

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANORMAL MENSTRUEL KANAMALI ADOLESAN KIZ
ÇOCUKLARINDA KANAMA BOZUKLUĞU HASTALIKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mediha BULUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saadet AKARSU**

**ELAĞIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Saadet AKARSU _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bilimsel ve güncel methodlarla yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Saadet Akarsu'ya teşekkürlerimi sunarım. Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimimde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarıma, tanıdığım için çok şanslı olduğumu bildiğim arkadaşlarım Hatice, Mine, Yeliz'e ve asistanlık sürecimin hediyesi diğer çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim-öğretim hayatımın başında nice akranlarımla birlikte beni karşılamış, yolumu aydınlatmış olan ve rehberliğini hâlâ esirgemeyen değerli ilkokul öğretmenim Hasan Özdemir'e,

Sınırlı imkanlarına rağmen ben daha küçücükken bugünlerimi ideal edinmiş fedakar ve akıllı annem Münire Çelik'e, kocaman bir dünya ve kültür bütünü bana tanıtan babam Mustafa Çelik'e, asistanlığım süresince şefkat ve hoşgörüsünü hep hissettiğim, geleceği birlikte inşa etmekten heyecan ve mutluluk duyduğum canım eşim Murat Bulut'a...

teşekkür ederim...

ÖZET

Menstruel siklus uzunluğu ortalama 21-35 gündür ve menstruel kanama süresi 2-7 gündür. Normal menstruel kanama her siklusta 30-40 ml. ya da günde 3-6 ped kadardır. Anormal uterin kanama (AUB); gebe olmayan bir kadında menstruel volüm, sıklık veya süresinde herhangi bir anormalliği ifade eder. AUB adolesan kızlarda oldukça yaygın bir şikayettir. Ağır menstruel kanama (HMB), kanama süresinin 7 günden daha uzun olmasına veya bir siklusta meydana gelen kanamanın 80 ml'den fazla olmasına denir. Ağır menstruel kanama tarifleyen adolesan kızlarda %20'ye varan oranlarda alta yatan kanama bozukluğu saptanmıştır. Çalışmamızda anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran adolesan kızlarda kanama bozukluğu hastalıklarını araştırmayı amaçladık.

Çalışma anormal uterin kanama şikayetiyle çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalara yönelik prospektif olarak yapılmıştır. Sikluslar arası uzunluk, menstruasyon süresi, kanama miktarına yönelik detaylı hikaye alınmış ve anemiye yönelik bulgular saptanmıştır. Kolay morarma, epistaksis ve dişeti kanamasının yanında kanama bozukluğuna yönelik aile hikayesi sorgulanmıştır. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Tam kan sayımı, periferik yayma, kan grubu, serum transaminazları, üre, kreatinin, ferritin, B12, template yöntemiyle KZ, PT, aPTT, INR, fibrinojen, vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII, FVII, FXI, FXIII, trombosit agregasyon testleri yapılmıştır. Endokrinolojik bozuklukları saptayabilmek amaçlı serbest testesteron, 17-OH progesteron, LH, FSH, östradiol, TSH, sT4 labratuvar tetkikleri gönderilmiştir.

Çalışma Ocak 2018-Ocak 2021 yılları arasında anormal uterin kanama şikâyetiyle başvuran 97 hastadan çalışmayı tamamlayabilen 90 hasta ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $14 \pm 1,8$ yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %15,6'sında (n=14) altta yatan bir kanama bozukluğu olduğu (%5,5 vWH, %5,5 faktör eksikliği, %3,3 trombosit fonksiyon bozukluğu, % 1,1 İTP) gösterilmiştir. %12,2 (n=11) hastada endokrin bozukluk %26,6 (n=24) hastada eklem hipermobilitesi saptanmıştır. Hastaların %55,6'sı (n=50) herhangi bir tanı almamıştır. Faktör eksikliklerini kendi içinde incelemek gerekirse; 2 hastada FXI eksikliği 1 hastada FV eksikliği, 1 hastada FVII, 1 hastada hipofibrinojenemi saptanmıştır.

Trombosit fonksiyon bozukluklarını kendi içinde incelemek gerekirse 2 hastada Bernard-Soulier sendromu, 1 hastada Glanzman trombastenisi saptanmıştır.

Anormal uterin kanama adolesanının yaşam kalitesini etkilemektedir ve ergen sağlığı açısından araştırılmayı hak etmektedir. Bu çalışmada anormal uterin kanama ile başvuran bireyin altta yatan bir kanama bozukluğuna hastalığına sahip olabileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, menoraji, kanama bozukluğu, von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozukluğu, eklem hipermobilitesi



ABSTRACT

BLEEDING DISORDERS IN ADOLESCENTS PRESENTING WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Menstrual cycle length should be approximately 21-35 days, with menses lasting 2-7 days. Normal blood loss is 30-40 ml per cycle or 3-6 pads per day. Abnormal uterine bleeding describes any aberration of menstrual volume, frequency or duration in a nonpregnant female. AUB is a common menstrual symptom among female adolescents. Heavy menstrual bleeding refers to cycles lasting more than 7 days or a blood loss greater than 80 ml. per menses. Among adolescents presenting with heavy menstrual bleeding, up to 20% may be found to have an underlying bleeding disorder. In this study, it was aimed to screen bleeding disorders in adolescents presenting with abnormal uterine bleeding.

The study was performed prospectively in patients presenting with abnormal uterine bleeding to outpatient clinics of pediatric haematology clinics. A detailed history regarding menarche, intervals between menses, duration of bleeding, amount of bleeding and signs of anemia were obtained. Family history of bleeding disorders were obtained, in addition to assessing for easy bruising, epistaxis or gum bleeding. Patients with chronic inflammatory bowel disease, chronic liver and kidney disease were excluded from the study. Whole blood count, peripheral smear, blood group, serum transaminases, urea, creatinine, ferritin, B12, template bleeding time, PT, aPTT, INR, fibrinogen, VWF:Ag, VWF:RCO, FVIII, FVII, FXI, FXIII, platelet aggregation assays were performed. Laboratory tests include free testosterone, 17-OH progesterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and estradiol, thyroid stimulating hormone, free T4 to diagnosis variable endocrinologic disorders.

The study was performed between January 2018-January 2021 and 97 patients were presented with abnormal uterine bleeding though 90 of them completed the study. Mean age of the patients was $14,8 \pm 1,8$ years. In 15,6% (n=14) of the patients, a bleeding disorder is detected (5,5% VWD, 5,5% factor deficiency, 3,3% PFD, 1,1% ITP). In 12,2% (n=11) of the patients endocrinologic disorder, In 26,6% (n=24) of the patients joint hypermobility is detected. No pathology had been detected in 55,6% (n=50) patient. Two patients with FXI deficiency, 1 patient FV deficiency, 1

patient FVII deficiency, 1 patient hypofibrinogenemia had been established as coagulation factor deficiency. Two patients with Bernard-Soulier syndrome and one patient with Glanzmann's thrombasthenia had been established as platelet function disorders.

Abnormal uterine bleeding affecting quality of life and adolescent well-being warrants investigation. In this study it was emphasized that adolescents presenting with abnormal uterine bleeding may have an underlying bleeding disorder.

Key words: Abnormal uterine bleeding, menorrhagia, bleeding disorders, von Willebrand disease, platelet function disorders, joint hypermobility.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1.Genel Bilgiler	1
1.2.Anormal Uterin Kanama	1
1.3. Menoraji	3
1.3.1. Menstruel Siklus Fizyolojisi	3
1.3.2. Menoraji Tanımı	4
1.3.3. Menorajide Kanama Miktarının Değerlendirilmesi	5
1.3.4. Menoraji Nedenleri	6
1.4. Pıhtılaşma Mekanizması	7
1.5. Menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırmada kullanılan testler	9
1.5.1.Trombosit Testleri	9
1.5.1.1.Trombosit Sayımı ve Periferik Yayma	9
1.5.1.2. Kanama Zamanı	10
1.5.1.3. Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri	10
1.5.1.4. Trombosit Agregometrisi	11
1.5.1.5 Akım Sitometrisi	13
1.5.1.6. Moleküler Genetik Tanı	13
1.5.1.7. Kemik iliği İncelemesi	13
1.5.1.8 Tromboelastografi	14
1.5.2 Koagulasyon testleri	14
1.6. Menorajili Adolesanlarda Kanama Bozukluğu Nedenleri	17
1.6.1. von Willebrand Hastalığı (vWH)	17

1.6.1.1. von Willebrand Faktör Yapı ve Fonksiyonları	17
1.6.1.2. Genetik ve Sınıflama	18
1.6.1.3. Öykü, belirti ve bulgular	21
1.6.1.4. Fizik muayene	21
1.6.1.5. Laboratuvar	21
1.6.1.6 Değerlendirme ve Tanı	22
1.6.2. Kalıtsal Trombosit İşlev Bozuklukları	23
1.6.2.1. Trombosit Adezyon ve Agregasyon Bozuklukları	24
1.6.2.2. Trombosit Sekresyon ve Sinyal İletimi Bozuklukları	25
1.6.2.3. Trombaksan Sentez Bozuklukları	27
1.6.2.4. Trombosit Prokoagulan Aktivite Bozuklukları	27
1.6.2.5. Akkiz Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	27
1.6.3. Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri	29
1.6.3.1. Nadir Koagülasyon Faktör Eksiklikleri.	29
1.6.4. Primer İmmun Trombositopeni.	32
1.6.5. Eklem Hiper mobilitesi	32
1.7. Tedavi	34
1.7.1. Hormonal Tedavi	34
1.7.2. Hematostatik tedavi	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Labratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme	39
2.2. Trombosit Fonksiyon Testleri	40
2.3. İstatiksel Analiz	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	81
6. ÖZGEÇMİŞ	94

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Menstruel Öyküde Yer Alması Önerilen Sorular	5
Tablo 2.	Adolesanlarda Menoraji Nedenleri	6
Tablo 3.	Kanama Bozukluğu Hastalığından Şüphe Edilmesi Gereken Durumlar	7
Tablo 4.	Menoraji ile Başvuranlarda İstenecek Tetkikler	16
Tablo 5.	Menoraji Nedeni Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları	17
Tablo 6.	vWH'nda Kalıtım, Sıklık ve Kanama Riski	20
Tablo 7.	vWH Alt Tiplerinin Klinik ve Labratuvar Özellikleri	21
Tablo 8.	Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	24
Tablo 9.	Menorajiye Sebep Olan Kalıtsal ve Akkiz Trombosit Bozuklukları	28
Tablo 10.	Beighton Skorlaması	33
Tablo 11.	Çalışmaya Alınan Hastalarının Başvuru Şikayetleri	42
Tablo 12.	Anormal Menstruel Kanamalı Olguların Demografik Özellikleri	43
Tablo 13.	Çalışmaya Alınan Hastaların Fizik Muayene Özellikleri	43
Tablo 14.	Anormal Menstruel Kanamalı Olgularda Labratuvar Değerleri	43
Tablo 15.	Olgularda Kanama Bozukluğu Tanısı için Yapılan Koagülasyon Testleri ve Koagülasyon Faktörleri	44
Tablo 16.	Anormal Menstruel Kanamalı Olguların Kanama Gün Sayısı ve Ped Sayısı	44
Tablo 17.	Anormal Menstruel Kanamalı Adolesanlarda Kanama Zamanı	45
Tablo 18.	Olguların Kanama Şiddetine göre Labratuvar Tetkikleri Karşılaştırılması	45
Tablo 19.	Olguların KZ, Kanama Süresi, Ped Sayısının Hiper mobilite Durumuna Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 20.	Çalışma Hastalarının Koagülasyon Faktör Değerleri	47
Tablo 21.	Olguların Aldığı Tanılar	47
Tablo 22.	Kanama Bozukluğu Tanısı Alan Olguların Genel Özellikleri	49
Tablo 23.	Kanama Bozukluğu Saptanan Hastaların Labratuvar Sonuçları	50
Tablo 24.	AUB ile Başvuran Hastaların Aldıkları Tedaviler*	51
Tablo 25.	Kanama Bozukluğu Tanısı Alan ve Almayanların Karşılaştırılması	52
Tablo 26.	Kanama Bozukluğu Durumuna göre Çeşitli Parametrelerin Karşılaştırılması	53

Tablo 27. Hipermobilite Durumuna göre çeşitli Değerlerin Karşılaştıırılması	54
Tablo 28. Hipermobilite Durumuna göre çeşitli Parametrelerin Karşılaştıırılması	55
Tablo 29. Menoraji ile Başvuran Hastalarda Kanama Bozukluklarının Dağılımı	63



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	PALM COEIN Sınıflandırması	2
Şekil 2.	Anormal Uterin Kanamaya Yaklaşım	3
Şekil 3.	Menstruel Siklus Fizyolojisi	4
Şekil 4.	İkincil Hemostaz	9
Şekil 5.	Işık Transmisyon Agregometri Çalışma Prensibi	12
Şekil 6.	Kanama Bozukluğu Şüphesinde Tanısal Testlerin Sıralaması	15
Şekil 7.	Menoraji ile Başvuranlarda Kanama Bozuklukları Sıklığı ve Kanama Ciddiyeti	18
Şekil 8.	von Willebrand Hastalığı Tanı Algoritması	23
Şekil 9.	Trombosit İşlev Bozukluklarında Agregasyon Eğrileri	26
Şekil 10.	Koagülasyon Faktör Eksikliklerinde Birincil Koagülasyon Testleri	30
Şekil 11.	Beighton Skorlaması	33
Şekil 12.	Olguların Aldığı Tanıların Yüzdelere Göre Dağılımı	48
Şekil 13.	Olguların Aldığı Tanıların Grafikle İfadesi	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin difosfat
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATP	: Adenozin trifosfat
DDAVP	: 1-Deamino, 8-D-Arginin Vazopressin (Desmopressin)
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GT	: Glanzman trombastenisi
Hb	: Hemoglobin
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası normalizasyon oranı)
İTP	: İdiopatik (Immun) trombositopenik purpura
KZ	: Kanama Zamanı
LH	: Luteinizan hormon
LTA	: Işık geçiş agregometrisi
NSAİ	: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
OKS	: Oral kontraseptif
PBAC	: Pictorial Blood assesment chart (Resimli kanama değerlendirme kartı)
PFA-100	: Platelet function analizör
PLT	: Trombosit
PT	: Protrombin zamanı
PPP	: Platelet Poor Plasma (Trombositten fakir plazma)
PRP	: Platelet Rich Plasma (Trombositten zengin plazma)
RİPA	: Ristosetin induced platelet aggregation
TDP	: Taze donmuş plazma
TF	: Tissue factor (doku faktörü)
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor (doku faktör yolağı inhibitörü)
TS	: Trombosit süspansiyonu
TxA2	: Tromboksan A2
VWF:Ag	: Von Willebrand Factor Antijeni
VWF:RCo	: Von Willebrand factor ristosetin kofaktör
VWH	: Von Willebrand Hastalığı

1. GİRİŞ

1.1.Genel Bilgiler

Kadınlarda üreme çağı boyunca; hipotalamus, ön hipofiz ve overlerden salgılan hormonlar ile; endometriyumda yaşanan değişiklikler menstruasyon adı verilen periyodik kanama ile sonuçlanır. Menstruasyonun ilk gününden diğer menstruasyonun ilk gününe kadar geçen süreye menstruel siklus denir (1). Normal menstruel siklus 11-14 yaşlarında başlar ve 21-45 gün arası sürer. Kanama 3-7 gün sürer. Her siklusa ortalama 30-40 ml kan kaybı meydana gelir. Bu ilk menstruel kanama denilen menarş sonrası 3 yıl içinde adolesanların %60-80'inin siklus uzunluğu yetişkinlere benzer. Bu süre 21-35 güne dönüşür. Adolesanın yetişkin hayata benzer bireysel siklusa kavuşması ortalama 6 yıl gerektirir (2).

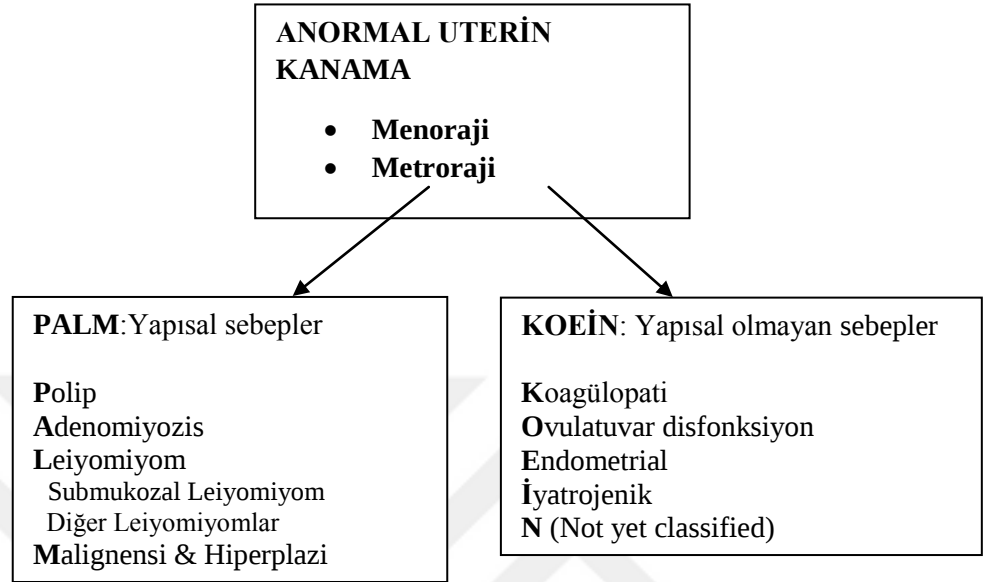
Menstruel siklus, adolesanın sağlık düzeyini değerlendirmek için iyi bir belirteçdir (2). Menstruel siklus aralıklarında, süresinde ve volümünde herhangi bir sapma anormal uterin kanama (AUB) olarak tanımlanır. FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) AUB için bir sınıflama belirlemiştir (3,4). Buna göre AUB iki başlıkta toplanır. Biri ağır menstruel kanama (HMB) ve diğeri sikluslar arası kanama (IMB)'dir. Sırasıyla menoraji ve metroraji terimleriyle adlandırılır. Ayrıca AUB; etyolojik olarak yapısal ve yapısal olmayan sebepler olarak iki grupta incelenir (5) (Şekil 1).

Menoraji yani HMB, 7 günden uzun süren ve 80 ml'den fazla kan kaybı olan sikluslardır. Adolesanların %40'ında menoraji gözlenmektedir (5). Adolesanlarda anormal menstruel kanama nedenlerinden biri de kanama bozukluklarıdır. Biz hipermenore, polimenore, menoraji, metroraji ve menometroraji olan adolesanlardan, hangisinde altta yatan nedeninin kanama diyatezi olduğunu anlamak ve bunların oranlarını belirlemek istedik (5,6).

1.2.Anormal Uterin Kanama

AUB; hem menstruel kan kaybının fazla olduğu menoraji, hem de ara kanamaların görüldüğü metroraji durumlarına verilen genel isimdir. Etiyolojisi açısından ise yapısal ve yapısal olmayan sebepler olarak iki grupta toplanır. Polip, adenomiyoz, leiomyoma ve malignensi/hiperplazi yapısal sebeplerdir. Koagülopatiler, ovulasyon bozuklukları, endometriyuma ait patolojiler, iyatrojenik

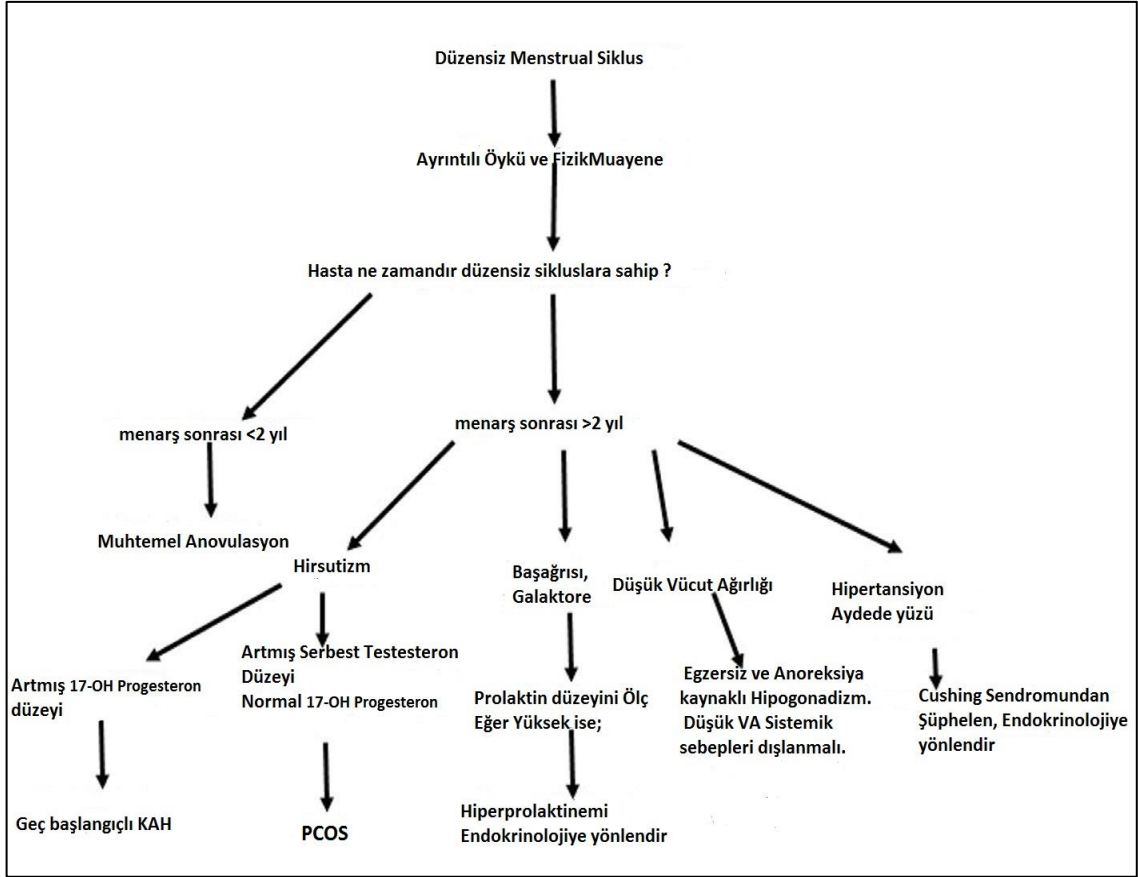
sebepler ve sınıflandırılmamış grup ise yapısal olmayan etyolojik grubu oluşturur. Etyolojik sebepler baş harfleri olan PALM-COEIN kısaltması ile klasifikasyon sistemine adını vermiştir (3,7,8).



Şekil 1. PALM COEIN Sınıflandırması (3-5)

Adolesanlarda yapısal olmayan AUB sebepleri daha yaygındır. Düzensiz menstruel kanama; gebelik, endokrin bozukluklar veya kazanılmış bazı hastalıkların tümünde hipotalamo-pitüiter endokrin fonksiyonun etkilenmesi sebebiyle ortaya çıkar. Fizik muayenede androjen fazlalığının gözlemlendiği hastalarda polikistik over sendromu (PCOS) düşünülmelidir. Obezite, akantozis nigrikans, hirsutizm ve akne bulguları olan kızlarda PCOS ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. PCOS'luların %90'ında hiperandrogenizm saptanmıştır. Bu hiperandrogenizm amenore veya oligomenoreye sebep olabilir (2) PCOS tanısı alanların %20'si ömenoreiktir. Geri kalan %80'lik kısmında periyot süreleri 35 günden uzundur (9).

Anormal uterin kanamada; hiperprolaktinemi, adrenal ve ovaryan tümörler, danazol veya psikotrop grubu endokrin sistemi etkileyen iyatrojenik durumlar dışlanmalıdır. Nadir görülmesine rağmen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) için 17-OH progesteron gönderilmeli ve normal serum konsantrasyonunda (<1000 ng/dL) olduğu belirlenmelidir (2).



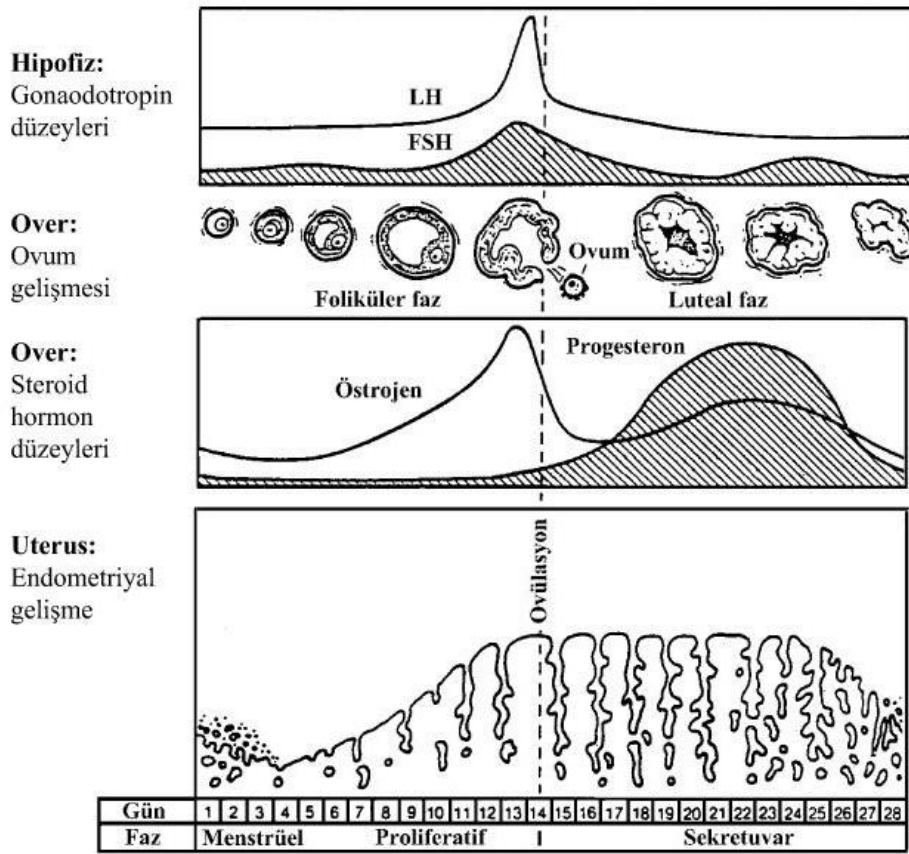
Şekil 2. Anormal Uterin Kanamaya Yaklaşım (8)

1.3. Menoraji

1.3.1. Menstruel Siklus Fizyolojisi

Menstruel siklus 4 faz (proliferatif, ovulasyon, sekresyon, menstürasyon)’dan oluşur. Hipotalamus arkuat nükleustan GnRH üretilir ve pulsatil salgılanması gerekir. GnRH etkisiyle pulsatil şekilde hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanır. LH teka hücrelerinde androjen (testesteron ve androstenedion) yapımına yol açar. Androjenler; FSH ve aromataz enzimlerin yardımıyla östrojenlere (östradiol ve östriol) dönüşür. Östrojen endometriyal hücrelerin proliferasyonunu, gland oluşumunu ve vasküler gelişmeyi stimüle eder. Endometrium kalınlığı 5-8 mm olur. Dominant folikülün gelişimine paralel olarak kan östrojen düzeyleri hızla yükselir ve 48 saat süreyle 200 pg/ml’nin üzerinde kaldığında hipofizden ani ve yüksek miktarda LH salınmasına neden olur. Ortaya çıkan bu LH piki ovulasyonu tetikler. Ovulasyondan sonra geriye kalan granüloza

hücreleri corpus luteum adı verilen yapıyı oluşturur ve normal yaşam süresi 12-16 gün civarındadır. Corpus luteumdan salınan yüksek miktarda östrojen ve progesteron ile endometriyum gelişmesi maksimuma ulaşarak 8-10 mm olur. Gebelik oluşmadığında corpus luteumdan östrojen ve progesteron salınımı durur. Seks steroidlerinin ortamdan çekilmesi ile spiral arterlerde çok kuvvetli bir spazm oluşur ve endometriyumda iskemiye neden olur. Bu arada lizozomlar parçalanmakta ve proteolitik enzimler açığa çıkmaktadır. Oluşan lokal doku harabiyetiyle menstruasyon kanaması başlar. Böylelikle endometriumun fonksiyonel tabakasının yaklaşık 2/3'ü dökülür (1, 10) (Şekil 3).



Şekil 3. Menstruel Siklus Fizyolojisi (10)

1.3.2. Menoraji Tanımı

Menoraji; düzenli periyotlarda menstruasyonun 7 günden fazla sürmesi, günde 6 ped veya tampondan fazlasını gerektiren menstrüel kanama veya toplam menstruel kanama miktarının 80 ml'den fazla olmasıdır (11,12). Ülkemizdeki

adolesanlarda menoraji oranı %20'dir. Menorajili adolesan veya ebeveyn bu durumun farkında olmayabilir. Yeterli sorgulanmadığı takdirde tanı gecikebilir (13-15). Adolesanın yaşam kalitesini etkiler. Değişen düzeylerde demir eksikliği anemisi (DEA)'ne ve zihinsel aktivitede kötüleşmeye neden olur. Bu nedenle tanı konulmalı ve etyoloji araştırılarak kontrol altına alınmalıdır (5).

1.3.3. Menorajide Kanama Miktarının Değerlendirilmesi

Kanama miktarının objektif olarak hesaplanması klinik açıdan güçtür. Altın standart tanı yöntemi, spektrofotometrik olan alkalın hematin yöntemidir. Ancak uygulama yöntemi kullanışsızdır. Son yıllarda resimli kartlar ile ve adet dönemi boyunca kullanılan pedlerin ıslanma düzeyine göre puanlar verilerek toplam puan üzerinden menoraji saptanmaya çalışılmıştır. Bu yöntemin adı PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart)'tır. Tam ıslanmış pede 20 puan verilirken; tam ıslanmış tampona 10 puan verilmektedir. Ped veya tampon kısmi olarak ıslanmış ise 5, hafif düzeyde ise 1 puan verilir. 2 cm boyutundaki pıhtılara 5 puan, daha küçük boyutlu ise 1 puan verilir. Kıyafet veya çarşaflara lekelenme olan günlerde 5 puan eklenir. Bu hesaplama ile 100 puanın üzerinde değerlendirilen hastalara %80 spesifite ile menoraji tanısı konulur (5,6,16). Son yıllarda PBAC yöntemi kan kaybı miktarını hesaplamada başarısız görülmüştür. Kadının kendi verdiği öykü; menstruel siklus boyunca kaybedilen kan miktarını tahmin etmede oldukça başarılıdır (17). Fazla menstruel kanama tarif edenlere bazı sorular sorulmalıdır (Tablo 1). Başvuru sırasında düşük ferritin düzeyi ve DEA varlığı, kanama sırasında >2 cm pıhtıların gözlenmesi, şiddetli günlerde 0.5-2 saat aralıklarla ped değiştirme ihtiyacı olan hastaların kanama miktarının >80 ml olduğu görülmüştür (5,17,18).

Tablo 1. Menstruel Öyküde Yer Alması Önerilen Sorular (18)

En yoğun günlerinizde ne kadar sıklıkla pedinizi değiştiriyorsunuz?
Bir adet dönemi boyunca toplam ne kadar ped/tampon kullanıyorsunuz?
Süper emici (ultra) ped veya çocuk bezi kullanma ihtiyacınız oluyor mu?
Aynı anda iki ped veya ped ile beraber tampon kullanma ihtiyacınız oluyor mu?
Mens nedeniyle kıyafetlerinizde veya yatak çarşafınızda lekelenme oluyor mu?
Şimdiye kadar demir eksikliğiniz veya kansızlığınız olduğu söylendi mi?
Mens dönemi yoğunluğu nedeniyle okul veya işten izin almak zorunda kalıyor musunuz?

1.3.4. Menoraji Nedenleri

Menoraji nedenleri organik ve organik olmayan nedenlere bağlı olabilir (Şekil 1). Adolesanda en sık sebebi; organik bir nedenin saptanamadığı, endokrinolojik düzensizlik sonucu oluşan disfonksiyonel uterus kanamalarıdır (DUK). Disfonksiyonel uterus kanaması ergen kızlarda %20 sıklıkla görülmektedir. Yapısal veya sistemik hastalık olmadan uzamış ve düzensiz menstruel kanamalardır. Hipotalamo-hipofizer aksın olgunlaşmaması sonucu anovulatuvar siklusların sebep olduğu kanamalar, %90 oranla, en yaygın DUK sebebidir. Menarştan sonraki ilk yıllarda hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın yetersiz çalışması sonucu östrojen yükselmesine yeterli LH yanıtı oluşmaz. Ovulasyon olmadığından endometrium sürekli olarak östrojen tarafından uyarılır ve aşırı şekilde kalınlaşmasına neden olur. Aşırı şekilde kalınlaşan endometriumun stabilizasyonunu sağlayacak progesteron eksik olduğunda dolayı endometrium parçalanır. Bu durum aşırı menstruel kanamaya sebep olur (7,8).

Tablo 2. Adolesanlarda Menoraji Nedenleri (5,19)

Endokrin	Gebelik	Uterin	Enfeksiyon	Medikasyon	Kanama Bozukluğu	Diğer
Anovaluar Siklus	Abortus	Miyom	Servisit	Depo-MPA	vWH	Travma
PCOS	Ektopik Gebelik	İntrauterin Araçlar	Adenomyozis	Antikoagülan İlaçlar	PFD	Yabancı Cisim
Tiroid Hastalıkları	Gestasyonel trofoblastik hastalık	Polip			Trombositopeni	Hemorajik Ovaryan Kist
Prolaktinoma		Kanser			Faktör Eksiklikleri	
Adrenal bez patolojileri						

vWH; von Willebrand Hastalığı. **PFD;** Trombosit fonksiyon bozukluğu

Enfeksiyonlar ağır menstruel kanamaya sebep olabilir. Fizik muayenesinde obezite, akantozis nigricans, hirsutizm ve akne gözlenenlerde PCOS düşünülmelidir (20). Hipotiroidi, AUB'ya neden olan hormonal bozukluklardandır. Hipotiroidik hastaların von willebrand faktör (VWF) düzeyinde düşüklük ve kanamaya meyil saptanmıştır (7).

Kontraseptif kullanımı ve antikoagülan tedavi menoraji sebebi olabilir. Öyküde hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Adolesanlarda oldukça nadir

olmakla beraber endometrial polip ve leiomyoma HMB'ya neden olabilir (5) (Tablo 2).

Kanama bozukluğu hastalıkları; vWH, faktör eksiklikleri, trombosit fonksiyon bozuklukları, primer immün trombositopeni (ITP) ve fibrinolitik yolak bozuklukları HMB'nın önemli sebepleridir. Klinik şikayet ve bulgulara göre, altta yatan kanama bozukluğu şüphesi olan durumlarda; ileri tetkiklere başlanmalıdır. Kanama bozukluğu hastaları, menoraji yanında; hemorajik ovaryan kist veya endometriyozis ile başvurabilir (6).

Hereditör kollajen doku bozukluğu (Ehlers-Danlos sendromu) kanama bozukluğuna sebep olabilir. Eklem hipermobilitesi, eklem dislokasyonu, hiperekstansibl cilt yüzeyi ve kolay morarma yakınmalarının da eşlik ettiği menorajik hastalarda hipermobilité kanama bozukluğunun sebebi olabilir (5,21).

Ağır menstruel kanama ile başvuran hastalarda, öyküde; aşağıda tariflenen şikayetler mevcut ise, kanama bozukluklarından şüphe edilmeli ve araştırılmalıdır (22,23) (Tablo 3).

Tablo 3. Kanama Bozukluğu Hastalığından Şüphe Edilmesi Gereken Durumlar (22, 23)

Önemsiz yaralanmalardan sonra >15 dk süren uzamış kanama
Cerrahi sonrası ağır, uzamış veya tekrarlayan kanama atakları
Dental girişimler veya diş çekimi sonrası ağır, uzamış veya tekrarlayan kanama
Travma olmadan veya hafif travma sonrası >2 cm çaplı, ayda 1-2 kez olan morarmalar
Ayda 1-2 kez olan, >10 dk süren, tıbbi müdahale, koterizasyon gerektiren burun kanamaları
Gastrointestinal sistemde meydana gelen açıklanamayan kanamalar
Demir veya kan ürünü transfüzyonu gerektiren anemi öyküsü
Ağır menstruel kanama (>2 cm boyutlu pıhtı, saatlik ped değiştirme, düşük ferritin düzeyi)
Ailede; vWH yada hemofili öyküsü, genç yaşta kanama sebebi histerektomi öyküsü
Postpartum hemoraji (özellikle doğumdan sonraki 24 saat içinde) varlığı

vWH; von Willebrand Hastalığı

1.4. Pıhtılaşma Mekanizması

Doku hasarı olan damar duvarında trombositlerin tıkaç oluşturduğu pıhtılaşma adımına birincil hemostaz denir. Hasarı izleyen saniyelerde gelişir. Kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından

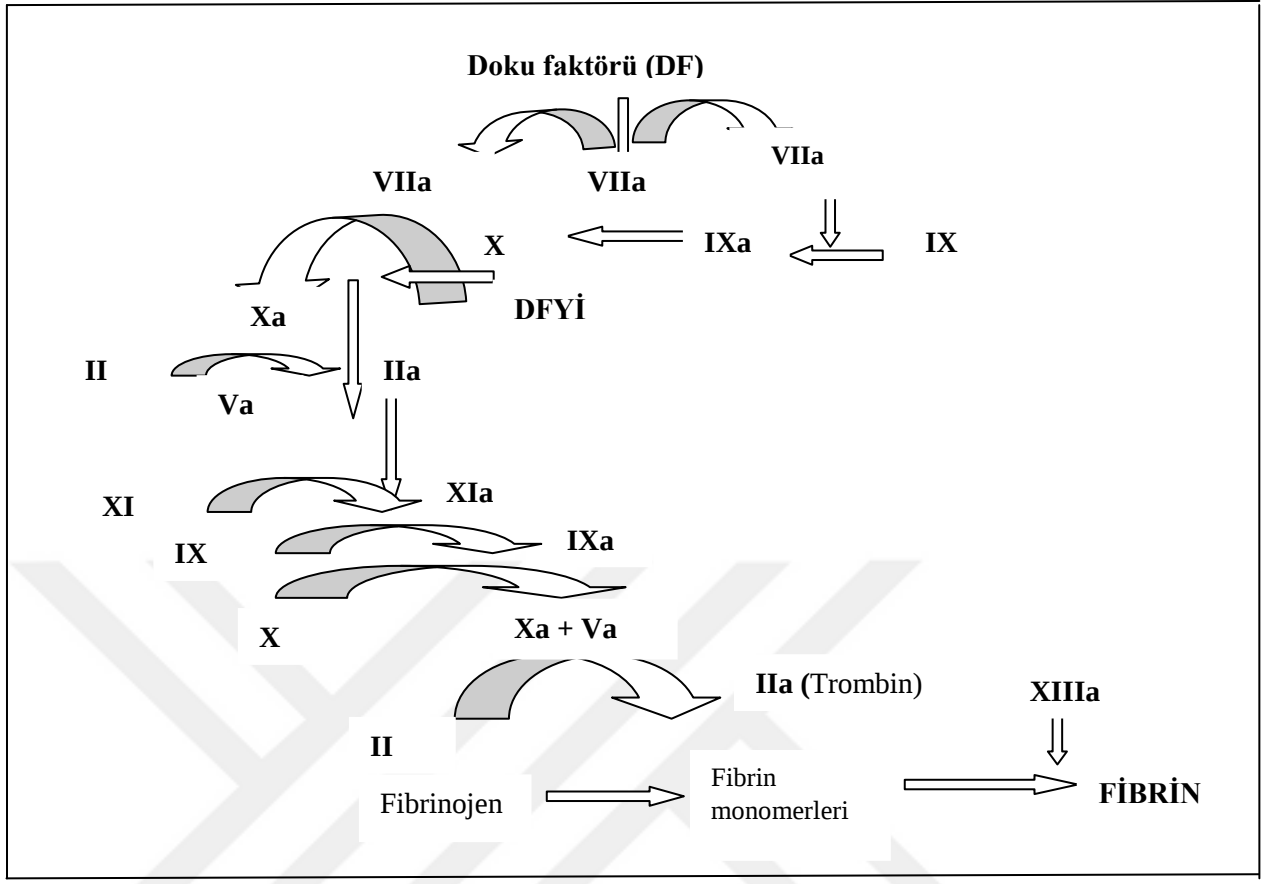
önem taşır. İkincil hemostazda plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonları devreye girer ve fibrin oluşur. İkincil hemostaz daha büyük damarlarda önem taşır. Damar hasarından saatler ve günler sonra kan kaybının önlenmesine yarar. İkincil hemostaz ile oluşan fibrin, birincil hemostaz tıkaçının büyümesini sağlar. Bu iki tip hemostaz birbiri ile yakın ilişkidir (24,25).

Birincil hemostazın etkinliği için 3 adım (trombosit yapışması, granül salınması, trombosit kümeleşmesi) gereklidir. Trombositler, hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendoteliyal kollajene; direkt GP Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya GP Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki vWF'e bağlanarak yapışırlar. Takiben granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif olmasını sağlarlar. Aktive trombositler GP IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümelenerek birincil hemostatik tıkaçı oluştururlar (26).

İkincil hemostaz pıhtılaşmanın FXII'den başlayarak intrinsik yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olmasıdır (26,27).

FIXa; FVIIIa, kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte FX'u aktive eder. Bu FXa; DFYI ve antitrombin ile inaktive edilir. Hücre yüzeyinde az miktarda kalan FXa, bu inhibisyonla korunur (27).

FXa; FVIIa, fosfolipit ve kalsiyum varlığında protrombini trombine çevirir (24,27) (Şekil 4).



Şekil 4. İkincil Hemostaz (24)

1.5. Menorajili hastalarda kanama bozukluklarını araştırmada kullanılan testler

Trombositler ile ilişkili ve koagülasyon ile ilişkili tetkikler olarak incelenmesi mümkündür.

1.5.1. Trombosit Testleri

1.5.1.1. Trombosit Sayımı ve Periferik Yayma

Tam kan sayımında trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında ise trombositopeni denir. Düşük trombosit sayıları saptandığında periferik yayma (PY) ile doğrulanmalıdır. Periferik yayma antikoagülan kullanılmamış kandan (parmak ucundan) taze olarak yapılmalıdır. Trombosit kümelerinin varlığı ve yokluğuna, ayrıca trombositlerin şekilleri ve yapısına bakılmalıdır. Tam kan sayımında trombositopeni olmasına rağmen periferik yaymada trombosit kümeleri görülüyorsa,

psödotrombositopeni akla getirilmelidir. EDTA'lı tüpe alınan örnekte yalancı trombositopeni görülebilir. Heparin veya sitratlı tüpe tam kan örneği alındığında normal trombosit sayısı ölçülür (28).

Glanzman trombastenisinde trombositler normal sayıdadır. Ancak periferik yayma incelendiğinde trombosit kümelenmesi yoktur. Bernard-Soulier ve Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda PY'da iri trombositler gözlenir. May-Hegglin anomalisi, Alport sendromu, Sebastian sendromu, Fehntner sendromu ve Epstein sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda trombositopeninin yanında nötrofilik inklüzyonlar dikkat çeker (28,29).

Trombositopenik bir hastanın PY'sında büyük trombositler ve megakaryosit parçacıklarının görülmesi myeloproliferatif hastalıkları akla getirmelidir. Wiscott-Aldrich sendromunda küçük trombositler mevcuttur. Gri platelet sendromu olarak adlandırılan kalıtsal alfa granül eksikliğinde trombositler periferik yaymada gri renkte izlenirler (29).

1.5.1.2. Kanama Zamanı

Ön kol derisinde 40 mmHg sabit kan basıncı sağlanarak, standart 2-5 mm boyutlu kesi oluşturulur (Template). Testin normal aralığı 2-9 dakikadır. Trombositler ile damar arasındaki ilişkiyi ölçer. Kanama zamanı trombosit sayı ve fonksiyonu değerlendirmede kullanılır. Trombositopenilerde, kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarında, von Willebrand hastalığında, afibrinojenemi, ağır hipofibrinojenemilerde, bağ dokusu hastalıklarında ve ilaç kullanımında uzun olarak bulunur. İnvaziv olması, pek çok etkene bağlı olması ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle son yıllarda cihaz yardımıyla kanama zamanını belirlemek daha popüler olmuştur (30).

1.5.1.3. Otomatik Trombosit Fonksiyon Tarama Testleri

Trombosit işlev analiz cihazı (PFA-100); Antikolagulanlı taze tam kan yüksek akım hızıyla kollagen kaplı membranlardan oluşan kapiller tüpten geçer. Kartuşların membranı agonist (kollajen-epinefrin veya kollajen-ADP) ile kaplıdır. Tip I kollajen içeren bu membran aynı zamanda Kol/Epi kartusunda 10 µg epinefrin, Kol/ADP kartusunda ise 50 µg ADP içerir. Trombositler delikten geçerken vWF ile kollajene yapışır ve diğer uyarıcı ajanla uyarılmasıyla da aktive olur. Trombosit plağı

oluştığında delikler kapanır. Kanın emilmeye başladığı andan akımın kesildiği ana kadar olan zamanı ölçen sistem, sonuçları “kapanma zamanı” olarak verir. Kapanma zamanı Ivy kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede daha sensitiftir ve tekrarlanabilir bir testtir. Bu test plazma vWF, GP Ib/IX ve GP IIb-IIIa düzeylerine bağımlıdır. Fakat fibrinojen düzeyi ve yapısına bağlı değildir. Ayrıca in vitro bir test olduğundan dolayı vasküler yapıyı değerlendirmede kanama zamanının sağladığı imkanı sağlamaz (31).

1.5.1.4. Trombosit Agregometrisi

Trombosit aktivasyonunun 3 aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

1-Agonist ile trombositin uyarılması

2-İkincil mesajcıların uyarıyı iletmeleri

3-Trombositlerin şekil değiştirmesi, tromsitle kümesi oluşturmaları ve granül sekresyonlarıdır

Işık transmisyon, impedans ve lumianagregometri gibi çeşitli yöntemlerle trombosit agregasyonunu değerlendirmek mümkündür.

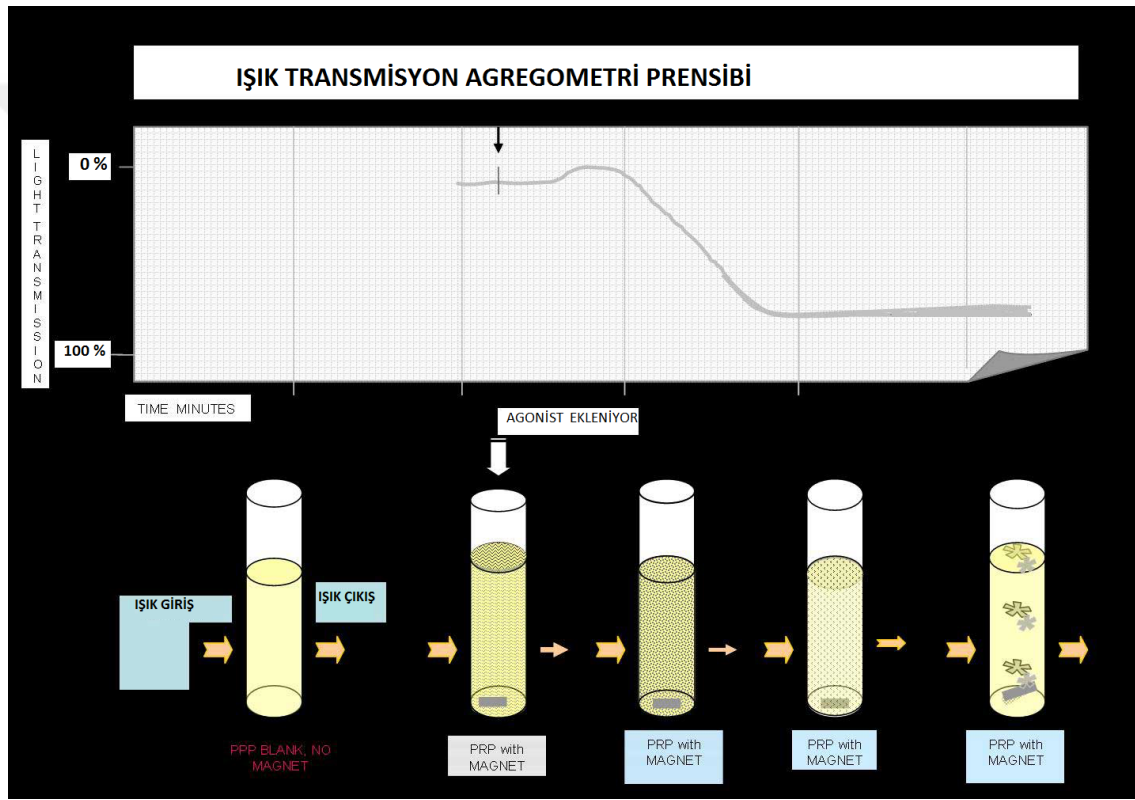
Işık Transmisyon agregometri (LTA) Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu (ISTH) tarafından trombosit agregasyonunu değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmiştir. Işık transmisyon agregometri agonsistlerin farklı konsantrasyonlarıyla agregasyon testi yapılabilmesine olanak tanır (32,33)

Epinefrin, ADP zayıf agonist; kolajen, arşidonik asit güçlü agonistlerdir. Epinefrin ve ADP trombositin aktivasyonunu sağlar ancak granül salınımına etkileri yoktur. Agregasyonun ilk dalgası GPIIb/IIIa membran reseptörlerinin aktivasyonunun ve bunu takiben trombositlerin fibrinojen aracılığıyla birbirlerine bağlanmalarının sonucudur. LTA’de çentikli ve iki adımlı bir eğri oluşturur. Aldığı uyarı ile fonksiyonları iyi olan trombosit hücresi granülleri kendi salgılar. Fonsiyonu bozuk olan trombositler ikinci eğri dalgasını oluşturmaz. Bu sayede depo havuz veya granül salgılanma bozukluklu hastalarına tanı konabilir. Kollajen, trombin arşidonik asit gibi güçlü agonistler ise hem trombosit uyarma hem de granül salınımını sağlar. Dolayısıyla çentiksiz bir eğri oluşturur (34).

Diğer önemli agonist olan ristosetin ise GP Ib/IX/V kompleksine bağlanmasına aracılık eder. Ristosetin değişik konsantrasyonları ile ristosetine

duyarlılık ölçülebilir. Normal sonuç sağlanabilmesi için normal VWF ve GPIIb/IX/V reseptörü gereklidir. Bu nedenle ristosetin ile vWH ve BSS tansısı konulabilir.

Trombosit agregometri çevresel koşullardan ve hastaya bağlı faktörlerden kolaylıkla etkilenmektedir. NSAID vb. birçok ilaç ve yiyecek agregometrik yöntemleri etkilemektedir. Test yapılmadan 10 gün öncesine kadar ilaç kullanılmamalıdır. Sabah aç karnına ve kafein alınmadan atravmatik şekilde, venden alınmalıdır. 15 dk-4 saat arasında örnek çalışılmalıdır. PRP trombosit sayısı $>150.000/\text{mm}^3$ olmalıdır. LTA çalışma prensibi Şekil 5'te gösterilmiştir. (30,35).



Şekil 5. Işık Transmisyon Agregometri Çalışma Prensibi (34)

İmpedans agregometri (tam kan agregometrisi, WBA) Tam kan içine yerleştirilen birbirine belirli uzaklıktaki iki elektrolit yüzeyine aktive olmuş trombositlerin sahip oldukları reseptörler aracılığıyla yağışması sağlanır. Meydana gelen trombosit agregasyonu sonucunda artan elektriksel impedans ölçülür. Tam kan kullanıldığı için fizyolojik şartlara daha yakın bir test sağlamaktadır. Kullanılan kan

miktarı LTA'ya göre daha az bir miktardır. Zamansal olarak daha hızlı sonuç verme avantajı vardır (36,37).

Lumiagregometri trombosit granüllerinden adenin nükleotidlerinin salınımını ve trombosit agregasyonunu eş zamanlı ölçer. Luminagregometri metodunda farklı agonistler ile uyarılan ve aktif hale gelen trombositlerden salınan adenozin trifosfat (ATP) luminesans teknikler ile değerlendirilir. Ölçümler trombositten zengin plazma, yıkanmış trombositler ve tam kanda uygulanabilir. Ölçümde aktive trombositlerden salınan adenozin difosfat lusiferin-lusiferaz reaktifi aracılığıyla ATP'ye çevrilir. ATP derişimiyle ışık emisyonu doğru orantılı olup luminagregometri ile ölçülür (36,37).

1.5.1.5 Akım Sitometrisi

Trombosit sayısından bağımsız olarak trombosit fonksiyonlarını değerlendirmeye ve trombosit fonksiyon bozukluklarına tanı koymaya yarar. P-selektin ve trombospondin gibi trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan veya GPIIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanmasıyla oluşan yeni epitoplara antikorlar aracılığıyla saptanır ve böylece trombosit aktivasyonu hakkında fikir edinilir. BSS, Glanzman trombastenisi ve depo havuz hastalıklarının tanınmasında önemli bir tekniktir. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptanabilmektedir. Dens granüllerin agregasyon, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagulan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır (38,39).

1.5.1.6. Moleküler Genetik Tanı

Hereditör bazı trombositopeniler ve trombosit fonksiyon bozukluklarında kesin tanıyı koymada moleküler ve genetik testlerden yararlanılabilir (40).

1.5.1.7. Kemik iliği İncelemesi

Trombositozun sebebini açıklamaya, myeloprotif hastalıkların tanısını koymaya yarar (39).

1.5.1.8. Tromboelastografi

Koagülasyon kaskadının hangi fazında bozukluk olduğunu (pıhtılaşma, fibrinoliz) saptamaya yarar. vWH'nın saptanmasında ve vWF düzeyi ölçmede kullanılmaktadır (41).

1.5.2. Koagülasyon testleri

Koagülasyon yolağında rol alan plazma proteinlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde genellikle protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı kullanılır (22,23).

Protrombin zamanı (PTZ/INR): Koagülasyon kaskadının ekstresek yolu hakkında bilgi verir. Faktör eksikliğinde, karaciğer hastalığında, faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesi durumunda (DIK), koagülasyon faktörleri veya fosfolipitlere karşı gelişmiş antikor varlığında PTZ uzamış olabilir (25).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): Koagülasyon kaskadının intrinsek yolu hakkında bilgi verir (25).

Karışım testleri: PT ve aPTT uzadığında hasta plazmasına 1:1 oranında normal plazma eklenir. Pıhtılaşma faktörü eksikliği ise eğer karışım ile test sonuçları normal aralığa döner. İnhibitör varlığında ise uzama devam eder (25).

Fibrinojen: Fibrinojen Claus yöntemiyle ölçülür. Seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesive sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesiyle hesaplanan fonksiyonel bir yöntemdir (39).

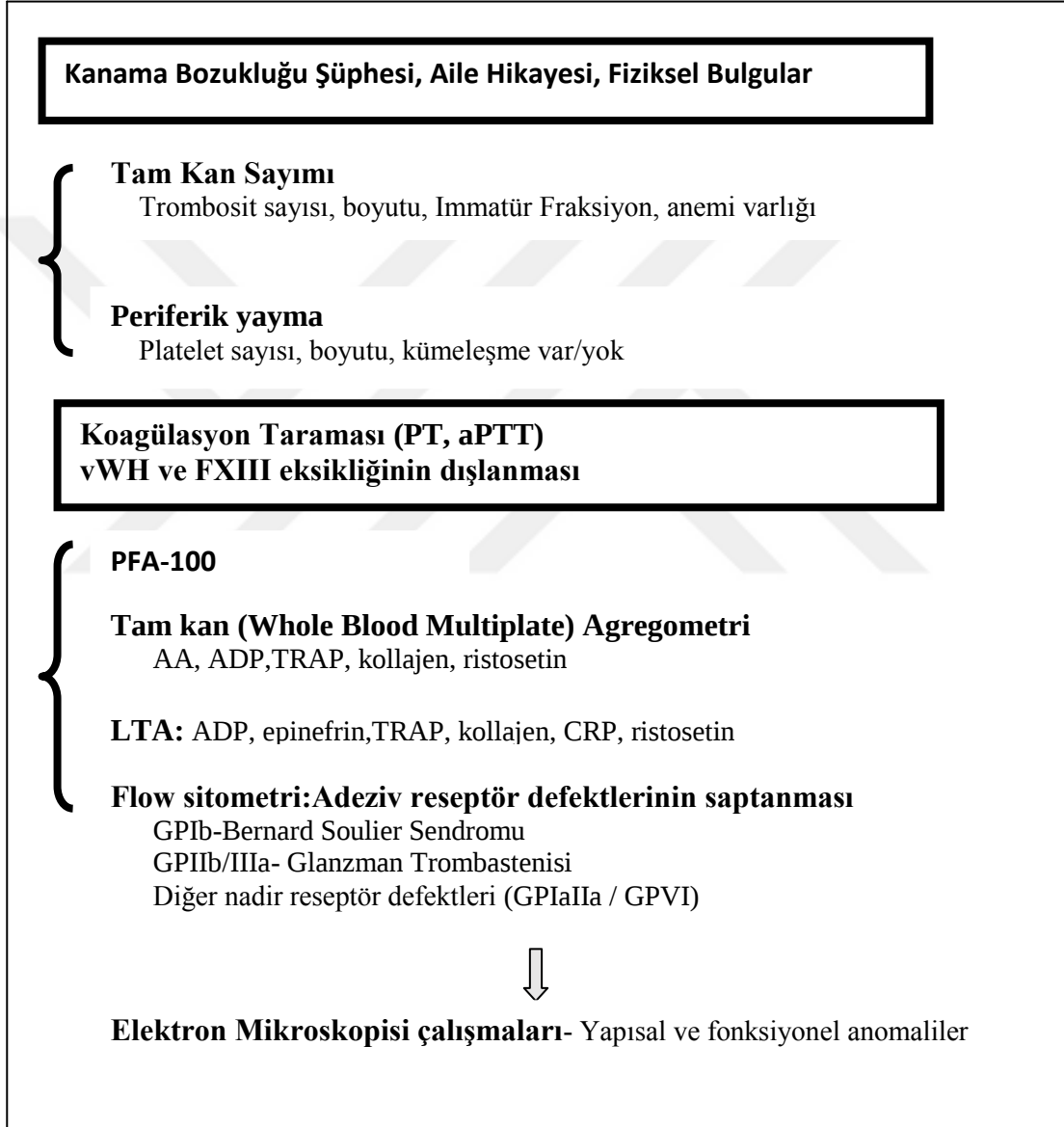
Trombin zamanı (TT): PT ve aPTT uzadığı durumlarda faydalı bir testtir. Fibrinojen düzeyi azaldığında, fibrinojenin yapısal kusurlarında, fibrin parçalanma ürünleri, D-dimer varlığında ve trombin inhibe eden ilaçların etkisiyle uzar (39).

5M üre testi: Testin yapılma prensibi; FXIII ve trombin varlığında oluşan pıhtı, çapraz bağlanma nedeniyle 5M üre içerisinde en az 1 saat stabil kalır. FXIII eksikliğinde ise pıhtı çözünür. Testin anormal çıkması için FXIII düzeyinin %2'nin altına düşmesi gerekir (39).

von Willebrand faktör antijeni: von Willebrand hastalığından şüphe edildiğinde; KZ veya PFA-100 uzadığında vWF düzeyi değerlendirilmelidir. Ölçümlerden bir tanesinin mens dönemine denk getirilmesi önerilir. Çünkü en düşük düzeyi menstruel siklusun erken foliküler fazında 1-4. günlerde saptanmıştır.

Bireysel farklılıkların en az gözlemlendiği günler geç foliküler fazda (5-7. günler) görülür (6).

VWF:RCo: VWF'ün işlevinin değerlendirilmesi için kullanılır. vWH'ndan şüphelenildiğinde vWF, vWF:RCo ve FVIII düzeyi üçlü şekilde tetkik edilmelir. vWF:RCoF testi vWF molekülünün plateletlerin GPIb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer (35).



Şekil 6. Kanama Bozukluğu Şüphesinde Tanısal Testlerin Sıralaması (42)

Tablo 4. Menoraji ile Başvuranlarda İstenecek Tetkikler (5)

I. Tarama testleri			
Hematolojik testler: Tam kan sayımı, periferik yayma			
Endokrinolojik testler: Prolaktin, FSH, progesteron			
Karaciğer fonksiyon testleri: SGOT, SGPT, ALP, bilirubin			
Böbrek fonksiyon testleri: BUN, kreatinin, tam idrar tetkiki			
Jinekolojik testler: Pelvik USG			
II. Koagülasyon testleri			
Yolak	Bozukluk	Konjenital hastalık	Kazanılmış hastalık
İntrensek yol	Uzamış APTT	FXII, PK, HMWK FXI, FVIII, FIX FVIII taşıyıcılığı FIX taşıyıcılığı VWH	LAC (Lupus Antikoagülanı) Spesifik antikoagülanlar Anti-VIII Anti-V Heparin Kazanılmış VWH
Ekstresek yol	Uzamış PT	FVII	Vitamin K eksikliği
Ortak yol	Uzamış PT ve aPTT	FI, II, V, X	Vitamin K eksikliği Karaciğer hastalığı DIK
III. Trombosit fonksiyon testleri			
	Testler	Konjenital	Kazanılmış
Adezyon	Trombosit adezyon Ristosetin aglütinasyon	Bernard Soulier send.	ITP MPH
Agregasyon	Epi, ADP, Kol, trombin ile agregasyon	Glanzman Trombastenisi	Bypass, KBY, heparin
Sekresyon	ATP/ADP oranı	Depo havuz hastalıkları	
vWF:Ag	vWF: Ag:Elisa Immunassay	vWH	Kazanılmış VWH
vWF aktivitesi	FVIII:C, R:CoF, vWF multimerler, CBA	vWH	
Damar trombosit ilişkisi	PFA, kanama zamanı	Yukarıdaki tüm hastalıklar	Aspirin, NSAİİ, antibiyotikler
PK; Prokallikrein. HMWK; Yüksek molekül ağırlıklı kininojen. LAC; Lupus antikoagülanı.			

1.6. Menorajili Adolesanlarda Kanama Bozukluğu Nedenleri

Menoraji ile başvuranlarda kanama bozukluğu nedenleri Tablo 5’te verildi.

Tablo 5. Menoraji Nedeni Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları (43)

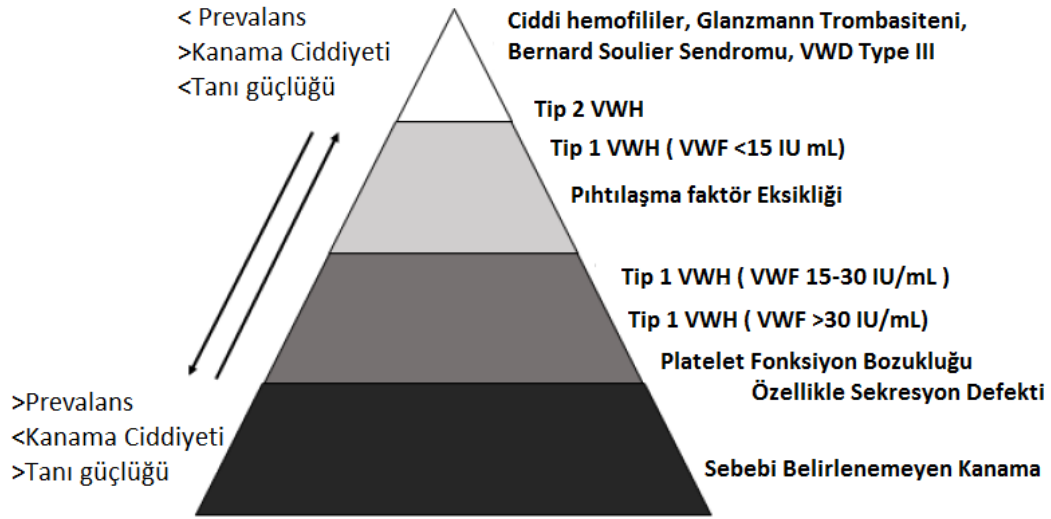
1. Trombosit Hastalıkları
Trombositopeniler
Trombosit fonksiyon bozuklukları
Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
Glanzman trombastenisi
Bernard-Soulier sendromu
Trombosit sekresyon bozuklukları
von Willebrand hastalığı
Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları
İlaçlar: aspirin, heparin, klofibrat, sülfonpirazon, dipridamol
Böbrek yetmezliği (üremi), karaciğer yetmezliği
Myeloproliferatif hastalıklar, paraproteinemiler
Edinsel trombosit depo havuz hastalığı
2. Pıhtılaşma faktörlerinin bozuklukları
Konjenital pıhtılaşma faktör eksiklikleri
Edinsel (Vitamin K eksikliği, karaciğer hastalıklar, antikoagülanlar, DİK)

1.6.1. von Willebrand Hastalığı (vWH)

vWH, vWF’nin kantitatif veya kalitatif defekti sonucu ortaya çıkar. Dünyadaki en sık rastlanılan ailevi kanama bozukluğudur (44, 45). Toplumda %1 insidansdadır. Klinik asemptomatikten ağır kanamaya değişebilir (46).

1.6.1.1. von Willebrand Faktör Yapı ve Fonksiyonları

vWF endotel ve megakaryositlerde sentezlenir. Endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. DDAVP depolarından salgılanmasına ve kan düzeyinin yükselmesine yol açarlar (47). Yara yerinde birincil hemostaz sırasında endotel ve trombosit arasında, vWF köprü işlevi görür. vWF, FVIII için dolaşımda taşıyıcılık görevini üstlenir ve FVIII’in dolaşımdaki ömrünü 2 saatten 12 saate çıkarır. vWF’nin normal kan düzeyi 50-200 IU/dL’dir. Kan grubu O olan bireylerde vWF düzeyinin %25 oranda düşük seyredir. Steroid tedavisi alanlarda, enflamatuvar hastalıklarda, aterosklerozda ve gebelik süresince düzeyi artar. Hipotroidi tablosunda ve valproik asit kullanımında düzeyi düşer (47,48).



Şekil 7. Menoraji ile Başvuranlarda Kanama Bozuklukları Sıklığı ve Kanama Ciddiyeti (49)

1.6.1.2. Genetik ve Sınıflama

vWF geni 12. kromozomun kısa kolunda kodlanır. vWH'nın birçok tipi otozomal dominant geçtiği için ailede aşırı kanama öyküsünün varlığı önemlidir. Ancak aynı aile içinde farklı fenotipler görülebilir. Tip 3 formu resesif geçiş gösterir ve anne babada genellikle belirgin kanama öyküsü yoktur (50,51).

Üç genel tipe ayrılır (50,51). Kanama bozukluğuyla klinikte izlenen vWH tanılı hastaların %60-75'ini tip 1, %0-30'unu tip 2 ve %5-30'unu tip 3 vWH oluşturmaktadır (45).

Tip 1. Tüm hastaların içinde %75-80'lik kısmı oluştururlar. vWF molekülünün multimerik yapısı normaldir, kandaki düzeyi yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Orantılı olarak FVIII ve vWF: RCoF düzeyleri de azalmıştır. Hafif veya orta düzeyde kanama tablosuyla gelebilir. Büyük çoğunluğu DDVAP tedavisine tam yanıt verir.

Tip 2. vWF'ün multimerik yapısındaki bozukluk nedeniyle; trombositlere, hasarlı endotele veya FVIII'e bağlanması bozuktur. 4 farklı alt tipte incelenir:

Tip 2A vWH. Tüm hastaların %15-20'lik kısmını oluşturur. vWF'ü dolaşımdan temizleyen ADAMTS-13 enziminin bağlandığı bölgede aminoasit değişikliği meydana gelir. ADAMTS-13 ile vWF molekülünün bağlanması patolojik olarak artmıştır. Büyük molekül ağırlıklı multimerlerde kayıp vardır. vWF ve FVIII

düzeyleri normal veya normale yakındır. vWF:RCoF ve RİPA (Ristosetin ile ilişkili platelet agregasyonu) belirgin olarak azalmıştır. vWF:RCoF/vWF oranı <0.7 'dir. Orta veya ağır şiddette kanama görülür. Çoğu hasta DDAVP tedavisine iyi yanıt verir (46,51)

Tip 2B vWH. Tüm olguların %2-5 ini oluşturur. vWF molekülünün trombositlere bağlanması artmıştır ve dolaşımdaki platelet-büyük multimer kompleksi fagositler tarafından edilerek dolaşımdan uzaklaştırılır. Hem trombositopeni hem de büyük multimerlerin eksikliği görülür. Tipik laboratuvar bulguları MPV (ortalama trombosit volümü)'de artış, hafif trombositopeni ve uzamış KZ'dır. vWF genellikle azalmış, RIPA ise artmıştır. Normal bireylerde agregasyon oluşturmayan ristosetin derişimlerinde agregasyon elde edilmesi Tip 2B vWH'na özgüdür. Orta ve ağır kanama yapar. Psödo vWH ile klinik ve laboratuvar olarak benzer. Hasta trombositlerinin normal plazma ile karıştırıldığında RIPA'nın düzelmesi tip 2B lehinedir (45).

Tip 2M vWH. Oldukça nadir görülen bir alt tiptir. Büyük multimerler yapısal olarak normaldir. vWF'nin trombositlere ve endotel altı dokuya bağlanması azalmıştır.

Tip 2N vWH. vWF'nin FVIII'e bağlanmasına azalma ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtılır. Tip 2N vWH'nda VIII/vWF oranı <0.7 'dir. Kliniği hemofiliye benzemekle beraber hem erkek hem de kız çocuklarında görülür (45, 46, 51).

Tip 3. vWF düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür. Toplam olguların %5-10'unu oluşturur. Sıklığı milyonda 1-3 arasındadır. Heterozigot bireylerde orta, hafif düzeyde vWF düşüklüğü saptanır. Homozigotlarda tekrarlayan mukoza kanamaları, yumuşuk doku ve eklem içine kanamalar görülür. vWF:Ag ve vWF:RCoF <0.05 U/ml'dir. FVIII düzeyi yok denecek kadar düşüktür. Multimerler çoğu kez izlenemez (47, 52).

Tablo 6. vWH’nda Kalıtım, Sıklık ve Kanama Riski (52)

Tip	Kalıtım	Sıklık	Kanama Eğilimi
Tip 1	OD	≤%1	Hafif-orta
Tip 2A	OD (veya OR)	Nadir	Değişken/genellikle orta derecede
Tip 2B	OD	Nadir	Değişken/genellikle orta derecede
Tip 2M	OD (veya OR)	Nadir	Değişken/genellikle orta derecede
Tip 2N	OR	Nadir	Değişken/genellikle orta derecede
		Seyrek	
Tip 3	OR	(1:250.000 – 1:1.000.000)	Ağır

Trombosit Tipi (Pseudo) vWH. Trombositlerin GPIb reseptör yapısında anormallik vardır. vWF multimerleri ile etkileşim artmıştır. Dolaşımdan hızlı temizlenmelerine ikincil olarak trombositopeni ve vWF büyük multimerlerinde eksiklik görülür. Otozomal dominant kalıtılır. Tip 2B vWH ile benzerdir. Normal plazma ile karıştırıldığında RIPA düzelir (45).

Edinilmiş vWH. Konjenital veya herediter bir vWF molekülü bozukluğu olmayan bireylerde sahip olunan diğer hastalıkların bir sonucu olarak vWF konsantrasyonu, yapı ve fonksiyonunda bozuklukların ortaya çıkması durumudur (46). Hipotiroidi, otoimmün hastalıklar, lenfoma, makroglobulinemi, myeloproliferatif hastalıklar, kardiovasküler hastalıklar, bazı ilaçların kullanımıyla (siprofloksasin, valproik asit gibi) görülür (53, 54).

Tablo 7. vWH Alt Tiplerinin Klinik ve Labratuvar Özellikleri (47)

	Normal	Tip1	Tip2A	Tip2B	Tip2M	Tip2N	Tip3	Trombosit Tip vWH
vWF:Ag	N	D, ↓,↓,↓	↓,D	↓,D	↓,D	N,D	Cevapsız	↓,D
vWF:RCo	N	D, ↓,↓,↓	↓↓,↓↓,↓	↓↓	↓↓	N,D	Cevapsız	↓↓
FVIII	N	N, ↓	N, ↓	N, ↓	N, ↓	↓↓	1-9 IU/dl	N,D
RIPA	N	Genellikle N	↓	Genellikle N	↓	N	Cevapsız	Genellikle N
LD-RIPA	Cevapsız	Cevapsız	Cevapsız	↑↑↑	Cevapsız	Cevapsız	Cevapsız	↑↑↑
PFA-100	N	N,↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Kanama Z.	N	N,↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Trombosit Sayısı	N	N	N	↓, N	N	N	N	↓
vWF multimer patern	N	N	Anormal	Anormal	N	N	Yok Cevapsız	Anormal

N: Normal D:Düşük 30-50 IU/dl

↓, ↓↓, ↓↓↓ Kademeli olarak düşük ↑, ↑↑, ↑↑↑ Kademeli olarak yüksek

1.6.1.3. Öykü, belirti ve bulgular

Mukozal kanama, kolay morarma, diş çekimi sonrası uzamış kanama, postoperatif kanama, ağır menstruel siklus ve ailede erken yaşta histerektomi öyküsü durumunda vWH'den şüphe edilmelidir. Kullanılan ilaçlar açısından sorgulanmalıdır (48). Tip 1 ve Tip 2 vWH, genellikle hafif ve orta düzeyli kanamaya sebep olurken Tip 3 vWH'de hemofiliye benzer şekilde kas içi ve eklem içi ağır kanama tablolarına sebep olabilir. vWH önemli bir menoraji sebebidir. Menorajili kadınlar arasında vWH; %5-20 oranında saptanmıştır (47).

1.6.1.4. Fizik muayene

Ekimoz, peteşi, cilt altı hematoma, artropati ve telenjiektazi varlığına dikkat edilmelidir. Anemi bulguları, jinekolojik muayede anatomik lezyonların varlığına, splenomegali veya karaciğer hastalığı bulguları açısından dikkatli olunmalıdır (47).

1.6.1.5. Laboratuvar

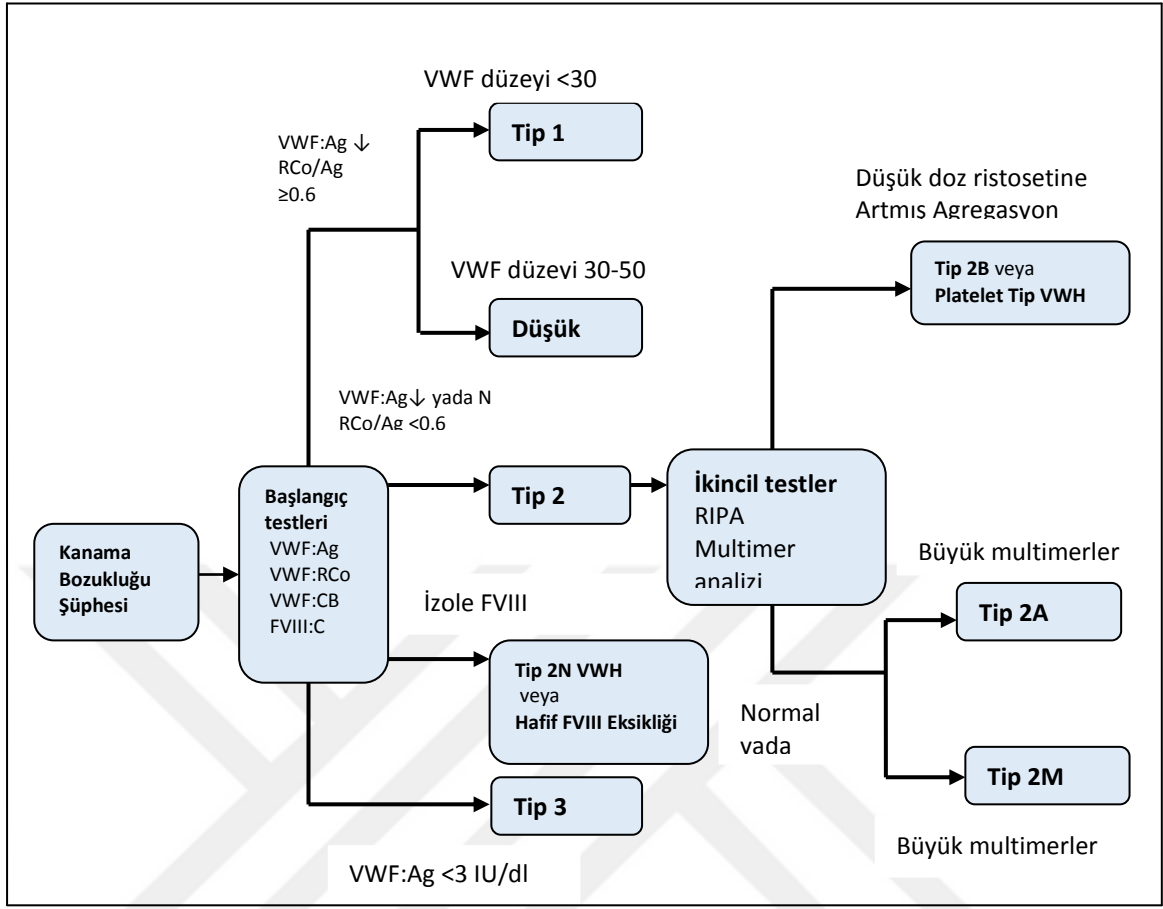
Başlangıçta tam kan sayımı, periferik yayma, PT, aPTT ve fibrinojeni içerir. Böylece ITP koagülasyon faktör eksiklikleri gibi kanama sebebi olabilecek hastalıklar gösterilebilir. Kanama zamanı veya PFA-100 testi de başlangıç testleri

arasındadır. vWF eksikliğinden şüphe edildiğinde vWF:Ag, vWF:RCoF ve FVIII tetkikleri istenebilir. Alt tiplendirme için ise; RIPA, multimer analizi, gen analizi, vWF:CB (kollajen bağlama) testi istenebilir (55).

1.6.1.6 Değerlendirme ve Tanı

Kanama zamanında uzama, vWF:Ag'nde azalma, vWF:RCoF'de azalma, FVIII koagülan aktivitesinde azalma ve RIPA'da azalma veya artma vWH'nin klasik labratuvar bulgularıdır. Mukokütanöz kanamaların olması, vWF düzeyinin düşük olması ve ailede kesin tanı en az bir birey olması vWH kesin tanısı için yeterlidir. Ailesinde kesin tanı almış bir bireyin olmadığı durumlarda; en az iki kanama semptomu varlığı ve farklı zamanlarda en az iki kez düşük ölçülmüş vWF düzeyiyle kesin tanıya ulaşılabilir (56,57). Kanama semptomuyla başvuran ve vWF düzeyi düşük saptanan fakat ailesinde vWH tanıli kişi bulunmayan kişiler yine şüpheli vWH olarak takip edilmelidir. Tanı koyarken bir akış şeması kullanmak mümkündür. Tip 3'de vWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür. VWF:Ag ve vWF:RCoF kendi içinde dengeli biçimde azalmış ise, $vWF/vWF:RCoF >0.6$ ise Tip 1 ve $vWF/vWF:RCoF <0.6$ ise Tip 2 tanısı konur (42,45,49,53) (Şekil 8).

Tanı koymak için FVIII ve vWF:Ag arasındaki orandan faydalanılır. Tip 2A, 2B, 2M hastalarının pek çoğunda FVIII normal düzeydedir. Tip 2N'de is düşük düzeydedir. Bu farktan yararlanılarak Tip 1 ve Tip 2N ayrımı yapmak mümkündür. $FVIII/vWF >1$ ise Tip 1 vWD tanısı konur. $FVIII/vVWF <1$ ise tip 2N vWD tanısı konur (45).



Şekil 8. von Willebrand Hastalığı Tanı Algoritması (53)

1.6.2. Kalıtsal Trombosit İşlev Bozuklukları

Trombosit sayısı ve koagülasyon testlerinin normal olduğu ancak kanama zamanının uzun ve kanama kliniğinin olduğu hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğundan şüphelenilir. Kalıtsal veya edinilmiş olabilirler. Kalıtsal olanlar nadir görülürken; ilaç kullanımı, kronik hastalık veya enfeksiyona ikincil trombosit işlev bozukluklarına daha sık rastlanır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı genetik geçiş bildirilmiştir. Çalışmalarda sıklığı %2-44 arasında bildirilmiştir (58,59).

Klinik olarak birincil hemostaz bozukluğuna ait kanama bulgularıyla (oral mukoza kanaması, ekimoz, purpura, peteşi, epistaksis, menoraji, post partum kanama, invaziv girişim sonrası kanama ve hematüri) karşımıza çıkar. Travma öyküsü olmadan veya minör travmayla açıklanamayan büyüklükte ekimoz, menarştan beri süregelen menoraji, >15 dk uzun süren ve medikal yaklaşım ile

durdurulabilen epistaksis, diş çekimi sonrası uzun süren kanama öyküsü varlığında kalıtsal kanama bozukluğundan şüphe edilmelidir. Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu hastalıklarında menoraji en yaygın şikayettir. Endometriyozis, hemorajik ovaryan kist ve post partum hemoraji riski de belirgin artmıştır (54,55).

İlk aşama tam kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesidir. Böylece trombositopeni açığa çıkartılmış veya dışlanmış olur. PY'da ise trombosit kümelenmesi, trombosit boyutları ve granül varlığı açısından değerlendirilir. Tanı amaçlı kan örneği alırken sitratlı tüpe alınmalıdır. Kan/sitrat oranı 9:1 olmalıdır. Örnekler oda ısında, dik vaziyette tutulmalıdır ve çalkalanmamalıdır (35,60). Vasküler yapıyı, trombositler ve damar duvarı arasındaki ilişkiyi göstermede Ivy kanama zamanı daha üstündür (56). LTA trombosit fonksiyon bozukluğunda altın standarttır. Güvenilir sonuç vermesi için trombosit sayısı $>150.000/\text{mm}^3$ olmalıdır (32). Flow sitometri, trombositopenik hasta grubunda trombosit fonksiyonunu değerlendirmeye olanak sağlar (38).

Tablo 8. Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Trombosit adezyon bozuklukları (Bernard-Soulier sendromu, vWH)
Trombosit agregasyon bozuklukları (Glanzman trombastenisi)
Trombosit sekresyon bozuklukları
Depo havuz eksikliği
Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)
Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)
Sinyal İleti ve salınım kusurları
Tromboksan sentez kusurları
Trombosit prokoagülan aktivite bozuklukları

1.6.2.1. Trombosit Adezyon ve Agregasyon Bozuklukları

Bernard-Soulier Sendromu (BSS): Uzamış kanama zamanı, dev trombosit boyutları ve trombositopeni tipik bulgularıdır. GPIb/IX trombosit yüzeyinde bulunur ve vWF molekülü ile etkileşir. vWF molekülü ise trombosit hücresi ve hasarlı endotel arasında köprü görevi görür. Trombositlerin, vWF'ün yardımıyla hasarlı endotel bölgesine adezyonu sağlanır. GPIb/IX kompleksinde bozukluk vardır. Trombositlerin hasarlı endotel yüzeyine adezyonu bozulmuştur. Çok nadirdir. Prevalans $<1/1$ milyondur. Otozomal resesif kalıtılır. Heterozigotlar asemptomatiktir

veya çok hafif klinikle seyreder. Homozigotlarda çocukluk çağında; epistaksis, diş eti ve ağız içi kanamalar, purpura görülebilir. Daha ileri yaşlarda menoraji ve gastrointestinal sistem kanamaları görülebilir. Ağır kanamalar; tonsillektomi, apendektomi, splenektomi, diş çekimi veya kaza sonucu görülür (61).

Trombosit agregometride tüm agonistlere normal yanıt, ristosetine ise yanıtıdır. Tanı trombosit agregasyonu, trombosit membran glikoproteinlerinin immun elektroforezi veya akım sitometri ile konulur (Şekil 9). Menoraji şikayeti olan BSS yönetiminde oral kontraseptifler, antifibrinolitik ajanlar ve desmopressin tedavileri kullanılabilir. Kanamanın durdurulamadığı durumlarda rFVII faydalıdır. Alloimmunizasyona yol açacağından mümkün olduğunca trombosit süspansiyonu verilmemelidir (62,63).

Glanzman Trombastenisi: GPIIb/IIIa glikoprotein kompleksinin eksikliği ya da anormallliği sonucunda trombosit-fibrinojen bağlanması yetersiz düzeyde olur ya da hiç gerçekleşmez. Hasarlı endotel bölgesinde trombosit agregasyonu oluşamaz. Trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa kompleksinin bir diğer görevi fibrinojeni trombositlerin alfa granüllerine almaktır. Otozomal resesif kalıttır. Heterozigotlar asemptomatiktir. Homozigotlar kanama kliniği; mukoza ve deri kanaması, kadınlarda menoraji tablosu şeklindedir. Kanama kliniği yaşla birlikte gerileyebilir. Hastalık üç tipte incelenir. Tip I GPIIb/IIIa kompleksi, Tip II GPIIb/IIIa %10-20 oranında ve varyant Tip GP IIb/IIIa >%50'dır. Trombosit sayısı normaldir. Periferik yaymada normal trombosit sayısına rağmen trombosit kümelenmesi yoktur. Kanama zamanı uzamıştır. Trombosit agregometride; ADP, kollajen, epinefrin, trombin ve araşidonik asit ile agregasyon görülmez. Ristosetine yanıt normaldir. Ağır kanamalarda trombosit süspansiyonu kullanılabilir. Alloantikör oluşumuna neden olabileceğinden lüzumsuz kullanımından sakınılmalıdır. Kanayan bölgeye lokal antifibrinolitik kullanımı faydalıdır. Menorajinin kontrolünde OKS'ler ve durdurulamayan kanamalarda rFVII faydalıdır (64).

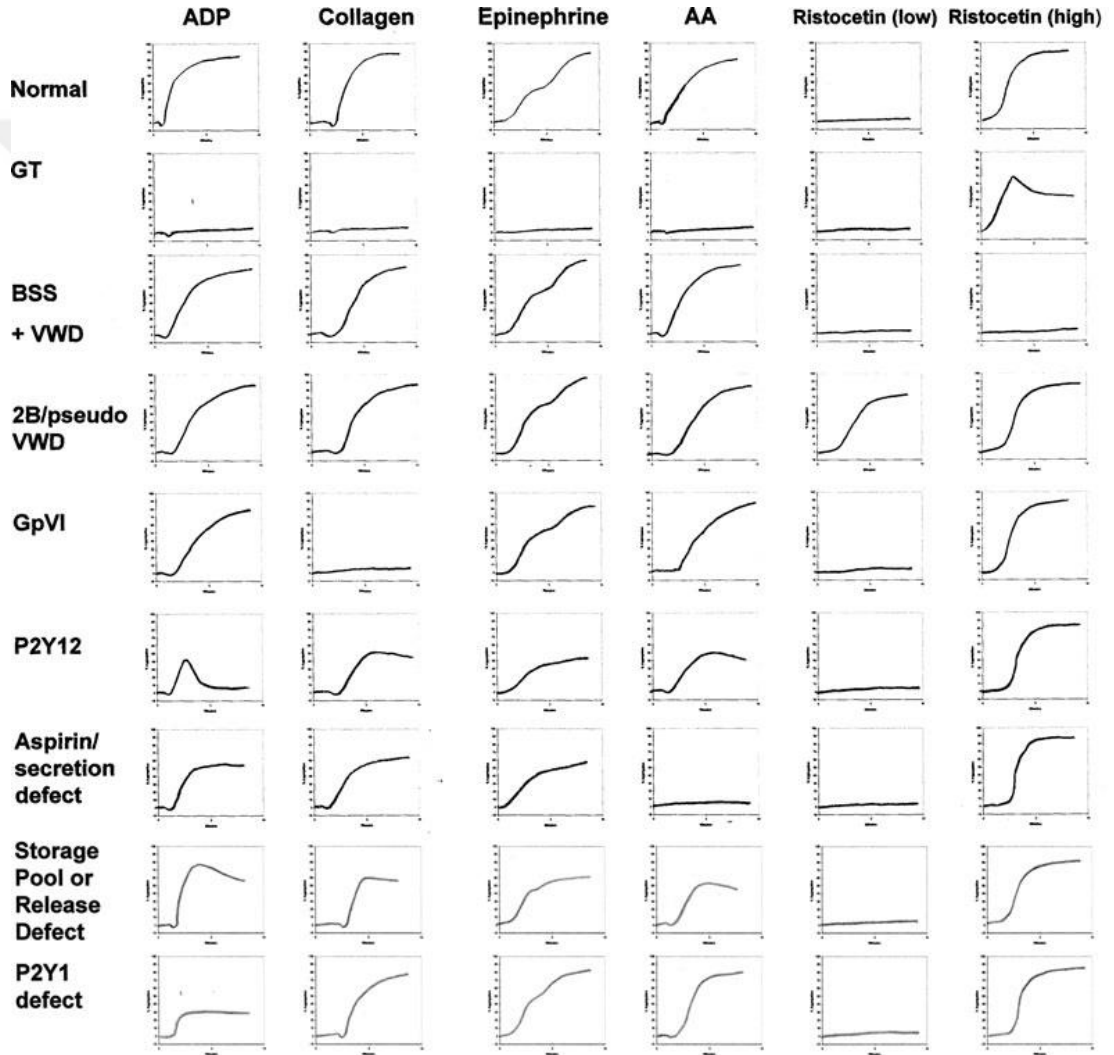
1.6.2.2. Trombosit Sekresyon ve Sinyal İletimi Bozuklukları

Trombosit membranındaki glikoprotein reseptörlerin uyarılmasıyla, trombosit granülleri hücre merkezinde toplanır. Daha sonra kanallar yardımıyla trombosit

dışına salınırlar. Adezyon ve agregasyona katkı sağlarlar. Depo havuz eksikliği ve sinyal iletim/salınım kusurları olarak iki ana başlıkta incelemek mümkündür (63-65).

Depo Havuz eksikliği

Alfa-Granül Eksikliği (Gri Trombosit Sendromu): Hafif kanamaya meyil, laboratuvarında hafif-orta derecede trombositopeni ve PY'da soluk, gri renkte trombositler izlenir. Trombositopeni 25.000-150.000/mm³ aralığındadır. Trombosit agregometride trombine cevap yoktur. Kollajene ise azalmış yanıt vardır veya yanıtsızdır (63,65).



Şekil 9. Trombosit İşlev Bozukluklarında Agregasyon Eğrileri (30)

Delta-Granül Eksikliği (Delta Depo Havuz Eksikliği): Hafif/orta düzeyde kanama vardır. Trombosit sayı ve morfolojisi doğaldır. KZ uzar. Trombosit granülü içinde ADP, ATP, kalsiyum ve serotonin eksikliği söz konusudur. Depo havuzu veya granül sekresyon bozukluğunda tipik olarak ADP ve epinefrin ile ikinci agregasyon dalgası oluşmaz (35,63,65).

Sinyal iletim/salınım kusurları: Trombositler reseptörler ile uyarıldıktan sonra; siklooksijenaz, TXA₂, fosfaditil inositol ve araşidonik asit yollarıyla ileti granüllere iletilir. Sinyal iletimi veya trombosit içi metabolik yollarda bozuklukla hafif kanama olur. Trombosit fonksiyon testinde normal konsantrasyonda ADP, kollajen ve epinefrin ile agregasyon bozuktur. Salisilik asit kullanımında oluşan agregometri eğrisine benzer (63).

1.6.2.3. Trombaksan Sentez Bozuklukları

Membrana bağlı araşidonik asiti tromboksana çeviren enzimlerin eksikliği ile yaşam hafif kanama eğilimi gözlenir. Bu enzimler; siklooksijeneaz (COX), trombaksan sentaz ve diğer enzimlerdir. TXA₂ enzim kusurunda aspirin kullanımına benzer bir tabloya yol açar (60-63).

1.6.2.4. Trombosit Prokoagülan Aktivite Bozuklukları

En iyi tanımlanmış olan Scott sendromudur. Faktör Va-X ve faktör VIIa-IXa kompleksine bağlanmada anormallik vardır. KZ ve trombosit fonksiyon testleri normal sınırdadır. PT kısalabilir (60,65).

1.6.2.5. Akkiz Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarından daha sıklıktır. İlaç kullanımı, kronik hastalık ve enfeksiyona ikincil meydana gelirler (66).

Tablo 9. Menorajiye Sebep Olan Kalıtsal ve Akkiz Trombosit Bozuklukları (66)

Trombosit sayısı ile ilişkili hastalıklar	
Edinilmiş	Kalıtsal
Pimer immun trombositopeni	Bernard-Soulier sendromu
Lösemi	Hereditör makrotrombositopeniler
Aplastik anemi	(May-Heglin anomalisi)
Hipersplenizm	
Kemoterapi	
Trombosit fonksiyonu ile ilişkili hastalıklar	
İlaçlar	Bernard-Soulier
Üremi	Glanzman trombastenisi
Miyeloproliferatif hastalıklar	Depo granül eksiklikleri
Karaciğer hastalıkları	Primer sekresyon defektleri
	Sinyal iletim kusurları
	Reseptör agonist defektleri
	Sitoskeletal defektler
	(May Heglin, Wiscott Aldrich)
	Scott Sendromu

Böbrek Yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan veya hemodiyaliz (HD) hastalarının %40-50'sinde kanama bildirilir. KBY olan hastalarda kanama epizodu riski 2 kat artmıştır. Trombosit fonksiyonlarının her aşamasında anormallik vardır. Düzeyi artan üremik toksinler, trombosit fonksiyon bozukluğunun muhtemel nedenidir. Üremik toksinler, trombosit ve endotel etkileşimini bozar. KBY'nin bir sonucu olan anemide trombositlerin fonksiyonlarını etkiler. Tedavide birincil böbrek hastalığının tedavisi ve diyaliz önemlidir. Kanamayı durdurmak için verilen trombosit süspansiyonu genellikle yetersizdir. Konjuge östrojen ve DDAVP tedavide faydalıdır (67).

Kronik Karaciğer Hastalığı: Fibrinoliz artmıştır. Lipit metabolizmasındaki bozukluk sonucunda trombosit membran aktivitesi bozulmuştur. Splenomegali nedeniyle hipersplenizm ile trombosit sayısı düşer. Kollajen, trombin ve ristosetin ile azalmış agregasyon görülür. ADP ve epinefrin ile ise ikinci agregasyon dalgası izlenemez. Trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma (TDP) yardımcıdır (68,69).

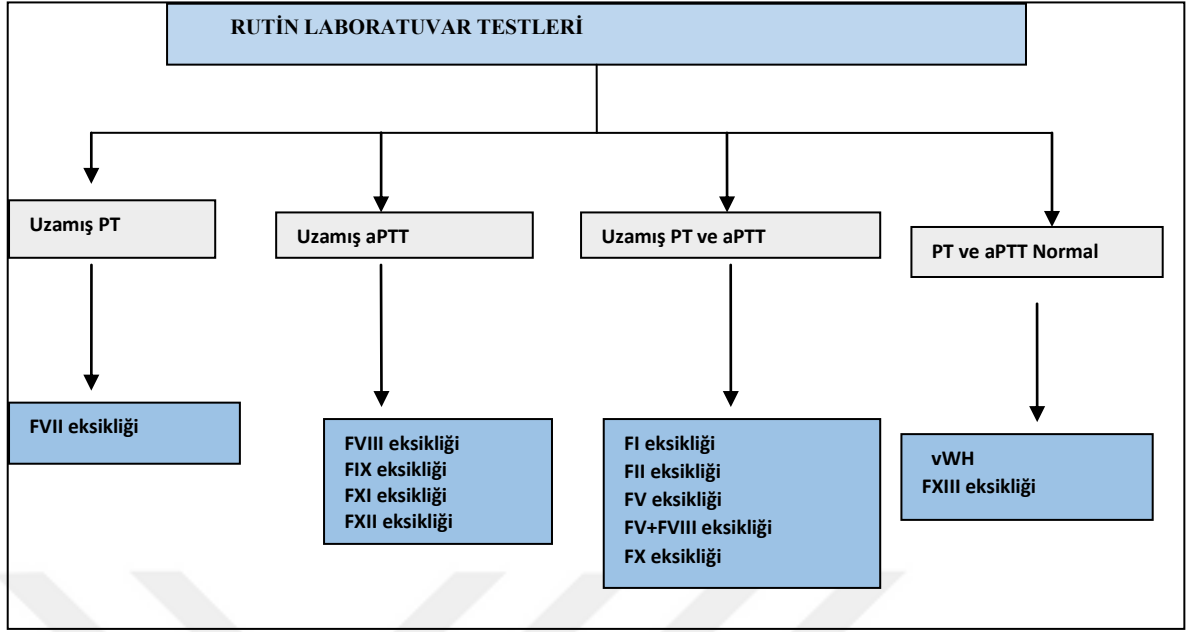
1.6.3. Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri

1.6.3.1. Nadir Koagülasyon Faktör Eksiklikleri.

Otozomal resesif kalıtılır. FVIII ve IX dışındaki diğer koagülasyon faktörlerinin (FI, FII, FV, FV+ FVIII, FVII, FX, FXI) eksikliklerini tanımlamak üzere kullanılır. Genel popülasyonda 500.000 ile 1-2 milyonda bir sıklıkla görülür. Tüm kalıtsal kanama bozuklukları içinde %3-5 oranındadır. FXI eksikliği %31 ile birinci ve %28 oranıyla FVII eksikliği ikinci sırada gelir (70,71).

Faktör I (Fibrinojen) Eksikliği: Kalıtsal fibrinojen eksikliği prevalansı 1/1.000.000'dur. Afibrinojemi veya hipofibrinojemi gibi kantitatif bir eksiklikten kaynaklanabileceği gibi, disfibrinojemi gibi kalitatif bir bozukluktan da kaynaklanabilir. Afibrinojemide ölçülemeyecek düzeyde ve hipofibrinojemide ise 1,5 g/L'den daha düşük düzeyde eksiklik vardır (72). Afibrinojemik hastaların ilk şikayetleri genellikle neonatal dönemde ortaya çıkar. Umbilikal kord kanaması, gastrointestinal (GIS) ve genitoüriner sistem (GÜS) kanamaları sıktır. Santral sinir sistemi kanamaları önemli mortalite nedenidir. PT ve aPTT'nin her ikisi de uzar (71,73).

Faktör II (Protrombin) Eksikliği: Prevalansı 1/2 milyondur. Faktör düzeyi %40-60 olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Travma, cerrahi veya diğer invaziv protokollerin ardından nadiren kanama gelişir. Faktör düzeyi <%10 hastalar ciddi kanayabilir. İntraserebral, spontan hematoma ve ekimoz, hemartroz, menoraji ve diş çekimi sonrası kanama görülür. PT ve aPTT değişken olarak uzar. Düzey <%10 hastalarda yerine koyma tedavileri uygulanır. Henüz protrombin konsantrisi elde edilememiştir. TDP veya protrombin kompleks konsantreleri tedavi seçenekleridir. Minör kanamada %10-15 ve travma/cerrahi öncesinde %20-40 oranında faktör düzeyi kanamayı önler (71,73).



Şekil 10. Koagülasyon Faktör Eksikliklerinde Birincil Koagülasyon Testleri (71)

Faktör V Eksikliği: 1/1.000.000 sıklıktadır. Tip 1 ölçülemeyecek düzeyde eksikliği ve Tip 2 fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan kalitatif bozukluğu tanımlamaktadır. Ağır formlarda düzeyi <%10'dur. Heterozigotlarda %20-30 düzeyindedir. Saptanamayacak kadar düşük olsa bile trombositlerde bulunan FV, ölümcül kanamalardan korur. İlk kanama epizodu genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Epistaksis ve menoraji gibi mukozal kanamalar ile cilt kanamaları gözlenir. Ciddi hemartroz, SSS kanaması veya GIS kanaması, %20'sini kapsar. PT ve aPTT'nin her ikisi de uzar (83) FV ve FVIII eksikliği birlikte görülebileceği için, FV eksikliğinde FVIII'de bakılmalıdır. Standart tedavi; TDP ile yerine koyma tedavisidir. Ciddi kanamaların önlenmesi için ve cerrahi öncesi %20-25 seviyesinde tutulmalıdır (71).

Faktör VII Eksikliği: En yaygın konjenital koagülasyon faktörü bozukluğudur. 1/500.000 sıklıkta görülür. Tüm nadir koagülasyon faktörü eksiklikleri içinde %34.4 oranındadır. Tip 1'de azalmış sentez veya artmış klirens bulunur. Tip 2'de disfonksiyonel moleküller bulunur. Asemptomatikten ciddi kanama tablosuna kadar değişen fenotip gösterir. aPTT normal ve PT uzamıştır. Konjenital veya edinilmiş (vitamin K eksikliği, karaciğer hastalığı) olabilir. Tedavide plazma derive veya rekombinant FVII konsantreleri kullanılır. Rutin profilaksi

önerilmez. İnfantlar, tekrarlayan hemartrozlar ve ciddi menorajisi olanlarda profilaksi düşünülebilir. Menorajide kontrasepsiyon tabletleri veya antifibrinolitik uygundur (71,73)

Faktör X Eksikliği: Sıklığı 1/1.000.000'dur. Tip 1'de defektif sentez ve düşük plazma FX düzeyi bulunur. Tip 2'de ise normal veya normale yakın faktöre rağmen FX fonksiyonunda düşüklük vardır. Kanama semptomları diğer nadir koagülasyon faktör eksikliklerine göre daha belirgindir. Faktör düzeyinin <%1 olduğu ciddi etkilenmişlerde; yaşamın ilk yıllarında umbilikal kord kanaması, SSS kanaması gibi hemoraji tabloları ortaya çıkar. Hemartroz, hematomlar, GIS, menoraji ve hematüri sıkır. PT ve aPTT uzamıştır. Spesifik bir faktör X konsantresi yoktur. TDP veya protrombin kompleks konsantrasyonları kullanılır (66,71,73).

Faktör XI Eksikliği: 1/1.000.000 sıklıktadır. Otozomal resesif kalıttır. Aşkenaz Yahudilerinde sıkır. Tip 1'de antijen ve aktivitenin her ikisinde de düşüklük saptanır. Tip 2'de antijen düzeyi normal olmasına rağmen aktivitede düşüklük saptanır (71). Diğer hemofili formlarından daha az ciddi kanama epizodlarıyla seyredir. Kanamaların %50-70'i yüksek fibrinolitik potansiyele sahip bölgelerde; ürogenital sistemde, diş çekimi veya tonsillektomi sonrası görülür. Normal PT ve uzamış aPTT saptanır (72). Ciddi hastalık için faktör düzeyi <%15-20 seviyesinde olmalıdır. Ciddi kanama epizodları genellikle TDP ile yönetilir. Faktör düzeyinin %40 seviyesine ulaşması amaçlanır. Cerrahi durumunda traneksamik asit veya epsilon aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar faydalıdır (71,73,74).

Faktör XIII Eksikliği: Popülasyondaki sıklığı 1/2.000.000 ile oldukça nadirdir. Heterojen bir fenotipe sahiptir. Düzeyi <%3 çeşitli sıklıkta hemoraji gözlenir. Hastaların %80'inde umbilikal kanama, %60'ında yüzeysel ekimozlar, %55'inde subkutanöz hematomlar, %30'unda ağız ve dişeti kanaması, %30'unda intrakranyal kanama, %24'ünde hemartrozlar ve %15'inde cerrahi sonrası kanamalar görülür (71). FXIII'ün doku iyileşmesindeki önemli rolünden dolayı, hastaların üçte birinde anormal yara iyileşmesi gözlenir. PT ve aPTT normaldir. FXIII düzeyinin <%3 olduğu ciddi etkilenmiş grupta ömür boyu profilaksi önerilir. Tedavide; tam kan, TDP ve kriyopresipitat kullanılır. Mevcut FXIII konsantresi ve yeni bir rekombinant FXIII konsantresi uygun bir tedavi alternatifidir (71,73,75).

1.6.4. Primer İmmun Trombositopeni.

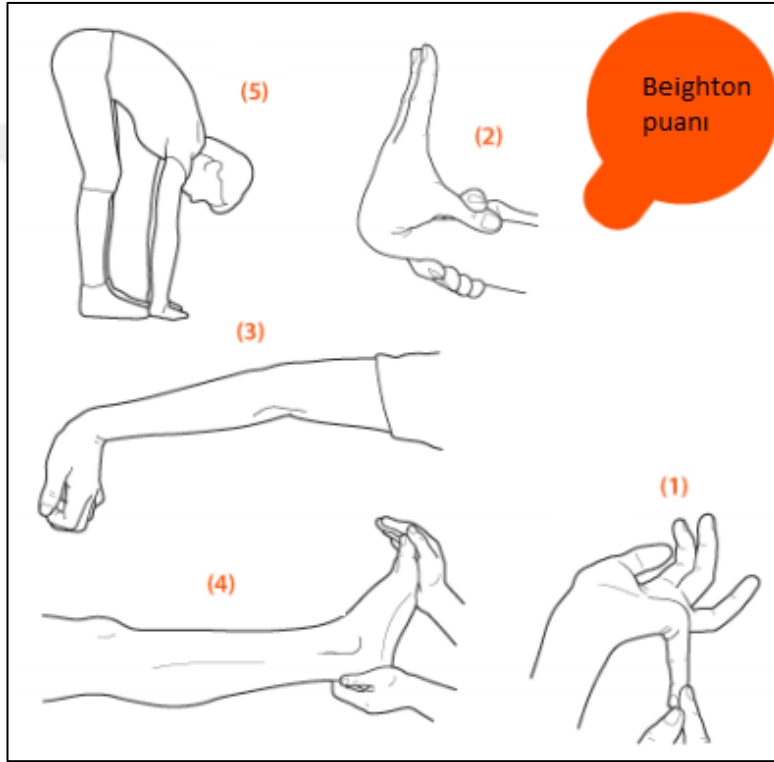
Otoimmün aracılı nadir kanama bozukluğudur. Her yıl 100.000 çocukta 3-5 sıklıkla görülür. Primer veya sekonder olabilir. Etyolojik neden veya tetikleyici etmen açıklanamadığında primer ITP denir. Enfeksiyon, lenfoproliferatif ve romatolojik hastalıklar sonrası tetiklenen ITP'ye sekonder ITP denir. Bazı ilaçlar da sekonder ITP'ye neden olur. Üç aydan daha kısa sürede kendini sınırlarsa akut ITP, 3-12 aylık bir sürece yayılırsa persistan ITP, 12 aydan daha uzun sürerse kronik ITP olarak adlandırılır. Fizik muayenede peteşi, purpura, cilt altı hematomu, muköz membran kanamaları görülür. Hastaların %80'inde başvuru sırasında trombosit sayısı <20.000'dir. Menoraji ile başvuru nadir görülür. Çoğu hastada ITP'nin 10 yaş altı ve menarş öncesi ortaya çıkması sebepli, menoraji nadir başvuru şikayetidir (76). Genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bu sebeple bazı hastalarda sadece izlem bile yeterli olabilmektedir. Birincil tedavide; izlem, IVIG (intravenöz immunglobulin), prednizon, anti-D tedavileri yer alır. İkinci basamak tedavide ise çocuklarda eltrombopag onaylanmıştır. Çocuklarda önerilmemekle birlikte bazı vakalarda splenektomi tedavi seçenekleri arasındadır (76-78).

1.6.5. Eklem Hipermobilitesi

Tek veya birden çok eklemde normal eklem açıklığının üzerinde saptanan, artmış eklem esnekliğine eklem hipermobilitesi (JHM) denir. Jeneralize eklem hipermobilitésinin sıklığı %3-30 arasında değişir. Yaklaşık 3:1, 2:1 kız çocuklarında daha sık görülür. Yaşla ters orantı gösterir. Semptomatik hipermobilité çocuklar arasında daha az sıklıkla görülür ve tanı konulması güçtür. Semtomatik jeneralize hipermobilité sendromu (JHS) muskuloskeletal şikayetlerin görüldüğü genellikle erişkin yaş grubunda şikayet oluşturan bir tablodur. Eklem hipermobilitésinin objektif değerlendirmesi için klinisyenler Beighton skorlaması veya Bulbena kriterlerini kullanırlar. Beighton skorlaması çocukluk çağında daha yaygın kullanılır. (21,79,80).

Tablo 10. Beighton Skorlaması (79)

GÖREV	SAĞ	SOL
5. metakarfalantal eklemin pasif dorsifleksiyonunun $>90^\circ$ olması	1	1
Başparmağın ön kol fleksör yüzeyine değdirilmesi	1	1
Dirseğin ekstansiyonda $>10^\circ$ açılanması	1	1
Dizin ekstansiyonda $>10^\circ$ açılanması	1	1
Dizleri eğmeden el ayalarının zemine değdirilmesi		1
		9



Şekil 11. Beighton Skorlaması (79)

Beighton puanlamasında 4 ve üzeri puan alanlar hiper mobil kabul edilir. JHS ise sistemik semptomatik komplikasyonların eşlik ettiği konnektif doku hastalığıdır. Ehlers Danlos sendromu gibi herediter konnektif doku hastalıklarında JHS görülür. Ehler Danlos sendromu genetik yaklaşımla 6 alt tipe ayrılmıştır. Tip 3'ün tanısı ise klinikle konulur ve hiper mobil tip olarak bilinir. JHS'nun tanısında Brighton skorlaması kullanılır. İki majör veya 1 majör +2 minör kriter varlığında JHS denir. JHS'nda; artralji, gelişme geriliği, gastrointestinal etkiler ve kolay morarma tanımlanmıştır. JHS tanılı yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda yüksek

frekansla dismenore, adet düzensizliği veya ağır menstruel kanama varlığı kanıtlanmıştır. Eklem hiperelastisitesi olan adolesanlarda menstruel kanamanın özellikleri üzerine araştırmalar sınırlıdır (21,81,82). Travma olmaksızın veya yaşanan travmayla açıklanamayacak oranda geniş ekimozlar görülür. Damarsal tonusdaki yetersizlik sebepli değişen oranlarla ağır menstruel kanama görülür. Reprodüktif çağ hiper mobil kadın hastada; tekrarlayan abort, dismenore, disparoni ve postpartum hemoraji normal popülasyona göre daha yüksek prevalans ile görülür (83,84).

1.7. Tedavi

Adolesanda ağır menstruel kanamanın tedavisi akut kanama ve uzun süreli tedavi yönetimi diye 2 yönlü ele alınmalıdır. Akut kanama kontrolünde hasta stabilizasyonuna odaklanılır. Hormonal veya hematostatik tedavi ile kanama kontrolü amaçlanır. Akut kanama tedavisinde; kombine oral kontraseptifler (KOK), progesteron içeren tabletler, traneksamik asit veya amikaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar kullanılır. Ciddi aneminin olması durumunda intravenöz kan transfüzyonu, intravenöz demir replasmanı; pıhtılaşma faktör eksikliği durumunda faktör replasmanı veya TDP verilebilir. Ağır menstruel kanamalı ve ailevi kanama bozukluğu tanısı konulan adolesanların, hastane başvurusunun menarş sonrası ilk 1 yılda olduğu ve diğer başvurulara oranla yatışlı tedavi oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5,85). Medikal tedavinin işe yaramadığı durumlarda, daha invaziv tedavi yöntemleri uygulanabilir. Adolesan yaş grubunda doğurganlığı korumak amaçlı; endometriyal ablasyon, histerektomi gibi invaziv girişimlerden hayatı tehdit eden durumlar haricinde kaçınılmalıdır. Uzun süreli tedavinin yönetiminde; oral tablet, cilt üzeri yamalar, enjekte veya implante edilen hormon salgılayıcı ajanların ve hematostatik grupta antifibrinolitik ve DDVAP tedavilerin kullanımı mümkündür (5,86).

1.7.1. Hormonal Tedavi

Kombine Oral Kontraseptif Tabletler (KOK): Anormal uterin kanama yönetiminde, adolesanlarda; östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptifler (KOK) yaygın kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Endometriyumu incelterek kan kaybını azaltırlar. Menstruel dönem ile ilişkili; baş ağrısı, genital

irritasyon, yorgunluk ve adet sancısı gibi şikayetlerde iyileşme sağlar. Siklik veya uzatılmış 3-12 aylık kullanımı mümkündür. Oral kontraseptifler, vWH olanlarda; vWF ve FVIII düzeylerinde artış sağlar. Oral kontraseptiflerin en ciddi yan etkisi tromboembolidir. Adolesanlarda ve özellikle kanama bozukluğu olan kızlarda tromboz riski oldukça düşüktür. Ağır menstruel kanamanın derin anemiye yol açtığı hastalarda akut kanamanın kontrolü için oral kontraseptifler günde 3X, 4X dozlarla başlanıp aşamalı olarak doz azaltılır. Yaklaşık birinci haftanın sonunda günlük 1X dozda kullanıma devam edilir. Yüksek dozlarda istenmeyen etkilerinin belirlenmesi sebebiyle antiemetik tedavi gerekebilir (6,77,88).

Progestagenler. Medroksiprogesteron asetat (MPA) ağır menstruel kanamanın tedavisinde kullanılabilir. Akut kanamalı kızlarda ilk gün 60-120 mg, devamındaki 10 gün boyunca 20 mg/gün dozunda kullanım sonucunda; hastaların %25'inin ilk 24 saatte, %29'unun ikinci günde, %21'inin üçüncü günde kanamasının durduğu görülmüştür. Buna rağmen düzensiz kanama veya noktasal lekelenmeler gözlenmiştir. MPA içeren enjeksiyonlar, mini tabletler veya cilt altı kontraseptifler; etkinlikleri ile ilgili yeterli çalışma olmadığından dolayı akut kanama tedavisinde ilk seçenek tedavi olmamalıdır. MPA içeren enjeksiyonlar sadece kısa dönem tedavide kullanılmalıdır. Çünkü uzun dönem tedavide kemik mineral dansitesini azaltır ve osteoporoz riskini artırır (88,89).

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) Analogları: AUB'nın tedavisinde ilk seçenek değildir. Ancak KOK, traneksamik asit ve DDAVP'in birlikte kullanımına rağmen kontrol edilemeyen kanamalarda hormonal bir tedavi seçeneğidir. GnRH agonistleri hipofiz bezinde GnRH reseptörlerini azaltırlar ve gonadotropin salınımını azaltırlar. Sonuç olarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olurlar. Anormal menstruel kanamayı sonlandırırlar. 6 aydan uzun kullanımlarda adolesanlarda menopoz benzeri durum ve osteopeniye neden olurlar. Diğer tedavilere cevap vermeyen Glanzman trombastenisi ve Bernard Soulier sendromu gibi trombosit fonksiyon bozukluklarında kullanılabilirler (88,90).

Levonorgestrel Salgıyıcı İntrauterin Sistem (LNG-IUS): LNG-IUS 24 saatlik süreçte 20 µg levonorgestrel salgılayan intrauterin polimerik organosilikon bileşiğidir. Oral tedaviye oranla daha yüksek etkiye sahiptir. İlk 6 ayda düzensiz

kanama görülebilir. Kilo alımı, baş ağrısı, uzamış kanama, lekelenme ve depresyon gibi yan etkiler izlenebilir (89).

1.7.2. Hematostatik tedavi

Desmopressin (DDVAP): Sentetik bir vazopressin analogudur. Endotelial Weibel Palade cisimlerinden vWF salınımını stimüle eder. Plazmada vWF ve dolayısıyla FVIII düzeyini artırır. İntravenöz ve intranazal formu bulunur. 1 puff, 150 mikrogram etken madde içerir. <50 kg hastalarda 1 puff/gün kullanılırken, >50 kg hastalarda 2 puff/gün kullanılır. Adolesanin siklus başındaki kanama şiddetine göre karar verilir (89,91,92).

Tip 1 vWH %80-90 DDAVP'ye yanıtlıdır. vWF düzeyinin <30 IU/L olduğu Tip 1 vWH yanıtıdır. Tip 2B vWH'ında ise mevcut trombositopeniyi derinleştirir. Nazal DDAVP; trombosit fonksiyon bozukluğu, FVIII eksikliği ve hipermobilitateye sekonder kanama oluşan tablolarda kullanılabilir. DDAVP'nin 3 gün kullanımı önerilir. Taşifilaksi geliştiğinden dolayı daha uzun süreli kullanımları faydasızdır. Flushing ve baş ağrısı gibi istenmeyen etkileri, hipotansiyon, hiponatremi gelişimi gibi riskleri vardır. Akşam saatlerinde alınması ve sonrasında sıvı tüketiminin kısıtlanması tavsiye edilir. İki yaşından küçük çocuklarda artmış toksisite riski nedeniyle kullanımı önerilmez (89-91).

Antifibrinolitik tedaviler: Yapısal anomalisi olmayan AUB'lılarda özellikle traneksamik asit oldukça etkilidir. Epsilon aminokaproik asit (EACA), 50-100 mg/kg dozlarda 4-6 saatte bir oral, intravenöz olarak kullanılabilir. Topikal kullanıma uygundur. Traneksamik asit menstruel kanamanın ilk 5 günü 10-25 mg/kg/doz her 8-12 saatte bir oral kullanılabilir. Günde 4 gramı aşılması önerilmez (6,88,89).

Non-Steroidall Antiinflatuar İlaçlar (NSAİDs): NSAİD, menstruel kan kaybını %20-50 azaltır. Prostaglandin oluşumunu inhibe ederek, TXA₂ varlığını sağlar. TXA₂ ise primer hemostazda agregasyonda rol alır. NSAİDs primer hemostaza bu olumlu etkisiyle AUB'da kullanılır. Disminoreyi %70'inde hafifletir (87,88,90).

Faktör konsantreleri ve Kan Ürünleri: DDAVP'e yanıtızsı ciddi Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 vWH'nda faktör konsantreleri verilebilir. Cerrahi öncesinde, ciddi yaralanma ve kanama epizodlarında gerekli olabilir (92). Glanzman trombastenisi

veya konjenital FVII eksikliğinde FVII konsantreleri kullanılabilir. Diğer faktör eksikliklerinde TDP veya kriyopresipitat birer tedavi seçeneğidir (64,93).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne; AUB şikayetiyle başvuran adolesanlar, kanama bozukluğu açısından araştırıldı. Ocak 2018 ve Ocak 2021 tarihleri arası polikliniğe başvuran 90 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 29.05.2020 tarihli oturum ve 2020/08-33 nolu sayı ile onay verilmiştir.

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan ve çocuk hematoloji polikliniğimize anormal menstruel kanama şikayeti sebebiyle; aile hekimi, dış merkez çocuk hekimi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniği veya çocuk endokrinoloji polikliniği tarafından yönlendirilen adolesan kız çocukları çalışmaya dahil edildi.

Daha önceden kanama bozukluğu tanılı ve polikliniğe menoreji şikayetiyle başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi daha önceden tanılı kronik hastalığı olan kız çocukları çalışmaya dahil edilmedi.

Polikliniğe başvuran adolesanların menstruel siklusları; siklus süresi ve düzeni, kanama miktarı, günlük ped sayısı ve kanama gün sayısı bakımından sorgulandı. Menoreji, metroraji, menometroraji ve polimenore olarak başvuru şikayetleri gruplandırıldı. Menoreji; bir siklusta 80 ml'den fazla kanama olmasıdır. 7 günden daha uzun süreli ve günlük 6 pedden daha fazla kanama menoreji olarak değerlendirildi. Metroraji; düzensiz aralıklarla olan ara kanamalardır. Menometroraji; miktar olarak fazla ve düzensiz sikluslarla olan kanamalara denilmektedir. Polimenore; 23 gün ve daha kısa süreli ve düzenli sikluslar olarak değerlendirildi (3-5).

Menstruel kanama süresince kaybedilen kan miktarının en doğru tespiti hastanın kendi verdiği öykü ile belirlendi. Başvuru sırasında düşük ferritin düzeyi ve DEA mevcut ise, menstruel kanama sırasında >2 cm pıhtılı kanama tarifleniyorsa, şiddetli günlerde 0.5-2 saat aralıklarla ped değiştirme ihtiyacı mevcut ise; bu hastalarda bir siklusta kanama miktarının 80 ml'den fazla olduğu kabul edildi (5,17,59).

AUB ile başvuran adolesanlar, ailevi kanama bozuklukları açısından; epistaksis, dişeti kanaması, kolay ekimoz oluşması, hasta veya yakınlarında post operatif kanama açısından sorgulandı (5,21).

Ayrıntılı bir fizik muayene yapıldı. Derin anemiye ikincil gelişebilecek yetmezlik bulguları dikkatle araştırıldı. Trombositopeni sebepli peteşiyel döküntüler veya kanama bozukluğunu düşündürecek ekimozlar açısından dikkatle deri muayenesi yapılmıştır. Uzamış ve düzensiz siklus ile belirti veren PCOS açısından hirsutizm, akne, akantozis nigricans bulguları araştırıldı (9,20).

Menoraji şikayetiyle başvuran adolesanlarda, Beighton skorlaması kullanılarak; eklem hipermobilitesi 0 ile 9 puan arasında değerlendirildi. Dört ve üzeri puan alan adolesanlar hipermobil olarak kabul edildi (21,79,80) (Tablo 10, Şekil 11).

2.1. Labratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme

Hastalardan ayrıntılı muayenenin sonrasında; tam kan sayımı (CBC), periferik yayma (PY), retikülosit, SGPT, SGOT, BUN, kreatinin, template yöntemi ile kanama zamanı (KZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), protrombin zamanı (PZ), fibrinojen, kan grubu, ferritin, vitamin B12, beta HCG, sT4, TSH, prolaktin, östrojen, LH, FSH, 17-OH progesteron, serbest testosteron, vWF:Ag, vWF:RCo, FVII, FVIII, FIX, FXIII kan tetkikleri gönderildi. Trombosit fonksiyon testleri yapıldı. Hastalardan toplam 12 cc venöz kan, vakumlu kan alma iğnesi ile alındı.

Tam kan sayımı için 1 cc kan örneği EDTA'lı tüpe alındı ve *Siemens Advia 2120i* marka cihazda, *hematology system* yöntemiyle çalışıldı. PY parmak ucundan yapıldı. May-Grünwald ve Giemsa boyalarıyla boyandı. Nikon marka mikroskopla PY değerlendirildi.

KZ; template ile bakıldı (21,76,77). Template kanama zamanı testi için tansiyon manşonu 40 mmHg'ye çıkarıldı. Ön kolun ön yüzünde damarsız bir bölgeden; Template ile çift insizyon oluşturuldu. Oluşan kanama, her 30 saniyede bir yara kenarlarına dokunmadan filtreli kağıta emdirildi. Kanamanın sona erdiği süre KZ olarak belirlendi. Normal KZ 2-9 dk olarak kabul edilmektedir (30). 9 dk.'dan daha uzun süreli sonuçlar uzamış olarak kabul edildi.

Kan grubu belirlenmesi için EDTA'lı tüpe 1 cc kan alındı. *Ortho Auto. Innova* cihazıyla çalışıldı.

SGPT, SGOT, BUN, kreatinin için 1 adet sarı kapaklı akrilik bazlı jel içeren biyokimya tüpüne 1 cc kan alındı.

Prolaktin, FSH, LH, östradiol, 17-OH Progesteron, serbest testesteron, sT4 ve TSH, Beta HCG için kan örnekleri için 2 adet sarı kapaklı akrilik bazlı jel içeren biyokimya tüpüne toplam 3 cc kan örneği alındı. *Hettlich Universal 320* marka santrifüj cihazıyla 4000 devirde 4 dk santrifüj edildi. Serum örneğinde endokrinolojik testler *Siemens Centaur Advia XP* marka cihaz ile *İmmunassay yöntem* ile çalışıldı.

PT, aPTT ve fibrinojen tetkikleri için toplam 2 cc kan örneği %3.2 sodyum sitratlı tüpe alındı. *Sysmex CS-2100i* marka makine ile çalışıldı.

Kanama bozukluğundan şüphe edilen adolesanlardan koagülasyon faktörü gönderildi. vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII, FVII, FXI ve FXIII düzeyleri tetkik edildi. Tüm faktör testleri için 2 cc kan örneği %3.2 sodyum sitrat içeren 2 tüpe toplam 4 cc alındı. Kan örnekleri -20 °C'de saklanarak hepsi birlikte *Sysmex CS-2100i* marka makine ile çalışıldı.

vWF:Ag stres, ağır egzersiz, kafein tüketimi gibi faktörlerden etkilendiği için; sakın bir ortamda, hasta 15 dk oturup dinlendikten sonra, aç karnına olarak alındı. vWF:Ag mümkünse menstruasyonun 5-7. günlerinde *Sysmex CS-2100i* marka makine ile çalışıldı (18).

vWF:Ag, vWF:RCo ve FVIII düzeylerine göre vWH tipi belirlendi (54) (Şekil 8).

Çalışmaya alınan hastalara organik patolojiler açısından pelvik USG yapıldı. USG görüntülemesine göre gerekirse manyetik rezonans görüntüleme (MRI) istendi.

2.2. Trombosit Fonksiyon Testleri

AUB ile polikliniğe başvuran, KZ uzamış ve trombosit sayısı normal olan adolesanlarda trombosit fonksiyon testleri istendi (54).

LTA trombosit agregasyonunu değerlendirmede altın standarttır (32,33). Otuz dört olgumuzda, trombosit agregasyon testi; Crono-Log marka cihazı ile çalışıldı.

Agregasyon testi için, venöz kan örneği; travmatize edilmeden 2cc sitratlı tüpe alındı. 700 gravitede 7 dk santrifüj edilip PRP elde edildi. PRP $>150.000/\text{mm}^3$ trombosit içermelidir. PPP ve PRP kullanılarak cihaz kalibre edildi. 2500 gravitede 7 dk santrifüj edilip PPP elde edildi. PPP $<10.000/\text{mm}^3$ trombosit içermelidir. PPP plazmanın ile elde edilen ışık geçirgenliği maksimal geçirgenlik olarak kabul edildi. Cihazın hastanın kendi plazmasıyla kalibre edilmesi önemlidir. Epinefrin, ADP, kolajen, trombin araşidonik asit ve ristosetin kullanılarak trombositlerin aktivasyonu başlatıldı. Başlangıçta bulanık ve ışık geçirgenliği az olan PRP; agonist eklenmesiyle agrege olan trombositlerin dibe çökmesiyle berraklaşır ve ışık geçirgenliği giderek artar (32,38).

2.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiki analizinde IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median, minimum ve maksimum şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Independent Samples t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. $p<0,05$ düzeyi istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmamızda AUB ile başvuran adolsanların ortalama yaşları $14,8 \pm 1,8$ olarak saptanmıştır. Hastaların menarş yaşı $12,0 \pm 1,0$ (9,2-13,8)'tır. ilk menstruasyondan başvuruya kadar geçen süre $2,7 \pm 1,6$ (0,1-6 yıl) saptandı. Hastaların %22,2'sinin (n=20) başvuru süresi 12 ay içinde iken %77,8'inin (n=70) 12 aydan sonra idi. Hastaların %22,2'si (n=20) menoraji, %2,2'si (n=2) metroraji, %63,3'ü (n=57) menometroraji, %5,6'sı (n=5) polimenore ve %6,7'si (n=6) polimenore+menoraji şikayeti ile başvurduğu saptandı. Hastaların %14,4'ünde (n=13) meonarjinin yanında ek kanama şikayetleri (dişeti kanaması, epistaksis, kolay morarma) mevcuttu. Kanama gün sayısı ortalaması $13,7 \pm 9,3$ gün (5-60 gün) olarak bulundu. Olguların %26,7'sinde (n=24) normal kanama süresi, %73,3'ünde (n=66) anormal kanama süresi görüldü. Adolesanlarda günlük ortalama ped sayısı $6,0 \pm 2,1$ idi. Olguların %63,3'ünde (n=57) 6 ped ve altında iken, %36,7'sinde (n=33) 7 ped ve üzerinde idi (Tablo 11).

Olguların %34,4'ünde (n=31) tüylenme ve %26,7'sinde (n=24) hipermobilitate saptandı. Olguların %72,2'sinde (n=65) anemi saptandı. Bunların %70'i (n=63) DEA olarak belirlendi (Tablo 11,12,13).

Tablo 11. Çalışmaya Alınan Hastalarının Başvuru Şikayetleri

		% (n)
Başvuru şikayeti	Menoraji	22,2 (n=20)
	Metroraji	2,2 (n =2)
	Menometroraji	63,3 (n=57)
	Polimenore	5,6 (n=5)
	Polimenore+Menoraji	6,7 (6)
Ek kanama şikayeti	Var	14,4 (n=13)
	Yok	85,6 (n=77)

Tablo 12. Anormal Menstruel Kanamalı Olguların Demografik Özellikleri

	% (n)
Yaş (yıl), ort±SS, (min-maks)	14,8±1,8 (10,8-17,9)
Menarş yaşı, ort±SS, (min-maks)	12,0±1,0 (9,3-14,3)
Menarştan sonra başvuruya kadar geçen süre (yıl), ort±SS, (min-maks)	2,7±1,6 (0,1-6)
Menarştan sonra başvurusuya kadar geçen süre	<12 ay 22,2 (n=20) >12 ay 77,8 (n=70)
Kanama gün sayısı, ort±SS, (min-maks)	13,7±9,3 (3,0-60,0)
Günlük ped sayısı, ort±SS, (min-maks)	6,0±2,1 (2,0-15,0)
Kanama gün sayısı	Normal (≤7gün) 26,7 (n=24) Uzun (≥8 gün) 73,3 (n=66)
Günlük ped sayısı	6 ve altı 63,3 (n=57) 7 ve üzeri 36,7 (n=33)
Anemi	Anemi 72,2 (n=65) Normal 27,8 (n=25)

Tablo 13. Çalışmaya Alınan Hastaların Fizik Muayene Özellikleri

	% (n)
Tüülenme	Var 34,4 (n=31) Yok 65,6 (n=59)
Hipermobilite	Var (≥4) 26,7 (n=24) (elastikiyet puanı) Yok (<4) 73,3 (n=66)

Olguların kan değerleri Tablo 14 ve Tablo 15’te verildi.

Tablo 14. Anormal Menstruel Kanamalı Olgularda Labratuvar Değerleri

	ort±SS (min-maks)
RBC (10⁶/μL)	4,3±0,7 (2,4-7,9)
WBC (10³/μL)	7,3±2,2 (3,8-16,4)
Hb (g/dl)	9,7±2,6 (5,2-14,8)
MCV (fl)	75,3±8,5 (52,6-92,8)
RDW (%)	15,7±2,2 (12,2-26)
Trombosit sayısı (x10³/mm³)	320633,3±111170,8 (4000-587000)
Ferritin (ng/ml)	7,0±7,8 (0,0-39,9)
Vitamin B12 (ng/L)	248,1±89,5 (163-697)
sT4 (ng/dL)	1,2±,2 (0,7-2,2)
TSH (IU/mL)	2,3±1,3 (0,2-6,4)
Prolaktin (ng/ml)	13,9±24,2 (1,5-193,0)

Tablo 15. Olgularda Kanama Bozukluğu Tanısı için Yapılan Koagülasyon Testleri ve Koagülasyon Faktörleri

	ort±SS (min-maks)
PT (sn)	12,3±,8 (10,9-13,9)
aPTT (sn)	25,4±3,8 (17,1-33,2)
Kanama zamanı (dk)	5,6±3,5 (2,0-22,0)
vWF (IU/dL)	104,6±38,3 (15,0-286,0)
vWF:RCo (IU/dL)	87,5±24,9 (14,0-145,0)
Faktör I (mg/dL)	272,3±59,1 (119,0-412,0)
Faktör VII (%)	89,7±21,4 (17,7-136,0)
Faktör VIII (%)	127,6±50,1 (29,0-288,0)
Faktör XI (%)	98,6±23,0 (12,0-136,0)

Menorajili olguların kanama gün sayısı 16,4±9,4 olarak bulundu. Günlük ped sayısı ise 8,2±1,5 olarak belirlendi (Tablo 16). Hem 8 gün ve gün üzeri kanayıp, hem de 7 ve üzeri ped kullanan hastaların oranı %28,8 (n=26) idi. 8 gün üzeri kanayanlarda en sık rastlanan tanılar %24,2 (n=16) hipermobilité; %9 (n=6) endokrin; %7,6 (n=5) vWH ve %7,6 (n=5) faktör eksikliği; %6 (n=4) trombosit fonksiyon bozukluğu şeklindedir. 7 ped ve üzeri kullanan hastalarda en sık rastlanan tanılar %24,4 (n=8) hipermobilité; %12,2 (n=4) endokrin; %9 (n=3) faktör eksikliği şeklindedir.

Tablo 16. Anormal Menstruel Kanamalı Olguların Kanama Gün Sayısı ve Ped Sayısı

		%	n	Ort (min-maks)
Kanama gün sayısı	≤7	26,7	24	6 (3-7)
	≥8	73,3	66	14 (8-60)
		%	n	Ped sayısı
Ped sayısı	≤6	63,3	57	5 (2-6)
	≥7	36,7	33	8 (7-15)

Olgularda KZ ortalaması 5,6±3,5 olarak bulundu. KZ olguların %84,4'ünde (n=76) normal, %15,62'sinde (n=14) ise uzamış saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Anormal Menstruel Kanamalı Adolesanlarda Kanama Zamanı

Kanama zamanı (dk), Ort±SS, (min-maks)		5,6±3,5 (2-22)
		% (n)
Kanama zamanı	Normal kanama zamanı (2-9 dk)	84,4 (76)
	Uzamış kanama zamanı (>9 dk)	15,6 (14)

Kanama zamanı uzamış hastaların %57,1'inde (n=8) kanama bozukluğu tanısı konmuştur. %21,4 hipermobilité (n=3); %14,2 (n=2) endokrin hastalık tanısı konmuştur.

Kanama zamanı normal olan hastaların %26,3'ünde (n=20) hipermobilité; %11,8'inde (n=9) endokrin bozukluk; %7,9'unda (n=6) kanama bozukluğu saptanmıştır.

Kanama gün sayısı ve ped sayısı normal olan hastaların Hb değeri 9,9±2,6 olarak, menorajik hastaların ise 9,7±2,6 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,904) (Tablo 18).

Kanama gün sayısı ve ped sayısı normal hastaların MCV değeri 71,7±10,6 olarak, menorajik hastaların ise 76,2±7,6 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,062) (Tablo 18).

Normal menstruel kanaması olanların ferritin değeri 5,9±6,4 olarak, menorajik hastaların ise 7,3±8,1 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,668) (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların Kanama Şiddetine göre Labratuvar Tetkikleri Karşılaştırılması

	Kanama Gün ve Ped Sayısı Normal Hastalar (≤7 gün ve ≤6 ped)	Menorajik Hastalar (≥8 gün ve ≥7 ped)	p
	ort±SS (min-maks)	ort±SS (min-maks)	
RBC (10 ⁶ /μL)	4,4±0,5 (3,3-5,4)	4,3±0,7 (2,4-5,9)	0,402
WBC (10 ³ /μL)	6,7±1,4 (4,2-8,8)	7,5±2,3 (3,8-16,4)	0,171
HB (g/dL)	9,9±2,6 (6,5-13,9)	9,7±2,6 (5,2-14,8)	0,904
MCV (fL)	71,7±10,6 (52,6-87,7)	76,2±7,6 (60,7-92,8)	0,062
RDW (%)	16,2±2,6 (12,2-23,8)	15,6±2,1 (12,5-26,0)	0,279
Ferritin (ng/ml)	5,9±6,4 (0-26,7)	7,3±8,1 (0-39,9)	0,668
Vitamin B12 (ng/L)	258,6±83,1 (169,0-453,0)	290,5±90,4 (163,0-697,0)	0,177

Çalışmaya alınan hastaların % 26,6'sında (n=24) hipermobilité saptandı. Hiper mobil hastaların %16,6'sında (n=4) endokrin bozukluklar, %16,6'sında (n=4) faktör eksikliği, %4,1'inde (n=1) vWH hastalığı tanısı konuldu. %62,5 (n=15) hastaya tek başına hipermobilité tanısı konuldu.

Çalışmada eklem hipermobilitesi olanların kanama zamanı ortalaması $6,5 \pm 5,0$ olarak, hipermobilitesi olmayanların ise $5,3 \pm 2,8$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,254$).

Eklem hipermobilitesi olan kızların %66,7'sinde uzun kanama süresi, hipermobilitesi olmayan kızların ise %75,8'inde uzun kanama süresi vardı. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,388$).

Eklem hipermobilitesi olan kızların %33,3'ünde günlük ped sayısı 7 ve üzeri idi, hipermobilitesi olmayan kızların ise %37,9'unda günlük ped sayısı 7 ve üzeri idi. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,692$) (Tablo19).

Tablo 19. Olguların KZ, Kanama Süresi, Ped Sayısının Hipermobilité Durumuna Göre Karşılaştırılması

		Hipermobilite var		Hipermobilite yok		p
Kanama zamanı (dk), ort±SS-Medyan		6,5±5,0		5,3±2,8		0,254
(min-maks)		5,0 (2,0-22,0)		4,0 (2,0-16,0)		
Kanama süresi	Normal (≤7 gün)	8	33,3	16	24,2	0,388
	Uzun (≥8 gün)	16	66,7	50	75,8	
Ped sayısı	≤6	16	66,7	41	62,1	0,692
	≥7	8	33,3	25	37,9	

Anormal menstruel kanama nedeni olarak olguların %55,6'sında (n=50) bir bulgu saptanamadı. Olguların %26,6'sına (n=24) hipermobilité, %12,2'sine (n=11) endokrin bozukluk, %5,5'ine (n=5) vWH, %5,5'ine (n=5) faktör eksikliği ve %3'üne (n=3) trombosit fonksiyon bozukluğu, %1,1'ine (n=1) İTP tanısı konuldu. Olguların %15,6'sına (n=14) kanama bozukluğu bulundu. (Tablo 21).

Von Willebrand hastalığı tanısı alan olgulardan; %60'ı (n=3) tip1 vWH; %40'ı (n=2) tip 2 vWH olarak değerlendirildi.

Faktör eksikliği olgularından 2 hastada FXI, 1 hastada FVII, 1 hastada FV ve 1 hastada FI eksikliği tanısı konulmuştur. Faktör I %8,8 (n=8) hastada ≤ 200 mg/dL ve %25,5'ünde (n=23) 200-250 mg/dL aralığında idi.

Aşağıdaki tabloda çalışmaya alınan hastaların faktör değerlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerine ait veriler mevcuttur. FVIII eksikliği tanılı hastamız yoktur. VWF eksikliğinde FVIII'in dolaşımdan eliminasyonu hızlanmaktaydı. Dolayısıyla vWH tanılı hastalarda FVIII eksikliği de saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da FVIII tanılı hasta olmamasına rağmen; vWH tanısı koyduğumuz hastalarda eşlik eden FVIII düşüklüğü saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Çalışma Hastalarının Kogülasyon Faktör Değerleri

Faktör Eksikliği	Ort±SS	(min-maks)
Faktör I (Fibrinojen) (mg/dL)	272,3±59,1	(119,0-412,0)
Faktör VII (%)	89,7±21,4	(17,7-136,0)
Faktör VIII (%)	127,6±50,1	(29,00-288,0)
Faktör XI (%)	98,6±23,0	(12,0-136,0)

Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan olgulardan %2,2'si (n=2) Bernard Soulier Sendromu, %1,1'i (n=1) Glanzman trombastenisi saptandı. Bernard Soulier tanısı alan hastamız trombosit süspansiyonu aldı.

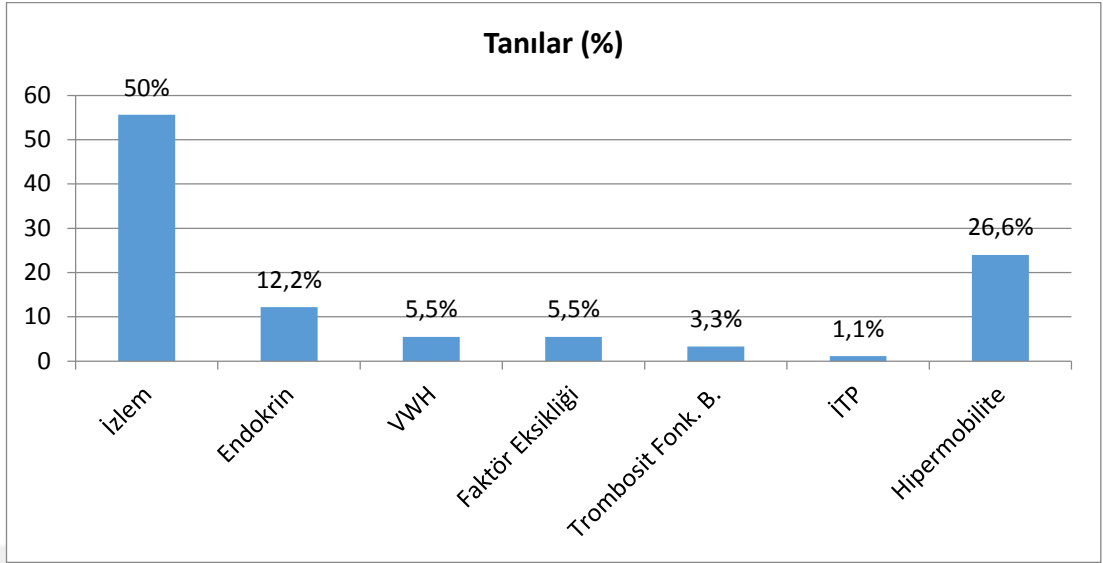
Endokrin bozukluk tanısı alan 11 olgunun; 6 tanesi PCOS, 3 tanesi Hashimoto tiroiditi, 1 tanesi prolaktinoma tanısı aldı. Uzamış menstruel siklus tarifleyen ve BMI>97 persantil olan bir olgunun, diyet ve egzersiz sonrası normal menstruel siklusa döndüğü saptandı.

Çalışmaya alınan bazı hastalara birden fazla tanı konmuştur. %4,4 (n=4) hastaya Endokrin bozukluk ve hipermobilité, %4,4 (n=4) hastaya faktör eksikliği ve hipermobilité, %1,1 (n=1) hastaya vWH ve hipermobilité tanısı konmuştur.

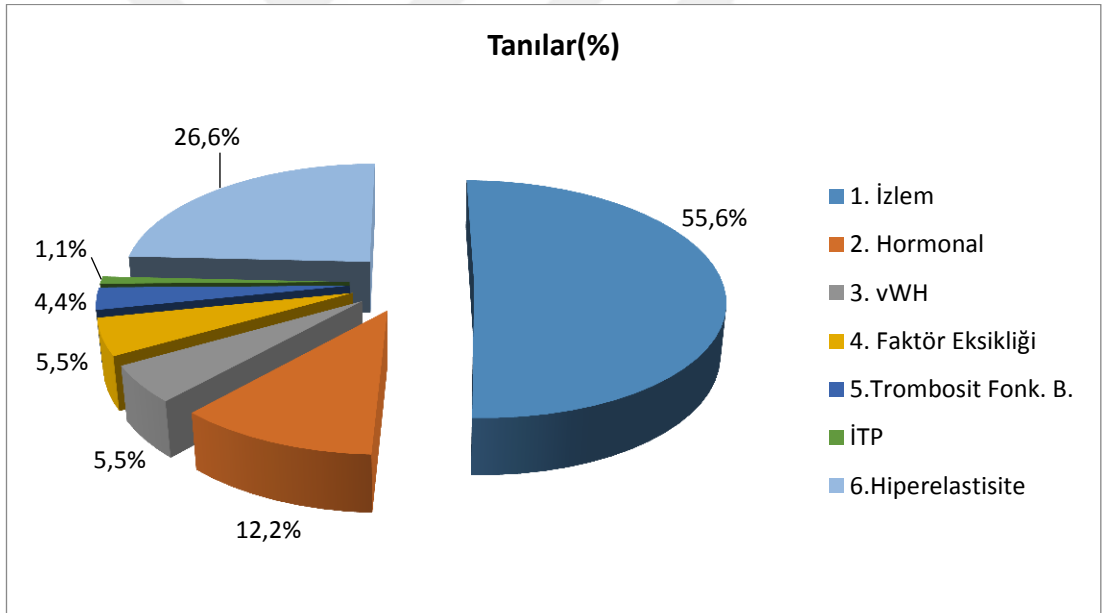
Tablo 21. Olguların Aldığı Tanılar

		%	Sayı
Tanı*	İzlem, tanı konulmamış	55,6	50
	Endokrin bozukluk	12,2	11
	von Willebrand hastalığı	5,5	5
	Faktör eksikliği	5,5	5
	Trombosit fonksiyon bozukluğu	3,3	3
	İTP	1,1	1
	Hipermobilité	26,6	24
Kanama bozukluğu	Var	15,6	14
hastalığı	Yok	84,4	76

*Birden fazla tanı alan hastalar bulunmaktadır.



Şekil 12. Olguların Aldığı Tanıların Yüzdelere Göre Dağılımı



Şekil 13. Olguların Aldığı Tanıların Grafikle İfadesi

Kanama bozukluğu tanısı alan hastaların genel özellikleri Tablo 22 ve 23’de özetlenmiştir.

Tablo 22. Kanama Bozukluğu Tanısı Alan Olguların Genel Özellikleri

Hasta no	Tanı	Başvuru şikayeti	Menarş yaşı (yıl)	Menarş sonrası başvuru (ay)	Menstruasyon gün sayısı	Ped/g ün	Ek kanama şikayeti
10	FV eksikliği	Menoraji	13,5	24	33	3	Var
16	vWH	Menoraji	10,6	42	60	5	Var
32	Faktör XI eksikliği	Polimenore+ Menoraji	11,8	60	8	8	Yok
33	vWH	Polimenore	10,4	6	9	3	Yok
40	Hipofibrinojenemi	Menometroraji	11,5	8	8	8	Yok
42	BSS	Menometroraji	12,3	36	15	6	Var
53	Trombosit fonk.b.	Menometroraji	13,3	36	22	6	Yok
61	Trombosit fonk. b.	Menometroraji	11	12	14	9	Var
65	vWH	Menometroraji	12,4	60	14	6	Yok
74	vWH	Menometroraji	12,4	48	43	7	Yok
81	FXI eksikliği	Menometroraji	12	12	15	6	Yok
82	ITP	Menoraji	11,8	48	10	3	Var
83	FVII eksikliği	Menoraji	10,8	48	30	8	Yok
89	vWH	Menometroraji	11,9	18	20	6	Var

*Ek kanama şikayeti; dişeti kanaması, epistaksis, kolay morarma vb.

Tablo 23. Kanama Bozukluğu Saptanan Hastaların Labratuvar Sonuçları

HASTA NO	TANI	Hb (g/dL)	MCV (fL)	PLT (x10 ³ /mm ³)	PT (sn)	aPTT (sn)	FI (mg/dl)	KZ (dk)	Kan Grubu	vWF (IU/dLdeğil mi?)	vWF:RCO (IU/dL)	FVIII (%)	FVII (%)	FXI (%)	FV (%)	Trombosit Fonksiyon Testi
10	FV eksikliği	11,3	86,8	345	12,3	26,3	288	6,5	B Rh ⁺	91,9	114	111	64	123,2	30,7	Normal
16	vWH	6	67,5	484	12,9	22,6	253,9	9,5	0 Rh ⁺	57,1	15	111,2	115,3	125,3	-	Normal
32	FXI eksikliği	12,5	76,3	220	11,9	28,5	232	4	A Rh ⁺	91	103	180	67,6	29	-	-
33	vWH	14	81,8	246	11,3	22,7	226,2	11	0 Rh ⁻	44,8	52	66,3	100,2	89,5	-	-
40	FI eksikliği	11,2	84,4	243	13,6	26,9	110	4	A Rh ⁻	73,5	96	120	68,5	65,3	-	-
42	BSS	8,7	78,8	4	12,1	24,4	229	16	0 Rh ⁺	81,8	122	239	90	108	-	Ristosetine yanıt yok
53	BSS	8,9	64,8	148	12,5	27	290	12	AB Rh ⁺	82	127	87,2	76	112	-	Ristosetine yanıt yok
61	Glanzman trombastenisi	7,6	72,2	155	11	29,9	265	9,5	A Rh ⁺	126	79	79	104	92	-	ADP, epinefrin ve kollajen, yanıtı yok
65	vWH	8,5	73,2	189	12,5	30,1	295	2,5	A Rh ⁻	31	14	29	129	79	-	-
74	vWH	7,7	70,2	279	11,2	26	279	9,5	A Rh ⁺	15	23	41	-	104	-	Normal
81	FXI eksikliği	6,6	66,6	410	11	27,9	251	9,5	A Rh ⁺	106	98	109	99	12	-	Normal
82	ITP	12,8	82,7	18	12,3	20,5	228	10	B Rh ⁺	212	109	159	85,3	106	-	-
83	FVII eksikliği	10,5	72,2	470	12	20,6	388	4,5	A Rh ⁺	91	97	213	17,7	46,1	-	Normal
89	vWH	10,3	72,3	331	13,4	24,4	292	4	0 Rh ⁺	74,1	31	132	75,7	106	-	-

Çalışma grubundaki kızların 18'inin (%20,0) pelvik USG'sine bakılmamıştı, 63'ünün (%70,0) normal, 7'sinin (%7,8) kalınlaşma var ve 2'sinin (%2,2) ise PCOS saptanmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların %14,4'ü (n=13) birden fazla tedavi almıştır. Çalışma grubundaki olguların %46,7'si (n=42) hormonal tedavi almıştır. Bunların %36,7'si (n=33) KOK, %14,4'ü (n=13) oral progesteron, %1,1'i (n=1) depo progesteron kullandı. Tüm hastaların %21,1'i (n=19) hematostatik tedavi almıştır. Bunların %17,8'i (n=16) traneksamik asit, 5'i (%5,6) DDAVP, 3'ü (%3,3) NSAİD ve 2'si (%2,2) faktör kullandı. Hastaların 80'i (%88,9) demir tedavisi almıştır. Bunların 65'i (%72,2) intravenöz demir tedavisi, 33'ü (%36,7) oral demir tedavisi ve 1'i (%1,1) eritrosit transfüzyonu aldı. İTP ve BSS tanılı hastalarımızdan biri, %2,2 (n=2) hastamız, IVIG tedavisi almıştır. BSS tanılı hastalarımızdan bir tanesine, %1,1 (n=1), trombopoietin reseptör analogu verilmiştir. Prolaktinoma tanılı hastamıza, %1,1 (n=1), dopamin analogu (kabergolin) tedavisi verildi.

Tablo 24. AUB ile Başvuran Hastaların Aldıkları Tedaviler *

Tedavi	Sayı	%
Hormonal	46,7	42
Kombine oral kontraseptif	36,7	33
Oral progesteron	14,4	13
Depo progesteron	1,1	1
Hematostatik	21,1	19
Traneksamik asit	17,8	16
Desmopressin	5,6	5
NSAİD	3,3	3
Faktör	2,2	2
Demir	88,9	80
IV demir tedavisi	72,2	65
Oral demir tedavisi	36,7	33
Eritrosit transfüzyonu	1,1	1,1
Diğer	3,3	3
İVİG	2,2	2
Trombopoietin reseptör analogu	1,1	1
Dopamin analogu (Kabergolin)	1,1	1

*Birden fazla tedavi alanlar bulunmaktadır.

Kanama bozukluğu olan hastaların kanama gün sayısı ve KZ, kanama bozukluğu olmayanların kanama gün sayısı ve KZ'ndan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kanama bozukluğu olan hastaların vWF düzeyi kanama bozukluğu olmayanlardan anlamlı şekilde düşük bulundu (Tablo 25).

Tablo 25. Kanama Bozukluğu Tanısı Alan ve Almayanların Karşılaştırılması

	Kanama bozukluğu var	Kanama bozukluğu yok	p
	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	
Yaş (yıl)	14,6±2,0 (10,9-17,4)	14,8±1,8 (10,8-17,9)	0,675
Menarştan sonra başvuruya kadar geçen süre (yıl), ort±SS, (min-maks)	2,72±1,6 (0,5-5)	2,79±1,65 (0,1-6)	0,892
Kanama gün sayısı	21,5±15,2 (8,0-60,0)	12,2±7,0 (3,0-33,0)	0,006
Günlük ped sayısı	6,0±2,0 (3,0-9,0)	6,0±2,2 (2,0-15,0)	0,983
Hb (g/dL)	9,8±2,4 (6,0-14,0)	9,7±2,6 (5,2-14,8)	0,988
RBC (10 ⁶ /µL)	4,6±0,7 (3,1-5,3)	4,3±0,7 (2,4-5,9)	0,207
RDW (%)	16,5±3,1 (13,1-26,0)	15,6±2,0 (12,2-23,8)	0,139
MCV (fL)	75,0±7,0 (64,8-86,8)	75,4±8,7 (52,6-92,8)	0,869
WBC (10 ³ /µL)	7,8±1,7 (5,8-11,5)	7,3±2,3 (3,8-16,4)	0,456
Ferritin (ng/dl)	5,0±6,9 (0,9-24,3)	7,4±7,9 (0,0-39,9)	0,277
Vitamin B12 (ng/L)	320,8±136,4 (177,0- 697,0)	277,3±77,3 (163,0-481,0)	0,095
Kanama zamanı (dk)	7,9±3,8 (4,0-16,0)	5,2±3,3 (2,0-22,0)	0,004
PT (sn)	12,1±,8 (11,0-13,6)	12,3±,8 (10,9-13,9)	0,445
aPTT (sn)	25,6±3,1 (20,5-30,1)	25,4±4,0 (17,1-33,2)	0,901
vWF (IU/dL)	84,1±47,1 (15,0-212,0)	108,3±35,5 (52,6-286,0)	0,007
Faktör I (mg (dL)	259,8±58,4 (120,0-388,0)	274,6±59,3 (119,0-412,0)	0,392
Faktör VII (%)	84,0±27,9 (17,7-129,0)	90,8±20,1 (43,5-136,0)	0,302
Faktör VIII (%)	119,8±61,1 (29,0-239,0)	129,0±48,2 (0,0-288,0)	0,529
Faktör XI (%)	85,5±35,1 (12,0-125,3)	101,0±19,4 (50,2-136,0)	0,245
Trombosit fonk testi (Anormal test/Toplam test sayısı)	3/8	0/44	0,003

Kanama bozukluğu saptanan hastalarda ek kanama şikayeti (dişeti kanaması, epistaksis, kolay morarma) görülme oranı (%42,9); kanama bozukluğu olmayan hastalardan (%9,2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,004). Kanama bozukluğu olan hastalarda uzamış menstruel kanama oranı (%100) kanama

bozukluğu olmayan hastalardan (68,4) anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (p=0,017). Kanama bozukluğu saptanan olgulardan hiçbirinde normal menstruel kanama süresi yoktur. Kanama bozukluğu tanılı hastaların tümünün menstruel kanama gün sayısı 8 gün ve üzeri olarak uzamış saptandı. Kanama bozukluğu tanılı hastaların %50'sinde KZ uzamış saptandı. Kanama bozukluğu olmayan hastaların %9,2'sinde KZ uzamış olarak saptandı. İstatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 26).

Tablo 26. Kanama Bozukluğu Durumuna göre Çeşitli Parametrelerin Karşılaştırılması

		Kanama bozukluğu var		Kanama bozukluğu yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Ek kanama şikayeti (dişeti kanaması, epistaksis, kolay morarma)	Var	6	42,9	7	9,2	0,004
	Yok	8	57,1	69	90,8	
Anemi	Var	11	78,6	54	71,1	0,749
	Yok	3	21,4	22	28,9	
Ferritin	Normal	2	14,3	13	17,1	0,795
	Düşük	12	85,7	63	82,9	
DEA	Var	11	78,6	52	68,4	0,540
	Yok	3	21,4	24	31,6	
Kanama gün sayısı	Normal	0	,0	24	31,6	0,017
	Uzun	14	100,0	52	68,4	
	6 ve altı	9	64,3	48	63,2	
Ped sayısı	7 ve üzeri	5	35,7	28	36,8	0,936
Kanama zamanı	Normal	7	50,0	69	90,8	0,001
	Uzamış	7	50,0	7	9,2	

Hipermobilitesi olan ve olmayan hastalar arasında başvuru yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,762). PT ve aPTT açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,090) (p=0,103) (Tablo 27).

Tablo 27. Hipermobilité Durumuna göre Çeşitli Değerlerin Karşılaştırılması

	Hipermobilité var (n=24)	Hipermobilité yok (n=66)	p
	ort±SS Medyan (min-maks)	ort±SS Medyan (min-maks)	
Yaş (yıl)	14,9±2,1 15,4 (10,9-17,7)	14,7±1,8 14,8 (10,8-17,9)	0,762
Ferritin (ng/dl)	9,5±8,8 (0,0-26,9)	6,2±7,2 (0,0-39,9)	0,103
Vitamin B12 (ng/L)	307,5±124,2 (169,0-697,0)	275,6±72,3 (163,0-481,0)	0,245
Kanama zamanı (dk)	6,5±5,0 (2,0-22,0)	5,3±2,8 (2,0-16,0)	0,254
PT (sn)	12,1±,7 11,9 (10,9-13,6)	12,4±,8 12,4 (11,0-13,9)	0,090
aPTT (sn)	24,4±3,5 24,5 (17,8-31,3)	25,8±3,9 26,2 (17,1-33,2)	0,103

Ek kanama şikayeti bakımından karşılaştırıldığında hipermobilitesi olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,320). Hipermobilitesi olanların %25'i; olmayanların %21,2'i menarş sonrası ilk 12 ayda anormal menstruel kanama şikayetiyle başvurduğu saptandı. İstatiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,702). Ferritin açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,105). KZ süreleri, uzamış menstruel kanama, günde 6 pedden fazla kanama açısından hipermobilitesi olan ve olmayanlar anlamlı farklı bulunmamıştır (p=0,511; p=0,388; p=0,692) (Tablo 28).

Tablo 28. Hipermobilité Durumuna göre Çeşitli Parametrelerin Karşılaştırılması

		Hipermobilite var		Hipermobilite yok		P
		(n=24)		(n=66)		
		Sayı	%	Sayı	%	
Kanama bozukluğu	Var	5	20,8	9	13,6	0,511
	Yok	19	79,2	57	86,4	
Mukoza kanaması	Var	5	20,8	8	12,1	0,320
	Yok	19	79,2	58	87,9	
Başvuruya kadar geçen süre	İlk 12 ay içinde	6	25,0	14	21,2	0,702
	12 aydan sonra	18	75,0	52	78,8	
Ferritin	Normal	7	29,2	8	12,1	0,105
	Düşük	17	70,8	58	87,9	
Kanama zamanı	Normal kanama zamanı	19	79,2	57	86,4	0,511
	Uzamış kanama zamanı	5	20,8	9	13,6	
Kanama sayısı	Normal kanama süresi	8	33,3	16	24,2	0,388
	Uzun kanama süresi	16	66,7	50	75,8	
Ped sayısı	≤6	16	66,7	41	62,1	0,692
	≥7	8	33,3	25	37,9	

4.TARTIŞMA

Adolesan yaş grubunda menoraji daha çok yapısal olmayan bozukluklardan kaynaklanır. En yaygın sebebi; hipotalamo-hipofizer sistemin olgunlaşmamasından sonucu anovulatuvar sikluslardır. Gebelik, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, PCOS ve tiroid hastalıkları gibi endokrinolojik sebepler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Menoraji tanısı konulan hasta popülasyonunda, etyolojide %20 oranında kanama bozukluğu saptanmıştır. Ahuja et al (6), yaptığı derlemede; ağır menstruel kanamalı adolesanlarda; %5-36 vWH, %2-44 trombosit fonksiyon bozuklukları, %13-20 trombositopeni ve %8-9 pıhtılaşma faktör eksikliği görülmüştür. Menorajili hastaların %50'sinin etyolojisi ise aydınlatılamamıştır (6,7). Bizim çalışmamızda anormal menstruel kanama ile başvuran adolesan hastalara; %5,5 vWH, %5,5 pıhtılaşma faktör eksikliği, %3,3 trombosit fonksiyon bozukluğu, %1,1 İTP tanısı konmuştur. Hastaların %15,6'sında kanama bozukluğu hastalığı saptanırken; %12,2'sinde endokrin bozukluk, %26,6'sında hipermobilitate tanısı konmuştur. % 55,6'sında kesin bir etyoloji saptanamayıp izleme alınmıştır.

Ağır menstruel kanaması olan adolesan veya ebeveynleri bu durumun farkında olmayabilir. Yeterli şüphe gösterilip sorgulanmadığı takdirde tanı gecikebilir. Ağır menstruel kanamanın; okula gidilmeyen günlerde artış, spor aktivitelerine, sosyal aktivitelere katılmada eksiklik, yorgunluk gibi adolesanın yaşam kalitesini ve günlük hayatını ilgilendiren etkileri vardır. Demir eksikliği ve değişik düzeylerde DEA'ne neden olur. Bu sebeplerle ağır menstruel kanamaya tanı konulması, etyolojinin araştırılıp kontrol altına alınması adolesanın yaşamı için oldukça önemlidir. (6,7).

Bağ dokusu hastalığı tanılı, hipermobilitesi olan kadınlarda; menoraji, epistaksis, kolay morarma, gibi şikayetlerin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Hipermobilitesi olan bireyler vasküler frajilite kaynaklı kanamaya meyillidirler (5,21,81,84). Olgularımızda %26,6 (n=24) oranında hipermobilitate saptanmıştır. Hipermobilitesi olan ve olmayan kız çocukları menstruel siklus özellikleri ve labratuvar değerleri bakımından karşılaştırılmıştır. (Tablo 27, Tablo 28)

Friberg et al (95), 1019 ortaokul öğrencisinde yaptığı anketde; %37'sinde menoraji saptanmıştır (94,95). Gürsel ve ark. (16)'nın, 376 üniversite öğrencisini kapsayan çalışmasında; %21.8'inde menoraji saptanmıştır. Olguların yaş ortalaması

20 olup menorajinin tespitinde PBAC yöntemi kullanılmıştır. Yapısal bozukluklar dışlandıktan sonra geriye kalan olguların %14,6'sında kanama bozukluğu saptanmıştır. %6,5 vWH, %5,2 trombosit fonksiyon bozukluğu ve %2,4 koagülasyon faktör eksikliği saptanmıştır (15). Olgularımızda %15,6 kanama bozukluğu saptanmıştır. %5,5 vWH, %3,3 trombosit fonksiyon bozukluğu, %5,5 faktör eksikliği saptanmıştır.

Kadir et al (96), menoraji şikayeti olan 150 kadın üzerinde yaptığı çalışmada %17 kanama bozukluğu saptanmıştır. Çalışmadaki olguların medyan yaşı 39 olup menorajinin tespiti için PBAC yöntemi kullanılmıştır. Hastaların %13 ünde vWH ve %4'ünde FXI eksikliği saptanmıştır. Normal popülasyonda vWH %1,3 sıklıkla görülmektedir. FXI eksikliği normal genel popülasyonda 1/100.000 sıklıkla görülmektedir. Menoraji şikayeti olan hastalarda vWH ve FXI eksikliğinin normal popülasyona göre görülme sıklığı belirgin artmıştır (96). Olgularımızda menstruel kanamaya yönelik ayrıntılı sorularla menoraji tanısına gidilmiştir. Bizim çalışmamızda da vWH ve FXI eksikliğinin normal popülasyona göre sıklığı artmış olarak saptanmıştır. Çalışmamızda vWH sıklığı %5,5; FXI eksikliği sıklığı %2,2 olarak bulunmuştur ve normal popülasyona göre sıklığının artmış olduğu görülmektedir.

Diley et al (97), 121 menoraji şikayeti olan kadında kanama bozukluğu sıklığını yüksek olarak saptamışlardır. Çalışmada ortalama yaş 35,5 olup menoraji tanısı anamnez ile konulmuştur. Olguların %6,6'sında vWH, %2,5'unda trombosit fonksiyon bozukluğu ve %1,6'sında faktör eksikliği saptanmıştır. Olgularınm %10,7'sinde kanama bozukluğu saptanmıştır (97).

Mikhail et al (98), 61 menorajili adolesanda yaptığı çalışmada %36 sıklıkla vWH ve %7 sıklıkla trombosit fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Hastaların ortanca yaşı 14'tü. Retrospektif olarak menoraji şikayetiyle polikliniğe başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmadır (98). Jayasinghe et al (99), 106 menorajili adolesanda %10,4 oranında kanama bozukluğu saptamışlardır. Çalışmada medyan yaş 14'tür . Bizim çalışmamızda; medyan yaşı 15 olan, 90 anormal menstruel kanamalı adolesan kız çocuğu prospektif olarak değerlendirilmiştir. %15,6'sında kanama bozukluğu saptanmıştır.

Philipp et al (43), 115 menorajili olguyu; adolesan (n=25), 20-44 yaş aralığı (n=65) ve perimenopozal (n=25) olarak 3 farklı yaş grubunda incelemektedir. Adolesan grupta %44 trombosit fonksiyon bozukluğu, %4 vWH ve %8 faktör eksikliği saptanmıştır. Toplam gruptaki %44 trombosit fonksiyon bozukluğu, %7 vWH ve %5 faktör eksikliği saptanmıştır. Bu çalışma, diğer çalışmalardaki trombosit fonksiyon bozukluğu oranı açısından ayrılmaktadır. Philipp et al (43), kendilerinden önceki çalışmalarda; trombosit fonksiyon testlerinin yetersiz oranda yapmalarıyla açıklamışlardır.

Dilley et al (97), Kadir et al (96), çalışmasında menoraji şikayeti olanlarda en sık tespit edilen kanama bozukluğu vWH iken, Philipp et al (43), çalışmasında en sık trombosit fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Claessens ve Cowell (101)'in 9 yıldan uzun süren menorajili kızlarda %5 vWH ve %2 trombosit fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (100). Bizim çalışmamız da adolesan yaş grubundan oluşmaktaydı. Çalışmamızda %5,5 vWH tanısı ve %3,3 trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konmuştur. Bu haliyle çalışmamız, menorajili adolesan hasta popülasyonunda en sık kanama bozukluğu olarak trombosit fonksiyon bozukluğu saptanan Philipp et al (44) çalışmasıyla korelasyon göstermemektedir. Çalışmamız kanama bozukluğu olarak en sık vWH saptandığı; Kadir et al (96), Dilley et al (97), Cleasens ve Cowell (100)'in çalışmalarıyla korelasyon göstermektedir.

Özellikle vWH tanısının erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda daha yüksek oranla tanı aldığı bilinmektedir (43) Bunun sebebi yaşla birlikte araya giren çocuk doğurma, cerrahi operasyon, diş çekimi gibi prosedürlerin sayıca artması ve tanıya olanak sağlamasıdır. Bizim çalışmamız oransal olarak adolesan yaş grubunda yapılan çalışmalarla korelasyon göstermektedir.

Chen et al (101), 18 ile 53 arasındaki 56 olguda; %16,1 oranında vWH saptamışlardır. Hem menoraji hem de DEA olan hastalardan oluşturulan bu çalışmada saptanan vWH oranı; sadece menoraji olan hastalardan oluşan çalışmalara göre daha yüksek gözlenmektedir (101). Bizim çalışmamızda 65 hasta anemik iken 25 hasta normal hemoglobin değerine sahipti. Anemik hasta grubunda kanama bozukluğu görülme sıklığı %16,9 (11/65) iken; normal hemoglobin değerine sahip hasta grubunda %12 (3/25) idi. Bizim çalışmamızda da; Chen ve arkadaşlarının (101) çalışmasında olduğu gibi menoraji şikayeti olan adolesan kızları kanama

bozuklukları açısından araştırılırken ek olarak anemi şartı eklenirse kanama bozukluğunun görülme sıklığının arttığı görülmüştür. (Tablo 12, Tablo 23)

Bevan et al (102), 2000 yılında, 10-18 yaş menorajili 71 olguda %13 trombositopeni saptamışlardır. En sık %7 oranla akut ITP (n=5) saptanmıştır. İki hastada kemoterapi sebebiyle kemik iliği baskılanması, 1 hastada aplastik anemi ve 1 hastada hipersplenizme sekonder trombositopeni tanısı konulmuştur. Aynı çalışmada %11,2 (n=8) kıza kalıtsal kanama bozukluğu tanısı konulmuştur. Tüm hastaların %8'i vWH ve %3'ü trombosit fonksiyon bozukluklarıdır. Tanı anamnez ile belirlenmiş olup medyan yaş 15'tir (102). Bizim çalışmamızda altta yatan başka hastalığı olanlar alınmadı. Daha önceden herhangi bir hematolojik tanısı olan hastalar çalışmamıza alınmadı. Bevan et al.'ın çalışmasıyla karşılaştırıldığında çalışmamızda trombositopeni ve vWH tanısının görece daha az olması sadece yeni tanı hastaları almamızdan kaynaklı olabilir.

Chi ve et al (96), 2010 yılında yaptığı çalışmaya, menoraji şikayeti olan, yaşları 12-19 arasında değişen 153 adolesan kız alınmıştır. Medyan yaş=16'dır. Hastaların %27 (n=42)'sine kalıtsal kanama bozukluğu tanısı konmuştur. Sırasıyla %20 hastada vWD, %13 hastada trombosit fonksiyon bozukluğu, % 9 hastada faktör eksikliği saptanmıştır. (96)

Karaman, ve arkadaşları (103); 2015 yılında Van'da yaptıkları çalışmada menoraji şikayetiyle 3. basamak hastaneye başvuran 50 adolesan kız çocuğunu hemostatik hastalıklar açısından incelemiştir. Menoraji tanısı hastanın kendi yakınması ve öykü alırken menstruel siklus özelliklerinin sorgulanması ile konmuştur. Hasta; 7 günden uzun süren kanama varlığı, pıhtılı kanama ve şiddetli günlerde 1 saatlik aralıklarla ped değiştirme ihtiyacı açısından sorgulanmıştır. Hastaların yaşları 12-17 arasında değişmektedir ve ortalama yaş 14.8 ± 1.42 olarak saptanmıştır. 5 hastada vWH, 2 hastada trombosit fonksiyon bozukluğu, 2 hastada ITP, 1 hastada hafif FVII eksikliği ve 1 hastada hafif FX eksikliği saptanmıştır. Hastaların %22 (n=11)'sinde kanama bozukluğu saptanmıştır. (103)

Shankar et al (104), 2004 yılında yaptıkları derlemede 11 adet menoraji şikayeti ve kanama bozukluğu ilişkili çalışmayı incelemişlerdir. Çalışmalar kendi içinde; Avrupa, Kuzey Amerika, diğer bölgeler olarak gruplandırılmıştır. Tüm çalışmaların yaş ortalamasının erişkin yaş aralığına denk geldiği görülmektedir. Bu

derlemede tüm çalışmaların ortalamasına göre vWH menorajili kadın popülasyonda %13 oranla bulunmaktadır. Menoraji adolesan yaş grubunu, erişkin yaş grubuna göre daha fazla etkilemektedir. Ancak erişkin yaşa doğru ilerleyen süreçte cerrahi vb. prosedürler ile bireylerin daha çok karşılaşması sebebiyle adolesan yaş grubuna göre erişkin yaş grubunda tanı konulmuş vWH daha fazladır (104).

Çalışmamıza anormal uterin kanama şikayeti olan 90 adolesan kız hasta alınmıştır. AUB; menstruel periyodun siklus aralıklarında, siklus düzeninde, menstruel siklus süresinde ve volümünde herhangi bir sapmayı tanımlamaktaydı. AUB başlığı altında menoraji, metroraji, menometroraji, polimenore tanımlarına uyan 90 adolesan kız çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $14,8 \pm 1,8$ idi. Menoraji tanısı hastanın anamnezine dayanarak konulmuştur. Menstruel öyküde; 7 günden fazla süren kanama, günde 6 pedden fazla değiştirme ihtiyacı, çocuk bezi kullanma öyküsü, yatak ve kıyafetlerde lekelenme olması dikkate alınmıştır. Başvuru sırasında ferritin düşüklüğü saptanması destekleyici bulgu olarak kabul edilmiştir. 5 hastaya (%5,5) vWH, 5 hastaya (%5,5) faktör eksikliği, 3 hastaya (%3,4) trombosit fonksiyon bozukluğu, 1 hastaya ITP, 11 hastaya (%12,2) hormonal bozukluk, 24 hastaya (%26,6) hiperplastisite tanısı konulmuştur.

Von Willebrand tanısı alan hastalar kendi içinde gruplandırıldığında; 3 tanesi tip-1 vWD, 2 tanesi tip-2 vWD olarak saptanmıştır.

Faktör eksikliği tanıları kendi içinde gruplandırıldığında 2 hastada FXI eksikliği, 1 hastada FV eksikliği, 1 hastada FVII eksikliği, 1 hastada hafif FI eksikliği tanısı konuldu.

Trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı alan hastalar incelendiğinde 2 adet (%2,2) Bernard Soulier Sendromu, 1 adet (%1,1) Glanzman trombastenisi mevcuttu. 1 (%1,1) hastada ITP saptandı. Tanılar birleştirildiğinde anormal uterin kanama ile çalışmaya alınan adolesanların 14'ünde (%15,5) kanama bozukluğu saptandı.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde; kanama bozukluklarını araştıran çalışmalarda anormal menstruel kanamalı hasta popülasyonundan ziyade daha dar ve spesifik olabilecek menorajik hasta popülasyonunun tercih edildiği görülmektedir. Ayrıca FIGO'nun terminolojideki karmaşıklığı düzeltmek amaçlı yaptığı çalışmaların ilki 2010 yılına denk gelmektedir (3,4). Yapılan çalışmaların bir kısmının bu tarihten önceye rastlaması sebebiyle anormal menstruel kanama

terminolojisi kullanılmamış olabilir. Çalışmamızda FIGO tarafından 2010 yılında belirlenen “anormal menstruel kanama” üst başlığının kapsadığı bir hasta popülasyonu tercih edilmiştir. Tanı aşamasında anormal menstruel kanama ile başvuran hastalar; izlem, hormonal, hiperelastisite ve kanama bozukluğu olarak gruplandırılmışlardır.

Çalışmamıza alınan 90 adolesanın 63 tanesinde menoraji saptanmıştır. Kanama bozukluğu tanısı konulan 14 hastanın tümünün bu menorajik hasta popülasyonunda yer alması dikkat çekicidir. Hastanın ifadesi ve menstruel hikayeyi ayrıntılandıran sorular yardımıyla konulan menoraji tanısının oldukça güvenilir olduğunu ifade eden Warner ve ark.’nın 2004 yılında yayınlanan makalesi ile çalışmamız arasında bu açıdan benzerlik mevcuttur. (17)

Kanama bozukluğu saptanan adolesan kızların (n=14), tüm menorajik hastalar (n=63) içinde ifadesi gerekirse; %8 vWH, %8 faktör eksikliği, % 4,8 trombosit fonksiyon bozukluğu, %1,6 ITP olarak oranlanmaktadır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da normal popülasyona oranla anormal menstruel kanamalı hasta grubunda vWH, trombosit fonksiyon bozukluğu, faktör eksikliği görülme sıklığı daha yüksektir. Tablo 29’da çalışmalara ait yıl, hasta sayısı, menoraji tanısı için kullanılan yöntem, kanama bozukluklarının yüzdeleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir (Tablo 29).

Çalışmamızda anormal menstruel kanamalı adolesan kız popülasyonunda normal popülasyona göre kanama bozukluğu hastalıklarının daha sık olduğu görülmüştür. Toplumda en sık rastlanan ailevi kanamabozukluğu vWH’dır ve bizim çalışmamızda da %5 (n=5) oranda görülmüştür. Dış kaynaklı çalışmalarda vWH’nın ardından trombosit fonksiyon bozukluğunun geldiği görülmekle birlikte akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda otozomal resesif kalıtılan faktör eksikliklerinin görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da vWH ile eşit sıklıkta faktör eksikliği tanısı konmuştur. Bu durum ülkemizde de akraba evliliklerinin sık olmasıyla açıklanabilir.

Peyvandi et al (70), çalışmasında 6 farklı ulusal kayıt incelenmiştir (Amerika, Mısır, Fransa, Hindistan, İran, Birleşik Krallık). En sık %31 FXI, %28 FVII eksikliği tespit edilmiştir. Fibrinojen, FV, FX eksiklikleri %7-10 sıklıkla ikinci sırada rastlanan faktör eksiklikleridir. FXIII eksikliği % 6 sıklıkla, FV+FVIII eksikliği %3-

4 sıklıkla görülür. Faktör eksiklikleri içinde en nadir FII eksikliği %2 sıklıkla görülmektedir. (70).

Çalışmamızda %5.5 (n=5) faktör eksikliği tanısı konulmuştur. FXI eksikliği 2 hastada (2/5) saptanmıştır. Bu haliyle çalışmamız Peyvandi et al (70) derlemesiyle benzer niteliğe sahiptir. Faktör eksiklikleri arasında en sık FXI'e rastlanmıştır.

Cleassens ve ark (100)'nin çalışmasında akut menoraji ile hastaneye başvuran adolesan kızların 4'ünde İTP saptanmıştır. Akut menorajide İTP önemli bir başvuru sebebi olarak görülmüştür

Çalışmamızda uzamış menstruel kanama şikayetiyle çocuk acil servise başvuran 1 hastaya akut İTP tanısı konmuştu. Bevan et al (102)'nin çalışmasında trombositopenik 9 hasta tespit edilmişti. Bu hastaların 5'ine akut İTP tanısı konmuştu. Bevan et al (102) akut İTP'yi önemli bir menoraji sebebi olarak kabul etmişlerdir (102). Akbayram ve ark. (77), 260 İTP'li çocuk ile yaptığı araştırmada hastaların sadece %20'si 10 yaş üzeri olarak bulunmuştur. Bu sebeple İTP çocuklarda sık olmasına rağmen daha çok 10 yaş altındaki çocuklarda görüldüğünden, hasta popülasyonunun büyük çoğunluğu henüz menarşe ulaşmamış olması sebebiyle menoraji ile sık prezente olmadığı ifade edilmiştir (77). Bu haliyle Akbayram ve ark. (77)'nin çalışmasındaki önermeyle benzer şekilde, çalışmamızdaki yaş ortalaması adolesan yaşa uyduğundan, 90 hastanın 1 tanesine İTP tanısı konulabilmektedir.

Tablo 29. Menoraji ile Başvuran Hastalarda Kanama Bozukluklarının Dağılımı

Çalışma	Yıl	Hasta Sayısı	Yaş Medyan/Ort.	Menoraji Tanımı	Vwh %	Trombosit Disfonksiyon	Düşük Faktör%	Düşük Plt %
Kadir ve ark ⁹⁶	1998	150	39	PBAC	%13	%4	-	-
Dilley ve ark ⁹⁷	2001	121	35,5	Anamnez	%6,6	%5,2	%1,6	-
Gürsel ve ark ¹⁵	2014	76	20	PBAC	%6,5	%2,5	%2,6	-
Mikhail ve ark ⁹⁸	2007	61	14	Anamnez	%36	%7	-	-
Jayasinghe ve ark ⁹⁹	2005	106	14	Anamnez	%5	%6	-	-
Philipp ve ark ⁴³	2002	115	35	PBAC	%7	%44	%5	-
Claessens ve Cowell ¹⁰⁰	1981	59	Adolesan yaş	Anamnez	%5	%2	-	-
Chen ve arkadaşları ¹⁰¹	2008	56	41	Anamnez	%16,1	-	-	-
Bevan ve ark ¹⁰	2001	71	15	Anamnez	%8	%3	-	%13
Chi ve ark ⁸⁵	2010	153	16	PBAC	%20	%13	%9	-
Karaman, Akbayram ve ark ¹⁰³	2015	50	14,8	Anamnez	%10	%4	%4	%4
Çalışmamız	2021	90	15	Anamnez	%5,5	%3,3	%5,5	%1,1

Kanama bozukluklarının görülme sıklığı ırksal özelliklerden etkilenmektedir. Shankar et al (104) incelemesinde çalışmalar Avrupa ve Kuzey Amerika olarak yapıldığı kıtaya göre gruplandırılmıştır. vWH sıklığı sırasıyla %18 ve %10 olarak saptanmıştır. Beyaz ırkın ağırlıklı olduğu popülasyonlarda vWH sıklığı yüksektir. Siyah ırkın oran olarak daha fazla yer aldığı Kuzey Amerika'da vWH sıklığının daha az olduğu gözlenmektedir. Öte yandan yapılan çalışmalarda siyah ırkın trombosit fonksiyon bozukluklarına daha meyilli olduğu gösterilmiştir. Philip et al (105)'ın çalışmasında beyaz kadınlar ile karşılaştırıldığında; siyah kadınlarda trombosit fonksiyon bozukluğu görülme oranı daha yüksektir. Bizim çalışmamızın beyaz ırka ait adolesan kızlardan oluşması sebebiyle vWH ve trombosit fonksiyon bozukluklarını incelerken ırka yönelik bir değerlendirme yapılmamaktadır. (104,105)

Kanama bozuklukları araştırılırken vWF düzeyi, O kan grubuna sahip bireylerde %20-25 daha düşük olarak saptanmıştır. (47,48) Dilley et al (97), Philipp et al (43), Karaman ve Akbayram'ın (103), Werner et al (106); çalışmalarında kan

grubunu dikkate alınarak çalışmalarını yürütmüşlerdir. Shankar et al (104), derlemesinde Kuzey Avrupa kaynaklı çalışmalarda kan grubu dikkate alınırken, Avrupa kaynaklı çalışmalarda vWF için kan grubuna özel bir eşik değeri belirlenmemiştir. Nitu-Whalley et al. (107) yaptıkları çalışmada vWF düzeyi %35-50 aralığında olan O kan grubu ve diğer kan grubuna sahip bireyler arasında kanama semptomları açısından fark olmadığını iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamız O kan grubuna ait bireylerin daha düşük düzeyde vWF düzeyine sahip olduğunu beyan eden çalışmalar ile benzer şekilde sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar O kan grubu ve diğer kan grupları olarak gruplandırıldığında vWF düzeyleri ortalaması sırasıyla 83,8 ve 111,4 olarak bulunmuştur. O kan grubunda bulunanların vWF düzeyleri diğer grupların ortalamasından anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p=0,005).

Menstruel siklus boyunca hormon tablosundaki fizyolojik dalgalanmanın vWF, fibrinojen ve aktive FVII düzeyinde değişikliklere sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (57). Miller et al (108), 2002 yılında yaptığı çalışmada 85 menoraji şikayeti olan kadın hasta ile 90 gönüllü grubu karşılaştırılmıştır. En düşük vWF ve vWF:RCo düzeyleri erken foliküler fazda, menstruel siklusun 1-4. günlerinde ölçülmüştür (18,108). Kadir et al (109), 1999 yılında yaptığı çalışmada en yüksek vWF düzeyi luteal fazda saptanmıştır. (18,124). Kouides'in (110), 2006 yılındaki makalesinde; Ahuja et al (6), 2010 yılındaki makalesinde, Deligeoroglou et al (88), 2017 yılındaki makalesinde; vWF ve FVIII'in en düşük düzeylerinin saptanabilmesi için menstruel kanamanın olduğu günlerde tetkik alınmasını önermişlerdir. Kadir et al (96), 1998 yılındaki çalışmasında vWH testleri menstruel siklusun ilk 7 gününde gönderilmiştir. Philipp et al (105), 2002 ve 2005 yılındaki çalışmalarında vWH testleri menstruel siklusun 3-9.günleri arasında gönderilmiştir. (44,105). Karaman ve Akbayram'ın çalışmasında vWH testleri Lee CA et al (103), 2005 yılındaki çalışmasında vWH testleri menstruel siklusun ilk 7 gününde gönderilmiştir.

VWF düzeyi; oral kontraseptif kullanımı, hormonal tedavi, gebelik, stres, anksiyete halinde, zorlu egzersiz sonrasında yükselir. Bu sebeple tetkikler öncesinde en az 1 siklus hormon içeren tabletlere ara verilmiş olması önerilir. Oral kontraseptiflerin placebo içerikteki tabletlerinin ardından, menstruel siklusun

başlangıcında da vWF düzeyi için tetkiklerin yapılabileceğini öneren çalışmalar vardır. Yüksek doz östrojen tedavisi vWF seviyesini yükseltir ancak standart doz östrojen tedavisinin etkisi şüphelidir (6,18,57).

Trombosit fonksiyon testlerinin; menstruel siklus boyunca hormonların fizyolojik değişiminden etkilenmediği önerilmektedir (105). Kafein, NSAİD kullanımının trombosit fonksiyonları üzerine etkileri kanıtlanmıştır. Trombosit fonksiyon testleri öncesinde 10-14 gün boyunca NSAİD kullanılmamış olması ve kan örneğinin sabah aç karnına alınması önerilir (35). Karaman ve Akbayram'ın çalışmasında vWF testleri öncesinde hastaların 15 dk. dinlenmesi sağlanmış ve ardından kan örneği alınmıştır (103).

Çalışmamızda kanama bozuklukları açısından vWF tetkikleri gönderilirken; sessiz bir ortamda 15 dk. dinlendikten sonra kan örneği elde edilmiştir. Menstruel kanama döneminde vWF düzeyi gönderilmiştir. Düşük ya da sınırda eksik sonuçlanan testler kesin tanı öncesinde 2. kez çalışılarak tanı konulmuştur. Trombosit fonksiyon testi öncesinde hastanın en az 10 gün NSAİD kullanmamış olmasına ve kan örneğinin sabah aç karnına alınmasına dikkat edilmiştir.

Kanama bozukluklarında menoraji önemli bir başvuru şikayetidir. Kadir et al (110), VWH tanılı hastalarda menoraji şikayetinin %74 gibi yüksek oranlarda bulunabileceğini belirtmiştir (110). Ahuja et al (6), çalışmasında; vWH tanılı kadınlarda %32-100, trombosit fonksiyon bozukluğu tanılı kadınlarda %5-98, koagülayon faktör eksikliği tanılı kadınlarda %35-70 oranlarında menoraji şikayeti mevcuttur (6).

Kanama bozukluğu olan hasta popülasyonunda menorajinin yanında kolay morarma, dişeti kanaması, burun kanaması gibi ek kanama şikayetlerinin kanama bozukluğu olmayan popülasyona göre göre daha yüksek oranda görülmektedir. Kadir et al (96), çalışmasında vWH olan ve kanama bozukluğu olmayan hasta grubu arasında kolay morarma, diş çekimi sonrası kanama, postoperatif kanama, postpartum kanama açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (96).

Dilley et al (97), çalışmasında 121 menorajik hasta ile 123 kişilik kontrol grubu değerlendirilmişti. Kanama bozukluğu tanısı konulan 17 hasta ile kanama bozukluğu olmayan geri kalan 227 hasta kanama semptomları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun tanı konulan hasta

grubunun yaş ortalamasının görece düşük olması ve cerrahi operasyon, çocuk doğurma, diş çekimi gibi prosedürlerle daha az karşılaşmış olmalarıyla ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (97).

Mikhail et al (98), 61 adolesanla yaptıkları çalışmada kanama bozukluğu tanısı konan 25 hasta ile kanama bozukluğu olmayan 36 hasta kanama semptomları açısından değerlendirilmiştir. Epistaksis, dişeti kanaması, kolay morarma, diş çekimi veya cerrahi girişim sonrası kanama öyküsü açısından iki grup karşılaştırılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (98).

Jayasinghe et al (99), 106 menorajik adolesanla yaptığı çalışmada hastalar; pıhtılı kanama, günlük ped sayısı, kolay morarma açısından karşılaştırılmıştır. Bahsi geçen kriterlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı olmadığından, kanama bozukluğu açısından prediktif değer olarak kabul edilememiştir. Aynı çalışmada aile hikayesinde kolay morarma olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş ve kanama bozuklukları açısından iyi prediktif değer olarak kabul edilmiştir (99).

Philipp et al (43), çalışmasında 115 menoraji şikayeti olan kadın, 3 farklı yaş aralığına bölünerek incelenmiştir. Diş çekimi veya diğer cerrahi prosedürler sonrasında kanama, postpartum kanama açısından yaş grupları değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmemiştir. Ailede kanama bozukluğu tanısı almış birey varlığı açısından değerlendirildiğinde normal hasta grubuna göre kanama bozukluğu alan hasta grubunda daha yüksek sıklık oranı tespit edilmiştir. Ailede kanama bozukluğu tanısı alan birey varlığı, kanama bozukluğunu önceden tahmin etme açısından önemli bir değişken olarak kabul edilmiştir (43).

Hafif orta trombosit fonksiyon bozukluğu veya VWH için yeterince güvenilir ve yeterli duyarlılıkta bir tarama testi bulunmamaktadır. Bevan ve arkadaşlarının çalışmasında menoraji şikayeti olan 71 adolesan değerlendirilmiştir. 5 hastada akutI saptanmıştı. 6 hastada trombosit fonksiyon bozukluğu, 2 hastada vWH saptanarak toplam 8 hastaya kalıtsal kanama bozukluğu tanısı konulmuştur. Çalışmada, hastaların bireysel kanama öyküsü ve ailede menoraji dahil kanama şikayeti varlığı birlikte değerlendirildiğinde 8 hastanın 7'sinde pozitif öykü varlığı dikkat çekmiştir (102).

Chi ve arkadaşlarının çalışmasında 123 menoraji şikayeti olan adolesanda %27 (n=42) oranla kalıtsal kanama bozukluğu tanısı konulmuştur. Kanama bozukluğu

saptanan hastaların %81'inde (n=34) epistaksis, dişeti kanaması, kolay morarma gibi ek kanama şikayetleri olduğu görülmüştür (85).

Karaman ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastaların %12'sinde epistaksis, dişeti kanaması, minör travma ile ekimoz oluşması gibi menoraji dışı kanama semptomları saptanmıştır. Kanama bozukluğu tanılı grupta menoraji dışı kanama semptomları daha yüksek oranda saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (103).

Bizim çalışmamızda kanama bozukluğu saptanan hastalar; mukozal kanama, kolay morarma açısından değerlendirildiğinde bu oran %46,2 olarak saptanmıştır. Kanama bozukluğu saptanmayan grupta mukozal kanama da daha az görülmektedir. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,004$)

Çalışmamızda kanama bozukluğu olan grup ile kanama bozukluğu olmayan grup; uzamış kanama zamanı varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Kanama zamanı kanama bozukluğu saptanan 14 hastamızın 8'inde uzamış olarak saptanmıştır. Bu sebepli kanama zamanı, tarama testi açısından yeterli duyarlılıkta kabul edilmemiştir. Bevan et al (103), çalışmasında olduğu gibi; kanama zamanı, mukozal kanama varlığı açısından değerlendirildiğinde 14 hastamızın 10'unda prediktif bir değer oldukları görülmüştür.

Literatürde kanama bozukluğu olan hastaların büyük çoğunluğunda menoraji şikayetinin menarştan beri olduğu ifade edilmektedir. Aynı zamanda hastane başvurularının bu hasta grubunda menoraji sonrası ilk 12 ayda gerçekleştiği iddia edilmiştir (85,90,96).

Chi et al (78), çalışmasında menoraji tanılı 153 hastanın 42 tanesine kanama bozukluğu tanısı konulmuştur. Tanı alan hastaların %92'sinin (n=38) menarştan beri menoraji şikayeti tariflediği görülmüştür (78).

Cleassens et al (100), 9 yıllık süre içinde menoraji tanısıyla hastaneye yatırılan 59 adolesan hastayı incelediği çalışmasında hastaların menarştan beri olan menoraji şikayetinin kanama bozukluğundan şüphelenmede önemli bir prediktif değer olduğu ifade edilmiştir (100).

Kadir et al (109), çalışmasında kanama bozukluğu saptanmayan hasta grubu ile vWH ve FXI eksikliği saptanan hasta grupları menarştan beri olan menoraji

şikayeti açısından karşılaştırılmıştır. vWH ve FXI eksikliği olan hastaların istatistiksel açıdan anlamlı şekilde menarştan beri menoraji tariflediği görülmüştür ($p<0,001$) (109).

Karaman ve Akbayram arkadaşların çalışmasında kanama bozukluğu tanılı hastaların menarştan sonra polikliniğe başvurma süresi ortalama 2.1 yıl iken; kanama bozukluğu olmayan hastaların menarş sonrası hastaneye başvuru süresi ortalama 2.6 yıldır. Başvuru için geçen süre açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,224$) (103).

Mikhail et al (98), çalışmasında kanama bozukluğu olmayan 36 kişilik hasta grubu ile kanama bozukluğu saptanan 25 kişilik hasta grubu menarştan beri menoraji tarifi açısından karşılaştırılmıştır. Sırasıyla % 61 ve %44 ile oranları bulunmuştur. Bu nedenle menarştan beri var olan menoraji şikayeti Mikhail et al (98), tarafından kanama bozukluğu hastalıkları açısından iyi bir prediktif değer olarak kabul edilmemiştir.

Çalışmamızda kanama bozukluğu tanısı alan 14 hasta ile kanama bozukluğu tanısı almayan 76 hasta; menarş sonrası ilk 12 ayda menoraji yakınması ile çocuk hematoloji polikliniğimize başvurmaları açısından karşılaştırılmıştır. Kanama bozukluğu olan hastaların ilk menstruasyondan başvuruya kadar geçen süre ortalaması $32,7\pm19,2$ ay olarak bulunmuştur. Kanama bozukluğu olmayan hastaların ilk menstruasyondan başvuruya kadar geçen süre ortlaması $33,5\pm19,8$ ay olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,892$).

Kanama zamanı; trombositopenilerde, kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarında, vWH'nda, afibrinojenemi, ağır hipofibrinojenemilerde, bağ dokusu hastalılarında, ilaç kullanımında uzun olarak bulunur. Ancak test normal aralıkta sonuçlandığında bu hastalıklar dışlanmaz. vWH tanısı konulurken tanı sensitivitesini artırmak amaçlı kullanılabileceği önerilmiştir. (30,101).

Bevan et al (102), çalışmasında kanama bozukluğu tanısı alan; 8 hastanın 5'inde kanama zamanının normal olduğu görülmüştür. Kanama zamanı tek başına yeterli duyarlılıkta bir tarama testi olamamıştır.

Shankar et al (104), derlemesinde ise menoraji çok yaygın bir şikayet olmakla birlikte maliyet sebebiyle kapsamlı tarama testlerinin mümkün olamadığı belirtilmiştir.

Çalışmalarda başvuru tetkiklerin 2. Basamak tanı testleri olduğu ve çoğu merkez tarafından 2. basamak testlerin öncesinde PFA-100 veya KZ gibi yöntemlerin önerildiği ifade edilmiştir .

Karaman ve Akbayram arkadaşların çalışmasında kanama bozuklu tanısı konulan hasta grubu ile kanama bozukluğu saptanmayan hasta grubu PFA-100 kapanma zamanı açısından karşılaştırılmıştır. Kanama bozukluğu tanılı hasta grubunda kapanma zamanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamış saptanmıştır. (p=0,001) (103)

Çalışmamızda kanama bozukluğu saptanan hastaların kanama zamanı ortalaması $7,9 \pm 3,8$ dk olarak saptanmıştır. Kanama bozukluğu saptanmayan hastaların kanama zamanı ortalaması ise $5,2 \pm 3,3$ dk olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Her iki hasta grubu uzamış kanama zamanı açısından karşılaştırıldığında; kanama bozukluğu saptanan hasta grubu içinde 8 hastanın uzamış kanama zamanına sahip olduğu görülmüştür. Kanama bozukluğu tanısı konulamayan hastaların ise 6'sında kanama zamanında uzama tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) Çalışmamızda; KZ, kanama bozukluğu hastalıkları için iyi bir prediktif değer olarak kabul edilmiştir. Ancak tanı konulan hastaların 6'sında KZ normal saptanması sebebiyle, kanama bozukluğu hastalıkları için sensitivitesi düşük bir tarama testi olarak kabul edilmiştir.

vWH'da kanama zamanında uzama beklendiği gibi, aPTT uzaması da beklenir. aPTT; FVIII, FIX, FXI ve FXII eksikliklerine cevap olarak uzar. Ancak bu hastalıkların hafif formlarında, faktör seviyelerinin >%30 olduğu durumlarda aPTT'de uzama görülmez (111).

Karaman ve Akbayram arkadaşların (103), çalışmasında kanama bozukluğu olan ve olmayan grup aPTT ortalaması açısından karşılaştırıldığında kanama bozukluğu olan grupta aPTT'nin anlamlı düzeyde daha uzun olduğu gösterilmiştir (p=0,039) (103). Kadir et al (96), çalışmasında hafif formlu vWH tanısının zor ve kompleks olabileceği, bu tip hastalarda kanama zamanı ve aPTT normal aralıkta olması sebebiyle tanı ve tarama için yeterli duyarlılıkta olmayacakları belirtilmiştir.

Çalışmamızda kanama bozukluğu olan ve olmayan hasta grupları aPTT süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Sırasıyla, ortalama olarak $25,6 \pm 3,1$ sn ve

25,4±4,0 sn.olarak saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,901).

Chen et al (101), menoraji ve DEA'lı olan hasta popülasyonunda kanama bozukluklarını araştırdığı çalışmasında 9 hastaya kanama bozukluğu tanısı konmuştu. Kanama bozukluğu saptanan ve saptanmayan hasta grubu vWF (%) ve vWF:RCo (%) açısından karşılaştırıldığında; kanama bozukluğu tanılı grupta istatiksel olarak düzeyleridüşük bulunmuştur (p<0,001 ve p<0,0001) (101).

Karaman ve Akbayram arkadaşların (103) çalışmasında vWF ve vWF:RCo düzeyleri kanama bozukluğu olan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Kanama bozukluğu saptanan hasta grubunda vWF ve vWF:RCo düzeylerinin istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,048 ve p=0,002) (103).

Çalışmamızda kanama bozuklu tanılı hastalar ve geri kalan hastalar vWF ve VWF:RCo düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Kanama bozukluğu tanılı hasta grubunda VWF düzeyi istatiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır (p=0,007).

Ragni et al (113), menorajinin kanama bozukluğu hastasında tek klinik bulgu olabileceğini ve bireysel menstruasyon özelliklerinin kanama bozukluğunda açısından prediktif olabileceğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise hastanın menstruel özelliklerinin kanama bozukluğu hastalıklarından şüphelenmede yeterli prediktif değere sahip olmadığı iddia edilmiştir.

Kadir et al (96), çalışmasında kanama bozukluğu olan vWH ve FXI eksikliği olan hasta grubu ile kanama bozukluğu olmayan hasta grubu kanama gün ortalamaları açısından karşılaştırılmıştır. vWH tanılı hastaların kanama günü ortalaması kanama bozukluğu olmayan hastaların kanama günü ortalaması arasında istatiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir (p=0,36) Aynı çalışmada FXI eksikliği olan hasta grubu ve kanama bozukluğu olmayan hasta grubu kanama günü ortalaması açısından karşılaştırıldığında, FXI eksikliği olan hastaların kanama gün sayısı anlamlı düzeyde daha fazla olarak saptanmıştır (p=0,04) (96).

Çalışmamızda kanama bozukluğu saptanan hasta grubunun kanama günü ortalama 21,5±15,2 olarak bulunmuştur. Kanama bozukluğu olmayan grubun kanama günü ortalama 12,2±7,0 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı

düzeyde kanama bozukluğu tanılı hastaların kanama gün sayısının daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,006$). Literatüre göre normal menstruel kanama en uzun 7 gün sürmesi beklenir. Yine çalışmamızda hastalar 7 gün ve daha kısa, 8 gün ve daha uzun süren kanamalar olarak kategorize edilmiştir. Kanama bozukluğu olan ve olmayan hasta hasta grupları kanama gün sayısı kategorisine göre karşılaştırıldığında; kanama bozukluğu tanılı hastaların tümünün uzun kanama süresi kategorisinde yer aldığı görülmüştür ($p=0,017$). Bu sebeple, çalışmamızda kanama gün sayısı kanama bozukluğu hastalıkları açısından prediktif değer olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda kanama gün sayısının yanında günlük ped sayısı da sorgulanmıştır. Ancak kanama gün sayısının aksine günlük ped sayısı kanama bozukluğu hastalıkları açısından iyi bir prediktif değer olarak kabul edilememiştir. Çalışmamızdaki kanama bozukluğu olan ve olmayan hastaların günlük ped sayısı ortalaması sırasıyla $6,0\pm2,0$ ve $6,0\pm2,2$ olarak bulunmuştur. İstatiksel açıdan fark anlamlı değildir ($p=0,983$). Günlük ped sayısının normali literatüre göre en fazla 6 ped idi. Yine çalışmamızda; kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar; ped sayısı 6 ped ve altı, 7 ped ve üzeri olarak kategorize edilip karşılaştırılmıştır. İstatiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,936$). Bu sebeple çalışmamızda; günlük ped sayısı kanama bozukluğu hastalıkları açısından prediktif değer olarak kabul edilememiştir.

vWH, faktör eksikliği, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopenisi olan hastalar menoraji, dişetinden sızıntı şeklinde kanama, tekrarlayan epistaksislerin neden olduğu kayıplar yüzünden demir eksiliği anemisine meyilli kabul edilirler (89).

Gürsel ve ark. (15)'nin çalışmasında ülkemizdeki anemi sıklığı % 9,7 olarak verilmiştir. Çalışmalarında kanama bozukluğu saptanan üniversiteli kız öğrenciler arasında anemi sıklığını %36, kanama bozukluğu saptanmayan kız öğrenciler arasında anemi sıklığını %19,7 olarak tespit edilmiştir. Kanama bozukluğu olan kızların; normal popülasyona göre ve kanama bozukluğu olmayan kızlara göre belirgin düzeyde anemi sıklığının yüksek olduğu görülmüştür (15)

Bevan et al (102), çalışmasında 71 hastanın 35 tanesinde başvuruda anemi saptanmıştır ($Hb<12.0$ g/dL). 7 hastada hafif anemi ($Hb 10.1-12.0$ g/dL), 7 hastada orta düzeyde anemi ($Hb 8.1-10.0$ g/dL), 21 hastada ciddi anemi ($Hb 8.0$ g/dL)

saptanmıştır. Ciddi düzeyde anemi saptanan hastaların 7 tanesinde $hb < 5.0$ g/dL idi ve hayatı tehdit edici düzeydeydi. Mikrositoz ($MCV < 80$ fL) 15 anemik hastada mevcuttu. Bu mikrositozu olan 15 hastanın %73 (11/15) oranla çok büyük kısmında $Hb < 8.0$ g/dL ile ciddi düzeyli anemi mevcuttu. Bundan yola çıkarak ciddi düzeyli aneminin akut olduğu kadar kronik kan kaybıyla da ilişkili olduğu ifade edilmiştir. 35 hastada dökümente edilmiş anemi olmasına rağmen hastaların sadece 21'inin demir yerine koyma tedavi ile taburculuğunun yapıldığını belirtmişlerdir (102).

Güncel literatürde anemi tanısı koyarken hb alt sınırının yaşa göre değiştiği ifade edilmektedir. Chapparo et al (113), Capellini et al (114), Wang (115)'in makalelerinde anemi tanısı için yaşa göre hb alt sınırı belirlendiği görüldü. Hemen tüm çalışmalarda WHO'nun (World Health Organization) 2011 yılında Cenevre'de yayınladığı güncellmeye mutlaka atıf yapılmıştı. 6 ay-4,99 yaş arası çocuklarda Hb alt sınırı 11 g/dL, 5 yaş-11,99 yaş arası çocuklarda Hb alt sınırı 11,5 g/dL, 12 yaş-14,99 yaş arası çocuklarda Hb alt sınırı 12g/dL olarak önerilmişti. 15 yaş üzerinde ise cinsiyete ve gebelik olup olmasına göre farklı Hb alt sınırları önerilmişti. Bu literatürlerin ışığında, çalışmamızdaki 12 yaş altındaki 5 adet kız hastamızda anemi tanısı için Hb alt sınırı 11,5g/dL kabul edildi Çalışmamızdaki 12 yaş ve üzeri adolesan kızlar için Hb alt sınırı 12g/dL olarak kabul edildi. Yaşa göre Hb alt sınırının altında Hb değerlerine sahip olan adolesanlara anemi tanısı kondu. (114-117).

Çalışmamızda anormal menstruel kanama ile çocuk hematoloji polikliniğimize başvuran hastaların hb ortalaması $= 9,7 \pm 2,6$ g/dL olarak saptandı. Çalışmamızda hastaların %72,2'sinde ($n=65$) anemi mevcuttu. Normal toplumumuzdaki anemi sıklığına (%9,7) göre belirgin düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastaların %70'inde ($n=63$) DEA mevcuttu. Camaschella'nın, Clénin'in makalelerinde ve WHO'nun 2011'de yayınladığı güncellemede; ferritin alt sınırını yetişkin ve çocuklarda sırasıyla 15 ng/ml ve 12 ng/ml olarak belirlemişti. Literatürün eşliğinde çalışmamıza alınan adolesan kız çocukları için ferritin alt sınırı 12 ng/ml olarak kabul edildi. Anemik olan ve ferritin < 12 ng/ml olan kız çocuklarına DEA tanısı kondu. (117-119).

Çalışmamızda hastalar kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırılmış ve Hb ortalaması açısından karşılaştırılmıştır. Sırasıyla $9,8 \pm 2,4$ g/dl ve $9,7 \pm 2,6$ g/dL olarak saptanmıştır. İstatiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,988$)

Çalışmamızda hastalar kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırılmış ve DEA tanısı almaları açısından karşılaştırılmıştır. DEA tanısı açısından kanama bozukluğu olan ve olmayan hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,540$).

Özetlemek gerekirse; çalışmamızda kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar incelendiğinde; ek kanama semptomlarının varlığı, uzun kanama gün sayısı, uzamış KZ, vWF düşüklüğü açısından kanama bozukluğu saptadığımız 14 hasta ve geri kalan 76 hastamız arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Menraştan başvuruya kadar geçen süre, günlük ped sayısı, Hb ve ferritin düzeyleri, DEA açısından kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında fark görülmemiştir.

Anormal menstruel kanamanın en sık sebebi herhangi bir organik patolojinin rastlanmadığı durumlarda, %90 hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın olgunlaşmamasından kaynaklanan disfonksiyonel uterus kanaması olarak adlandırılan durumdur. Ancak disfonksiyonel uterus kanaması denilmeden önce ayırıcı tanıda pek çok hastalığı göz önünde bulundurmak gerekir; PCOS, hiperprolaktinemi, tiroid hormon bozuklukları, gebelik, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve sistemik hastalıklar... gibi. (7,8,89).

Polikistik over sendromu (PCOS) patogenezinin ait çeşitli hipotezler vardır. Çoğu uzman PCOS'un primer intraovaryan andojen aşırı üretiminden olduğuna inanmaktadır. Bazı uzmanlar pituitier glanddan aşırı lüteinize hormon salgılamasına sekonder overlerde aşırı androjen üretimiyle PCOS oluştuğuna inanmaktadırlar. Bir görüş de PCOS'u hiperinsülinizm ile ilişkilendirmektedir. Nedeni ne olurda olsun PCOS kadınlar arasında hiperandrojenizmin %90'ının sebebinin oluşturur. Genellikle %80'inde uzamış siklus süresi gözlenir. Düzensiz menstruel kanama sebebidir (2,9)

Çalışmamızda, anormal menstruel kanamalı hastaların %12,2'sinde ($n=11$) hormonal bozukluk saptandı. Hormonal bozukluk tanısı alan hastaların 6 tanesinde (6/11) PCOS saptandı.

Tiroid fonksiyon bozukluklarının düzensiz menstruel kanamaya neden olduğu bilinmektedir. Primer hipotiroidizmde yükselen TRH prolaktin sekresyonunda artışa neden olur ve düzensiz menstruel kanama ile sonuçlanır. Hipotiroidizm ile ilişkili semptomlar; soğuk intoleransı, yorgunluk, kuru cilt ve konstipasyondur. Hipertiroidizm ile ilişkili semptomlar; çarpıntı, sıcak intoleransı, artmış barsak hareketleri ve kilo kaybıdır (8,87,120)

Wilansky et al (121), 1989 yılında Kanada’da yaptığı çalışmada menoraji şikayeti hipotiroidinin erken bir klinik bulgusu olarak kabul edilmiştir. Tanı konulup L-tiroksin tedavisi verilen hastaların 3-6 ay içinde menoraji şikayetlerinde gerileme gözlenmiştir. (121).

Thakur et al (122), Nepal’de, 2019 ve 2020 yılları arasında anormal menstruel kanama tanısıyla 3.basamak hastaneye başvuran 79 kadın hastayı incelemiştir. Hastaların %84,8’i (n=67) ötiroid tespit edilmiştir. Hastaların %13,9’unda (n=11) hipotiroidi, %1,2’sinde (n=1) hipertiroidi saptanmıştır (122).

Çalışmamızda hormonal bozukluk tanısı altında toplanan 11 hastanın 3’ünde Hashimoto tiroiditi mevcuttur. Hastaların biri dış merkezden 2’si hastanemiz çocuk endokrinoloji tarafından takip altındadır.

Hiperprolaktinemi adenom gibi yapısal lezyonlara sekonder gözlenebilir. Ayrıca hipofize ait hasarlarda dopamin sekresyonu düşer. Normal zamanlarda prolaktin salgılanmasını baskı altında tutan dopamindeki bu düşüş hiperprolaktinemi ile sonuçlanır. Artmış prolaktin LH’nın salınım sıklığını ve LH’nın östrojene olan duyarlılığını azaltır. Anormal menstruel kanama ile sonuçlanır. Hiperprolaktinemi Kabergolin veya bromokriptin gibi dopamin agonistleri ile yapılır (2,8).

Anormal menstruel kanamalı adolesan kız çocuklarını incelediğimiz çalışmamıza; polimenore şikayetiyle dahil edilen bir kız çocuğunda prolaktin değeri 193 ng/mL ile yüksek olarak saptanmıştır. Anormal menstruel kanama şikayeti ile başvuran hastalarda endokrinolojik patolojilere yönelik aldığımız tetkiklerin sonucunda hastamızda hiperprolaktinemi olduğu ortaya çıkmıştır. Çocuk endokrinoloji tarafından hipofiz görüntülemesinin ardından hipofiz mikroadenomu tespit olmuş ve kabergolin tedavisi ile hasta takip edilmiştir. Hastanın hiperprolaktinemide beklenen galaktore şikayeti yoktu. Çift görme,baş ağrısı gibi intrakranyal lezyonlarda olabilecek nörolojik şikayetleri de yoktu. Anormal

menstruel kanamanın ayırıcı tanısında hormonal nedenlerin dikkatle gözden geçirilmesi ve tetkiklerin planlanması prolaktinoma gibi nadir hastalıkların tanı almasında ve bireyin yaşamında büyük öneme sahiptir.

Ağır menstruel kanamanın adolesan yaş grubunda tedavisinde, kliniğin akut veya kronik olmasına göre strateji belirlenir. İlk aşamada hastanın hemodinamik açıdan stabil olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hormonal ve hematostatik tedavi yaklaşımı mevcuttur. Gerekli durumlarda, her iki gruptan medikal tedavi birlikte uygulanır. İlk seçenek tedavi östrojen ve progesteron içeren kombine tedavidir. Östrojenin kontraendike olduğu durumlarda yalnızca progesteron içeren hormonal tedavi de kullanılabilir. Kanama duruncaya kadar her 6 saatte bir önerilir. Kanama durduktan sonra her 3 günde bir aşamalı olarak azaltılarak günde 1 dozda devam edilir. Hormonal tedaviden fayda görmeyen hastalarda antifibrinolitik ilaçlar oral veya intravenöz olarak verilebilir. Desmopressin kullanılabilecek hemostatik tedavi seçeneklerindendir. Kanamayı durdurmaya yönelik tedavilerle eş zamanlı anemi tedavisin de başlatılması önerilir. Doğurganlığın korunması amaçlı adolesan yaş grubunda endometriyal ablasyon veya histerektomi gibi cerrahi yöntemler, hayatı tehdit eden tablolar haricinde tercih edilmez (5, 89).

Anemi saptanan hastanın tedavisinde aneminin ciddiyetine ve hastanın semptomlarına göre karar verilir. DEA'nin tedavisine yönelik; yetişkin kadın ve nütrisyonel DEA'nin olduğu çocukluk çağına ait araştırmalara nazaran adolesan yaş grubunu içerir çalışmalar daha azdır. Hastanın ihtiyacına göre günde bir veya iki doz olacak şekilde elementer demir tedavisi verilebilir. Tek doz ve akşam yemeği ile birlikte kullanımının gastrointestinal yakınmalar açısından daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Belirgin yorgunluk, baş ağrısı, egzersiz intoleransı tarifleyen hastalara intravenöz demir önerilebilir. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, gibi hemodinamik bulguların eşlik ettiği, günlük aktivitelerde nefes darlığının gözlemlendiği adolesan kızlara eritrosit süspansiyonu transfüzyonu verilebilir (100).

Powers et al (124), çalışmasında akut menorajili adolesanların tedavisinde; hastaların %50'sine tekli hormon tedavisi yeterli olmuştur ve büyük çoğunluğu kombine oral kontraseptif tedavisi almıştır. Hastaların %30'u ikili hormonal tedavi yaklaşımıyla tedavi edilmiştir. %8'i hormonal ve antifibrinolitik tedavi almıştır. %1 hasta tek başına antifibrinolitik tedavi kullanmıştır (123).

Chi et al (85), çalışmasında 42 adolesan hastaya kanama bozukluğu tanısı konulmuştu adolesan hastaların %55'inde (n=23) kullanılmıştır. Aynı çalışmada traneksamik asit %98 (n=41) hastada kullanılmıştır. 1 gramlık dozlarla günde 4 kez olacak şekilde kanama durana kadar önerilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların üçte birinde traneksamik asittek başına kanamayı kontrol altına almada yeterli olmuştur (85).

Bornard ve Stephard'ın (124), 1996 yılında yaptığı çalışmada mefenamik asit ile adet kanamasında %20, traneksamik asit ile adet kanamasında %54'e varan azalma tespit edilmiştir (124).

Tedavi başlangıcında yaklaşımsal olarak kanama bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktur. Ancak kanama bozukluğu olan hastalar, tanılarına göre ek tedaviye ihtiyaç duyabilirler. NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), vWH tanılı hastaların birinci basamak tedavisinde kombine oral kontraseptifleri önermiştir. İkinci bir seçenek olarak intrauterin levonorgestrel içeren intrauterin sistemleri önermişlerdir. Ancak adolesan yaş grubunda, nullipar ve cinsel aktif olmayan adolesanda rahim içi araç kullanımına hastanın, ailenin ve hekimin birlikte karar vermesi şarttır. Nazal desmopressin, antifibrinolitik ajanlar ve FVIII konsantreleri vWF tanılı hastanın tedavisinde alternatif seçeneklerdir. Benzer şekilde Glanzman ve Bernard soulie trombosit fonksiyon bozukluklarında oral tedavilere yanıtız hastalarda FVIIa konsantreleri 3. Basamak tedavi olarak kullanılabilir (47,89,119).

Ragni et al (112), Amerika Bileşik Devletlerinde 1321 vWH tanılı kadını içeren bir anketinde sadece 13 kadının 3. Basamak tedavi olarak faktör replasmanına ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (112).

Çalışma grubumuzdaki adolesan kızların %46,7'si (n=42) hormonal tedavi aldı. Bunların %36,7'si (n=33) KOK, %14,4'ü (n=13) oral progesteron, %1,1'i (n=1) depo progesteron kullandı.

Çalışmamızdaki hastaların %21,1'i (n=19) hematostatik tedavi aldı. Bunların %17,8'i (n=16) transamin, %5,6'sı (n=5) desmopressin, %3,3'ü (n=3) NSAİD ve %2,2'si (n=2) Rekombinant Faktör Ürünü kullandı. vWH tanılı hastalarımızdan birinde FVIII konsantresi ve BSS tanılı hastamızın birinde FVII konsantresi 3.basamak tedavi seçeneği olarak kullanıldı.

Hastaların %88,9'u (n=80) demir tedavisi almıştır. Bunların %72,2'sine (n=65) IV demir tedavisi, %36,7'sine (n=33) oral demir tedavisi ve %1,1'ine (n=1) kan ürün transfüzyonu uygulandı..

Menoraji ile başvuran ve ITP tanısı koyduğumuz hastamız tanısı gereği intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi aldı. Menoraji kliniği ile takip ettiğimiz BSS tanılı trombositopenik hastamıza kanamayı kontrol etmek amaçlı standart hormonal ve hematostatik tedavi yaklaşımına ek olarak; IVIG, L-trombapag, FVII konsantresi, trombosit süspansiyonu verildi. Polimenore şikayetiyle polikliniğe başvuran ve hiperprolaktinemi saptanan 1 (bir) adolesan hastamıza çocuk endokrinoloji polikliniği tarafından kabergolin tedavisi başlanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların %14,4'ü (n=13) birden fazla tedavi aldı..

Jeneralize eklem hipermobilitesi (JHM); subjektif tanımla bir eklem pasif veya aktif hareketle normal eklem açıklığından daha esnek olması durumudur. Görece objektif değerlendirme ise Beighton skorlaması ile yapılır. Beighton skorlaması yaklaşık 40 yıldır kullanılagelen ve fizik muayene esnasında hızlı bir şekilde eklem hipermobilitesi varlığını ortaya çıkarmaya veya dışlamaya yarayan bir skorlama aracıdır. Fizik muayenede ayrıca cilt hiperelastisitesi, fitik varlığı, geniş skar dokusuyla iyileşme, marfanoid görünüm gibi bulguların da not edilmesi önerilir (126).

Eklem hipermobilitesi sendromu (JHS) ise; eklem hipermobilitesi (JHM) ile karakterize sistemik şikayetlerin de görüldüğü bir konnekrif doku hastalığıdır. JHS olan kişilerde; artralji, gelişme geriliği, gastrointestinal yakınmalar sıkça gösterilmiştir. Ayrıca bu grup hastalarda kan damarlarındaki kollajen değişikliği sebepli kolay morrama veya kanamaya meyil söz konusudur (21,84).

JHS olan yetişkinlerde normal popülasyona göre, dismenore, irregüler mens, menorajinin daha yüksek prevalans ile görüldüğü saptanmıştır. Castori et al (142), Ehlers Danlos sendromu hipermobil tip tanılı 82 postpubertal italyan kadında yaptığı çalışmada %82.9 dismenore, %53.7 menometroraji, %46.3 irregüler mens, %31,7 disparoni ve vulvodini saptanmıştır (125).

Hugon-Rodin et al (92), çalışmasında Ehlers-Danlos sendromu hipermobil tip tanılı 386 kadın hastanın jinekolojik şikayetleri incelenmiştir. Menoraji %76, dismenore %72, disparoni %43 sıklıkla saptanmıştır. 386 hastanın obstetrik

özellikleri, genel toplumdan farklı değildir. Sezeryan oranı %14.6, prematür doğum %6.2 oranla normal popülasyonla benzer aralıktadır. Ancak %13 tekrarlayan spontan abortus ve %28 spontan abortus oranlarıyla normal popülasyona göre abortus prevalansı belirgin yüksek saptanmıştır (81).

Zia et al (127), çalışmasında menoraji şikayeti olan hastaya kapsamlı yaklaşım algoritması oluşturmaya çalışılmış fizik muayenede eklem hipermobilitelerini değerlendirmek için Beighton skorlaması önerilmiştir (127).

Seçkin ve ark. (128)'nın 2004 yılında Ankara'da lise öğrencileri arasında eklem hipermobilitelerini değerlendirdiği çalışmaya 861 öğrenci dahil edilmiştir. 433 kız öğrenci, 428 erkek öğrenci değerlendirildiğinde; kızların %16.2'sinde (n=70), erkeklerin %7.2'inde (n=31) eklem hipermobilitesi saptanmıştır. Eklem hipermobilitesi değerlendirilirken Beighton skorlaması kullanılmıştır; 4 ve üzeri puan alan öğrencilere eklem hipermobilitesi tanısı konmuştur. Hipermobil olan ve olmayan hastalar arasında artralji, miyalji, sırt ağrısı, spinal deformiteler, temporomandibular eklem ağrı ve krepitasyonu, efüzyon, kuğu boynu deformitesi, araknodaktili, eklem dislokasyonu, eklem burkulması, Raynaud fenomeni, stria, variköz ven, abdominal ve inguinal herni, kardiyak hastalık öyküsü, miyopi, düşük göz kapağı varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Bahsi geçen değişkenler oran olarak hipermobil grupta görece sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece eklem burkulması şikayeti, hipermobil gruptaki hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,0094) Çalışma ülkemizdeki adolesan kız ve erkek çocuklarda eklem hipermobilitesi açısından fikir vermekle birlikte, eklem hipermobilitelerinin kanama meyili oluşturup oluşturmadığıyla ilgili veri içermemektedir (128).

Jackson et al (129), çalışmasında 55 semptomatik hastada eklem hipermobilitesi ve mukokutanöz kanama arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kontrol grubunda yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grubuyla eşleşecek şekilde 50 sağlıklı birey bulundurulmuştur. Eklem hipermobilitesi olan 55 kişilik çalışma grubunda %24 (13/55) kanama bozukluğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sadece %2 (1/50) hastada kanama bozukluğu saptanmıştır. Tanı alan 13 hastanın %77'sinin (n=10) bireysel veya aile hikayesinde Ehlers-Danlos sendromu, JHM, osteogenezis imperfekta varlığı dikkat çekicidir (129).

Kaplinsky'nin (130), 1998 yılındaki çalışmasında ekimoz ve peteşi ile başvuran 44 çocuk incelenmiştir. 30 hastada (%63) başparmak hiperelastisitesi saptanmıştır. Normal popülasyonda 261 çocuğu içeren kontrol grubunda sadece %1,6 (n=4) çocukta başparmak hiperekstansibilitesi saptanmıştır. (130)

Çalışmamızda hastaların %26,6'sında (n=24) hiperelastisite saptandı. Beighton skorlamasında 4 puan ve üzeri alan adolesan kızlara eklem hipermobilitesi tanısı kondu. Seçkin ve ark. (128), 2004 yılında aynı toplumda, benzer yaş grubundaki 433 kız çocuğunda eklem hipermobilitelerini %16,2 sıklıkla saptamıştı. Anormal menstruel kanama tarifleyen 90 kişilik hasta popülasyonumuzda eklem hipermobilitesi rastlanma oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda eklem hipermobilitesi olan ve olmayan hastalar kanama bozukluğu açısından karşılaştırıldığında sırasıyla %20,8 (5/24) ve %13,6 (9/66) olarak saptandı. Eklem hipermobilitesi olan hastalarda kanama bozukluğuna daha sık rastlanmakla birlikte, anlamlı düzeyde istatistiksel fark görülmedi (p=0,511). Her iki grup hasta; mukozal kanama veya kolay morarma varlığı açısından karşılaştırıldı. Eklem hipermobilitesi olan grupta %20,8 oranıyla mukoza kanaması ve kolay morarma görülürken; eklem hipermobilitesi olmayan grupta %12,1 sıklıkla saptandı. İstatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark görülmedi (p=0,357). Eklem hipermobilitesi olan ve olmayan hastalar; polikliniğe başvuru süresi, ferritin değerinde düşüklük, uzamış KZ, uzamış menstruel kanama, artmış günlük ped kullanımı açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Özetlemek gerekirse; Aynı yaş grubu normal popülasyona göre, çalışmamızdaki anormal menstruel kanamalı adolesanlarda eklem hipermobilitesi sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Jackson et al (129) ve Kaplinsky'nin (130) çalışmalarında eklem hipermobilitesi olan hasta gruplarında kanama bozukluğu tanısı konma sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda ek kanama şikayetlerinin eklem hipermobilitesi olan hastalarda daha sık olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da kanama bozukluğu tanısı ve ek kanama şikayetleri (dişeti kanaması, epistaksis, kolay morarma) bakımından eklem hipermobilitesi olan hastalarda oran daha yüksek bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p=0,511; p=0,320).

Menorajili adolesanlarda %20 oranında kanama bozukluğu tanısı konulmuştur (5). Her bir kanama bozukluğunun sıklığı farklı olmakla birlikte %5-36 vWH, %2-44 trombosit fonksiyon bozuklukları, %13-20 trombositopeni ve %8-9 pıhtılaşma faktör eksiklikleri en yaygın görülenleridir (6). Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, anormal menstruel kanama şikayeti olan adolesan kızların %15,6'sında altta yatan kanama bozukluğu olduğu gösterilmiştir. %5,5 vWH, %5,5 faktör eksikliği, %3,3 trombosit fonksiyon bozukluğu, %1,1 İTP saptanmıştır.

Adolesanlarda anormal menstruel kanama nedenlerinden biri de kanama bozukluklarıdır. Biz hipermenore, polimenore, menoraji, metroraji ve menometroraji olan adolesanlardan, hangisinde altta yatan nedeninin kanama diyatezi olduğunu anlamak ve bunların oranlarını belirlemek istedik. Yoğun ve uzamış menstruel öyküye sahip adolesan kız çocuklarının altta yatan tanı almamış bir kanama bozukluğu hastalığına sahip olabileceğine dikkat çekmek istedik. AUB ile başvuran adolesanın klinisyen tarafından kanama bozukluğu şüphesiyle ileri tetkik açısından mutlaka değerlendirilmesini, tedavi başarısının artmasını ve adolesanın yaşam kalitesinin yükselmesini amaçladık.

5.KAYNAKLAR

1. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1135: 10-18.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics 2006; 118(5): 2245-2250.
3. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? Am J Obstet Gynecol 2012; 207(4): 259-265.
4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet 2018; 143(3): 393-408
5. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017; 30(3): 335-340.
6. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23: 15-21.
7. Deligeoroglou E, Creatsas G. Menstrual disorders. Endocr Dev 2012; 22: 160-170.
8. Foster C, Al-Zubeidi H. Menstrual Irregularities. Pediatr Ann 2018; 47(1): 23-28.
9. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(12): 1967-1971.
10. Mumcu A, Urman B. Gynecology. Attar E, Ata B, (ed). Nobel Tıp Kitapevi 2007; 21-24.

11. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72(3): 263-271.
12. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 236-245.
13. Wilkinson JP, Kadir RA. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 22-30.
14. Cakir M, Mungan I, Karakas T, Giriskan I, Okten A. Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 938-42.
15. Gursel T, Biri A, Kaya Z, Sivaslioglu S, Albayrak M. The frequency of menorrhagia and bleeding disorders in university students. *Pediatr Hematol Oncol* 2014; 31(5): 467-74.
16. Graham RA, Davis JA, Corrales-Medina FF. The Adolescent with Menorrhagia: Diagnostic Approach to a Suspected Bleeding Disorder. *Pediatr Rev* 2018; 39(12): 588-600.
17. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1216-1223.
18. Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia*. 2002; 8(3): 330-338.
19. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29(5): 328-336.
20. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3): 911-9.

21. Kendel NE, Haamid FW, Christian-Rancy M, O'Brien SH. Characterizing adolescents with heavy menstrual bleeding and generalized joint hypermobility. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): 27675.
22. 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.
23. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1): 12-14.
24. İrfan A. Koagülasyon testleri ve klinik kullanımı. [http: / www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)
25. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(7): 864-73.
26. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia* 2014; 20: 15-22.
27. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009; 19(1): 3-10.
28. Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2005; 3(8): 1773-1782.
29. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103(2): 390-398.
30. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011; 155(1): 30-44.
31. Favaloro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. *Am J Hematol* 2017; 92(4): 398-404.

32. Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. *Methods Mol Biol* 2017; 1646: 321-331
33. Akman Ü. Trombosit agregasyonu.
www.hematoloji.hacettepe.edu.tr/akademikdersler/agregasyon.pps.
34. A practical Guide to Haemostasis, Platelet Functional Testing, Light Transmission Aggregometry. https://practicalhaemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html
35. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(2): 133-46.
36. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(6): 834-842
37. Beynon C, Sakowitz OW, Unterberg AW. Multiple electrode aggregometry in antiplatelet-related intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2013; 20(12): 1805-1806
38. Rubak P, Nissen PH, Kristensen SD, Hvas AM. Investigation of platelet function and platelet disorders using flow cytometry. *Platelets* 2016; 27(1): 66-74.
39. Israels SJ. Laboratory testing for platelet function disorders. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 18-24.
40. Bunimov N, Fuller N, Hayward CP. Genetic loci associated with platelet traits and platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2013; 291-305.
41. Regling K, Kakulavarapu S, Thomas R, Hollon W, Chitlur MB. Utility of thromboelastography for the diagnosis of von Willebrand disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(7): 27714.
42. Lassila R. Platelet Function Tests in Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(3): 185-190.

43. 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): 61-66.
44. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(1): 9-22
45. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003; 88(1): 94-108.
46. Schneppenheim R. The evolving classification of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16: 3-10.
47. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2): 171-232.
48. Franchini M, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Bonfanti C. ABO blood group and von Willebrand factor: biological implications. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(9): 1273-1276.
49. Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost* 2019; 17(2): 257-270.
50. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica* 2009; 94(5): 6105.
51. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2103-2104.
52. Tuddenham EG. von Willebrand factor and its disorders: an overview of recent molecular studies. *Blood Rev* 1989; 3(4): 251-62.

53. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2020; 191(3): 329-339.
54. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(2): 191-201.
55. Sadler JE, Rodeghiero F; ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 775-7
56. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. 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): 453-465.
57. Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, Kadir RA. Hormonal influences on hemostasis in women. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(1): 77-86.
58. Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Inherited platelet disorders in women. *Thromb Res.* 2019; 181: 54-59.
59. Mills HL, Abdel-Baki MS, Teruya J, Dietrich JE, Shah MD, Mahoney D, et al. Platelet function defects in adolescents with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2014; 20(2): 249-254.
60. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135(5): 603-633.
61. Santos XM, Bercaw-Pratt JL, Yee DL, Dietrich JE. Recurrent menorrhagia in an adolescent with a platelet secretion defect. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24(2): 35-38
62. Streif W, Knöfler R, Eberl W. Inherited disorders of platelet function in pediatric clinical practice: a diagnostic challenge. *Klin Padiatr* 2010; 222(3): 203-208.

63. Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. *Haemophilia* 2010; 16: 152-159.
64. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 10-12.
65. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(6): 975-983.
66. Philipp CS. Platelet disorders in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 11-14.
67. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 29-40
68. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 95-107.
69. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1(2): 150-161.
70. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 349-355.
71. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Favaloro EJ. Inherited disorders of blood coagulation. *Ann Med* 2012; 44(5): 405-418.
72. Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 382-389.
73. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593-628.

74. Duga S, Salomon O. Factor XI Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 416-25.
75. Carcao M, Fukutake K, Inbal A, Kerlin B, Lassila R, Oldenburg J, et al. Developing the First Recombinant Factor XIII for Congenital Factor XIII Deficiency: Clinical Challenges and Successes. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(1): 59-68.
76. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie* 2017; 37(1): 36-44.
77. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(6): 30-35.
78. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2018; 25(5): 373-381.
79. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr* 2011; 158(1): 119-23, 123.
80. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007; 34(4): 804-809.
81. Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 124.
82. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C, Pacey V, Sillence DO. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 1-2.
83. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127(5): 491-500.

84. Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009; 23(5): 191-197.
85. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(4): 215-222.
86. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a Southern California Permanente Medical Group practice guideline. *Perm J* 2013; 17(3): 43-56.
87. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(6): 749-757.
88. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 48: 51-61.
89. O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Blood* 2018; 132(20): 2134-2142.
90. Siegel JE, Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part II: management. *Haemophilia* 2002; 8(3): 339-347.
91. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2014; 20(2): 158-167.
92. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019(1): 596-600.
93. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351(7): 683-694.
94. Frishman GN. Evaluation and treatment of menorrhagia in an adolescent population. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(6): 682-688.

95. Friberg B, Ornö AK, Lindgren A, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(2): 200-206.
96. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351(9101): 485-489.
97. 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): 630-636.
98. Mikhail S, Varadarajan R, Kouides P. The prevalence of disorders of haemostasis in adolescents with menorrhagia referred to a haemophilia treatment centre. *Haemophilia* 2007; 13(5): 627-32.
99. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45(5): 439-43.
100. Cleassens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1981; 139: 277-280.
101. Chen YC, Chao TY, Cheng SN, Hu SH, Liu JY. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008; 14(4): 768-774.
102. 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): 856-861.
103. Karaman K, Ceylan N, Karaman E, Akbayram S, Akbayram HT, Kaba S, et al. Evaluation of the Hemostatic Disorders in Adolescent Girls with Menorrhagia: Experiences from a Tertiary Referral Hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(3): 356-361.
104. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111(7): 734-740.

105. Philipp CS, Dilley A, Miller CH, Evatt B, Baranwal A, Schwartz R, Bachmann G, Saidi P. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(3): 477-484.
106. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123(6): 893-898.
107. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A, Jenkins PV, Pasi KJ. Type 1 von Willebrand disease - a clinical retrospective study of the diagnosis, the influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. *Br J Haematol* 2000; 108(2): 259-264.
108. Miller CH, Dilley AB, Drews C, Richardson L, Evatt B. Changes in von Willebrand factor and factor VIII levels during the menstrual cycle. *Thromb Haemost* 2002; 87(6): 1082-1083.
109. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb Haemost* 1999; 82(5): 1456-61.
110. Kouides PA. Current understanding of von Willebrand's disease in women - some answers, more questions. *Haemophilia* 2006; 12: 143-151.
111. Lusher JM. Screening and diagnosis of coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 778-783.
112. Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia* 2016; 22(3): 397-402.
113. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450(1): 15-31.
114. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol* 2015;
115. *Am Fam Physician*. 2016; 93(4): 270-278. 52(4): 261-269.

116. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children.
117. World Health Organization. 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> accessed January 11, 2021).
118. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133(1): 30-39.
119. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly* 2017; 147: 14434.
120. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. (http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf, accessed January 11, 2021).
121. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* 2020; 135(3): 615-621.
122. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3): 673-677.
123. Thakur M, Maharjan M, Tuladhar H, Dwa Y, Bhandari S, Maskey S, Bajracharya M. Thyroid Dysfunction in Patients with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2020; 58(225): 333-337.
124. Powers JM, Stanek JR, Srivaths L, Haamid FW, O'Brien SH. Hematologic Considerations and Management of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Anemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31(5): 446-450.
125. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313(7057): 579-582.
126. Castori M, Morlino S, Dordoni C, Celletti C, Camerota F, Ritelli M, et al. Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome

(a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(9): 2176-2182.

127. O'Brien SH. An update on pediatric bleeding disorders: bleeding scores, benign joint hypermobility, and platelet function testing in the evaluation of the child with bleeding symptoms. *Am J Hematol* 2012; 87: 40-44.
128. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res* 2016; 143: 91-100.
129. Seçkin U, Tur BS, Yilmaz O, Yağci I, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int* 2005; 25(4): 260-263.
130. Jackson SC, Odiaman L, Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: a case-control study. *Haemophilia* 2013; 19(2): 246-250.
131. Kaplinsky C, Kenet G, Seligsohn U, Rechavi G. Association between hyperflexibility of the thumb and an unexplained bleeding tendency: is it a rule of thumb? *Br J Haematol* 1998; 101(2): 260-263.

6. ÖZGEÇMİŞ

Antalya'nın Manavgat ilçesinde doğdum. İlköğretim eğitimimi Yunus Emre İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra 2004 yılında Manavgat Anadolu Lisesi'ne başladım. 2008 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2014 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüğü ile atandığım Tunceli ilinde 2 yıl acil servis hekimi olarak çalıştım. 2017 yılı Mart ayında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu birimde eğitimime devam etmekteyim.

