır. ADP ve epinefrin(adrenalin) trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollagen ise trombositler tarafından ihtiva edilmez, damar duvarında bulunur ve vaskuler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agregate edici veya prokoagulan faktör olarak kabul görür. Böylece kollagene invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir.

En sık kullanılan agonistler trombin, kollagen, arasıdonik asit, ristosetin, ADP ve epinefrindir.

Trombosit agregasyon testi; trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. Kalıtsal ve edinsel trombosit disfonksiyon durumlarının teşhisi ve uygun tedavi şeklinin seçiminde klinik öneme sahiptir.

Üç çeşit agregasyon testi mevcuttur:

1. PRP ile optik agregasyon
2. Tam kan ile impedans agregasyon
3. ATP salınımının ölçümü (luminesans)

OPTİK AGREGASYON

İnvitro trombosit agregasyonu ile trombositlerin invivo primer hemostatik tıkaç oluşturma yeteneği ortaya konulmaya çalışılır.

Antikoagüle kan örneğinden elde edilen plasma suspansiyonundaki plateletler düşük dozda santifüj edilerek PRP elde edilir. PRP'yi içeren küvete agonist eklenmesini takiben trombositler agregate olarak yanıt verdiğinde ışık transmisyonunda değişiklik olur ve bu değişiklik cihaz tarafından kaydedilir. Trombosit agregatı oluşturacak agonist ne kadar güçlü ise PRP içinden geçen ışık miktarı o kadar fazla olur.

İMPEDANS AGREGASYONU

İmpedans (veya elektriksel rezistans) agregasyon metodu optik bir yöntem değildir. Tam kanda çalışılır.

Test örneğini içeren küvet içine bir elektrod probu yerleştirilir. Prob temel olarak iki metal tel içerir. Prob dolaşımına milivolt aralığında alternatif akım voltajı tatbik edilir. Agregate edici agonist küvete eklenir ve trombositler daldırılan metal tel üzerinde kümeleşir. Bu kümeleşme dolaşımında elektriksel rezistans oluşturur. Oluşan rezistans değişikliği alet tarafından ölçülür ve ohms olarak değerlendirilir. Test, agonist eklendikten sonra 4-6 dakika içinde gerçekleştirilir.

Tam kanda impedans agregasyon testi, PRP'de optik agregasyon testi ile karşılaştırıldığında bir takım üstünlüklere sahiptir;

- Tam kan impedans agregasyonu ristosetinine göre daha sensitiftir. Böylece vWD teşhisinde kanama zamanı ve vWF ölçümüne göre daha kıymetlidir.
- Kan örneğinin optik özelliklerinden etkilenmediğinden lipemik ve trombositopenik örneklerde daha güvenilir olarak kullanılabilir.
- Daha fizyolojiktir; trombositlerin doğal ortamında değişiklik yapılmadan fonksiyonları değerlendirilir.
- Santrifüj gerektirmediği için trombosit manipulasyonu önlenmiş olur; özellikle megatrombosit sayısının arttığı durumlar için bu özellik faydalıdır.

ATP SALINIM ÖLÇÜMÜ (LUMİNESANS)

ATP salınımı PRP ve tam kanda ölçülür. Lumi-agregometrenin temel prensibi, extrasellüler ATP için sensitif luminesant (lusiferin) ile ATP sekresyonu ve eş zamanlı olarak agregasyon ölçümüdür.

Luminesans ölçümü normal veya bozulmuş dense granül salınımını ortaya koyar, sekresyon defektleri ve depo havuz hastalığının teşhisi için en duyarlı testlerden biridir.

Tablo 10. Tam kanda trombosit agregasyon (impedans değişikliği) ve ATP salınımı

Ajan	Final kons.	İmpedans değişikliği (ohm)	ATP salınımı (nmol)
Trombin	1 U/ml	-	>0,5
Kollagen	2 mg/ml 5 mg/ml	21±3 23±4	1,1±0,3 1,3±0,2
Araşidonik asit	0,5mM 1,0mM	11±3 12±4	1,0±0,2 1,3±0,3
ADP	5,0 mM	9±4	0,3±0,2
Ristosetin	1,0 mg/ml	>5	-

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya menorajisi mevcut olup, demir eksikliği anemisi gelişen toplam 67 kadın alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 32,6 \pm 1,1 (range 17-50) dir. Hastaların eritrosit indeksleri (Hb \downarrow , Htc \downarrow , MCV \downarrow , MCHC \downarrow , RDW \uparrow) ve doku demir içeriği (serum Fe \downarrow , TDBK \uparrow , transferin sat. \downarrow , ferritin \downarrow) DEA ile uyumluydu. Son 14 gün içinde aspirin, NSAID ve trombosit fonksiyonunu etkileyecek herhangi bir medikasyonu kullanmaması ve östrojen içeren tedavinin en az bir menstrual siklus öncesi kesilmesi sağlandı. Tüm hastalardan detaylı menstrual öykü ve aile öyküsü alındı. İlk başvuru sırasında tam kan sayımı periferik yayma, serum Fe, TDBK, % sat, ferritin, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer, FVIII, FIX, FXI, kan grubu, kanama zamanı, tam kan platelet agregasyonu (ADP, AA, Ristosetin, Kollagen ile), RCoF ölçümü ve pelvik USG incelemeleri yapıldı. Hastalara 12 hafta süre ile oral elementer demir tedavisi verildi. Tedavi sonrası tam kan sayımı, periferik yayma, serum Fe, TDBK, % sat, ferritin ve tam kan platelet agregasyonu tekrar çalışıldı.

Çalışmadan dışlanım kriterleri aşağıdadır:

- Bilinen endokrin veya hemostatik bozukluk olması,
- Son 2 ay içerisinde intrauterin araç kullanımı,
- Son 14 gün içinde aspirin, NSAID ve trombosit fonksiyonunu etkileyecek diğer medikasyonların kullanımı,
- Son menstrual siklus boyunca oral kontraseptif veya progestajen kullanımı

- Submukoz myom, >2cm çaplı myom, uterusu ait polip, over tümörleri ve endometrioma saptanması

Tam kan sayımı için kan örnekleri, Beckton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagulanlı tüplere alınmış ve Beckmann Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım aleti ile sayım yapılmıştır. Hazırlanan periferik yaymalar Olympus marka mikroskop ile değerlendirilmiştir.

Serum Fe, TDBK, % sat, ferritin için kan örneği 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan BD Vacutainer tüplere alınmıştır. 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek serum örneği ayrıldıktan sonra Shimadzu UV120-02 spektrofotometresinde BioMerieux Ferrimat hazır kitleri kullanılarak serum Fe tayini yapılmıştır. TDBK, Beckmann Coulter Immage Nefelometresinde transferrin çalışıldıktan sonra hesaplanmıştır. Ferritin ise Ciba-Corning firmasının ACS:180 plus tam otomatik chemiluminescence cihazında çalışılmıştır.

PT, aPTT, fibrinojen, FVIII, FIX, FXI, D-Dimer için kan örneği venöz yoldan %3,8 sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek plasma örneği ayrılmıştır. Diagnostica Stago firmasının hazır kitleri kullanılarak aynı firmaya ait STA Compact cihazı kullanılarak tetkikler çalışılmıştır.

Tüm santrifüj işlemleri için Hettich Universal 32R santrifüjü kullanılmıştır.

Tam kan platelet agregasyon çalışmaları için gereken kan örneği sabah erken saatte alınmıştır. Hafif turnike eşliğinde 19 G iğneli plastik enjektörler kullanılarak alınan tokluk kan örneği BD Vacutainer 4,5 ml %3,8 sitratlı (1/10) tüplere konulmuştur. Agregasyon testleri kan alındıktan sonra 2-3 saat içinde tamamlanmıştır.

Tam kan platelet agregasyonu ve eş zamanlı olarak sekresyonu, tam kan platelet lumiagregometre (Model 500 Ca Chronolog Corporation) ile üretici firmanın kullanma talimatına göre çalışılmıştır. Kan örneğini içeren sitratlı tüpler 7-8 defa yavaşça alt

üst edildikten sonra içinden 450 µL sitratlı tam kan alınıp; 450 µL serum fizyolojik içeren, disposabl silikonize stir bar yerleştirilmiş polistiren okuma küvetine (Chronolog kat. No: 367) konulmuştur. Küvetler cihazın inkubasyon çukurunda 37°C'ye kadar inkübe edilmiştir. En az 10 dakika inkübasyon süresinden sonra 100 µL lusiferin (Chronolog No: 395 Chrono Lume Reagent) okuma küvetine eklenmiş ve 5 dakika boyunca monitörden agregasyon ve sekresyon eğrilerinin stabilitesi gözlenmiştir. Eğrilerin stabilitesi sağlandıktan sonra elektrod küvete yerleştirilmiş ve örnek 2 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Süre sonunda standart miktarda ADP (10 µL) eklenerek agregasyon ve sekresyon ölçümleri 6 dakika sonunda gerçekleştirilmiştir. Aynı işlem AA (15 µL), Ristosetin (10 µL) ve kollagen (5 µL) için sırasıyla tekrarlanmıştır.

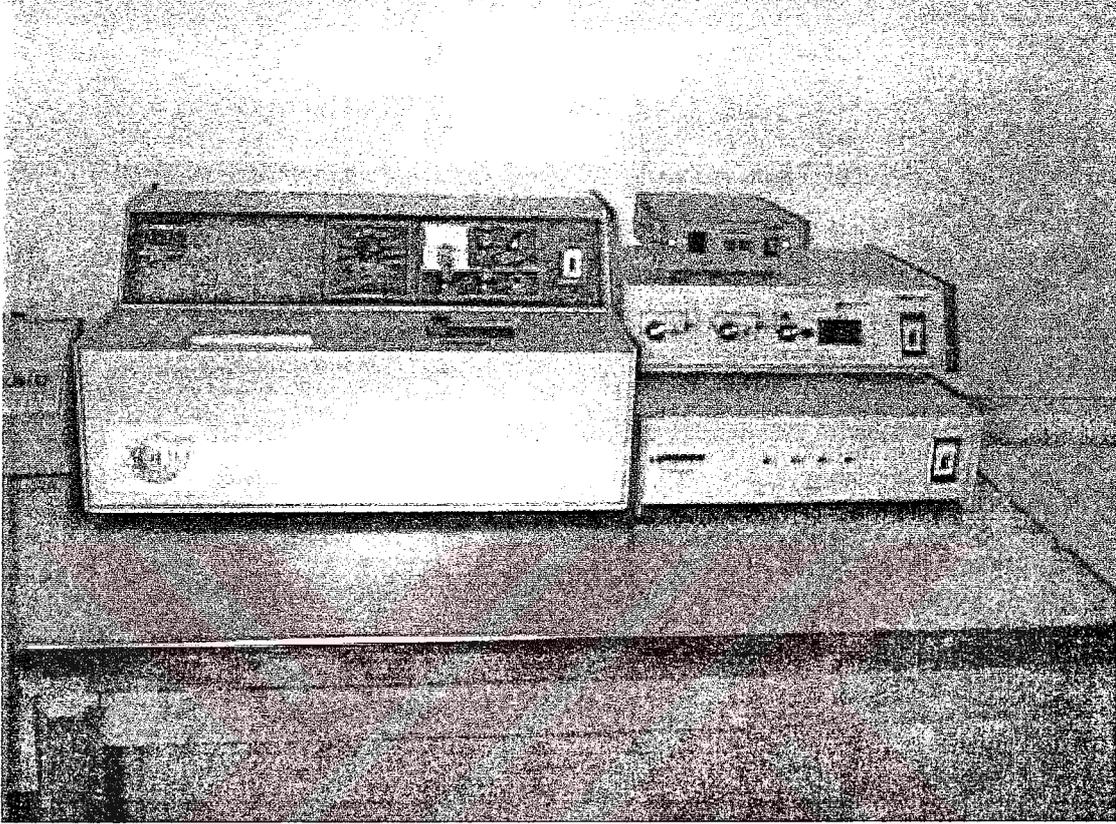
Tüm platelet agregasyon çalışmaları kontrollü olarak yapılmıştır.

Ristosetin Co-Factor çalışması için sitratlı kan 100 g devirde 15 dakika santrifüj edilerek PRP elde edilmiştir. 100 µL PRP, 100 µL TBS ile dilüe edilerek Start Reagent elde edilmiştir. Daha önceden RCof kalibrasyonu yapılmış cihazın monitöründen vWF-Co Factor programı seçilerek çalışmaya geçilmiştir. Teflon kaplı stir-bar konmuş pyrex okuma küvetine elimizde hazır bulunan Co-Factor kitinden 100 µL platelet konulup, üzerine 25 µL ristosetin ilave edilerek, küvet okuma yuvasına konulmuş ve inkübasyon başlatılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda 25 µL Start Reagent eklenerek 3. dakikada reaksiyon otomatik olarak sonlanmıştır.

Tüm hastalara, menoraji sebebi olabilecek jinekolojik nedenleri değerlendirmek amacıyla Radyoloji Anabilim Dalı tarafından pelvik USG yapılmıştır.

İstatistiksel analiz Bioistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS istatistik programı ile χ^2 testi, t testi, oranlar testi, spearman korelasyon analizi, pearson korelasyon analizi ve eşik değer analizi kullanılarak yapılmıştır.

**Resim 1. Tam kan platelet lumiagregometre (Model 500 Ca
Chronolog Corporation)**



TROMBOSİT AGREGASYON & SEKRESYON & RİSTOSETİN KOFAKTÖR AKTİVİTESİNE AİT ÖRNEK EĞRİLER

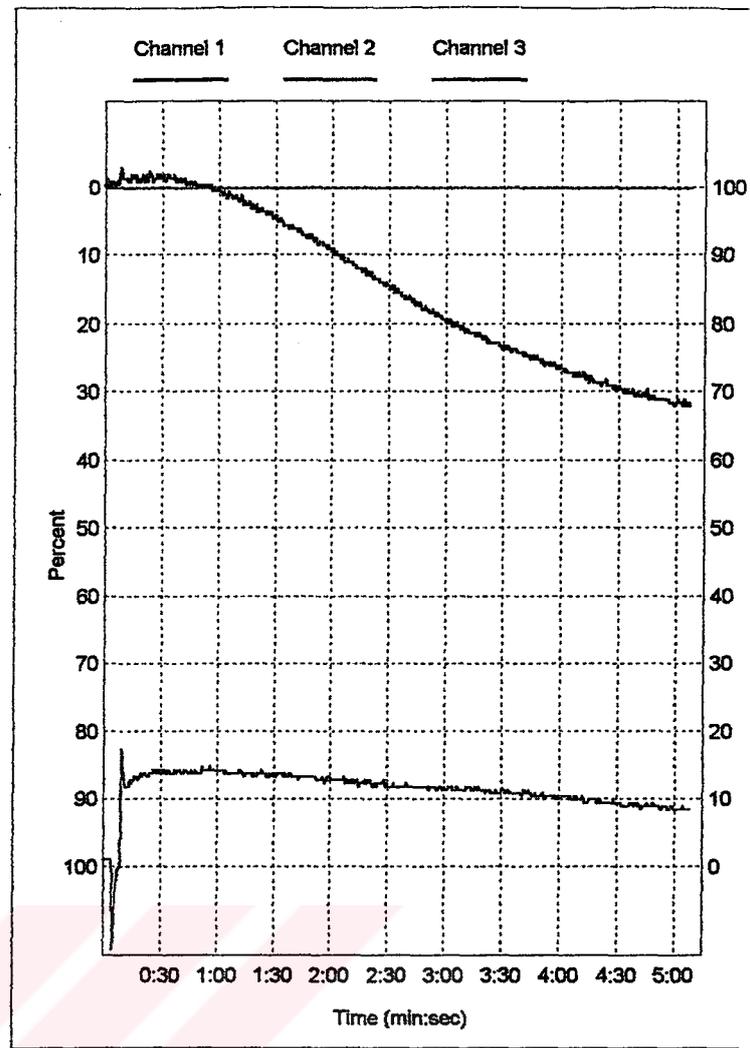


➤ KONTROL-T.KAN, ADP
Date 05/08/2001

anel	1	2	3
ument	Imp	Opt	Lum
gent	ADP		ADP
er	10 uL.		10 uL.
	1000	1000	1000
	20/5		2/40
litude	13 ohm	0%	0.80 nm
e	5	0	97

Comments

M KAN'DA ADP İLE ELDE EDİLEN NORMAL
İREGASYON VE SEKRESYON EGRİLERİ
(Normal Agregasyon 9+4 ohm; Normal Sekresyon
+0.2 nm)

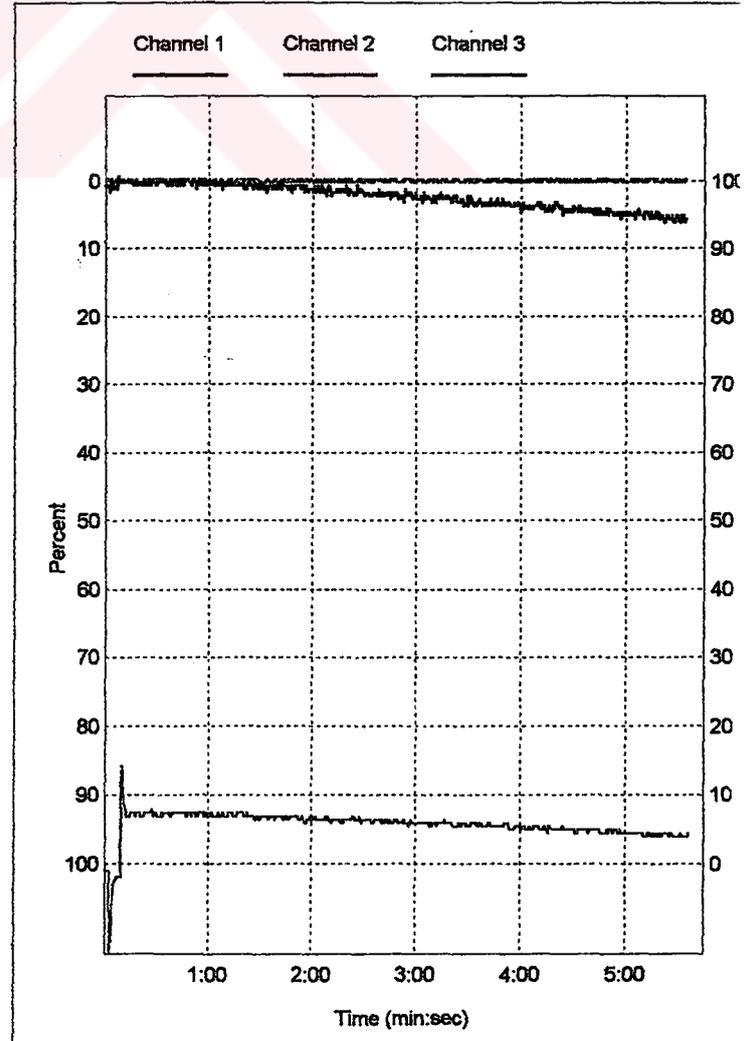


ie K.H.-T.KAN-ADP,
Date 03/20/2001

nnel	1	2	3
ument	Imp	Opt	Lum
gent	ADP		ADP
er	10 uL.		10 uL.
	1000	1000	1000
	20/5		2/40
litude	2 ohm	0%	0.75 nm
ve	3	1	75

Comments

AM KAN'DA ADP İLE ELDE EDİLEN YETERSİZ
İREGASYON VE NORMAL SEKRESYON
İRİLERİ (Normal Agregasyon 9+4 ohm ; Normal
sekresyon 0.3+02)



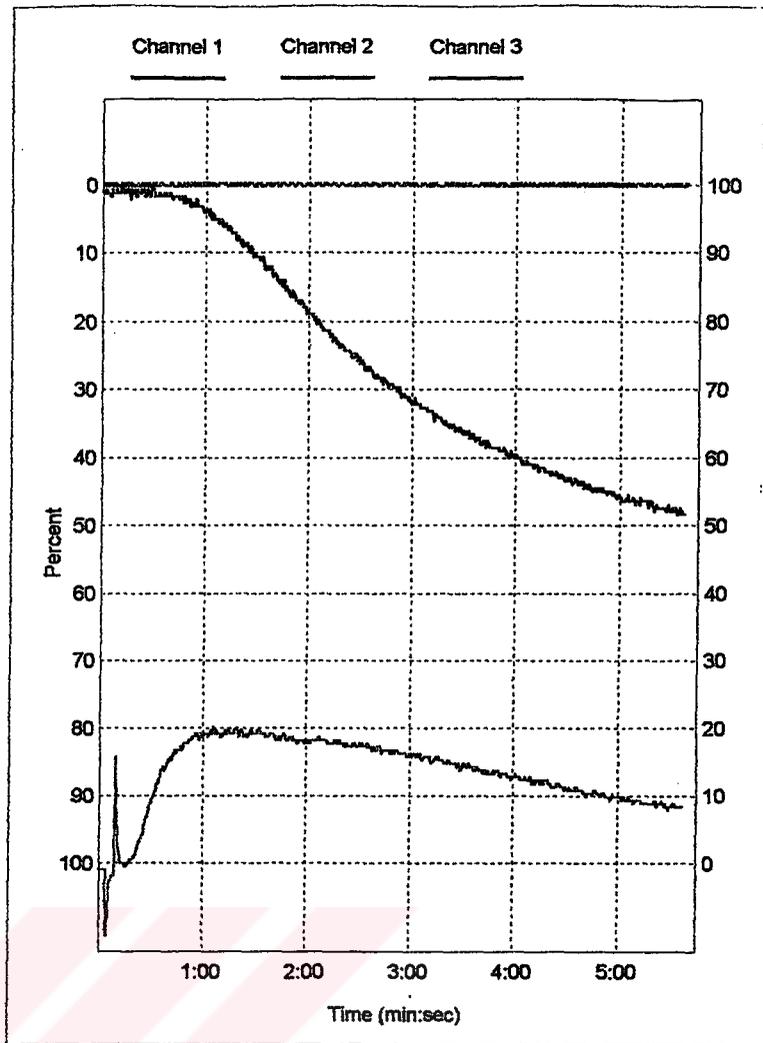
KONTROL -T.KAN, ARACH.ACID

Date 04/05/2001

el	1	2	3
ment	Imp	Opt	Lum
ent	Arac. Acid		Arac. Acid
	15uL		15uL
	1000	1000	1000
	20/5		2/40
itude	18 ohm	0%	1.05 nm
	9	1	49

Comments

1 KAN'DA ARACH.A. İLE ELDE EDİLEN
NORMAL AGREGASYON VE SEKRESYON
RİLERİ (Normal Agregasyon 11 ± 3 ohm ; Normal
resyon 1.0 ± 0.2 nm)



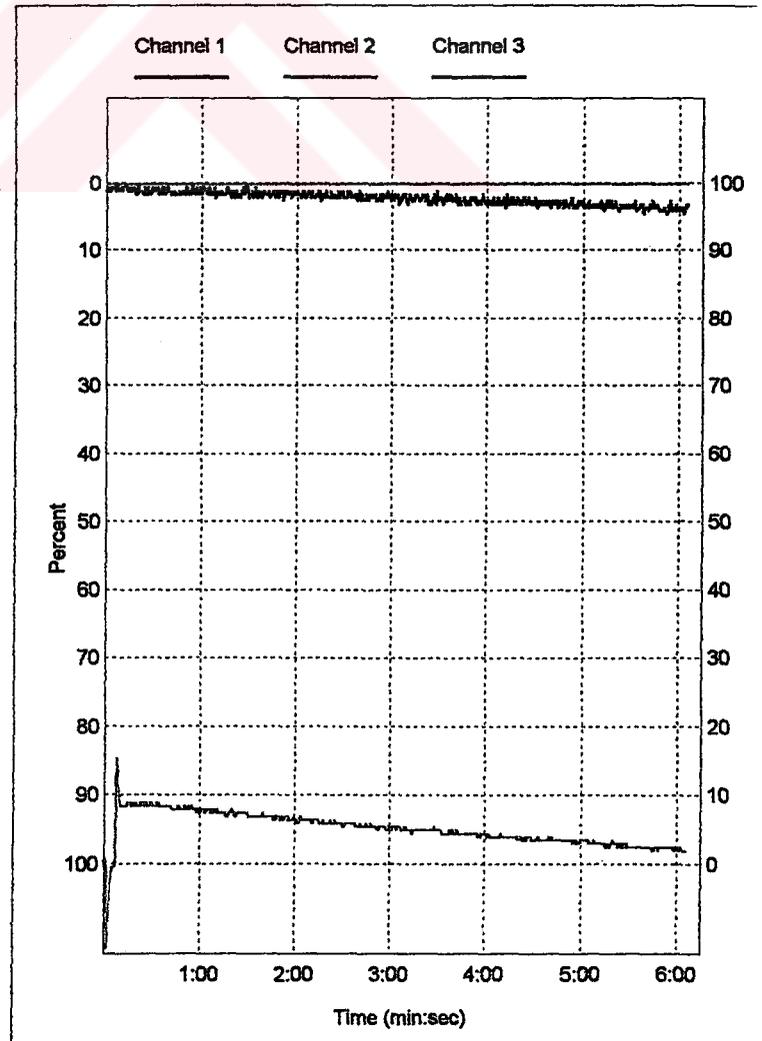
C.G. -T.KAN- ARACH.ACID,

Date 05/15/2001

nel	1	2	3
ment	Imp	Opt	Lum
ent	Arac. Acid		Arac. Acid
	15uL		15uL
r	1000	1000	1000
	20/5		2/40
itude	1 ohm	0%	0.70 nm
	2	0	79

Comments

M KAN'DA ARACH.A. İLE ELDE EDİLEN
TERSİZ AGREGASYON VE SEKRESYON
RİLERİ (Normal Agregasyon 11 ± 3 ohm ; Normal
resyon 1.0 ± 0.2 nm)



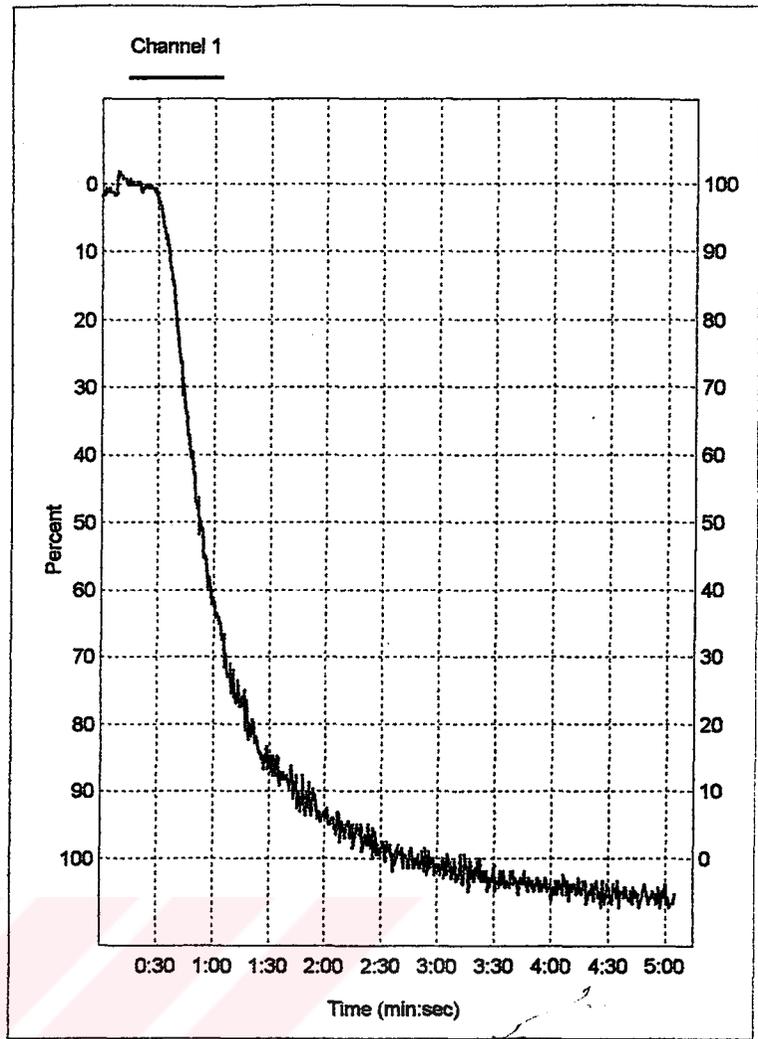
KONTROL -PRP, COLLAGEN
Date 12/10/2001

el 1
nent
nt Opt
Collagen
2 uL
1000
ude 105%
152

Comments

'DE COLLAGEN ILE ELDE EDILEN NORMAL
REGASYON EGRISI

RMAL AGREGASYON YUZDESİ >%70)



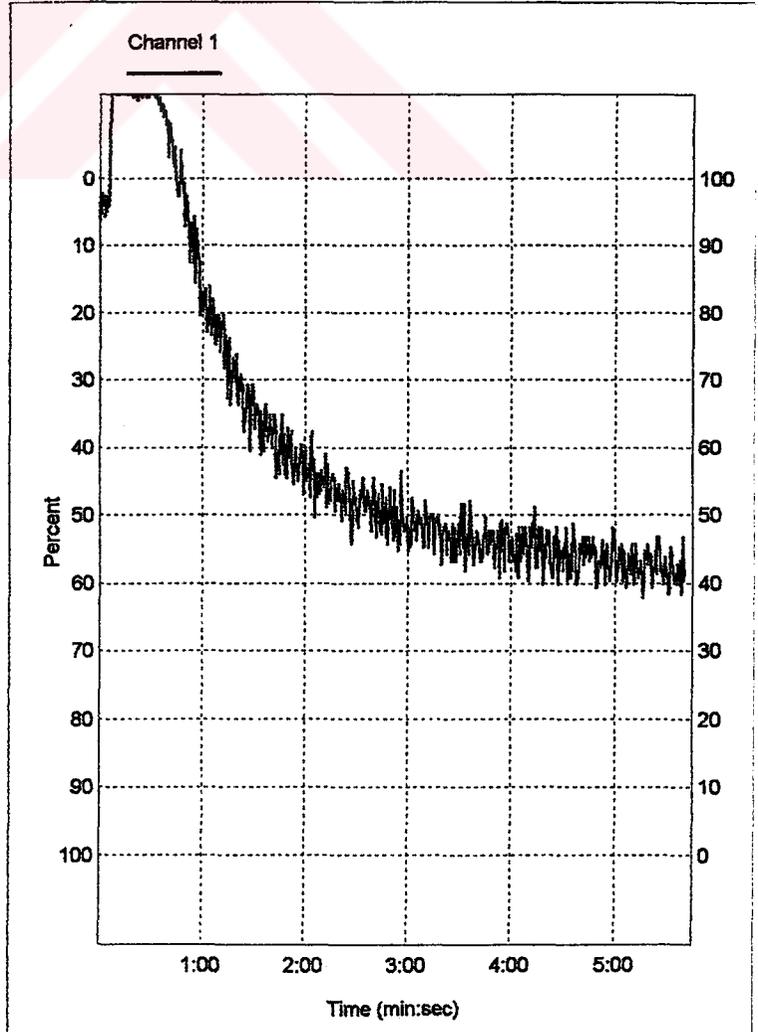
S.Z. -PRP- COLLAGEN,
Date 10/22/2001

iel 1
nent
nt Opt
Collagen
2 uL
1000
ude 56%
90

Comments

'DE COLLAGEN ILE ELDE EDILEN YETERSİZ
REGASYON EGRISI

RMAL AGREGASYON YUZDESİ > %70)



KONTROL-PRP, RISTOCETIN
Date 09/13/2001

nel 1

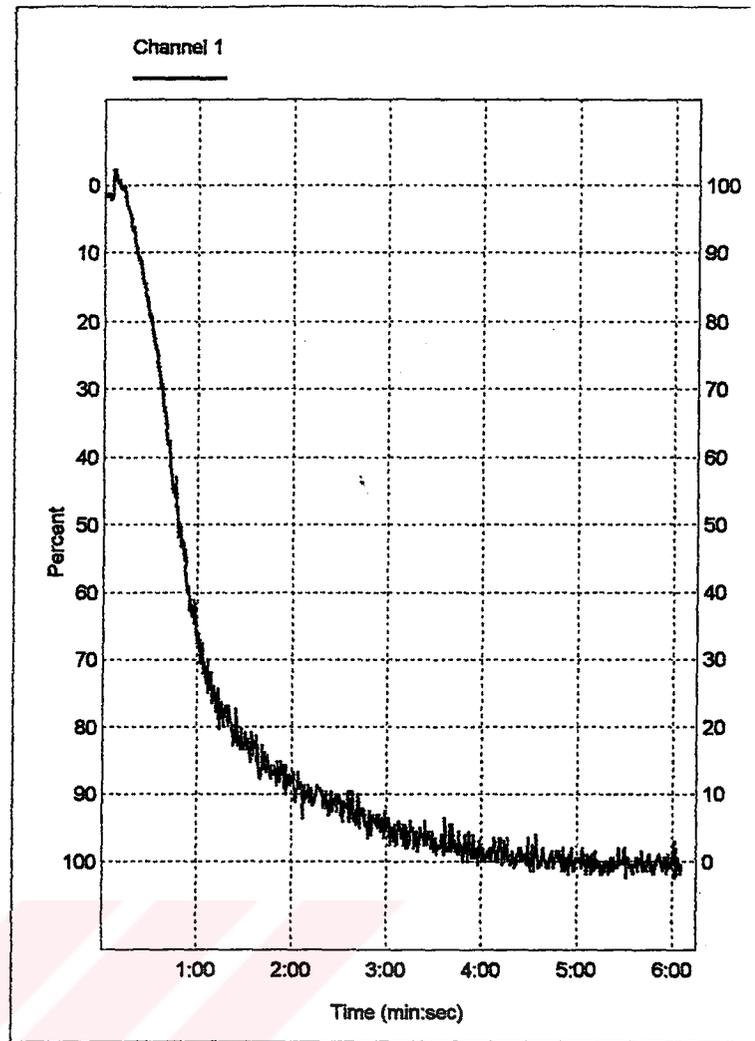
ment Opt
ent Ristocetin
2 uL
1000

tude 100%
114

Comments

P'DE RISTOCETIN ILE ELDE EDILEN NORMAL
REGASYON EGRISI

ORMAL AGREGASYON YUZDESI > %70)



D.E. -PRP- RISTOCETIN,
Date 04/10/2001

nel 1

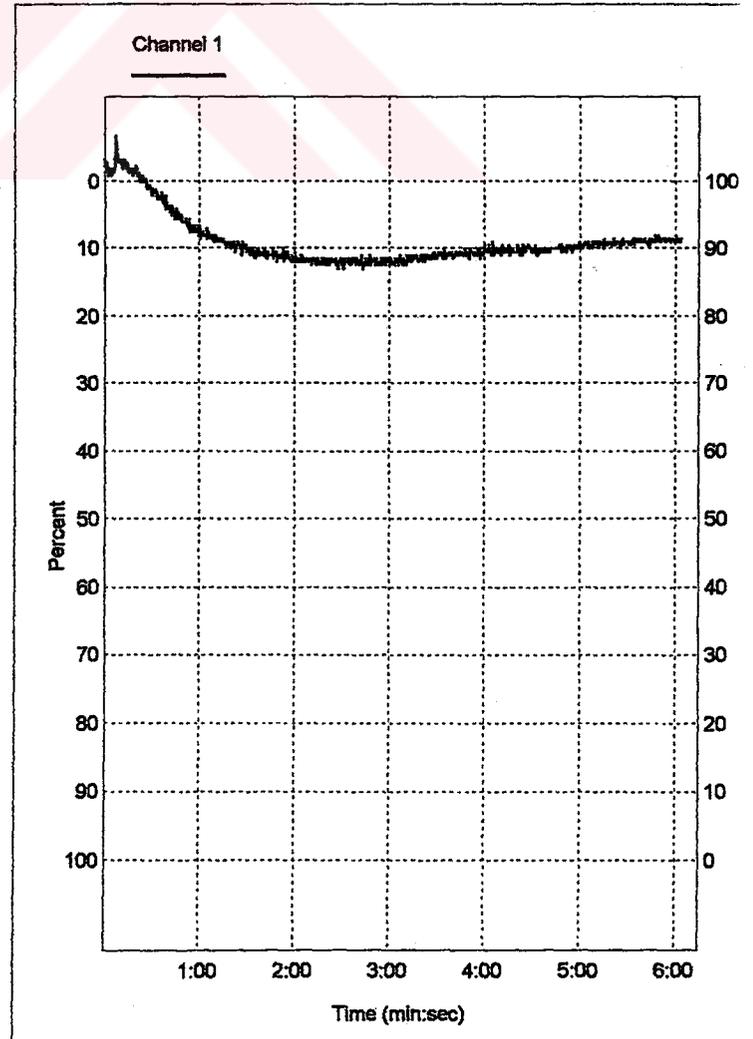
ment Opt
ent Ristocetin
2 uL
1000

litude 16%
e 23

Comments

P'DE RISTOCETIN ILE ELDE EDILEN
TERSIZ AGREGASYON EGRISI

ORMAL AGREGASYON YUZDESI > %70)



TEST DATE 11-13-2001

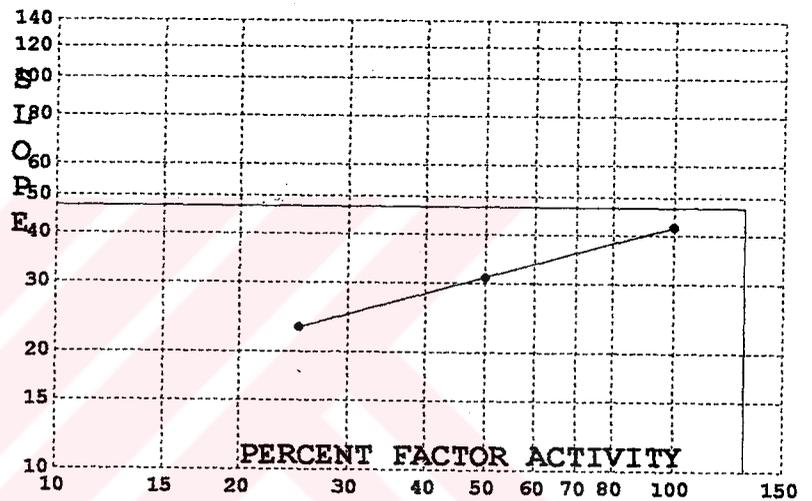
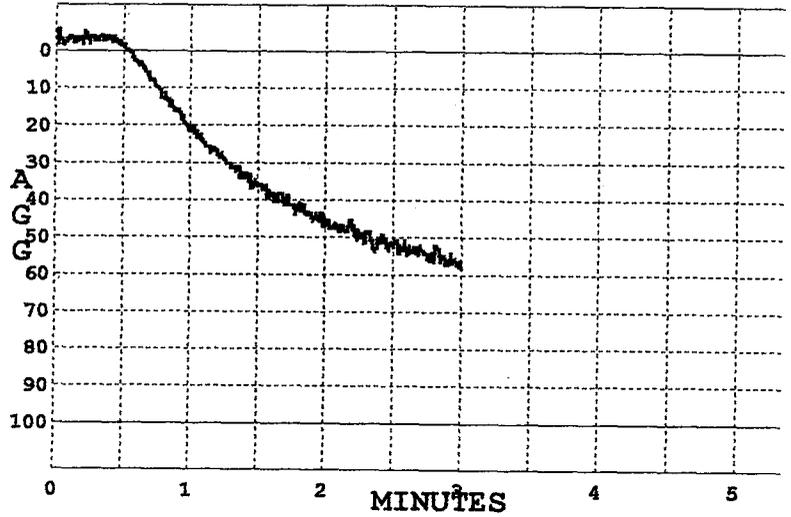
LAST NAME Y.
FIRST NAME A.
ID.
AGE
SEX

DR.
TECH.

LOT#
DILUTION 1:2
SLOPE 47

ID	DILUTION	AVERAGE VALUE
1	1:2	42
2	1:4	31
3	1:8	23

FACTOR ACTIVITY (129%)



REMARKS

NORMAL RISTOCETIN COFACTOR AKTIVITETI

(Normal Aktivite > %60)

SIGNATURE

DATE

TEST DATE 09-13-2001

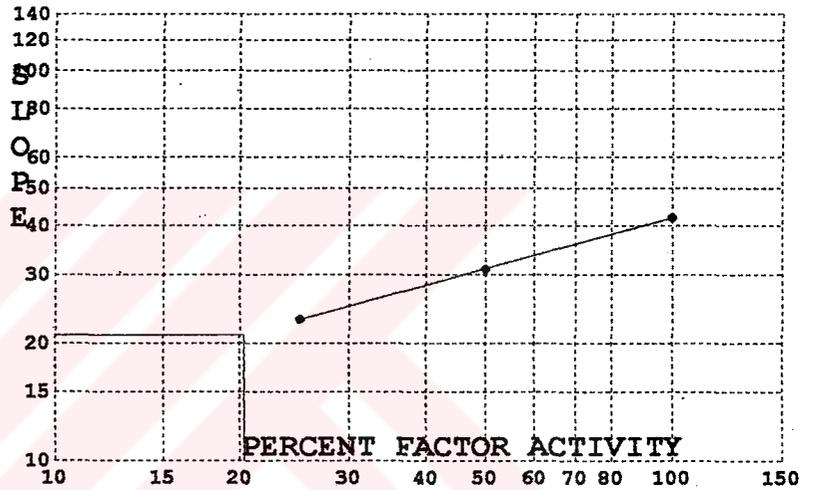
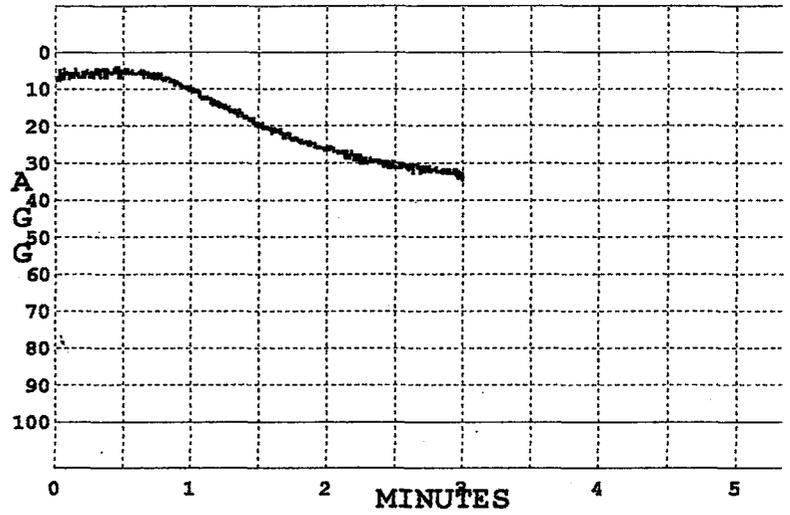
LAST NAME Ö.
FIRST NAME S.
ID.
AGE
SEX

DR.
TECH.

LOT#
DILUTION 1:2
SLOPE 21

ED	DILUTION	AVERAGE VALUE
1	1:2	42
2	1:4	31
3	1:8	23

ACTOR ACTIVITY (20%)



MENTS

YETERSİZ RISTOCETİN COFAKTOR AKTİVİTESİ

(Normal Aktivite > %60)

SIGNATURE

DATE

BULGULAR

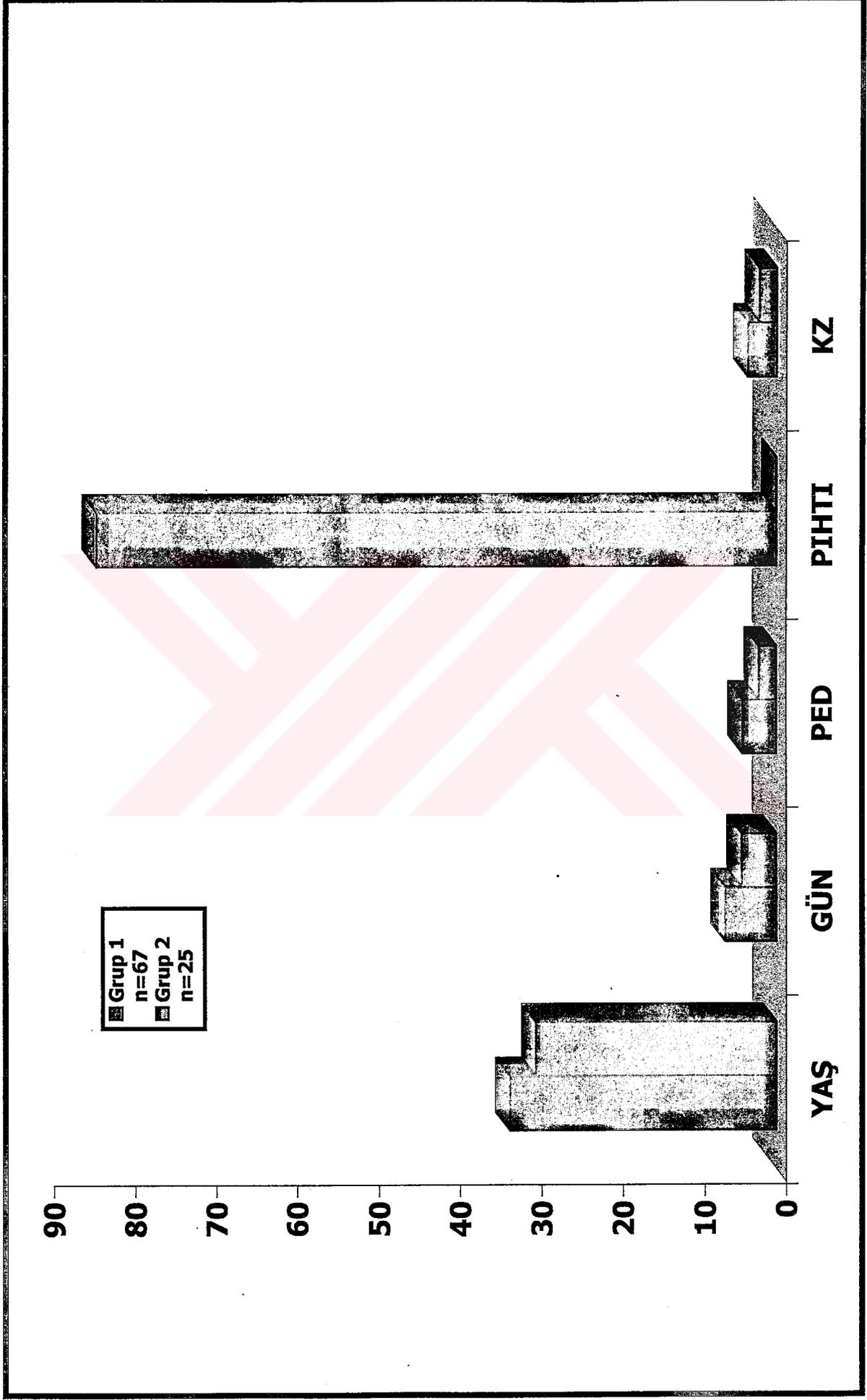
DEA olan olgular yaş, menstruasyon özellikleri ve kanama zamanı açısından kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında, yaş açısından anlamlı bir fark saptanmazken; menstruasyon süresi, kullanılan ped sayısı, menstrual kanamanın pıhtı içeriği ve kanama zamanı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. (**Tablo 11**)

Tablo 11. DEA'si olan olguların (Grup 1) yaş, menstruasyon özellikleri ve kanama zamanının kontrol grubundaki olgular (Grup 2) ile karşılaştırılması

	GRUP 1 n=67	GRUP 2 n=25	p
YAŞ	32,6 ±1,1	29,4 ±1,4	p>0,05
GÜN	6,2 ±0,1	4,2 ±0,1	p<0,001***
PED	4,1 ±0,1	2,1 ±0,1	p<0,001***
PIHTI	%83,50	%0,00	p<0,001***
KZ	3,5 ±0,3	2,1 ±0,1	p<0,001***

DEA olan olgularda tedavi öncesi %16 (11/67) ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %3 (2/67) AA ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %19 (13/67) AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu, %7 (5/67) ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %4 (3/67) kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %12 (8/67) kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır.

Üç aylık demir tedavisi sonrası %8 (4/50) ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %14 (7/50) AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu %2 (1/50) ristosetin ile



GRAFİK 1. DEA olan olguların (Grup 1) yaş, menstruasyon özellikleri ve kanama zamanının kontrol grubundaki olgular (Grup 2) ile karşılaştırılması

indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %22 (11/50) kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. **(Tablo 12)**

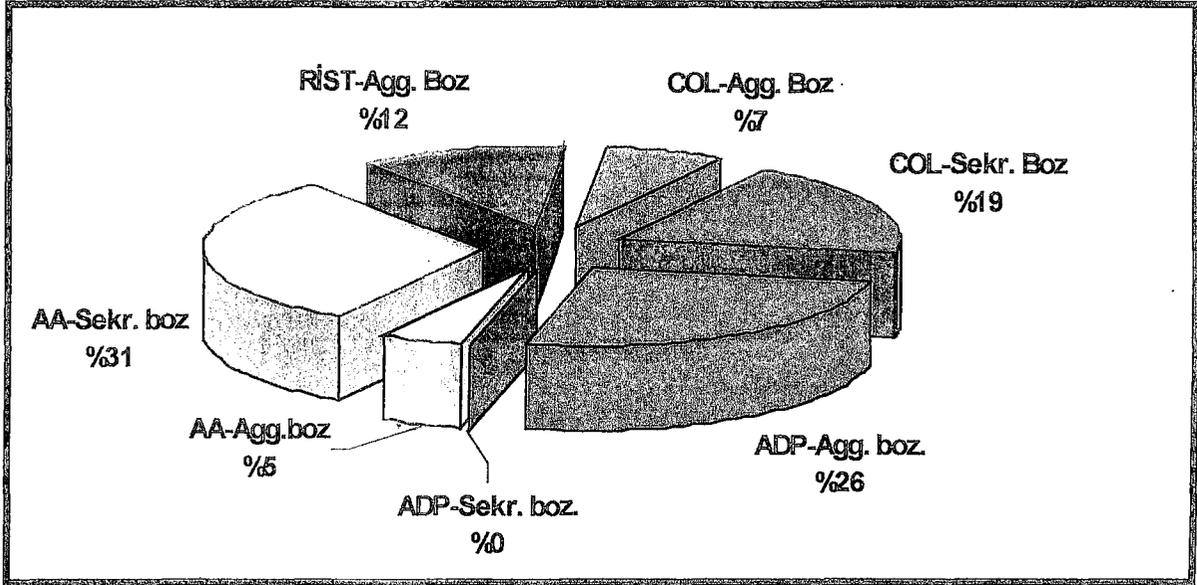
Tablo 12. DEA olan olgularda tedavi öncesi ve üç aylık demir tedavisi sonrası saptanan trombosit fonksiyon bozukluklarına ait oranlar

	TEDAVİ ÖNCESİ (n=67)		TEDAVİ SONRASI (n=50)	
	DÜŞÜK	(%)	DÜŞÜK	(%)
ADP-A	11	16	4	8
ADP-S	0	0	0	0
AA-A	2	3	0	0
AA-S	13	19	7	14
RİST-A	5	7	1	2
COL-A	3	4	0	0
COL-S	8	12	11	22

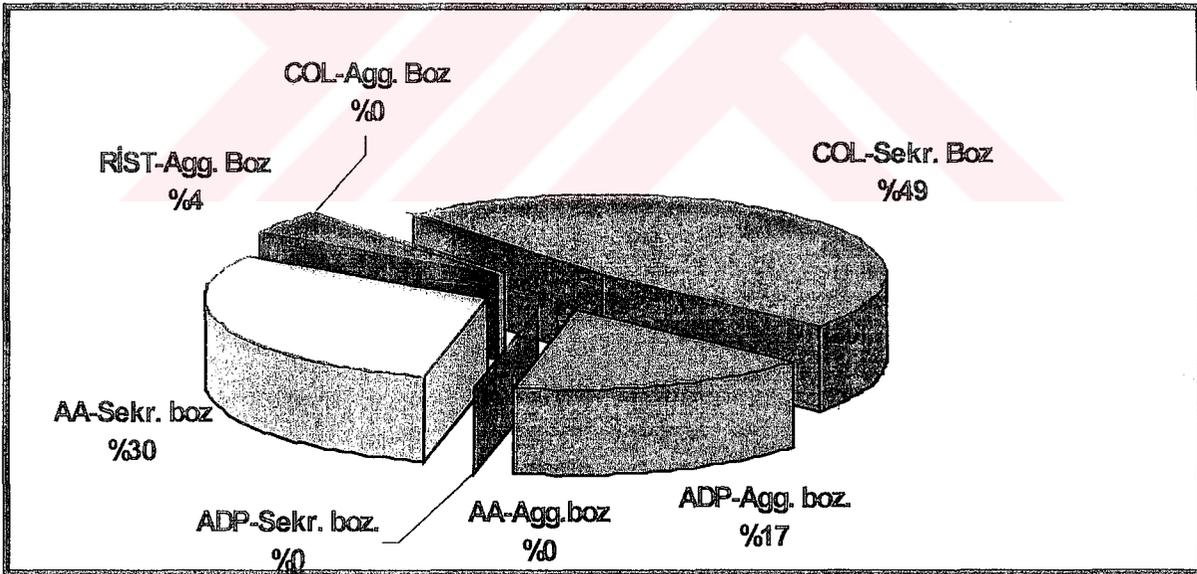
Tedavi sonrası hemoglobin, serum Fe ve ferritin değerleri normale dönen olgularda %7 (2/27) ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %22 (6/27) AA ve kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. **(Tablo 13)**

Tablo 13. Demir tedavi sonrası hemoglobin, serum Fe ve ferritin değerleri normale dönen 27 olgunun trombosit fonksiyon bozukluklarına ait oranlar

	(n=27)	
	DÜŞÜK	(%)
ADP-A	2	7
ADP-S	0	0
AA-A	0	0
AA-S	6	22
RİST-A	0	0
COL-A	0	0
COL-S	6	22



Şekil-7 Demir eksikliği anemisi gelişen menorajili kadınlarda tedavi öncesi saptanan trombosit fonksiyon bozuklukları



Şekil-8 Demir eksikliği anemisi gelişen menorajili kadınlarda tedavi öncesi saptanan trombosit fonksiyon bozuklukları

Demir tedavisi sonrası anemisi düzelen, serum Fe ve ferritin değerleri düşük olan olgularda %11 (1/9) AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu ve %33 (3/9) kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. **(Tablo 14)**

Tablo 14. Demir tedavisi sonrası anemisi düzelen, serum Fe ve ferritin değerleri düşük olan 9 olgunun trombosit fonksiyon bozukluklarına ait oranlar

	(n=9)	
	DÜŞÜK	(%)
ADP-A	0	0
ADP-S	0	0
AA-A	0	0
AA-S	1	11
RİST-A	0	0
COL-A	0	0
COL-S	3	33

DEA'sı olan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası çalışılan tüm parametreleri karşılaştırıldığında; hemoglobin, hematokrit, RBC, MCV, MCH, MCHC, serum Fe, TDBK, saturasyon ve ferritin değerlerinde tedavi sonrası artma saptanırken; RDW, trombosit, PCT değerlerinde ise bir azalma saptanmıştır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Trombosit fonksiyon test sonuçları karşılaştırıldığında, AA ile indüklenen agregasyonda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken; ristosetin ile indüklenen agregasyonda normal sınırlar içinde olan istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

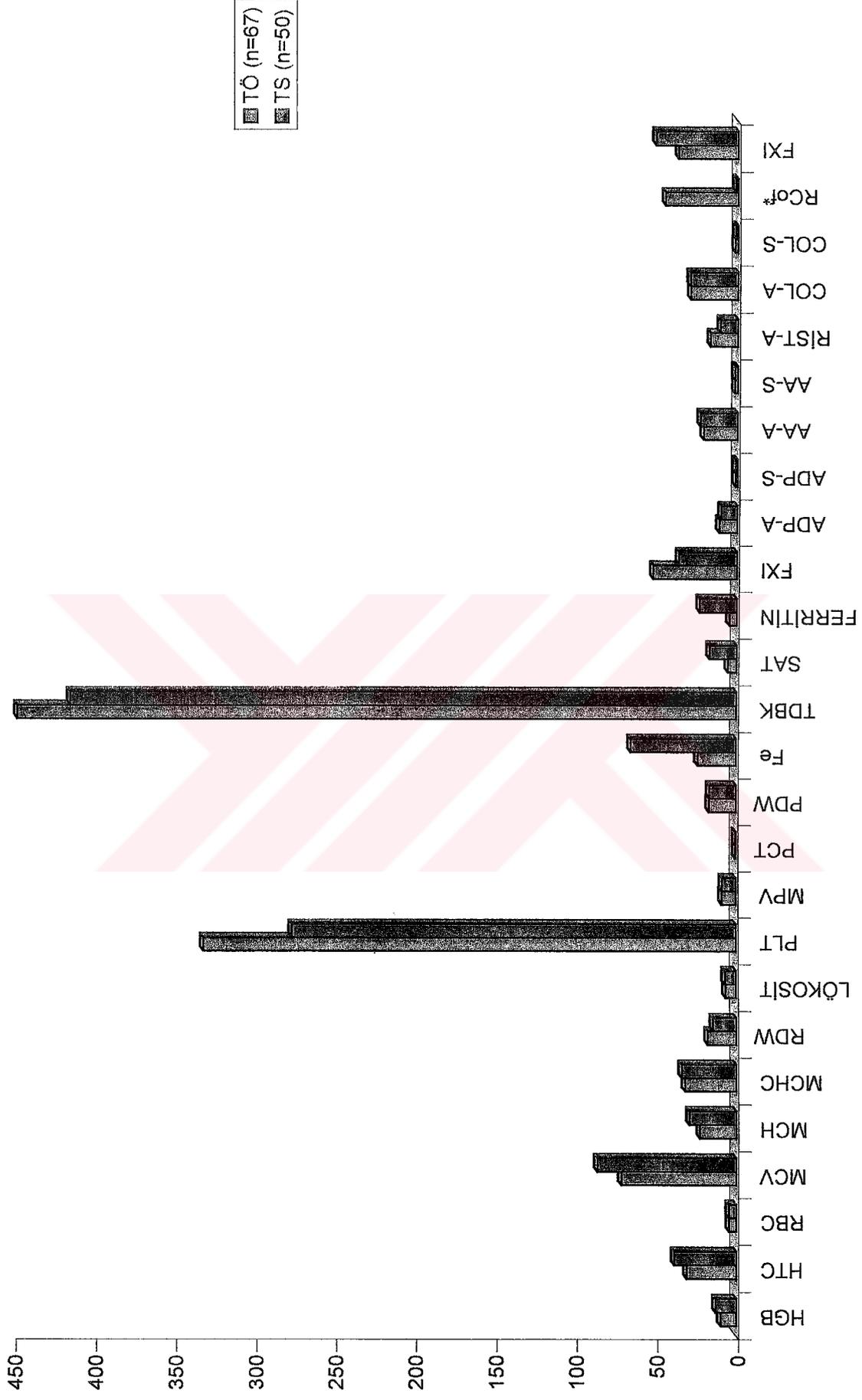
RCof ve FXI düzeyi başlangıçta düşük olan olgularda tedavi sonrası normal düzeye yükselmiş olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. **(Tablo 15)**

Tablo 15. DEA olan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm parametrelerinin karşılaştırılması

	TÖ (n=67)	TS (n=50)	p
HGB (g/dl)	9,7±0,2	12,9±0,1	p<0,001***
HTC (%)	30,6±0,5	38,2±0,4	p<0,001***
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,3±0,0	4,4±0,0	p<0,01**
MCV (fl)	71,0±1,0	85,9±0,6	p<0,001***
MCH (pg)	22,5±0,4	29,0±0,2	p<0,001***
MCHC (g/dl)	31,6±0,1	33,7±0,1	p<0,001***
RDW	17,7±0,3	14,4±0,2	p<0,001***
LÖKOSİT (x10 ³ /mm ³)	6,4±0,2	6,7±0,2	p>0,05
PLT (x10 ³ /mm ³)	331,9±12,1	276,7±8,2	p<0,001***
MPV (fl)	8,7±0,1	8,5±0,1	p>0,05
PCT	0,2±0,0	0,2±0,0	p<0,001***
PDW	16,70±0,0	16,5±0,0	p>0,05
Fe (mg/dl)	23,8±1,7	65,3±5,4	p<0,001***
TDBK (mg/dl)	448±10,0	415,1±11,3	p<0,05*
SAT (%)	5,2±0,4	16,8±1,6	p<0,001***
FERRİTİN (ng/ml)	4,4±0,4	22,9±3,0	p<0,001***
ADP-A (ohm)	11,1±0,6	9,9±0,7	p>0,05
ADP-S (nm)	1,1±0,0	1,0±0,0	p>0,05
AA-A (ohm)	21,0±0,6	23,0±0,7	p<0,05*
AA-S (nm)	1,6±0,1	1,7±0,1	p>0,05
RİST-A (ohm)	17,0±1,1	10,8±0,7	p<0,001***
COL-A (ohm)	28,9±0,9	29,3±0,8	p>0,05
COL-S (nm)	1,5±0,0	1,3±0,0	p>0,05
RCof* (%)	44,6±5,1	104,5±10,7	p<0,001***
FXI **	36,5±6,1	50,5±16,0	P<0,05*

* Tedavi öncesi RCoF düzeyi düşük saptanan olgular (n=9)

** Tedavi öncesi FXI düzeyi düşük saptanan olgular (n=7)



GRAFİK 2. DEA olan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm parametrelerin karşılaştırılması

DEA'si olan olgular ile kontrol grubundaki olguların trombosit fonksiyon sonuçları karşılaştırıldığında; ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu DEA'si olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer ajanlar ile indüklenen trombosit agregasyon sonuçları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (**Tablo 16**)

Tablo 16. DEA olan olguların (Grup 1) tedavi öncesi trombosit fonksiyon sonuçları ile kontrol grubundaki olguların (Grup 2) trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 n=67	Grup 2 n=25	p
ADP-A (ohm)	11,1 ±0,6	12,4 ±0,8	p>0,05
ADP-S (nm)	1,1 ±0,0	1,1 ±0,1	p>0,05
AA-A (ohm)	21,0 ±0,6	23,0 ±1,3	p>0,05
AA-S (nm)	1,6 ±0,1	1,8 ±0,2	p>0,05
RİST-A (ohm)	17,0 ±1,1	11,8 ±0,9	p<0,001***
COL-A (ohm)	28,9 ±0,9	31,0 ±1,2	p>0,05
COL-S (nm)	1,5 ±0,0	1,4 ±0,1	p>0,05
RCof (%)	129,0 ±10,5	130,2 ±9,9	p>0,05

Kontrol grubundaki olgular ile DEA'si olan olguların tedavi sonrası trombosit fonksiyonları karşılaştırıldığında; sadece ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (**Tablo 17**)

Tablo 17. DEA'si olan olguların (Grup 1) tedavi sonrası trombosit fonksiyon sonuçları ile kontrol grubundaki olguların (Grup 2) trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

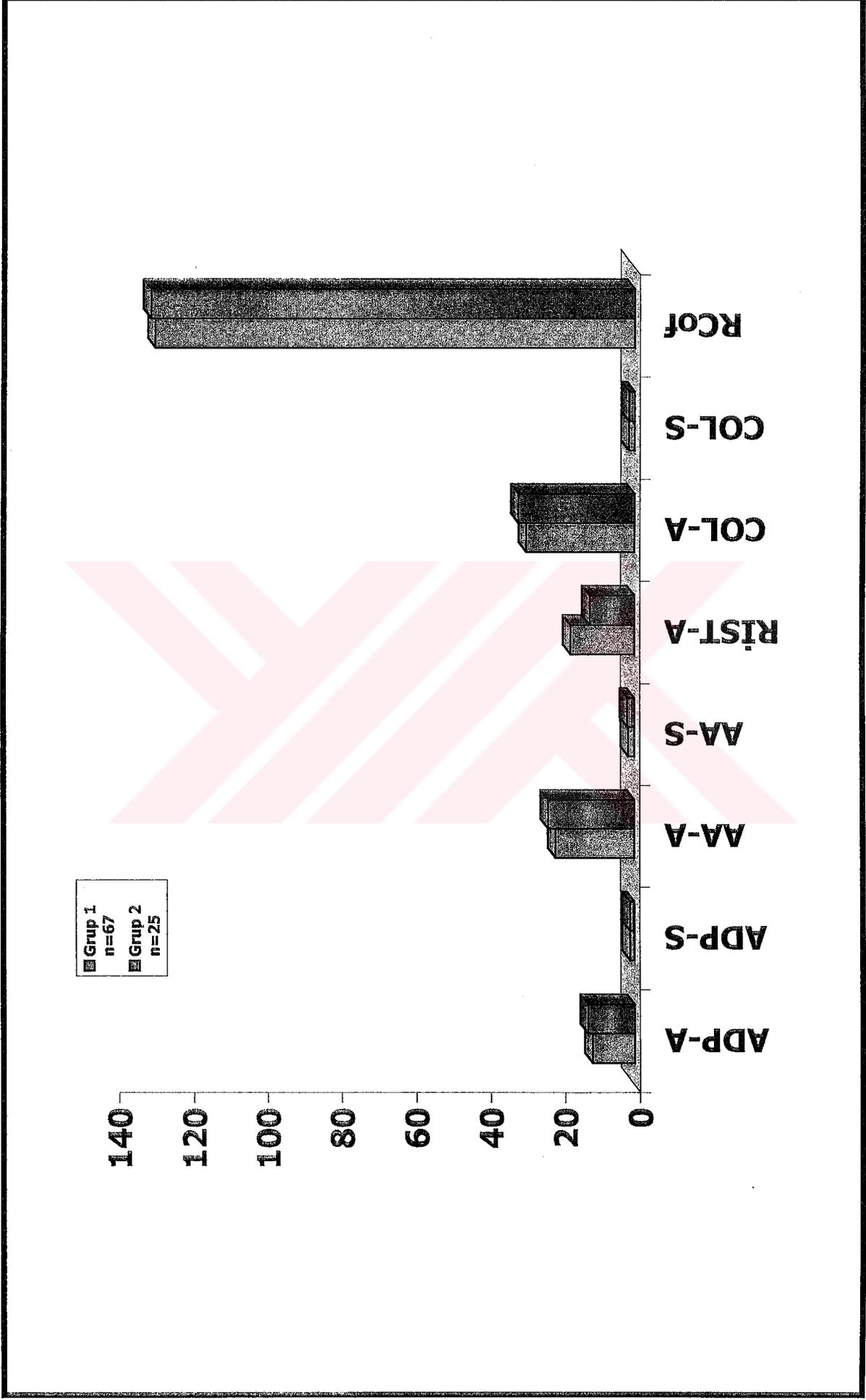
	Grup 1 n=50	Grup 2 n=25	p
ADP-A (ohm)	9,9 ±0,7	12,4 ±0,8	p<0,05*
ADP-S (nm)	1,0 ±0,0	1,1 ±0,1	p>0,05
AA-A (ohm)	23,0 ±0,7	23,0 ±1,3	p>0,05
AA-S (nm)	1,7 ±0,1	1,8 ±0,2	p>0,05
RİST-A (ohm)	10,8 ±0,7	11,8 ±0,9	p>0,05
COL-A (ohm)	29,3 ±0,8	31,0 ±1,2	p>0,05
COL-S (nm)	1,3 ±0,0	1,4 ±0,1	p>0,05
RCof (%)	104,5 ±10,7*	130,2 ±9,9	p>0,05

* Tedavi öncesi RCof düzeyi düşük saptanan olgular (n=9)

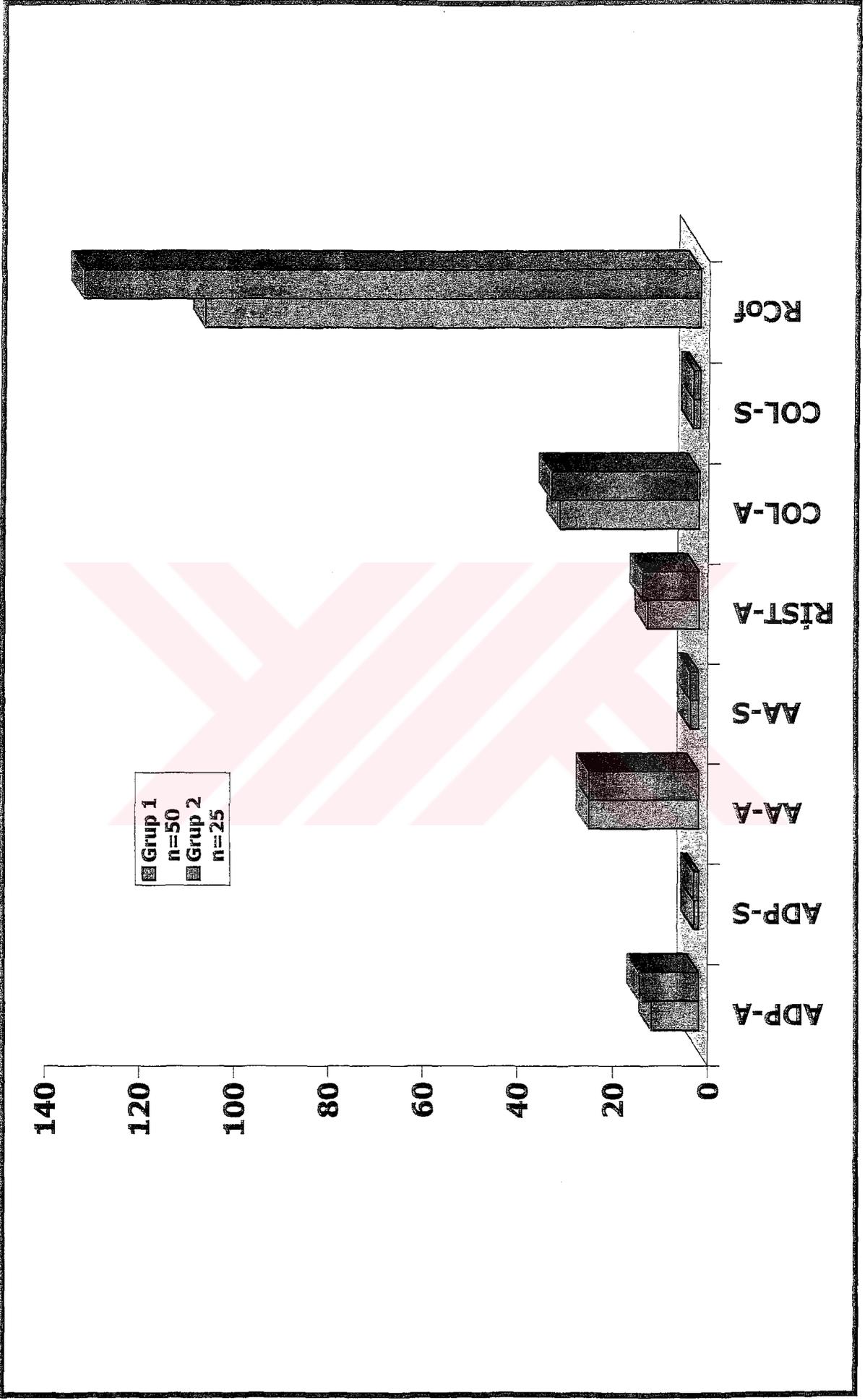
DEA'si olup, tedavi sonrası ferritin düzeyi normal olan grup 1 ile düşük olan grup 2 arasında trombosit fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (**Tablo 18**)

Tablo 18. DEA'si olup tedavi sonrası ferritin düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 n=15	Grup 2 n=35	p
ADP-A (ohm)	11,4 ±1,5	9,3 ±0,8	p>0,05
ADP-S (nm)	1,0 ±0,1	1,0 ±0,0	p>0,05
AA-A (ohm)	23,8 ±1,6	22,7 ±0,9	p>0,05
AA-S (nm)	1,8 ±0,3	1,6 ±0,1	p>0,05
RİST-A (ohm)	11,4 ±1,7	10,6 ±0,7	p>0,05
COL-A (ohm)	30,6 ±1,9	28,7 ±0,8	p>0,05
COL-S (nm)	1,5 ±0,1	1,2 ±0,0	p>0,05



GRAFİK 3. DEA olguların (Grup 1) tedavi öncesi trombosit fonksiyon sonuçları ile kontrol grubundaki olguların (Grup 2) trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması



GRAFİK 4. DEA olan olguların (Grup 1) tedavi sonrası trombosit fonksiyon sonuçları ile kontrol grubundaki olguların (Grup 2) trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

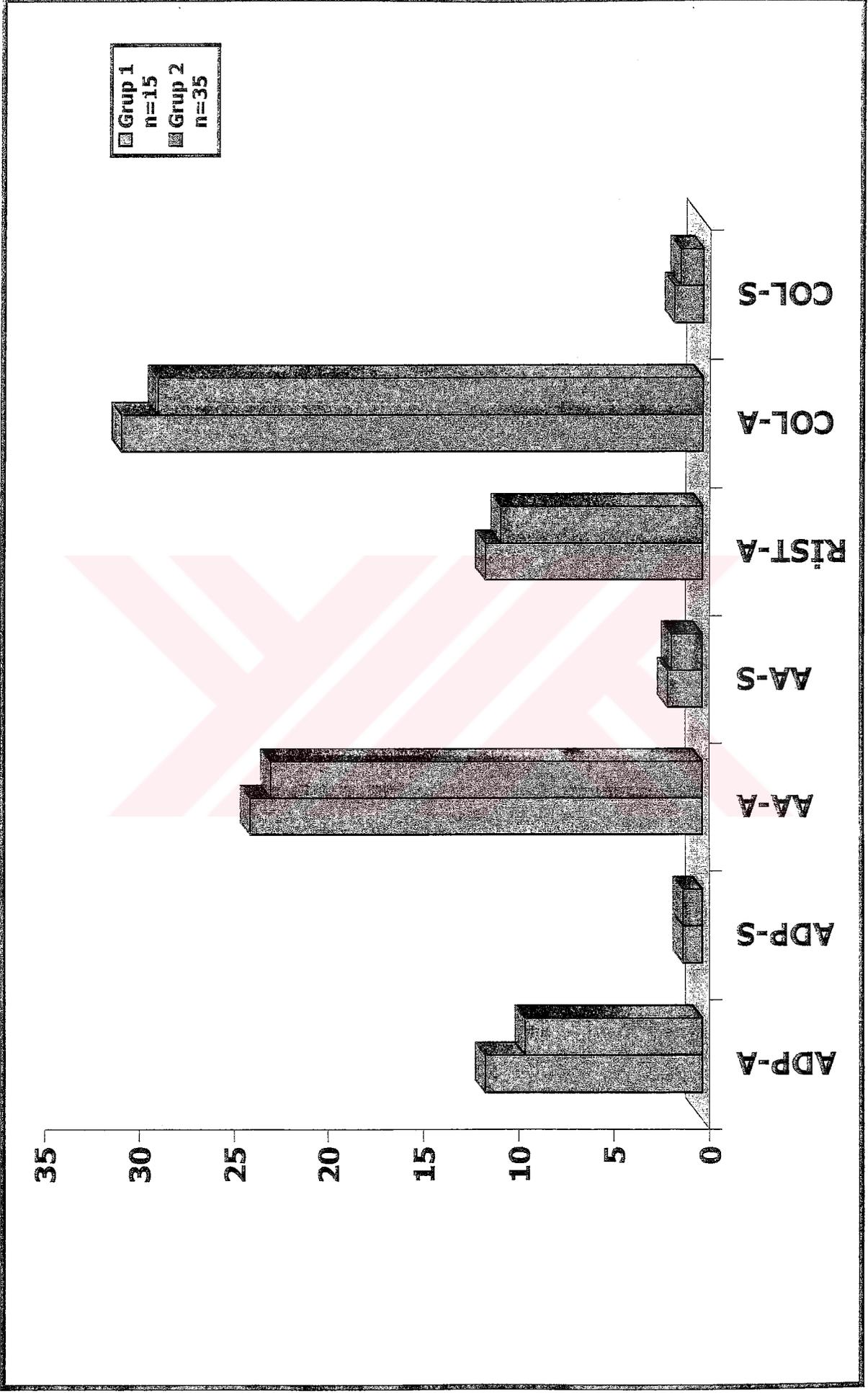
DEA'si olup, tedavi sonrası serum Fe düzeyi normal olan grup 1 ile düşük olan grup 2 arasında trombosit fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (**Tablo 19**)

Tablo 19. DEA'si olup tedavi sonrası serum Fe düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

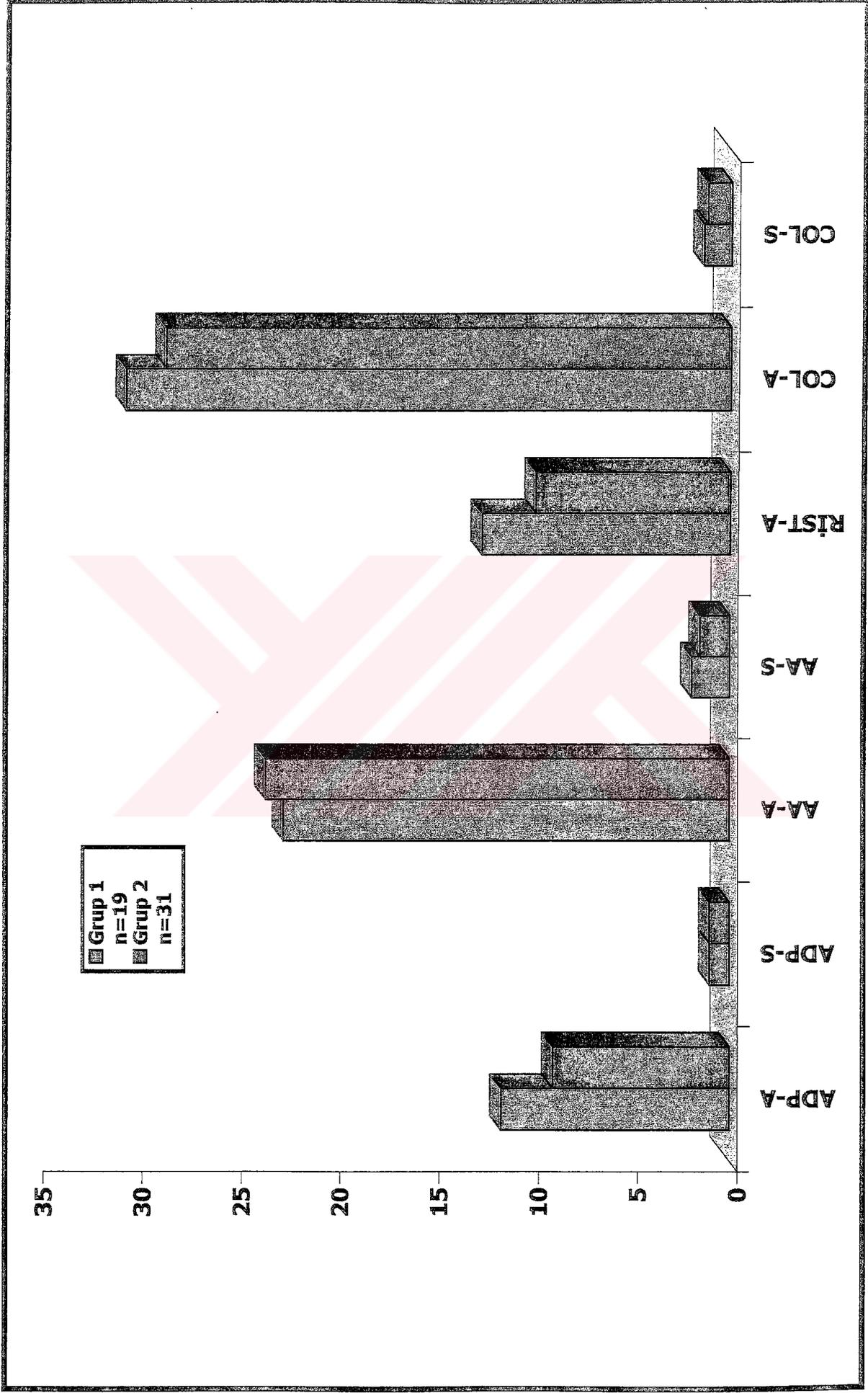
	Grup 1 n=19	Grup 2 n=31	p
ADP-A (ohm)	11,5 ±1,3	8,9 ±0,8	p>0,05
ADP-S (nm)	1,0 ±0,0	1,0 ±0,0	p>0,05
AA-A (ohm)	22,5 ±1,6	23,4 ±0,8	p>0,05
AA-S (nm)	1,9 ±0,2	1,5 ±0,1	p>0,05
RİST-A (ohm)	12,5 ±1,3	9,8 ±0,7	p>0,05
COL-A (ohm)	30,5 ±1,6	28,5 ±0,9	p>0,05
COL-S (nm)	1,4 ±0,1	1,2 ±0,1	p>0,05

DEA'si olup, tedavi sonrası transferrin saturasyon düzeyi normal olan grup 1 ile düşük olan grup 2 arasında ADP ile indüklenen ATP salınımı dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (**Tablo 20**)

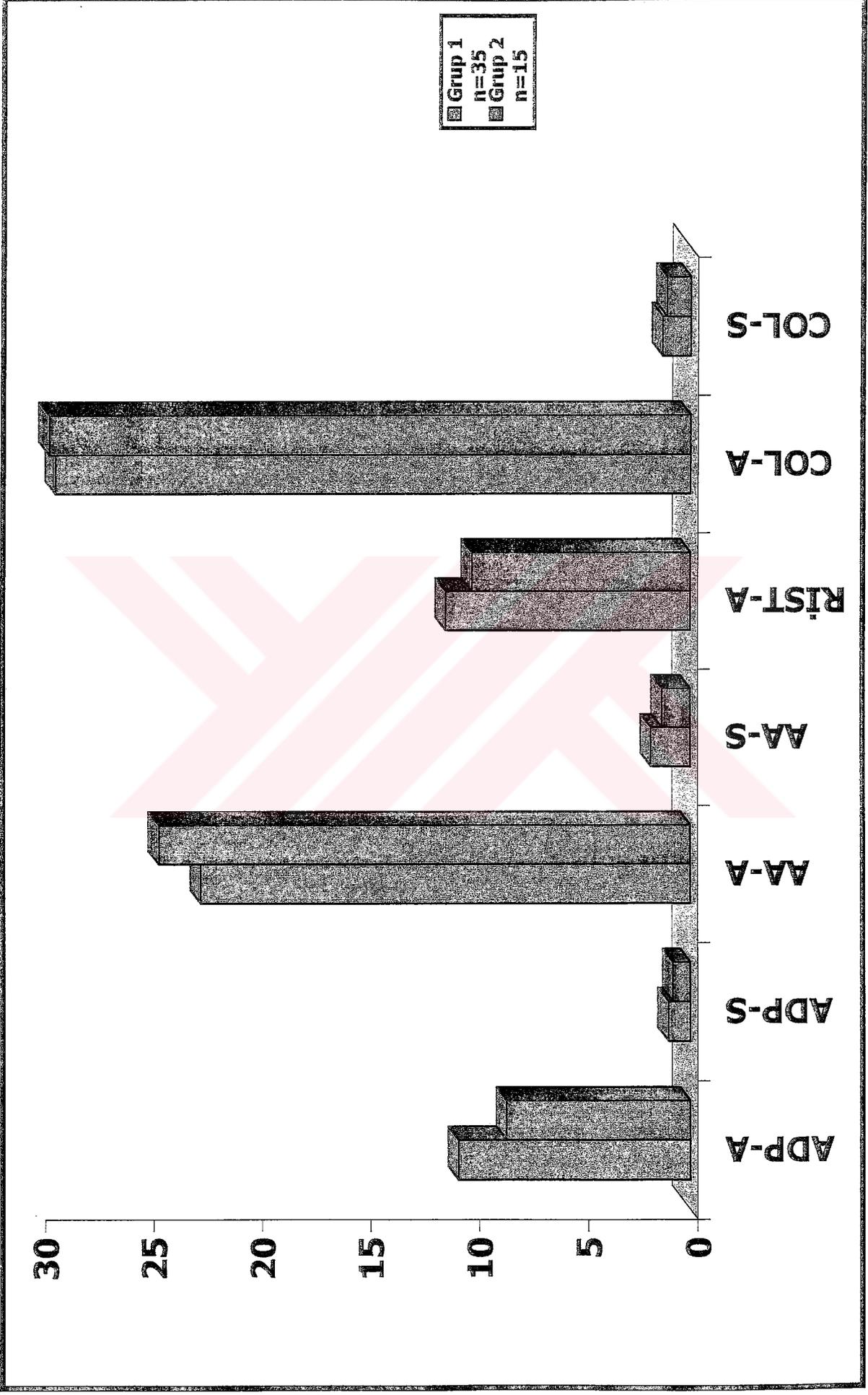
Tablo 20. DEA'si olup tedavi sonrası transferrin saturasyon düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması



GRAFİK 5. DEA'si olup tedavi sonrası ferritin düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması



GRAFİK 6. DEA olup tedavi sonrası serum Fe düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması



GRAFİK 7. DEA'si olup tedavi sonrası transferrin saturasyon düzeyi normal (Grup 1) ve düşük (Grup 2) olan olguların trombosit fonksiyon sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 n=35	Grup 2 n=15	p
ADP-A (ohm)	10,6 ±0,9	8,4 ±0,9	p>0,05
ADP-S (nm)	1,0 ±0,0	0,8 ±0,0	p<0,05*
AA-A (ohm)	22,5 ±1,0	24,4 ±1,2	p>0,05
AA-S (nm)	1,8 ±0,1	1,3 ±0,2	p>0,05
RİST-A (ohm)	11,2 ±0,9	10,0 ±0,9	p>0,05
COL-A (ohm)	29,2 ±1,0	29,5 ±1,4	p>0,05
COL-S (nm)	1,3 ±0,1	1,1 ±0,1	p>0,05

DEA'si olan olgularda RCof düzeyi ile kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (**Tablo 21**)

Tablo 21. DEA'si olan olgularda RCof düzeyinin kan grupları ile karşılaştırılması

Kan Grubu	n	RCof	p
0	25	131,5 ±11,8	p>0,05
Diğer (A, B, AB)	42	127,3 ±20,1	p>0,05

DEA'si olan olgularda tedavi öncesi ADP ile trombosit agregasyonu normal olan grup 1'de düşük olan grup 2'ye göre hemoglobin, hemotokrit, MCV, MCH, MCHC, Fe, saturasyon değerlerinde düşüklük; lökosit, trombosit, PCT, TDBK'da yükseklik mevcuttur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Trombosit fonksiyonları karşılaştırıldığında, grup 2'de AA ve ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. (**Tablo 22**)

DEA'si olan olgularda tedavi öncesi AA ile trombosit ATP salınımı normal olan grup 1'de düşük olan grup 2'ye göre; ADP ve kollagen ile ATP salınımı, ristosetin ile trombosit agregasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. **(Tablo 23)**

DEA'si olan olgularda tedavi sonrası AA ile trombosit ATP salınımı normal olan grup 1'de düşük olan grup 2'ye göre; TDBK ve kollagen ile ATP salınımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. **(Tablo 24)**

DEA'si olan olgularda tedavi öncesi kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan grup 1'de düşük olan grup 2'ye göre; hemoglobin, hemotokrit, MCV, MCH, MCHC, AA ile ATP salınımı, kollagen ile trombosit agregasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. **(Tablo 25)**

DEA'si olan olgularda tedavi sonrası kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan grup 1'de düşük olan grup 2'ye göre; lökosit, TDBK, ADP ve kollagen ile trombosit agregasyonu, AA ile trombosit ATP salınımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. **(Tablo 26)**

Tablo 22. DEA'si olan olgularda tedavi öncesi ADP ile trombosit agregasyonu normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olguların tüm parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 n=56	Grup 2 n=11	p
HGB (g/dl)	9,5 ±0,2	10,7±0,2	p<0,01**
HTC (%)	30,1±0,6	32,9±0,4	p<0,01**
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,3±0,0	4,2±0,0	p>0,05
MCV (fl)	69,5±1,1	78,6±1,7	p<0,01**
MCH (pg)	21,9±0,4	25,7±0,7	p<0,01**
MCHC (g/dl)	31,4±0,2	32,6±0,2	p<0,01**
RDW	18,0±0,4	16,1±0,7	p>0,05
LÖKOSİT(x10 ³ /mm ³)	6,6±0,2	5,3±0,2	p<0,05*
PLT (x10 ³ /mm ³)	344,1±13,2	269,6±24,1	p<0,05*
MPV (fl)	8,8±0,1	8,6±0,2	p>0,05
PCT	0,29±0,0	0,23±0,0	p<0,05*
PDW	16,7±0,0	16,8±0,1	p>0,05
INR	1,1±0,0	1,1±0,0	p>0,05
Fe (mg/dl)	21,9±1,9	33,6±4,1	p<0,05*
TDBK (mg/dl)	459,6±11,1	388,9±11,9	p<0,01**
SAT (%)	4,7±0,4	7,5±1,1	p<0,05*
FERRİTİN (ng/ml)	3,8±0,2	7,5±2,2	p>0,05
D-DİMER	0,3±0,0	0,3±0,0	p>0,05
FVIII (%)	163,5±7,1	166,4±16,6	p>0,05
FIX (%)	159,6±6,5	128,9±17,1	p>0,05
FXI (%)	113,4±6,6	120,8±17,0	p>0,05
AA-A (ohm)	21,6±0,7	17,6±1,9	p<0,05*
AA-S (nm)	1,7±0,1	1,2±0,1	p>0,05
RİST-A (ohm)	18,3±1,3	10,1±1,7	p<0,01**
COL-A (ohm)	29,3±1,0	26,7±2,4	p>0,05
COL-S (nm)	1,5±0,0	1,5±0,2	p>0,05
RCof (%)	134,0±11,5	109,3±24,8	p>0,05

Tablo 23. DEA'si olan olgularda tedavi öncesi AA ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olguların tüm parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 n=54	Grup 2 n=13	p
HGB (g/dl)	9,7 ±0,2	9,5±0,6	p>0,05
HTC (%)	30,8±0,5	29,7±1,6	p>0,05
RBC	4,3±0,0	4,1±0,0	p>0,05
MCV (fl)	70,9±1,1	71,2±3,1	p>0,05
MCH (pg)	22,5±0,4	22,9±1,3	p>0,05
MCHC (g/dl)	31,5±0,1	31,8±0,5	p>0,05
RDW	17,6±0,3	17,7±1,1	p>0,05
LÖKOSİT	6,4±0,2	6,3±0,7	p>0,05
PLT	338,0±12,1	306,5±37,5	p>0,05
MPV (fl)	8,7±0,1	8,7±0,2	p>0,05
PCT	0,2±0,0	0,2±0,0	p>0,05
PDW	16,7±0,0	16,7±0,1	p>0,05
INR	1,1±0,0	1,1±0,0	p>0,05
Fe (mg/dl)	23,4±1,9	25,9±4,8	p>0,05
TDBK (mg/dl)	448,5±11,9	446,1±16,1	p>0,05
SAT (%)	5,1±0,4	5,6±1,0	p>0,05
FERRİTİN (ng/ml)	4,4±0,5	4,3±0,6	p>0,05
D-DİMER	0,3±0,0	0,4±0,1	p>0,05
FVIII (%)	165,7±6,8	156,6±18,3	p>0,05
FIX (%)	153,2±6,7	160,4±16,6	p>0,05
FXI (%)	114,3±7,1	116,0±12,2	p>0,05
ADP-A (ohm)	11,7±0,7	8,6±1,3	p>0,05
ADP-S (nm)	1,2±0,0	0,8±0,0	p<0,001***
AA-A (ohm)	21,4±0,7	19,3±1,7	p>0,05
RİST-A (ohm)	18,4±1,3	11,0±1,3	p<0,001***
COL-A (ohm)	29,5±0,9	26,6±2,4	p>0,05
COL-S (nm)	1,6±0,1	1,0±0,0	p<0,001***
RCof (%)	135,4±12,0	107,2±20,0	p>0,05

Tablo 24. DEA'si olan olgularda tedavi sonrası AA ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olguların tüm parametrelerinin karşılaştırılması

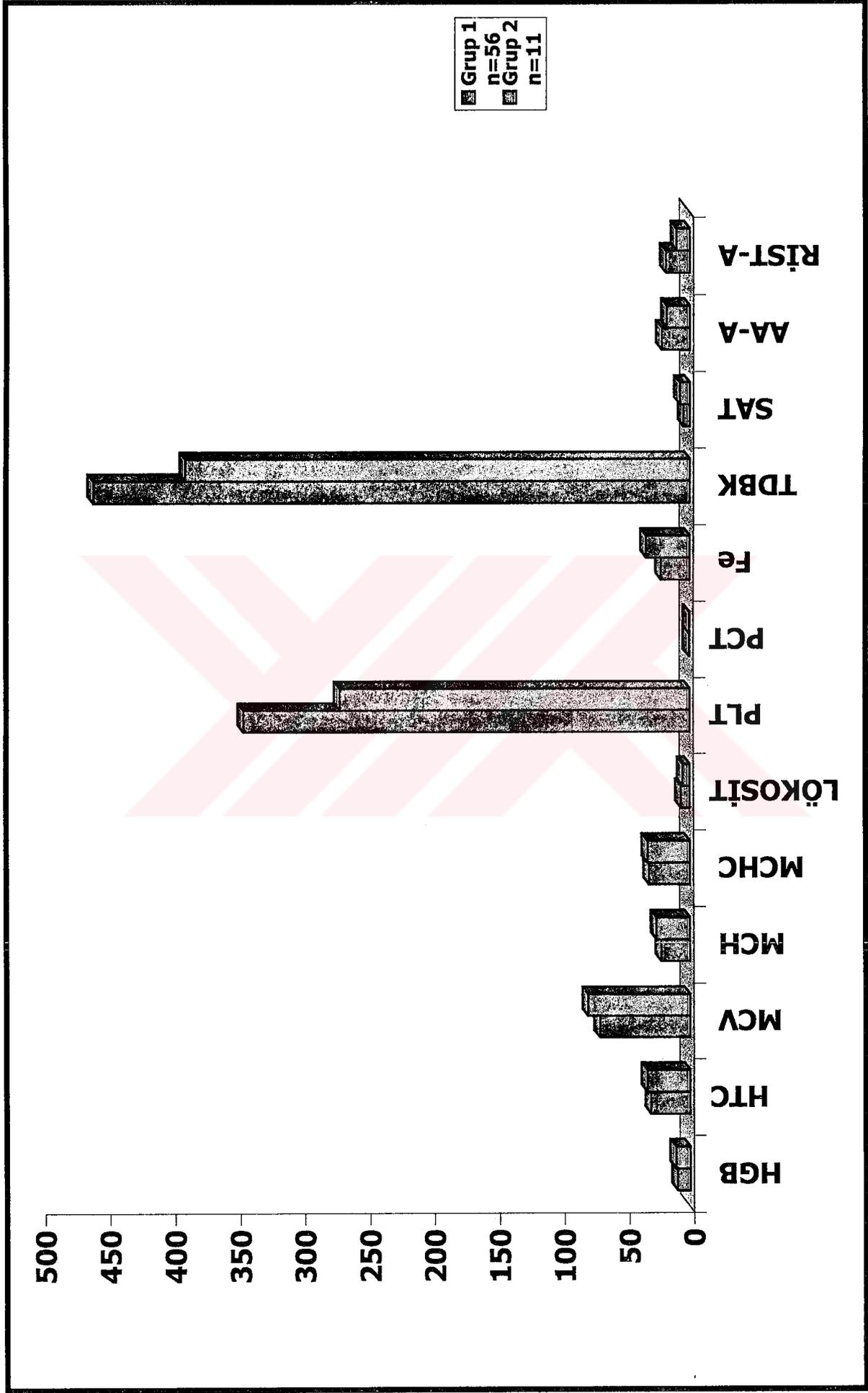
	Grup 1 n=43	Grup 2 n=7	p
HGB (g/dl)	12,8 ±0,1	13,4 ±0,3	p>0,05
HTC (%)	38,1 ±0,4	39,4 ±1,1	p>0,05
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,4 ±0,0	4,5 ±0,1	p>0,05
MCV (fl)	85,8 ±0,7	86,7 ±1,4	p>0,05
MCH (pg)	28,9 ±0,2	29,5 ±0,6	p>0,05
MCHC (g/dl)	33,6 ±0,1	34,0 ±0,3	p>0,05
RDW	14,4 ±0,3	14,3 ±0,8	p>0,05
LÖKOSİT (x10 ³ /mm ³)	6,8 ±0,2	6,3 ±0,7	p>0,05
PLT (x10 ³ /mm ³)	276,7 ±9,5	276,1 ±4,7	p>0,05
MPV (fl)	8,6 ±0,1	8,4 ±0,3	p>0,05
PCT	0,23 ±0,0	0,23 ±0,0	p>0,05
PDW	16,5 ±0,0	16,4 ±0,1	p>0,05
Fe (mg/dl)	62,8 ±5,8	81,1 ±15,6	p>0,05
TDBK (mg/dl)	426,3 ±12,2	346,2 ±12,5	P<0,05*
SAT (%)	15,6 ±1,6	24,4 ±5,0	p>0,05
FERRİTİN (ng/ml)	22,5 ±3,3	25,3 ±7,7	p>0,05
ADP-A (ohm)	10,3 ±0,8	72 ±1,2	p>0,05
ADP-S (nm)	1,0 ±0,0	0,8 ±0,1	p>0,05
AA-A (ohm)	22,8 ±0,8	24,5 ±1,8	p>0,05
RİST-A (ohm)	10,7 ±0,7	11,2 ±1,8	p>0,05
COL-A (ohm)	29,2 ±0,9	29,7 ±1,7	p>0,05
COL-S (nm)	1,4 ±0,0	0,8 ±0,1	p<0,01**

Tablo 25. DEA'si olan olgularda tedavi öncesi kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan(Grup 2) olguların tüm parametrelerinin karşılaştırılması

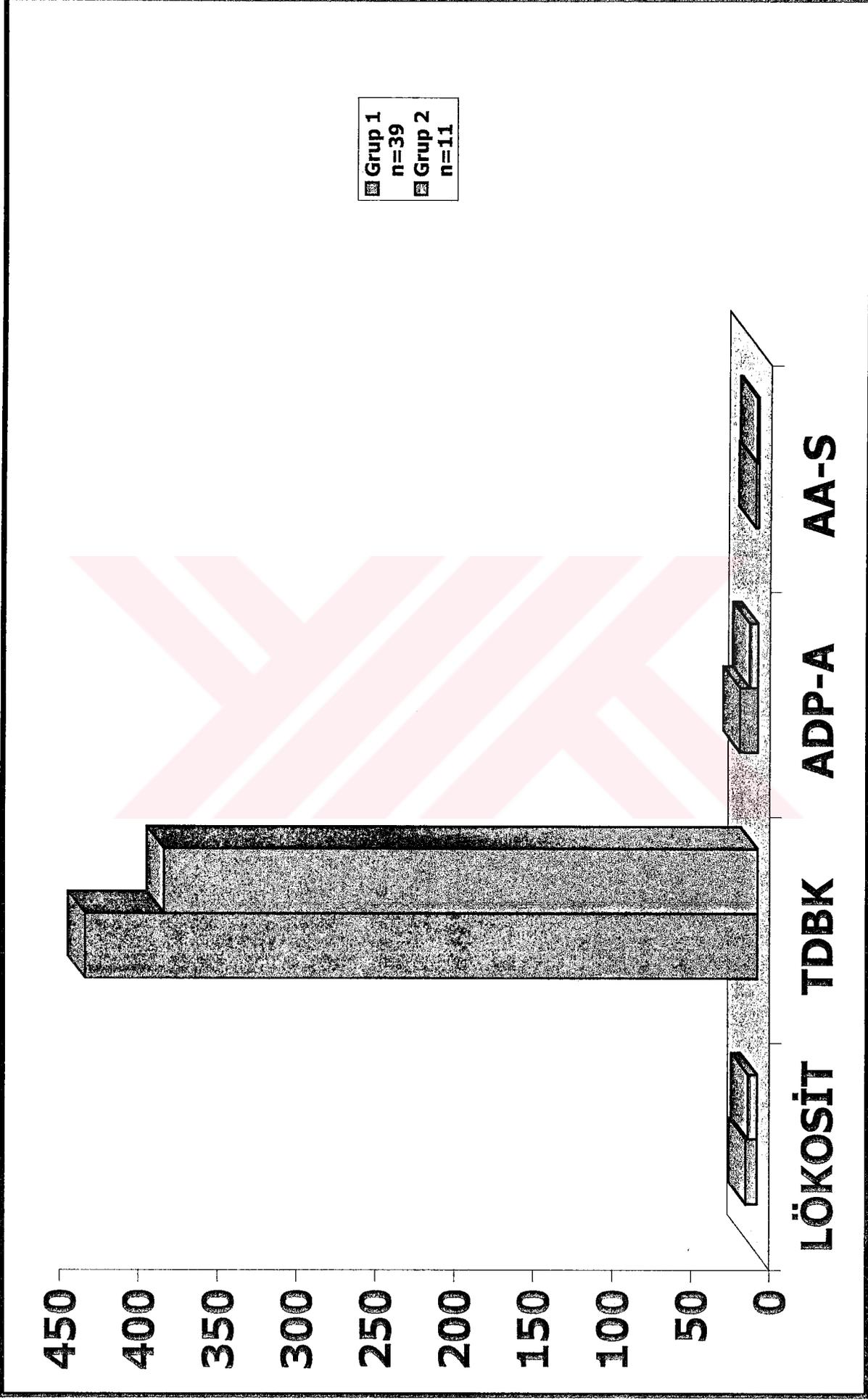
	Grup 1 n=59	Grup 2 n=8	p
HGB (g/dl)	9,9 ±0,2	8,2±0,6	P<0,01**
HTC (%)	31,1±0,5	26,6±1,6	P<0,01**
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,3±0,0	4,1±0,1	P>0,05
MCV (fl)	71,8±1,1	64,7±3,1	P<0,05*
MCH (pg)	22,9±0,4	19,9±1,3	P<0,05*
MCHC (g/dl)	31,7±0,1	30,6±0,5	P<0,05*
RDW	17,5±0,4	18,9±1,0	P>0,05
LÖKOSİT(x10 ³ /mm ³)	6,4±0,2	6,6±1,1	P>0,05
PLT (x10 ³ /mm ³)	330,3±11,9	343,8±53,8	P>0,05
MPV (fl)	8,8±0,1	8,2±0,4	P>0,05
PCT	0,2±0,0	0,2±0,0	P>0,05
PDW	16,70±0,0	16,6±0,1	P>0,05
INR	1,1±0,0	1,1±0,0	P>0,05
Fe (mg/dl)	24,8±1,9	17,1±1,7	P>0,05
TDBK (mg/dl)	439,1±8,7	514,1±51,0	P>0,05
SAT (%)	5,4±0,4	3,5±0,4	P>0,05
FERRİTİN(ng/ml)	4,6±0,5	2,9±0,8	P>0,05
D-DİMER	0,3±0,0	0,2±0,0	P>0,05
FVIII (%)	165,6±6,8	151,8±19,9	P>0,05
FIX (%)	153,5±6,8	162,3±16,9	P>0,05
FXI (%)	117,1±6,7	96,7±14,4	P>0,05
ADP-A (ohm)	10,7±0,7	14,3±1,5	P>0,05
ADP-S (nm)	1,2±0,0	0,8±0,1	P>0,05
AA-A (ohm)	20,8±0,7	21,8±1,5	P>0,05
AA-S (nm)	1,7±0,1	1,0±0,1	P<0,05*
RİST-A (ohm)	17,1±1,2	16,0±3,2	P>0,05
COL-A (ohm)	30,0±0,9	20,8±1,8	P<0,01**
RCof (%)	127,3±10,7	149,5±39,8	P>0,05

Tablo 26. DEA'si olan olgularda tedavi sonrası kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan(Grup 2) olguların tüm parametrelerinin karşılaştırılması

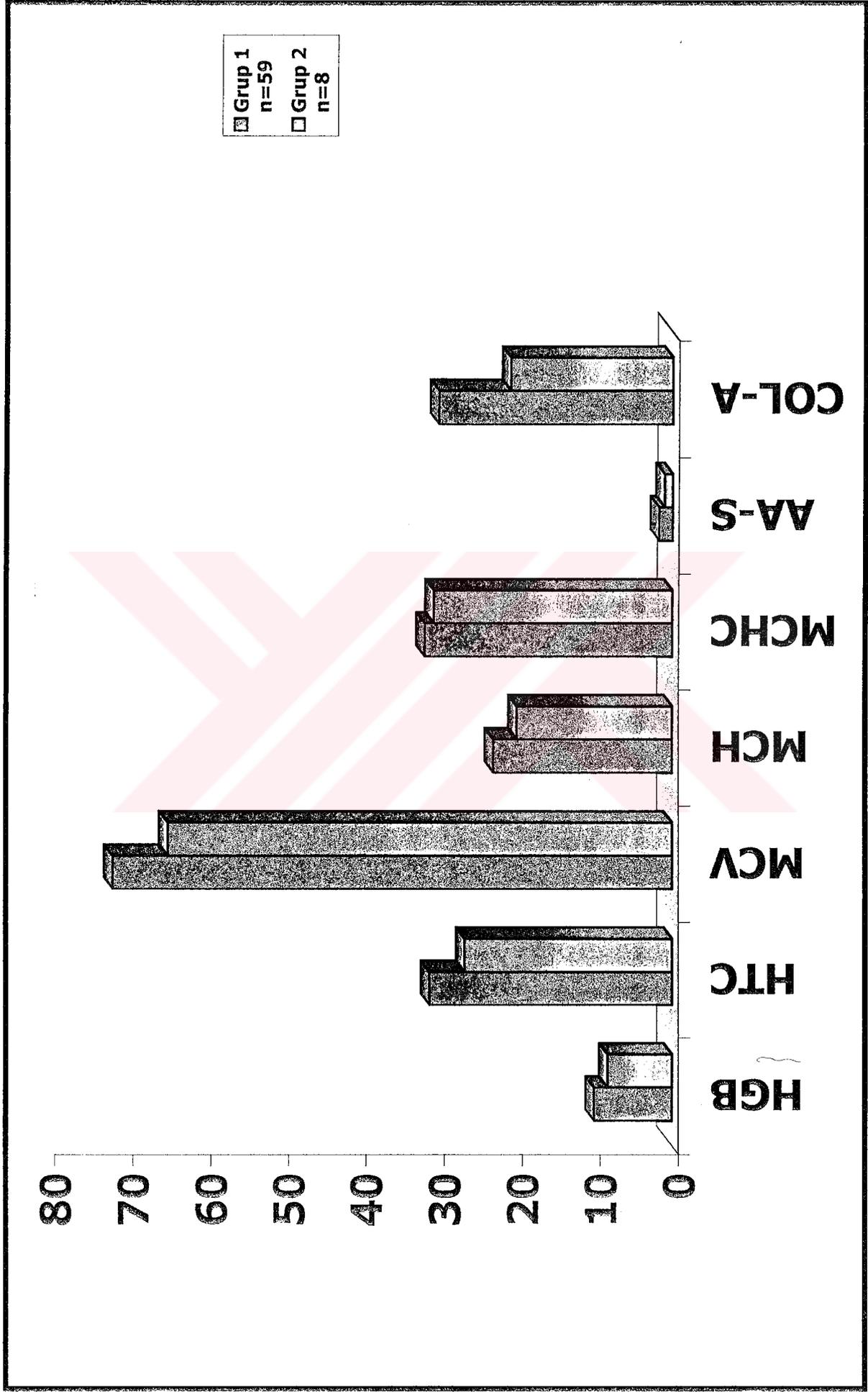
	Grup 1 n=39	Grup 2 n=11	p
HGB (g/dl)	12,8 ±0,1	13,1 ±0,2	p>0,05
HTC (%)	38,1 ±0,4	38,8 ±0,8	p>0,05
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,4 ±0,0	4,4 ±0,1	p>0,05
MCV (fl)	85,7 ±0,7	86,7 ±1,3	p>0,05
MCH (pg)	28,9 ±0,3	29,4 ±0,5	p>0,05
MCHC (g/dl)	33,7 ±0,1	33,9 ±0,2	p>0,05
RDW	14,3 ±0,3	14,7 ±0,4	p>0,05
LÖKOSİT (x10 ³ /mm ³)	7,0 ±0,2	5,7 ±0,5	P<0,05*
PLT (x10 ³ /mm ³)	285,0 ±9,5	247,0 ±13,1	p>0,05
MPV (fl)	8,5 ±0,1	8,6 ±0,2	p>0,05
PCT	0,24 ±0,0	0,21 ±0,0	p>0,05
PDW	16,4 ±0,0	16,7 ±0,2	p>0,05
Fe (mg/dl)	66,7 ±6,1	60,3 ±12,1	p>0,05
TDBK (mg/dl)	426,1 ±13,4	376,2 ±14,9	P<0,05*
SAT (%)	16,6 ±1,7	14,4 ±4,0	p>0,05
FERRİTİN (ng/ml)	24,1±3,7	18,8 ±3,7	p>0,05
ADP-A (ohm)	11,2 ±0,7	5,3 ±1,0	p<0,01**
ADP-S (nm)	1,0 ±0,0	0,9 ±0,1	p>0,05
AA-A (ohm)	23,6 ±0,8	21,1 ±1,8	p>0,05
AA-S (nm)	1,8 ±0,1	1,2 ±0,2	P<0,05*
RİST-A (ohm)	10,7 ±0,7	11,1 ±1,7	p>0,05
COL-A (ohm)	30,0 ±0,9	26,6 ±1,9	p>0,05



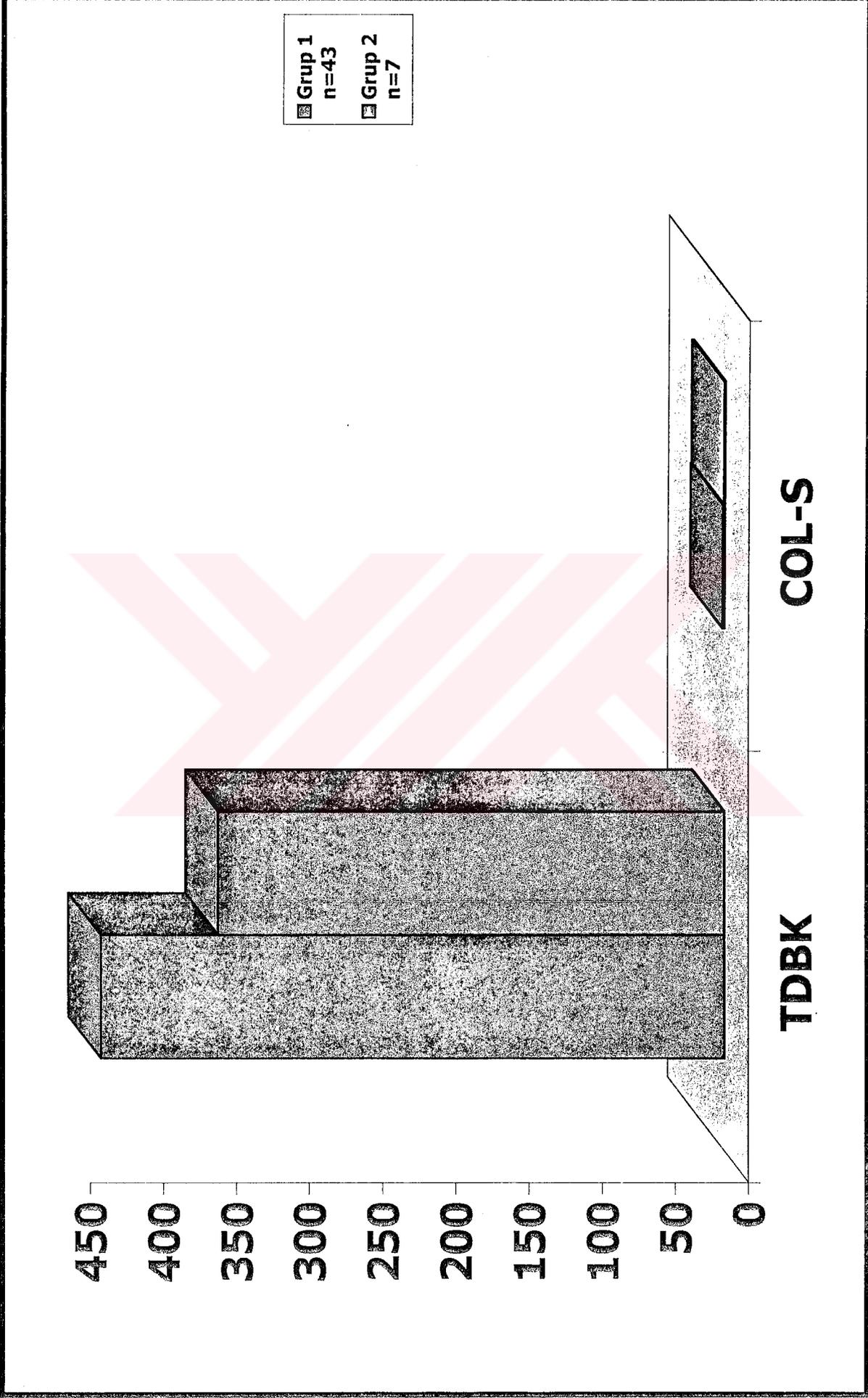
GRAFİK 8. DEA olan olgularda tedavi öncesi ADP ile trombosit agregasyonu normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin karşılaştırılması



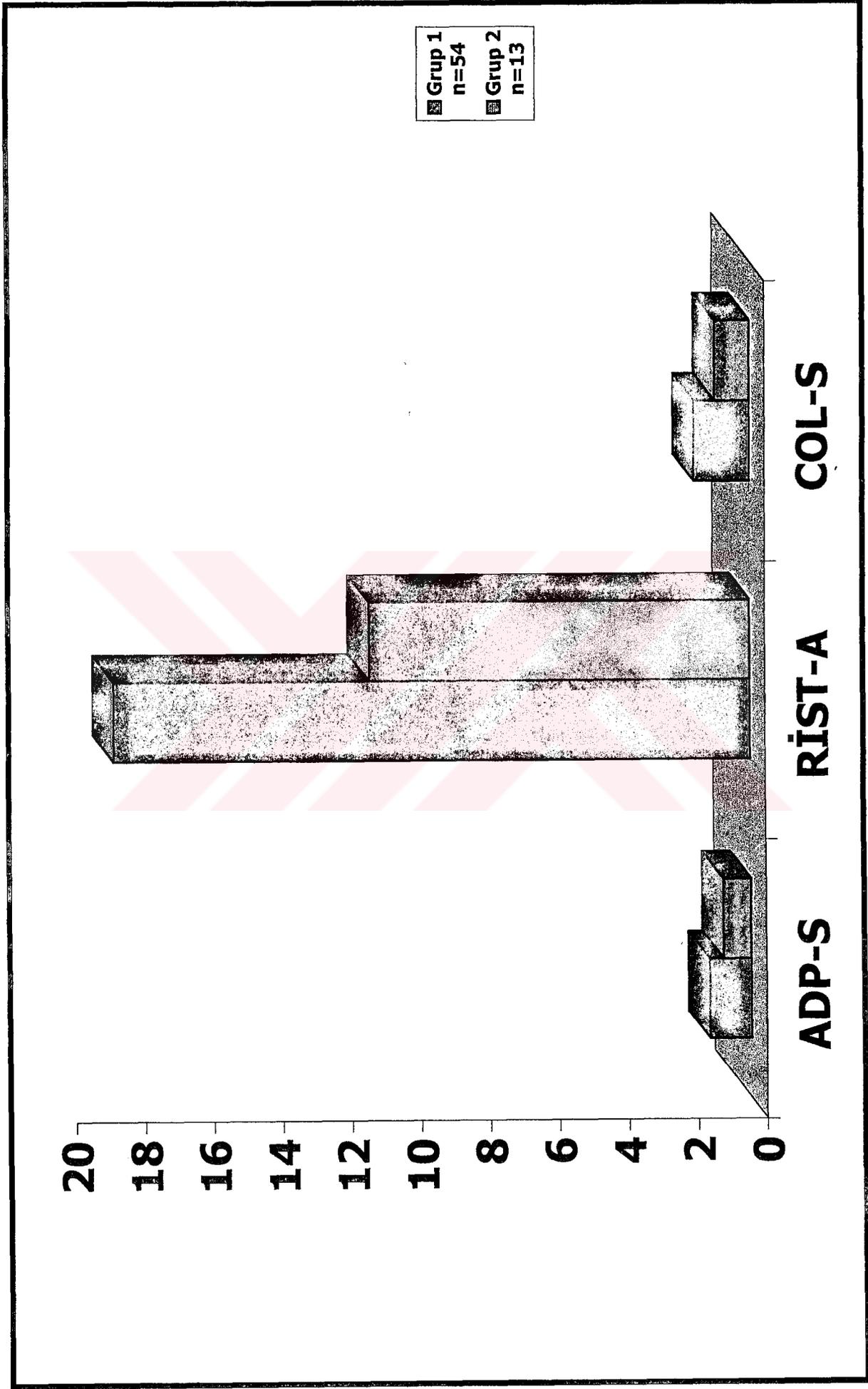
GRAFİK 12. DEA olan olgularda tedavi sonrası kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık sağlanan parametrelerin karşılaştırılması



GRAFİK 11. DEA olan olgularda tedavi öncesi kollagen ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin karşılaştırılması



GRAFİK 10. DEA olan olgularda tedavi sonrası AA ile trombosit ATP salınımı normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin karşılaştırılması



GRAFİK 9. DEA olan olgularda tedavi öncesi AA ile trombosit ATP salınımları normal olan (Grup 1) ve düşük olan (Grup 2) olgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan parametrelerin karşılaştırılması

DEA'si olan 67 olgunun tedavi öncesi trombosit fonksiyonları, çalışma sırasında değerlendirilen tüm hematolojik parametreler ile karşılaştırıldı.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile RDW ($r=0,29$ $p<0,05^*$), lökosit ($r=0,30$ $p<0,05^*$), platelet ($r=0,35$ $p<0,01^{**}$), ve PCT ($r=0,37$ $p<0,01^{**}$) arasında pozitif; hemoglobin ($r=-0,36$ $p<0,01^{**}$), hematokrit ($r=-0,31$ $p<0,01^{**}$), MCV ($r=-0,43$ $p<0,001^{***}$), MCH ($r=-0,45$ $p<0,001^{***}$), MCHC ($r=-0,41$ $p<0,001^{***}$) arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,30$ $p<0,05^*$)

Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit ($r=0,27$ $p<0,05^*$), platelet ($r=0,45$ $p<0,001^{***}$) ve PCT ($r=0,54$ $p<0,001^{***}$) arasında pozitif; MCH ($r=-0,25$ $p<0,05^*$), MCHC ($r=-0,29$ $p<0,05^*$) ve serum Fe ($r=-0,25$ $p<0,05^*$) düzeyi arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ile PCT ($r=0,35$ $p<0,01^{**}$) ve D-Dimer ($r=0,27$ $p<0,05^*$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

DEA'si olan 50 olgunun tedavi sonrası trombosit fonksiyonları, çalışma sırasında değerlendirilen tüm hematolojik parametreler ile karşılaştırıldı.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit($r=0,37$ $p<0,01^{**}$), platelet ($r=0,52$ $p<0,001^{***}$) ve PCT ($r=0,61$ $p<0,001^{***}$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

ADP ile indüklenen ATP salınımı ile platelet arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,29$ $p<0,05^{*}$)

AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit($r=0,53$ $p<0,001^{***}$), platelet ($r=0,39$ $p<0,01^{**}$) ve PCT ($r=0,47$ $p<0,001^{***}$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

AA ile indüklenen ATP salınımı ile RBC arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon saptanmıştır. ($r=-0,34$ $p<0,05^{*}$)

Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit($r=0,44$ $p<0,001^{***}$), platelet ($r=0,50$ $p<0,001^{***}$) ve PCT ($r=0,55$ $p<0,001^{***}$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ile RBC ($r=0,34$ $p<0,05^{*}$), lökosit ($r=0,73$ $p<0,001^{***}$), platelet($r=0,44$ $p<0,001^{***}$), PCT($r=0,47$ $p<0,001^{***}$) arasında pozitif; MCV ($r=-0,31$ $p<0,05^{*}$), MCH($r=-0,37$ $p<0,01^{**}$), MCHC($r=-0,35$ $p<0,05^{*}$)

arasında negatif korelasyon mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Kollagen ile indüklenen ATP salınımı ile platelet ($r=0,34$ $p<0,05^*$), PCT ($r=0,35$ $p<0,05^*$), TDBK ($r=0,37$ $p<0,01^{**}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubundaki 25 olgunun trombosit fonksiyonları, çalışma sırasında değerlendirilen tüm hematolojik parametreler ile karşılaştırıldı.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile MCH ($r=0,40$ $p<0,05^*$), platelet ($r=0,41$ $p<0,05^*$) ve PCT ($r=0,41$ $p<0,05^*$) arasında pozitif; ferritin ($r=-0,47$ $p<0,05^*$) ile negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

ADP ile indüklenen ATP salınımı ile FXI ($r=0,46$ $p<0,05^*$) arasında pozitif, INR ($r=-0,48$ $p<0,05^*$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır.

AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ile ferritin ($r=0,44$ $p<0,05^*$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

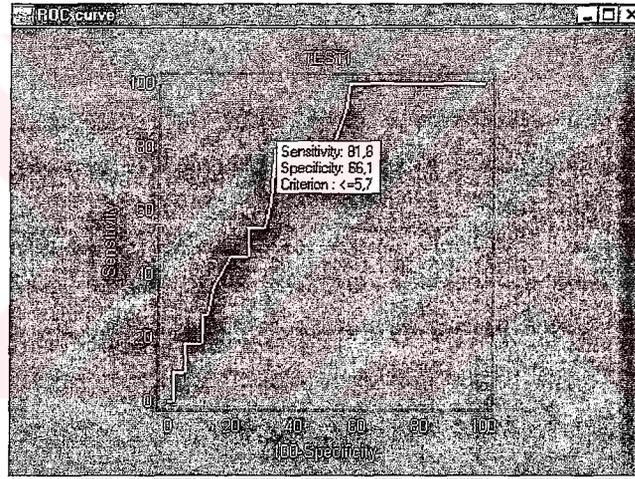
AA ile indüklenen ATP salınımı ile INR arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon saptanmıştır. ($r=-0,44$ $p<0,05^*$)

Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ile RDW ($r=0,40$ $p<0,05^*$) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Kollagen ile indüklenen ATP salınımı ile MPV ($r=0,57$ $p<0,01^{**}$), PDW ($r=0,63$ $p<0,001^{***}$), serum Fe ($r=0,40$ $p<0,05^{*}$) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

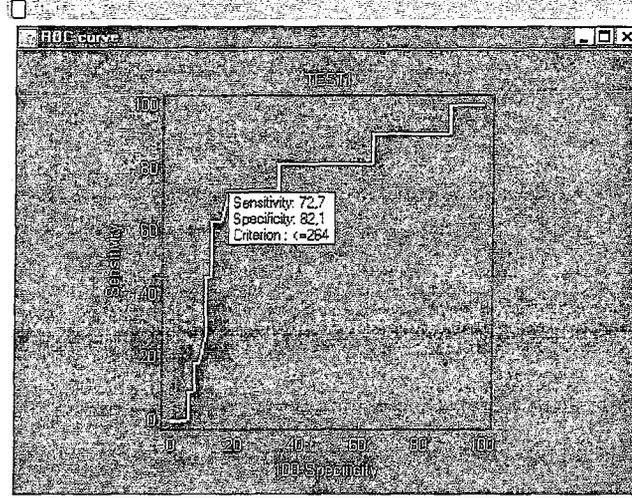
Demir eksikliği anemisi olan oğularımızda, kullandığımız ajanlar ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı çalıştığımız hematolojik parametrelere ait Roc eğri analizleri yapılmıştır.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,7 olarak bulunmuştur. (sensitivite 81,8, spesifite 67,1) (**Şekil-9**)



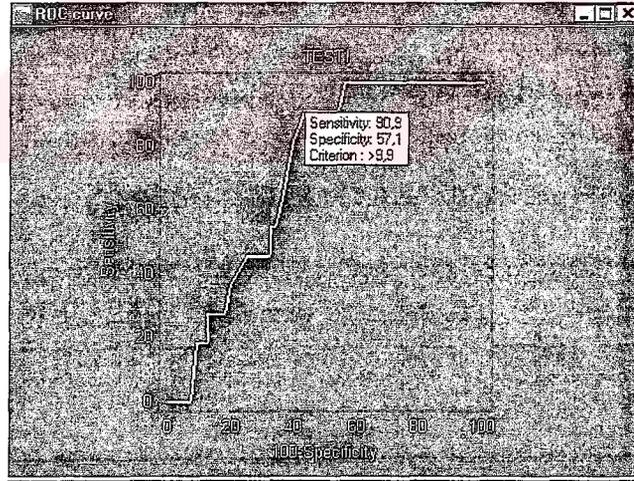
Şekil-9. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı lökosit sayısı Roc eğrisi

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve trombosit sayısı için uygun kesim noktası 264 olarak bulunmuştur. (sensitivite 72,7, spesifite 82,1) (**Şekil-10**)



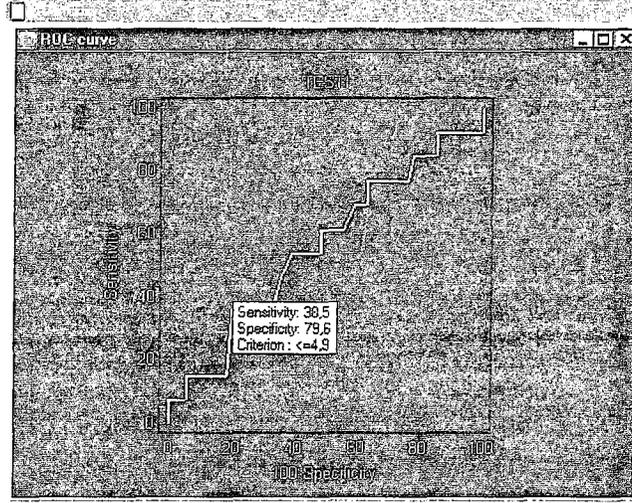
Şekil-10. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı trombosit sayısı Roc eğrisi

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve hemoglobin için uygun kesim noktası 9.9 olarak bulunmuştur. (sensitivite 90.9, spesifite 57.1) (**Şekil-11**)



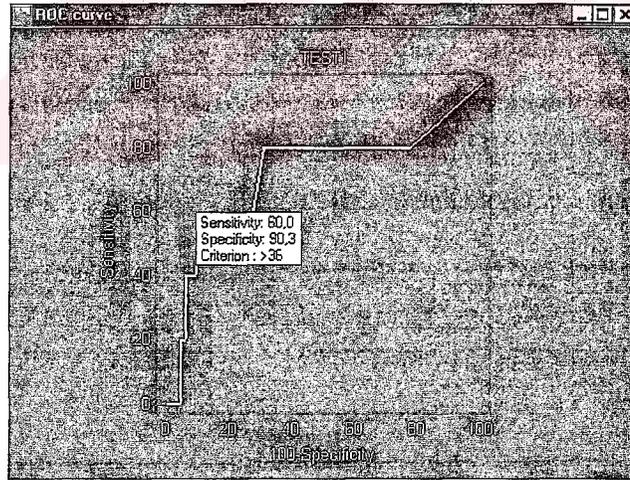
Şekil-11. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı hemoglobin değeri Roc eğrisi

AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 4,9 olarak bulunmuştur. (sensitivite 38.5, spesifite 79.6) (**Şekil-12**)



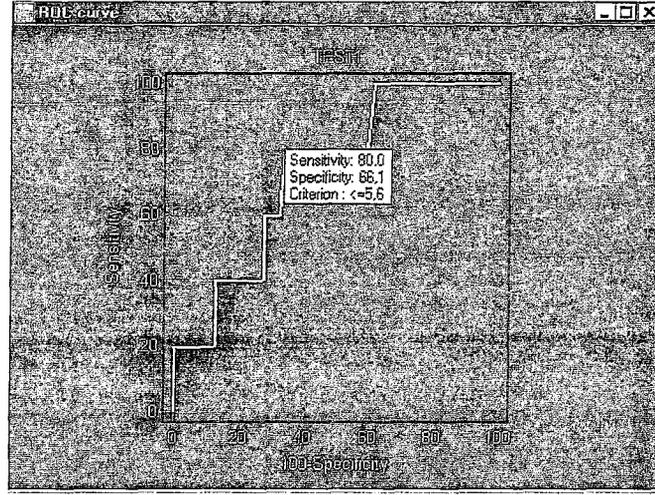
Şekil-12. AA ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı lökosit sayısı Roc eğrisi

Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve serum demiri için uygun kesim noktası 36 olarak bulunmuştur. (sensitivite : 60.0, spesifite : 90.3) (**Şekil-13**)



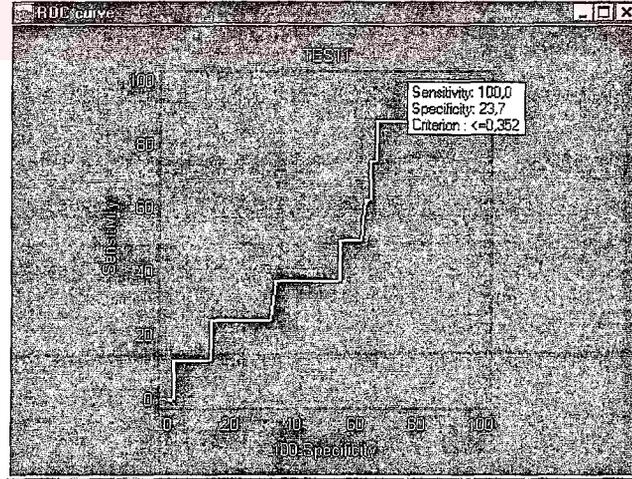
Şekil-13. Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı serum demir değeri Roc eğrisi

Çalışmamızda ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,6 olarak bulunmuştur. (sensitivite 80.0, spesifite 66.1) (**Şekil-14**)

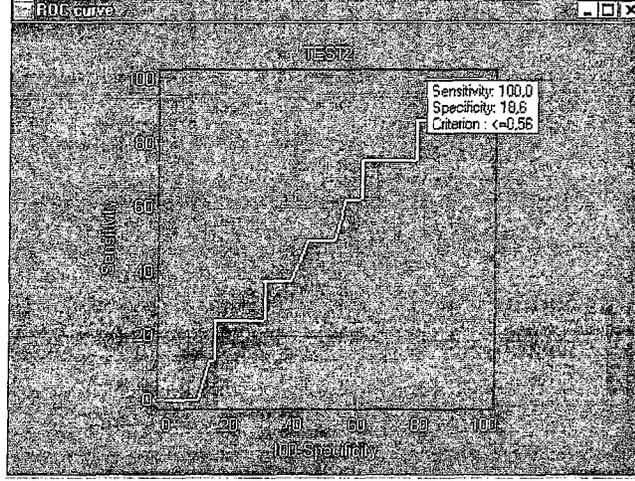


Şekil-14. Ristocetin ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı lökosit sayısı Roc eğrisi

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ve PCT için uygun kesim noktası 0,352 (sensitivite 100.0, spesifite 23.7), D-Dimer için uygun kesim noktası 0,56 (sensitivite 100.0, spesifite 18.6) olarak bulunmuştur. (**Şekil-15, Şekil-16**)



Şekil-15. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı PCT değeri Roc eğrisi



Şekil-16. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı D-Dimer değeri Roc eğrisi

TARTIŞMA

Von Willebrand hastalığı menoraji ile ilişkili en sık herediter bozukluk olarak kabul edilse de, literatürde trombosit disfonksiyon ve diğer hemostatik bozuklukların prevalansına ait objektif veriler mevcut değildir. Bu noktayı gözönüne alarak, biz sebebi bilinmeyen menorajisi olup demir eksikliği anemisi gelişen kadınlarda, tam kan trombosit agregasyon yöntemi ile konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları ve diğer hemostatik bozuklukları araştırdık.

Demir eksikliği anemisi olan olgularımızın yaş ve menstruasyon özellikleri kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında; yaş açısından farklılık saptanmazken, menstruasyonlarının daha yoğun, daha uzun süreli, çoğunlukla pıhtı içerir nitelikte ve kullanılan ped sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Geçmişte Taymor ve arkadaşları tarafından demir eksikliği önemli bir menoraji sebebi olarak suçlanmıştır. Bu çalışma grubu demir eksikliği varlığında endometrial spiral arteriollerin rölatif yetersizliğinin, yoğun ve uzamış menstrual kan akımına neden olduğunu açıklamıştır. Vücut demir depolarının boşalması ve sonucunda hipokromik aneminin ortaya çıkmasını, menoraji agrevasyonunun takip edeceğini ve bu durumun da anemiye derinleştirerek kısır bir döngü oluşturacağını savunmuştur. (51,52)

Yoğun ve/veya uzamış menstrual sıklüslerin altında henüz tanı almamış kalıtsal kanama bozukluklarının yatabileceği ve bu bozuklukların klinisyenler tarafından mutlak taranması gerekliliği yönünde yayınlar mevcuttur. Resimli kan kayıp ölçüm çizelgesi

kullanılarak objektif olarak kanıtlanmış menorajisi olan bir grup kadında %73, %57 ve %59 sıklığında sırasıyla vWD, hemofili taşıyıcılığı ve FXI eksikliği rapor edilmiştir (53). Degtiar ve arkadaşlarına ait bir çalışmada demir eksikliği olan polimenorajik erişkin kadınlarda çeşitli agregasyon ajanları ile trombosit agregasyonu disfonksiyonu saptanmıştır (54). Yakın zamanda ise C.S Philipp ve arkadaşları sebebi bilinmeyen menorajili kadınlarda trombosit disfonksiyonu ve diğer hemostatik anormallikleri araştırmışlardır. En sık gördükleri trombosit fonksiyon anormallikleri; epinefrin ve ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve ADP ile indüklenen trombosit ATP salınım bozukluğu olmuştur (55). Kalıtsal koagülasyon bozukluklarının toplumdaki prevalansının %9-11 olduğu gözönüne alınırsa, geçmişte Taymor ve arkadaşlarının suçladığı anatomik faktörden ziyade, konjenital veya edinsel trombosit disfonksiyonu veya diğer hemostatik bozuklukların demir eksikliğine sahip kadınlarda menorajiden sorumlu olabileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda demir eksikliği anemili olgularda kanama zamanının kontrol grubuna göre normal sınırlar içinde olmakla birlikte daha uzun olduğu saptanmıştır. C.S. Philipp ve arkadaşlarının yaptıkları benzer çalışmada, sebebi bilinmeyen menorajili kadınlarda çeşitli agonistler ile azalmış trombosit agregasyonu ve ATP salınımı saptanmakla birlikte olguların %31.4'ünde kanama zamanının uzadığı ortaya konulmuştur (55). Biz, polimenorajik bir kadını değerlendirirken kanama zamanının 3,5 dakika üstünde olmasının hipermenorenin varlığı için anlamlı bir kriter olarak kabul edilebileceği sonucuna vardık.

Çalışmaya alınan olgularda; demir tedavisi sonrası eritrosit indekslerinden hemoglobin, hematokrit, RBC, MCV, MCH, MCHC'de artma ile birlikte, RDW'de azalma; doku demir içeriği

göstergelerinden serum demir, saturasyon, ferritinde artma ile birlikte, transferrin saturasyonunda azalma saptanmış olup, tüm bu değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Üç aylık elementer demir tedavisi sonrası, olgularımızın %90'ında anemide düzelme, %62 ve %70'inde ise sırasıyla serum demiri ve ferritinde yeterli düzelme sağlanmıştır. Bu sonuçlar ile, demir tedavisine yanıt sürecinde hemoglobinin ilk düzelen parametre olduğunu ve serum ile depo demir düzeyi açısından optimum iyileşme sağlanması için üç aylık demir tedavisinin bazı olgularda yeterli olmadığı görülmüştür.

Çalışmaya alınan olgularda demir tedavisi sonrası trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi reaktif trombositoz nedeni olarak bilinmektedir. Kronik kan kaybına bağlı klasik DEA'lı erişkinlerin %50-75' inde trombositoz rapore edilmekle birlikte, DEA'da trombositoz etyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Yeni hücre yapım ihtiyacının trombosit ve lökosit sayısı artışını uyardığı, hipoksiye sekonder trombosit yapımını uyarıcı faktörlerin açığa çıktığı ileri sürülmektedir (56). Literatürde demir eksikliği anemisi olan trombositozlu olgularda demir tedavisini takiben trombosit sayısının normal düzeye indiğini gösteren yayınlar mevcuttur. U. Çalışkan ve arkadaşları demir eksikliği anemili çocuklarda trombosit sayısının arttığını ve demir tedavisi ile azaldığını göstermiştir. Aynı olgularda trombosit agregasyonunda azalma saptayan bu çalışma grubu, trombosit fonksiyon kaybının artmış sayı ile kompanse edildiğini düşünmüşlerdir (57). Bizim çalışmamızda da olguların tedavi sonrası trombosit sayısında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanması literatür ile uyumlu idi. Çalışmaya alınan olgularda demir tedavisi sonrası plateletokrit değerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Literatürde plateletokrit ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi

ortaya koyan veriye rastlanmamıştır. Anemi düzelince megakaryopoez üzerindeki uyarıcı etkinin azalmasıyla, perifere geçen genç, granül yoğunluğu fazla trombosit sayısının azaldığını, sonuç olarak da plateletokritin azalmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmaya aldığımız tümü polimenorajik kadınların %16'sında ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %3'ünde AA ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %19'unda AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu, %7'sinde ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %4'ünde kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %12'sinde kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptadık. Üç aylık demir tedavisi sonrası ise olguların %8'inde ADP, %2'sinde ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu; %14'ünde AA, %22'sinde kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu gözlenmiştir.

Literatürde, demir eksikliği anemisi olan olgularda trombosit fonksiyon bozukluğu ve demir tedavisinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştıran az sayıda çalışma mevcut olup, genellikle çocuk hastalarda yapılmıştır. A.E Kürekçi ve arkadaşları, 25 çocukta ADP ve kollagen ile indüklenen tam kan trombosit agregasyon testlerini oral demir tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Tedavi sonrası ADP ve kollagenin tüm konsantrasyonlarında, ortalama maksimum agregasyon değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Böylece, çocuklarda demir eksikliği anemisinin invitro tam kan trombosit agregasyon disfonksiyonu yarattığı ve demir tedavisi ile geri dönüşebilir olduğunu ileri sürmüşlerdir (58). Benzer bir çalışmada N. Kabakuş ve arkadaşları, demir eksikliği anemili 47 çocukta impedans ve optik metod ile trombosit agregasyonunu araştırmışlardır. Tedavi öncesi trombosit agregasyonunun; optik yöntemde kollagen ve ristosetin ile, impedans yönteminde ise ADP

ve ristosetin ile suprese olduğunu göstermişlerdir. Tüm defektif yanıtların demir tedavisini takiben düzeldiğini gösterip, demir eksikliği anemili olgularda antiagregan ajan kullanırken daha dikkatli davranılması gerektiğini vurgulamışlardır (59). Demir eksikliği anemisinde trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için, U.Çalışkan ve arkadaşları 42 çocukta impedans ve optik yöntemleri kullanarak trombosit agregasyon analizlerini demir tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu her iki metod ile, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu sadece tam kan metodu ile tedavi öncesi inhibe olmuş olup, tedavi sonrası trombosit fonksiyonları tekrar normale dönmüştür (57). Malhotra ve arkadaşları ise, demir eksikliği anemili 30 çocuğu içeren bir seride, PRP'de invitro trombosit agregasyonunun suprese olduğunu ve 12 haftalık demir tedavisi sonrası aneminin düzelmesini takiben bu hiporeaktivitenin geri döndüğünü göstermişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğunda tedavi sonrası, tedavi öncesine göre olguların %50'sinde düzelmeye saptanmıştır. Hemoglobin, serum demir ve ferritin değerleri tedavi sonrası normale dönen olguların %7'sinde ADP ile indüklenen trombosit fonksiyon bozukluğu devam etmiştir. Demir eksikliği anemisinin tedavisi, bazı olgularda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu düzeltirken bazı olgularda düzeltmemektedir. Bu bulgu bize menorajili kadınların bir kısmında demir eksikliğinden bağımsız olarak ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu olduğunu düşündürmüştür.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun, RDW ($p<0,05$), lökosit ($p<0,05$), platelet ($p<0,01$) ve plateletokrit ($p<0,01$) ile pozitif; hemoglobin ($p<0,01$), hematokrit ($p<0,01$), MCV ($p<0,001$), MCH ($p<0,001$), MCHC ($p<0,001$) değerleri ile negatif bir ilişki içinde olduğunu saptadık.

Primer hemostazda oluşan trombosit tıkaçında bol miktarda lökosit varlığı bilinmektedir. Lökosit-trombosit etkileşimini inceleyen bir çalışmada, human granülosit elastazın GPIIb-IIIa kompleksi ile ilişkili aktif fibrinojen bağlayıcı noktalar açığa çıkararak, fibrinojen ile direkt trombosit agregasyonuna sebep olduğu ortaya koyulmuştur (61). Çalışmamızda tedavi öncesi ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu normal olan grupta, düşük olan gruba göre lökosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması; lökosit düzeyinin ADP ile oluşan tam kan trombosit agregasyonunu etkileyen bir faktör olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,7 olarak bulunmuştur (sensitivite 81.8, spesifite 67.1). Bu sonuç ile demir eksikliği anemili olgularda lökosit sayısı $\leq 5,7 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ise ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun azaldığını söyleyebiliriz.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile pozitif ilişki içinde olan diğer hematolojik parametreler, trombosit sayısı ve plateletokrittir. Demir eksikliği anemisi reaktif trombositozu sebep olmaktadır. Literatürde demir eksikliği anemisi ve trombositozu olan olgularda gözlenen tromboembolik olaylarla ilişkili sunumlar mevcuttur. Menorajiye sekonder ciddi demir eksikliği anemisi ve trombositozu olan üç kadında karotis arter trombozu, demir eksikliği anemisi olan polimerojik 30 yaşında bir kadında reaktif trombositoz sonucu multipl serebral infarkt, menorajiye sekonder demir eksikliği anemisi ve belirgin trombositozu gelişen bir kadında ise serebrovasküler olay sonucu sağ hemiparezi ve afazi gelişimi şeklinde yayınlar mevcuttur (62,63,64). Çalışmamızda tedavi öncesi ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu normal olan grupta , düşük olan gruba göre trombosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olması trombosit düzeyinin ADP ile oluşan tam kan trombosit agregasyonunu etkileyen bir faktör

olduğunu göstermiştir ve demir eksikliği anemili ve trombositozlu olgularda gözlenen tromboembolik olayların altında yatan bir sebebin de, artmış trombosit agregabilitesi olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve trombosit sayısı için uygun kesim noktası 264 olarak bulunmuştur (sensitivite 72.7, spesifite 82.1). Bu sonuç ile trombosit sayısı $<264 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ise ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun azaldığını söyleyebiliriz.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile hemoglobin, hematokrit ve eritrosit göstergeleri arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Literatürde demir eksikliği anemili çocuklarda yapılan tam kan trombosit agregasyon çalışmalarının tümünde, aneminin derecesi ile trombosit agregasyon sonuçları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (57,58,59,60). Bizim bulgumuza benzer şekilde negatif ilişki; hemodiyalize alınan kronik renal yetmezlikli olgularda, eritropoietin tedavisinin koagülasyon ve fibrinolizis üzerine etkisini araştıran bir çalışmada elde edilmiştir. Eritropoietin tedavisini takiben ADP ve kollagen ile indüklenen tam kan trombosit agregasyonunda artış gözlenmiş ve eritropoietin tedavisi kesilip hemoglobin düzeyi tedavi öncesi değere ulaştıktan sonra da, trombosit agregasyonunda gözlenen artışın devam ettiği ortaya koyulmuştur; sonuç olarak eritropoietin tedavisi ile ilişkili ekstrakorporel ve vasküler araç trombozundan koagülasyonda gözlenen bu değişiklikler sorumlu tutulmuştur (65). Biz çalışmamızda eritropoietin düzeyine bakmadık. Ancak ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun azalması, hemoglobin arttığında eritropoietin düzeyinin düşmesine ikincil olabilir. Çalışmamızda tedavi öncesi ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu normal olan grupta, düşük olan gruba göre hemoglobin düzeyinin düşük olduğunu saptadık. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ile hemoglobin arasında bir

kesim noktası belirledik. Bu medikal testin optimal duyarlılığı ve optimal özgülüğünü belirlemek için uygun kesim noktası hemoglobin için 9.9 gr/dl olarak bulunmuştur. (sensitivite 90.9, spesifite 57.1). Bu sonuçla, hemoglobin 9.9 gr/dl 'nin üzerine çıktığında, ADP ile indüklenen artmış trombosit agregasyon yanıtının normale döndüğünü düşünüyoruz. Bu hemoglobin değeri eritropoietin düzeyini artıran eşik değer olabilir ve düzelmiş yanıtın kronik renal yetmezlikli olgulardakine benzer şekilde eritropoietin azalışı sorumlu olabilir. Nitekim H.Akan ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan hastalarda eritropoietin artışını ortaya koymuş ve eritropoietini trombopoietik bir sitokin olarak kabul etmişlerdir (66).

AA ile indüklenen trombosit agregasyonu bozukluğu tedavi öncesi olguların %3'ünde mevcut iken tedavi sonrası tamamen düzelmiştir; ATP salınım bozukluğu ise tedavi öncesi olguların %19'unda mevcut iken tedavi sonrası %14'üne gerilemiştir. Demir tedavisi sonrası hemoglobin, serum demir ve ferritin değerleri normale dönen olguların %22'sinde; anemisi düzeliş serum demir ve ferritini düşük olan olguların ise %11'inde AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır.

AA ile indüklenen trombosit agregasyonunun sadece lökosit sayısı ile pozitif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. AA ile ilişkili trombosit agregasyonunun ADP bağımlı olduğu bilinmektedir. AA intraselüler kalsiyum mobilizasyonu ve trombosit şekil değişikliği yaparak bağımsız bir etki göstermekle birlikte, indüklediği trombosit agregasyonu tamamen ADP ve diğer granül içeriklerine bağlıdır (67). Hemoglobin, serum demir ve ferritin düzeyi normale gelen olgularda AA ile indüklenen tam kan trombosit agregasyonunda ADP'ye benzer şekilde bozukluk artışı olması; AA ile ilişkili trombosit agregasyonunun ADP bağımlı olduğu lehinedir. AA ile indüklenen tam kan trombosit agregasyonu ile lökosit

arasında, ADP ile olduğu gibi pozitif bir ilişki saptamamız; yine AA ile indüklenen trombosit agregasyonunun ADP bağımlı olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 4,9 olarak bulunmuştur. (sensitivite 38.5, spesifite 79.6) Bu sonuç ile lökosit sayısı $\leq 4,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ise AA ile indüklenen trombosit agregasyonunun azaldığını söyleyebiliriz.

Olgularımızda üç aylık demir tedavisi sonrası, ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda tedavi öncesi saptanan artış normale dönmüş ve kontrol grubu düzeylerine inmiştir. N. Kabakuş ve arkadaşları demir eksikliği anemili çocuklarda, anemik dönemde impedans ve optik metod ile, ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda azalma saptamışlar ancak bu defektif yanıtın anemi düzeldikten sonra normale döndüğünü göstermişlerdir(59). Bizim bulgumuzun farklı olması hastalarımızın erişkin olmasından kaynaklanabilir. Eser elementlerin trombosit fonksiyonları üzerindeki invitro etkilerini araştıran bir çalışmada, demirin fibrinojene ait pıhtılaşma yeteneğini bozduğu ortaya koyulmuştur(68). Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda fibrinojenin rolü gözönüne alındığında, serum demirinin bu ajan ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe edici bir faktör olduğunu düşünebiliriz. Olgularımızda demir eksikliği anemisi nedeniyle bu inhibisyonun ortadan kalkması, ristosetin ile trombosit agregasyonunda artışın nedeni olabilir. Çalışmamızda serum demiri 36 mg/dl üzerine çıktığında ristosetin ile artmış trombosit agregasyon yanıtının normal düzeye geldiğini görüyoruz. (sensitivite : 60.0, spesifite : 90.3) Sonuç olarak demir eksikliği anemisi gelişen kadınlarda ristosetin ile trombosit agregasyonu artmakta, aneminin düzelmesi ile normale dönmektedir.

Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ile lökosit, trombosit ve plateletokrit arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Lökositlerin fibrinojen ile direkt trombosit agregasyonuna sebep olduğunu kabul edersek, ristosetin ile indüklenen agregasyonda vWF ve fibrinojenin rolünü gözönüne aldığımızda, ristosetin agregasyonu ile lökosit arasındaki ilişki doğaldır. Çalışmamızda ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,6 olarak bulunmuştur. (sensitivite 80.0, spesifite 66.1) Bu sonuç ile lökosit sayısı $\leq 5,6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ise ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunun azaldığını söyleyebiliriz.

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu tedavi öncesi olguların %4'ünde mevcut iken tedavi sonrası tamamen düzelmiştir; ATP salınım bozukluğu ise tedavi öncesi olguların %12'sinde mevcut iken tedavi sonrası %22'sine yükselmiştir. Demir tedavisi sonrası hemoglobin, serum demir ve ferritin değerleri normale dönen olguların %22'sinde; anemisi düzeliş serum demir ve ferritini düşük olan olguların ise %33'ünde kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. Kollagenin indüklediği ATP salınımı ile ilgili literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Olgularımızda anemi düzeldikten sonra menorajinin devam ettiği görülmüştür. Anemi düzeline kollagen ile ATP salınım bozukluğunun aşikar hale gelmiş olması, menorajinin devamından sorumlu olabilir. Çalışmamızda kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu plateletokrit ve D-dimer ile pozitif bir ilişki göstermektedir. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ve PCT için uygun kesim noktası 0,352 (sensitivite 100.0, spesifite 23.7), D-Dimer için uygun kesim noktası 0,56 (sensitivite 100.0, spesifite 18.6) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile, PCT $\geq 0,352$ ve D-Dimer $\geq 0,56$ ise kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonunun arttığını söyleyebiliriz. Biz; demir eksikliği anemili

olgularda gözlenen seyrek tromboembolik olaylardan trombositoz dışında, muhtemel endotel hasarının da sorumlu olabileceğini düşünürüz.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan olgularda RCof düzeyi ile kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde vWF düzeyine etkisi ortaya konulmuş çok sayıda faktör belirtilmiştir; bireyin ABO kan grubu da bu faktörlerden biridir. AB kan grubuna sahip bireylerde 0 kan grubuna sahip bireylere göre %60-70 oranında daha yüksek vWF düzeyi mevcuttur(69) ancak biz olgularımızda böyle bir farklılık saptamadık.

vWF akut faz reaktan proteini gibi davranır ve düzeyi stres ile artar. Çalışmaya alınan olguların kan tetkikleri menstruasyon döneminde yapılmıştır; menstrual kanamanın hem bir stres faktörü hem de vWF'ün endotelden salınımı için bir uyarıcı olduğunu kabul edersek, kan grupları arasında vWF açısından fark bulunmaması buna bağlanabilir.

Çalışmamızda RCof düzeyi tedavi öncesinde düşük olan tüm olguların tedavi sonrasında normale döndüğü görülmüştür. C.S Philipp ve arkadaşlarının sebebi bilinmeyen menorajili kadınlarda yaptığı çalışmada 7/51 (%13,7) kadında RCof düzeyi normalin altında saptanmıştır(55). E.A. Beck ve C. Limoni menstruasyon gören demir eksikliği anemili 122 kadının %42'sinde ristosetin kofaktör düzeyinin subnormal olduğunu yayınlamışlardır. Subnormal von Willebrand faktörü kadınlarda özellikle aspirin alımı ve intrauterin araç kullanımı ile menstrual kanamada artış arasında net bir birliktelik olduğunu ve bu durumun sıklıkla demir eksikliği anemisi ile sonuçlandığını bildirmişlerdir(70). RCof ile benzer şekilde, tedavi öncesi FXI düzeyleri düşük olan olguların, tedavi sonrası FXI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Literatürde demir eksikliği anemisi ile FXI düzeyi

arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. RCof ve FXI düzeyinin aneminin düzelmesi ile artış göstermesi, bu faktörlerin konjenital eksikliğinden ziyade, anemiye sekonder olarak eksildiği ve menorajiden sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

Buraya kadar demir eksikliği anemisinin yarattığı tam kan trombosit agregasyon bozukluğunu ve bunun tedavi ile ne oranda düzeldiğini tartıştık. Önemli bir diğer konu da anemiden bağımsız olarak serum demirinin trombosit fonksiyonu üzerine etkisidir.

Demir eksikliği anemisi olup tedavi sonrası serum demir ve ferritin düzeyi normal olan grup ile düşük olan grup arasında trombosit fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Demirin trombosit üretimini inhibe ederek trombopoiezi etkilediği ileri sürülmüştür ve demir eksikliği anemisinde artmış ve azalmış trombosit değerleri dökümanente edilmiştir. Ne yazık ki demir eksikliği anemisindeki trombosit fonksiyonlarının nasıl etkilendiği konusunda yeterli bilgi mevcut değildir(71).

Elementer demirin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında net veriler elde edilememiştir. Abau-Shady EA ve arkadaşları ratlarda çeşitli eser elementlerin trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlar ve demir tedavisini takiben trombosit agregasyonunun bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı grup bir başka çalışmada yine rat PRP'sine invitro olarak ferrous sülfat eklediklerinde ADP ve kollagen ile trombosit agregasyonunda azalma saptamışlardır(72,68). Zıt sonuçlar Borrados ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elde edilmiştir. Demir şelatörlerinin insan trombosit agregasyonu, tromboxan A2 sentezi ve lipooksijenaz aktivitesini inhibe ettiğini savunmuşlardır. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz demir içeren enzimler olduklarından demir şelatörleri ile trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan, bu enzimler ile ilişkili

demirin ayrılması veya bağlanmasının sorumlu olabileceğini öne sürmüşler ve demir şelatörlerinin antiagregan ajan olarak terapötik öneme sahip olabileceğini düşünmüşlerdir(73). Polette ve Blache, bir hayvan modelinde, demirin trombosit fosfolipidlerinden oksijen radikalleri üretimi ile arasıdonik asit ve tromboxan A2 salınımını arttırarak trombosit agregasyonundaki anahtar rolünü demonstre etmişlerdir. Ayrıca siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi demir içeren enzimlerin aktivitesindeki artışın, plazma demir konsantrasyonu artışı ile korele olduğunu göstermişlerdir(74) . Ferritinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ile ilişkili olarak literatürde ferritin polikasyonik deriveleri ile yapılmış yayınlar mevcuttur. Primer veya tersiyer amino grup içeren polikasyonik ferritin derivelerinin trombosit şekil değişikliği, agregasyon veya sekresyonu indükleyen potent trombosit agonistleri olduğu Patschekete ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(75). Yamazaki H ve arkadaşları yıkanmış ve jel filtre edilmiş insan trombositlerinin katyonize ferritin eklenmesini takiben doza bağımlı olarak agregasyonu elektron mikroskopik olarak gözlemişlerdir. Trombosit yüzeyindeki negatif yükün pozitif yüklü makromoleküller ile nötralizasyonu trombosit agregasyonunu tetikleyip takibinde salınım reaksiyonu gerçekleşmektedir(76).

Tüm bu çalışmaların ışığında serum demir düzeyinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, demir eksikliği anemisi olan olgularda trombosit fonksiyonlarını esas olarak anemiden kaynaklanan çok sayıda faktörün birlikte bozduğunu, serum demirinin ise indirekt etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; demir eksikliği anemisi olan menorajili kadınlarda yaptığımız bu çalışmada, konjenital nedenli trombosit fonksiyon bozukluklarından çok, anemiye bağlı tam kan trombosit agregasyonu bozukluklarının ortaya çıktığı saptanmıştır.

SONUÇLAR

1. Demir eksikliği anemisi olan olgular; yaş, menstruasyon özellikleri ve kanama zamanı açısından kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında; yaş açısından farklılık saptanmazken, menstruasyonlarının daha yoğun, daha uzun süreli, çoğunlukla pıhtı içerir nitelikte ve kullanılan ped sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır.

2. Demir eksikliği anemisi olan olguların, kanama zamanının kontrol grubundaki olgulara göre daha uzun olduğu saptanmıştır.

3. Çalışmaya alınan olgularda; demir tedavisi sonrası eritrosit indekslerinden hemoglobin, hemotokrit, RBC, MCV, MCH, MCHC'de artma ile birlikte, RDW'de azalma; doku demir içeriği göstergelerinden serum demir, saturasyon, ferritin de artma ile birlikte, transferrin saturasyonunda azalma; trombosit sayısı ve PCT değerlerinde ise azalma saptanmıştır.

4. Çalışmaya aldığımız demir eksikliği anemisi ve menorajisi olan olgularda; %16,4 (11/67) ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %19,4 (13/67) AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu, %11,9 (8/67) kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu, %20,8 (14/67) RCoF düşüklüğü ve %10,4 (7/67) FXI eksikliği saptadık.

5. Üç aylık demir tedavisi sonrası %8 (4/50) ADP ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu, %14 (7/50) AA ile indüklenen ATP salınım bozukluğu, %2 (1/50) ristosetin ile indüklenen

trombosit agregasyon bozukluđu ,%22 (11/50) kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluđu ve %8 (4/50) FXI eksikliđi saptanmıřtır. RCof düzeyi dűřüklüđü tedavi sonrası tüm olgularda normale dönműřtür.

6. Çalışmaya alınan olgularda, demir tedavisi sonrası AA ile indüklenen trombosit agregasyonunda artış, ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda normal sınırlar içinde olan bir azalma saptanmıştır.

7. Demir eksikliği anemisi olan olguların tedavi öncesi trombosit agregasyon sonuçları, kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında; ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu kontrol grubuna göre demir eksikliği anemisi olan olgularda yüksek saptanmıştır. Diğer agonistler ile indüklenen trombosit agregasyonu açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Olguların tedavi sonrası trombosit agregasyon sonuçları, kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında; ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu kontrol grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır.

8. Demir eksikliği anemisi olup tedavi sonrası serum demir ve ferritin düzeyi normal olan grup ile dűřük olan grup arasında trombosit fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak tedavi sonrası transferrin saturasyonu dűřük olan grupta normal olan gruba göre, ADP ile trombosit ATP salınımının daha dűřük olduğu saptanmıştır.

9. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan olgularda, RCof düzeyi ile kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

10. Tedavi öncesi ADP ile trombosit agregasyonu düşük olan olgularda normal olan olgulara göre; hemoglobin, hemotokrit, MCV, MCH, MCHC, serum Fe, saturasyon değerlerinde yükseklik; lökosit, trombosit, PCT, TDBK , AA ve ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunda düşüklük saptanmıştır.

11. Tedavi öncesi AA ile trombosit ATP salınımı düşük olan olgularda normal olan olgulara göre; ADP ve kollagen ile ATP salınımı, ristosetin ile trombosit agregasyonunda düşüklük saptanmıştır. Tedavi sonrası AA ile trombosit ATP salınımı düşük olan olgularda normal olan olgulara göre; TDBK ve kollagen ile ATP salınımında düşüklük saptanmıştır.

12. Tedavi öncesi kollagen ile trombosit ATP salınımı düşük olan olgularda normal olan olgulara göre; hemoglobin, hemotokrit, MCV, MCH, MCHC, AA ile ATP salınımı, kollagen ile trombosit agregasyonunda düşüklük saptanmıştır. Tedavi sonrası kollagen ile trombosit ATP salınımı düşük olan olgularda normal olan olgulara göre; lökosit, TDBK, ADP ve kollagen ile trombosit agregasyonu, AA ile trombosit ATP salınımında düşüklük saptanmıştır.

13. Demir eksikliği anemisi olan olgularda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun, RDW, lökosit, trombosit ve PCT ile pozitif; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC değerleri ile negatif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.

14. Demir eksikliği anemisi olan olgularda AA ile indüklenen trombosit agregasyonunun sadece lökosit sayısı ile pozitif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.

15. Demir eksikliği anemisi olan olgularda ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunun, lökosit, trombosit ve PCT ile pozitif; serum demiri, MCV ve MCHC ile negatif ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.

16. Demir eksikliği anemisi olan olgularda kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu , PCT ve D-dimer ile pozitif bir ilişki göstermektedir.

17. Demir eksikliği anemisi olan olgularda, kullandığımız ajanlar ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağlı çalıştığımız hematolojik parametrelere ait Roc eğri analiz sonuçlarında; ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,7(sensitivite 81.8, spesifite 67.1), ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve trombosit sayısı için uygun kesim noktası 264 (sensitivite 72.7, spesifite 82.1), ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve hemoglobin için uygun kesim noktası 9.9 (sensitivite 90.9, spesifite 57.1), AA ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 4,9 (sensitivite 38.5, spesifite 79.6), ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve serum demiri için uygun kesim noktası 36 (sensitivite : 60.0, spesifite : 90.3), ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ve lökosit sayısı için uygun kesim noktası 5,6 (sensitivite 80.0, spesifite 66.1), kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ve PCT için uygun kesim noktası 0,352 (sensitivite 100.0, spesifite 23.7), kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ve D-Dimer için uygun kesim noktası 0,56 (sensitivite 100.0, spesifite 18.6) olarak bulunmuştur.

ÖZET

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi gelişen menorajili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları tam kan trombosit agregasyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Çalışmaya, menorajisi mevcut olup demir eksikliği anemisi gelişen toplam 67 hasta alınmıştır. Tüm hastalarda; tedavi öncesi tam kan sayımı, periferik yayma, serum Fe, TDBK, % saturasyon, ferritin, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer, FVIII, FIX, FXI, kan grubu, kanama zamanı, tam kan trombosit agregasyonu (ADP, AA, Ristosetin, Kollagen), RCoF düzeyi ve peivik USG değerlendirildi. Oral demir tedavisi sonrası tam kan sayımı, periferik yayma, serum Fe, TDBK, % saturasyon ve aynı agonistler ile tam kan trombosit agregasyonu tekrar değerlendirildi.

Demir eksikliği anemisi olan olgular, kontrol grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında; menstruasyonlarının daha yoğun, daha uzun süreli, çoğunlukla pıhtılı olup kullandıkları ped sayısının daha fazla olduğu ve kanama zamanlarının daha uzun olduğu bulunmuştur.

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit fonksiyonları karşılaştırıldığında; tedavi öncesi %16 ADP, %3 AA, %7 ristosetin, %4 kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %19 AA, %12 kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. Tedavi sonrası %8 ADP, %2 ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %14 AA, %22 kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. Ayrıca RCoF ve FXI düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Tedavi sonrası serum Fe ve ferritin düzeyi normal ve düşük olan olgular karşılaştırıldığında, trombosit fonksiyonları açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak transferrin saturasyonu düşük olan olgularda, ADP ile indüklenen ATP sekresyonu düşük bulunmuştur. Çalışmaya alınan olgularda RCoF düzeyi ile kan grupları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Demir eksikliği anemisi olan olgularda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun, RDW, lökosit, trombosit sayısı ve PCT ile pozitif, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC ile negatif; AA ile indüklenen trombosit agregasyonunun, lökosit sayısı ile pozitif; ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonunun, lökosit, trombosit sayısı, PCT ile pozitif, serum Fe, MCV, MCHC ile negatif; kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonunun, PCT, D-dimer ile pozitif ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız; sebebi bilinmeyen menorajisi olan kadınlarda von Willebrand hastalığının aksine, trombosit fonksiyon bozuklukları ve FXI eksikliğinin en sık görülen hemostatik anormallikler olduğu ve demir eksikliği anemisinin tedavisi ile bu anormalliklerin bir kısmının normale döndüğü saptanmıştır.

HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ TOPLU DEĞERLERİ

HASTA	YAŞ	KAN GR.	HGB	HTC	RBC	MCV	MCH	MCHC	RDW	LÖKOSİT	PLT	MPV	PCT	PDW	INR	Fe	TDBK	SAT	FERRİTİN	KZ	D-DİMER	FVIII	FIX	FXI	GÜN/PED	PIHTI	P.USG	ADP-A	ADP-S	AA-A	AA-S	RİST -A	RİST -S	COL -A	COL-S	RCOF
S.D (464321)	30	A (+)	10,1	31,2	4,19	74,4	24,2	32,6	18,6	5,7	363	7,1	0,257	16,8	0,97	24	343	7	5,9	3,5	0,06	200	200	152	10/4	+	N	1	1	7	0,75	10	0,75	21	1	94
F.K (344934)	41	A (-)	10,9	33,1	4,06	81,6	27	33	15	4,9	229	8,6	0,198	16,2	1,01	25	417	6	7,6	2	1,09	200	36,8	41,1	5/3	-	N	2	1,3	12	0,6	13	0,65	21	0,95	129
F.Ö.B (558993)	20	A (+)	9,7	29,5	3,82	77	25,3	32,8	20,6	7,6	120	7,4	0,089	17,5	1,35	36	400	9	4,4	1,5	0,34	200	95,6	51,1	7/3	+	N	17	2,55	30	3,1	15	1,2	35	2,55	105
U. D (346607)	41	A (+)	10,3	32,1	4,32	74,2	23,8	32	17,2	4,6	246	9,8	0,238	16,6	1,2	26	371	7	3,6	7	0,37	200	110,1	60,8	7/5	+	N	2	0,8	18	1,15	11	0,6	21	1,55	314
S. M (406018)	32	O (+)	10,3	33,6	4,87	68,8	21,2	30,8	16,6	5	228	10,6	0,336	16,7	1,1	13	433	3	8,2	1,5	0,78	200	91,8	79,4	9/3	+	N	19	2,65	24	2,1	42	0,8	34	2,5	227
F. C (250994)	35	A (+)	10,8	33,7	4,9	67,5	21,7	32,1	17,3	7,2	392	8,8	0,345	16,8	1,2	18	450	4	2,6	1,5	0,08	123	77	35	7/3	+	N	12	1,6	22	2,45	22	0,85	29	3,05	236
F. A (4171)	47	O (+)	8,9	29,4	4,74	62	18,8	30,2	19,4	10,3	580	7,7	0,39	16	1,19	13	433	3	1,7	3,5	0,5	200	200	149,9	5/6	+	N	20	0,95	18	1,45	30	1	40	2,75	65
H. Y (415900)	27	O (+)	9,8	32	4,6	69,4	21,4	30,7	19,5	7,4	356	10,3	0,367	17	1,15	21	420	5	2,3	1,5	0,06	200	135,3	97,9	6/4	+	N	24	1,7	24	1,25	36	0,8	36	2,15	194
T. G (122361)	30	O (+)	10,9	34,6	4,93	70,1	22,1	31,6	27,8	4,8	325	9,3	0,303	17	1,18	40	400	10	7,8	1,5	0,34	178,3	62,1	41,7	7/4	+	N	12	1,45	22	1,45	18	0,75	24	1,8	346
A.S.G (301276)	40	A (-)	10,8	33,2	4,33	76,6	25	32,6	13,6	5	227	8,6	0,194	15,5	1,09	31	443	7	4,3	2	0,55	200	196,2	103,6	8/5	+	N	8	0,75	11	1,2	9	0,8	31	1,15	171
P.E (549723)	20	AB (+)	11,8	34,6	3,88	89	30,4	34,1	13,5	3,9	228	8,1	0,185	15,9	1,14	43	390	11	4,2	1	0,14	154	96,6	200	5/3	-	N	0	1,6	22	1,55	9	0,8	32	0,95	129
F. B (547396)	42	A (+)	10,9	33,8	4,46	75,9	24,5	32,3	16,3	7,5	285	8,5	0,241	16,2	1,08	13	433	3	2,2	3	0,22	200	200	109,3	4/3	-	N	8	0,75	11	0,85	10	0,65	24	0,85	89
B. U (438468)	19	B (+)	9,6	31,4	4,99	62,9	19,3	30,6	22	5,9	391	9,9	0,386	17,7	1,23	13	650	2	2,7	1,5	0,18	200	200	177,5	7/4	+	N	7	0,85	17	1,9	15	0,95	23	1,3	74
A. K (442700)	42	A (+)	7,6	24,9	3,86	64,3	19,6	30,4	17,8	4	435	7,5	0,328	16,1	1,17	17	425	4	3,8	1,5	0,22	200	165	166,2	5/4	+	N	18	1,7	23	1,6	34	0,75	30	1,55	53
T. M (547416)	17	AB (+)	9,1	28,7	4,59	62,5	19,7	31,5	17,5	8,9	288	8,2	0,237	17,3	1,2	20	400	5	2,4	2	0,14	200	92,8	79,8	8/3	+	N	17	0,85	28	2,4	10	0,85	30	1,85	105
M. Y (157211)	40	AB (+)	10,5	32,3	4	80,8	26,3	32,6	17,8	7,3	307	8,6	0,263	16,1	1,23	17	340	5	7,4	2	0,08	184	53	25	10/4	+	N	13	0,95	19	1,75	10	0,6	30	1,25	142
M. B (105244)	25	O (+)	9,2	28,5	3,99	71,3	23	32,3	17,1	7,3	312	9,7	0,304	17,4	1,13	17	425	4	2,5	6	0,58	200	138,3	71,1	8/5	+	N	8	0,75	2	1,95	17	0,8	30	2,1	117
S. T (362542)	22	A (+)	7,5	24,5	3,36	72,9	22,4	30,7	17,4	5,8	418	8,1	0,337	16,2	1,18	13	433	3	1,5	4	0,22	200	182,9	200	8/4	+	N	15	2,1	30	2,25	31	0,6	32	2,15	105
H. K (523894)	23	A (+)	11,5	35	4,22	82,8	27,3	32,9	14,6	5,6	264	8,6	0,227	16,5	1,2	53	408	3	5,7	2	0,25	98,9	156	91,6	5/3	+	N	2	0,75	17	0,9	4	0,65	25	0,85	97
S. A (254769)	37	O (+)	10,1	32,2	4,94	65	20,5	31,5	17,6	7,7	231	9,9	0,226	18,4	1,11	16	400	4	4,9	2	0,05	200	200	200	7/6	+	N	14	0,75	25	1,05	11	0,65	34	2,45	84
P. A (560505)	44	A (+)	8,2	27,6	4,67	59,2	17,5	29,6	23,2	5,9	386	11,6	0,275	16,9	1,3	20	400	5	1,8	3	0,25	200	105,5	82,2	3/3	+	N	13	1,25	18	2,5	19	0,8	33	1,35	117
Y. E (443502)	21	A (-)	11,3	35,4	4,76	74,2	23,8	32	15,1	7,3	335	9	0,279	16,5	1,2	62	406	4	4,7	4,5	0,03	200	152,9	74,9	5/4	+	N	13	1,3	22	2,05	10	0,85	26	1,65	156
P. A (547458)	49	A (+)	7,7	25	4,24	58,9	18,1	30,8	21,6	8,9	467	8,5	0,398	17,7	1,27	14	430	3	7	7,5	0,16	200	200	184,6	5/3	-	N	18	2,5	20	2,95	42	0,75	24	2,45	117
A. G (186013)	46	B (+)	8,5	28,6	4,75	60,1	18	29,9	19,3	8,5	412	9,2	0,38	17	1,13	13	433	3	2,3	2	2,12	200	188,9	91	6/8	+	N	17	3,15	19	2,8	20	0,7	37	2,9	346
S. Y (552887)	27	O (+)	9,9	31,9	4,55	70,1	21,7	31	16,2	9,1	399	8,6	0,345	15,9	1,15	17	567	3	4,1	1,5	0,7	200	200	133,8	4/4	+	N	12	1,25	25	2,3	15	0,85	28	1,7	46
M. M (554262)	17	A (+)	5,6	19,8	3,83	51,6	14,6	28,3	21,5	6,9	437	10	0,435	17,9	1,27	13	542	3	2,9	2	1,67	200	200	173,3	5/3	-	N	7	1,05	14	0,6	18	0,65	44	1,7	57
H. K (570481)	21	A (+)	4,9	17,8	2,98	59,7	16,3	27,3	20,4	4,1	352	8,5	0,299	18,6	1,29	16	533	3	9,3	8	0,19	200	200	136,5	4/2	-	N	16	2,85	21	3,6	26	0,75	30	2	30
F. K (227764)	40	A (+)	10,8	33,1	4,33	76,3	24,9	32,7	18,4	7,2	307	8,6	0,263	15,9	1,1	32	457	7	4	6,5	0,41	200	200	160,5	7/4	+	N	14	1,1	22	3,9	33	0,7	33	2,5	136
R. B (440240)	40	O (+)	11,1	33,6	4,52	74,3	24,5	32,9	15,7	5,7	214	9,8	0,21	16,3	1,14	21	420	5	3,2	9	0,4	200	92,2	62,5	7/4	+	N	1	0,75	24	2,3	19	0,8	24	1,3	57
I. D (398353)	42	O (+)	10,7	33,1	4,5	73,5	23,9	32,5	19,1	4,8	304	7,9	0,24	17	1,04	51	391	11	17,3	4	0,2	143,7	117,2	126,2	6/5	+	N	4	1,25	22	1,7	10	0,7	34	1,15	42
E. Ö (544785)	24	B (+)	11,9	37,2	4,61	80,5	25,8	32	14,1	6,9	269	9,5	0,255	16,8	1,17	19	380	5	4,9	1,5	0,27	57,6	131	145,9	8/4	+	N	10	0,8	20	0,95	6	0,65	38	1	273
N. B (305305)	40	A (+)	11,3	35,3	4,63	76,3	24,5	32,1	17,5	6,8	387	7,5	0,291	15,8	1,05	13	500	3	2,4	6	0,18	200	154	153	4/6	-	N	12	2,3	25	2,4	36	0,65	40	2,85	156
M. A (471207)	30	AB (+)	11,7	35,5	4,21	84,4	27,7	32,8	13,3	6,1	298	8,9	0,266	16,1	1,17	15	500	3	4,2	2	0,28	65,6	92,2	81,8	5/4	+	N	12	0,75	19	0,95	14	0,75	28	0,85	57
M. B (442190)	26	O (+)	10,1	32,2	5,26	61	19,3	31,5	15,9	9,1	264	11,8	0,357	17,4	1,15	32	457	7	2,5	4	0,14	108,2	200	133,8	7/4	-	N	10	0,7	28	0,85	22	0,75	30	1,35	57
M. A (253179)	23	O (-)	10,3	32,6	4,56	71,5	22,6	31,6	15,5	4,4	259	9,6	0,28	17,6	1,24	15	375	4	2,7	2	0,11	58,5	200	98,6	6/4	+	N	11	0,8	20	1,8	19	0,7	30	1,7	74
M. U (525420)	27	A (+)	11,9	36,6	4,54	80,5	26,2	32,5	13,7	6,4	356	8,4	0,299	16,4	1,24	18	385	5	7,9	2	0,16	66,9	200	78,9	6/4	+	N	13	0,9	26	1,5	36	0,75	39	2,65	49
M. B (570224)	30	A (+)	8,9	29,9	4,62	64,7	19,3	29,8	15,7	6,8	357	8,5	0,303	16,7	1,19	13	433	3	2,2	7	0,17	200	196,2	119,8	10/4	+	N	20	0,85	29	0,8	31	0,8	19	0,65	171
F. K (547499)	35	O (+)	8	26	3,83	67,8	20,9	30,8	18,6	4,9	140	10,3	0,144	16,1	1,1	17	567	3	3,1	1,5	0,35	108,6	200	110,3	6/4	+	N	8	0,8	20	0,75	11	0,6	20	0,65	219
M. B (105817)	46	O (+)	4,9	17,6	3,41	53,1	14,7	27,7	23,9	2,9	197	8,1	0,202	17	1,25	13	433	3	1,3	2,5	0,22	200	161,2	67,6	10/4	+	N	10	0,65	20	0,65	2	0,75	22	0,65	70
M. D (53428)	50	A (+)	11,6	34,6	4,01	86,2	29	33,6	14,5	7,1	251	9,5	0,238	16,3	1,13	80	471	17</																		

HASTALARIN TEDAVİ SONRASI TOPLU DEĞERLERİ

HASTA	HGB	HTC	RBC	MCV	MCH	MCHC	RDW	LÖKOSİT	PLT	MPV	PCT	PDW	Fe	TDBK	SAT	FERRİTİN	ADP-A	ADP-S	AA-A	AA-S	Rist-A	Rist-S	Col-A	Col-S	RCof
S.D (464321)	12,2	34,9	4,09	85,3	29,8	34,9	15,4	4,9	262	7,4	0,194	16,5	87	290	30	12	5	0,8	20	0,75	7	0,75	28	0,65	*
F.K (344934)	13,5	40,4	4,56	87,9	29,4	33,5	13,6	4,5	250	8,5	0,213	16	33	413	8	47,3	8	1,35	20	1,1	9	0,6	19	0,65	*
F.O.B (558993)	14,2	43,2	4,83	89,3	29,4	32,9	16,2	9,7	284	8,4	0,238	16,2	43	361	11	13,2	15	0,75	29	1,2	10	0,8	28	0,85	*
Ü. D (346607)	12,2	35,2	4,24	83,1	28,8	34,6	17,8	5,5	206	10,1	0,207	17,1	52	358	14,49	7,6	12	1,8	21	1,75	8	0,75	26	1	*
S. M (406018)	15	43,8	4,85	90,3	30,8	34,1	14,6	6,2	247	9,2	0,227	16,7	200	370	54	51	6	0,8	29	1,2	6	0,55	34	1,65	*
F. C (250994)	14,9	44,6	5,05	88,1	29,5	33,5	13,1	7,9	312	8,8	0,274	16,3	98	426	23	16	11	0,75	26	1,8	6	0,8	38	1,5	*
F. A (4171)	10,5	32,3	4,36	73,9	24,1	32,5	18,4	9,3	453	8,1	0,369	16,3	26	433	6	4,1	15	1,85	31	1,9	18	0,7	38	2	*
H. Y (415900)	13,4	39,9	4,86	82	27,6	33,6	18,7	6,4	256	9,9	0,252	17,1	135	346	39	46	6	0,75	28	0,9	7	0,75	32	0,85	*
T. G (122361)	12,4	38	4,62	82,2	26,9	32,7	13,9	5,3	256	8,6	0,219	16,4	50	385	13	15,2	10	1,2	24	1,55	7	0,7	28	1,8	*
A.S.G (301276)	13,5	39,8	4,47	88,9	30,2	34	12,6	6,8	244	9	0,22	16,5	114	430	26,5	42	6	0,9	24	1,35	12	0,6	29	0,8	*
P.E (549723)	12	35,2	3,83	91,8	31,5	34,3	12,4	4,8	229	8,1	0,185	15,9	48	463	10,3	9,6	10	0,8	21	1,9	6	1	27	1,45	*
F. B (547396)	13,5	40,7	4,53	89,8	29,8	33,2	13,3	7,3	282	7,9	0,222	16,2	80	348	23	27	5	0,65	26	0,95	11	0,75	36	1,1	*
A. K (442700)	12	35,5	3,9	90,9	30,7	33,8	11,5	4,2	263	8	0,209	16,1	81	338	24	25	8	0,5	25	0,7	6	0,55	24	1	117
T. M (547416)	10,3	32,7	4,58	71,2	22,5	31,6	18,2	10,4	284	7,9	0,225	17,1	13	433	3	5,4	9	0,8	32	1,05	12	0,65	45	1,45	*
M. Y (157211)	12	34,9	3,98	87,6	30,2	34,5	13	6,2	249	9	0,226	15,9	74	255	29	41,1	6	0,75	12	1,3	7	0,85	25	1,7	*
M. B (105244)	13,3	40,1	4,6	87,1	28,8	33	13,1	9,7	347	8	0,277	15,8	31	388	8	6,8	10	0,7	24	1,05	6	0,6	42	1	*
S. T (362542)	12,9	38,6	4,45	86,6	29	33,5	12,3	6,8	300	8,4	0,251	15,5	80	333	24	18,3	12	0,75	25	0,85	7	0,8	27	1,4	*
H. K (523894)	11,9	35,6	4,06	87,6	29,3	33,4	14,5	5,3	192	8,9	0,171	17,9	54	383	14,07	22,6	3	0,8	19	2,2	4	0,75	19	0,7	*
P. A (560505)	13,1	39,8	4,88	81,5	26,9	33	16,1	5,9	287	10	0,287	18,1	19	435	4,36	4,9	13	0,7	24	1,65	24	0,6	25	0,75	*
Y. E (443502)	13,6	40,5	4,63	87,3	29,3	33,5	16,5	7,1	262	9,2	0,241	16,6	116	352	33	16,3	15	0,8	25	0,95	13	0,6	32	0,85	*
P. A (547458)	12,4	37,1	4,75	78	26,1	33,5	15,4	9,5	238	8,3	0,199	17,2	46	418	11	18,1	5	0,75	14	1,4	14	0,7	33	0,8	*
A. G (186013)	12,5	35,8	4,29	83,5	29,1	34,8	13,1	10,1	282	8,3	0,233	17,2	53	408	13	22,5	5	0,85	34	1,4	13	0,8	37	0,95	*
M. M (554262)	14,4	41,3	4,95	83,4	29	34,8	13,9	9,6	296	9,3	0,274	16,8	154	319	48,13	33	7	0,9	32	0,7	15	0,7	30	0,65	100
F. K (227764)	12,8	37,9	4,3	88,2	29,9	33,9	12,6	7	344	8,1	0,277	15,8	83	411	20,18	13,8	6	1,1	24	2,95	12	1,1	28	1,35	*
R. B (440240)	12,8	36,4	4,29	84,9	29,9	35,3	14,1	4,2	156	9,5	0,148	16,3	54	338	16	20,3	1	0,75	14	1,4	6	0,7	32	0,6	84
İ. D (398353)	14,4	40,9	4,48	91,4	32,2	35,2	13,9	6,6	270	7,1	0,192	16,3	70	368	19	20,3	3	0,85	26	0,75	7	0,6	31	0,7	70
E. Ö (544785)	13,5	39,4	4,43	89	30,5	34,2	12,3	7,7	277	8,8	0,245	17	46	332	13,8	17,4	17	1,45	22	4,85	13	0,7	35	2,55	*
N. B (305305)	13	38,8	4,56	85	28,6	33,6	15,8	8,1	381	7,2	0,274	16	35	701	4,99	5,3	15	1	15	1,15	14	0,7	29	2,1	*
M. A (471207)	13,4	39,5	4,54	86,9	29,5	33,9	13,6	5,6	286	8,7	0,249	16,9	74	387	19,1	68,3	14	1,55	22	0,75	16	0,8	27	1,45	171
M. A (253179)	13,3	40,7	5,02	80,9	26,4	32,7	18,4	5,5	274	8,8	0,242	16,7	13	356	3,65	7,9	7	0,7	18	0,65	10	0,6	29	0,7	*
M. U (525420)	12	35,6	4,5	79,1	26,6	33,6	16,5	5,1	320	8	0,257	16,8	60	471	12,7	104,9	11	1,1	18	1,25	6	0,75	28	1	136
F. K (547499)	11,2	33,4	3,76	88,8	29,8	33,6	12,9	4,6	192	10,6	0,204	16,6	59	530	11,13	3,9	12	0,95	22	2,6	6	0,8	25	1,4	*
M. B (105817)	14,4	43,6	4,95	87,9	29,1	33	14,1	5,1	226	8,8	0,194	17,6	28	485	5,77	12,3	6	0,75	11	1,4	13	0,6	28	0,8	*
M. D (53428)	12,1	35,8	3,97	90,1	30,6	34	13,6	7,9	265	9,4	0,249	15,9	86	443	19,3	44,1	16	0,8	22	1,15	11	0,7	31	2,25	*
N. K (344767)	12,8	38,2	4,28	89	30	33,6	13,6	8,5	426	6,9	0,294	16,5	66	422	15,6	18,3	21	2,5	27	3,8	23	0,85	32	2,45	*
B. S (574212)	12,1	35,5	4,05	87,7	30	34,2	12,3	6,6	237	8,3	0,198	16,1	48	481	9,97	17,9	11	1,25	22	2,4	18	0,95	28	1,2	79
A. S (233720)	12,3	36,4	4,31	84,3	28,5	33,8	12,9	7,7	265	9,6	0,255	16	14	463	3	6,8	19	1,55	34	2,05	5	0,95	30	1,6	100
A. Ç (547491)	13,3	39,7	5,31	74,7	25,1	33,5	21,5	6,6	323	8,2	0,266	16,5	46	648	7,09	3,6	9	0,65	23	0,85	8	0,75	25	2,05	*
B. S (511602)	13,2	39,2	4,65	84,2	28,4	33,7	14,1	5,2	264	8,5	0,225	16,3	43	358	11,9	14,5	16	1,25	19	3,3	10	0,7	28	1,25	*
D. C (271664)	14,2	40	4,58	87,4	31	35,5	12,2	6,4	324	6,4	0,27	16,8	135	461	29,27	10,7	16	1,4	20	2,15	13	0,7	22	0,85	*
T. S (547485)	12,6	37,7	4,51	83,6	28	33,5	15,5	7,2	294	7,8	0,231	16,3	70	433	16,14	89,1	11	0,9	24	1,6	12	0,7	27	1,3	*
S. Y (74882)	12,5	36	3,88	92,8	32,3	34,8	13,4	5,5	231	9,5	0,219	17,6	136	415	32,7	20,4	10	1,4	21	3	10	1,05	19	2,4	*
F. E (595416)	12,6	37,4	4,26	87,7	29,5	33,7	13,7	6,1	306	8	0,245	16,6	60	458	13,08	3,6	5	0,75	24	2,6	6	1,25	28	2,4	*
F. G (303494)	11,7	34,9	4,08	85,6	28,7	33,5	13,7	6,1	301	9,2	0,278	16,8	32	537	5,95	5,8	9	0,85	32	5,25	9	0,75	28	3,15	*
S. T (410765)	12,9	38,4	3,98	96,5	32,6	33,7	15,3	4,7	225	7,9	0,178	16,6	62	429	14,42	18,1	5	2,1	20	3,05	11	0,75	20	0,75	*
G. D (417259)	13,1	38,8	4,43	87,4	29,6	33,8	13,3	6,9	273	8,2	0,224	16,2	53	413	12,81	42,8	11	0,9	26	1,25	10	0,65	29	1,4	84
G. K (385325)	12,2	36,4	4,24	85,8	28,6	33,4	13,6	4,5	224	7,9	0,178	16,6	29	442	6,55	7	0	0,75	11	0,8	12	0,8	21	0,6	
G. K (560192)	13,8	40	4,59	87	30	34,5	12,9	6,1	179	9,2	0,164	16,3	65	393	16,51	44,4	12	0,9	17	1,9	8	0,65	23	2,15	
A. T (420264)	14,3	43	4,85	88,6	29,4	33,2	13,3	7,9	282	9,5	0,267	16,1	89	366	27,3	14,4	7	0,85	29	0,65	18	0,7	39	0,7	
Z. A (558858)	13,5	41,3	4,76	86,7	28,4	32,8	14	10,4	409	9,5	0,389	16,1	26	532	4,88	8,4	26	1,25	26	2,85	27	0,9	42	1,7	

KONTROL GRUBU TOPLU DEĞERLERİ

KONTROL	YAS-K	KAN GR	HGB	HTC	RBC	MCV	MCH	MCHC	RDW	LÖKOSIT	PLT	MPV	PCT	PDW	INR	Fe	TDBK	SAT	FERRITIN	KZ	D-DIMER	FVIII	FIX	FXI	GÜN/PED	PIHTI	P.USG	ADP-A	ADP-S	AA-A	AA-S	Rist-A	Rist-S	Col-A	Col-S	RCof
1	40	B(+)	13,2	38	4,37	86,8	30,1	34,7	13,7	9,8	278	8,7	0,243	17	1,29	84	350	24	31,1	1,5	0,25	97,4	158,3	110,3	6/3	-	N	5	0,7	22	1,25	14	0,9	24	1,05	156
2	39	A (-)	13,9	41,4	4,66	88,8	29,9	33,6	13	5	314	8,4	0,265	15,9	1,36	95	339	28	26,2	2	0,26	90	84,7	200	4/2	-	N	19	1,3	17	1,85	14	0,65	24	1,6	156
3	27	B(+)	12,4	37,7	4,63	81,3	26,7	32,8	14,9	6,5	241	7,9	0,19	16,5	1,17	93	266	35	16,8	1,5	0,12	200	200	113,8	5/3	-	N	8	1,25	18	4	15	1,25	31	1,9	105
4	25	0(+)	13,3	37,6	4,33	86,9	30,8	35,4	12,8	9,4	256	8,5	0,217	16,2	1,4	116	341	34	38,3	1,5	0,12	53,4	118,7	49,5	4/2	-	N	12	0,95	14	1,3	16	0,7	41	0,8	194
5	23	0(+)	13,7	40,5	4,83	83,8	28,4	33,9	12,3	5	218	8,9	0,195	16,9	1,22	40	333	12	29,3	1,5	0,64	49	102,9	56,6	6/3	-	N	6	0,75	18	1,05	8	0,7	32	1,3	129
6	22	A (+)	14,4	42,8	4,99	85,6	28,8	33,6	12,6	6,4	265	8,3	0,22	16,5	1,25	80	421	19	13,5	2	0,1	5,9	116,9	74,5	3/2	-	N	8	1,05	20	1,1	9	0,7	34	1,7	94
7	33	0(+)	13,5	40,4	4,51	89,5	30	33,5	13	8,1	319	7,8	0,25	17,3	1,14	71	394	18	124,8	2	0,35	136,1	158,3	110,3	4/2	-	N	6	0,85	39	1,3	11	1	36	1,25	117
8	32	0 (-)	13,7	40,1	4,61	86,9	29,8	34,3	12,6	7,5	249	8	0,2	16,5	1,21	70	350	20	29,6	1,5	0,17	84,5	148,5	151	4/2	-	N	12	0,85	24	0,8	8	0,75	45	1,1	84
9	39	A (+)	12	33,4	3,92	85,2	30,7	36,1	12,1	6,1	359	8	0,288	15,6	1,2	64	337	19	15,8	1,5	0,015	137,6	180,2	98,6	5/2	-	N	14	1,9	20	3,2	9	1,45	35	3,35	210
10	30	A(+)	15,5	45,9	5,04	91,1	30,7	33,7	13,7	9,5	284	8,1	0,231	16,2	1,15	53	379	14	29,1	1,5	0,08	164	178,5	52,2	4/1	-	N	10	0,65	24	1,25	10	0,8	34	0,95	136
11	27	A (+)	12,5	37,3	4,22	88,5	29,8	33,6	12,6	5,3	293	8,4	0,246	16,5	1,21	125	403	31	15,6	3	0,14	83,9	190,7	84,7	4/2	-	N	15	1,15	18	2,05	8	0,85	20	2,05	61
12	24	A(+)	12,8	37,5	4,15	90,1	30,7	34	12,8	7,1	236	8,6	0,204	16,8	1,28	74	435	17	24,3	2	0,07	120,1	180,2	107,5	5/3	-	N	14	0,95	28	0,8	5	0,7	27	1,25	84
13	23	B(+)	13,3	39,6	4,22	93,7	31,6	33,7	13,2	8,2	253	9,7	0,245	16,9	1,3	138	394	35	20,6	1,5	0,63	90,4	102	76,2	5/3	-	N	11	0,55	23	1	17	0,75	32	1,25	57
14	22	A(+)	12,8	38,1	4,06	93,8	31,4	33,5	12	6,3	256	8,4	0,216	16,7	1,28	105	318	33	21,5	1,5	0,16	104	188,9	105,5	5/2	-	N	17	0,75	39	0,8	11	0,75	33	1,05	89
15	26	0 (+)	14,3	41,5	4,61	90	31	34,5	13,3	12,9	418	7,1	0,296	15,7	1,33	115	371	31	13,5	2	0,06	199,1	200	80,3	4/2	-	N	16	0,8	21	1,9	9	0,65	44	0,85	111
16	30	B(+)	13,9	39,7	4,81	82,5	28,8	34,9	13,4	6,4	317	9,2	0,293	15,7	1,19	90	529	17	33,7	1,5	0,65	100,6	183,9	128,7	3/2	-	N	10	0,7	26	1,85	7	0,7	26	1,05	117
17	36	A(+)	13,9	40,5	4,34	93,4	32,1	34,4	15,5	8,4	345	8,4	0,291	17,6	1,04	15	386	3,88	20,8	2	0,4	123,6	70,5	200	4/2	-	N	17	1,45	23	3,2	14	0,6	27	1,85	236
18	32	A(+)	12,9	37,9	4,36	86,8	29,7	34,2	13,7	6,8	253	9,2	0,232	16,3	1,06	76	387	19,61	11,2	2	0,1	137	200	200	3/2	-	N	14	2,5	23	5,5	12	0,85	34	4,85	100
19	23	AB(+)	14	41,8	4,87	85,8	28,8	33,6	12,6	8,4	338	7,6	0,255	16,9	1,01	53	506	10,47	25,5	3	0,2	60,7	41,4	68,3	4/2	-	N	16	1,6	12	5,5	20	0,95	28	1,1	149
20	16	B(+)	13,4	39,9	4,52	88,3	29,7	33,6	14,5	13,6	259	9,6	0,248	16,5	1,02	81	527	15,36	10,8	4	0,83	200	72	72,8	3/2	-	N	18	0,75	24	0,8	5	0,7	29	1,25	227
21	30	A(+)	13	36,9	4,13	89,2	31,4	35,2	15,2	8,4	284	8,4	0,24	17,1	1,13	71	302	23	11,9	2	0,14	90,5	180,2	100,4	4/2	-	N	11	1,95	16	0,85	23	0,8	35	0,8	171
22	41	AB(+)	13,3	37,2	4,47	83	29,7	35,8	14,1	7,1	306	8,3	0,253	16,1	1,21	59	432	13,6	13,4	3	0,29	147,5	200	170,4	5/2	-	N	15	0,7	30	0,6	17	0,6	26	0,8	178
23	45	0(+)	12	34,2	4,14	82,6	28,9	35	13	6,4	278	9,5	0,265	17,1	1,16	65	286	25,14	34,8	2	0,65	121,4	93	107,8	5/1	-	N	11	1,55	30	0,95	10	0,75	21	1,45	89
24	22	A(+)	13,1	38,2	4,35	87,7	30,2	34,4	14,2	6,5	338	7,9	0,267	16,3	1,06	82	579	14,14	5,7	3	0,31	200	200	180	4/2	-	N	17	2,4	25	1,55	14	1,05	26	1,15	111
25	28	0(+)	13,1	37,8	4,67	81	28,1	34,7	12,1	9,4	220	9,4	0,207	15,9	1,24	84	300	28	41,3	5	0,33	200	200	147,9	4/2	-	N	9	1,5	21	2,2	9	0,8	33	0,85	94

KAYNAKLAR

1. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In Lee GR, Foerster J, Lukens J (Eds) Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition. Mass Pub. 1999, 979-1010.
2. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojisinin ABC'si. Soysal T, Soyca YL. Editörlüğündeki Anemiler Kitabı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:25. İstanbul. 2001, 25-32.
3. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2000;46 (Suppl IV):iv1-iv5.
4. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. Clin Lab Haem 2000, 22 (Suppl. 1), 12-16.
5. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS (Eds) Williams Hematology. Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001, 447-487.
6. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:766-9.
7. Fraser IS. Menorrhagia-a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1994; 101: (Suppl 11), 3-7.
8. Long CA, Gast MJ. Menorrhagia. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1990; 17: 343-359.
9. Fraser IS, McCarron G, Markham R. Blood and total fluid content of menstrual discharge. Obstet Gynecol 1985; 65: 194-198.

- 10.** Fraser IS. Treatment of menorrhagia. In Dysfunctional Uterine Bleeding and Menorrhagia. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol Vol.3. Bailliere Tindall, London. 1989, 391-402.
- 11.** Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: Menstrual issues. Seminars in Hematology 1999; 36: (Suppl 4) 21-27.
- 12.** Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. In Prostaglandins in Reproduction. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol Vol.6. Bailliere Tindall, London. 1992, 829-857.
- 13.** Fraser IS. Hysteroscopy and laparoscopy in women with menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1264-1269.
- 14.** Sensky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. Int J Gynaecol Obstet 1990; 17: 573-576.
- 15.** Van Bogaert LJ. Clinicopathological findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol 1988; 71: 771-773.
- 16.** Pizarro E, Schoenstedt G, Mehech G, Hidalgo M, Romero C, Munoz G. Uterine cavity and the location of IUDs following administration of meflofenamic acid to menorrhagic women. Contraception 1989; 40: 413-423.
- 17.** Lusher JM. Systemic causes of excessive uterine bleeding. Seminars in Hematology 1999; 36: (Suppl 4) 10-20.
- 18.** Lusher JM, Sarnaik S. Hematology (Contempo Issue). JAMA 1996; 275: 1814-1815.
- 19.** Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69: 454-459.
- 20.** Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children. A multiethnic study. J Pediatr 1993; 123: 893-898.
- 21.** Ruggeri ZM, Manucci PM, Lombardi R, et al. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following

- administration of DDAVP: Implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982; 59: 1272-1278.
- 22.** Meyer D, Girma JP. von Willebrand factor: Structure and function. *Thromb Haemost* 1993; 70: 99-104.
 - 23.** Jorieux S, Gaucher C, Goudemand J, et al. A novel mutation in the D3 domain of von Willebrand factor markedly decreases its ability to bind factor VIII and affects its multimerization. *Blood* 1998; 92: 4663-4670.
 - 24.** Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994;71:520-525.
 - 25.** Manucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *J Intern Med* 1997; 242: (suppl 740) 129-132.
 - 26.** Manucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Hemophilia* 1998; 4: 661-664.
 - 27.** Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. *Haemophilia* 1998; 4: 665-676.
 - 28.** Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owenc C, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485-89.
 - 29.** Özdemir O. Platelet ve vaskuler fonksiyon bozuklukları. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K editörlüğündeki *Temel İç Hastalıkları*. Ankara. Güneş Kitabevi. 1996, 1350-1361.
 - 30.** Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-223.
 - 31.** Hultin MB. Acquired inhibitors in malignant and non-malignant states. *Am J Med* 1991; 91: (suppl 5A) 9-13.
 - 32.** Cohen A, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 331-354.
 - 33.** Coller BS, Hultin MK, Hoyer LW, et al. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor.

- Observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981; 58: 619-624.
- 34.** Fraser IS, Michie EA, Baird DT, Wide L. Pituitary gonadotropins and ovarian function in adolescent dysfunctional uterine bleeding. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 407-414.
 - 35.** Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. *Br Obstet Gynaecol* 1980; 87: 425-439.
 - 36.** Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium. A review. *Obstet Gynecol* 1982; 37: 281-303.
 - 37.** Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. *Contrib Embryol* 1940; 28: 221-308.
 - 38.** Bartelmez GW. Histological studies on the menstruating mucous membrane of the human uterus. *Contrib Embryol* 1933; 24: 141-186.
 - 39.** Ewenstein BM. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 770-7.
 - 40.** Işıksoy S. Normal hemostasis ve venöz trombüs oluşumu Metintaş M editörlüğündeki pulmoner tromboemboli. Eskişehir. ASD TORAKS Yayınları. 2001, 43-63.
 - 41.** Mann KG, Nesheim ME, Church WR, Haley P, Krishnaswamy S. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990; 76: 1-16.
 - 42.** Roberts H, Lozier J. New perspective on the coagulation cascade. *Hosp Pract* 1992; 27: 97-112.
 - 43.** Broze GJ Jr. The role of the tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29: 159-69.

- 44.** Principles of platelet aggregation tests. In instruction manual for the whole blood lumi-ionized calcium aggregometers. Chrono-log Corporation. 1996, 8-14.
- 45.** Ingerman-Wojenski CM, Silver MJ. A quick method for screening platelet dysfunctions using the whole blood lumi-aggregometer. *Thromb Haemostas (Stuttgart)* 1984; 51: 154-156.
- 46.** Sweeney JD, Labuzzetta JW, Michielson CE. Whole blood aggregation using impedance and particle counter methods. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 794-797.
- 47.** Zwierzina WD, Kunz F. A method of testing platelet aggregation in native whole blood. *Thrombosis Research* 1985; 38: 91-100.
- 48.** Abbate R, Boddi M, Prisco D, Gensini GF. Ability of whole blood aggregometer to detect platelet hyperaggregability. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 159-164.
- 49.** Sweeney JD, Hoerning LA, Michnik A, Fitzpatrick JE. Whole blood aggregometry. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 676-679.
- 50.** Feinman RD, Detwiler TC, Ingerman-Wojenski C. The lumi-aggregometer as a research and clinical tool. In *the platelets: physiology and pharmacology*. Academic Press. Inc. 1985; 429-439.
- 51.** Pritchard JA. Absence of menorrhagia in induced iron-deficiency anemia. *Obstetrics and Gynecology* 1966; 27:541-543.
- 52.** Harris C. The vicious circle of anaemia and menorrhagia. *Canad. M.A.J* 1957; 77: 98-100.
- 53.** Lee CA. Haemostasis symposium: Bleeding in women. *British Society for Haematology, Bournemouth* 2000; 14.
- 54.** Degtiar NI, Rasin MS. Thrombocyte aggregation in patients with iron deficiency anemia. *Lik Sprava* 1992; 7: 42-4.

- 55.** Philipp CS, Dilley A, Miller CH, Bachmann G, Siegel J, Evatt B, Saidi P. Platelet dysfunction and other hemostatic abnormalities among women with unexplained menorrhagia. *Journal of the American Society of Hematology 2000 Abstracts*. No: 1091: S141-2.
- 56.** Gross S, Keefer V, Newman AJ. The platelets in iron-deficiency anemia. I. The response to oral and parenteral iron. *Pediatrics* 1964; 315-323.
- 57.** Çalışkan U, Oner AF, Kabakuş N, Koç H. Diminished platelet aggregation in patients with iron deficiency anemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5(3): 161-163.
- 58.** Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SÜ, Zeybek C, Köseoğlu V, Özcan O. Effect of iron therapy on the whole blood platelet aggregation in infants with iron deficiency anemia. *Thrombosis Research* 2000; 97: 281-85.
- 59.** Kabakuş N, Yılmaz B, Çalışkan U. Investigation of platelet aggregation by impedance and optic methods in children with iron deficiency anaemia. *Haematologia (Budap)* 2000; 30(2): 107-
- 60.** Malhotra RK, Saraya AK, Kumar R, Choudhry VP, Ghai OP. Platelet aggregation in iron deficiency anemia. *Indian J Pediatr* 1985; 52: 139-145.
- 61.** Kornecki E, Ehrlich YH, Egbrig R, Gramse M, Seitz R, Eckardt A, Lukaszewicz H, Niewiarowski S. Granulocyte-platelet interactions and platelet fibrinogen receptor exposure. *Am J Physiol* 1988; 255: 651-8.
- 62.** Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1996; 27(5): 1002-5.
- 63.** Saxena VK, Brands C, Crols R, Moens E, Marien P, de Deyn PP. Multiple cerebral infarctions in a young patient with

secondary thrombocythemia due to iron deficiency anemia. *Acta Neurol (Napoli)* 1993; 15(4): 297-302.

- 64.** Alexander MB. Iron deficiency anemia, thrombocytosis, and cerebrovascular accident. *South Med J* 1983; 76(5): 663-3.
- 65.** Taylor JE, Belch JJ, McLaren M, Henderson IS, Stewart WK. Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44(1): 182-90.
- 66.** Akan H, Güven N, Aydoğdu I, Arat M, Beksac M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* 2000; 103(3): 152-6.
- 67.** Colman RW, Cook JJ, Niewiarowski S. Mechanisms of platelet aggregation. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (Eds). *Hemostasis and thrombosis*. Third edition. Lippincott company. 1994; 508-523.
- 68.** Abou-Shady EA, Farrag HE, el-Danarawy NA, Mohamed FA, Kamel A, Massoud AA. In vitro effects of trace elements on blood clotting and platelet function. *J Egypt Public Health Assoc* 1991; 66(1-2): 21-48.
- 69.** Lusher JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 778-83.
- 70.** Beck EA, Limoni C. Subnormal plasma von Willebrand factor (Ristocetin Cofactor) and iron deficiency anaemia in menstruating women. Letter. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 75(4): 693-9.
- 71.** Karpatkin S, Garg SK, Freedman ML. Role of iron as a regulator of thrombopoiesis. *The American Journal of Medicine* 1974; 57: 521-525.
- 72.** Abou-Shady EA, Farrag HE, el-Danarawy NA, Mohamed FA, Kamel A, Massoud AA. Effects of some trace elements on

platelet function in rats. J Egypt Public Health Assoc 1991; 66(1-2): 1-20.

- 73.** Borradas MA, Jeremy JY, Kontoghiorghes GJ, Mikhailidis DP, Hoffbra AV, Dandona P. Iron chelators inhibit human platelet aggregation, thromboxan A2 synthesis and lipoxygenase activity. FEBS Lett 1989; 245(1-2): 105-9.
- 74.** Polette A, Blanche D. Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion, calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets. Atherosclerosis 1992; 96(2-3): 171-9.
- 75.** Patscheke H, Dierichs R. Cationized ferritin as a platelet-stimulating surface probe. Binding to platelets and effects on platelet function. Eur J Cell Biol 1986; 40(1): 64-71.
- 76.** Yamazaki H, Suzuki H, Yamamoto N, Tanoue K. Electron microcopic observations on platelet aggregation induced by cationized ferritin. Blood 1984; 63(2): 439-47.

PC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİYOKİMYA MERKEZİ