



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENORAJİLİ HASTALARDA KANAMA DİYATEZİNİN ARAŞTIRILMASI

GİZEM AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. MUSTAFA BÜYÜKAVCI

2022 – SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MENORAJİLİ HASTALARDA KANAMA DİYATEZİNİN
ARAŞTIRILMASI**

GİZEM AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. MUSTAFA BÜYÜKAVCI

2022 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı :
Tez Sahibi :
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/06/2019 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

13/2/2022

Gizem AY

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Prof. Dr. İbrahim CANER, Doç. Dr. Bahri ELMAS, Doç. Dr. Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN'a, tez sürecinde yardım ve desteğini hissettiren sayın Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN ve Uzm. Dr. Recep POLAT'a, ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı'ya

Tezin her aşamasında yol göstericim olan ve iş etiğini her daim kendime örnek aldığım tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI'ya,

Tecrübe ve bilgileriyle yardımlarını her zaman hissettiren uzman ağabeylerim ve ablalarım, asistanlık sürecinde omuz omuza çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatta attığım her adımda, verdiğim her kararda daima gönülden destekçim ve varoluş sebebim olan güzel aileme, hayatıma dokunarak güzelleştiren hayat arkadaşım Berat'a, tanıdığım günden beri varlığıyla beni mutlu kılan arkadaşlarım Yağmur, Demet ve Çağdaş'a

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Gizem AY

İÇİNDEKİLER

ONAY	iv
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Menoraji	2
2.1.1. Menstruasyon	2
2.1.2. Menoraji	2
2.1.3. Prevalans	2
2.1.4. Etiyoloji	3
2.1.5. Menorajili hastanın değerlendirilmesi	3
2.2. Pıhtılaşma Mekanizması	5
2.3. Menoraji ve Kanama Bozukluğu	7
2.3.1. Değerlendirme ve teşhis	7
2.4. Menoraji Nedeni Olan Pıhtılaşma Bozuklukları	9
2.4.1. von Willebrand faktör eksikliği	9
2.4.2. Trombosit fonksiyon ve reseptör bozuklukları	11
2.4.3. Faktör eksiklikleri	12
2.4.4. Artmış fibrinolizis	13
2.4.5. Bağ dokusu hastalıkları	14
2.4.6. İmmuntrombositopeniler	14
2.5. Menoraji Yönetimi ve Tedavisi	14
2.5.1. Hormonal tıbbi tedavi	17
2.5.2. Hormonal olmayan tedavi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22

4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	37
5. KAYNAKLAR	43
6. EKLER.....	52
EK-1: Etik Kurul Kararı	52
EK-2: Olgı Rapor Formu.....	53
ÖZGEÇMİŞ	55



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARA: Akut romatizmal ateş

AUK: Anormal uterin kanama

BSS: Bernard-Soulier sendromu

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık kontrol ve önleme merkezi)

DUK: Disfonksiyonel uterin kanama

DVT: Derin ven trombozu

FİGO: (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

GP: Glikoprotein

GT: Glanzmann trombastenisi

Hgb: Hemoglobin

IV: İntravenöz

İTP: İmmün trombositopenik purpura

KDH: Kadın doğum hastalıkları

LNG-RIA: Levonorgestrel salınlımlı rahim içi araç

NFE: Nadir faktör eksiklikleri

PCO: Polikistik over

PCOS: Polikistik over sendromu

PE: Pulmoner emboli

Plt: Platelet

PT: Protrombin zamanı

RIPA: Ristosetin etkili trombosit agregasyonu

Ricof: Ristosetin kofaktör aktivitesi

TF: Doku faktörü

TSH: Tiroid stimulan hormon

vWF: von Willebrand faktör

vWH: von Willebrand hastalığı

YK: Yaşam kalitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Hastaların yaş ve fiziksel özellik değişkenleri	25
Tablo 4. 2. Hastaların menstrüasyon özellikleri.....	25
Tablo 4. 3. Hastaların kronik hastalık ve ilaç kullanım dağılımı	26
Tablo 4. 4. Hastaların aile öyküsü	26
Tablo 4. 5. Hastaların geçirilmiş operasyon öyküsü	27
Tablo 4. 6. Hastaların ek kanama bulgusu dağılımı	27
Tablo 4. 7. Hastaların hematolojik tanı dağılımı	28
Tablo 4. 8. Hastaların kadın doğum hastalıkları konsültasyonu sonuçları.....	28
Tablo 4. 9. Hastaların endokrin hastalıkları konsültasyonu sonuçları.....	29
Tablo 4. 10. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların ek patolojiler açısından karşılaştırılması	29
Tablo 4. 11. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4. 12. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4. 13. Kadın doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4. 14. Kadın doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4. 15. Endokrin patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. 16. Endokrin patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4. 17. Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4. 18. Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4. 19. Pıhtılaşma bozukluğu olan hastaların hematolojik parametreleri	36

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Literatürde “menoraji” terimi birkaç siklus boyunca meydana gelen aşırı menstrüel kanamalar için kullanılmaktadır. Siklus başına 80 ml’den daha fazla kan kaybı veya 7 günden uzun süren, pıhtılar içeren, yoğun kanamalar görülebilir. Çalışmamızda, menoraji şikayetiyle başvuran adölesan kız çocuklarının etyolojisi kanama diyatezi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi ve Çocuk Endokrinoloji Poliklinikleri’nde 01.07.2019-01.07.2020 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. 7 günde 20’den fazla ped kullanımı veya 7 günden uzun süren, pıhtılar içeren, yoğun kanamalar ağır menstrüel kanama olarak kabul edilmiş ve 8-18 yaş arası ağır menstrüel kanama olarak değerlendirilen 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara pıhtılaşma bozukluğu açısından tam kan sayımı, kanama zamanı, periferik yayma, PT, aPTT, INR, fibrinojen, vWF antijeni, ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör 8 aktivitesi ve faktör 13 aktivitesi testleri yapılmıştır. Hastalar kadın hastalıkları ve doğum kliniği ile çocuk endokrinoloji polikliniği tarafından da değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 14,33 yıl, ortalama menstrüasyon süresi $12,49 \pm 4,76$ gün, menstrüasyon aralığı $26,61 \pm 14,13$ gün ve günlük değiştirilen ortalama ped sayısı $4,22 \pm 1,53$ adet idi. Olguların %21,57’sinde menoraji dışında ek kanama bulgusu olduğu belirlendi. Dört hastada vWF kısmı eksikliği, 4 hastada faktör 8 düzeyi düşüklüğü, 1 hastada faktör 7 düşüklüğü, 1 hastada tip2 vWH olmak üzere toplam 9 (%17,70) hastada pıhtılaşma bozukluğu ile ilişkili olan patolojik laboratuvar bulgusu saptandı. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların ortalama vWF antijeni, ristosetin kofaktör ve faktör 8 düzeyleri dışındaki laboratuvar değerleri ve menstrüasyon özellikleri benzerdi. Ayrıca %21,57 olguda kadın-doğum hastalıklarıyla ilgili ve %52,94 olguda endokrin patolojiler gözlemlendi.

SONUÇ: Çalışmamıza dahil edilen 51 hasta içinde kanama diyatezi tanısı alan olmadı. vWF, faktör 8, Ricof ve faktör 7 düzeyi düşük olan hastalarda, düşüklüğün kliniği etkilemediği gözlemlendi. Ancak hastaların önemli oranda kadın-doğum hastalıkları ve endokrin sistemle ilgili patolojilere sahip olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Menoraji, pıhtılaşma bozukluğu

ABSTRACT

THE SEARCH OF BLEEDING DIATHESIS IN PATIENTS WITH MENORRHAGIA

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: The term “menorrhagia” is used for extreme bleedings taking place throughout for several menstrual cycles. In this study, coagulation disorders were investigated in etiology of adolescent girls presenting with menorrhagia.

MATERIAL AND METHOD: The study is carried out prospectively in Sakarya University Medical Faculty, Pediatric Hematology-Oncology and Pediatric Endocrinology Clinics between 01.07.2019 and 01.07.2020. Fifty-one patients aged 8-18 years with heavy menstrual bleeding were included in the study. Using more than 20 pads in 7 days or intensive bleedings containing clots which last more than 7 days was considered as heavy menstrual bleedings. Complete blood cell count, bleeding time, peripheral smear, PT, aPTT, INR, fibrinogen, vWF antigen, ristocetin co-factor activity, factor 8 activity, and factor 13 activity tests were performed. Patients were also examined by Gynecology and Obstetrics and Pediatric Endocrinology clinics.

RESULTS: The mean age of the patients was 14,33 years. The mean duration of menstruation was $12,49 \pm 4,76$ days, the mean menstruation interval was $26,61 \pm 14,13$ days. A total of 9 (17,70%) patients were found to have abnormal coagulation tests, including low vWF levels, low factor 8 levels, low factor 7 levels. Laboratory values and menstrual characteristics of the patients with and without abnormal coagulation tests were similar except mean vWF antigen, ristocetin cofactor and factor 8 levels. Furthermore, 21,57% of the cases had gynecological pathologies and 52,94% had endocrinologic pathologies.

CONCLUSION: None of the 51 adolescent girls included in our study was diagnosed with coagulation disorders. However, a significant number of the patients have gynecological diseases or pathologies related to the endocrine system. A mildly low vWF or factor 8 level does not affect the clinical findings of the patients.

Key Words : Clotting disorder, menorrhagia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı ve düzensiz adet kanamasını ifade eden menoraji ve metroraji adölesan kızlarda sık görülen bir şikayettir (Bevan ve ark., 2001). Kadınların yaklaşık %30,0'ı hayatları boyunca menorajiden şikayet etmekte ve yılda yaklaşık %5,0'ı aşırı adet kanaması nedeniyle tıbbi yardım almaktadır (Philipp ve ark., 2005). Menoraji adölesanlarda demir eksikliği anemisi ve ciddi vakalarda hastaneye yatış ve kan nakli ihtiyacı gibi önemli sağlık sorunlarına neden olabilmekte, okul devamlılığı ve gündelik hayattaki performanslarını etkileyebilmektedir. Adölesan kızlarda menoraji, öncelikle hipotalamo-hipofizer aksın olgunlaşmamasına bağlı anovulatuvar siklulardan kaynaklanır. Kanama bozuklukları bu yaş grubunda menorajinin ikinci en yaygın nedenidir. Bu hastaların yaklaşık %50,0'ında organik patoloji saptanmaz ve “disfonksiyonel uterin kanama” tanısı konur. Menorajili kadınlarda altta yatan kanama bozukluklarının, özellikle de von Willebrand hastalığı ve trombosit fonksiyon bozukluklarının yanı sıra, daha düşük sıklıkta olmakla birlikte faktör XI, VII ve V gibi pıhtılaşma faktörü eksiklikleri de tanımlanmıştır. Menorajisi olan kadınların %5-26'sında von Willebrand hastalığı, %1-47'sinde trombosit fonksiyon bozuklukları ve %1-8 arasında pıhtılaşma faktörü eksiklikleri tanımlanmıştır (Chi ve ark., 2010; James ve ark., 2004; Philipp ve ark., 2005; Saxena ve ark., 2003). Halen, kalıtsal kanama bozukluğu olan adölesan kızların menoraji yönetimi ve yaşam kalitesi (YK) üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (Chi ve ark., 2010). Çalışmamızda, menoraji şikayetiyle başvuran adölesan kız çocuklarının etyolojisinde kanama diyatezi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menoraji

2.1.1. Menstruasyon

Menstruasyon 11-14 yaş aralığında başlar. Medyan siklus uzunluğu ortalama 28 gün olup 25-30 gün arasında değişkenlik gösterir. Luteal faz, değişkenlik göstermekle birlikte genelde 14 gün uzunluğundadır. Menstruel siklus esas olarak ovülasyon süresi ile ilişkilidir (Bull ve ark., 2019; Fehring ve ark., 2006; Mihm ve ark., 2011). Adölesan dönemde normal menstruel siklus sıklığı 21-45 gün, kanama süresi 2-7 gün, ortalama kan kaybı ise 80 ml'dir. Normal menstruel kanama günde 3-6 ped veya bir siklusta toplam 10-15 ped kullanımını gerektirir (Bennett ve ark., 2014; Liu ve ark., 2004; Rowland ve ark., 2002). Artan yaşla birlikte menopoza kadar, döngü uzunluğu azalarak ovülasyon daha erken görülmeye başlar (Mihm ve ark., 2011; Wilcox ve ark., 2000).

2.1.2. Menoraji

Menstruel siklüsteki kanama paterni anormallikleri için farklı tanımlar kullanılmaktadır. Normal adet süresinde menstürel kanama miktarının fazla olması hipermenore; menstürel kanamanın normalden uzun sürmesi menoraji; düzensiz aralıklarla oluşan bol kanamalar ise metroraji olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte literatürde çoğunlukla “menoraji” terimi birkaç siklus boyunca meydana gelen aşırı menstürel kanamalar için kullanılmaktadır. Siklus başına 80 ml'den daha fazla kan kaybı veya 7 günden uzun süren, pıhtılar içeren, yoğun kanamalar görülebilir. Ancak bu tanımların hepsini içerecek şekilde menstruel kanamanın fazla, sık veya uzamış olması, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FİGO) güncel sınıflamasına göre anormal uterin kanama (AUK) olarak tanımlanmaktadır (Munro ve ark., 2011; Oehler and Rees, 2003).

2.1.3. Prevaelans

AUK kadınların yaşam kalitesi, üretkenliği ve sağlık bakımı maliyetini önemli ölçüde etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlar arasında sıklığı 1000 kadında 53 olarak bildirilmiştir. AUK, jinekoloji polikliniği başvurularının önde gelen

nedenlerinden biridir; yıllık başvuruların %20,0-30,0'ı bu nedenlidir. Prevelansı yaşla birlikte artmakta olup yaklaşık %10,0-25,0 arasındadır (Kadir ve ark., 2010; Nicholson ve ark., 2001; Oehler and Rees, 2003)

2.1.4. Etyoloji

Adölesanlarda, menorajinin yapısal nedenleri daha az görülmektedir; altta yatan bir kanama bozukluğu, adölesanlarda menoraji nedeni olarak anovülasyondan sonra ikinci sıradadır. Olguların yaklaşık yarısında bir neden bulunamaz. Menoraji veya AUK etyolojisi PALM-COEIN kısaltmasını oluşturan dokuz kategoriye ayrılabilir: Polipler, adenomiyozis, leiomyom, malignite, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometriyal sebepler, iyatrojenik ve henüz sınıflandırılmamış sebepler. Adölesan dönemde görülen menoraji, altta yatan bir kanama bozukluğu için önemli bir belirteç olabilir. Genel popülasyonda kanama bozuklukları sıklığı yaklaşık %1,0-2,0'dır, ancak aşırı âdet kanamasının değerlendirilmesi için başvuran adölesanların yaklaşık %20,0'ında ve aşırı âdet kanaması nedeniyle hastaneye yatışı gereken adölesanların %33,0'ında kanama bozuklukları görülmektedir (ACOG, 2013; El-Hemaidi ve ark., 2007; Haamid ve ark., 2017; Venkateswaran and Dietrich, 2013;).

Akut AUK olan kadınlarda sıklıkla koagülopati görülebilmektedir. Bunlardan en yaygın olanı von Willebrand hastalığıdır. Menorajili hastalarda %5,0-36,0 arasında prevelansa sahiptir. Menorajili hastalarda diğer sık görülen kanama bozuklukları trombosit işlev bozukluğu, trombositopeni, faktör XI eksikliği, faktör VII eksikliği, hemofili taşıyıcılığı ve nadir faktör eksiklikleridir (James ve ark., 2009; Nicholson ve ark., 2001).

2.1.5. Menorajili hastanın değerlendirilmesi

Fizik muayene ve öykü: Fizik muayene başlangıçta akut kan kaybı, anemi ve hipovoleminin neden olduğu yaşamı tehdit eden durumları değerlendirmeyi amaçlar. Travmayı veya diğer kanama etiyolojilerini dışlamak için genital spekulum muayenesi yapılmalıdır. İki elle muayene leiomyomların neden olduğu uterus anomalilerini, polipler veya rahim ağzı kanserinin neden olduğu servikal anomalileri değerlendirmek için gerekli olacaktır. Akut aşırı âdet kanaması ile başvuran hastanın fizik muayenesi, ortostatik kan basıncı ve nabız ölçümleri dahil olmak üzere hemodinamik stabilitenin değerlendirilmesini içermelidir. Solukluk, ekimoz ve peteşinin varlığı anemi ve

kanama bozukluğuna işaret edebilir. Hepatosplenomegali ve batın içinde ele gelen kitleleri değerlendirmek için karın muayenesi yapılmalıdır. Aşırı âdet kanaması olan adölesan kadınlarda rutin olarak spekulum muayenesi gerekli değildir (Haamid ve ark., 2017).

Kanama bozuklukları açısından hastaları değerlendirerek hastanın daha ileri koagülopati testlerinden fayda sağlayıp sağlamayacağına karar vermede yardımcı olması için oluşturulmuş bir klinik tarama aracı vardır. Pozitif bir tarama şunları içerir (Kouides ve ark., 2005):

- Menarştan beri aşırı adet kanaması
Aşağıdaki koşullardan biri:
- Doğum sonrası kanama
- Cerrahiye bağlı kanama
- Dental girişim ile ilişkili kanama
Aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası
- Ayda 2 kez ekimoz
- Epistaksis, ayda 1-2 kez
- Sık sık diş eti kanaması
- Ailede kanama semptomları öyküsü

Laboratuvar Değerlendirmesi: Hastada ilk bakılacak laboratuvar tetkikleri tam kan sayımı ve kan grubu olmalıdır. Daha sonraki tetkikler anovülasyona neden olabilecek bir endokrin bozukluğunun varlığı ve bir kanama bozukluğunun varlığının değerlendirilmesini içermelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan bir hastada akut aşırı âdet kanaması durumunda, crossmatch dahil edilmelidir. Aşırı âdet kanaması olan adölesanlarda serum ferritin düzeyi de rutin olarak bakılmalıdır. Diğer önemli testler arasında tiroid stimülan hormon (TSH), kan demir düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve cinsel yolla bulaşan hastalık testleri yer alır. Klinik olarak koagülopati şüphesi varsa, koagülopati ve von Willebrand hastalığı için de test yapılması önerilir (Adeyemi-Fowode and Simms-Cendan, 2019; Johnson ve ark., 2016; Sekhar ve ark., 2015).

Görüntüleme: Adölesanlarda AUK yapısal nedenleri nadirdir, bu nedenle bu yaş grubunda görüntülemenin kullanılması tanıya yardımcı olmayabilir (Pecchioli Y ve

ark., 2017). Pelvik ultrason, uterusun herhangi bir lezyonunun, şeklinin ve boyutunun varlığını belirlemeye ve adneksleri değerlendirmeye yardımcı olabilir. Rahim kanseri, hiperplazi veya polip riski olan kadınlarda endometriyal biyopsi önerilir (Adeyemi-Fowode and Simms-Cendan, 2019; James ve ark., 2011). Rutin ultrasonografi adölesanlarda sadece tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülebilir. Adölesanlar için transabdominal ultrasonografi transvajinal ultrasonografiden daha uygun olabilir (ACOG, 2012).

Tanısal Testler: Hemostazın değerlendirilmesinde önerilen laboratuvar testleri, hastalıkların görülme sıklığına göre kademeli bir şekilde yapılmaktadır (Haamid ve ark., 2017; Nichols ve ark., 2008). Tanısal tarama testleri PT, aPTT, INR, fibrinojen, vWF antijeni, ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör 8 aktivitesi, faktör 13 aktivitesi, kanama zamanı ve periferik yaymadır. vWF eksikliği için yapılan testleri birinci basamakta öneren kaynaklar da bulunmaktadır (Malfait ve De Paepe, 2009).

2.2. Pıhtılaşma Mekanizması

Virchow 1856 yılında pıhtılaşmayı ve emboliyi tanımlamıştır. 1900'lerin başında, WH Seegers laboratuvarlarından yapılan araştırmalar pıhtılaşma literatürüne katkıda bulunmuştur. İlerleyen yıllarda hemofili, kanama faktörleri ve pıhtılaşma süreçleri ile ilgili birçok bulguya ulaşıldı. Bu kavramlar, pıhtılaşma araştırmasında bir sonraki adım için zemin hazırladı (McMichael, 2012). 1992'de Mann, pıhtılaşma için "hücre tabanlı modeli" önerdi. Bu modelin 2 aşaması vardır: başlangıç aşaması ve yayılma aşaması. Başlangıç aşaması, doku faktörü dolaşımdaki FVIIa ile temas ettiğinde başlar ve nispeten az miktarda trombin üretimi ile sonuçlanan bir kompleks oluşturur. Yayılma aşaması trombin hacminin üretildiği yerdir ve bu aşama, uygun hemostaz için gereklidir. Bu modelde, pıhtılaşma için temas faktörleri gerekli değildir ve içsel ve dışsal yollar arasında çoklu etkileşimler vardır (Mann ve ark., 1992).

Birincil Hemostaz: Trombosit adezyonu ve agregasyonunun tüm yönlerini kapsar. Trombositler dışında damar duvarının bileşenleri özellikle subendotelyal matriks bileşenleri ve von Willebrand faktör (vWF) bu süreçte yer alır. Endotel hasarını takiben trombositler, reseptör glikoproteini (GP) Ib/V/IX ve kollajene bağlı von Willebrand faktörü etkileşimi ile kollajene yapışır. Bu yapışma, trombosit kollajen reseptörleri GP Ia/IIa ve GP VI'nın kollajen ile doğrudan etkileşimi ile stabilize edilir.

Agregasyon reseptörleri GP Iıb/IIIa'nın aktivasyonunu takiben, trombositler, von Willebrand faktörü veya fibrinojenin aracılık etmesiyle agrege olur. Primer hemostazın bir sonucu olarak, hasarlı endotel üzerinde esas olarak trombositler ve vWF'den oluşan birincil bir trombosit tıkaçı oluşur. Bu trombosit pıhtısı, fibrinin çapraz bağlanmasıyla stabilize edilir (Riddel ve ark., 2007; Sucker and Zotz, 2015).

İkincil Hemostaz: Trombosit adezyonu ve agregasyonu sürecini içeren primer hemostazın yanı sıra fibrin oluşumu ve stabilizasyonu çok önemlidir. İkincil hemostaz süreci, trombin tarafından fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ve aktive pıhtılaşma faktörü XIII ile fibrinin çapraz bağlanması ile sonuçlanan çoklu enzimatik aşamaları içerir. Bu "pıhtılaşma faktörleri", serin proteaz ailesinin enzimlerini ve kendi enzimatik aktivitesi olmayan ancak pıhtılaşma enzimlerinin reaksiyonlarını artıran kofaktörleri içerir. Doku faktörü (eski adıyla faktör III) ve kalsiyum (eski adıyla faktör IV) gibi bazı faktörler günümüzde artık pıhtılaşma faktörleri olarak kabul edilmemektedir (Riddel ve ark., 2007; Sucker and Zotz, 2015). Hücre bazlı hemostaz modelinin başlangıç aşamasında doku faktörü (TF) ve faktör VII kompleksi, faktör VII'yi faktör VIIa'ya aktive eder. TF ve faktör VIIa kompleksi, faktör IX ve X'i aktive ederek, faktör Xa ve onun kofaktörü, faktör Va (faktör Xa tarafından aktive edilen) kompleksi aracılığıyla trombin (IIa) üretilmesine neden olur. Hücre temelli hemostaz modelinin amplifikasyon aşamasında trombin, trombositleri aktive ederek trombojenik bir yüzey sunar. Bu katalitik yüzeyde V ve XI gibi diğer pıhtılaşma faktörleri aktive edilir ve faktör VIII, taşıyıcısı von Willebrand faktörü tarafından serbest bırakılır. Faktör XIa, faktör IX'u etkinleştirir. Aktive trombositler yüzeylerinde Va, VIIIa ve IXa faktörlerini bağlar. Hücre temelli hemostaz modelinin yayılma aşamasında faktör VIIIa/IXa kompleksi, katalitik trombosit yüzeylerinde faktör X'i aktive eder ve faktör Xa/Va, protrombini (faktör II) aktive ederek büyük bir trombin (faktör IIa) üretimine (trombin patlaması) neden olur. Bu patlama, fibrinojeni fibrine dönüştürebilir ve ayrıca, fibrin liflerini çapraz bağlayan ve fibrin pıhtısını stabilize eden faktör XIII'ü aktive edebilir (Monroe ve Hoffman, 2006; Roberts ve ark., 2006; Sucker ve Zotz, 2015) .

2.3. Menoraji ve Kanama Bozukluğu

Aşırı menstrüel kanama ile başvuran adölesan kızlarda en yaygın kanama bozuklukları von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozuklukları, trombositopeni ve pıhtılaşma faktörü eksiklikleridir (Hurwitz ve ark., 2014). von Willebrand hastalığı (vWH), hemofili A ve hemofili B en sık görülen kalıtsal kanama bozuklukları olup bütün kalıtsal koagülopatilerin %95,0-97,0'ını oluştururlar (Mannucci ve ark., 2004; Singleton ve ark., 2010). Toplumda görülme sıklıkları von Willebrand Hastalığı (1/100 ile 1/100000), hemofili A (1/5000) ve hemofili B (1/30000) şeklindedir. En nadir rastlanan kanama bozuklukları ise, trombosit hastalıkları ve “nadir faktör eksiklikleri (NFE)” olup, genel olarak 1/1000000 sıklıkta rastlanır (Bilici ve Karaman, 2019; Peyvandi ve ark., 2016).

2.3.1. Değerlendirme ve teşhis

Tıbbi bir öykü alırken, kanama bozuklukları için risk faktörlerinin yanı sıra yönetimi değiştirebilecek tıbbi durumların belirlenmesi önemlidir. Adölesanlar, menstrüel kanamalarını doğru bir şekilde tanımlayamayabilirler. Bu nedenle ebeveynine, kullanılan ped, tampon miktarı ve kanama hakkında soru sormak faydalı olabilir (El-Nashar ve ark., 2015).

Altta yatan kanama diyatezi açısından değerlendirmek üzere, aşırı menstrüel kanaması olan adölesanları belirlemeye yönelik tarama yöntemleri geliştirilmiştir. (Philipp ve ark., 2008).

Aşağıdaki sorular bu testlerden birine ait olup cevapların değerlendirilmesiyle altta yatan bir kanama diyatezinin varlığı belirlenmeye çalışılmaktadır.

1. Adetiniz kanamanın başladığı andan tamamen durduğu ana kadar genellikle kaç gün sürdü?
 - a. 7 günden az
 - b. 7 günden büyük veya eşit
 - c. Bilmiyorum
2. Regl döneminiz boyunca ne sıklıkla “sel” veya “fıskıran” hissi yaşadınız?
 - a. Asla, nadiren veya bazı dönemler
 - b. Her zaman veya çoğu dönem

- c. Bilmiyorum
- 3. Adet döneminiz boyunca ped veya tampondan taşıyacak şekilde kanamanız hiç oldu mu?
 - a. Asla, nadiren veya bazı dönemler
 - b. Her zaman veya çoğu dönem
 - c. Bilmiyorum
- 4. Hiç anemi tedavisi gördünüz mü?
 - a. Hayır
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 5. Ailenizde herhangi birine kanama bozukluğu teşhisi kondu mu?
 - a. Hayır
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 6. Hiç diş çekitirdiniz mi veya diş ameliyatı oldunuz mu?
 - a. Hayır (Hayır ise 7. soruyu geçiniz)
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 7. Diş çekimi veya diş ameliyatı sonrası kanama probleminiz oldu mu?
 - a. Hayır
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 8. Diş operasyonu dışında hiç ameliyat oldunuz mu?
 - a. Hayır (Hayır ise, 8. soruyu geçiniz)
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 9. Ameliyattan sonra kanama probleminiz oldu mu?
 - a. Hayır
 - b. Evet
 - c. Bilmiyorum
- 10. Hiç hamile kaldınız mı?
 - a. Hayır

- b. Evet
- c. Bilmiyorum

11. Doğumdan sonra veya düşük yaptıktan sonra hiç kanama sorunuz oldu mu?

- a. Hayır
- b. Evet
- c. Bilmiyorum

Pıhtılaşma sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan testler in vitro koagülasyon sisteminin aktivasyon basamaklarına dayanır. Ekstresek yolu değerlendiren protrombin zamanı testinde (PT), plazmaya doku tromboplastini eklenir. İnkübasyon ile fibrin ipliklerinin oluşma süresi ölçülür. İntrensek yolu değerlendiren aktive parsiyel tromboplastin zamanı testinde (aPTT) doku tromboplastininin bir parçası ve bir aktivatör (celite, kaolin gibi) kullanılır. Trombin zamanı ise ortak yolun aktivasyon hızını ölçmektedir. Taramada öncelikle PT, aPTT testleri kullanılır (Wisløff ve ark., 2002).

Menorajili hastalarda istenmesi gereken tetkikler (Evim ve ark., 2018);

- i. Birinci düzey testler: Hemogram, ferritin, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı, fibrinojen ve kanama zamanı
- ii. İkinci düzey testler: vWF antijeni, faktör VIII ve ristosetin kofaktör aktivitesi, trombosit fonksiyon testleri
- iii. Üçüncü düzey testler: Faktör V, faktör VII, faktör IX, faktör XI, faktör XIII gibi özgün faktör aktiviteleri ve fibrinolitik sistem testleri

2.4. Menoraji Nedeni Olan Pıhtılaşma Bozuklukları

2.4.1. von Willebrand faktör eksikliği

Çoğunlukla dominant geçen bu otozomal hastalık vWF adı verilen multimerik plazma proteininin eksiklikleri veya fonksiyon bozukluklarına bağlıdır (Gürsel, 2002). vWF'nin hemostazda iki önemli görevi vardır: Zedelenen damar duvarında trombositlerin adezyonu ve agregasyonuna aracılık etmek ve FVIII'i taşımak. vWF kapiller damarların duvarına trombositlerin adezyonu ve bunu izleyen agregasyonu için gereklidir. Bu nedenle vWF'nin eksikliğinde tipik olarak kapiller damarlardan

zengin olan mukozal yüzey ve cilt altı kanamaları görülür. vWF'nin bu hemostatik işlevi özgün multimerik yapısı ile ilişkilidir. Molekül ağırlığı en yüksek olan multimerler hemostatik yönden en etkin olanlardır. vWF geni 12. kromozomun kısa kolunda kodlanır. Genin büyüklüğünün yanı sıra yapısı da karmaşıktır. vWF analizinde 22. kromozomda da işlevi olmayan kısmi bir yalancı gen kopyası olduğu saptanmıştır.

vWF eksikliği demek için vWF ve Ristosetin Kofaktör aktivitesi (Ricof) için eşik değer %30,0 ve altı olarak kabul edilmiştir. vWF ve Ricof düzeyi %30,0-50,0 arasında olan hastalar ara bölgede olarak değerlendirilmiştir. Bu bireylerin kanama yakınmaları varsa vWF hastalığı olarak değil, düşük vWF düzeyi olarak adlandırılması ve gerekirse kanama tedavilerinin faktör replasmanı ya da endojen vWF seviyesini arttıran desmopressin analogları ile yapılması önerilmektedir (Laffan ve ark., 2014; Ng ve ark., 2015). Stres, inflamatuvar olaylar ve kanamayı azaltmak için kullanılan hormon içeren ilaçlar vWF düzeyini artırarak, yalancı negatifliklere neden olabilir (Ng ve ark., 2015). vWF için örnek alırken, menstrual siklustaki hormonal değişime göre vWF düzeylerinin fizyolojik olarak dalgalanmalar gösterdiğine dikkat edilmesi gerekir. En düşük olduğu zaman siklusun beşinci günü olup, vWF testlerinin en azından adet başlangıcından sonraki bir hafta içinde alınması önerilmektedir (Kılıç ve ark., 2013; Yawn ve ark., 2009). Aksi takdirde diğer günlerde alınan normal ya da normale yakın düzeyler yalancı negatifliklere neden olacaktır. Ayrıca ara bölge olarak kabul edilen vWF ve Ricof seviyeleri olan hastaların örneklerinin, menstrual siklusun hangi gününde olduğuna dikkat edilerek, hormonal destek almadığı dönemde, stres ya da inflamatuvar bir olayın olmadığına emin olunarak tekrarlanması önerilmektedir (Yawn ve ark., 2009).

vWF eksikliğinin 3 tipi vardır (Ng ve ark., 2015; Yawn ve ark., 2009):

Tip I: Otozomal dominant olup, Ricof/ FVIII > 0,6' dır. vWF düzeyinde hafif-orta düzeyde azalma ile gider. vWF düzeyi ile kanama bulguları uyumludur.

Tip II: vWF'de kalitatif bozukluktur. Ricof/ FVIII < 0,6' dır. Dört alt tipi vardır. Tip2A: otozomal dominant geçer. Büyük ve orta vWF multimerleri yoktur. Tip2B: vWF multimerleri yoktur ve vWF' nin trombositlere aşırı afinitesi vardır. Hafif

trombositopeni ile gider ve tanısı düşük dozlarda Ristosetin aktivitesinin güçlü olması ile konur (RIPA). Tip2M: vWF multimerleri vardır ancak vWF' nin trombosit afinitesi yoktur. Tip2N: vWF' nin FVIII' e bağlanması azalmıştır. FVIII hafif-orta düzeyde düşüktür. FVIII/ vWF< 0,6' dır.

Tip III: Hem vWF (<%3,0) hem de FVIII (<%10,0) çok düşüktür. Multimerler yoktur. Kanama bulguları ağır-orta hemofilide olduğu gibidir.

2.4.2. Trombosit fonksiyon ve reseptör bozuklukları

Trombosit işlev bozukluklarının gerçek insidansı bilinmemektedir. Almanca konuşulan ülkelerdeki çocuklarda yapılan bir çalışmada Glanzmann trombastenisi (GT) ve Bernard- Soulier sendromu (BSS) en sık rastlanan trombosit reseptör kusurları olarak bulunmuştur ve olguların %57,0'ını oluşturmaktadır. Bunları aspirin etkisine benzer kusurlar, depo havuzu eksiklikleri takip etmektedir. Etkilenen çocukların %60,0'ı hafif ve %40,0'ı ortadan ağıra değişen kanama eğilimi gösterir. Trombositlerin hem sayısal eksiklikleri hem de yapısal bozukluklarında aşırı menstrüel kanama görülebilir (Knol ve ark., 2013; Streif ve ark.,2010; Vo ve ark., 2013). Periferik yayma ve kan sayımı bize trombositlerin sayısı kadar yapısı hakkında da ipucu verebilir. Trombosit sayısının normal olmasına rağmen parmak ucundan yapılan yaymada trombosit kümelerinin görülmemesi Glanzmann trombastenisini düşündürürken, trombosit sayısında ılımlı bir düşüklükle birlikte ortalama trombosit hacminin büyük olması ve periferik yaymada büyük trombositlerin görülmesi Bernard-Soulier ya da Miyozin Ağır Zincir-9 hastalıklarını düşündürür (Dowlut-McElroy ve ark., 2015). Trombosit fonksiyon bozuklukları tanısı için altın standart agregometre ile yapılan trombosit fonksiyon testleridir. Kanama zamanı ya da PFA-100 ile bakılan kapanma zamanı hafif vWH ve bazı trombosit fonksiyon bozukluklarını atlarken, anemilerde yalancı pozitiflik vermektedir (Dowlut-McElroy ve ark., 2015; Rajpurkar ve ark., 2016).

Bernard- Soulier Sendromu: GP Ib-V-IX kompleksinde gelişen mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif bir hastalıktır. Trombositlerin adezyon yeteneği bozulmuştur. Doğumdan itibaren kanama bulguları vardır. Hafif trombositopeni (50.000-100.000/mm³) vardır ve periferik yaymada dev trombositler görülür. Trombosit agregasyon testleri yapıldığında ristosetin ile agregasyonun bozulduğu; ADP,

epinefrin ve kollagen ile agregasyonun normal olduğu izlenir. Akım sitometrisi ile reseptörün ekspresyonunda azalma/kaybolma gösterilmesi tanı koydurucudur (Handin, 2005).

Glanzmann trombastenisi: GP IIb-IIIa reseptöründe mutasyon sonucu oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Doğumdan itibaren kanama bulguları mevcuttur. Bu hastalarda trombosit sayısı ve morfolojisi normaldir, ancak yaymada küme görülmez. Agregasyon testlerinde ristosetinle agregasyon normaldir; ADP, kollagen ve epinefrin ile agregasyon bozulmuştur. Pıhtı retraksiyonu olmaz. Akım sitometrisi ile GPIIb-IIIa reseptörünün kantitatif değerlendirmesi yapılır (Bellucci and Caen, 2002).

2.4.3. Faktör eksiklikleri

En sık etkenler olan vWF eksikliği ve trombosit fonksiyon bozukluğu ayırt edildikten sonra, FV, FVII, FXI, FXIII gibi faktör eksiklikleri ve diğer nadir eksikliklerinin bakılması gerekir (Knol ve ark., 2013; Zia and Rajpurkar, 2016).

Hemofili A (FVIII eksikliği), hemofili B (FIX 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 %6,0-35,0 arasındadır ve hafif hemofili olarak tanımlanmaktadır. Aile öyküsü olan hemofili hastalarının anneleri ya da kız kardeşleri zorunlu taşıyıcıdırlar ve iyonizasyon yani rastgele X geninin inaktivasyonunda, sağlam genin sustuğu durumlarda hafif hemofili kliniği verebilirler ve adet sırasında aşırı kanama yakınmaları olabilir. Son çalışmalar, taşıyıcıların faktör düzeylerinden bağımsız olarak önemli kanamaları olabileceğini düşündürmektedir. Menstruasyon sırasında ya da doğumda aşırı kanamalar görülebilir. Menorajili kadınlarda hemofili taşıyıcılığı oranı %1,0-4,0 aralığındadır (Gursel ve ark., 2014; Paroskie ve ark., 2015). Hemofili C (FXI eksikliği) 1/1000000 prevalansa sahip nadir bir hastalıktır. Menstruasyon sırasında uzamış ve çok miktarda kanama görülebilir ancak diğer kanama bozukluklarından farklı olarak genellikle menoraji başvuru nedeni olmaz (Duga and Salomon, 2009).

Faktör VII (FVII) eksikliği, 1/500000 prevalans ile en sık görülen nadir faktör eksikliğidir. Otozomal resesif geçişlidir. Mutasyonlar, niteliksel veya niceliksel

nitelikteki eksikliklere yol açabilir. Şiddetli vakalarda, özellikle yenidoğanlarda intrakraniyal veya gastrointestinal kanama riski artmıştır. Erişkinlerde genellikle mukokutanöz kanama şeklinde kendini gösterir. Etkilenen kadınlar, perioperatif ve doğum sonrası kanamaya ek olarak özellikle aşırı âdet kanaması olmak üzere uterin kanamaya eğilimlidir. (Peyvandi ve ark., 2006; Robinson, 2019).

Faktör XI (FXI) eksikliği, 1/1000000 prevalansı ile nadirdir ancak Aşkenaz yahudileri ve akraba toplulukları arasında daha sıktır. Nadiren otozomal dominant geçiş paterni tanımlansa da çoğunlukla otozomal resesif bir şekilde geçiş gösterir. Etkilenen bireylerde kanama, özellikle uterus gibi yüksek fibrinolitik potansiyeli olan dokularda ameliyat sonrası abartılı olabilir. Bu nedenle postpartum ve postoperatif kanama riski vardır (Jain and Acharya, 2018; Kravtsov ve ark., 2004).

Faktör V (FV) eksikliği, 1/1000000 prevalansı ile nadirdir. Otozomal resesif geçişlidir. Akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde 10 kat daha fazla görülmektedir. Genellikle epistaksis, menoraji ve ağız içi kanaması sıktır. Hematomlar ve hemartrozlar hastaların sadece dörtte birinde meydana gelirken merkezi sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde hayatı tehdit eden kanama atakları son derece nadirdir (Asselta and Peyvandi, 2009; Paper, 2000;).

Faktör X (FX) K vitamini aracılığıyla sentezlenen plazma faktörüdür. Trombin oluşumunda gereklidir. FX eksikliği otozomal resesif geçer; 1/1000000 prevalansa sahiptir. Akraba evliliklerinin sık görüldüğü yerlerde 8-10 kat sık görülür. FX aktivitesi %1,0'ın altında olan hastalarda herhangi bir yaşta kanama görülebilir. Genellikle burun kanaması, hemartroz, hematomlar, hematüri ve postoperatif kanama görülebilir. FX eksikliği hastalarının yarısından fazlasında menoraji görülür. Nadiren hastalar bulgu vermeyip rutin taramalar sırasında tespit edilir (Duga and Salomon, 2009; Gomez and Bolton-Maggs, 2008).

2.4.4. Artmış fibrinolizis

Ayrıca fibrinolitik sistemdeki aşırı aktivasyon da oluşan pıhtının kolayca yıkılmasına neden olur ve kanamanın kontrolünü bozarak aşırı âdet kanamasına sebep olabilir. Bu yolakta Tip-1 plazminojen aktivatör inhibitörü ve alfa-2 antiplazmin yer almaktadır ve eksiklikleri oldukça nadirdir. Fibrinolizisi inhibe eden traneksamik asit ya da

aminokaproik asitten belirgin fayda görürler (Diaz ve ark., 2014; Winikoff and Lee, 2010;).

2.4.5. Bağ dokusu hastalıkları

Kollajenin yapımının bozuk olduğu hastalıklarda da primer hemostazda (trombosit-subendotel doku etkileşimi) bozukluk olacağı için kanama yatkınlığı olabilir. Ehler Danlos Sendromu'nda ayrıca trombositlerde fonksiyon bozukluğu vardır ve kanama eğilimi oluşturur (Philipp, 2011; Vo ve ark.,2013). Eklemlerin hiperfleksibilitesi, eklem çıkığı, cildin aşırı elastik olması ve anormal skar gelişen bayanlarda akılda bulundurulmalıdır (ACOG, 2012).

2.4.6. İmmuntrombositopeniler

Trombosit glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikorların neden olduğu edinsel bir hastalıktır. İmmün trombositopenik purpura (İTP) çocuklarda sıklıkla akut olarak başlar. Genellikle trombositopeni ağırdır ve birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Nadiren kronikleşir. Erişkinlerde ise kadınlarda daha sık olup genellikle sinsi başlar, kronik seyreder. Spontan düzelme nadirdir. Olguların yaklaşık %80,0'ında otoantikorlar GP IIb-IIIa kompleksine bağlanır. Antikor ile kaplı trombositler başta dalak olmak üzere retiküloendotelyal sistemde antijen sunan hücrelere Fc reseptörleri yoluyla bağlanır. Trombositlerin yıkılması immün yanıtın şiddetlenmesine neden olur. Antijen sunan hücreler trombosit antijenleri ile aktive olduğunda hem CD4+ T hücre klonlarını, hem de antijen-spesifik T hücre klonlarını aktive eder. Bu farklı antijenlere spesifik T hücre klonları, farklı B hücre klonlarının aktivasyonuna neden olur. Böylece hastaların büyük bir kısmında spesifik bir hedef antijen ile başlayan immün reaksiyon, diğer trombosit antijenlerine karşı oluşan antikorlarla katlanarak devam eder. Trombosit sayısı azalınca kemik iliği yapımı artırarak yanıt verir. Genellikle İTP hastalarında kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal veya artmıştır (Diz Küçükkaya, 2010).

2.5. Menoraji Yönetimi ve Tedavisi

Tedavi ile ilgili olarak, ilk amaç hastanın hemodinamisini stabilize etmektir. Hasta stabil değil ise, iki geniş çaplı damar yolu açılmalı, hava yolu değerlendirmesi yapılmalı ve gerekirse kan transfüzyonu için hazır olunmalıdır. Stabil olmayan hastaya cerrahi müdahalelerden önce intrauterin tamponad uygulanmalıdır. Rahim kanamasını

tamponize etmek için rahim içine Bakri balonu yerleştirilebilir. Rahim içi balon yoksa, gazlı bezle tamponlama kabul edilebilir bir seçenektir. Tamponad ile kanama kontrol altına alınamıyorsa cerrahi müdahale gereklidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hasta için standart cerrahi müdahale uterus dilatasyonu ve küretajdır. Histeroskopi ile küretaj, uterus kanamasının nedenini belirlemede daha faydalı olabilir ancak zorunlu değildir. Akut uterin kanamada uterus dilatasyonu ve küretajın dezavantajı, bu prosedürün yalnızca geçici bir rahatlama sağlayacağıdır. Prosedür altta yatan nedenleri tedavi etmeyeceğinden, tıbbi tedaviye rahim kanamasının kesilmesiyle başlanmalıdır (Thomas, 2019). Dilatasyon ve küretaj, akut AUK için mevcut cerrahi tedavi seçeneğidir. Diğer cerrahi seçenekler endometriyal ablasyon, uterin arter embolizasyonu ve histerektomidir. Endometrial ablasyon, tıbbi tedavilere kontrendikasyonları olan kadınlarda etkili bir tedavi yöntemidir. Histerektomi, son çare prosedürüdür ve yalnızca hastada tıbbi tedavi veya diğer cerrahi müdahaleler başarısız olduktan sonra kullanılmalıdır. Bu prosedür sadece artık doğurganlık istemeyen kadınlara ve akut AUK olası nedenleri olarak kanser olasılığı dışlandığında yapılmalıdır (Nicholson ve ark., 2001). Uterin arter embolizasyonu, uterin arteriyovenöz malformasyondan kaynaklanan uterin kanama için ilk seçenek tedavidir. Diğer seçenekler daha kolay uygulanabilir olduğundan, bu prosedür stabil hastada kullanılmalıdır (Ghai ve ark., 2013).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji, adölesanlarda kanama bozuklukları ile ilgili önerileri aşağıda vermiştir (Adeyemi-Fowode and Simms-Cendan, 2019):

- Menarşta ve adölesan dönemde görülen aşırı âdet kanaması, altta yatan bir kanama bozukluğu için önemli belirteç olabilir.
- Hastada kanama bozukluğu olduğundan şüpheleniyorsa, laboratuvar değerlendirmesi ve tıbbi tedavi için bir hematolog ile koordineli olarak çalışılmalıdır.
- Tıbbi öykü alırken, kanama bozuklukları için risk faktörlerinin yanı sıra yönetimi değiştirebilecek tıbbi durumların belirlenmesi önemlidir.

- Akut aşırı âdet kanaması ile başvuran hastanın fizik muayenesi, ortostatik kan basıncı ve nabız ölçümleri dahil olmak üzere hemodinamik stabilitenin değerlendirilmesini içermelidir.
- Aşırı âdet kanaması olan adölesan kadınlarda rutin olarak spekulum muayenesi gerekli değildir.
- Aşırı âdet kanaması ile başvuran adölesan kadınların değerlendirilmesi, serum ferritin dahil olmak üzere kan kaybından kaynaklanan anemi, anovülasyona neden olan bir endokrin bozukluğunun varlığı ve kanama bozukluğunun varlığının değerlendirilmesini içermelidir.
- Rutin ultrasonografi ilk tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülebilir.
- Adölesanlarda akut kanamaya birinci basamak yaklaşım tıbbi tedavidir; tıbbi tedaviye yanıt vermeyenler için ameliyat düşünülmelidir.
- Hemodinamik olarak dengesiz veya aktif olarak aşırı kanaması olan adölesanlar, tedavi için hastaneye yatırılmalıdır.
- Östrojen için kontrendikasyon yokluğunda, akut aşırı âdet kanaması için hormon tedavisi her 4-6 saatte bir intravenöz konjuge östrojenden oluşabilir; alternatif olarak, monofazik kombine oral kontraseptif haplar (30-50 mikrogram etinilestradiol) kanamanın durmasına kadar her 6-8 saatte bir kullanılabilir.
- Traneksamik asit veya aminokaproik asit gibi antifibrinolitiklerin oral ya da intravenöz formları kanamayı durdurmak için kullanılabilir.
- Akut aşırı âdet kanamasının düzeltilmesinden sonra idame hormon tedavisi, kombine hormonal kontraseptifleri, oral ve enjekte edilebilir progestinleri ve levonorgestrel salınlı rahim içi araçları (LNG-RİA) içerebilir.
- Kanama nedeniyle anemisi olan üreme çağındaki tüm kadınlara demir replasman tedavisi uygulanmalıdır.
- Kadın doğum uzmanları, menarş öncesi ve postmenarşal adölesanlara ve ailelerine adetlerle ilgili konularda önemli rehberlik sağlayabilir. Kanama bozukluğu

olan tüm adölesan hastalara güvenli ilaç kullanımı ve gelecekteki olası cerrahi hakkında danışmanlık yapılmalıdır.

- Kanama bozukluğu tanısı konulan adölesanlara, aspirin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi trombosit adezyonunu önleyen ürünlerin sadece bir hematolog tavsiyesi ile kullanılması gerektiği hatırlatılmalıdır.

2.5.1. Hormonal tıbbi tedavi

Çoğu kadın puberteyi menarşla tamamlar (%95,0). Bu nedenle östrojen kullanımı ve epifiz plaklarının kapanması konusundaki endişeler, aşırı adet kanamasının tedavisi için hormon kullanımını engellememelidir (Venkateswaran and Dietrich, 2013).

Stabil hastada amaç, mevcut kanamayı kontrol etmek ve gelecekteki kanama olaylarını azaltmaktır. Akut anormal uterin kanamada ilk seçenek tedavi hormonal tedavidir. Oral kontraseptif haplar, intravenöz (IV) östrojen, medroksiprogesteron asetat ve traneksamik asit dahil olmak üzere birçok seçenek mevcuttur. Östrojen tedavisinin etki mekanizması, açığa çıkan epitel yüzeyi üzerinde endometriyumun hızlı bir şekilde yeniden büyümesidir (Carlson and Shaw, 2019).

Önerilen doz, 24 saat boyunca her 4-6 saatte bir 25 mg IV şeklindedir. 24 saat sonra, karşılanmayan östrojen maruziyetini azaltmak için oral kombine doğum kontrol haplarına veya progestine geçilmelidir. IV östrojen yeni tanı almış meme kanseri hastalarında, aktif veya geçmiş venöz tromboz, arteriyel tromboembolik hastalık, karaciğer disfonksiyonu, kardiyovasküler ve tromboembolik risk faktörleri olan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelik veya ektopik gebelik sıklıkla vajinal kanamayla ortaya çıkabilir. Reprodüktif dönemdeki tüm kadınlara ilk planda gebelik testi yapılmalıdır (Carlson and Shaw, 2019).

Kombine oral kontraseptif haplar ve oral progestinler, akut AUK için yaygın kullanılan ilaçlardır. Bir hafta boyunca alınan her iki ilaçla yapılan tedavinin, kadınların %66,0-88,0'ında kanamayı 3 günde durdurduğu gösterilmiştir. Minimum 35 mcg etinilestradiol içeren monofazik kombine oral kontraseptif haplar için önerilen tedavi rejimi, 7 gün boyunca günde 3 defadır. Kontrendikasyonlar: 35 yaş üstünde ve sigara içiyor olmak, hipertansiyon, derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) öyküsü, bilinen tromboembolik hastalık, serebrovasküler hastalık, iskemik kalp

hastalığı, auralı migren, mevcut veya geçmiş meme kanseri ve şiddetli karaciğer hastalığıdır (van Duursen, 2017) .

Progestinler için tedavi rejimi, 7 gün boyunca günde 3 kez oral yoldan verilen 20 mg medroksiprogesteron asetattır. Kontrendikasyonları aktif veya geçmiş DVT veya PE, arteriyel tromboembolik hastalık, mevcut veya geçmiş meme kanseri ve bozulmuş karaciğer fonksiyonudur (James ve ark., 2011).

2.5.2. Hormonal olmayan tedavi

Traneksamik asit veya aminokaproik asit gibi antifibrinolitiklerin oral ya da intravenöz formları kanamayı durdurmak için kullanılabilir. Traneksamik asit, tromboz riski nedeniyle oral kontraseptif kullanan hastalarda kontrendikedir. Östrojen pıhtılaşma faktörleri (VII, VIII, X, fibrinojen) ve plazminojen seviyelerini artırarak, antitrombin III ve protein S seviyelerini düşürerek ve aktive protein C direncini değiştirerek hemostazı etkiler. Mevcut literatürün gözden geçirilmesi, çalışmalar çok sınırlı olmasına rağmen, bu durumda venöz tromboembolizm riskinin arttığını belirlememiştir (Chi ve ark., 2010; Thorne ve ark., 2018). Traneksamik asit, AUK tedavisi için 2009 yılında onay almıştır. Bu ilaç, fibrin bozulmasını önleyen plazminojene geri dönüşümlü olarak bağlanan bir antifibrinolitikdir. Önerilen tedavi, 5 gün boyunca her 8 saatte bir ağızdan traneksamik asit 1-1.5 g veya 5 gün boyunca her 8 saatte bir 10 mg/kg IV (maksimum doz 600 mg/doz) şeklindedir. Trombotik hastalığı olan, DVT veya PE öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (James ve ark., 2011).

Rahim içi balon: Rahim içi balon yerleştirme, yerleştirme için özel eğitim gerektirmeyen ve daha fazla invaziv prosedürden kaçınmaya yardımcı olabilen etkili, düşük maliyetli, kolay erişilebilir bir yöntemdir (Powers and Buchanan, 2014). Ancak yetişkin kadınlarda obstetrik kullanım için tasarlanan rahim içi balonlar, adolesan hasta için uygun boyutta değildir. Bunun yerine, rahim ağzından kolayca sokulabilen ve myometriyumun direnci hissedilene kadar salinle şişirilebilen 30 cc'lik bir balonla bir Foley kateter yerleştirilmelidir (Haamid ve ark., 2017). Prosedür enfeksiyon, perforasyon ve endometriyal zarın hasar görmesi gibi riskler içermektedir (Hamani ve ark., 2010).

Cerrahi Müdahale: Küretaj kanama bozukluğu olan hastalarda ek kan kaybına neden olabilir ve bu hastalarda uygulanmamalıdır. Bunun yerine vakum küretaj daha uygun olabilir. AUK' nin dilatasyon ve küretajın terapötik etkisinin, kanayan endometriyumun çıkarılmasını kolaylaştırması, endometriyum yenilenmesi ve hemostatik olayların restorasyonuna izin vermesi olduğu düşünülmektedir. Eşlik eden histeroskopi, intrauterin patolojiden şüphelenilen veya doku örnekleme istenen hastalar için gerekli olabilir. Ek olarak, uzun vadeli tedavi için LNG-RİA eşzamanlı yerleştirilmesi düşünülebilir (ACOG, 2013).

Sistemik Hormonal Yönetim: Kanama bozukluğu olan adölesan kadınlarda, aşırı âdet kanamasını kontrol etmek için hormonal ve hormonal olmayan tedavinin bir kombinasyonuna ihtiyaç duyabilir. Kombine oral kontraseptifler, transdermal kontraseptifler ve LNG-RİA'nın hepsinin menstrüel kan kaybını azalttığı gösterilmiştir (Davies and Kadir, 2017). Kanama bozukluğu olan adölesanlarda yoğun çekilme kanamasını azaltmak için hormonal kontrasepsiyonun sürekli veya uzun süreli kullanımı düşünülmelidir. Kombine bir oral kontraseptif başlanırken ikinci nesil progesteron içeren 30-50 mikrogram etinilestradiol içeren monofazik haplar, birinci basamak tedavi olarak seçilmelidir. Ani kanama varsa, bu popülasyonda bir çekilme kanamasına izin vermek yerine, kanama durana kadar kombine oral kontraseptif dozunun iki katına çıkarılması tercih edilebilir (Adeyemi-Fowode and Simms-Cendan, 2019).

Rahim içi Cihazlar: Günlük, haftalık veya aylık ilaç tedavisine uyum adölesanlar için zor olabilir. LNG-RİA gibi uzun etkili geri dönüşümlü bir doğum kontrol yönteminin kullanılması adölesan hasta için iyi bir seçim olabilir. Bakır RİA'lar kanamayı şiddetlendirebilir ve kanama bozukluğu olan adölesanlarda kullanılmamalıdır. LNG-RİA' nın tüm kadınlarda aşırı âdet kanamasını azalttığı ve olağan tıbbi ve cerrahi tedavilere kıyasla etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (Gupta ve ark., 2015; Health Quality Ontario, 2016;). Kanama bozukluğuna bağlı aşırı âdet kanaması olan yetişkin kadınlarda âdet kanamasını kontrol etmede LNG-RİA' nın etkinliği konusunda sınırlı veri vardır (Chi, 2011). Kanama bozukluğu olan adölesanlarda kullanımına ilişkin veriler daha da azdır. Bununla birlikte, kanama bozukluğu olan adölesanların vaka raporlarında, LNG-RİA yerleştirildikten sonra aşırı âdet kanamasında önemli iyileşme

bildirmiştir (Chi, 2010; ACOG, 2017). Araştırma sınırlı olsa da, LNG-RİA, minimum komplikasyon, yüksek uyum oranları, aşırı adet kanaması ve anemide iyileşme ile kanama bozuklukları olan adölesanlar için etkili bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (ACOG, 2017).

Kanama bozukluğu olan adölesanlarda LNG-RİA' ların yerleştirme sırasında kanama riskini artırma potansiyeli hakkında endişeler olsa da, bu popülasyondaki RİA yerleştirme çalışmaları kanama artışı ile ilgili komplikasyonları bildirmemektedir (Lukes ve ark., 2008; Silva ve ark., 2013).

Transfüzyon: Kanama bozukluğu olan ve aşırı âdet kanaması olan adölesanların çoğunda kan transfüzyonu gerekmez; istisnalar arasında hemodinamisi stabil olmayan hastalar veya şiddetli anemi semptomları olan hastalar yer alır. Genel olarak adölesanlar hormonal tedaviye ve demir tedavisine hızlı yanıt verirler ve anemiyi yetişkin hastalardan daha iyi tolere ederler. Teorik olarak, eritrosit antijenlerine maruz kalmaktan kaçınmak, gelecekteki herhangi bir hamilelikte yenidoğanın hemolitik hastalık riskini azaltabilir (Napolitano ve ark., 2009). 2016 Cochrane incelemesinde, bu yaklaşımın kullanıldığı hastalarda advers olaylarda herhangi bir artış saptanmamıştır (Carson ve ark., 2016; Parker, 2016). Sağlıklı adölesanlar 7 g/dL'nin altındaki hemoglobin düzeylerini tolere edebilir ve transfüzyon kararı yalnızca hemoglobin düzeyine değil, hemodinamik duruma ve aktif kanamanın varlığına dayanmalıdır. Yine de demir tedavisine başlamak önemlidir, çünkü transfüzyon yapılan eritrositlerdeki demir, eritropoez için yeterli değildir. Hastanın taburcu olurken oral ilaç rejimine uyması zor olduğunda, hastanede kalış sırasında intravenöz demir kullanımı düşünülebilir (Powers and Buchanan, 2014).

Anemi İçin Hormonal Olmayan Tedaviler: Dünya Sağlık Örgütü, 12 yaş ve üzerindeki kadınlarda anemiyi 12 g/dL hemoglobin eşiği olarak tanımlıyor (McLean ve ark., 2009). Demir eksikliği genellikle serum ferritin konsantrasyonunun 15 mikrogram/L'nin altında olmasıyla tanımlanır. Aşırı âdet kanaması olan adölesanlar, her 1 mL kanda 0,4-0,5 mg demir kaybı ile daha da yüksek demir eksikliği riski altındadır. Bu adölesanlar arasında demir eksikliği insidansı %9,0 olup, anemisiz demir eksikliği dahil edildiğinde % 15,0-20,0'a yükselmektedir (CDC, 2002; Powers and Buchanan, 2014).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) yüksek demir eksikliği riski taşıyan adölesanlar için yıllık tarama yapılmasını önermektedir; ancak demir eksikliğini teşhis etmek için tek bir test kabul edilmez. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji, mümkün olduğunda tam kan sayımı ve demir çalışmaları yapılmasını önermektedir (Hagan ve ark., 2007).

Demir eksikliği anemisi için birinci basamak tedavi, demir alımını artırmak için diyet danışmanlığı ile birlikte oral demir takviyesini içerir. CDC, anemisi olan adölesan kadınların ve yetişkin kadınların günde 60-120 mg oral demir almalarını önermektedir (ACOG, 2008). Günde bir uygulanan dozların çoklu dozlardan daha verimli olduğuna dair veriler vardır, çünkü salınan hepsidin düzeylerinin artması demir emilimini azaltabilir (98).

Tedavinin süresi, aneminin şiddetine ve hastanın tedaviye verdiği cevaba göre belirlenmelidir. Menstrüel kanama miktarını azaltmaya yönelik müdahaleler başarılı olursa, 3-6 aylık bir demir takviyesi yeterlidir. Demir eksikliğinin tamamen giderildiğini doğrulamak için ferritin düzeyi bakılması önerilir (Johnson ve ark., 2016).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi ve Çocuk Endokrinoloji Poliklinikleri'nde 01.07.2019-01.07.2020 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. 7 günde 20'den fazla ped kullanımı veya 7 günden uzun süren, pıhtılar içeren, yoğun kanamalar ağır menstrüel kanama olarak kabul edilmiş ve 8-18 yaş arası ağır menstrüel kanama olarak değerlendirilen 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 26.06.2019/5) onay alınmıştır. Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuz kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, boyu, kilosu, kronik hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanım öyküsü, menorajinin başlama yaşı, menstrüasyon gün sayısı, menstrüasyon sıklığı, menstrüasyonun ağırlığını belirlemek için kullanılan ped sayısı, ailesinde pıhtılaşma kusurunu düşündüren hikayenin varlığı, ek kanama bulgusu varlığı, operasyon öyküsü mevcutsa postop uzamış kanama öyküsüne dair sorular sorulmuş ve çalışma ile ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 8-18 yaş arası ağır menstrüel kanama şikâyeti olan hastalar
2. Hemodinamik olarak stabil, şok tablosunda olmayan ve inotrop-vazopressör desteği gerektirmeyen veya uygulanmayan hastalar
3. Çalışmaya katılmayı kabul edenler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Hemodinamik instabilitesi bulunan, şok tablosunda ve inotrop-vazopressör desteği gereken veya uygulananlar
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde tüm hastalara jinekolojik değerlendirme için tek hekim tarafından muayene ve abdominal USG yapılmıştır.

Çocuk endokrinoloji polikliniğinde tüm hastalar endokrinolojik patoloji açısından ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tetkiklerle değerlendirilmiştir.

Laboratuvar testleri Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi laboratuvarında çalışılmıştır.

Laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, periferik yayma, PT, aPTT, INR, fibrinojen, vWF antijeni, ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör 8 aktivitesi, faktör 13 aktivitesi testleri yapılmıştır. Ayrıca manuel olarak Ivy yöntemi ile kanama zamanı tek hekim tarafından bakılmıştır. Yine periferik yayma parmak ucundan tek hekim tarafından yapılmıştır ve değerlendirilmiştir.

Hastalardan kan örnekleri menstrüasyonun 1-5. günlerinde alınmıştır. Oral kontraseptif ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanan hastaların ilaçlarına testten en az 10 gün önce ara verilmiştir. Örnek alınacağı gün hastaların laboratuvara 12 saatlik açlık sonrası gelmeleri istenmiştir.

Venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde, oturur pozisyonda antekubital venlerden vakumlu tüplere alınmıştır ve aynı gün içerisinde hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışılmıştır.

Tam kan sayımı Celldyn-3700© Abbot cihazında, PT, aPTT ve fibrinojen optik metotla(optical method) Diagon CoagXL(Budapest, Hungary) cihazında, vWF antijeni immünotürbidimetrik metotla Star©-Diagnostica Stago cihazında, ristosetin kofaktör agregometrik metotla Chrono-Log cihazında, F8 koagülometrik metotla ve F13 kromojenik metotla ölçülmüştür.

Referans aralıkları Hgb 12-14 g/dL; Plt 150000- 450000/mm³ ; PT 7-12,9 sn; aPTT 18,5-33,5 sn; INR 0,8-1,3; Ristosetin kofaktör aktivitesi 50,0-200,0(%) ; vWF antijeni 50,0-200,0(%) , F8 için alt sınır 35,0(%) ve F13 için alt sınır 65,0(%) kabul edilmiştir. Bu aralıklar dışında ki değerler patolojik olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz;

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirmesinde Statistical Package for the Social Sciences 18 paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler hastaların dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%), sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Hastaların tanılarına göre prevalansı hesaplanmıştır. Grupların karşılaştırılmasında Pearson ki kare, Mann Whitney-U ve One sample T-Test istatistiksel testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $14,33 \pm 1,83$ (minimum 10,50- maksimum 17,90) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, boy uzunluğu, boy uzunluğu SDS değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların yaş ve fiziksel özellik değişkenleri

	Ortalama $\pm$ SS	Median	Minimum	Maximum
Yaş (yıl)	$14,33 \pm 1,83$	14,00	10,50	17,90
Vücut ağırlığı (kg)	$56,38 \pm 12,76$	54,40	32,00	94,20
Vücut ağırlığı SDS	$0,38 \pm 1,56$	0,20	-3,10	4,30
Boy uzunluğu (cm)	$156,60 \pm 7,37$	157,30	131,00	170,30
Boy uzunluğu SDS	$-0,36 \pm 1,29$	-0,23	-4,50	2,40

Hastaların ortalama menstrüasyon günü $12,49 \pm 4,76$ gün, menstrüasyon sıklığı ortalama $26,61 \pm 14,13$ gün ve günlük değiştirilen ped sayısı ortalaması $4,22 \pm 1,53$ adet olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.).

Tablo 4. 2. Hastaların menstrüasyon özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS	Median	Minimum	Maximum
Menstrüasyon günü	$12,49 \pm 4,76$	10,00	8,00	27,00
Menstrüasyon sıklığı	$26,61 \pm 14,13$	25,00	13,00	120,00
Günlük ped sayısı	$4,22 \pm 1,53$	4,00	2,00	9,00

Hastaların 8'inin (%15,7) kronik hastalığı olduğu ve 25'inin (%49,0) ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.). Hastaların kullandıkları ilaçlar demir preparatları,

levotiroksin ve kısa süreli oral kontraseptifler olup kanama diyatezine herhangi bir etkileri yoktur.

Tablo 4. 3. Hastaların kronik hastalık ve ilaç kullanım dağılımı

		n	%
Kronik hastalık	Yok	43	84,3
	Var	8	15,7
Kronik hastalık adı	Akut Romatizmal Ateş	1	2,0
	Astım	1	2,0
	Hipofizer Yetmezlik	1	2,0
	Hipotiroidi	2	3,9
	Kseroderma Rigitosa	1	2,0
	Mental Retardasyon	1	2,0
	Sublinik Hashimoto	1	2,0
İlaç kullanımı	Yok	26	51,0
	Var	25	49,0

Hastaların aile öyküleri incelendiğinde 12'sinin (%23,5) ailesinde menoraji öyküsü olduğu; 10'unda (%19,6) annesinde, 4'ünde (%7,8) teyzesinde, 3'ünde (%5,9) halasında menoraji olduğu saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (%7,8) sözel olarak alınan anamneze göre ailede kanama öyküsü olduğu; 2'sinde (%3,9) annesinde, 2'sinde (%3,9) dayısında kanama bozukluğu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4. 4. Hastaların aile öyküsü

		n	%
Ailede menoraji	Yok	39	76,5
	Var	12	23,5
Aile öyküsü olan kişi	Yok	39	76,5
	Anne	10	19,6
	Teyze	4	7,8
	Hala	3	5,9
Ailede kanama bozukluğu	Yok	47	92,2
	Var	4	7,8
Ailede kanama bozukluğu olan kişi	Yok	47	92,2
	Anne	2	3,9
	Dayı	2	3,9

Hastaların 9'unun (%17,7) daha önce geçirilmiş operasyon öyküsü olduğu saptanmıştır. Operasyon öyküsü olan hastaların 1'inde (%2,0) operasyon sonrası uzun kanama olduğu belirtilmiştir (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 5. Hastaların geçirilmiş operasyon öyküsü

		n	%
Operasyon öyküsü	Yok	42	82,4
	Var	9	17,7
Operasyon türü	Yok	42	82,4
	Adenoidektomi	3	5,9
	Appendektomi	1	2,0
	Humerus fraktürü	1	2,0
	Şaşılık	1	2,0
	Tiroglossal kist	1	2,0
	Tonsillektomi	4	7,8
Post op uzun kanama	Yok	50	98,0
	Var	1	2,0

Hastaların 11'inin (%21,6) menoraji dışında ek kanama bulgusu olduğu; 7'sinde (%13,7) burun kanaması, 6'sında (%11,8) ekimoz, 1'inde (%2,0) rektal kanama olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6.).

Tablo 4. 6. Hastaların ek kanama bulgusu dağılımı

		n	%
Ek kanama bulgusu	Yok	40	78,4
	Var	11	21,6
Ek kanama bulgusu	Yok	40	78,4
	Burun kanaması	7	13,7
	Ekimoz	6	11,8
	Rektal kanama	1	2,0

Hastaların hiçbirinde periferik yaymada patoloji saptanmamıştır. Hastalardan 29'unun (%56,9) hematolojik tetkiklerinde en az bir patolojik laboratuvar bulgusu olup bu hastalardan sadece 9'unda (%17,7) pıhtılaşma bozukluğu ile ilişkili olan patolojik laboratuvar bulgusu saptanmıştır. Bu hastaların 24'ünün (%47,0) anemi, 4'ünün (%7,8) vWF düzeyinde düşüklük, 4'ünün (%7,8) faktör 8 düzeyinde düşüklük ve 1'inin (%2,0) Ricof düşüklüğü olduğu saptanmıştır (Tablo 4.7.). Ricof düşüklüğü

olan hastanın vWF antijen düzeyi normal olup tip 2 vWH olabileceği düşünüldü ancak ileri tetkik yapılamadı. Bir hastada da (%2,0) INR yüksekliği saptanmış olup faktör 7 düzeyi %49 olarak saptandığı için faktör 7 eksikliği olarak değerlendirildi.

Tablo 4. 7. Hastaların hematolojik tanı dağılımı

		n	%
Periferik yayma	Patoloji yok	51	100,0
	Patolojik var	0	0,0
Patolojik bulgu	Yok	22	43,1
	Var	29	56,9
Pıhtılaşma bozukluğu	Yok	42	82,3
	Var	9	17,7
Patolojik bulgu türü	Yok	17	33,3
	Anemi	24	47,0
	vWF düşüklüğü	4	7,8
	Faktör 8 düşüklüğü	4	7,8
	INR yüksekliği	1	2,0
	Ricof düşük	1	2,0

Hastaların 11'ine (%21,6) kadın doğum konsültasyonu sonucunda patoloji varlığı belirtilmiştir. Bunlardan 6'sında (%11,8) polikistik over (PCO), 3'ünde (%5,9) folikül kisti, 1'inde (%2,0) sağ overde corpus hemorajikum, 1'inde (%2,0) polikistik over sendromu (PCOS) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8.).

Tablo 4. 8. Hastaların kadın doğum hastalıkları konsültasyonu sonuçları

		n	%
Patoloji	Yok	40	78,4
	Var	11	21,6
Tanı	Folikül kisti	3	5,9
	PCO	6	11,8
	Sağ overde corpus hemorajikum	1	2,0
	PCOS	1	2,0

Hastaların 27'sinde (%52,9) endokrin hastalıkları konsültasyonu sonucu tanı konulmuş olup; en çok tanı 5 (%9,8) hasta ile polikistik over ve 4 (%7,8) hasta ile obezite olmuştur. Diğer tanıları Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Tablo 4. 9. Hastaların endokrin hastalıkları konsültasyonu sonuçları

Patoloji		N	%
	Yok	24	47,1
	Var	27	52,9
Tanı	Boy kısalığı	3	5,9
	Fazla kilolu	3	5,9
	Hiperandrojenomi	1	2,0
	Hipofizer yetmezlik	1	2,0
	Hipotiroidi	3	5,9
	Grade 2 karaciğer yağlanması	1	2,0
	Obezite	4	7,8
	Grade 1 karaciğer yağlanması	1	2,0
	Hirsutizm	3	5,9
	PCO	5	9,8
	PCOS	1	2,0
	Prolaktin yüksekliği	1	2,0
	Puberte prekoks	1	2,0
	Subklinik Hashimoto tiroiditi	2	3,9
	D vitamini eksikliği	2	3,9

Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hasta grupları arasında kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, ailede menoraji öyküsü, ailede kanama diyatezi öyküsü, ek kanama bulgusu olması, kadın doğum hastalıklarında patolojik bulgu saptanması ve endokrin patolojiler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.10.).

Tablo 4. 10. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların ek patolojiler açısından karşılaştırılması

		Pıhtılaşma bozukluğu yok n(%)	Pıhtılaşma bozukluğu var n(%)	χ^2	p*
Kronik hastalık	Yok	35(81,4)	8(18,6)	0,173	0,677
	Var	7(87,5)	1(12,5)		
İlaç kullanımı	Yok	20(76,9)	6(23,1)	1,076	0,300
	Var	22(88,0)	3(12,0)		

Tablo 4.10. Devamı

		Pıhtılaşma bozukluğu yok n(%)	Pıhtılaşma bozukluğu var n(%)	x ²	p*
Ailede menoraji öyküsü	Yok	32(82,1)	7(17,9)	0,010	0,919
	Var	10(83,3)	2(16,7)		
Ailede kanama diyatezi öyküsü	Yok	38(80,9)	9(19,1)	0,930	0,335
	Var	4(100,0)	0(0,0)		
Ek kanama bulgusu	Yok	31(77,5)	9(22,5)	3,005	0,083
	Var	11(100,0)	0(0,0)		
KDH ile ilgili patoloji	Yok	33(82,5)	7(17,5)	0,003	0,958
	Var	9(81,8)	2(18,2)		
Endokrin patoloji	Yok	18(75,0)	6(25,0)	1,687	0,194
	Var	24(88,9)	3(11,1)		

*Ki kare testi

Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların tam kan sayımı ve koagülasyonla ilgili laboratuvar değerleri ile menstrüasyona ilişkin özellikleri dağılımlarına göre Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.'de karşılaştırılmıştır. Ortalama aPTT değeri, pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak ortalama Hgb, MCV, PLT, PT, INR, fibrinojen ve kanama zamanı değerleri her iki grupta benzer düzeylerdeydi.

Ortalama Ricof değeri, pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda anlamlı düzeyde düşük saptandı (Tablo 4.11.).

Tablo 4. 11. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Pıhtılaşma bozukluğu yok n= 42	Pıhtılaşma bozukluğu var n=9	p*
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
HGB (g/dl)	11,67±2,11	11,37±2,40	0,710
MCV (fl)	81,69±5,51	81,37±7,34	0,879
PLT (sayısı/uL)	288104,76±68178,26	282222,22±77199,06	0,819
PT (sn)	10,77±1,40	11,53±1,03	0,078
aPTT (sn)	25,23±1,88	28,12±2,58	0,000

Tablo 4.11 Devamı

	Pıhtılaşma bozukluğu yok n= 42 Ortalama±SS	Pıhtılaşma bozukluğu var n=9 Ortalama±SS	p*
INR	1,10±0,12	1,13±0,13	0,432
Fibrinojen (mg/dL)	272,17±54,42	259,33±52,02	0,521
Ricof (%)	79,90 ± 23,96	61,22 ±12,20	0,002
Kanama Zamanı (dk)	5,06 ±1,45	53,31 ±1,62	0,649

***T Testi**

HGB: hemoglobin, MCV: ortalama eritrosit hacmi, PLT: trombosit sayısı, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: uluslararası normalleştirilmiş oran, Ricof: ristosetin kofakföer aktivitesi

Menstrüasyon süresi, menstrüasyonlar arası geçen süre ve menstrüasyon sırasında günlük değıştirilen ortalama ped sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda vWF antijeni ve F8'in medyan değeri anlamlı düzeyde düşük saptandı. F13 medyan değeri ise pıhtılaşma bozukluğu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.12.).

Tablo 4. 12. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması

	Pıhtılaşma bozukluğu yok n= 42 Medyan (Min-Max)	Pıhtılaşma bozukluğu var n=9 Medyan (Min-Max)	p*
Menstrüasyon süresi (gün)	10,5 (8-27)	10 (10-17)	0,745
Menstrüasyon aralığı (gün)	25 (13-120)	24 (18-29)	0,385
Günde değıştirilen ped sayısı	4 (2-9)	3 (2-8)	0,281
vWF antijeni (%)	89 (50-260,7)	61,1 (43,1-98,1)	0,003
F8 (%)	68,65 (41-154,7)	35 (22,2-89,9)	0,001
F13 (%)	62,5 (60-95)	67 (60-81)	0,017

*Mann-Whitney U testi

vWF: von Willebrand faktör antijeni, , F8: faktör 8, F13: faktör13

Kadın hastalıkları ve doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların tam kan sayımı ve koagülasyonla ilgili laboratuvar değerleri ile menstrüasyona ilişkin özellikleri dağılımlarına göre Tablo 4.13. ve Tablo 4.14.'te karşılaştırılmıştır. Kadın hastalıkları ve doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların ortalama Hgb, MCV, PLT, aPTT, PT, INR, fibrinojen, Ricof ve kanama zamanı değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.13.).

Tablo 4. 13. Kadın doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın doğum patolojisi		p*
	Yok	Var	
	n= 40	n=11	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
HGB (g/dl)	11,82±1,94	10,91±2,75	0,216
MCV (fl)	81,54±5,10	81,97±8,13	0,871
PLT (sayısı/uL)	292972,50±69118,90	265590,91±67620,57	0,248
PT (sn)	10,76±1,33	11,44±1,40	0,138
aPTT (sn)	25,72±2,23	25,82±2,55	0,898
INR	1,09±0,11	1,14±0,13	0,205
Fibrinojen (mg/dL)	272,78±54,22	259,45±53,01	0,472
Ricof (%)	74,80 ± 22,75	83,18 ±25,53	0,297
Kanama Zamanı (dk)	5,03 ±1,48	5,33 ±1,47	0,560

*T testi

Menstrüasyon sırasında günlük değiştirilen ped sayısının medyan değerleri kadın hastalıkları ve doğum patolojisi olan hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak menstrüasyon süresi, menstrüasyonlar arası geçen süre, vWF antijeni, F8 ve F13'ün medyan değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.14.).

Tablo 4. 14. Kadın doğum patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın doğum patolojisi		p*
	Yok	Var	
	n= 40	n=11	
	Medyan	Medyan	
	(Min-Max)	(Min-Max)	
Menstrüasyon süresi (gün)	10 (8-25)	13 (9-27)	0,132
Menstrüasyon aralığı (gün)	24,5 (13-120)	26 (18-29)	0,408
Günde değiştirilen ped sayısı	4 (2-9)	3 (2-4)	0,014
vWF antijeni (%)	83,95 (43,1-260,7)	89 (47-143,2)	0,757
F8 (%)	67,15 (22,2-154,7)	64,7 (32,9-125,9)	0,663
F13 (%)	64 (60-95)	63 (60-87)	1,000

*Mann-Whitney U testi

Endokrin patolojisi olan ve olmayan hastaların tam kan sayımı ve koagülasyonla ilgili laboratuvar değerleri ile menstrüasyona ilişkin özellikleri dağılımlarına göre Tablo 4.15. ve Tablo 4.16.'da karşılaştırılmıştır. Ortalama Hgb, MCV, PLT, aPTT, PT, INR, fibrinojen, Ricof ve kanama zamanı değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.15.).

Tablo 4. 15. Endokrin patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Endokrin patoloji		p*
	Yok	Var	
	n= 24	n=27	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
HGB (g/dl)	11,73±1,53	11,53±2,59	0,739
MCV (fl)	81,68±5,82	81,60±5,87	0,958
PLT (sayısı/uL)	288216,67±65805,58	286044,44±73079,18	0,912
PT (sn)	11,13±1,37	10,70±1,35	0,261
aPTT (sn)	26,00±2,40	25,50±2,18	0,439
INR	1,12±0,13	1,09±0,11	0,372
Fibrinojen (mg/dL)	264,38±45,11	274,81±60,79	0,494
Ricof (%)	71,42 ± 19,57	81,22 ± 25,78	0,136
Kanama Zamanı (dk)	4,93 ± 1,59	5,25 ± 1,37	0,451

*T Testi

Menstrüasyon süresi, menstrüasyonlar arası geçen süre, menstrüasyon sırasında günlük değiştirilen ped sayısı, vWF antijeni, F8 ve F13'ün medyan değerleri açısından endokrin patoloji açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.16.).

Tablo 4. 16. Endokrin patolojisi olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması

	Endokrin patoloji		p*
	Yok	Var	
	n= 24	n=27	
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	
Menstrüasyon süresi (gün)	10 (8-21)	11 (8-27)	0,390
Menstrüasyon aralığı (gün)	25 (13-37)	25 (18-120)	0,532
Günde değiştirilen ped sayısı	4 (2-8)	4 (2-9)	0,511
vWF antijeni (%)	94,3 (43,1-260,7)	81 (47-178,7)	0,266
F8 (%)	70,9 (22,7-132,6)	64,8 (22,2-154,7)	0,955
F13 (%)	64 (60-69)	64 (60-95)	0,846

*Mann-Whitney U testi

Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan hastaların tam kan sayımı ve koagülasyonla ilgili laboratuvar değerleri ile menstrüasyona ilişkin özellikleri dağılımlarına göre Tablo 4.17. ve tablo 4.18.'de karşılaştırılmıştır. Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan grup arasında ortalama Hgb, MCV, PLT, aPTT, PT, INR, fibrinojen, Ricof ve kanama zamanı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.17.).

Tablo 4. 17. Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Ergenliğin dönemleri		p*
	Erken(<14 yaş)	Geç(>14yaş)	
	n= 25	n=26	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
HGB (g/dl)	11,72±2,06	11,52±2,25	0,741
MCV (fl)	82,24±4,90	81,06±6,58	0,471
PLT (sayısı/uL)	288068,00±55140,02	286103,85±81361,91	0,920
PT (sn)	10,97±1,27	10,84±1,47	0,746
aPTT (sn)	26,09±2,47	25,40±2,07	0,283
INR	1,11±0,10	1,09±0,13	0,563
Fibrinojen (mg/dL)	261,72±40,81	277,77±63,57	0,291
Ricof (%)	70,72 ± 19,56	82,27 ±25,63	0,077
Kanama Zamanı (dk)	5,16 ±1,25	5,04 ±1,67	0,771

*T Testi

Ergenliğin erken dönemi olup olmadığına göre menstrüasyon süresi, menstrüasyonlar arası geçen süre, menstrüasyon sırasında günlük değiştirilen ped sayısı, vWF antijeni, F8 ve F13'ün medyan değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.18.).

Tablo 4. 18. Ergenliğin erken döneminde olan ve olmayan hastaların hematolojik parametrelerinin ve menstrüasyon özelliklerinin karşılaştırılması

	Ergenliğin dönemleri		p*
	Erken(<14yaş)	Geç(>14yaş)	
	n= 25	n=26	
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	
Menstrüasyon süresi (gün)	10 (8-27)	11 (8-25)	0,396
Menstrüasyon aralığı (gün)	25 (18-33)	25,5 (13-120)	0,400
Günde değiştirilen ped sayısı	4 (3-9)	3,5 (2-8)	0,165
vWF antijeni (%)	80,9 (43,1-169,9)	86,95 (47-260,7)	0,254
F8 (%)	65,5 (22,2-125,9)	65,95 (30,5-154,7)	0,528
F13 (%)	63 (60-81)	64,5 (60-95)	0,946

* Mann-Whitney U testi

Pıhtılaşma bozukluğu saptanan 9 hastanın değerleri Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4. 19. Pıhtılaşma bozukluğu olan hastaların hematolojik parametreleri

Hasta	Hgb (g/dl)	PT (sn)	aPTT (sn)	INR	Fibrino-jen (mg/dL)	Vwf: Ag(%)	Ricof (%)	F8 (%)	F13 (%)	KZ (dk)
1	12,40	11,60	32,30	1,16	340,00	64,8	58,0	22,2	67,0	6,80
2	11,60	9,50	26,40	0,88	314,00	70,4	83,0	30,5	60,0	2,15
3	12,80	11,00	29,30	1,09	232,00	43,1	52,0	22,7	67,0	7,00
4	11,70	11,40	23,90	1,17	222,00	48,8	71,0	39,6	65,0	4,50
5	12,20	11,80	27,50	1,19	238,00	47,1	53,0	35,0	68,0	6,60
6	12,00	11,50	31,40	1,10	289,00	61,1	74,0	32,9	65,0	3,60
7	5,10	12,40	27,40	1,14	189,00	47,0	59,0	47,2	75,0	5,50
8	12,90	11,30	28,10	1,08	212,00	84,1	45,0	89,9	81,0	6,00
9	11,70	13,30	26,80	1,36	298,00	98,10	56	69,30	65	5,60

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Aşırı ve düzensiz âdet kanamasını ifade eden menoraji ve metroraji adölesan kızlarda sık görülen bir şikayettir. Bu yakınmayla başvuran çocukların bir kısmında pıhtılaşma bozuklukları saptanmaktadır. Biz bu çalışmada menoraji şikayetiyle başvuran adölesan kız çocuklarında pıhtılaşma bozukluklarının varlığını araştırdık.

Çalışmamıza sadece 18 yaş altındaki kız çocukları dahil edilmiş ve yaş ortalaması 14,33 yıl olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında menoraji her yaş grubunun hastalığı olmasına rağmen adölesan dönemde daha sık görülmektedir. Ancak birçok çalışmada adölesan çocuklarla birlikte erişkinler de değerlendirilmiştir. Dolayısıyla belirtilen yaş aralığı 15-51 yıl, ortalama yaş ise 13,4-33 yıl arasında değişmektedir (Başaran, 2010; Hacıoğlu, 2009; Kılıç, 2011; Şahin, 2019). Türkiye’den bildirilen ve sadece adölesanların dahil edildiği iki çalışmada ise yaş ortalaması bizim çalışmamıza yakın olarak 14,4 ve 13,4 yıl olarak belirtilmektedir (Başaran, 2010; Şahin, 2019).

Çalışmamızda hastaların ortalama menstrüasyon günü $12,49 \pm 4,76$ gün, menstrüasyon sıklığı ortalama $26,61 \pm 14,13$ gün ve günlük değiştirilen ped sayısı ortalama $4,22 \pm 1,53$ adet olarak saptanmıştır. Aşırı menstrüel kanama yakınmasıyla başvuran adölesanların retrospektif incelendiği bir çalışmada ortalama kanama süresi 18 ± 18 (3-96) gün, kullandıkları ped sayısı günde ortalama 5 adet olarak bildirilmektedir (Şahin, 2019). Demir eksikliği gelişmiş olan kadınlarda ortalama kanama süresi 6 gün; günlük ortalama ped sayısı ise 4,20 saptanmıştır (Akay, 2002). Ankara’da yapılan bir çalışmada kanama süresi ortalama 17,3 gün olarak bildirilmektedir (Başaran, 2010). Denizli ‘de menorajili hastalar üzerine yapılan bir çalışmada kanama süresi $8,24 \pm 0,18$, günlük ortalama ped sayısı $24,39 \pm 0,81$ olarak saptanmıştır (Kılıç, 2011). Yapılan çalışmalar birbirine yakın süreler ve ped kullanımları ortaya çıkarmaktadır. Ancak Denizli’de yapılan ve ped kullanım sayısının diğerlerinden çok fazla bildirildiği çalışmada hastaların yaklaşık yarısında von Willebrand hastalığı veya trombosit fonksiyon bozukluğu gibi bir hemostaz bozukluğu saptandığı görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 8’inin (%15,7) kronik hastalığı olduğu ve 25’inin (%49,0) ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar demir

preparatları, levotiroksin ve oral kontraseptifler olup kanama diyatezine herhangi bir etkileri yoktur. Çalışmamızda %4,0 oranında hipotiroidi saptanmıştır. Şahin, menorajisi olan hastaların aynı zamanda %12,8'inde obezite, %10,6'sın da hirsutizm, %2,3'ünde akne, %0,8'inde guatr saptandığını bildirmiştir (Şahin, 2019).

Çalışmaya dahil edilen hastaların aile öyküleri incelendiğinde %23,5'inin ailesinde menorajisi olan bir birey olduğu, %7,8'inde ise ailede kanama öyküsü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yalnızca %2,0'ında operasyon sonrası uzun süren kanama öyküsü belirtilmiştir. Ancak bu hastanın bakılan tetkiklerinde herhangi bir kanama diyatezine yol açacak patoloji saptanmamıştır.

Başaran'ın yaptığı çalışmada yalnızca %5,6'sının ailesinde menoraji öyküsünün olduğu saptanmıştır (Başaran, 2010). Bu oran bizim çalışmamızdakinin yaklaşık %25,0'ı kadardır. Bu da üçüncü şahıslara ait alınan öykülerin farklı sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Zira aile bireylerine ait öykü bizzat şahısların kendilerine değil, çoğunlukla muayene edilen hasta veya o sırada refakat eden kişiye sorularak alınmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan %21,6 ek kanama bulgusu olduğu saptanmıştır. Kılıç, menoraji dışında mukoza kanaması olan hastaların oranını %21,9 saptamıştır (Kılıç,2011). Yapılan bir çalışmada vWF eksikliği olan hasta grubu ile herhangi bir kanama bozukluğu olmayan kontrol grubu ek kanamalar açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunda %40,0 kontrol grubunda ise %34,0 oranında uzun kanama saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlam saptanamamıştır (Değirmenci, 2012). İmmun trombositopenili (İTP) hastalarda en sık görülen kanama bulgusu cilt bulguları olmakla beraber az bir oranda da olsa menometroraji ile başvuran olgular da bulunmaktadır (Akyüz ve ark., 2013a). Güneydoğu'da yine İTP'li hastalar üzerinde yapılan çalışmada çok büyük oranda cilt lezyonlarıyla birlikte %2,7 oranında menometroraji saptanmıştır (Akyüz ve ark., 2013b). vWH'lı hastalarda en sık rastlanan kanama bulgusu olarak diş eti kanaması veya spontan ekimozları bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hacıoğlu, 2009). Bazı çalışma gruplarında ise en sık kanama bulgusunun menoraji olduğu, ikinci semptom olarak da %44,7'sinde hematom gözlendiği bildirilmektedir (Ragni ve ark., 1999). Dilley ve ark. yaptığı çalışmada menorajisi olan hastaların bulunduğu hasta grupta ve menorajisi olmayan kişilerin

olduğu kontrol grubunda karşılaştırma yapmıştır. Bu çalışmada çalışmaya katılanların %48,0'ında kanama diyatezi düşündürecek ek kanama bulgusu saptanmamıştır (Dilley ve ark., 2001). Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin vWH ile ilgili yaptığı çalışmada en sık kanama bulgusu olarak menoraji, ikinci sıklıkta ekimoz saptanmışlardır (James ve ark., 2006). Çalışmamız, menorajili kişilerde yapılan çalışmalarla ek kanama bulgusu olarak paralellik göstermektedir. Ancak kanama bozuklukları araştırılan çalışmalarda menoraji ilk bulgu olmaktan öte ikinci, üçüncü bulgu olarak saptandığı dikkat çekmektedir. Kanama bozukluğu araştırılan hastaların incelendiği çalışmalara baktığımızda en sık görülen lezyonun cilt lezyonları olması beklediğimiz bir bulgu olup literatürle paraleldir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde periferik yaymada patoloji saptanmamıştır. Kanama diyatezi olan hastalarda, büyük olasılıkla altta yatan demir eksikliğine bağlı olarak hipokromi ve mikrositoz görülebilmektedir (Hacıoğlu, 2009). Olgularımızın %56,9'u altta yatan bir hematolojik bozukluğa sahipti. Bu hematolojik bozuklukların 24'ünün (%47,0) anemi, 4'ünün (%7,8) vWF düzeyinde düşüklük, 4'ünün (%7,8) faktör 8 düzeyinde düşüklük ve 1'inin (%2,0) Ricof düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Ricof düşüklüğü olan hastanın vWF antijen düzeyi normal olup tip 2 vWH olabileceği düşünüldü ancak ileri tetkik yapılamadı. Bir hastada da (%2,0) INR yüksekliği ve faktör 7 düzeyinde düşüklük saptanmış olup faktör 7 eksikliği olarak değerlendirildi. Menorajili hastaların dahil edildiği bazı çalışmalarda vWH %5,0 ile %36,0 trombosit işlev bozukluklarının %2,0 ile %44,0, pıhtılaşma faktör eksikliklerinin %8,0 ile %9,0, trombositopeninin %13,0 ile %20,0 arasında olduğu saptanmıştır (Ahuja and Hertweck, 2010). Başaran'ın yaptığı çalışmada olguların %25,0'ında altta yatan hematolojik bozukluk saptanmış olup bu hematolojik bozukluklardan en fazla görüleni kronik İTP olarak belirtilmiştir (Başaran, 2010). Akut ITP tanılı çocukların incelendiği bir çalışmada ise %7,5 oranında menometroraji saptanmıştır (Akyüz ve ark., 2013). Kılıç ve ark. 10 yılda başvuran menorajili adölesanları kapsayan çalışmalarında %6,4 oranında primer koagülasyon bozukluğu tespit etmişlerdir (Kılıç ve ark., 2005). Menoraji şikâyeti olan kadınlarda kanama bozukluğu prevalansı %20,0'lara ulaşmaktadır ve bu kanama bozukluklarının içinde en sık görüleni ise vWH'dir (Shaw, 1994). Claesens ve Cowell 9 yılda menoraji ile başvuran hastaların yalnızca %19,0'ında koagülopati tespit etmişlerdir (Claessens and

Cowell, 1981). Menorajili adölesanlar ve erişkin kadınları içeren çalışmalarda hematolojik bozukluk olarak sonuçlar birbirine yakın ve birbirini desteklemektedir.

Hastaların menoraji, dismenore, menometroraji vb. semptomlarında genelde jinekolojik patolojiler ön plana çıkıp kanama diyatezi atlanmaktadır. Çalışmamızda menoraji ile başvuran çocuklarda önemli oranda pıhtılaşma bozukluğu ile birlikte jinekolojik patolojiler de bulunmaktadır. Kadın hastalıkları ve doğum kliniği ile yapılan konsültasyon sonucunda hastalarımızın %21,6'sında patoloji (%11,8 polikistik over, %5,9 folikül kisti, %2,0 sağ overde corpus hemorajikum ve %2,0 polikistik over sendromu) saptanmıştır. Bu oran, literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça fazla görünmektedir. Ancak hematolojik parametreler ve menstrüasyon özellikleri açısından bu patolojiler bir fark oluşturmamaktadır. Şahin'in Ankara'da yaptığı çalışmada menorajisi olan hastaların pelvik ultrasonografi sonucunda hiçbir olguda yapısal neden saptanmamıştır (Şahin, 2019). Başaran'ın yaptığı çalışmada ise sadece bir hastada pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü olduğu bildirilmiştir (Başaran, 2010). PKOS üreme çağındaki kadınların %6-20'sini etkilemekte ve menstrüel düzensizliklere neden olmaktadır (Sıklar ve ark., 2015). Menarştan sonraki ilk 2 yılda adet döngülerinin yaklaşık yarısı anovulatuvardır. Bu nedenle anovulatuvar adet döngüleri adölesan dönemdeki ağır adet kanamalarının en sık nedenidir (Metcalf ve ark., 1983).

Menoraji ile başvuran hastalarda günlük kullanılan ped sayısı ile Hgb arasında korelasyon olduğu, günlük ped sayısı arttıkça Hgb konsantrasyonunun azalma eğilimi gösterdiği bildirilmektedir (Şahin, 2019). Ancak altta yatan bir pıhtılaşma bozukluğu olması durumunda kanamanın daha uzun sürmesi veya daha yoğun olması; sonuç olarak da kronik kan kaybına bağlı olarak daha yüksek oranda anemi gelişmesi beklenir. Ancak bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu varsayımı desteklememektedir. Pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan grupların menstrüasyon günü, menstrüasyon sıklığı, günlük değiştirilen ped sayısı ve Hgb değerleri arasında fark olmadığı gözlenmiş ve pıhtılaşma bozukluğu olması ile kaybedilen kan miktarı ve anemi gelişmesi arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç pıhtılaşma bozukluğu dışındaki menoraji sebeplerinin de menorajinin derecesini aynı şekilde etkilediğini göstermektedir.

Her iki grup arasında trombosit sayısı, ortalama PT, INR ve fibrinojen değerleri ile kanama zamanı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pıhtılaşma bozukluğu saptanan hastalar arasında trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, PT değerini uzatacak faktör eksikliği veya hipo-afibrinojenemi gibi tanı konulan bir hasta olmadığı için bu sonuç normal olarak değerlendirildi. Aktive PTT değerlerinin anlamlı derecede yüksek olup, VWF antijeni, faktör 8 ve Ricof değerlerinin düşük olması ise pıhtılaşma bozukluğu saptanan hastaların tanılarıyla ilişkilidir. Bu gruptaki 9 hastanın dördünde vWF kısmı eksikliği olup dördü de düşük faktör 8 değerleri nedeniyle hemofili A taşıyıcılığı tanısı almıştı. Ancak ne yazık ki bu taşıyıcılık genetik olarak doğrulanamadı. Kadir ve ark. alışmasında da vWH'li grupla kanama bozukluğu olmayan grup arasında Hgb düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken, vWH'li grupta aPTT değerleri beklendiği şekilde daha uzun saptanmıştır (Kadir ve ark., 1998).

Faktör 13 düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen pıhtılaşma bozukluğu saptanan hastaların medyan değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Öngörölmeyen bu yüksekliğin hasta sayısındaki yetersizliğe bağlı olabileceğini düşünöyoruz. Faktör 8 eksikliği olan hastalar çoğu zaman yaşıamın ilk yılında tanı almaktadır (Akelma ve ark., 2016). Bizim olgularımızda en düşük faktör 8 düzeyi %22,0 olduğu için daha önce semptom görölmemiş ve tanı almamıştı.

Anormal uterus kanaması olan hastaların izleminde anemi gelişebilmektedir. Disfonksiyonel uterus kanamalı (DUK) adölesan hastalarda hemoglobin değerlerinin düşük olduğu ve DUK tedavisi sonrasında değerlerin yükseldiği saptanmıştır (Başaran, 2010). Özellikle erişkin kadınlarda demir eksikliği anemisinin önemli nedenlerinden birisi de hipermenore ve polimenore gibi anormal uterus kanamasıdır (Dilek ve ark., 2000; Özbalcı ve ark., 2021). Bizim alışmamızda da %13,0'ı demir eksikliği anemisi olmak üzere hastaların %47,0'ının anemik olduğu saptandı.

Menoraji ile başvuran adölesan kız çocuklarında pıhtılaşma bozukluğunun araştırıldığı çalışmamızda, kanama diyetine neden olabilecek bir hastalığa rastlanmamıştır. Ancak olguların %17,7'sinde vWF, faktör 8 düzeyi, Ricof değeri veya faktör 7 düzeyi normal sınırların altında saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

1. Trombosit agregasyon testleri yapılamamıştır.
2. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla invitro kanama zamanı (PFA 100 vb) yapılamamıştır.
3. Faktör 8 düzeyi düşük saptanan hastalara hemofili taşıyıcılığı açısından genetik çalışma yapılamamıştır.
4. Nadir faktör eksiklikleri açısından faktör düzeyleri (Faktör 2, 7, 5, 10, 11) çalışılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamıza dahil edilen 51 hasta içinde faktör 7 eksikliği olarak değerlendirilen bir hasta dışında kanama diyatezi tanısı alan olmadı. Ancak olguların %17,7'sinde vWF, faktör 8 düzeyi, Ricof değeri veya faktör 7 düzeyi normal sınırların altında saptanmıştır.

- Hastaların aile öyküleri incelendiğinde %23,5'inde en az bir aile bireyinde menoraji öyküsü olduğu saptandı. Ayrıca %21,57 olguda kadın-doğum hastalıklarıyla ilgili ve %52,9 olguda endokrin patolojiler gözlemlendi. Ancak bu bulgular açısından pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında bir fark yoktu.
- Hastalardaki menstrüasyon özellikleri ve hemoglobin düzeyleri de pıhtılaşma bozukluğu olan ve olmayan grupta benzerdi. Bu da vWF veya faktör 8 düzeyinde düşüklük nedeniyle pıhtılaşma bozukluğu düşünülen hastalarda, düşüklüğün kliniği ağırlaştıracak düzeyde olmadığını göstermektedir.
- Kadın doğum ve endokrin patolojileri olan ve olmayan grupların menstrüasyon özellikleri ve hematolojik parametreleri her iki grupta benzerdi.
- Menoraji ile başvuran adolesan çocuklar pıhtılaşma bozuklukları açısından incelenmekle birlikte mutlaka kadın doğum hastalıkları ve endokrinolojik patolojiler yönünden de değerlendirilmelidir.
- Çalışmamızda adolesan çocuklarda menorajinin pıhtılaşma bozukluğundan çok ovulatuvar disfonksiyona bağlı geliştiği kanaatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):891-6.

Adeyemi-Fowode O, Simms-Cendan J. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2019;134(3):71-83.

Ahuja SP, Hertweck S. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(6):15-21.

Akay OM. Demir Eksikliği Anemisi Gelişen Menorajili Kadınlarda Konjenital veya Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Tam Kan Trombosit Agregasyonu ile Araştırılması, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2002, Eskisehir (Danışman: Prof. Dr. Zafer Gulbas).

Akelma Z, Pamir I, Yaralı N, Abdurrahman K, Bahattin T. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri: tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg,* 2016;10(1):1-6.

Akyüz FÇ, Kelekçi S, Söker M, Karabel M, Sen V, Üzel VH, Yolbas I, Gunes A. İmmün Trombositopenik Purpura Olgularımızın Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *J Turgut Ozal Med Cent.* 2013;20(3):246-51.

Akyüz FÇ, Söker M, Kelekçi S, Şen V, Özel H, Yolbaş İ, Gunes A. Türkiye'nin Güneydoğu'sundaki İTP olgularının özellikleri. *Göztepe Tıp Derg.* 2013b;28(2):71-8.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):201-7.

Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):382-9.

Başaran HÖ. Adolesan Disfonksiyonel Uterus Kanamalı Hastaların ve Tedavi Yanıtların Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Ankara (Danışman: Doc. Dr. Mine Durusu Tanrioğlu).

Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev.* 2002;16(3):193-202.

Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(4):413-9.

Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr.* 2001;138(6):856-61.

Bilici M, Karaman S. Nadir Faktör Eksikliklerinde Ayırıcı Tanı. SABİAD. 2019;2(3):126-9.

Bull JR, Rowland SP, Scherwitzl EB, Scherwitzl R, Danielsson KG, Harper J. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles. NPJ Digit Med. 2019;2(1):1-8.

Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019;32(3):249-53.

Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):CD002042.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron deficiency--United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002;51(40):897-9.

Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception. 2011;83(3):242-7.

Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(4):215-22.

Claessens EA, Cowell CA. Dysfunctional uterine bleeding in the adolescent. Pediatr Clin North Am. 1981;28(2):369-78.

Committee Opinion No. 710: Counseling Adolescents About Contraception. Obstet Gynecol. 2017;130(2):e74-e80.

Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2012;120(1):197-206.

Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. Thromb Res. 2017 Mar;151 Suppl 1:S70-S77.

Değirmenci VG. Menoraji ile Başvuran Hastalarda von Willebrand Faktör Antijeni ve Ristosetin Kofaktör Aktivitesi Düzeyleri, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012, Hatay (Danışman: Doc. Dr. Mehmet Rami Helvacı).

Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Fak Derg. 2000;7(2):51-6.

Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, Lurye D, Evatt B. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. Obstet Gynecol. 2001;97(4):630-6.

Diz Küçükkaya R. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. İç Hast Derg. 2010;17:33-43.

Díaz R, Dietrich JE, Mahoney Jr D, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):324-9.

Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(6):499-501.

Duga S, Salomon O, editors. Factor XI deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):416-25.

El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(6):513-20.

El-Nashar SA, Shazly SA, Famuyide AO. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecol Surg.* 2015;12(3):157-63.

Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Ağır Adet Kanaması Olan Ergenlerin Kanama Diyatezi Açısından Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri.* 2018;16(2):160-9.

Fehring RJ, Schneider M, Raviele K. Variability in the phases of the menstrual cycle. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2006;35(3):376-84.

Ghai S, Rajan DK, Asch MR, Muradali D, Simons ME, TerBrugge KG. Efficacy of embolization in traumatic uterine vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(11):1401-8.

Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1183-9.

Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, Pattison HM, Prileszky G, Roberts TE, Sanghera S, Barton P, Gray R, Kai J, ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health Technol Assess.* 2015;19(88):1-118.

Gursel T, Biri A, Kaya Z, Sivashoglu S, Albayrak M. The frequency of menorrhagia and bleeding disorders in university students. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(5):467-74.

Gürsel T. Von Willebrand Hastaları. VI Mezuniyet sonrası eğitim kursu THD Kongresi Kitapçık. 2002:117-26.

Güngör O, Albayrak D. Samsun ilinde 7-14 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığı. *Behçet Uz Çocuk Hast Derg.* 2018;8(2):122-6.

Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(3):335-40.

Hacıoğlu SK. Menorajili Hastalarda Von Willebrand Hastalığı ve Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Araştırılması, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yan dal Uzmanlık Tezi, 2009, Denizli (Danışman: Prof. Dr. Ali Keskin).

Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.

Hamani Y, Ben-Shachar I, Kalish Y, Porat S. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2769-e13.

Handin RI. Inherited platelet disorders. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):396-402.

Health Quality Ontario. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (52 mg) for Idiopathic Heavy Menstrual Bleeding: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(18):1-119.

Hurwitz A, Massone R, Lopez BL. Acquired bleeding disorders. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):691-713.

Jain S, Acharya SS. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(6):705-12.

James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Lee CA, Martínez-Perez O, McLintock C, Peyvandi F, Philipp C, Wilkinson J, Winikoff R. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):124-34.

James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Konkle BA, Martínez-Perez O, McLintock C, Peyvandi F, Winikoff R. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):12. e1-e8.

James AH, Lukes AS, Brancazio LR, Thames E, Ortel TL. Use of a new platelet function analyzer to detect von Willebrand disease in women with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):449-55.

James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding Disorders in Premenopausal Women: (Another) Public Health Crisis for Hematology? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:474-485.

Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):628-31.

Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485–89.

Kadir R, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(5):832-9.

Kılıç SÇ, Sarper N, Zengin E, Gelen SA. Screening bleeding disorders in adolescents and young women with menorrhagia. *Turk J Hematol*. 2013;30(2):168-76.

Kılıç İ, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;27(4):293-316.

Kılıç SÇ. Menorajili Adölesan ve Genç Kadınlarda Pıhtılaşma Kusurlarının Araştırılması, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011, Kocaeli (Danışman: Prof. Dr. Nazan Sarper).

Kravtsov DV, Wu W, Meijers JC, Sun M-F, Blinder MA, Dang TP, Wang H, Gailani D. Dominant factor XI deficiency caused by mutations in the factor XI catalytic domain. *Blood*. 2004;104(1):128-34.

Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):202. e1-. e7.

Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1345-51.

Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167(4):453-65.

Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril*. 2008;90(3):673-7.

Liu Y, Gold EB, Lasley BL, Johnson WO. Factors affecting menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):131-40.

Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2009;23(5):191-7.

Mann K, Krishnaswamy S, Lawson J, editors. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*. 1992;29(3):213-26.

Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243-52.

McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444-54.

McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*. 2012;27(2):40-5.

Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol*. 1983;97(2):213-219.

Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. 2011;124(3-4):229-36.

Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-8.

Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.

Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hebert PC; EAST Practice Management Workgroup; American College of Critical Care Medicine (ACCM) Taskforce of the Society of Critical Care Medicine (SCCM). Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma.* 2009 Dec;67(6):1439-42.

Nichols W, Hultin M, James A, Manco-Johnson M, Montgomery R, Ortel T, Rick M, Weinstein W, Yawn B P, von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) 1. *Haemophilia.* 2008;14(2):171-232.

Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(13):2029-37.

Nicholson WK, Ellison SA, Grason H, Powe NR. Patterns of ambulatory care use for gynecologic conditions: A national study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):523-30.

Oehler M, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(5):405-22.

Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(5):471-5.

Özbalcı D, Kaplanoğlu E, Alanoğlu EG, Gürdal O. Isparta’da riskinlerde demir eksikliği anemisi prevalansı ve etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;28(1):57-65.

Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Crit Care Med.* 2014;42(3):675-90.

Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio Jr RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol.* 2015;170(2):223-8.

Paroskie A, Oso O, DeBaun MR, Sidonio Jr RF. Both hemophilia health care providers and hemophilia a carriers report that carriers have excessive bleeding. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):e224-e30.

Paper R. Gynaecological complications in women with bleeding disorders. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2000;6 Suppl:28-33.

Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(2):239-42.

Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in the treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2095-106.

Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, Salomon O, Bolton-Maggs PH, Spreafico M, Menegatti M, Palla R, Siboni S, Mannucci PM. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006 Jul;12 Suppl 3:137-42.

Philipp C. Antifibrinolytics in women with HMB. *Thromb Res*. 2011;127(Suppl 3):113-S5.

Philipp CS, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels LA, Ayers C, Miller CH, Bachmann G, Evatt B, Saidi P. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):61-6.

Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, Bachmann G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):163. e1-. e8.

Powers JM, Buchanan G. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):729-45.

Ragni MV, Bontempo FA, Cortese Hassett A. von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999;5:313-317.

Rajpurkar M, O'Brien SH, Haamid FW, Cooper DL, Gunawardena S, Chitlur M. Heavy menstrual bleeding as a common presenting symptom of rare platelet disorders: illustrative case examples. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):537-41.

Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123-31.

Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(1):32-8.

Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):569-71.

Rowland AS, Baird DD, Long S, Wegienka G, Harlow SD, Alavanja M, Sandler DP. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology*. 2002:668-74.

Saxena R, Gupta M, Gupta P, Kashyap R, Choudhry V, Bhargava M. Inherited bleeding disorders in Indian women with menorrhagia. *Haemophilia*. 2003;9(2):193-6.

Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN*. 2015;10(3):e118-e23.

Sıklar Z, Berberoğlu M, Çamtosun E, Kocaay P. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(2):78-83.

Silva CD, Geraldés F, Silva IS. Levonorgestrel intrauterine system as a treatment option for severe menorrhagia in adolescent with type III von Willebrand disease. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013008833.

Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-65.

Shaw RW. Treating the patient with menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:1-2.

Streif W, Knöfler R, Eberl W. Inherited disorders of platelet function in pediatric clinical practice: a diagnostic challenge. *Klin Padiatr*. 2010;222(03):203-8.

Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524-e33.

Sucker C., Zotz R.B. (2015) The Cell-Based Coagulation Model. In: Marcucci C., Schoettker P, eds. *Perioperative Hemostasis*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015, p. 3-11.

Şahin NM. Aşırı Menstruel Kanama ile Adolesan Polikliniğine Başvuran 132 Olgunun Değerlendirmesi. *J Contemp Med*. 2019;9(1):59-64.

Thomas VG. The Link Between Human Menstruation and Placental Delivery: A Novel Evolutionary Interpretation: Menstruation and fetal placental detachment share common evolved physiological processes dependent on progesterone withdrawal. *BioEssays*. 2019;41(6):e1800232.

Thorne J, James P, Reid RJC. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception*. 2018;98(1):1-3.

Venkateswaran L, Dietrich JE. Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(2):80-5.

van Duursen MBM. Modulation of estrogen synthesis and metabolism by phytoestrogens in vitro and the implications for women's health. *Toxicol Res (Camb)*. 2017;6(6):772-94.

Vo K, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien S. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia*. 2013;19(1):71-5.

Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Dec;23(6 Suppl):S43-7.

Wilcox AJ, Dunson D, Baird D. The timing of the “fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ*. 2000;321(7271):1259-62.

Wisløff F, Jacobsen EM, Liestøl S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2002;108(5):263-71.

Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician*. 2009;80(11):1261-8.

Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res*. 2016;143:91-100.



6. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı



EK-2: Olgu Rapor Formu

"MENORAJİLİ HASTALARDA KANAMA DİYATEZİNİN ARAŞTIRILMASI" ÇALIŞMASI

Versiyon no: 1.0

Versiyon tarihi: 12.06.2019

OLGU RAPOR FORMU

Değerli katılımcı, aşağıdaki sorular menoraji tanısı konulan kanama diyatezi sıklığı ve nedenlerini belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Verdiğiniz cevaplar yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılacaktır. İlginiz için teşekkür ederiz.

Hasta TC No	
Adı Soyadı	
Doğum Tarihi	Yaş
Başvuru tarihi	
Cinsiyeti	
VA	
Boy	
Telefon	

BARKOD

1	Kronik, otoimmün, allerjik veya immünolojik hastalığı var mı?	☐ Var.... ☐ Yok (Varsa hastalık adı)
2	İlaç Kullanımı	☐ Var... ☐ Yok (varsa adı, dozu, süresi)
3	Menstrüasyon gün sayısı	
4	Günlük kullanılan ped sayısı	
5	Menstrüasyon sıklığı	
6	Ailede menoraji öyküsü	
7	Ailede kanama diyatezi öyküsü	
8	Ek kanama bulgusu	Purpura, ekimoz, gaitada gizli kan, burun kanaması, travma sonrası uzamış kanama, derin doku kanaması
9	Operasyon geçirmişse postop uzamış kanama öyküsü	☐ Evet... ☐ Hayır (varsa açıklayınız)
10	Kadın Hastalıkları ve Doğum Konsültasyon Notu	
11	Çocuk Endokrinolojisi Konsültasyon Notu	

Versiyon No: 001 Tarih 30.03.2016

Testler

	Test Adı	Sonuçlar
1	Hemogram	
2	Protrombin zamanı (PT)	
3	Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTT)	
4	INR	
5	Fibrinojen	
6	von Willebrand faktör(vWF) antijeni	
7	Ristosetin kofaktör	
8	Faktör 8	
9	Faktör 13	
10	Kanama zamanı	
11	Parmak ucu periferik yayma	

Versiyon No: 001 Tarih 30.03.2016