

Ağır Adet Kanaması Olan Ergenlerin Kanama Diyatezi Açısından Değerlendirilmesi

The Evaluation of Bleeding Diathesis in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding

Melike Sezgin Evim, Birol Baytan, Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa/Türkiye

ÖZ:

Ağır adet kanaması; 7 günü geçen ya da bir siklusta 80 ml'den fazla kanama olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisinin yanı sıra; sosyal ve fiziksel aktivitelere katılmada isteksizlik, okula devamsızlıklara neden olarak yaşam kalitesini azaltır. En sık neden henüz tam olgunlaşmamış hipotalamik-hipofizer aksa bağlı anovuluar sikluslar olmakla birlikte, ikinci sık neden altta yatan bir kanama hastalığıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağır adet kanaması, ergen, kanama hastalıkları

SUMMARY:

Heavy menstrual bleeding is defined as bleeding longer than 7 days or more than 80 ml blood loss per cycle. It causes decreased quality of life with reluctance in participating in social and physical activities, school absenteeism in addition to iron deficiency anemia. As the most frequent cause is anovulatory cycles linked to the immature hypothalamic-pituitary axis, the second common cause is an underlying bleeding disorder.







Keywords: Heavy menstrual bleeding, adolescent, bleeding disorder

Giriş:

Foliküler faz boyunca östrojen etkisi ile, lüteal faz boyunca da progesteron etkisi ile hem hipertrofiye hem de hiperplaziye olan endometriumda, lüteal fazın sonuna doğru korpus lüteumun atrofiye olması ile östrojenin ve progesteronun düşmesiyle iskemik nekroz, üst tabakanın dökülmesi ve kanama meydana gelir (1). Kanamanın sonlandırılması ve damar duvarlarının onarılması için trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolizisten oluşan sağlam hemostaz elemanları gerekmektedir (2).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji ve Amerikan Pediatri Akademisi normal adeti; 21-45 günlük döngüler, 7 günden kısa ve günde 3 pet ya da 6 tamponu geçmeyen kanama olarak tanımlamıştır (3,4). Ağır adet kanaması ise 7 günü geçen kanama ya da bir siklusta 80 ml den fazla kan kaybı olarak tanımlanır (3,5). Tampon ya da petin 1-2 saatte bir değiştirilmek zorunda kalınması ya da çift korumaya ihtiyaç duyulması, elbiseye ya da gece yatağa kadar geçen kanama olması, 2,5 cm'den büyük pıhtı olması yine ağır adet kanaması olarak kabul edilir (4,6).

NAME: _____ SCORE: _____
DAY START: _____

		DAY							
TOWEL		1	2	3	4	5	6	7	8
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									
TAMPON		1	2	3	4	5	6	7	8
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									

Şekil 1: Resimli Kan Kaybı Değerlendirme Şeması

Değişik çalışmalarda ergenlik çağındaki kız çocuklarında ağır adet kanaması sıklığı %8,6 ila %37,5 arasında bildirilmektedir (7-8). En sık neden hipotalamik-hipofizer aksın henüz olgunlaşmamış olmasına bağlı anovulatuvar siklus iken, ikinci sıklıktaki neden kanama yatkınlıklarıdır (9).

Kan kaybının miktar olarak ölçülmesi mümkün olmadığı için ve bir günde kullanılan temizlik malzemesi sayısı kişiler arası hijyen algısından dolayı yanıltıcı olduğundan ‘‘Resimli Kan Kaybı Değerlendirme Şemasına’’ göre objektif bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (10). Adet süresince her gün için, değiştirilen pet ya da tampondaki kanama miktarına göre hafif lekelenme (1 puan), orta lekelenme (5 puan) ve tamamen ıslanması-lekelenmesi (pet için 20, tampon için 10 puan), ayrıca küçük pıhtı 1 puan, 2,5 cm’i geçen pıhtı 5 puan üzerinden puanlanmakta ve toplam puan 100 ve üzerinde ise ağır adet kanaması olarak değerlendirilmektedir ve mutlaka bu hastaların kanama yatkınlıkları açısından taranması önerilmektedir (2,101,12).

Hastanın bir adet dönemi boyunca yoğun kanama olan günlerin 4 günü geçmesi, beraberinde demir eksikliği, hatta transfüzyon gerektirecek kadar ağır anemi gelişmesi, kolay morarma, diş eti kanaması, burun kanaması, ailede kanama yatkınlığı olan birey bulunması durumunda altta kanama hastalığı olması daha olasıdır (2,4,11) (Tablo I, 4 ve 11 numaralı kaynaklardan Türkçe’ye çevrilmiştir).

Tablo 1: Kanama Hastalığını Düşündüren Bulgular

Cerrahi ya da diş çekimi sonrası uzamış, ağır ve ya tekrarlayan kanamalar
Cilt kesisi sonrası 15 dakikayı geçen kanama
Travmasız ya da minimal travma sonrası berelenme (kolay berelenme)
10 dakikayı geçen ya da tampon gibi medikal işlemler gerektiren burun kanaması
Demir tedavisi ya da transfüzyon gerektirecek anemi
Gastrointestinal sistemden açıklanamayan kanamalar
Aile öyküsünde; doğum sonrası kanama, kanama nedeni histerektomi gerektiren bireyler ya da vWF, hemofili gibi kanama hastalığı tanısı almış birey bulunması

Altta yatan kanama hastalığı olan kadınlarda, hemorajik ovarial kist görülebileceği ya da kontrol altına alınamayan kanama nedeniyle histerektomi gerekebileceği ve aşırı kanamaya bağlı geriye akım nedeni ile endometriozisin daha sık olduğu bildirilmiştir (13,14).

Zia ve arkadaşlarının (2) daha önce tanı almış bir kanama hastalığı olmayan, ağır adet kanaması nedeni tetkik edilen ergenlik çağındaki kız çocuklarını incelediği derlemesinde; %10 ila %62 arasında altta yatan kanama hastalığı bildirilmiştir. Önceki yıllarda en sık neden von Willebrand Faktör (vWF) eksikliği iken, son yıllarda trombosit fonksiyon bozuklukları da sık bildirilmektedir (15,16). Altta yatan kanama hastalığının nedenleri; trombosit fonksiyon bozuklukları %2-44 (sekresyon defekti, delta granül defekti dahil), von Willebrand eksikliği %5-36, diğer faktör eksiklikleri (FV,FVII,FXI gibi) %8-9 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (2, 11). Taranan ergenlerin homojen olmaması, ağır kanama kriterlerinin objektif olmaması, 1+ tetkik eden doktorların uzmanlık dallarının farklı olması, kullanılan incelemelerin farklı

olması, bir kısmında sadece vWF taranırken bir kısmında buna ilaveten trombosit agregasyon testlerinin eklenmesi ya da elektron mikroskopisi ile trombositlerin granüllerinin incelenmesi, nadir faktör eksikliklerinin bir kısmında bakılması, vWF ölçümlerinde adet siklusun gününe dikkat edilmemesi ya da vWF'ün eşik değerinin farklı alınması gibi nedenlerle çalışmalar arasında büyük değişkenlikler görülmektedir.

Klasik bilgi, altta yatan kanama hastalığı varlığında, ağır kanama bulguları ilk adetten yani menarşdan itibaren vardır şeklindedir. Ancak Seravalli ve arkadaşlarının (16) bildirdiğine göre; menarşdan itibaren iki yıllık dönem ile, menarştan iki yıl sonra görülen ağır adet kanamaları karşılaştırıldığında, altta yatan kanama hastalığı açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni; en sık kanama nedeni olan hipotalamik-hipofizer aksın zamanla olgunlaşmasına bağlı hormonal nedenler iki yıldan sonra düzelirken, gerçek kanama yatkınlığı olan bireylerin kanama yoğunluklarının azalmayarak devam ettiği görülmüştür. Ayrıca daha önce tanı konulmuş kanama rahatsızlığı olan kız çocuklarının menarşta sadece yarısında ağır adet kanaması görüldüğü, diğer bireylerin ise daha sonraki dönemlerde yoğun kanama yaşadıkları bildirilmiştir (17). Ağır adet kanaması olan kimseler, yaştan bağımsız olarak, kanama yatkınlığı açısından tetkik edilmeyi hak eder (16,17).

1. Von Willebrand Faktör Eksikliği: Sıklığı ile ilgili çelişkili yüzdeler bulunmaktadır. Bunun nedeni; değişik çalışmalarda eşik değerinin farklı alınmış ya da kan grubuna göre yorumlanmış ya da menstruel siklusun gününe dikkat edilmeksizin alınmış olduğu görülmüştür (2). Stres, inflamatuvar olaylar, kanamayı azaltmak için kullanılan hormon içeren ilaçlar vWF düzeyini arttırarak, yalancı negatifliklere neden olabilir (18).

İngiliz (19) ve Amerikan Kılavuzlarına (20) göre; vWF eksikliği demek için vWF ve Ristosetin Kofaktör aktivitesi (Ricof) için eşik değer %30 ve altı olarak kabul edilmiştir. vWF ve Ricof düzeyi %30-50 arasında olan hastalar gri zonda (ara bölgede) olarak kabul edilmiştir. Bu bireylerin kanama yakınmaları varsa vWF eksikliği-hastalığı olarak değil, düşük vWF olarak adlandırılması ve gerekirse kanama tedavilerinin faktör replasmanı ya da endojen vWF seviyesini arttıran desmopressin analogları ile yapılması önerilmektedir (18-20). vWF için örnek alırken dikkat edilmesi gereken; menstruel siklustaki hormonal değişime göre VWF düzeylerinde fizyolojik olarak görülen dalgalanmalar olduğudur. En düşük olduğu zaman siklusun beşinci günü olup, vWF testlerinin en azından adet başlangıcından sonraki bir hafta içinde alınması önerilmektedir (21,22). Aksi takdirde diğer günlerde alınan normal ya da normale yakın düzeyler yalancı negatifliklere neden olacaktır. Ayrıca gri zon (%30-50) olarak kabul edilen vWF ve Ricof seviyeleri olan hastaların örneklerinin, menstruel siklusun hangi gününde olduğuna dikkat edilerek, hormonal destek almadığı dönemde, stres ya da inflamatuvar bir olayın olmadığına emin olunarak tekrarlanması önerilmektedir (18).

vWF eksikliğinin 3 tipi vardı. Hastanın vWF tipi hem kanama yoğunluğu hem de tedavi yaklaşımını etkiler (19,20)

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

Tip II: vWF’de kalitatif bozukluktur. Ricof/FVIII <0,6 dır. Dört alt tipi vardır. **Tip2A:** otozomal dominant geçer. Büyük ve orta vWF multimerleri yoktur. **Tip2B:** vWF multimerleri yoktur ve vWF’ün trombositlere aşırı afinitesi vardır. Hafif trombositopeni ile gider ve tanısı düşük dozlarda Ristosetin aktivitesinin güçlü olması ile konur (RİPA). **Tip2M:** vWF multimerleri vardır ancak vWF’ün trombosit afinitesi yoktur. **Tip2N:** vWF’ün FVIII’e bağlanması azalmıştır. FVIII hafif-orta düzeyde düşüktür. FVIII/vWF <0,6 dır.

Tip III de ise hem vWF (<%3) hem de FVIII (<%10) çok düşüktür. Multimerler yoktur. Kanama bulguları ağır-orta Hemofilide olduğu gibidir.

2. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları: Trombositlerin hem sayısal eksiklikleri hem de yapısal bozukluklarında ağır adet kanaması görülebilir (15,23,24). Periferik yayma ve kan sayımı bize trombositlerin sayısı kadar yapısı hakkında da ip ucu verebilir. Trombosit sayısının normal olduğu ancak parmak ucundan yapılan yaymada trombosit kümelerinin görülmemesi Glanzman Trombastenisini düşündürürken, trombosit sayısında ılımlı bir düşüklükle birlikte ortalama trombosit hacminin büyük olması (MPV) ve periferik yaymada büyük trombositlerin görülmesi Bernard-Soulier ya da Miyozin Ağır Zincir-9 (MYH-9) hastalıklarını düşündürür (24). Trombosit fonksiyon bozuklukları tanısı için altın standart trombosit fonksiyon testleridir. Kanama zamanı ya da PFA-100 ile bakılan kanama zamanı hafif vWF hastalığını ve bazı trombosit fonksiyon bozukluklarını atlarken, anemilerde yalancı pozitiflik vermektedir (3,24).

3. Faktör Eksiklikleri: En sık etkenler olan vWF eksikliği ve trombosit fonksiyon bozukluğu ayırt edildikten sonra, diğer nadir faktör eksikliklerinin bakılması gerekir: FV, FVII, FXI, FXIII gibi (2,12,22). Aile öyküsü olan hemofili hastalarının anneleri ya da kız kardeşleri zorunlu taşıyıcıdırlar ve lyonizasyon yani rastgele X geninin inaktivasyonunda, sağlam genin sustuğu durumlarda hafif Hemofili kliniği verebilirler ve adet sırasında aşırı kanama yakınmaları olabilir (25).

4. Artmış Fibrinolizis: Ayrıca fibrinolitik sistemdeki aşırı aktivasyon da oluşan pıhtının kolayca yıkılmasına neden olarak kanamanın kontrolünü bozarak ağır adet kanamasına sebep olabilir. Bu yolakta Tip-1 Plasminojen aktivatör inhibitörü ve alfa-2 antiplazmin yer almaktadır ve eksiklikleri oldukça nadirdir (19,26). Fibrinolizisi inhibe eden traneksamik asit ya da aminokaproik asitten belirgin fayda görürler (27).

5. Bağ Dokusu Hastalıkları: Kollajenin yapımının bozuk olduğu hastalıklarda da primer hemostazda (trombosit-subendotel etkileşimi) bozukluk olacağı için kanama yatkınlığı olabilir. Ehler Danlos Sendromu’nda ayrıca trombositlerde fonksiyon bozukluğu vardır ve kanama eğilimi oluşturur (4,15).

Eklemlerin hiperfleksibilitesi, eklem çıkığı, cildin aşırı elastik olması, anormal skar gelişen bayanlarda akılda bulundurulmalı (28).

Tanısal Testler: Hemostazın değerlendirilmesinde önerilen laboratuvar testleri, hastalıkların görülme sıklığına göre kademeli bir şekilde yapılmaktadır (2,4). Tanısal tarama testleri Tablo 2’de verilmiştir. vWF eksikliği için yapılan testleri birinci basamakta öneren kaynaklar da bulunmaktadır (29).

Tablo 2: Tanısal Testler

<p>Birinci Düzey Testler</p> <p>Tam kan sayımı; Anemi, trombositopeni</p> <p>Ferritin</p> <p>Protrombin zamanı (PT), Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTT),</p> <p>Trombin zamanı ve Fibrinojen</p> <p>Kanama Zamanı- PFA 100</p>
<p>İkinci Düzey Testler</p> <p>von Willebrand için: vWF antijeni, FVIII ve Ristosetin Kofaktör Aktivitesi*</p> <p>Trombosit fonksiyon testleri</p>
<p>Üçüncü Düzey Testler</p> <p>FV, FVII, FIX, FXI,FXIII gibi özgün faktör aktiviteleri</p> <p>Fibrinolitik sistem (Tip-1 Plasminojen aktivatör inhibitörü, alfa-2 antiplazmin)</p>

*Bazı kaynaklarda birinci düzey testler arasında yer almaktadır (31)

Ayırıcı tanıda jinekolojik (konjenital anomaliler, gebelik, enfeksiyonlar..) ve endokrin nedenler (hipotiroidi, polikistik over sendromu..) yer alır (30).

Tedavi: Hormonal tedaviler ve hormonal olmayan tedaviler şeklinde ikiye ayrılır .

Hormonal tedaviler: Kan kaybını azalttıkları gibi, endometriumun düzenli dökülmesine neden olurlar. Adet ağrılarını azaltır ve hemorajik over kistinin gelişimini önlerler. Ayrıca vWF ve faktör VIII düzeylerini de arttırlar (11,31,32). Östrojen-progesteron birlikte içeren bileşik preparatlar, sadece progesteron içeren preparatlar, intrauterin hormon içeren sistemler ya da kısa süreli Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) eşdeğerleri kullanılabilir. Bileşik östrojen-progesteron içeren birçok preparat bulunmakta olup, birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir. Progesteronun tek başına kullanımı endometriumun proliferasyonunu azaltacaktır, ancak kilo aldırabilirler. Bu nedenle tek başına kullanımı tercih edilmez (31,32). Bileşik hormon preparatları, eksik olan faktörlerin yerine koyulması ve transamine verilmesine rağmen kanamaları kontrol altına alınamayan olgularda, GnRH analogları ile adetler durdurulabilir. Bu durumda östrojen azalacağı için kemik mineral yoğunluğu azalacaktır (32). Endokrin ve Kadın Doğum uzmanı ile görüşülerek uygun hormon tedavisi planlanmaktadır.

Hormonal olmayan tedaviler:

Antifibrinolitikler: Bu amaçla en sık kullanılan ajan traneksamik asittir. Oluşan pıhtının uzaklaştırılması için gerekli olan fibrinolizisi inhibe eder. Kanama hastalıklarında traneksamik asidin en başarılı olduğu alanlar, uterus gibi fibrinolitik aktivitenin daha yoğun olduğu mukozal sistemdir (33). Yapılan çalışmalarda, %40-50 oranında kan kaybını azalttıkları bildirilmektedir (33,34). Günde 3-4 defa 10-15 mg/kg/doz, 5-7 gün boyunca kullanımı önerilir.

Faktör tedavileri: vWF, Fibrinojen, FVII, FVIII, FIX ve FXIII için özgün faktör konsantreleri vardır. Kanamalarda faktör düzeyinin en az %50'nin üzerine çıkarılması planlanır (19,20). FV, FXI için özgün faktör konsantrisi olmadığı için 15-20 ml/kg taze donmuş plazma verilebilir (35).

Desmopressin: Vazopressin eş değeri olup endotelde depolanan vWF salınımına neden olarak, vWF ve FVIII düzeyini artırır. Tip IIB'de; endojen vWF'ün salınması trombositopeniyi derinleştireceği için konrendikedir ve Tip III'de endojen vWF yapımı sifira yakın olduğu için etkisizdir (19,20). Daha önce desmopressin yanıtı bakılmalı, bazal vWF seviyesinin en az 3 kat artması yanıt olarak kabul edilmelidir. Desmopressin ile açığa çıkarılan vWF'ın klirensi hızlı olduğu için yarım saatte alınan pik değerinden başka, 4. saatte de klirens açısından vWF düzeyi bakılmalıdır. Tekrarlayan dozlar depolanmış vWF'ün tükenmesine bağlı, taşiflaksi (depoların tükenmesine bağlı cevapsızlık) oluşturacak ve başlangıçtaki yanıt alınmayacaktır (36).

Trombosit süspansiyonu: Trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, antifibrinolitiklere yanıt vermeyen ve hemoglobinde düşmeye neden olan kanamalarda trombosit süspansiyonu verilebilir (24). Ancak hastada kronik immün trombositopenik purpura gibi trombosit yıkımının arttığı durumlarda, trombosit sayısının yükseltilmesi için steroid ya da intravenöz immünglobülin uygulanması gerekebilir (37).

Cerrahi tedaviler: Endometrium küretajı, endometrial balon tampon ile endometriumdaki damarlara basınç uygulanması gerekebilir. Uterin arter embolizasyonu ve histerektomiye gerektirecek kadar ağır kanamalar olabilir (2,38). Ancak, ergenin bundan sonra üreme fonksiyonunu etkileyecek radikal girişimlerden kaçınılmalıdır. Bu tedavilerin yanı sıra trombosit fonksiyonunu bozan; asetil salisitik asit başta olmak üzere non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır (2). Kronik demir eksikliği açısından hastaların yakından izlenmesi gerekir (39).

Sonuç olarak; ağır adet kanamaları ergenlik dönemindeki kız çocuklarda sık görülmekte olup, en sık neden hipotalamo-hipofizer aksın tam olgunlaşmamasıdır. Ayrıca bu hastaların, ikinci sıklıkta görülen kanama diyatezleri açısından değerlendirilmesi, gerekirse tetkik edilmesi gereklidir. Hastaların tedavileri hematolog-endokrinolog ve kadın doğum uzmanları tarafından ortaklaşa planlanmalıdır. Demir eksikliği olan ergenlerde mutlaka adet kanaması yoğunluğu sorgulanmalıdır. Hastaların sosyal kaygıları azaltılmalı ve kronik demir eksikliği açısından da takip edilmeli ve gerekirse önleyici demir tedavisi yapılmalıdır.

Kaynakça:

1. Henriot P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358:197-207.
2. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res.* 2016 ;143:91-100.
3. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Mensturation in girls and adolescents:using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatric* 2006;118:2245-50.
4. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Jan 17. doi:10.1016/j.jpag.2017.01.002. [Epub ahead of print]
5. American College of Obstetricians and Gynecologists Mensturation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Washington DC,ACOG,2000.
6. Warner, P.E., Critchley, H.O., Lumsden, M.A. et al, Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1216.
7. Houston AM, Abraham A, Huang Z, D'Angelo LJ. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19:271-5.
8. Friberg B, Ornö AK, Lindgren A, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:200-6.
9. Benjamins LJ. Practice guideline: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents. *J Pediatr Health Care.* 2009;23:189-93.
10. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:734-9.
11. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:15-21.
12. Gursel T, Biri A, Kaya Z, Sivaslioglu S, Albayrak M. The frequency of menorrhagia and bleeding disorders in university students. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:467-74.
13. James AH. Bleeding disorders in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36:153-62.
14. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia.* 2003;9:292-7.
15. Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia.* 2013;19:71-5.

16. Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:285-9.
17. Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual Patterns and Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents with Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28:499-501.
18. Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009;80:1261-8.
19. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167:453-65.
20. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125:2029-37.
21. Cakı Kılıç S, Sarper N, Zengin E, Aylan Gelen S. Screening bleeding disorders in adolescents and young women with menorrhagia. *Turk J Haematol.* 2013;30:168-76.
22. Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:202.e1-7.
23. Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual Patterns and Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents with Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28:499-501.
24. Rajpurkar M, O'Brien SH, Haamid FW, Cooper DL, Gunawardena S, Chitlur M. Heavy Menstrual Bleeding as a Common Presenting Symptom of Rare Platelet Disorders: Illustrative Case Examples. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:537-541.
25. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:43-7.
26. Díaz R, Dietrich JE, Mahoney D Jr, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27:324-9.
27. Philipp CS. Antifibrinolytics in women with menorrhagia. *Thromb Res.* 2011;127:113-5.
28. Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2009;23:191-7.
29. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and

- management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171-232.
30. Bradley, L.D., Gueye, N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:31-44.
 31. Ott MA, Sucato GS; Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics*. 2014;134:1257-81.
 32. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:215-22.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 451: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1439-43.
 34. Srivaths LV, Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D Jr. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:254-7.
 35. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125: 2052-61.
 36. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease.. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98:667-74.
 37. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol*. 2014;31:32-9.
 38. Bowkley CW, Dubel GJ, Haas RA, Soares GM, Ahn SH. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: brief report. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:127-31.
 39. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron Deficiency Anemia in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:247-50.