

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENORAJİLİ ADOLESAN VE GENÇ KADINLARDA
PIHTILAŞMA KUSURLARININ ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ

Çocuk Hematoloji
Yandal Uzmanlık Tezi

2011

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENORAJİLİ ADOLESAN VE GENÇ KADINLARDA
PIHTILAŞMA KUSURLARININ ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Başkanı ve Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan SARPER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN

Çocuk Hematoloji

2011

İAEK Onay numarası/ tarihi: 3-13/ 10.02.2009

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu proje no: 2009/26

TEŞEKKÜR

Çağdaş, bilimselliğe ve üretime değer veren, mensubu olmakla gurur duyduğum Kocaeli Üniversitesi'nin değerli rektörü Sn. Sezer Şener Komsuoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum rektör yardımcımız Sn. Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp'e, Tıp Fakültesi Dekan yardımcısı ve Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Şükrü Hatun'a,

Yandal asistanlığım süresince sadece bilimsel olarak değil iyi bir akademisyen, yönetici ve iyi bir insan olmak adına tıbbi ve kişisel eğitimime katkılarından dolayı değerli hocam Sn. Prof. Dr. Nazan Sarper'e,

Anabilim dalımızın birbirinden değerli tüm öğretim üyelerine, hematoloji yolculuğunda yol arkadaşlarım Dr. Emine Zengin, Dr. Sema Aylan Gelen'e ve tüm yandal asistanı arkadaşlarıma, çalışkanlıkları ve iyi niyetleri ile takdir ettiğim tüm asistanlarımıza, servisimizin ve anabilim dalımızın iyi kalpli tüm hemşireleri ve personellerine,

Tezimin hazırlanması sırasında titiz çalışması ve dikkati ile yardımcı olan çok sevgili laboratuvar teknisyenimiz İlknur Çağlar'a ve merkez laboratuvarımızın tüm çalışanlarına,

Artık bizimle olmasa da hâlâ desteğini hissettiğim canım babama, her zaman bana destek olan fedakâr anneme, canım kardeşime, hayatı paylaştığım her konuda yanımda olduğunu bildiğim eşim Özgür Kılıç'a ve anneciğini hep özleyen bir tanecik kızım İpek'e...

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Özet.....	8
Amaç ve kapsam.....	11
Giriş:.....	12
1. Menoraji	
1.1. Tanım.....	12
1.2. Prevalans.....	12
1.3.Önemi.....	12
1.4. Nedenleri.....	12
1.5.Menorajili hastada ayırıcı tanı:.....	14
1.6. Menorajideki kan kaybı miktarının değerlendirilmesi:	14
1.7. Öyküde pıhtılaşma kusuru düşündüren özellikler	15
2. Pıhtılaşma mekanizması.....	16
3. Menorajili hastalarda pıhtılaşma kusurunu araştırmada	
kullanılan testler.....	19
4. Menoraji nedeni olan pıhtılaşma kusurları	
4.1. Von Willebrand Faktör eksikliği.....	20
4.2. Trombosit işlev bozuklukları.....	27
4.2.1. Kalıtsal trombosit işlev bozuklukları.....	27
4.2.1.1 Trombosit reseptör kusurları.....	32
Bernard- Soulier Sendromu.....	32
Glanzmann trombastenisi.....	33
4.2.1.2 Granül içeriği /depo havuz hastalıkları.....	34
4.2.1.3 Trombosit sekresyon bozuklukları.....	34
4.2.1.4 Trombosit işlevlerini etkileyen pıhtılaşma faktör	
bozuklukları.....	34
4.2.1.5 Prokoagulan aktivite bozukluğu.....	34

4.2.1.6	Diğer doğumsal hastalıklar.....	35
4.3.	Faktör eksiklikleri.....	35
4.4.	İmmün trombositopenik purpura.....	37
5.	Menoraji tedavisi.....	37
5.1.	Hormonal tedavi.....	37
5.2.	Hemostatik tedavi.....	38
5.3.	Cerrahi.....	39
5.4.	Adolesan menorajilerinin tedavisi.....	40
5.5.	Destek tedavileri.....	40
	Gereç ve yöntem.....	41
	Bulgular.....	45
	Tartışma.....	56
	Sonuçlar ve öneriler.....	67
	Özet.....	68
	Abstract.....	71
	Ekler.....	74
	Kaynaklar.....	80

KISALTMALAR DİZİNİ

1. ADP: Adenozin difosfat
2. ALT: Alanin aminotransaminaz
3. aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
4. AST: Aspartat aminotransferaz
5. ATP: Adenozin trifosfat
6. CT: Kapanma zamanı (closure time)
7. DDAVP: 1-Deamino-8-D-Arginin Vazopressin
8. ES: Eritrosit süspansiyonu
9. F: Faktör
10. Fe: Demir
11. GIS: Gastrointestinal sistem
12. GnRH: Gonodotropin salgılatıcı hormon
13. GP: Glikoprotein
14. GT: Glanzmann trombastenisi
15. Hb: Hemoglobin
16. INR: İnternational normalized ratio (Uluslararası normalizasyon oranı)
17. ITP: İdiopatik (İmmün) trombositopenik purpura
18. IV: İntravenöz
19. KZ: Kanama zamanı

20. LH: Luteinizan hormon
21. LTA: Işık geçiş agregometrisi
22. NKH: Nadir kanama hastalıkları
23. NSAI: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
24. OKS: Oral kontraseptif
25. PBAC: Pictorial blood assesment chart (Resimli kanama değerlendirme izelgesi)
26. PFA-100: Platelet function analyzer (Trombosit fonksiyon analiz cihazı)
27. PK: Pıhtılaşma kusuru
28. PLT: Trombosit
29. PT: Protrombin zamanı
30. rFVIIa: Rekombinan aktive Faktör VII
31. RIA: Rahim içi araç
32. RIPA: Ristosetin induced platelet aggregation (ristosetin arttırdığı trombosit kümeleşmesi)
33. TAR: Trombositopeni radius yokluğu sendromu
34. TDP: Taze donmuş plazma
35. TF: Tissue factor (Doku faktörü)
36. TFPI: Tissue factor pathway inhibitor (Doku faktör yolağı inhibitörü)
37. TS: Trombosit süspansiyonu

38. TT: Trombin zamanı
39. TXA2: Tromboksan A2
40. TZP: Trombositten zengin plazma
41. USG: Ultrasonografi
42. VWF: Ag: Von Willebrand faktör antijeni
43. VWF: RCo: Von Willebrand faktör ristosetin kofaktör
44. VWF: Von Willebrand faktör
45. VWH: Von Willebrand hastalığı
46. WAS: Wiskott- Aldrich sendromu
47. WBA: Tam kan agregometri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1: Resimli kanama değerlendirme çizelgesi (PBAC).....: 15
- Şekil 2: Birincil hemostatik tıkaç oluşumu.....: 18
- Şekil 3: İkincil hemostaz mekanizması.....:18
- Şekil 4: Trombosit işlev bozukluklarında agregasyon eğrileri.....: 31
- Şekil 5: Pıhtılaşma kusuru olan hastaların dağılımı.....:45
- Şekil 6 : Hastaların başvuru öncesi aldıkları tedaviler.....:53
- Şekil 7: Hastalarımıza uygulanan tedaviler.....:54
- Şekil 8: Çalışmaya alınan tüm hastaların sonuçları.....: 55

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1: Menorajili kadınlarda pıhtılaşma kusuru prevalansı.....: 13
- Tablo 2: Menorajili adolesanlarda pıhtılaşma kusuru prevalansı.....: 14
- Tablo 3: VWH laboratuvar özellikleri.....: 25
- Tablo 4: VWF: RCo normalleri.....: 26
- Tablo 5: VWF: Ag normalleri.....: 26
- Tablo 6: Trombosit işlev bozukluklarındaki agregasyon eğrilerinin özellikleri: 30
- Tablo 7: Menoraji şikayeti ile başvuran hastaların genel özellikleri.....: 45
- Tablo 8: Menoraji şikayeti ile başvuran hastaların genel özellikleri: 46
- Tablo 9: Pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....: 47

- Tablo 10: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar arasında aile öyküsü ve anne baba akrabalığı arasındaki ilişki.....: 48
- Tablo 11: Pıhtılaşma kusuru ile menoraji dışı kanama öyküsü arasındaki ilişki: 48
- Tablo 12: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların kanama öyküleri.....: 49
- Tablo 13: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların menoraji özellikleri...: 50
- Tablo 14: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların laboratuvar özellikleri...: 51
- Tablo 15: Von Willebrand Hastalığı tanısı alan hastaların laboratuvar özellikleri.....: 52
- Tablo 16: Trombosit işlev bozukluğu tanısı alan hastaların laboratuvar özellikleri.....: 52
- Tablo 17: Menoraji ile başvuran hastalarda pıhtılaşma kusurlarının dağılımı....:57
- Tablo 18: Pıhtılaşma kusurunu araştırmayı gerektirecek özellikler.....: 65

ÖZET

Giriş: Uzun süreli menorajiler kan kaybı ile anemiye, yaşam kalitesi bozukluğuna, hatta depresyona neden olur. Ayrıntılı pıhtılaşma testlerinin rutin laboratuvarlarda yapılamaması, hastalardan hematoloji konsültasyonu istenmemesi çoğu zaman bu hastalardaki pıhtılaşma kusurunun tanısız kalmasına neden olur.

Amaç: Çalışma menoraji yakınması olan adolesan ve genç kadınlarda kalıtsal ve edinsel pıhtılaşma kusurlarının saptanması ve özgün tedavilerin yapılması amacıyla planlandı.

Yöntem: Çalışma menoraji şikayeti ile kadın doğum, erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerine başvuran hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. Hastaların demografik özelliklerini, menstrasyon dışı kanama öykülerini, ailelerindeki kanama öykülerini ve mensturasyonlarının yoğunluğunu belirlemek amaçlı sorular içeren bir form araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Ayrıca adet kanamalarının miktarının değerlendirilmesi amacıyla hastaların adetleri sırasında PBAC formunu işaretlemesi istenmiştir. Tüm hastalara jinekolojik değerlendirme için muayene ve USG yapılmıştır. Menorajiye neden olan jinekolojik hastalıkları olanlarla (miyom gibi), diyabet ve hipotirodi gibi kronik hastalık tespit edilenler çalışma dışı bırakılmıştır. Kan örnekleri mensturasyonun ilk 5 gününde alınmıştır. Tam kan sayımı, periferik yayma, kan grubu, biyokimya ferritin, PFA-100, PT, aPTT, INR, fibrinojen, trombin zamanı, VWF: Ag, VWF: RCo, FVIII, trombosit agregasyon testleri, gerek duyulduğunda diğer faktör düzeyleri çalışılmıştır. Trombosit agregasyon testlerinde lumi- agregometre (optik yöntem) kullanılmıştır.

Bulgular: Haziran 2009- Aralık 2010 tarihleri arasında 75 hasta çalışmaya alınmış, 60 hasta testleri ve takipleri tamamlamıştır. Ortalama $20,68 \pm 10,34$ (min: 10 max: 48) yaşlardaki 60 hastanın %65'i (n:39) 18 yaş altında, %35'i (n: 21) 18 yaş üzerindedir. Menorajili kadınların % 68'inin yaşam kalitesi kötü yönde etkilenmiştir. Adolesan hastaların 18'inde (%46) hastada mensturasyonla aşırı kan kaybı bir süre sonra sonlanmış ve menorajilerin adolesandaki hipotalamus-hipofiz-over aksının olgunlaşmaması sonucunda disfonksiyonel kanama olduğu düşünülmüştür. Hastaların

%20'sinde (n=12) pıhtılaşma kusuru tespit edilmiştir (4 VWH, 3 BSS, 2 GT, 2 ITP, 1 Faktör VII eksikliği). Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında mukozalardan kanama öyküsü, ferritin düşüklüğü ve PFA-100 de uzama pıhtılaşma kusuru olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Ailede kanama öyküsü, anne baba akrabalığı, yüksek PBAC puanı (>100), anemi varlığı, ovulasyonda ağrı, menarşta başlayan menoraji ve yaşam kalitesi puanı açısından ise bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PFA-100 testi pıhtılaşma kusuru olan hastalarda hem kollagen epinefrin, hem de kollagen ADP kartuşunda anlamlı olarak uzundur (p=0,01). PBAC puanı yüksekliği ile anemi varlığı arasında anlamlı ilişki vardır. Hastalarımızın tedavisinde oral/parenteral demir, OKS, yüksek doz östrojen, traneksamik asit, trombosit ve eritrosit suspansiyonları, TDP, faktör replasmanı kullanılmıştır. Tedaviler hastaların yaşına ve klinik durumlarına göre düzenlenmiştir. Kronik ITP nedeniyle başvuran bir hastaya splenektomi yapılması dışında hiçbir hastaya cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Splenektomi sonrası kısmi cevap alınmış ve menoraji azalmıştır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilen grupta (n= 12) tedaviyle 8 (%66) hastanın yoğun adet kanaması şikayeti azalmıştır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen grupta (n= 48) ise 22 hasta (%45) iyileşmiştir. Bu 22 hastanın 18'i (%81) adolesan olup tedavisiz, 4'ü (%19) ise erişkin olup tedaviyle iyileşmiştir. Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen kalan 26 hastanın (%55) ise şikayetleri devam etmektedir. Şikayeti devam eden grupta 4 hastanın takip süresi kısadır (<6 ay).

Sonuç: Menorajili hastalardan kanama yönünden ayrıntılı öykü alınmalı, kan sayımı, periferik yayma, ferritin, PT, aPTT, TT, fibrinojen ve PFA-100 testi uygulanmalıdır. Altta yatan pıhtılaşma kusuru olsun ya da olmasın fibrinolitik ajanlar, OKS, demir preperatları başlanmalıdır. Hastaların sadece %16,6'sında doğumsal pıhtılaşma kusuru saptanması dikkate alındığında lumiagregometre ile agregasyon ve diğer ayrıntılı koagülasyon testlerinin uygulanması pratik değildir. PFA-100 testi pıhtılaşma kusurunu belirlemede yararlıdır. Menoraji dışı mukoza kanaması varlığında ve PFA-100 testi uzun olanlarda ayrıntılı pıhtılaşma testleri yapılabilir. Menorajili

hastaların hematoloji konsultasyonları istenmelidir. Bu çalışmadaki kısıtlayıcı faktör hasta sayısının azlığıdır.

Anahtar kelimeler: Menoraji, pıhtılaşma kusuru (bleeding disorder), Von Willebrand hastalığı, trombosit agregasyon kusurları

AMAÇ VE KAPSAM:

Uzun süreli menorajiler kan kaybı ile anemiye, yaşam kalitesi bozukluğuna, hatta depresyona neden olur. Ayrıntılı pıhtılaşma testlerinin rutin laboratuvarlarda yapılamaması, hastalardan hematoloji konsültasyonu istenmemesi çoğu zaman bu hastalardaki pıhtılaşma kusurunun tanısız kalmasına neden olur. Çalışma menoraji ile gelen adolesanları ve jinekolojik değerlendirme sonucu miyom, tümör gibi uterusu ait patolojinin dışlandığı genç kadın hastaları kapsamaktadır.

Çalışmanın amacı;

1. Ağır menstural kanaması (menoraji) nedeniyle kan kaybı olan ve anemisi gelişen kadınlarda kalıtsal ve edinsel pıhtılaşma kusurunun tanısının konması
2. Pıhtılaşma kusuru saptanan hastalarda kadın doğum hekimleri ile birlikte mensturasyon, doğum, sezeryan gibi cerrahi girişimler sırasında hastalığa özgü tedavilerin düzenlenmesi
3. Özgün tedavilerin yapılması ile histerektomi gibi girişimlerin önlenmesi
4. Hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi, okul devamsızlığının ve iş gücü kayıplarının önlenmesi
5. Genetik geçişli hastalıklarda genetik danışmanlık verilmesi, resesif geçişli hastalık saptanan ailelerin akraba evliliğinin sakıncaları konusunda uyarılması.

GİRİŞ:

1. Menoraji:

1.1. Tanım: Normal mensturasyon 11-14 yaş arasında başlar, normal siklus aralığı 21-45 gündür, kanamanın normal süresi 7 gün veya daha azdır ve günde 3-8 ped kullanılır.

⁽¹⁾ Yedi günden fazla süren ya da her menstrual siklusda 80 ml'den fazla kan kaybına neden olan mensturasyon menoraji olarak tanımlanır. ⁽²⁾ Klasik tanım dışında >80 ml kan kaybının yanında, saat başı ped veya tampon değiştirme gerekliliği, yatak kıyafetlerinin kanlanması, anemi, ferritin düşüklüğü, PBAC puanının >100 olması da genel olarak kabul gören tanımlardır. ⁽³⁾ Menorajili hastalarda 7 günden uzun süren, büyük pıhtılar içeren, yoğun kanamalar da görülebilir. ⁽⁴⁾

1.2. Prevalans: Menoraji prevalansı genel popülasyonda %11-13' dür, yaşla birlikte artar, 36-40 yaşları arasında %24'e ulaşır. ⁽⁵⁾ Objektif olarak ölçülebilir menorajinin prevalansı %10 dur. ⁽⁶⁾

1.3. Önemi: Hastalar çoğunlukla menoraji nedeniyle daha az sıklıkla ise demir eksikliği anemisinin yol açtığı halsizlik ve yorgunlukla başvurur. Günlük yaşam ve aktiviteler, arkadaşlarla ilişkiler etkilenir. ⁽⁶⁾

1.4. Nedenleri: Siklusun ilk günü mensturasyonun ilk günüdür, overden östrojen ve progesteron salgısı düşük düzeydedir. Ovulasyon siklusun ortasında yüksek östrojen ve LH düzeylerine cevap olarak ortaya çıkar. Bundan sonra kalan granülosa hücreleri corpus luteumu oluşturur ve corpus luteum progesteron salgılar. Gebelik oluşmadığı durumlarda corpus luteum dejenere olur, progesteron ve östrojen düzeyleri düşer. Foliküler fazda östrojen düzeyinin artışı endometrium hücrelerinde proliferasyon sağlar. Endometriumdaki bezler genişler ve kan damarlarıyla beslenir. Ovulasyondan sonraki sekretuar fazda corpus luteumdan progesteron salgısı hakimdir bu endometriumu gebeliğe hazırlar. Gebelik oluşmadığında östrojen ve progesteron düzeylerindeki azalma endometriumun küçülmesine ve mensturasyon kanamasına neden olur.

Adolesanların %50'sinde menarşdan sonra ilk beş yıl düzenli mensturasyonlar görülmeyebilir. Hipotalamus-hipofiz-over aksının olgunlaşmaması nedeniyle östrojene bağımlı LH artışı gerçekleşmez. Ovulasyonsuz sikluslarda östrojen progesteronun aksine düzensiz bir endometrial tabaka oluşturur ve bu tabaka sonunda dökülerek düzensiz uterus kanamalarına yol açar. İlk yıllarda sikluslar 20-45 gün arasında olabilir. Bu süre erişkinlerdeki normal siklus olan 24-38 güne göre daha geniş bir aralık oluşturur. Pıhtılaşma kusuru olan adolesan kızlarda mensturasyonda yoğun kan kaybı görülür. Ovulasyonsuz sikluslarda endometriumdaki uzayan dökülme hafif pıhtılaşma kusurlarında dahi çok ağır kanamaya neden olabilir. ⁽⁶⁻⁸⁾

Menorajinin en yaygın nedeni hormonal bozukluklardır; %50 olgunun ise nedeni bilinmez. ⁽⁹⁾Aşırı menstrual kanamanın nedeni pıhtılaşma kusuru ise menoraji ilk başvuru nedeni olabilir. Bu grup özellikle menarşdan beri menorajisi olan olgulardır. Bu hastalarda pıhtılaşma kusurunun prevalansı %50 bulunmuştur. ⁽⁹⁾ Genç kadınlardan Hb<10 gr/dl olanlarda, ilk mensturasyonda yoğun kanaması olanlarda, transfüzyon ya da hastaneye başvurusunu gerektirecek kadar ağır kanaması olanlarda pıhtılaşma kusuru oranı %20-%30'dur. ⁽⁸⁾ PBAC puanı yüksek olan kadınlarda VWH, faktör XI, faktör VII eksikliği ve hemofili taşıyıcılığı saptanmıştır. ⁽⁶⁾ Menorajili kadınlarda ve adolesanlardaki pıhtılaşma kusurları tablo 1 ve tablo 2' de gösterilmiştir. Menorajili kadınlarda ve adolesanlarda en sık rastlanan pıhtılaşma kusuru VWH'dir. (%5-%20) ⁽²⁾

Tablo 1. Menorajili kadınlarda pıhtılaşma kusuru prevalansı ⁽²⁾

Pıhtılaşma kusuru	Prevalans
Von Willebrand hastalığı	%5-20 (tüm hesaplananlar %13)
Trombosit işlev kusuru	<%1-47
Faktör XI eksikliği	<%1-4
Hemofili taşıyıcılığı	<%1-4
Nadir faktör eksiklikleri	<%1

Tablo 2. Menorajili adolesanlarda pıhtılaşma kusuru prevalansı⁽²⁾

<i>Pıhtılaşma kusuru</i>	<i>Prevalans</i>
Von Willebrand hastalığı	%5-36
Trombosit işlev kusuru	%2-44
Faktör XI eksikliği	<%1-4
Faktör VII eksikliği	%8
Trombositopeni	%13-20

1.5. Menorajili hastada ayırıcı tanı:

- Hastalardan hedefe yönelik hikâye alınması çok önemlidir. Menorajiyi arttıran risk faktörleri; hipotiroidi, ailede veya kendisinde kanama diatezi öyküsü sorgulanmalıdır. Kullanılan ilaçlar anamnezde önemlidir.

- Hastadan PBAC doldurması istenmelidir.




- Anemi bulguları, karın muayenesi, hiç evlenmemiş ve adolesanlar dışında jinekolojik muayene (tuşe ve spekulumla) yapılmalıdır. Gebelik testi mutlaka yapılmalıdır. Jinekolojik patolojiler dışlanmalıdır.




- Menoraji hikayesi şüpheli olduğunda PBAC ve klinik muayene normal ve anemi bulgusu yoksa tanısal tetkiklerin yapılması istenmez.

1.6. Menorajideki kan kaybı miktarının değerlendirilmesi: Mensturasyondaki kan kaybının ölçülebildiği en iyi metod alkalın hematin yöntemidir. Kullanılan pedlerdeki kan miktarının saptanmasına dayanır. Ancak uygulaması zor bir yöntemdir.

PBAC (resimli mensturasyon değerlendirme çizelgesi) yarı objektif bir seçenektir. (Şekil 1) Ancak bu çizelgenin hasta tarafından günü gününe doldurulması gerekir ve hastanın kendi izlemine dayanmaktadır. ⁽⁴⁾ PBAC duyarlılığı %86 özgüllüğü %89'dur. ⁽⁸⁾

Higham ve arkadaşlarının PBAC değerlendirmesinde; az miktarda kanlanmış ped ya da tampon 1, orta düzeyde kanlanmışsa 5, tamamen kanlanmışsa 20 puan verilir. Toplam puan 100 den büyükse 80 ml'den fazla kan kaybı olduğu söylenebilir. ⁽²⁾

Towel	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots / Flooding (small/large)								

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots / Flooding (small/large)								

Şekil 1. Resimli kanama değerlendirme çizelgesi (PBAC) ⁽⁴⁾

1.7. Öyküde pıhtılaşma kusuru düşündürülen özellikler: Menoraji sıklıkla kanama hastalığının ilk belirtisidir. Altta yatan pıhtılaşma kusurundan şüphelendiren belirtiler şunlardır:

- a. Menarşdan beri menoraji
- b. Pıhtılaşma kusuruna ait aile hikayesi
- c. Menoraji dışı kanamalar
 - Burun kanaması (genellikle iki taraflı, 10 dk'dan uzun süren, koterizasyon gerektirebilen)
 - Travma olmadan >2 cm çapta çürük oluşumu
 - Küçük yaralanmalarda 5 dk'dan uzun süren kanama
 - Belirgin anatomik lezyon olmadan ağız boşluğu veya gastrointestinal kanaldan kanama
 - Diş çekiminden sonra aşırı ve yoğun kanama
 - Cerrahi sonrası beklenmeyen kanama
 - Over kisti veya corpus luteum'dan kanama, ovulasyon ağrısı (mittelschmerz)

- Kan verilmesini gerektiren kanama
- Doğum sonrası kanama (özellikle doğumdan 24 saat sonra)
- Menoraji tedavilerine cevap vermeme ⁽³⁾

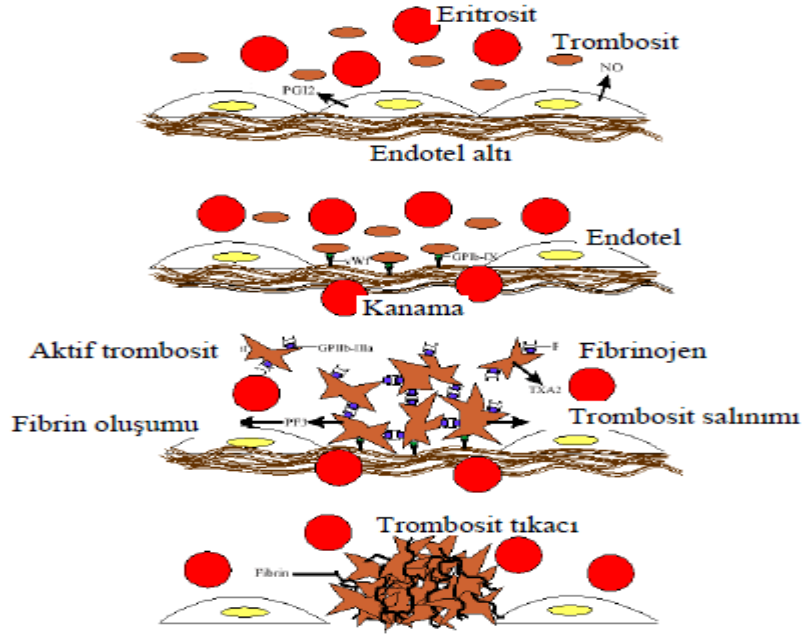
2. Pıhtılaşma mekanizması:

Alman Patolog Rudolf Virchow'un 1856 da pıhtılaşmanın kan (çözünebilen ve hücrel komponentleri), kan damarları ve kan akımı ile sağlandığını tanımlamıştır. ⁽¹⁰⁾ Pıhtılaşma damar duvarındaki yaralanmayı takiben tıkaç oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Damar endotel hücreleri, trombositler, VWF, doku faktörü, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagulan proteinler pıhtılaşma mekanizmasını oluştururlar. Bir damar hasarı olduğunda trombositler ve fibrin bir tıkaç oluşturarak kan kaybını önler ve ardından damar bütünlüğü tekrar sağlanır. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagulanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması tromboz veya aşırı kanamaya neden olabilir.

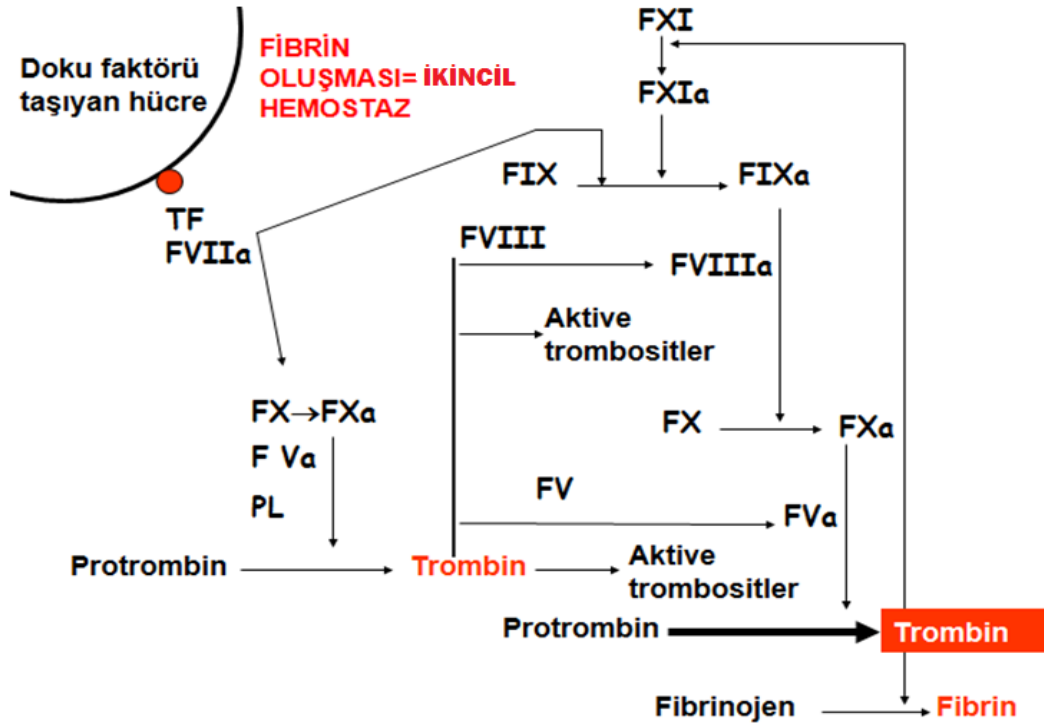
Hemostatik süreç bir bütün olmasına rağmen, birincil ve ikincil pıhtılaşma olarak incelenebilir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya **birincil**, bunu takiben pıhtılaşma sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmaya **ikincil pıhtılaşma** adı verilir.

Birincil pıhtılaşma, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktifleşmesiyle gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, damar duvarına yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) işlevlerini yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direkt GP Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya GP Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki VWF'e bağlanarak yapışır. Takiben trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler GP IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümelenerek birincil hemostatik tıkaç oluştururlar. (Şekil 2) Eğer endotel hasarı küçük ise oluşan bu trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda pıhtılaşma proteinlerinin de aktifleşerek **ikincil pıhtılaşmayı** başlatması gerekir. Damar hasarının onarılması pıhtılaşma sistemini oluşturan birçok reaksiyonun dengeli bir şekilde meydana gelmesi

ile olur. Eski yıllarda pıhtılaşmanın FXII'den başlayarak intrinsik yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu. Günümüzde pıhtılaşma sisteminin in vivo şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır. Damar yaralanmasını takiben, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor-TF), dolaşımda az miktarda bulunan FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktifleşmiş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüşür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktifleşmesi, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FXI, ve FXIII'in aktifleşmesi gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un TF-FVIIa bileşimi tarafından aktifleşmesi, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamaktır. Bu bileşim endotelden salınan özgün bir inhibitör (Tissue factor pathway inhibitor-TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan FIX, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında "tenase" bileşimini meydana getirerek faktör X'u aktifleştirir. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur. (Şekil 3) Pıhtılaşma şelalesi aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bu reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal pıhtılaşma inhibitörleri devreye girer. Antitrombin, protein C ve protein S değişik pıhtılaşma faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Fibrinolitik sistem en az pıhtılaşma sistemi kadar önemlidir. Plazmin, fibrinojen ve fibrin pıhtısını etkileyerek pıhtının sınırlanmasını sağlar. ⁽¹¹⁾



Şekil 2. Birincil hemostatik tıkaç oluşumu. (12)



Şekil 3. İkincil hemostaz mekanizması

3. Menorajili hastalarda pıhtılaşma kusurunu araştırmada kullanılan testler:

- **Tam kan sayımı ve periferik yayma:** Trombositlerin sayısal ve yapısal olarak (dev trombosit varlığı, kümeleşme özelliği) yanısıra aneminin değerlendirilmesini sağlar.
- **Kanama zamanı (Ivy kanama zamanı):** Trombosit işlev bozukluklarında, trombositopenilerde (80000-100000/mm³ altında), damar bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda uzar.
- **İn-vitro kanama zamanı (Trombosit işlev analiz cihazı PFA-100):** Antikolagulanlı taze tam kan yüksek akım hızıyla kollagen kaplı membranlardan oluşan kapiller tüpten geçer. Trombosit plağı oluştuğunda delikler kapanır ve kapanma zamanı olarak ölçülür. Kapanma zamanı Ivy kanama zamanına göre daha duyarlıdır. Ancak iki test de özgün değildir ⁽¹⁴⁾. Trombosit işlev bozukluklarında genellikle uzar. ⁽¹³⁾
- **Protrombin zamanı (PT):** Pıhtılaşma sisteminin ekstrinsek yolunu değerlendirir.
- **Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):** Pıhtılaşma sisteminin intrinsek yolunu ölçer.
- Fibrinojen düzeyinin ölçümü
- **Trombin zamanı (TT):** Fibrinojen düzeyi azaldığında, fibrinojenin yapısal kusurlarında, fibrin parçalanma ürünleri, D-dimer varlığında ve trombin inhibe eden ilaçların etkisiyle uzar. PT ve aPTT uzadığında yararlı bir testtir.
- **Karışım testleri:** PT ve aPTT uzadığında yapılır. Hasta plazmasına normal plazma eklenir. Pıhtılaşma faktörü eksikliğinde testler normale döner, uzama devam ediyorsa inhibitör varlığı düşünölmelidir. Bazı inhibitörler yalnızca in-vitro olarak önemlidir.

- **Pıhtılaşma faktör aktivitesinin değerlendirilmesi:** aPTT uzadığında FXII, FXI, FIX ve FVIII düzeyi bakılmalıdır. PT uzadığında FVII düzeyi bakılması gereklidir. PT ve aPTT'nin birlikte uzadığı durumlarda FX, FV, FII, fibrinojen düzeyi bakılmalıdır.
- **Von Willebrand faktör antijeni:** VWF eksikliğinden şüphelenildiğinde KZ veya PFA-100 uzadığında VWF düzeyi değerlendirilmelidir.
- **VWF: RCo:** VWF'ün işlevinin değerlendirilmesi için kullanılır. VWF eksikliğinden şüphelenildiğinde değerlendirilmelidir.
- **Trombosit agregasyon çalışmaları:** Trombosit işlevinin değerlendirilmesinde kullanılır.
- **Üre pıhtı lizis testi:** Faktör XIII eksikliğinin tanısında yararlıdır. FXIII tarafından oluşturulan fibrin çarpaz bağlarının yokluğunda 5 molar üre ile inkübe edildiğinde pıhtı parçalanır.

4. Menoraji nedeni olan pıhtılaşma kusurları:

4.1. Von Willebrand faktör eksikliği:

Tanım:

VWF'ün üç işlevi vardır. GP Ib/IX reseptörlerine ve damarın endotel altı tabakasındaki kollajene bağlanarak trombositlerin adezyonunu; trombositlerin GPIIb/IIIa reseptörleri aracılığıyla agregasyonunu sağlar ve FVIII'in dolaşımdaki aktive protein C ile proteolitik yıkımını önler. ⁽¹⁵⁾

Von Willebrand hastalığı; VWF kusuru nedeniyle meydana gelir ve ilk olarak 1926 yılında Erik Von Willebrand tarafından tanımlanmıştır. Bu yayında eklemlerden çok mukozal kanamalara neden olan hemofilili bir olgudan bahsedilmiştir. İndeks vaka beş yaşında bir kız çocuğudur, üç kardeşi ve anneannesinin büyükannesi de bu hastalıktan ölmüştür. Hasta ise dördüncü adet kanamasında kaybedilmiştir. ^(16, 17)

Genetik geçiş:

VWF geni 12. kromozomun kısa kolunda kodlanır. Genin büyüklüğünün yanısıra yapısı da karmaşıktır. VWF analizinde 22. kromozomda da işlevi olmayan kısmi bir yalancı gen kopyası olduğu saptanmıştır. ⁽¹⁵⁾

Aile hikâyesi:

VWH'nın birçok tipi otozomal dominant geçtiği için ailede aşırı kanama öyküsünün varlığı önemlidir. Ancak aynı aile içinde farklı fenotipler görülebilir. Tip 3 formu resesif geçiş gösterir ve anne babada genellikle belirgin kanama öyküsü yoktur. Tip 2N'de FVIII düzeyinde düşüklük görülür, aile hikayesi olmayabilir. ⁽¹⁵⁾

Klinik ve laboratuvar özellikleri:

İnsanlardaki en yaygın kalıtsal kanama hastalığıdır. İki büyük prospektif epidemiyolojik çalışmada özellikle çocuk yaş grubunda belirgin klinik ve laboratuvar bulguları olan VWF eksikliği %1'e varan oranda yüksek bulunmuştur (51). Tip 3 olgularının prevalansı ise birçok ülkede milyonda 1-3 arasındadır. Üçüncü basamak merkezlere kanama nedeniyle başvuran hasta sayısı yaklaşık milyonda 10-30'dur. ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

Klinik bulgular:

Çocuklarda en yaygın bulgu tekrarlayan burun kanamaları ve ciltte kolay morarmadır. Burun kanamaları sıklıkla erişkin çağda azalır. Travmalarda ve cerrahi tedavilerde özellikle diş çekimi, ağız ve burun operasyonlarında aşırı kanama görülür ve genellikle ilk belirtidir. Menoraji kadınlarda en önemli başvuru nedenidir. Ancak hasta iyi hikaye vermediğinde gözden kaçabilir. Sindirim sistemi kanaması ve anjiodisplazi prevalansı yaşla birlikte artar.

Gebelikte FVIII ve VWF düzeyi termdeki değerlerin iki katına çıkar. Tip 1 VWH'da VWF normal seviyelere çıkar. Tip 2'de de normal seviyelere çıkar fakat yapısal olarak kusurludur. Gebelikte artan FVIII ve VWF düzeyleri doğumdan sonra

birkaç gün daha yüksek kalır ancak sonra eski düzeyine döner böylece doğum sonrası geç kanama ortaya çıkabilir. ⁽¹⁴⁾

Tanı:

VWH tanısında üç klinik ve laboratuvar özellik önemlidir. Hastada aşırı deri mukoza kanaması, ailede aşırı kanama öyküsü, VWF düzeyinin düşüklüğü ve/veya yapısal kusur varlığında VWH tanısı konulabilir. (tablo 3)

Sınıflama:

VWH Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin 2006 yılında önerdiği sınıflamaya göre yapılır. VWF miktar olarak eksikliği (Tip 1, 3) ya da yapısal bozukluğu söz konusudur. (tip 2) olarak sınıflanır. ⁽¹⁵⁾

Tip 1:

En yaygın görülen tiptir. Tüm olguların %80'ini oluşturur. VWF düzeyi hafif azalmıştır, yapısal olarak normaldir. Tam olmayan penetrasyon ile otozomal dominant geçişlidir. Farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. Belirgin deri, mukoza kanamaları vardır. Kanamaların ağırlığı genellikle VWF düzeyi ile ilişkilidir. VWF: Ag ve VWF: RCo plazma düzeyi hafif ya da orta derecede azalmıştır. (0,45-0,05 U/ml) ⁽¹⁵⁾

Tip 2:

VWF işlevi bozuktur. Tip 2A, 2B, 2M, 2N olarak dört alt gruba ayrılır. Klinik bulgular tip 1'e benzer.

Tip 2A:

Trombosit bağımlı VWF işlevinin kaybına bağlıdır ve proteinin yüksek molekül ağırlıklı şekli kaybolmuştur. Multimerler yapısal olarak kusurludur ve çabuk parçalanır. Özelliği VWF: RCo / VWF: Ag oranının düşük olmasıdır. (<0,6)

Tip 2B:

VWF'in trombosit bağlayıcı proteine ve glikoprotein Ib'ye ilgisi artmıştır. VWF A1 zincirinde GPIb bağlayan bölgede mutasyonlar sonrası oluşur. Bu mutasyonlar VWF'in trombosit reseptörlerine bağlanmasını artırır. Dolaşımda kendiliğinden VWF-trombosit etkileşimleri oluşur. Bu durum normal VWF ile görülmez. Periferik yaymada bu etki trombosit kümeleşmesi şeklinde görülür. Hafif kronik trombositopeniye neden olur. VWF: RCo/VWF: Ag oranı sıklıkla $<0,6$ 'dır. Tanıda kritik test ristosetin konsantrasyonu $<0,6$ mg/ml olduğunda RIPA'nın arttığına gösterilmesidir.

Tip 2M:

VWF'ün GPIb ile etkileşimi azalmıştır. Tip 2B ile işlev kaybı açısından benzerdir. Missense mutasyonların çoğu bu tipe neden olur. Vicenza'da tanımlanan tipinde daha büyük boyutlarda multimerler görülür. ⁽¹⁴⁾ Tip 2B'den en önemli farkı trombositlerin kümeleşmemesi trombositopeninin görülmemesidir. Plazma multimer dağılımı bozuktur. VWF: RCo/VWF: Ag oranı $<0,6$ 'dır.

Tip 2N:

FVIII'e bağlanma bozuktur. Otozomal resesif geçişlidir. Tek laboratuvar anormallığı FVIII düzeyindeki düşüklüktür. (genellikle 0,10-0,40 U/ml) İzole hafif-orta FVIII düşüklüğünde ve Hemofili A taşıyıcılığı düşünülen kadınlarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tip 2N'nin tanısının doğrulanması için FVIII'e bağlanma bozukluğunun ya da genotipin gösterilmesi gerekir.

Tip 3:

VWF yoktur ve en ağır tipidir. Çoğu toplumda prevalansı milyonda 1-3 arasındadır. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda oran daha yüksektir. Otozomal resesif geçişlidir ve çoğu ebeveynde kanama bulgusu hafiftir. Hastalar belirgin tekrarlayıcı deri mukoza kanamaları, sıklıkla yumuşak doku ve kas iskelet kanamalarıyla başvurur. VWF: Ag ve VWF: RCo her zaman $<0,05$ U/ml dir ve sıklıkla ölçülemez. Plazma FVIII:C azalmıştır ve 0,01-0,10 U/ml dir. Plazma multimerleri genellikle yoktur fakat uzun süreli otoradyografi testine maruz kalındığında ölçülebilir. ^(15,16)

VWH diğer tipleri:

Yalancı VWH

İşlev kaybı mutasyonuna bağlı olarak GPIb nin büyük molekül ağırlıklı VWF multimerlerine artmış ilgisiyle oluşur. Tip 2B fenotipine benzer. Laboratuvar ayırımı zordur. Tipik olarak kanama zamanı uzamıştır, FVIII ve VWF: Ag normalin alt sınırlarındadır, VWF: RCo düşük düzeylerde, yüksek molekül ağırlıklı multimerler yoktur, düşük ristosetin konsantrasyonunda RIPA artmıştır ve trombositopeni vardır. ⁽¹⁴⁾

Kazanılmış VWH

Hipotiroidi, otoimmün hastalıklar, lenfoma, makroglobulinemi, myeloproliferatif hastalıklarda, kardiovasküler hastalıklarda (Ventriküler septal defekt, Aort stenozu gibi), bazı ilaçların kullanımıyla (siprofloksasin, valproik asit gibi) görülür. ⁽¹⁸⁾

VWF düzeyindeki fizyolojik değişiklikler:

Şiddetli egzersiz ya da stres gibi çevresel faktörlerle VWF ve FVIII düzeyi artar. İnflamatuvar durumlar, hipertiroidizm, gebelikte olduğu gibi yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri de düzeyi arttırır.

Kan grupları: O grubu ile karşılaştırıldığında A ve B kan gruplarının VWF düzeyleri daha yüksektir. O grubunda protein glikozilasyonu relatif olarak daha düşüktür. VWF daha az glikozile olmuştur. VWF'ü parçalayan bir proteaz olan ADAMTS-13 seviyeleri O grubunda daha yüksektir. ABO kan gruplarına göre VWF: Ag ve VWF: RCo düzeyleri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tablo 4' de 11-14 yaşlarında normal olduğu tahmin edilen 1281 çocukta ve 289 sağlıklı erişkinde İtalya'da yapılan bir çalışmada saptanan VWF: RCo normal değerleri verilmiştir. Tablo 5' de Milwaukee'de kan bağışçıları arasında yapılan bir çalışmadaki VWF: Ag değerleri gösterilmiştir.

İrk: Siyahi Afrikalılarda Kafkas ırkına mensup olanlara göre VWF düzeyleri daha yüksektir. ⁽¹⁴⁾

Tablo 3. VWH laboratuvar özellikleri ⁽¹⁸⁾

Tip	Tanım	VWF: RCo (IU/dl)	VWF: Ag (IU/dl)	FVIII %	VWF: RCo / VWF: Ag
1	VWF düzeyinde kısmi eksiklik	<30	<30	Düşük veya N	>0,5-0,7
2A	VWF bağımlı PLT adhezyonunda azalma HMW multimer kaybı	<30	<30-200	Düşük veya N	<0,5-0,7
2B	PLT GPIb'nin VWF afinitesinin artması ve trombositopeni	<30	<30-200	Düşük veya N	Genellikle <0,5-0,7
2M	HMW multimer kaybı olmadan VWF bağımlı PLT adhezyonunda azalma	<30	<30-200	Düşük veya N	<0,5-0,7
2N	FVIII'in VWF bağlayıcı afinitesinde azalma	30-200	30-200	Çok düşük	>0,5-0,7
3	VWF'de tama yakın eksiklik	<3	<3	Çok belirgin düşük <10 IU/dl	Oranlanamaz
VWF düşük		30-50	30-50	N	>0,5-0,7
Normal		50-200	50-200	N	>0,5-0,7

Tablo 4. VWF: RCo normalleri ⁽²⁰⁾

	N	Kan grubu	VWF: RCo % Ortalama (en küçük-en büyük)	VWF: RCo %, 2.5 persentil
Çocuk	510	O	99,7 (37,4-177,6)	61,0
	656	O dışı	115,8 (43,9-230)	77,0
Erişkin	121	O	88,7(46,0-123,1)	51,8
	168	O dışı	110,6(69,5-81,3)	75,1

Tablo 5. VWF: Ag normalleri ⁽²¹⁾

Kan grubu	n	VWF: Ag %, ortalama	Alt-üst sınır
O	456	74,8	35,6-157,0
A	340	105,9	48,0-233,9
B	196	116,9	56,8-241
AB	109	123,3	63,8-238,2

4.2. TROMBOSİT İŞLEV BOZUKLUKLARI

Trombosit işlev bozukluklarının kalıtsal ve edinsel nedenleri mevcuttur.

4.2.1. Kalıtsal trombosit işlev bozuklukları

İnsidans: Trombosit işlev bozukluklarının gerçek insidansı bilinmemektedir. Almanca konuşulan ülkelerdeki çocuklarda yapılan bir çalışmada GT ve BSS en sık rastlanan trombosit reseptör kusurları olarak bulunmuştur ve olguların %57'sini oluşturmaktadır. Bunları aspirin etkisine benzer kusurlar, depo havuz kusurları takip etmektedir. Etkilenen çocukların %60'ı hafif ve %40'ı ortadan ağıra kanama eğilimi gösterir. ⁽²³⁾

Klinik bulgular: En sık bulgular burun kanaması, ciltte hematom, mukoza kanamalarıdır. Ciltte kolay berelenme, yumuşak doku hematomları, özellikle menarşda başlayan menoraji, diş eti kanaması, doğumda kanama, diş çekimi, tonsillektomi, adenoidektomi gibi invazif işlemler sırasında kanama, nadiren sindirim sistemi kanaması, doku ve eklem içine kanama ve beyin kanaması görülebilir.

Kalıtsal trombosit işlev bozukluklarında kanamalar genellikle çocukluk çağında başlar fakat değişken ağırlıktadır. Kazanılmış kanama hastalıklarında ise altta yatan hastalığa bağlı trombositopeni ya da belirgin pıhtılaşma bozukluğu gibi anormallikler vardır. Çoğu olgu hikaye ve fizik muayene bulguları ile tanınabilir. ⁽¹⁰⁾

Tanı: Laboratuvar testlerinden önce ayrıntılı öykü alınmalıdır. İlaç kullanımının sorgulanması önemlidir. Aspirinin tek dozunun bile etkisi 10 gün sürer. Trombosit işlev bozukluğu yaratacak ilaçlar laboratuvar testlerinden en az 7 gün önce kesilmelidir. Eğer şüpheli bir ilaç alımı varsa ilacı kestikten 15 gün sonra testler tekrarlanmalıdır. ⁽²⁴⁾

Tanısal testler: Trombosit işlev bozukluklarını belirlemede güvenilir bir tarama testi yoktur. Trombositler kolaylıkla aktive oldukları için örneklerin enjektöre ya da vakumlu tüpe alınması önerilir. Antikoagulan olarak kalsiyum iyonlarını bağlayan %3,2'lik sodyum sitrat kullanılır. Kan/sitrat oranı 9:1 olması gerekir. Örnekler çalışma ve

depolama sırasında oda ısısında (20-25 C) tutulmalıdır. Tüpler dik tutulmalı, sallanmamalı ve pnömotik sistemle gönderilmemelidir. ⁽¹⁰⁾

İlk adım tam kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesidir. Şistositler, miğfer hücrelerinin varlığı mikroanjiopatik bir olayı tanımlar. Büyük fakat azalmış trombosit sayısı normal morfolojide eritrosit ve lökosit varlığında immun aracılı olayları gösterir. Trombositler BSS'da ve May Heglin anomalisinde büyük olabilir. Wiskott-Aldrich sendromunda trombositler küçük ve az sayıdadır. Depo havuz hastalığı ve GT' de trombosit sayısı ve morfolojisi normaldir.

Ivy kanama zamanı: Cilt kesisini takiben metabolik olarak aktifleşen trombositler hızla kesi yerinde birikir ve trombosit plağı oluşturur. Kanama zamanı kanama durana kadar geçen süredir. Yaş, cins, cilt ısısı, hematokrit, venoz duraklama ve insizyon yeri, yönü, derinliği önemlidir. Bu açıdan standardize edilmesi gerekir. ⁽²⁴⁾

PFA-100 (Dade-Behring): İnvivo (Ivy) kanama zamanı yerine geçmiştir. Hematokrit <% 28 olan hastalarda sonuçlar yanıltıcı olabilir. Tıkayıcı plak oluşumu zamanı (kapanma zamanı-CT) sn olarak belirtilir. Trombosit bozukluğunun nedeni ve ağırlığına göre CT uzar veya kapanma oluşmaz. Özellikle VWF eksikliğinde yararlıdır. BSS, GT, ağır depo havuz kusuru ve TXA2 yolunda kusurlar, aspirin etkisine benzer kusurlarda hassastır. ADP reseptör kusurları, trombosit iskelet bozuklukları ve hafif depo havuz bozukluklarını saptayamaz. PFA-100 sınırlı bir tarama testidir ve normal olması trombosit kusurunu her zaman dışlamaz. ⁽²³⁾ Kanama zamanını uzatan diğer nedenler; trombositopeniler, bazı doğumsal pıhtılaşma faktörü eksiklikleri, kalıtsal bağ dokusu hastalıkları, karaciğer yetmezliği, üremi, disproteinemi gibi hastalıklardır.

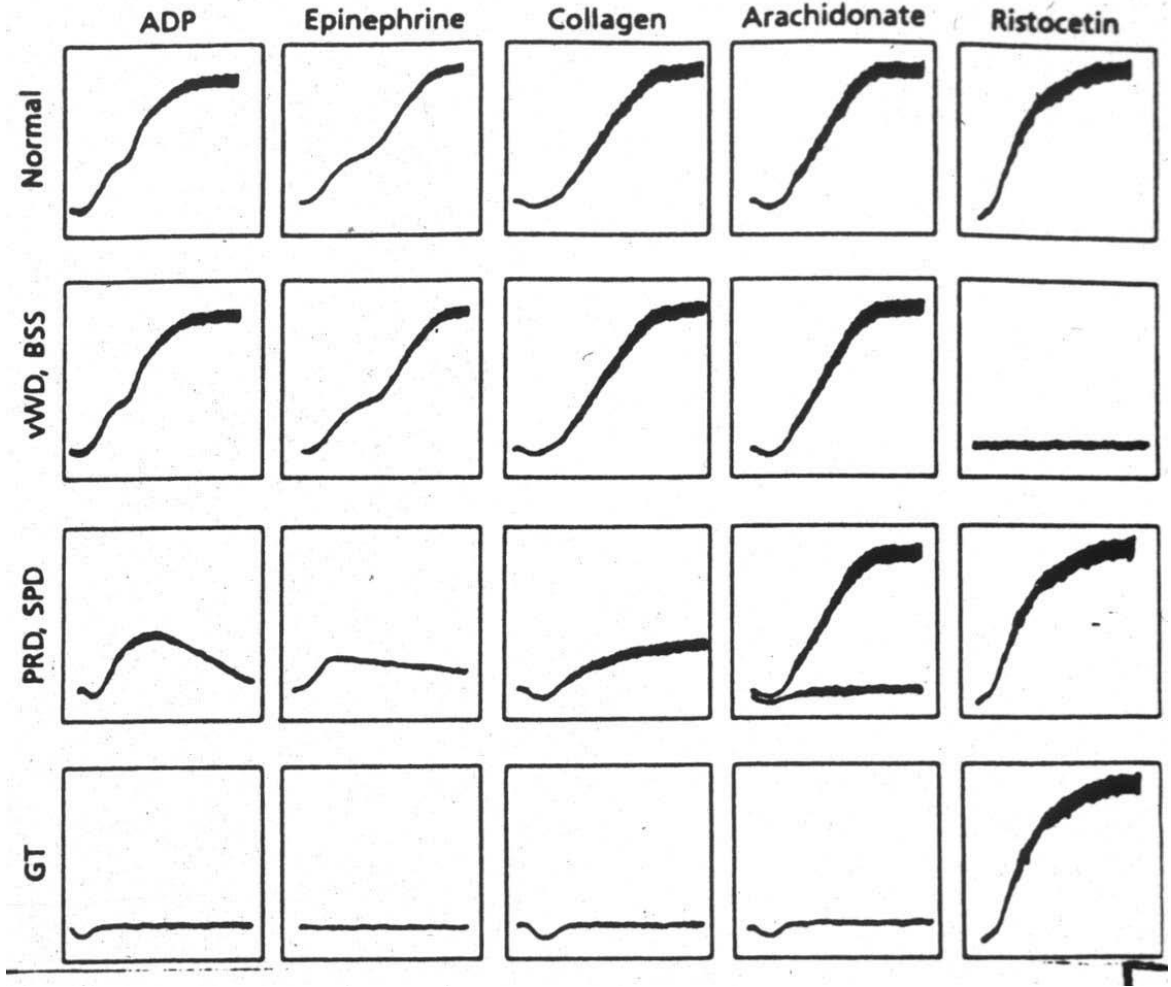
Agregometre: Işık geçiş agregometresi (LTA) Trombosit işlev kusurlarının ayırıcı tanısında altın standarttır. Trombositten zengin plazmaya ADP, kollagen, epinefrin, ristosetin ve araşidonik asit agonistleri uygulanır. Fazla hacimde venöz kan alınmasını ve standardizasyon için deneyim gerektirir. BSS ve GT tanısını koydurur. İmpedans tam kan agregometrisi (WBA) tam kan örneklerinin çalışılmasına imkan verir. Luminesans

yöntemi ile yoğun granüllerden ATP salınım reaksiyonunun ölçülmesi LTA testi ile birlikte değerlendirilmesi depo havuz hastalıklarının tanınmasını sağlar. ⁽²³⁾

Trombosit sayısı, işlem yapılan sıcaklık, santrifüj devri ve işlemin kan alındıktan sonra dört saat içinde tamamlanması gerekliliği gibi birçok faktör sonuçlar üzerinde etkilidir. ADP ve epinefrin ile normal agregasyon eğrisi iki dalgalıdır. Agregasyonun ilk dalgası GPIIb /IIIa membran reseptörlerinin aktivasyonunun ve bunu takiben trombositlerin fibrinojen aracılığıyla birbirlerine bağlanmalarının sonucudur. Agregasyonun ikinci dalgası ise trombosit granüllerinin boşalması ve bunların etkisi ile agregasyonun güçlenmesinin sonucudur. Araşidonik asit kollagen ve trombin ise bir tane agregasyon dalgası oluşturur. Diğer önemli agonist olan ristosetin ise GP Ib/IX/V kompleksine bağlanmasına aracılık eder. Ristosetinin değişik konsantrasyonları ile ristosetine duyarlılık ölçülebilir. Normal sonuç sağlanabilmesi için normal VWF ve GPIb/IX/V reseptörü gereklidir. Bu nedenle ristosetin ile VWH ve BSS tansısı konulabilir. ⁽²⁵⁾ Trombosit işlev bozukluklarındaki agregasyon eğrilerinin özellikleri Tablo 6 da belirtilmiştir.

Tablo 6. Trombosit işlev bozukluklarındaki agregasyon eğrilerinin özellikleri ⁽²⁶⁾

AGREGASYON				
AGONİST	ASİRİN ETKİSİ	VWH BSS	SALINIM BOZUKLUĞU	GT
ADP	İkincil dalga izlenmez	Normal	İkincil dalga izlenmez.	İzlenmez
KOLLAJEN	Normal, azalmış	Normal	Normal, azalmış	İzlenmez
EPİNEFRİN	İkincil dalga izlenmez	Normal	Normal İkincil dalga izlenmez	İzlenmez
RİSTOSETİN	Normal Azalmış	İzlenmez, azalmış, normal hafif artmış tip 2B pseudovwh	Normal	Azalmış Normal



Şekil 4. Trombosit işlev bozukluklarında agregasyon eğrileri

Akım sitometrisi: BSS ve GT ve depo havuz hastalıklarının tanınmasında önemli bir tekniktir. Trombositlerin yüzey antijenlerinin tanımlanmasına dayanır.

Moleküler genetik: GT mutasyonları belirlenmiştir. Heterozigotların ve fenotipik olarak normal ya da bileşik heterozigotların analizinde önemlidir. BSS, MYH9 ailesel makrotrombositopeni ve WAS'da genetik analiz yapılabilir. ⁽²³⁾

4.2.1.1 Trombosit reseptör kusurları

Bernard- Soulier Sendromu: ⁽²⁷⁾

Tanım: 1948 yılında Bernard ve Soulier tarafından genç bir erkekte uzamış kanama zamanı, trombositopeni ve aşırı büyük trombositlerle karakterize ağır bir kanama hastalığı olarak tanımlanmıştır.

GP Ib-IX-V kompleksi VWF'ü hasarlanmış bölgeye bağlar ve aktive olmuş trombositlerin düşük konsantrasyonda trombinin bağlanmasını kolaylaştırır, trombosit çoğalmasında ve turnoverında rol oynar. Bu durum BSS da azalmış sayı ve anormal boyutta trombositleri açıklar.

Prevalans: Çok nadirdir. Prevalansı <1/1 milyondur.

Genetik: Otosomal resesif olarak geçer ve akraba evliliği sıklığını artırır. Heterozigot aile üyelerinin yarısında normalin yarısı kadar GP Ib-IX-V ekspresyonu vardır fakat kanama eğilimi yoktur ya da hafif bir kanama vardır.

Klinik bulgular: Sıklıkla burun, diş eti, cilt kanamaları ve travma ile ilişkili kanama görülür. Bu özellikler tipik olduğu halde BSS'de klinik bulgular kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Hastada yıllar içerisinde farklı bulgular görülebilir. Kanama eğilimi özellikle erken çocuklukta belirgindir. Kanamalar gittikçe ağırlaşabilir. Sıklıkla ağır kanama atakları tonsillektomi, apendektomi, splenektomi diğer cerrahi prosedürler, diş çekimleri ya da kazalarda görülür. Menorajinin ağırlığı değişebilir. Bazı hastalar OKS' den yarar görür. Gebelik genellikle sorunsuzdur. Doğum sırasındaki kanama kan ve /veya trombosit suspansiyonları ile kontrol altına alınmaya çalışılırsa da histerektomi gerekebilir.

Laboratuvar bulguları: PLT sayısı çok düşük (<30 bin/mm³) den sınırda düşük veya normal (200bin/mm³ civarında) sayıda olabilir. Tanı agregasyon testi ve flow sitometri ile konulur.

Glanzmann trombastenisi: ⁽²⁸⁾

Tanım: Glanzmann bu hastalığı 1918 yılında herediter hemorajik trombastenisi olarak tanımlamıştır. Damar hasarı olan bölgede agregasyona yol açan $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrin'in kusuru ile ilişkilidir.

Glanzmann trombastenisinin Tip I ve Tip II olarak tanımlanan iki alt grubu vardır. Tip I trombosit agregasyonu ve pıhtı retraksiyonunun yokluğu, Tip II agregasyonun yokluğu ile tanımlanır.

Genetik: Otozomal resesif kalıttır. İki cinsi de etkiler. Çok nadir bir hastalıktır ancak akraba evlilikleri görülme sıklığını artırır. Heterozigotlar belirtisizdir, trombosit işlev testleri normaldir. ⁽²⁹⁾

Epidemiyoloji: Bir yayında GT tanısı alan 177 hastanın %58'i kadındır. ⁽⁴⁾ Bunun nedeni hastaların menoraji ile başvurmalarıdır. Akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde görülme oranı yüksektir. Bu nedenle dünya üzerindeki prevalansının hesaplanması zordur. ⁽²⁸⁾

Klinik bulgular: Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde kanama, basit ya da hatırlanmayan travmalarda bile çok sayıda berelenme, ekimoz görülür. Hastalığın teşhisi nadiren çocuklukta, genellikle adolesan dönemde konulur. Burun kanaması çok yaygındır ve diş eti kanaması süt dişlerinin değişimi sırasında, diş fırçalamada görülür. Sinidirm sistemi kanaması özellikle hayatın ilk yıllarında sıktır. Kas hematomları ve hemartrozları nadirdir. Menoraji hemen tüm kadınlarda menarşdan itibaren görülür. ⁽²⁸⁾

Laboratuvar tanısı: Trombosit sayısı ve morfolojisi normal, uzamış kanama zamanı görülür. Trombosit agregasyon testlerinde ADP, kollagen, epinefrin ve trombinle agregasyon yoktur bazı tiplerinde ADP ile agregasyon görülebilir. Ristosetin ile agregasyon cevabı normaldir çünkü GPIb ile ristosetin agregasyonu görülür.

4.2.1.2 Granül içeriği /depo havuz hastalıkları:

Gri trombosit sendromu, Quebec trombosit hastalığı sistemik hastalıklarla ilişkisiz olan depo havuz hastalıklarıdır. Hermansky-Pudlak sendromu, Chediak-Higashi sendromu, WAS diğer sistemik kalıtsal hastalıklarla ilişkilidir. Trombositlerin yapıları bozulmuştur ve değişik derecelerde pıhtılaşma kusuru görülebilir. Tanıda trombosit agregasyon testleri yararlıdır. ⁽¹⁰⁾

4.2.1.3 Trombosit sekresyon bozuklukları:

Membran sinyal iletimi, anormal internal metabolik yollar ve salınım mekanizmalarıyla ilişkilidir. Uzamış kanama zamanı ve anormal trombosit agregasyonu görülür. Agregasyon testlerinde ADP, epinefrin, kollagen ile sekonder dalganın oluşmaması tipiktir.

4.2.1.4 Trombosit işlevlerini etkileyen pıhtılaşma faktör bozuklukları:

Normal sayıda ve işlevde trombositler olmasına rağmen plazma koagülasyon faktörlerinin anormallikleri trombosit işlevlerini bozar. En yaygın görülen anormallik VWH'dır. Plazma ve trombosit fibrinojeninin yokluğu da trombosit işlevlerini bozar. Fibrinojen trombosit-trombosit ilişkisinde birincil hemostatik plak oluşumunda önemlidir. Afibrinojenemi nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Hem VWH hem de afibrinojenemi trombosit adezyonunda bozukluğa neden olur. VWH trombosit-damar etkileşiminde, afibrinojenemi ise trombosit-trombosit etkileşiminde bozukluğa yol açar.

4.2.1.5.Prokoagulan aktivite bozukluğu:

Scott sendromu: Bu kategoride en iyi tanımlanmış trombosit işlev bozukluğudur. Faktör Va-X ve faktör VIIIa-IXa kompleksine bağlanma kusurludur. Faktör X ve protombin aktivasyonunda, trombosit bağımlı fibrin oluşumunda ve trombosit faktör 3 aktivitesinde bozulma ile sonuçlanır. Bu bozukluklar plazma membranındaki fosfatidil serin anormalliğine bağlıdır.

4.2.1.6 Diğer doğumsal hastalıklar: Ehler Danlos sendromu, Marfan sendromu, osteogenesis imperfekta, frajil X sendromu, May Heglin anomalisi, Down sendromu, trombositopeni ve radius yokluğu sendromu (TAR) ve herediter otozomal dominant trombositopenide işlev bozukluğu görülür. Serum IgA düzeyi arttığında ve nefritte trombosit işlevleri bozulabilir.

4.3.FAKTÖR EKSİKLİKLERİ

Hemofili A ve B

Hemofili A (faktör VIII eksikliği), hemofili B (Faktör IX eksikliği) X'e bağlı resesif geçişli hastalıklardır. Bu nedenle kadınlarda nadirdir. Bununla birlikte taşıyıcı kadınlarda FVIII ve FIX düzeylerinin düşük olmasına bağlı uzamış kanama görülebilir. Bu kişiler semptomatik taşıyıcı olarak adlandırılırlar. Faktör düzeyleri genellikle % 6-35 arasındadır ve hafif hemofili olarak da tanımlanabilirler. Menstrasyon ya da doğumda aşırı kanamalar görülebilir. Menorajili kadınlarda hemofili taşıyıcılığı oranı <%1-4 tür. (32, 2)

Faktör VII eksikliği:

Nadir pıhtılaşma bozukluklarından en sık görülenidir ve otozomal resesif geçişlidir.

Hiç bulgusu olmayan olgulardan, çok ağır şikayetlere kadar değişebilir. FVII'nin tamamen yokluğu hayatla bağdaşmaz. Eksikliği trombosit işlev bozukluklarına benzer bulgular verir. Başvuru nedenleri hemartroz, kas hematomları hatta sindirim sistemi ve beyin kanamaları olabilir. Ameliyatlardan sonra kanama görülebilir, ameliyat öncesi pıhtılaşma tarama testlerinin yapılması kanama riskini göstermede yardımcı olmayabilir. Kadınlarda menoraji siktir. Özellikle ağır eksikliklerde menoraji menarşdan itibaren görülür. Kanamalarla giden FVII eksikliği olan 10-50 yaş arasındaki kadınlarda menoraji sıklığı %63 bulunmuş ve menoraji adolesanlarda daha sık görülmüştür. Tanıda FVII: C düzeyinin değerlendirilmesi gerekir. Değişik mutasyonlar farklı klinik ağırlıkta olabilir. (33)

Faktör V eksikliği:

Faktör V eksikliğinin genel popülasyonda prevalansı yaklaşık 1 milyonda birdir. Otosomal resesif geçişlidir. Özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda batı ülkelerine göre sıklık 10 kat daha fazladır. Tüm dünyada 200 den fazla olgu tanımlanmıştır. ⁽³⁴⁾ Klinikte genellikle mukoza kanamaları görülür. Epistaksis, menoraji ve ağız boşluğu kanaması siktir. Hematom ve hemartrozlar hastaların dörtte birinde görülür ve beyin, sindirim sistemi kanamaları çok nadirdir. ⁽³⁵⁾

Faktör X eksikliği:

K vitamini kaynaklı plazma faktörüdür. Trombin oluşumunda ana yoldur. Konjenital FX eksikliği otozomal resesif geçen bir kanama hastalığıdır. İnsidansı yaklaşık 1/1 milyondur. Akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda 8-10 kat artar.

FX aktivitesi <%1 olanlarda herhangi bir yaşta kanama görülebilir. Göbek ya da beyin kanamaları görülür. En yaygın olarak burun kanaması, ağır eksikliklerde ise hemartroz ve hematomlar ayrıca hematüri ve daha hafif olgularda sadece travma ve cerrahi ile kanama görülür. FX eksikliği olan hastaların %50'sinden fazlasında menoraji vardır. Corpus luteum hemorajisi ya da ovulasyonla ilişkili hemoperitoneum görülebilir. Bazı olgular ise bulgu vermez ve aile taramasında tespit edilir. ^(36, 37,38)

Faktör XI eksikliği:

FXI eksikliği Hemofili C adıyla bilinir. Otozomal geçişlidir. Nadir koagülasyon bozukluğudur prevalansı çoğu toplumlarda yaklaşık 1/1 milyon'dur.

Klinikte genellikle yaralanmalar sonrasında kanamalar oluşur. Bazı hastalarda aynı işlemlerde bile kanama bulguları değişebilir. Fibrinolitik aktivite düzeyi ile kanama arasında ilişki vardır. Yüksek fibrinolitik aktivitesi olan bölgelerin yaralanmalarında (ürogenital sistem, diş çekiminden sonra ağız boşluğu veya tonsillektomi sonrası) kanama riski %49-%67 arasındadır. Düşük fibrinolitik aktivitesi olan bölgelerde ise kanama riski %1,5-%40 oranındadır. Menstruasyon sırasında aşırı kanama görülebilir.

Diğer kanama hastalıklarından farklı olarak çoğu olguda menoraji başvuru nedeni değildir. ⁽³⁹⁾

Faktör XIII eksikliği

FXIII'ün ağır eksikliği nadirdir, fakat ağır bir pıhtılaşma kusurudur. Klinikte göbek bağının düşmesinde gecikme görülür. Cilt altı, kas içi ve intrakraniyal kanama sıktır. Yara iyileşmesinde bozulma ve tekrarlayan spontan düşükler görülür. Menorajide prevalansı <%1'dir. ^(40, 2)

4.4 İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Trombositopeni, peteşi, purpura ile karakterizedir. Antikorla kaplı trombositler dalakta yıkıma uğrar. Dolaşımdaki trombositlerin yarı ömrü kısalmıştır ve üretim normal hatta artmış olduğu halde trombosit sayısı düşüktür.

5. Menoraji tedavisi:

Tedavi kadının yaşına, çocuğu olup olmadığına ve gelecekte gebelik isteyip istememesine göre planlanır. ⁽⁶⁾ Gelecekte gebelik isteniyorsa ilk seçenek medikal tedavidir. Altta yatan neden ne olursa olsun rahim içi levonorgestrel, traneksamik asit, oral kontraseptifler, sentetik progesteronlar önerilir. Hormon tedavisi yapılamıyor ya da erken dönemde gebelik planlanıyorsa traneksamik asit önerilir. Demir eksikliği anemisi olan hastalara demir verilir. Bu grupta cerrahi girişim endikasyonları sınırlıdır. İleri yaştaki kadınlarda ve gebelik istenmiyorsa cerrahi girişimler önerilir. ⁽⁵⁾

5.1. Hormonal tedavi:

Rahim içi levonorgestrel: Menorajinin en etkili medikal tedavisidir. Pıhtılaşma kusuru olanlarda kan kaybını azaltmakta etkindir. Sentetik kadın levonorgestrel hormonu içerir. Progesteron benzeri etki ile gebeliği önler. Ana problem özellikle ilk 3 -6 ayda görülen düzensiz kanama ve lekelenmelerdir. Rahim içi aracın yerleştirilmesi sırasında kanama görülebilir. Bu nedenle altta yatan pıhtılaşma kusuruna yönelik koruyucu önlemler alınmalıdır. ⁽⁴⁾

Kombine hormonal kontraseptifler(OKS): Endometriumu incelterek kan kaybını azaltır, VWF ve FVIII seviyelerini artırır. Sürekli kullanımı güvenlidir; menstrasyon zamanını kontrol eder ve şikayetleri azaltır. Ağır menstrasyon problemleri olan kadınlarda okul, iş performansını artırır. Hipertansiyon, karaciğer işlev bozukluğu ve tromboz gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Pıhtılaşma kusuru olan kadınlarda kalıtsal tromboz riski düşüktür. Diğer yan etkiler; bulantı, baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, ara kanama, cilt reaksiyonları ve depresyondur. ⁽⁴⁾

Oral progesteron: Hipofizden gonodotropin salınımı engeller böylece foliküler olgunlaşmayı ve ovulasyonu önler. Medroksiprogesteron asetat ve noretisteron 21 günlük kürler halinde (5-26 günlerde) önerilir. Luteal fazda progesteron tedavisi gibi daha kısa kürler etkisizdir. Tedaviye uyum genellikle kötüdür. Yorgunluk, duygusal değişiklikler, kilo alımı, şişkinlik, depresyon ve düzensiz kanamalar gibi yan etkiler görülür. ⁽⁴⁾

Sadece progestin içeren kontraseptifler: Depo-provera enjeksiyonları, progesteron tabletler, implantlar endometrial proliferasyonu azaltır ya da menstrasyonu baskılar. ⁽⁴⁾

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları: Ovulasyonu durdurur, menstrasyondaki kan kaybını ve menstrasyon süresini azaltır. Östrojen düzeyinin azalmasına bağlı bulgular ve fiyatının yüksekliği nedeniyle tedavisi zor menorajilerde ya da ağır pıhtılaşma kusurlarında kullanılır, cerrahi tedavi yerine geçebilir. ⁽⁴⁾

İntravenöz östrojen: Uterus kan akımını azaltır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte FVIII, FVII ve fibrinojen gibi dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin miktarını arttırmaktadır. Akut kanamalarda östrojenin etkisini gösteren kontrollü çalışmalar yoktur ⁽⁴⁾.

5.2. Hemostatik tedavi

Antifibrinolitik tedavi: Traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit plazmin öncülü olan plazminojen üzerinden fibrin yıkımını engeller. Trombositopenide kanamayı azalttığını gösteren kontrollü çalışmalar vardır. Endometrial mukozada yüksek seviyede fibrinolitik aktivite olduğu için altta yatan hastalıktan bağımsız olarak kanamayı azaltır. Trombosit işlev bozukluğuna bağlı menorajilerde de yararlıdır. ⁽⁹⁾

DDAVP: Sentetik vazopressin analogudur. Endotel hücrelerinde depolanan VWF'ün salınmasını sağlar. Yirmi beş yıldan daha uzun bir süredir VWH'da desmopresin intravenöz, subkutan ve intranazal yolla kullanılır. Erken gebelik döneminde güvenilir ve başarılı bir şekilde kullanılabilir. Tip 1A, 2A, 2M, 2N VWH da kanamaların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır. Tip 2B hastalarında trombositopeniyi arttırabilir.

VWF/FVIII konsantreleri: VWH'da desmopresinin etkisiz olduğu veya kullanımının uygun olmadığı alt tiplerinde ya da ağır kanamalarda kullanılır. Plazma kaynaklı VWF preparatları mevcuttur. VWF kullanımı sırasında FVIII düzeyi normalden yüksek olan hastalarda venöz tromboz oluşma riski vardır. Etkileri FVIII: C ve VWF: RCo içeriğine göre belirtilir. Doz FVIII: C düzeyine göre hesaplanır. Benzer şekilde ameliyat sırasında FVIII: C seviyeleri hemostatik cevabın ölçümünde yararlıdır. ⁽¹⁵⁾

Faktör konsantreleri ve TDP: FVIII, FIX ve FVII eksikliklerinde faktör konsantreleri, FVII dışındaki diğer nadir faktör eksikliklerinde ise TDP kullanılır. Rekombinan FVII ayrıca trombosit suspansiyonu uygulamasına yanıt vermeyen trombosit işlev bozukluklarında (GT) kullanılır.

Trombosit suspansiyonu: Trombosit işlev bozukluklarında kanama tedavisinde kullanılır. Trombosit direnci olan ve ciddi kanamalarla seyreden GT olgularında günümüzde kesin tedavi kemik iliği naklidir ^(29,31)

5.3. Cerrahi tedavi:

Gebelik düşünmeyen ağır menorajili hastalarda endometrial ablasyon, histerektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanabilir. ⁽³⁾

Dilatasyon ve kuretaj: Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde tanı ve tedavide kullanılmıştır. Günümüzde yerini ultrasonografi, endometrial biyopsi, histeroskopi gibi daha az invazif yöntemlere bırakmıştır.

Endometrial ablasyon: İnsizyon gerektirmez ve histerektomi ile aynı riski taşımaz. Etkin bir şekilde kan kaybını azaltır.

Histerektomi: Çocuk doğurmayı planlamayan, medikal tedavilere ve endometrial ablasyona yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir.

5.4. Adolesan menorajilerinin tedavisi:

Bu hastalarda doğurganlığın korunması önemlidir. Akut menorajinin kontrolü genellikle kanamayı durdurucu ilaçlar ve yüksek doz hormon tedavisi ile sağlanır. Ağır trombosit işlev bozukluklarında trombosit transfüzyonları, rFVIIa kullanılabilir.

Ağır akut menoraji kontrolünde tek doz IV östrojen (25 mg konjuge at östrojeni) etkilidir. Eğer 3 saat içinde kanama durmuyorsa 4 saat arayla aynı dozda tekrarlanır. En fazla 48 saat kullanılır. Oral konjuge östrojen de kullanılabilir. Aynı zamanda antiemetik de verilmelidir. Çünkü yüksek doz östrojen kullanımında mide bulantısı ve kusma sıktır. Ardından verilecek progesteron veya kombine hormonal kontraseptifler kanamanın tekrarlamasını önler.

GnRH analoglarının (Leuprolide asetat ya da goserelin asetat) cilt altı uygulaması geçici olarak mensturasyonu baskılar. Ağır akut menorajili, trombositopenili hastalarda önerilir.

Tedavilere yanıt vermeyen akut kanamalarda genel anestezi altında muayene gerekir. Rahim içindeki pıhtıların tahliyesi, endometrial kuretaj önerilir. Şişirilmiş Foley balonu uterusdaki kanamayı kesmek için kullanılır. Uterin arter embolizasyonu histerektomiden kaçınılan hastalarda hayat kurtarıcı bir yöntemdir fakat uzun dönemde doğurganlık üzerindeki etkisi bilinmemektedir. ⁽⁴⁾

5.5. Destek tedavileri:

Ağır kanaması olan hastalarda eritrosit transfüzyonları, demir eksikliği gelişen olgularda demir tedavisi, ağrıyı azaltmak için ise mefenamik asit gibi siklooksijenaz inhibitörleri kullanılabilir. ⁽³⁾

GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma fonundan desteklenmiştir.

1.1. Hasta grubu:

- Çalışma Haziran 2009- Aralık 2010 tarihleri arasında menoraji şikayeti ile kadın doğum, erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerimize başvuran adolesan ve menopoz öncesi dönemdeki hastalarda prospektif olarak yapılmıştır.
- Çalışmaya 75 hasta katılmış 60 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. 15 hasta uyum sorunları nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.
- Çalışma öncesinde hastanemiz kadın doğum kliniği ve ilimizdeki kadın doğum ve çocuk hastanesindeki kadın doğum ve çocuk uzmanları bir seminerle bilgilendirilmiş ve hastaların tarafımıza yönlendirilmesi sağlanmıştır.
- Menorajiyi açıklayacak jinekolojik hastalıkları (gebelik, miyom, servikal patoloji gibi) olanlar, diyabet ve hipotirodi gibi kronik hastalık tespit edilenler çalışma dışı bırakılmıştır.
- Hastaların RIA kullanıp kullanmadıkları ve kanamanın RIA ile artıp artmadığı sorgulanmıştır.
- Tüm hastalardan ve 18 yaşından küçükler için ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

1.1. Yöntem

- Çalışmaya alınan hastaların yaşı, medeni durumları, menarş yaşı, menorajinin başlama yaşı, hastada ve ailesinde pıhtılaşma kusurunu düşündüren hikayenin varlığı, mensturasyonun ağırlığını belirlemek için kullanılan ped sayısı, çocuk bezi kullanıp kullanmadığı, mensturasyonun günlük yaşamı, iş veya okul düzenini aksatıp aksatmadığı ve mensturasyonun duygusal ve sosyal açıdan hastayı nasıl etkilediğine dair sorular içeren bir form doldurulmuştur (Ek 1). Adet kanamalarının miktarının değerlendirilmesi amacıyla PBAC puanlaması yapılmıştır (Ek 2). Bu puanlama için hastaların mensturasyon süresince her mensturasyon gününde kullandıkları ped, çocuk bezi, tampon sayılarını pıhtılı adet görüp görmediklerini çizelgeye işaretlemeleri istenmiştir.
- Pıhtılaşma kusurunu sorgulamak için menarştan beri menorajinin olup olmadığı, burun kanaması, ciltte travmasız belirgin morlukların oluşumu, küçük yaralanmalarda 5 dk'dan uzun süren kanama, diş çekimi, cerrahi sonrası beklenmeyen kanama varlığı, ülser, hemanjiom olmadan ağız boşluğu ve gastrointestinal kanalda kanama, ovulasyon ağrısının varlığı, doğumdan sonra yoğun kanama, daha önce menorajiye ve anemiye yönelik tedavi alıp almadığı sorgulanmıştır
- Mensturasyonun yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi için hastanın genel aktivitesinin, okula gitme veya iş yapabilmesinin, aile içi aktivitelerinin, eğlence hayatının, uykularının, duygu ve davranışlarının etkilenme derecesini 0-10 arasında puan vererek (0: etkilemiyor 10: çok etkiliyor) değerlendirmesi istenmiştir. Bu amaçla 7 soru sorulmuş ve toplam puan hesaplanmıştır. Toplam puan 0-35 olanlar hafif etkilenmiş, 36-70 arasında olanlar ise ağır etkilenmiş olarak değerlendirilmiştir. PBAC puanlamasında toplam puanı >100 olan hastaların 80 ml'den fazla kanaması olduğu kabul edilmiştir.
- Vücut ağırlığı, boy, kan basıncı ve nabız dakika sayısı değerlendirilmiştir.
- Kadın Doğum Kliniğinde tüm hastalara jinekolojik değerlendirme için muayene ve USG (vajinal veya abdominal) yapılmıştır.

- Laboratuvar testleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır.
- Laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, periferik yayma, kan grubu, serum glukoz, ALT, AST, üre, kreatinin, ferritin, PFA-100 ile in vitro kanama zamanı, PT, aPTT, INR, fibrinojen, trombin zamanı, VWF: Ag, VWF: RCo, lumi agregometre ile trombosit agregasyon testleri yapılmıştır.
- Tam kan sayımı Celldyn-3700© Abbot, biyokimyasal tetkikler Aeroset 70 © Abbot, ferritin Modular E-170©, PFA-100 Dade-Behring©, PT, aPTT, fibrinojen, trombin zamanı, VWF: Ag Star©-Diagnostica Stago, trombosit agregasyon ve VWF: RCo testleri Chrono-Log Lumiagregometri cihazlarında yapılmıştır.
- Hastalardan kan örnekleri menstrasyonun 1-5 günlerinde alınmıştır. OKS ve NSAI ilaçlara testten en az 10 gün önce ara verilmiştir. Örnek alınacağı gün hastaların laboratuvara aç olarak gelmeleri istenmiş ve tüm testler için toplam 20-25 ml kan alınmıştır.
- Tüm örnekler vacutainer tüplerle merkez laboratuvarında alınmış, hiç bekletilmeden pnömatik sistem kullanılmadan koagülasyon laboratuvarına ulaştırılmıştır. Agregasyon testleri kan alındıktan sonraki üç saat içerisinde çalışılmıştır.
- Periferik yayma parmak ucundan yapılmış, May Grünwald-Giemsa boyası ile boyanmıştır.
- Trombosit agregasyon testleri lumi-agregometre (optik yöntem) ile yapılmıştır. Testler için hastalardan 1/10 sitrat (%3,2 lik) içeren 2,5 ml'lik 6 tüpe tam kan alındı. Alınan kan örneği TZP (trombositten zengin plazma) hazırlanması için Rotafix 32 Hettich Zentrifugen cihazında 1000 devirde 10 dk, TFP (trombositten fakir plazma) için aynı cihazda 3500 devirde 10 dk santrifüj edildi. TZP daki trombositler sayıldı ve >100bin/mm³ ise çalışmaya başlandı. Agregometredeki sıcaklığın 37 °C ulaşması beklendi. TZP ve TFP hazırlanan tüplerde santrifüj sonrası çapı dar olan iki cam küvete

her plazmadan 495 µL alınarak ölçüm bloğundaki TZP ve TFP yazılı bölümlere yerleştirildi. Her hastanın kör olarak kendi TFP'sı kullanıldı. Küvetler içine manyetik karıştırıcı (stirer bar) koyuldu. Koagülasyon aktivasyonunun sağlanması için TZP tüpünün içine belli oranlarda kollagen, epinefrin, ristosetin ve ADP eklendi. Bu aktivatörler eklendikten sonra 6 dk beklenecek eğri çizilmesi gözlemlendi. Elde edilen eğriler amplitüd ve şekline bakılarak değerlendirildi.

Aktivatör dozları:

Kollagen: 0,5 mg/ml

Ristosetin: 1,5 mg/ml

ADP: 1,0 ug/ml

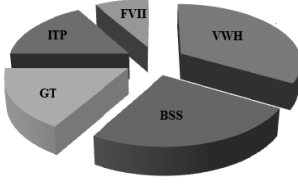
Epinefrin: 1,0 uM/ml

- Ristosetin kofaktör testi: Sitratlı tam kandan (9 kısım kan, 1 kısım sitrat) 3500 devirde 10 dk santrifüj edilerek hazırlanan plazma kullanıldı. Elde edilen örnek plastik pipet kullanılarak plastik bir tüpe alındı. İki saat içinde çalışıldı, hemen çalışılmayan örnekler -20 °C'de donduruldu. Test için ristosetin, liyofilize edilmiş trombositler, VWF içeren normal referans plazma, VWF içermeyen plazma ve tris buffer salin kullanıldı. Trombosit agregasyonu AGGRO/LINK sistemi kullanılarak ölçüldü. VWF de işlevsel veya miktar olarak kusur yoksa ristosetin varlığında in-vitro trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir. VWH'da VWF ve ristosetin kofaktör aktivitesi azalmıştır. Ristosetin ile içinde VWF olduğu bilinen plazmanın agregasyon sonucu elde edilen eğri standart bir eğridir. Standart eğri normal referans plazma ile grafik içine yerleştirilir, agregasyon zamanındaki dilüsyonla oranlanır. Hasta plazmasındaki agregasyon zamanı kantitatif VWF standart eğrisi ile karşılaştırılır VWF: RCo olarak yorumlanır

- İstatistiksel analizler istatistik paket programda yapılmıştır. Anlamlılık değerlendirilmesinde kıkare, Fisher-Exact testi kullanılmıştır. Değişkenler arasında $p < 0,05$ fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

- Çalışmaya 75 hasta alınmış, 60 hasta çalışmayı tamamlanmıştır. 60 hastanın %65'i (n:39) 18 yaş altında, %35'i (n: 21) 18 yaş üzerindedir.
- Çalışmanın tamamlandığı hastaların %20'sinde (n:12) pıhtılaşma kusuru saptanmıştır. Bu hastaların 4'ünde VWH, 3'ünde BSS, 2'sinde GT, 2'sinde kronik ITP, 1'inde Faktör VII eksikliği saptanmıştır. (Şekil 5)



Şekil 5. Pıhtılaşma kusuru olan hastaların dağılımı

- **Tablo 7.** Menoraji şikayeti ile başvuran hastaların genel özellikleri (n=75)

Ortalama yaş (yıl)/yaş sınırları	20,07±10,13/ 10-48
Adolesan / erişkin hasta sayısı /oranı	50/25 =2/1
Ortalama menarş yaşı (yıl)/ yaş sınırları	12,4±3,10/ 9-16
Menoraji dışında mukoza kanaması varlığı n(%)	16 (%21,91)
İlk mensturasyondan beri menoraji varlığı n(%)	46 (%63,88)
Önceden kanama nedeniyle tedavi görme n(%)	50 (%66,66)
PBAC >100 olan hastalar n(%)	44 (%88)
Yaşam kalitesi puanı düşük olan hastalar n(%)	48 (%73,84)
Anne-baba akrabalığı varlığı n(%)	14 (%20)
Anemili hastalar n(%)	31 (%44,28)

• **Tablo 8.** Menoraji şikayeti ile başvuran hastaların genel özellikleri (n=75)

	Ortalama ± Standart sapma	Normal değer
Hemoglobin (g/dl)	10,33±2,64	12-14
MCV (fL)	74,87±10,30	78-95
Trombosit sayısı (/mm ³)	282892±108519	15000-40000
PT (sn)	13,71±1,26	11,5-15,5
aPTT (sn)	29,98±4,81	26,5-40
TT (sn)	16,07±1,26	14-21
Fibrinojen (g/dl)	3,47±1,02	2-4
PFA-100 kollagen epinefrin (sn)	132±44,86	85-157
PFA-100 kollagen ADP (sn)	98,28±33,80	65-125
*VWF: Ag (%)	104,34±46,31	O grubu >35 O dışı>48
*VWF: RCo	88,88±33,98	O grubu >37,5 O dışı>44
FVIII (%)	125,16±40,32	60-150
Ferritin (ng/ml)	14,89	>12w

*20 ve 21 numaralı literatür normalleri dikkate alınmıştır.

- **Tablo 9.** Doğumsal ve edinsel pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması (n=60).

	Pıhtılaşma kusuru var	Pıhtılaşma kusuru yok	p
Mukozalarda kanama öyküsü (n: 60)	10/12 (%83,3)	5/48 (%10,4)	0,00
Yüksek PBAC puanı (n: 60)	12/12 (%100)	44/48 (%91)	0,57
Anemi varlığı (n: 60)	9/12 (%75)	23/48 (%72,9)	0,09
Ağır anemi (Hb<7 g/dl) (n: 60)	3/12 (%25)	6/48 (%12,5)	0,06
Ortalama Hb (g/dl) (n: 60)	9,11±3,35	10,69±2,44	0,33
Ferritin düşüklüğü (n: 44)	6/6 (%100)	21/38 (%55,26)	0.03
Ovulasyonda ağrı (n: 58)	4/11 (%36,36)	15/47 (%31,9)	1.00
Menarşta başlayan menoraji (n: 60)	10/12 (%83,33)	32/48 (%66,66)	0,3
Yaşam kalitesi kötü (puan>35) (n: 60)	8/12 (%66,6)	33/48 (%68,75)	1,0
PFA-100 Kollagen-epinefrinde uzama (n: 50)	4/5 (%80)	10/45 (%22,22)	0,01
PFA-100 Kollagen-ADPde uzama (n: 49)	2/4 (%50)	1/45 (%2,2)	0,01

Doğumsal ve edinsel pıhtılaşma kusuru olan hastalarda mukozalardan kanama öyküsü, ferritin düşüklüğü, PFA-100 testinde uzama pıhtılaşma kusuru olmayan hastalardan anlamlı derecede fazlaydı. Yüksek PBAC puanı (>100), anemi varlığı, ağır anemi, ortalama Hb, ovulasyonda ağrı, menarşta başlayan menoraji, yaşam kalitesi açısından ise anlamlı fark bulunamamıştır (tablo 9).

- **Tablo 10.** Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar arasında aile öyküsü ve anne baba akrabalığı arasındaki ilişki

	Doğumsal pıhtılaşma kusuru var n=10	Pıhtılaşma kusuru yok n=48	p
Ailede kanama öyküsü	6 (%60)	19 (%39,58)	0,4
Anne baba arasında akrabalık	5 (%50)	7 (%14,58)	0,18

Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastalar, pıhtılaşma kusuru olmayanlarla karşılaştırıldığında ailelerinde kanama öyküsü ve anne baba akrabalığı açısından aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (tablo 10)

- **Tablo 11.** Pıhtılaşma kusuru ile menoreji dışı kanama öyküsü arasındaki ilişki

	Pıhtılaşma kusuru var		Pıhtılaşma kusuru yok		p
	n	%	n	%	
Burun kanaması	9/12	75	6/48	12,5	0,00
Kolay berelenme	10/12	83,3	9/48	18,7	0,00
Diş eti kanaması	5/12	41,6	5/48	10,4	0,02
Cerrahi işlem sonrası kanama*	3/3	100	7/18	38,8	0,09
Doğum sonrası kanama*	1/1	100	1/13	23	0,36

*Geçirilmiş doğum ve cerrahilerden fazla kanama şikayeti olanların yüzdesi verildi.

Pıhtılaşma kusuru olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında pıhtılaşma kusuru olanlarda burun kanaması, kolay berelenme ve diş eti kanaması anlamlı derecede fazlaydı. Cerrahi işlem geçirenlerde girişimde kanama ve doğum yapanlarda doğum sonrası kanama açısından ise bu iki grup arasında fark yoktu. (Tablo 11)

- PBAC puanı yüksekliği ile anemi varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında PBAC puanı yüksek olan grupla olmayan grup arasında anlamlı fark vardır. (p:0,05) Puanı yüksek olan grubun %73,8'inde anemi varken düşük olan grubun %25'inde anemi vardır.
- Kronik ITP dışında doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların, menoraji özellikleri tablo 12'de, kanama öyküleri tablo 13' de, laboratuvar özellikleri tablo 14'de belirtilmiştir.

Tablo 12. Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların menoraji özellikleri

No	Tanı	Menarş yaşı	İlk yoğun menoraji	Menstrasyon süresi/ gün	Çocuk bezi kullanma	Ovulasyon ağrısı	PBAC
1	GT	14	menarşta	>15	yok	var	>200
2	GT	12	menarşta	7	var	yok	>200
3	BSS	14	menarşta	7	yok	yok	>200
4	BSS	14	menarşta	7	var	yok	>200
5	BSS	10	menarşta	10	yok	var	>200
6	VWH	12	menarşta	8	yok	var	>200
7	VWH	11	menarşta	15	var	yok	>200
8	VWH	13	doğumda	7	var	yok	110
9	VWH	11	menarşta	8	yok	var	120
10	FVII eks.	11	menarşta	17	var	yok	>200

Tablo 13: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların kanama öyküleri

No	Yaş	Tanı	Burun kanaması	Kolay berekenme	Dişeti kanaması	Cerrahi öyküsü	Cerrahide kanama	Doğum öyküsü	Doğumda kanama	Oyktide anemi	Önceli tedavi	Akraba evliliği	Ailede kanama öyküsü
1	17	GT	nahız	var	var	yok	yok	yok	yok	var	yok	var	Var
2	15	GT	yok	var	var	yok	yok	yok	yok	var	fe, ES, TS	var	var
3	15	BSS	var	var	yok	dis çekimi	var	yok	yok	var	yok	var	var
4	15	BSS	var	var	var	dis çekimi	var	yok	yok	var	yok	yok	var
5	15	BSS	var	var	var	yok	yok	yok	yok	var	fe	var	var
6	14	VVH	var	var	yok	yok	yok	yok	yok	var	fe	yok	yok
7	25	VVH	var	var	var	dis çekimi	var	yok	yok	var	OKS, ES, Faktör	yok	yok
8	34	VVH	var	var	yok	yok	yok	var	var	yok	yok	yok	yok
9	22	VVH	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	var
10	12	FVII eks.	var	yok	yok	yok	yok	yok	yok	var	OKS, Fe, ES, TDP	yok	yok

Tablo 14: Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan hastaların laboratuvar özelliklikleri

No	Tanı	Hb. g/dl	MCV fl.	PLT bin. ³ /mm ³	Ferritin ng/ml	PT sn	PTT sn	INR	Fibrinöjen g/L	TT sn	PFA ADP sn	PFA Epi sn	VWF: Ag %	VWF: Rco %	FVIII %	Agregasyon testi
1	GT	2,79	65	78,1		15,2	20,9	1,25			257	>275				Ristostetin dışında egn.yok
2	GT	7,9	66,3	208	1,91	13,5	23	1,1	3,11				□96			Ristostetin dışında egn.yok
3	BSS	9,2	69,3	70,3	11	12,6	25,4	0,97	4,4		300	>300	240	58	300	Ristostetinle egn.yok diğerleriyle var
4	BSS	7	68,6	18,6	4,15	13,4	22	1,05	2,92	17,3	129	126	261	137	300	Ristostetinle egn.yok diğerleriyle var
5	BSS	7,6	66	50	8,3	12,7	20	0,98						126		Ristostetinle egn.yok diğerleriyle var
6	VWH	11,4	82,4	260	5,97	12,2	29,6	1	3,06	16,6	177	>300	35	29	95	Normal
7	VWH	8,2	55,8	392	1,79	15	55,6	1,17					2	2	1	Ristostetinle egn.yok diğerleriyle var
8	VWH	13	89,6	159	3,6	13	31,1	1,03	2,84	16,2			55	61	85	Ristostetinle egn.yok diğerleriyle var
9	VWH	14,5	87,3	255		14	36,2	1,2	3,15		123	180	40/33	38	46	Normal
10	FVII eks.	5,2	57	242		21,7	27,2	1,96								Yapılmadı

*10 no.lu hastada FVII %20 bulunmuştur.

• **Tablo 15.** Von Willebrand hastalığı tanısı alan hastaların laboratuvar özellikleri

no	Kan grubu	Hb g/dl	PT sn	PTT sn	INR	PFA 100 ADP sn	PFA 100 Epi sn	VWF: Ag %	VWF: Rco %	FVIII %	Agregasyon testi
1	A+	11,4	12,2	29,6	1	177	>300	35	29	95	Normal
2	AB-	8,2	15	55,6	1,17	-	-	2	2	1	Ristosetin düşük
3	B+	13	13	31,1	1,03	-	-	55	61	85	Ristosetin düşük
4	O+	14,5	14	36,2	1,2	123	180	40/33	38	46	Normal

VWH tanısı alan 4 hastanın ikisinde demir eksikliği anemisi mevcuttu. Diğer iki hasta başvuruda demir tedavisi almaktaydı. FVIII düzeyi düşük olan bir hastada aPTT değeri uzun, diğerlerinde ise normaldi. PFA-100 testi iki hastaya uygulandı. Bu hastalarda kollagen ADP de uzama vardı. İki hastada agregasyon testleri normaldi ancak VWF: Ag ve VWF: RCo değerleri düşüktü. (tablo 15)

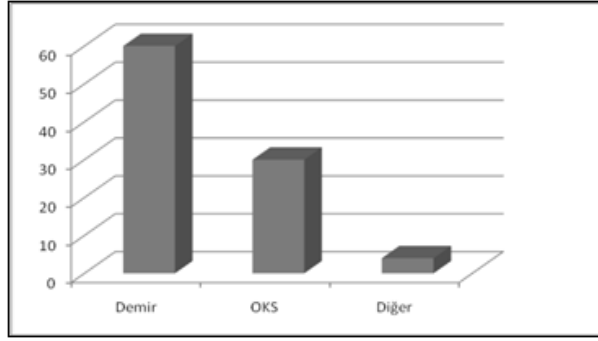
• **Tablo 16.** Trombosit işlev bozukluğu tanısı alan hastaların laboratuvar özellikleri

no	Tanı	Hb g/dl	Fer-ritin ng/ml	PLT bin/mm ³	PT sn	PTT sn	PFA 100 Adp sn	PFA 100 epi sn	VWF: Ag %	VWF: Rco %	Agregasyon testi	FVIII %
1	BSS	9,2	11	70.3	12,6	25,4			240	58	Ristosetin düşük	
2	BSS	7	4,15	18.6	13,4	20	300	>300	261	137	Ristosetin düşük	300
3	BSS	7,6	8,3	50.0	12,7	20	129	126		126	Ristosetin düşük	300
4	GT	2,7	1,2	78.1	15,2	20,9	257	>275			Ristosetin dışındakiler düşük	
5	GT	7,8	1,91	208	13,5	23			196		Ristosetin dışındakiler düşük	

Trombosit işlev bozukluğu 5 hastada saptandı. (Tablo 16) Bu hastaların üçü BSS ikisi GT idi. BSS tanısı alan hastaların iri trombositleri ve trombositopenileri vardı. Agregasyon testlerinde BSS'da ristosetin hariç tüm reaktiflerle normal amplitüdü eğriler görülürken, GT'de sadece ristosetin ile agregasyon eğrisi elde edildi. Ağır anemiyle

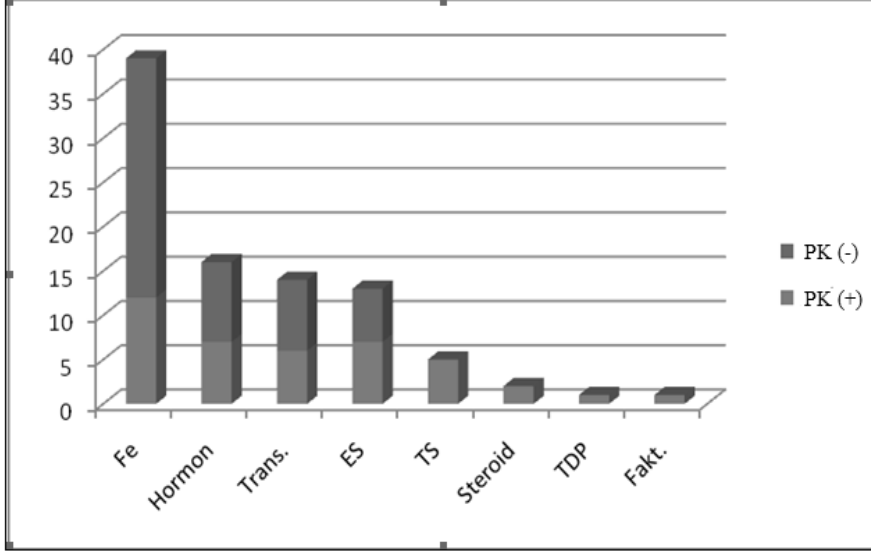
(Hb: 2,7 g/dl) başvuran GT'li hastanın da yoğun kanamaya bağlı trombositopenisi olduğu görüldü. BSS olgularında FVIII ve VWF: Ag yksekligi dikkat çekiciydi. Tüm hastaların ferritin değerleri düşüktü. PFA-100 testi 3 hastanın ikisinde bozuktu.

- Hastaların başvurudan önce aldıkları tedaviler sorgulandığında en sık (%60, n:36) demir ilaçları, kombine OKS (%36, n:18), traneksamik asit, progesteron gibi ilaçları (%4, n:6) kullandıkları öğrenildi. Ağır anemi nedeniyle hastaların %26'sına (n:16) eritrosit transfüzyonu yapılmıştı. (şekil 6)



şekil 6. Hastaların başvuru öncesi aldıkları tedaviler

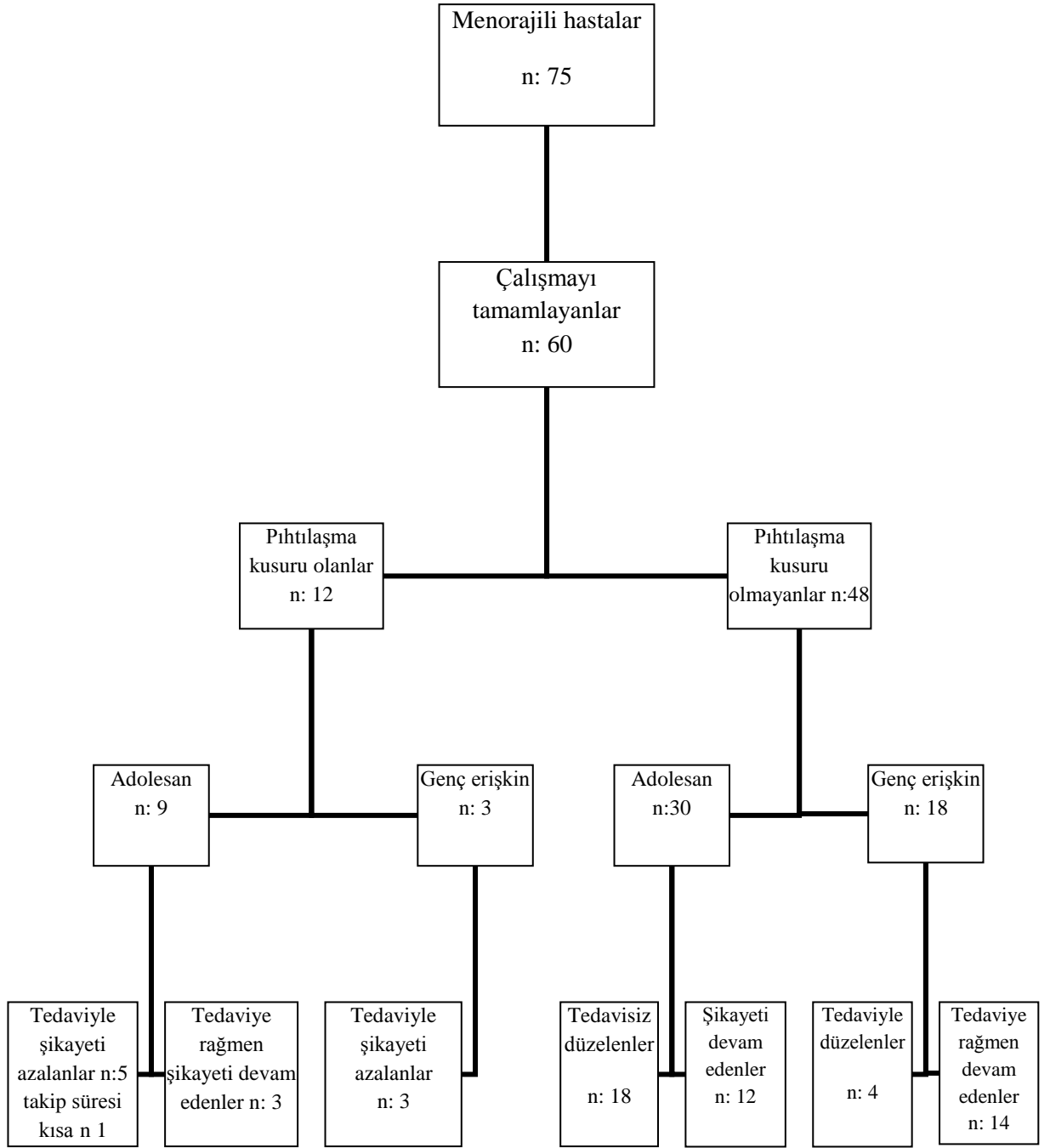
- Tanı koyduktan sonra hastalarımıza Fe, hormon (strojen, progesteron, OKS), traneksamik asit, trombosit suspansiyonu, steroid, TDP, faktör tedavileri verilmiştir. Pıhtılaşma kusuru olan 12 hastanın tamamına demir tedavisi, 7 hastaya (%58,3) hormon replasmanı, 6 hastaya (%50) traneksamik asit, ITP tanısı konulan 2 hastaya pulse steroid, Faktör VII eksikligi tanısı konulan 1 hastaya TDP ve faktör VII replasmanı yapılmıştır. (şekil 7)



Şekil 7. Hastalarımıza uygulanan tedaviler.

PK (-): Pıhtılaşma kusuru olmayanlar, PK (+): Pıhtılaşma kusuru olanlar, Fe: demir, Trans: Traneksamik asit, ES: eritrosit süspansiyonu, TS: Trombosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, Fakt: Faktör

- VWH, GT ve BSS tanısı konulan olgulara OKS, traneksamik asit, demir tedavileri uygulanmaya devam edilmiştir. BSS olgularında izlem süresince adet ve burun kanamalarının şiddetinin azaldığı gözlenmiştir. Kronik ITP tanısı alan iki hastadan birine splenektomi uygulanmış sonrasında trombosit sayıları 50-80 bin/mm³ düzeyindedir ve adet kanamaları sorun yaratmamaktadır. Diğer kronik ITP hastasına ise OKS, traneksamik asit ve aralıklı pulse steroid tedavileri uygulanmaktadır. Faktör VII eksikliği tanısı konulan bir hastada ise traneksamik asit kullanılması ile menoraşi şiddeti azalmış FVII kullanımına gerek kalmamıştır. Hastalarımızın takip sonuçları şekil 8 da belirtilmiştir.



Şekil 8. Çalışmaya alınan tüm hastaların takip sonuçları

TARTIŞMA:

Anormal uterus kanaması prevalansı genel popülasyonda %11-13 dür, yaşla birlikte artarak 36-40 yaşları arasında %24'e ulaşır.⁽⁵⁾ Jinekoloji kliniklerinden hasta yönlendirilmesini talep etmemize karşın çocuk hematoloji kliniği olmamız nedeniyle hastalarımızın çoğu adolesandı (%65'i 18 yaş altında, %35'i 18 yaş üzerinde).

Menorajinin en yaygın nedeni hormonal düzensizlik ve jinekolojik patolojilerdir. Olguların %50'sinin ise nedeni bilinmez.⁽⁹⁾ Pereira ve arkadaşlarının derlemesinde cilt mukoza kanamasına neden olan kalıtsal pıhtılaşma kusurlarının tanısının konulmasının zor olduğu, taramada ve tanıda kullanılan testlerin hafif pıhtılaşma kusurunu saptamada yeterince hassas olmadığı vurgulanmıştır. Bu hastaların az bir kısmında düşük VWF seviyeleri (%3-%19), trombosit işlev kusurları (%9-%24), hafif pıhtılaşma faktörü eksiklikleri saptanmış olup çoğu hastada pıhtılaşma testi sonuçları normaldir (%47-%69).⁽⁴²⁾ Çalışmamızda hastaların %20'sinde pıhtılaşma kusuru saptanırken %80 hastada pıhtılaşma kusuru saptanmamıştır. Farklı çalışmalarda VWH olan kadınların %32-%100 ünde, trombosit işlev kusuru olanların %5-%98 inde ve nadir faktör eksikliği olanların %35-70 inde menoraji beklenmektedir.⁽¹⁾

Çalışmamızın yapıldığı 18 aylık sürede ancak 75 hastaya ulaşılmış, ayrıntılı laboratuvar testlerini hastaların ancak 60 tanesi tamamlamıştır. Bu hastaların da 12 tanesinde pıhtılaşma kusuru saptanması, yapılan istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı sonuçlar elde edilmesini olanaksızlaştırmıştır. Menoraji ile başvuran adolesanlarda saptanan pıhtılaşma kusurlarının dağılımını Ahuja SP ve arkadaşları derlemelerinde aşağıdaki tablo ile vermişlerdir (Tablo 17).⁽¹⁾

Tablo 17. Menoraji ile başvuran hastalarda pıhtılaşma kusurlarının dağılımı

	n	Çalışma yeri	VWH %	Trombosit işlev kusuru %	Faktör eksikliği %	Trombositopeni %
Claessns ve Cowell, 1981	59	Yatan hasta	5	2	-	-
Smith ve ark. 1998	46	Yatan hasta	11	-	-	-
Oral ve ark. 2002	25	Yatan hasta	8	-	-	20
Bevan ve ark. 2001	71	Acil servis, Yatan hasta	8	3	-	13
Philipp ve ark. 2005	25	Poliklinik hastası	4	44	8	-
Jayasinghe ve ark. 2005	106	Yatan hasta, poliklinik	5	6	-	-
Mikhail ve ark. 2007	61	Hemofili merkezi	36	7	-	-
Chi ve ark. 2010	42	Hemofili merkezi	20	13	9	-

Yoğun mensturasyon kanaması, altta yatan pıhtılaşma kusuru olduğunda da ilk kanama belirtisi olabilir. Pıhtılaşma kusuru olanlarda genellikle menarştan itibaren menoraji vardır ⁽⁹⁾ Çalışmamızda pıhtılaşma kusuru tespit edilen hastaların %83,3'ünde, tespit edilmeyenlerin %66,7'de menarşdan itibaren adet kanamaları yoğundur. Pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar arasında yoğun mensturasyon kanamalarının menarşdan itibaren başlaması yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0,31) Bulgularımız menarşdan itibaren yoğun kanama varlığının pıhtılaşma kusuruna özgü olmadığını göstermektedir. Bu durum hastalarımızın %65'inin 18 yaş altında olup hipotalamus-hipofiz-over ekseninin olgunlaşmamasıyla açıklanabilir.

Hastanın öyküsüne dayanan mensturasyondaki kanama miktarı her zaman yol gösterici değildir. PBAC puanı değerlendirmede yararlıdır, duyarlılığı %86 özgünlüğü %89'dur. ⁽⁸⁾ VWH, Faktör XI, Faktör VII eksikliği ve hemofili taşıyıcılığı saptanan tüm hastalarda PBAC puanı yüksektir. ⁽⁶⁾ Çalışmamızda PBAC puanının yüksekliği ile pıhtılaşma kusuru saptanması arasında anlamlı ilişki yoktur. (p: 0,57) Pıhtılaşma kusuru olmayanların %91'de olanların ise %100'ünde PBAC puanı >100'dür. PBAC puanı yüksekliği ile anemi arasında anlamlı ilişki vardır. (p:0,05) Puanı yüksek olan grubun %73,8'inde anemi tespit edilirken düşük olan grubun %25'inde anemi vardır. Bu sonuca göre PBAC puanı yüksekliği mensturasyonun yoğun olduğunu göstermektedir.

Anastasakis ve arkadaşlarının çalışmasında ağır mensturasyon kanaması olan 767 üniversite öğrencisinde elektronik posta ile hayat kalitesini sorgulanmıştır. Hastaların ¼ 'ünde ayda en az bir ders kaçırma, yarısında ise sosyal aktivitelere katılamama bulunmuştur. ⁽⁴²⁾ Barr ve arkadaşları Ontario Hemofili Programı çerçevesinde Kanada'da yaptıkları çalışmada VWH olan 13 yaşından büyük erkek ve kadınlar arasında yaşam kalitesi puanlarının kadınlarda belirgin olarak daha kötü olduğunu bulmuşlardır ⁽⁴³⁾. VWH, FXI eksikliği, hemofili taşıyıcılığı olan 99 kadında yapılan bir çalışmada özellikle pıhtılı ve çok yoğun kanaması olan kadınlarda yaşam kalitesinin bozulduğunu saptamışlardır. ^(44,45) Çalışmamızda da hastaların yaşam kalitesi sorgulandığında hastalarımızın %68' inin yaşam kalitesi menorajiden belirgin olarak

etkilenmiştir. Pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan grup bu açıdan karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Menorajili hastalarda pıhtılaşma kusuru açısından menoraji dışı kanama hikayesinin belirleyici olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Menorajisi olan 121 kadın ve 123 kişilik kontrol grubunda Dilley ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pıhtılaşma kusuru olan hastalarda da menorajinin ilk kanama bulgusu olabileceğini göstermişlerdir. ⁽⁴⁶⁾ Kadir ve ark. ise pıhtılaşma kusuru olan hastaların çoğunda en çok iki ek kanama bulgusu göstermiş ve hastaların %19'unda kolay berelenme tespit etmişlerdir. ⁽⁴⁷⁾ Menoraji ile başvuran 9-19 yaş grubundaki 106 hastada yapılan bir çalışmada doğumsal pıhtılaşma kusuru %10,4 oranında bulunmuştur. Menoraji dışı kanama öyküsü pıhtılaşma kusuru açısından öngördürücü olmamıştır. Yazarlar bu durumu çalışma gruplarının genç olması nedeniyle hastaların cerrahi ve doğum gibi hemostaz kusurunu ortaya çıkaracak olaylara maruz kalmamalarına bağlamıştır. Menoraji bir pıhtılaşma kusurunun tek bulgusu olabilir. ⁽⁸⁾ Çalışmamızda ise pıhtılaşma kusuru olan hastalarla olmayanlar arasında burun kanaması (p:0,00), kolay berelenme (p:0,00), diş eti kanamasının varlığı (p:0,02) anlamlı olarak farklıdır. Cerrahi girişimlerde kanama varlığı ve doğum sonrası kanama varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak adolesan hasta sayısının çok olması nedeniyle cerrahi girişim geçirmiş ve doğum yapmış hasta sayısı azdır. Menorajili hastalarda pıhtılaşma kusuru varlığını göstermede anamnezde burun, diş eti kanaması ve kolay berelenme mutlaka sorgulanmalıdır. Çalışmamızda bu bulgular pıhtılaşma kusuru açısından öngördürücü olarak bulunmuştur.

Jyasinghe ve ark. çalışmalarında menoraji ile gelen tüm hastalardan ve ailelerinden dikkatli kanama öyküsü alınmasının önemini vurgulamışlardır. İlk taramada tüm hastalara ayrıntılı pıhtılaşma testlerinin yapılması pratik değildir fakat aile hikayesi olanlarda önerilir. ⁽⁸⁾ Çalışmamızda ailesinde kanama öyküsü olan hastalarla pıhtılaşma kusuru saptanması arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Doğumsal pıhtılaşma kusuru olanların %60'ında (6/10) aile öyküsü vardır. Pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar arasında anne- baba akrabalığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Pıhtılaşma kusuru olan hastaların %50'sinde olmayanların %14,58'inde akraba evliliği

vardır. Bu durum çalışmamızda doğumsal pıhtılaşma kusuru saptanan hasta sayısının az olması ve ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı ile açıklanabilir.

Menoraji ile başvuran genç kadınlarda altta yatan pıhtılaşma kusuru sıklığının %20-30 olduğu; menarşda başvuran ve Hb<10 gr/dl olup hastaneye başvuru veya transfüzyon gerektirenler dikkate alındığında ise altta yatan pıhtılaşma kusuru sıklığının arttığı belirtilmiştir. ^(48,49) Hastalarımızın % 46,6'sında anemi yoktur. Bu durumun en önemli nedeni %60'ının demir tedavisi alarak başvurmasıdır. Hastalarımızın %36,6'sında Hb<10 g/dl'dir ve %15 hastada ağır anemi (Hb <7 gr/dl) mevcuttur.

Pıhtılaşma kusurundan şüphelenildiğinde başlangıç tetkikleri tam kan sayımı, periferik yayma, PT, aPTT, TT, fibrinojen ve PFA-100'dür. ABO kan gruplarına da bakılmalıdır. VWH'da PT, TT, fibrinojen normaldir, aPTT'de uzama olabilirse de normal olması tanıyı dışlamaz. Bu hastalarda aPTT uzaması sadece FVIII düzeylerinde azalmayı yansıtır. ⁽²²⁾ Çalışmamızda FVII eksikliği olan bir hastada PT, VWH tanısı konulan bir hastada aPTT uzaması gözlenmiştir.

Trombosit işlev testi (PFA-100) hemostatik plak oluşumunu in vitro olarak ölçer. Uzamış kanama zamanı tip 2N dışındaki VWH'da, Bernard Soulier gibi trombosit işlev bozukluklarında ya da trombositopenide görülür. Kanama zamanına göre daha hassas olmakla birlikte VWH için özgün değildir. ⁽²²⁾ Hastalarımızda kanama zamanı PFA-100 yöntemi ile kollagen ADP ve kollagen epinefrin kartuşu ile ölçülmüştür. Hasta sayımız az olsa da pıhtılaşma kusuru olanlarda PFA-100 testinde kapanma süresi anlamlı olarak uzamıştır. VWH olan menorajili kadınlarda PFA-100 testinin duyarlılığı %80, özgünlüğü %89, pozitif öngördürücü değeri %33, negatif öngördürücü değeri %98 bulunmuştur. Trombosit işlev kusurlarında ise duyarlık %23, özgünlük %92, pozitif öngördürücü değeri %75, negatif öngördürücü değeri %52 bulunmuştur. Aynı hastalara Ivy kanama zamanı da uygulanmış, sonuç olarak PFA-100 uzamış olanlarda VWH na özgü ayrıntılı testlerin yapılması gerektiği, PFA-100 testi normal bulunanlarda bu testlerin yapılmayabileceği, yine de PFA-100 ve Ivy kanama zamanının agregasyon testinin gerekliliği açısından kesin olarak yönlendirici olamayacağı sonucuna varılmıştır. ⁽⁵⁰⁾

Menorajili hastalarda VWH sıklığı literatürde %5-24'dür. Miller ve arkadaşlarının çalışmasında VWH sıklığı %6'dır. ⁽⁵¹⁾ Çalışmamızda VWH tanısı hastaların % 6,6'da pıhtılaşma kusuru tanısı alan hastaların %33,3'de konuldu.

VWH olan kadınlarda menoraji VWH olmayan kadınlara göre 5 kat siktir. ⁽⁴⁾ Menorajili kadınların %13'ünde, sağlıklı kontrollerin %2,5'inde VWF seviyesi <50 IU/dl olarak bulunmuştur. ⁽⁴²⁾ Testler çok sayıda değişkenden etkilenir. Yaş, ırk, genetik faktörler, kan grubu, stres, inflamasyon, hormonlar, örnek alımı, laboratuvar kalitesi sonuçları etkiler. ⁽⁴⁾ Düşük seviyeleri yakalamak için testlerin adet kanaması sırasında yapılması genellikle tavsiye edilir fakat testlerin zamanlaması ile ilgili değişik görüşler vardır. Bazı çalışmalarda ise testlerin yapılma günü önemli bulunmamıştır. ^(1,51,3) Hastalarımıza tüm testler menstrasyonun 1-5 günleri arasında yapıldı. VWH tanısı alan hastalarımızın birinde VWF: Ag ve VWF: RCo düzeyi alt sınırdan olup trombosit agregasyon testi VWH tanısı ile uyumludur. İki hastamızda ise agregasyon testi normal bulunmuştur fakat VWF: Ag ve VWF: RCo düzeyleri düşüktür. Bu hastaların ikisinde anemi saptanmıştır diğer iki hasta ise demir tedavisi almakta olduğu için normal Hb değerlerine sahiptir. European Tip 1 VWH çalışmasında geçmişteki kanama öyküsü VWF laboratuvar testlerine göre daha iyi bir rehberdir. Bununla birlikte bu çalışma kanama açısından güçlü aile öyküsü olanlarda yapılmıştır. Sağlıklı ergenlerde orta derecede düşük VWF seviyeleri hafif kanama riskini arttırır. ⁽⁴²⁾ Bu sonuçlara göre hastalarda VWH tanısında tek laboratuvar sonucunda bozukluk ile yetinilmemeli özellikle kişisel ve ailesel kanama öyküsü bulunan hastalarda VWF: Ag, VWF: RCo, trombosit agregasyon testlerinin birlikte yapılması ve tekrarlanması düşünülmelidir.

Işık geçirgen agregometri trombosit işlevlerini değerlendirmede hala altın standarttır. ⁽²³⁾ Hayward ve arkadaşları birden çok agonist ile agregasyon bozuk olduğunda pıhtılaşma kusuru ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Trombosit işlev bozukluğu tanısı konulabilmesi için birden çok agonist ile anormallik olması gerekir. ^(51,52) Hastalarımızda trombosit agregasyon testleri yapılırken kollagen, ristosetin, ADP ve epinefrin agonist olarak kullanılmıştır.

Bazı çalışmalarda menorajili kadınlarda PLT işlev bozuklukları VWH'dan daha siktir.^(53,54) Ancak Miller CH'nin çalışmasında hastaların %51,5'de VWH saptanmıştır.⁽⁵¹⁾ Çalışmamızda tüm hastaların %8,3'ne trombosit işlev bozukluğu tanısı konulmuştur.

Menorajili hastalarda bulunan kanama bozuklukları ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise VWH prevalansı %5-%36, trombosit işlev bozukluklarının prevalansı %2-%44, pıhtılaşma faktör eksiklikleri %8-%9, trombositopeni %13-%20 bulunmuştur.⁽¹⁾ Trombosit işlev bozukluklarında GT ve BSS en sık rastlanan kusurdur (%57), aspirin etkisi benzeri bozukluk %21, depo havuz hastalıkları %15, diğer hastalıklar %7 sıklıkta bulunmuştur.⁽²³⁾ Çalışmamızda da pıhtılaşma kusuru tespit edilen hastaların tanıları 4 hastada VWH, 3 hastada BSS, 2 hastada GT, 2 hastada ITP, 1 hastada Faktör VII eksikliğidir.

BSS klinik olarak uzamış kanama zamanı, iri trombositler ve trombositopeni ile karakterizedir. Sıklıkla burun, diş eti, cilt kanamaları ve travma ile ilişkili kanama görülür. Bu özellikler tipik olduğu halde BSS'de klinik bulgular kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. PLT sayısı çok düşük (<30 bin/mm³) den sınırda düşük veya normal (200bin/mm³ civarında) sayıda olabilir.⁽²⁷⁾ Çalışmamızda 3 hastada BSS tespit edildi. Bu hastaların menarşdan beri menorajileri, mukoza kanamaları, diş çekiminden sonra kanama öyküleri vardı ve hepsinin trombosit sayıları düşüktü. Hastalarda yıllar içerisinde farklı bulgular görülebilir. Kanama eğilimi özellikle erken çocukluktan itibaren mevcuttur. Bazen de kanamaların ağırlığı gittikçe artabilir. Menoraji menapoz öncesi kadınlarda değişik ağırlıktadır. Bazı hastalarda şikayetler OKS ile düzelebilir⁽²⁷⁾ Hastalarımızda küçük yaşlarda şiddetli burun kanamaları varken yaşla birlikte menoraji önde gelen kanama nedeni olmuştur.

GT' de cilt ve mukoza kanamalarının şiddeti ortadan ağıra değişir.⁽²⁸⁾ İlk menstrasyonda aşırı kanama bu hastalığın en önemli klinik bulgularından biridir ve bazen agresif hatta invazif tedavilere gerek duyulur. Genellikle östrojen etkisi ile endometrium aşırı kalınlaşmıştır. Nadir olgularda ağır GİS kanaması sorun yaratır.

Demir eksikliği anemisinin nedeni diş etlerindeki sızıntı şeklindeki kanamalar ya da menorajilerdir. ⁽⁵⁴⁾ Hastalarımızda başvuruda ağır demir eksikliği anemisi mevcuttu ve eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılması gerekti. Diş eti ve burun kanaması şikayetleri de vardı.

Menorajili adolesanlarda yapılan bir çalışmada menoraji nedeni olarak primer hematolojik hastalık ya da kemoterapiye bağlı trombositopeni tespit edilmiştir. Adolesanlarda trombositopeniye neden olan ana hastalıklar immün trombositopenik purpura, aplastik anemi, akut lösemi ve hipersplenizmdir. ⁽⁹⁾ Çalışmamızda 2 hastada ITP bulunmuştur. Bu oran diğer nedenlere göre düşük olmakla birlikte trombositopenisi olan hastalarda ayırıcı tanıda İTP’de düşünülmalıdır.

Nadir kanama hastalıkları (NKH) otozomal geçişlidir. FII ve FXIII eksikliğinin prevalansı yaklaşık 1/1-2 milyon, FXI ve FVII eksikliği 1/500 bindir. İki güncel global çalışmaya göre tüm dünyada yaklaşık 7000 NKH tanısı alan hasta vardır. En sık rastlanan NKH FXI eksikliğidir. Menorajide NKH ile ilgili uluslar arası kayıtlarda 101 İranlı kadında ağır NKH tespit edilmiştir. ⁽⁵⁵⁾ FV, FVII, FX, afibrinojenemi, kombine FV/VIII eksikliği olan kadınların %50 sinde menoraji vardır. ⁽³⁾ ABD’de adolesanlardan perimenapozal dönemdeki kadınlara kadar değişik yaş gruplarındaki 115 menorajili hastayı kapsayan bir çalışmada en sık pıhtılaşma kusuru (%44) trombosit işlev kusurudur. Bunu %7 oranında VWH, %5 oranında diğer faktör eksiklikleri (FVIII eksikliği ve FXI, FVII, FV, kombine FXI ve FVII gibi NKH) oluşturmuştur. ⁽⁵⁷⁾ Çalışmamızda bir hastada nadir kanama hastalığı olan FVII eksikliği tespit edilmiştir. Bu durum hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Tedavi kadının yaşına, fertilitite durumuna ve gelecekte gebelik isteyip istememesine göre planlanır. ⁽⁶⁾ Hastalarda gebelik isteniyorsa ilk seçenek medikal tedavidir. Rahim içi levonorgestrel, traneksamik asit, oral kontraseptifler, sentetik progesteronlar önerilir. Hormon tedavisi sakıncalıysa ya da erken dönemde gebelik planlanıyorsa traneksamik asit önerilir. Demir eksikliği anemisi olan hastalara demir verilir. Gelecekte gebelik isteyen grupta cerrahi girişim endikasyonları sınırlıdır. Fertilitenin devamı istenmiyorsa

cerrahi girişimler oral tedavilerden daha fazla önerilir. ⁽⁵⁾ Hastalarımızın tedavisinde oral/parenteral demir, OKS, yüksek doz östrojen, traneksamik asit, trombosit eritrosit suspansiyonları, TDP, faktör replasmanı kullanılmıştır. Tedaviler hastaların yaşına ve klinik durumlarına göre düzenlenmiştir. Kronik ITP nedeniyle başvuran bir hastaya splenektomi yapılması dışında hiçbir hastaya cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Splenektomi sonrası kısmi cevap alınmış ve menoraji azalmıştır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilen grupta (n: 12) tedaviyle 8 (%66) hastanın adet kanaması miktarında azalma olmuş, BSS ve GT tanılarıyla izlenen 3 hastanın (%25) şikayetleri tedaviye rağmen devam etmekte, 1 hastanın ise takip süresi çok kısadır (2 ay). Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen grupta (n: 48) ise 22 hasta (%45) iyileşmiştir. Bu 22 hastanın 18'i (%81) adolesan olup tedavisiz, 4'ü (%19) ise erişkin olup hormon tedavisiyle iyileşmiştir. Tedavisiz düzelen hastaların iyileşme süreleri 12-18 aydır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen kalan 26 hastanın (%55) ise şikayetleri devam etmektedir. Şikayeti devam eden grupta 4 hastanın takip süresi kısadır (<6 ay). Ülkemizde desmopresinin sadece enjektabl formlarının bulunması, menorajide etkili olabilecek konsantre sprelerinin bulunmaması ve sağlık mevzuatının desmopresini hastanede uygulama zorunluğu getirmesi nedeniyle VWH tedavisinde rutin olarak kullanılamamıştır. Tip I VWH da OKS ve DDAVP burun sprelerinin aynı derecede etkin olduğu (sırasıyla %86 ve %77) randomize bir çalışmada gösterilmiştir. DDAVP ile başağrısı ve yüzde kızarma gibi yan etkiler görülmüştür. ⁽⁵⁸⁾ Çalışmamızda hormon tedavileri jinekolojik konsultasyonlar doğrultusunda uygulanmıştır. Rahim içi levonorgestrel salan araç uygulanmamıştır. Traneksamik asit altta yatan neden ne olursa olsun menorajiyi azaltmakta, hayat kalitesini yükseltmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda yararı gösterilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Menstrasyonun ilk 5 günü yüksek doz (3,9 g/gün) traneksamik asitin 1,95 g/gün doza göre 18-49 yaş arasındaki kadınlarda kan kaybını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. ⁽⁶⁰⁾

Menoraji yakınması olan kadınların genellikle kadın-doğum kliniklerine başvurması beklenen bir durumdur. ABD'de kadın doğum uzmanlarının menorajinin altında yatan pıhtılaşma kusurlarının araştırılması ve pıhtılaşma kusurlarının tedavisi konusunda

eğitimlerinin artırılmasına yönelik çalışmalar düzenlenmektedir. ⁽⁶¹⁾ Menoraji ile gelen bir adolesanda pıhtılaşma kusurunu dışlayacak ideal bir tarama paneli henüz oluşturulamamıştır. Hikayede saptanacak bazı özelliklerin pıhtılaşma kusurunu araştırmayı gerektireceği öne sürülmektedir. Tablo 18’de bu özellikler belirtilmiştir. ⁽¹⁾

Tablo 18. Pıhtılaşma kusurunu araştırmayı gerektirecek özellikler

1. Basit yaralardan 15 dakikadan fazla süren veya 7 gün içinde kendiliğinden tekrarlayan kanamalar
2. Tonsillektomi gibi cerrahi işlemlerden sonra yoğun, uzamış, tekrarlayan kanamalar
3. Hafif ya da farkına varılmayan travmalar sonrası altında şişlik olan berelenmeler oluşması
4. 10 dakikadan uzun süren, tıbbi bakım gerektiren, kendiliğinden olan burun kanamaları
5. Diş çekimi sonrası yoğun, uzayan, tekrarlayan kanamalar
6. Mide ülseri veya kolon polipleri gibi anatomik lezyon olmadan dışkıda kanama
7. Tedavi veya kan transfüzyonu gerektiren anemi
8. 2,5 cm den büyük çapta pıhtılar içeren ve/veya saatte birden sık tampon veya ped değiştirmeyi gerektiren veya anemi/düşük demir depolarına neden olan yoğun mensturasyon
9. VWH veya hemofili gibi pıhtılaşma kusuru olan bir akrabası olması

Bu çalışmadaki kısıtlayıcı faktörler:

1. Daha fazla menorajili hastaya ulaşılamaması, fazla sayıda pıhtılaşma kusuru olan hastanın tanı almasını olanaksızlaştırmıştır.
2. Hasta sayısının azlığı menoraji ile başvuran hastalarda altta yatan pıhtılaşma kusurunun ortaya çıkarılmasında öngördürücü olabilecek faktörlerin ortaya

konabilmesini engellemiştir. Çünkü klinik uygulamada her hastaya ayrıntılı pıhtılaşma testlerinin yapılması pratik olmamaktadır.

3. PT, aPTT, TT normal olan hastalarda nadir faktör eksiklikleri (II, V, VII, X, XI, XII), hemofili B taşıyıcılığı (IX) ve FXIII (üre lizis testi) rutin olarak taranmamış ve VWF multimer analizi yapılamamıştır. Ailede hemofili öyküsü alınmadıkça hemofili taşıyıcılığı da araştırılmamıştır. Menorajide saptanan pıhtılaşma kusurları arasında VWH ve trombosit fonksiyon kusurları daha sık olduğundan özellikle bu kusurlar araştırılmıştır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Myom gibi jinekolojik patoloji olmaksızın ortaya çıkan menorajilerin büyük çoğunluğunda etyoloji belirlenmemektedir. Bazı adolesanlardaki hipotalamus-hipofiz-over eksenindeki olgunlaşma kusuru ve doğumsal ya da edinsel pıhtılaşma kusurları menorajiye neden olabilir. Hipotalamus-hipofiz-over eksenini olgunlaştığında menoraji son bulur.
- Tüm hastalarda ayrıntılı kanama öyküsü alınmalıdır.
- Menorajili hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, PT, aPTT, TT, fibrinojen ve PFA-100 çalışılmalıdır.
- Menoraji dışı mukoza kanaması (burun, diş eti kanaması), kolay berelenme öyküsü ve PFA-100 de uzama olan hastalarda pıhtılaşma kusurları mutlaka araştırılmalıdır. VWH, trombosit agregasyon kusurları ve nadir faktör eksiklikleri bu durumda ayrıntılı testlerle araştırılmalıdır. Tüm menorajili hastalarda ayrıntılı koagulasyon testlerinin yapılması pratik değildir.
- Yoğun adet kanamasının daha objektif değerlendirilmesi için PBAC puanlaması kullanılmalıdır. Yüksek PBAC puanı anemi ile ilişkilidir.
- Ayrıntılı koagulasyon testleri için kan alınırken ve sonuçlar değerlendirilirken hastanın ilaç kullanımı (NSAI, aspirin, hormonlar) siklusun hangi döneminde olduğu, kan grubu, kan örneğinin uygun alınması, örneğin bekleme durumu dikkate alınmalıdır. VWF' ün düşük düzeylerini yakalamak için testler adet kanaması sırasında yapılmalıdır.

ÖZET

Giriş: Uzun süreli menorajiler kan kaybı ile anemiye, yaşam kalitesi bozukluğuna, hatta depresyona neden olur. Ayrıntılı pıhtılaşma testlerinin rutin laboratuvarlarda yapılamaması, hastalardan hematoloji konsültasyonu istenmemesi çoğu zaman bu hastalardaki pıhtılaşma kusurunun tanısız kalmasına neden olur.

Amaç: Çalışma menoraji yakınması olan adolesan ve genç kadınlarda kalıtsal ve edinsel pıhtılaşma kusurlarının saptanması ve özgün tedavilerin yapılması amacıyla planlandı.

Yöntem: Çalışma menoraji şikayeti ile kadın doğum, erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerine başvuran hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. Hastaların demografik özelliklerini, menstrasyon dışı kanama öykülerini, ailelerindeki kanama öykülerini ve menstrasyonlarının yoğunluğunu belirlemek amaçlı sorular içeren bir form araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Ayrıca adet kanamalarının miktarının değerlendirilmesi amacıyla hastaların adetleri sırasında PBAC formunu işaretlemesi istenmiştir. Tüm hastalara jinekolojik değerlendirme için muayene ve USG yapılmıştır. Menorajiye neden olan jinekolojik hastalıkları olanlarla (miyom gibi), diyabet ve hipotirodi gibi kronik hastalık tespit edilenler çalışma dışı bırakılmıştır. Kan örnekleri menstrasyonun ilk 5 gününde alınmıştır. Tam kan sayımı, periferik yayma, kan grubu, biyokimya ferritin, PFA-100, PT, aPTT, INR, fibrinojen, trombin zamanı, VWF: Ag, VWF: RCo, FVIII, trombosit agregasyon testleri, gerek duyulduğunda diğer faktör düzeyleri çalışılmıştır. Trombosit agregasyon testlerinde lumi- agregometre (optik yöntem) kullanılmıştır.

Bulgular: Haziran 2009- Aralık 2010 tarihleri arasında 75 hasta çalışmaya alınmış, 60 hasta testleri ve takipleri tamamlamıştır. Ortalama $20,68 \pm 10,34$ (min: 10 max: 48) yaşlardaki 60 hastanın %65'i (n:39) 18 yaş altında, %35'i (n: 21) 18 yaş üzerindedir. Menorajili kadınların % 68'inin yaşam kalitesi kötü yönde etkilenmiştir. Adolesan hastaların 18'inde (%46) hastada menstrasyonla aşırı kan kaybı bir süre sonra sonlanmış ve menorajilerin adolesandaki hipotalamus-hipofiz-over aksının olgunlaşmaması sonucunda disfonksiyonel kanama olduğu düşünülmüştür. Hastaların

%20'sinde (n=12) pıhtılaşma kusuru tespit edilmiştir (4 VWH, 3 BSS, 2 GT, 2 ITP, 1 Faktör VII eksikliği). Doğumsal pıhtılaşma kusuru olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında mukozalardan kanama öyküsü, ferritin düşüklüğü ve PFA-100 de uzama pıhtılaşma kusuru olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Ailede kanama öyküsü, anne baba akrabalığı, yüksek PBAC puanı (>100), anemi varlığı, ovulasyonda ağrı, menarşta başlayan menoraji ve yaşam kalitesi puanı açısından ise bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PFA-100 testi pıhtılaşma kusuru olan hastalarda hem kollagen epinefrin, hem de kollagen ADP kartuşunda anlamlı olarak uzundur (p=0,01). PBAC puanı yüksekliği ile anemi varlığı arasında anlamlı ilişki vardır. Hastalarımızın tedavisinde oral/parenteral demir, OKS, yüksek doz östrojen, traneksamik asit, trombosit ve eritrosit suspansiyonları, TDP, faktör replasmanı kullanılmıştır. Tedaviler hastaların yaşına ve klinik durumlarına göre düzenlenmiştir. Kronik ITP nedeniyle başvuran bir hastaya splenektomi yapılması dışında hiçbir hastaya cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Splenektomi sonrası kısmi cevap alınmış ve menoraji azalmıştır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilen grupta (n= 12) tedaviyle 8 (%66) hastanın yoğun adet kanaması şikayeti azalmıştır. Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen grupta (n= 48) ise 22 hasta (%45) iyileşmiştir. Bu 22 hastanın 18'i (%81) adolesan olup tedavisiz, 4'ü (%19) ise erişkin olup tedaviyle iyileşmiştir. Pıhtılaşma kusuru tespit edilemeyen kalan 26 hastanın (%55) ise şikayetleri devam etmektedir. Şikayeti devam eden grupta 4 hastanın takip süresi kısadır (<6 ay).

Sonuç: Menorajili hastalardan kanama yönünden ayrıntılı öykü alınmalı, kan sayımı, periferik yayma, ferritin, PT, aPTT, TT, fibrinojen ve PFA-100 testi uygulanmalıdır. Altta yatan pıhtılaşma kusuru olsun ya da olmasın fibrinolitik ajanlar, OKS, demir preperatları başlanmalıdır. Hastaların sadece %16,6'sında doğumsal pıhtılaşma kusuru saptanması dikkate alındığında lumiagregometre ile agregasyon ve diğer ayrıntılı koagülasyon testlerinin uygulanması pratik değildir. PFA-100 testi pıhtılaşma kusurunu belirlemede yararlıdır. Menoraji dışı mukoza kanaması varlığında ve PFA-100 testi uzun olanlarda ayrıntılı pıhtılaşma testleri yapılabilir. Menorajili

hastaların hematoloji konsültasyonları istenmelidir. Bu çalışmadaki kısıtlayıcı faktör hasta sayısının azlığıdır.

Anahtar kelimeler: Menoraji, pıhtılaşma kusuru (bleeding disorder), Von Willebrand hastalığı, trombosit agregasyon kusurları

ABSTRACT

BLEEDING DISORDERS IN ADOLESCENTS AND YOUNG WOMEN PRESENTING WITH MENORRHAGIA

Background: Chronic menorrhagia causes anemia, impairment of life quality and even depression. Underlying bleeding disorder is generally missed due to unavailability of detailed coagulation assays in routine laboratory and lack of hematological consultation.

Aim: Screening of the bleeding disorders in adolescents and young women with menorrhagia and management of specific treatment.

Methods: The study was performed prospectively in patients presenting with menorrhagia to outpatient clinics of pediatric hematology and gynecology by the pediatric hematologists. A form including demographic characteristics of the patients, bleedings other than menorrhagia, familial bleeding history, characteristics of the menorrhagia and impairment of life quality due to menorrhagia was filled by the researcher during face-to-face interview with the patient. A PBAC form is also delivered for evaluation of heavy menstruation. All the patients underwent pelvic examination and pelvic USG in gynecology outpatient clinic. Patients with gynecological pathologies as myoma uteri, diabetes mellitus and hypothyroidism were excluded from the study. Blood samples were drawn in the first 5 days of the menstruation. Whole blood count, peripheral smear, blood group, serum transaminases, urea, creatinine, ferritin, PFA-100, PT, aPTT, INR, TT, fibrinogen, VWF:Ag, VWF:RCo, FVIII, platelet aggregation assays and also other coagulation factor assays were performed when required. Platelet aggregation was studied by lumiaggregometer.

Results: The study was performed between June 2009-December 2010 and 75 patients were presented with menorrhagia though 60 of them completed the study. Mean age of the patients was $20,68 \pm 10,34$ (10-48) years and 65% (n=39) of the patients were younger than 18 years whereas 35% older than 18 years. In 18 (46%) of the adolescents

menorrhagia subsided spontaneously with maturation of the hypothalamus-pituitary-ovary axis and diagnosed as dysfunctional bleeding. In 20% (n=12) of the patients, a bleeding disorder is detected (4 VWD, 3 BSS, 2GT, 2 ITP, 1 FVII deficiency). In patients with bleeding disorders history of the mucosal bleeding, hypoferritinemia and prolonged closure time was significantly frequent than other patients. There was no difference between patients with congenital bleeding disorders and without bleeding disorders in familial bleeding history, parent consanguinity, high PBAC score (>100), anemia, mittelshmerz, menorrhagia beginning with menarch and life quality scores. In patients with bleeding disorders closure times were prolonged with PFA-100 testing in both collagen/epinephrine and collagen/ADP cartridges (p=0,01). There was positive correlation between PBAC score and anemia. Oral/parenteral iron, OKS, high dose estrogen, tranexamic acid, apheresis platelets, packed red cells, fresh frozen plasma, factor concentrates were administered to the patients. The only surgical procedure was splenectomy in a patient with chronic ITP. There was partial response to splenectomy but this decreased menstrual blood loss. Out of 12 patients with bleeding disorders, 8 responded to medical treatment. In 22 of the patients (45%) without bleeding disorder menorrhagia subsided (spontaneously in 18 adolescents and with medical treatment in 4 adults). In the remaining 26 patients menorrhagia continued but 4 of them had a short follow-up period (<6 months).

Conclusion: In patients with menorrhagia detailed personal and familial bleeding history is necessary in addition to complete blood count, peripheral blood smear, serum ferritin, PT, aPTT, TT, fibrinogen and PFA-100 assays. Both in patients with underlying disorders and other patients, anti-fibrinolytic agents OKS, iron supplementation should be tried. Performing platelet aggregation assay at presentation by lumiaggregometer to every patient with menorrhagia is not practical when frequency of the bleeding disorders was considered as only 16,6% in this study. PFA-100 is easy to perform and although is not the gold standard in detecting the bleeding disorder it is efficient. When there is mucosal bleeding other than menorrhagia and closure time is prolonged with PFA-100,

detailed coagulation tests are required. The patients should undergo hematological consultation. The main limitation of this study was the low number of the patients.

Key words: Menorrhagia, bleeding disorder, Von Willebrand Disease, Platelet aggregation defects

Ek-1: Pıhtılaşma kusuru sorgulama formu

**MENORAJİLİ HASTALARDA DOĞUMSAL VE EDİNSEL PIHTILAŞMA
KUSURUNUN ARAŞTIRILMASI**

Hasta numarası:

Adı-soyadı:

Dosya no:

Başvuru tarihi:

Doğum tarihi:

Gönderen hekimin adı ve çalıştığı merkez:

Medeni hali:

Hasta Telefon:

Menarş yaşı:

Hasta Adresi:

TC kimlik no:

Tanı:

Kronik hastalık (hipotiroidi, diyabet) öyküsü:

Rahim içi araçkullanımı ve menoraji ile ilişkisi:

Jinekolojik muayenede myom vb. gibi patoloji varlığı:

1-Başvuruda şikayeti:

2-Ek kanama bulguları:

- Müdahale gerektiren burun kanaması:
- (5cm den büyük) kolay berelenme:
- Diş eti kanaması:
- Diş çekimi gibi müdahalelerde aşırı kanama:
- Cerrahi işlemlerde aşırı kanama:
- Doğumdan sonra aşırı kanama:

3-Ne zamandan beri menorajisi mevcut?

4-Mensturasyonları kaç gün sürüyor?

5- Mensturasyon araları kaç gün?

6-Menorajinin değerlendirilmesine yönelik sorular:

a-Tipik bir mensturasyon sresinde kaç ped/tampon kullanıyorsunuz?

b- Mensturasyonun en ağır gününde ped değiştirme sıklığınız nedir?

c-Aynı anda hem ped hem de tampon kullanıyor musunuz?

d-ocuk bezi kullanıyor musunuz?

e-Sıklıkla mensturasyon sırasında evde mi kalıyorsunuz?

f-Sizde kansızlık saptandı mı veya demir ilacı kullandınız mı?

g-Son yıl içinde ağır mensturasyon nedeniyle işe veya okula gitmediğiniz oldu mu?

7-Ovulasyon ağrısı tarif ediyor mu? (mensturasyonun başlangıcından 12-15 gün sonraki ağrı):

8-Daha önce yapılan tanısal işlemler:

Dilatasyon ve küretaj:

Jinekolojik USG:

Laparoskopi (endometriozis nedeniyle)

Endometrial biyopsi:

9-Daha önce menoraji nedeniyle aldığınız tedaviler ve süresi:

Oral kontraseptif:

Antifibrinolitik ajan:

Histerektomi:

Demir tedavisi:

Kan transfüzyonu:

TDP transfüzyonu

10-Mensturasyon kanamasının değerlendirilmesi (Pictoral Őema):

11-Mensturasyon sırasında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi:

Bunun için çok etkiliyor: 10 ve etkilemiyor: 0 arasını sınır alan bir cetvel üzerinden değerlendirilir.

a-Genel aktivite:

b-Okula gitme veya iş yapabilme:

c-Aile içi aktiviteler:

d-Eğlence hayatı:

e-Uyku:

f-Duygu-davranıŐ durumu:

g-Bir bütün olarak hayatınıza etkisi:

12. Yakın zamanda kullanılan ilaçlar ve yiyecekler:

Aspirin, NSAID, α agonist, β bloker, lokal anestetikler (prokain), antihistaminikler, trisiklik antidepresan, furosemid, kortikosteroid, penisilin, sefalosporin, β laktam türevleri, dipridamol, aminofilin, prostanoidler, heparin, dekstranlar, etanol, fenotizain, klofibrat, papaverin, alkol kullanımı, soğan, sarımsak yeme

13. Anne- baba akrabalığı ve ailede kanama yks:

14. Tedavi:

Fizik ve jinekolojik muayene:

Ağırlık:

TA:

Boy:

Nabız:

Diğer kanama semptomlarının varlığı:

(Cilt, burun, diş eti)

Jinekolojik muayene:

Vajinal veya abdominal USG:

Yapıldığı dönem:

Uterusun boyutları:

Endometrium kalınlığı:

Uterusda fibrinoidler mevcut mu:

Overlerin durumu (kist)

Uterusda polip veya anatomik bozukluk varmı:

Seksuel olarak aktif hastalarda vajinal muayenede ağrı ve hassasiyet:

Vajinal kültür (gerekli ise)

Laboratuvar tetkikleri:

• **Hemogram:** / /
WBC: **ANC:** **RBC:** **Hb:** **MCV:** **PLT:**

• **Periferik yayma (parmak ucu):** / /
PNL: **L:** **Band:** **Mono:** **Eo:**

EM:

PLT morfolojisi, küme:

• **Biyokimya:** / /
Üre: **Kreatinin:**

AST: **ALT:**

- **Kan grubu:**
- **Koagulometrik testler:**

PT: **aPTT:** **INR:**

Kollagen ADP agregasyonu:

Kollagen epinefrin agregasyonu:

Von Willebrand factor Ag: (menstrasyonun 1-5. günü):

Ristosetin kofaktör:

VWF RCo / VWF Ag:

FVIII FV:

FIX:

FVII:

FXI:

Agregometre ile trombosit agregasyon testleri sonuçları:







Diğer testler:

Ek 2: Hastalara verilen menstürasyon ağırlığı değerlendirme çizelgesi (PBAC)

Name:

SCORE:

LMP:

TOWEL	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
CLOT FLOODING								
TAMPON	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
CLOT FLOODING								

KAYNAKLAR

1. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females in menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Dec; **23** (6. Suppl): 15-21.
2. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010; **16** (5. Suppl): 160-167.
3. James AH, Koides PA, Abdul-Kadir R et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul; **201** (1): 12.e1-8. Epub 2009 May 30
4. Kadir RA, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. *Treatment of Hemophilia*. April 2009. No 48. World Federation of Hemophilia.
5. Marret H, Fauconnier A, Chabbert–Buffet, N, Golfier F et al. Clinical practice guideline on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Oct; **152** (2): 133-7. Epub 2010 Aug 4.
6. Kadir R. A, Enlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010; **16**: 832-839.
7. Peacock A, Alvi NS, Mushtaq T. Period problems: disorders of menstruation in adolescents. *Arch Dis Child*. Published online June 24, 2010.
8. Jyasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Oct; **45** (5): 439-43.

9. Ellis MH, Beyth Y. Abnormal vaginal bleeding in adolescence as the presenting symptom of a bleeding diathesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1999; **12**: 127-131.
10. Sharathkumar AA, Shapiro A. Trombosit function disorders. Treatment of hemophilia. Second Edition. *World Federation of Hemophilia*, April 2008. No:**19**: 1-22
11. Sayınalp N. Hemostaz Tarama Testleri: Once Hangisini Kullanmalıyım?
http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/tarama_testleri.pdf
12. Normal hemostaz. www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/dersler/126.pdf
13. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. United States of America: Elsevier Academic Press, 2005: 302-303
14. Kasper CK. Von Willebrand Disease. An introductory discussion for young physicians, 2005. Orthopaedic Hospital, 2400 S Flowe St, Los Angeles.
http://www.carolkasper.com/11_5_05/VWD.pdf.
15. Lillicrap D. The basic science, diagnosis and clinical management of Von Willebrand disease. Second edition. *Treatment of hemophilia, World Federation of Hemophilia*, April 2008. No:35.
16. James AH. Von Willebrand Disease. *Obstetrical & Gynecological Survey*. February 2006 - Volume 61 - Issue 2 - pp 136-145.
17. Nilsson M. The history of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1999; **5**, (2. Suppl) , 7-11.
18. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: A synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009 Jun; **84**(6): 366-70.
19. Türkiz G. Von Willebrand Hastalığı. *Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Tromboz Kursu*. www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_10.pdf.

- 20.** Werner E, Bruxton E, Tucker EL; Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalance of Von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr.* 1993 Dec; **123** (6): 893-8.
- 21.** Ortstavik KH, Kornstad L, Reisner H, Berg K. Possible effect on plasma concentration of factor VIII and von Willebrand factor. *Blood.* 1989; **73**: 990-993.
- 22.** Laboratory diagnosis of Von Willebrand disease. *The biomedical scientist.* March 2008. 213-216.
- 23.** Streif W, Knöfler R, Eberi W. Inherited disorders of trombositi function in pediatric clinical practice: A diagnostic challenge. *Klin Padiatr.* 2010 May; **222** (3): 203-8. Epub 2010 May 31.
- 24.** Guidelines on trombositi function testing. The British Society for haematology BSCH Haemostasis and thrombosis task force. *J Clin Pathol.* 1988; **41**: 1322-1130.
- 25.** Kaptan K. Trombositi hastalıklarında temel tanısal yaklaşımlar.
http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/5_IBK_02.pdf.
- 26.** Akman Ü. Trombositi agregasyonu.
www.hematoloji.hacettepe.edu.tr/akademikdersler/agregasyon.pps.
- 27.** Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Khargan V, Berndt MC. Bernard Soulier syndrome. *Blood.* vol 91, No 12, 1998: 4397-4418.
- 28.** Nurden AT. Glanzmann trombasthenia. *Orphanet Journal of rare disease.* 2006.
www.OJRD.com/content/1/1/10.
- 29.** Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets.* 2002 Nov; **13**(7): 387-93.
- 30.** Mc Glasson DL, Fritsma GA. Whole blood trombositi agregometri and trombositi function testing. *Semin Thromb Hemost.* 2009; **35**: 168-180.

- 31.** Belluci S, Devergie A, Glukman E, et al. Complete correction of Glanzmann's thrombastenia by allogenic bone marrow transplantation. *Br J Hematol.* 1985; **59**: 635-641.
- 32.** Paper R. Gynecological complications in women with bleeding disorders. Revised edition. *World Federation of Hemophilia. Treatment of hemophilia.* June 2004. No 5.
- 33.** Mariani G, Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009; **35**: 400-406.
- 34.** Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009; **35**: 382-389.
- 35.** Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol.* 1998; **103**: 1067-1069.
- 36.** Menegatti M, Pevandi F. Factor X deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009; **35**: 407-415.
- 37.** Gupta N, Dadhwal V, Deka D, Jain SK, Mittal S. Corpus luteum hemorrhage: rare complication of congenital and acquired coagulation abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; **33**: 376-380.
- 38.** Payne JH, Maclean RM, Hampton KK, Baxter AJ, Makris M. Haemoperitoneum associated with ovulation in women with bleeding disorders: the case of conservative management and the role of the contraceptive pill. *Haemophilia.* 2007; **13**: 93-97.
- 39.** Duga S, Salomon O. Factor XI deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009; **35**: 416-425.
- 40.** Karimi M. Factor XIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Jun; **35**(4):426-38.
- 41.** Kessler CG. Immune Thrombocytopenic Purpura.
<http://emedicine.medscape.com/article>.

42. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 106-12.
43. Pereira J, Quiroga T, Mezzano D. Laboratory assessment of familial, nonthrombocytopenic mucocutaneous bleeding: a definitive diagnosis is often not possible. *Semin Thromb Hemost*. 2008; **34**: 654-662.
44. Anastakis E, Kingman CE, Lee CA, Economides D, Kadir RA. Menstrual problems in university students: an electronic mail survey. *In Vivo*. 2008; **22**: 617-620.
45. Barr RD, Sek J, Horsman J et al. Health status and health-related quality of life associated with von Willebrand disease. *Am J Hematol*. 2003; **73**: 108-114.
46. Dilley A, Drews C, Miller C et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol*. 2001; **97**: 630-636.
47. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998; **351**: 485-489.
48. Classens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet*. 1981; **139**: 277-280.
49. Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydın Y, Ocer F. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arc Gynecol Obstet*. 202; **266**: 72-74.
50. Philipp CS, Miller CH, Faiz A et al. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding disorders: the utility of the platelet function analyser and bleeding time. *Haemophilia*. 2005 Sep; **11**(5): 497-503.
51. Miller CH, Philipp CS, Stein SF et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia*. 2010, 1-7.

- 52.** Hayward CPM, Pai M, Liu Y et al. Diagnostic utility of light transmission thrombosit aggregometry; results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorders assessments. *J Throm Haemost.* 2009; **7**: 676-684.
- 53.** Philipp CS, Dilley A, Miller CH et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost.* 2003; **1**: 477-484.
- 54.** Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001; **138**: 856-861.
- 55.** Markovitch O, Ellis M, Holzinger M, Goldberger S, Beyth Y. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1998 Mar; 57 (3): 225-7.
- 56.** Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, Kouides PA. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding; prevalence and clinical impact. *Fertil Steril.* 2005; **84**: 1338-1344.
- 57.** Philipp CS, Faiz A, Dowling N et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2005; **105**(1): 61-66.
- 58.** Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA . Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. *J Pediatr Oncol.* 2005; **27**: 357-363.
- 59.** Lukes AS, Moore KA, Muse KN et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct; **116** (4): 865-875.
- 60.** Lukes A, Waldbaum A, Eder SE, et al. A novel oral tranexamic acid formulation for heavy menstrual bleeding: A dose-response analysis. (Abstract/Poster) presented at the Obstetricians and Gynecologists, San Fransisco, California May 18, 2010.

61. Dietrich JE, Tran XG, Giardino AP. Bleeding Disorder Education in Obstetrics and Gynecology Residency Training: A National Survey. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Apr; **24**(2): 94-7. Epub 2010 Dec 28.