

بررسی درصد فراوانی بیماری von Willebrand در زنان با خونریزی شدید قاعدگی

فریبرز مکاریان^۱، علیرضا صادقی^۱، فریبا بهنام‌فر^۲، آرمان سورانی^۳، الهام معظم^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شیوع بیماری von Willebrand در بیماران دارای خونریزی شدید قاعدگی، در مطالعات غیر بومی و بسته به جمعیت مورد مطالعه، بین ۲۰-۵ درصد برآورد شده است. شیوع این بیماری در ایران تنها در یک مطالعه بررسی شده است. ضرورت در نظر داشتن بیماری von Willebrand در حین برخورد با منوراژی و تشخیص و درمان آن اهمیت فراوانی دارد.

روش‌ها: همه‌ی بیماران مراجعه‌کننده با شرح حال منوراژی که شامل معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بودند، وارد مطالعه شدند. فرم رضایت‌نامه از تمام بیماران به صورت کتبی اخذ گردید و پس از ارسال نمونه‌های لازم، درمان دارویی برای آنان شروع شد. جواب آزمایش‌ها ثبت گردید و سپس توسط متخصص آمار و پزشکی اجتماعی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۸۶ بیمار مبتلا به منوراژی مراجعه‌کننده به کلینیک‌ها و بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان بررسی شدند. ۴۴ مورد (۲۰/۴ درصد) به بیماری von Willebrand نوع یک و ۶ مورد (۳/۲ درصد) به بیماری von Willebrand نوع دو مبتلا بودند. همچنین، ۱ مورد بیماری برنارد سولیر تشخیص داده شد. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به بیماری von Willebrand ۹۰ درصد و سطح هموگلوبین، ۸/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد. ۷۰ درصد بیماران از نژاد قوم بختیاری و ۶۸ درصد حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۶۶ درصد افراد نیز از نظر سابقه‌ی خانوادگی معادل‌های اختلالات پلاکتی، مثبت ارزیابی شدند.

نتیجه‌گیری: شیوع کلی بیماری von Willebrand در زنان مبتلا به منوراژی، ۲۳/۶ درصد گزارش گردید که از شیوع متوسط مطالعات مختلف (۵-۲۰ درصد) بالاتر است. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن نیز در زنان مبتلا به von Willebrand، بیشتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: بیماری von Willebrand، منوراژی، شیوع

ارجاع: مکاریان فریبرز، صادقی علیرضا، بهنام‌فر فریبا، سورانی آرمان، معظم الهام. بررسی درصد فراوانی بیماری von Willebrand در زنان با خونریزی شدید قاعدگی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۵۳-۹۴۹

مقدمه

بیماری von Willebrand با شیوع حداقل ۱ درصد، به عنوان شایع‌ترین بیماری خونریزی دهنده شناخته می‌شود (۱-۲). این بیماری به علت کاهش ساخت یا نقص عملکردی فاکتور von Willebrand که متصل به فاکتور ۸ است، ایجاد می‌گردد. به طور کلی، بیماری von Willebrand بر اساس تقسیم‌بندی‌های انجام شده، به دو دسته‌ی اختلالات کیفی و کمی تقسیم می‌شود. نوع اول بیماری که در آن کاهش متوسط تا خفیف سطح فاکتور von Willebrand وجود دارد و نوع سوم که کاهش شدید سطح فاکتور می‌باشد، دو دسته‌ی کلی

اختلالات کمی محسوب می‌شود. نوع دوم بیماری به علت اختلالات عملکردی فاکتور von Willebrand بروز می‌کند که خود به زیرگروه‌های A، B، M و N تقسیم می‌گردد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که هرچه سطح فاکتور و عملکرد N بیشتر مختل باشد، احتمال وجود زمینه‌ی ژنتیکی بیماری بالاتر است (۳).

علل ایجاد بیماری von Willebrand به دو دسته‌ی کلی اولیه شامل اختلالات مادرزادی-ژنتیکی و ثانویه شامل موارد اکتسابی ناشی از بیماری زمینه‌ای قبلی تقسیم می‌شود. از انواع اکتسابی می‌توان به عللی همچون کم‌کاری تیروئید (۴)، بیماری‌های دریچه‌ای قلبی،

- ۱- استادیار. گروه داخلی هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار. گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- متخصص پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: armansourani@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: آرمان سورانی

بیماری‌های مادرزادی قلبی، دیسکرازی خونی، مصرف برخی داروها مانند گریزوفولون و سیپروفلوکساسین و برخی بدخیمی‌ها اشاره کرد (۵). از طرف دیگر، برخی افراد اختلالات مذکور را از دیدگاه بالینی در مورد بیماری von Willebrand دارند، اما از نظر آزمایشگاهی جزء مبتلایان به بیماری von Willebrand قرار نمی‌گیرند که به این موارد «بیماران با سطح پایین فاکتور von Willebrand» اطلاق می‌شود (۴). در بین نشانه‌ها و تظاهرات مذکور، منوراژی به خصوص منوراژی شروع شده از منارک، یکی از شایع‌ترین و در عین حال مهم‌ترین نشانه‌های تشخیصی بیماری مطرح شده است (۶). بر اساس آمار اعلام شده‌ی کالج زنان و مامایی آمریکا، از هر ۶ مورد اورژانسی منوراژی حاد، ۱ مورد به علت بیماری von Willebrand است (۶).

علل منوراژی برای تسهیل بررسی به دو دسته‌ی تشریحی (Anatomical) و عملکردی (Functional) طبقه‌بندی می‌شود. از جمله عوامل تشریحی می‌توان به کیست هموراژیک، آندومتریوزیس، فیبروید، لیومیوم و پولیپوزیس رحمی اشاره کرد. آندومتریال هایپرپلازیا، آندومتریال فراجیلیتی، آندومتریال هایپوپلازیا و... نیز از عوامل عملکردی به شمار می‌روند. مسأله مهم این است که خونریزی موارد مذکور نباید با سایر علل هورمونی، پلی‌منوره، خونریزی بعد از مقاربت و قاعدگی‌های نامنظم و مواردی از این دست در یک گروه قرار گیرد. تاکنون مطالعات مختلفی بر روی ابعاد مختلف منوراژی انجام شده است، اما تحقیقات جدیدتر تأکید بیشتری بر روی عوامل غیر تشریحی (آناتومیک) و غیر عملکردی دارند (۷-۱۱).

در بین عوامل غیر تشریحی و غیر عملکردی، نقش بیماری von Willebrand به عنوان شایع‌ترین اختلال خونریزی دهنده و در عین حال، مخفی از دید پزشکان مورد توجه ویژه‌ی قرار گرفته است (۱۲). آمار و ارقام به دست آمده از شیوع و نقش هر عامل زمینه‌ای، متفاوت می‌باشد (۷). از طرف دیگر، بسیاری از آمارهای مورد استفاده در کشور ما و توزیع بیماری‌ها برگرفته از کتب و مقالات غیر بومی است که همین امر باعث سردرگمی و طولانی شدن مسیر تشخیص و درمان در کشور می‌شود. طبق پژوهش‌های انجام شده، شیوع بیماری von Willebrand در کشور با آمار موجود در کتب و مقالات معتبر تفاوت دارد (۱۳). تاکنون شیوع بیماری فقط در مطالعه‌ی رهبر و همکاران، ۲۴ درصد به دست آمده است (۱۴). این تحقیق با هدف کمک به درک بهتر عوامل مؤثر در تشخیص بیماری von Willebrand، کوتاه شدن مسیر تشخیصی و درمانی منوراژی و در نهایت، ارتقای سطح رضایت و سلامت بیماران مبتلا به منوراژی انجام شد.

تمام زنان و دختران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س)، شهید بهشتی و کلینیک‌های وابسته به این دو بیمارستان در اصفهان که طی سال‌های ۱۳۹۲-۹۵ خونریزی قاعدگی داشتند و امتیاز PBAC بیشتر یا مساوی ۱۰۰ کسب کردند، به مطالعه وارد شدند. عدم تمایل به شرکت در طرح پژوهشی، بی‌نظمی دوره‌های قاعدگی، خونریزی بعد از مقاربت، تکرر دوره‌های قاعدگی، مصرف قبلی هرگونه فرآورده‌ی پروژسترونی (تزیقی، خوراکی و یا کاشتنی) و بقای اثر دارویی آن در حین مطالعه و قرار گرفتن زمان رخداد منوراژی در بازه‌ی طول اثر مصرف داروهای آسپرین (۱۰-۷ روزه) / کلوییدوگرل (۲ روز) / وارفارین (۵ روز) و هپارین (۱ روز) به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

سایر اختلالات خونریزی دهنده مانند هموفیلی و اختلالات پلاکتی (در صورت این که از قبل تشخیص داده شده باشند) و سایر مواردی که نتوان عامل مخدوشگر را تحت کنترل درآورد (مانند حاملگی)، به طور جداگانه در صورت ورود به مطالعه، بررسی و تحلیل شد. اطلاعات مربوط به وضعیت دوره‌ی قاعدگی شامل سن منارک، طول و نظم قاعدگی، تعداد روزهای خونریزی، مقدار خون از دست رفته در هر روز، وسیله‌ی مورد استفاده برای کنترل خونریزی، تعداد تامپون/نوار بهداشتی مورد استفاده در هر روز خونریزی، سابقه‌ی فامیلی و دارویی، درمان‌های انجام شده، سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای و سابقه‌ی بستری و اعمال جراحی انجام شده با استفاده از مصاحبه‌ی شفاهی و شرح‌حال‌گیری و یا پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج گردید.

به بیماران فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه ارایه گردید. در صورتی که فرد تحت درمان با دارو یا هورمون و سایر اقداماتی که ممکن است

برای تعیین تقریبی مقدار خونریزی، از پرسش‌نامه‌ی

روش‌ها

برای تعیین تقریبی مقدار خونریزی، از پرسش‌نامه‌ی

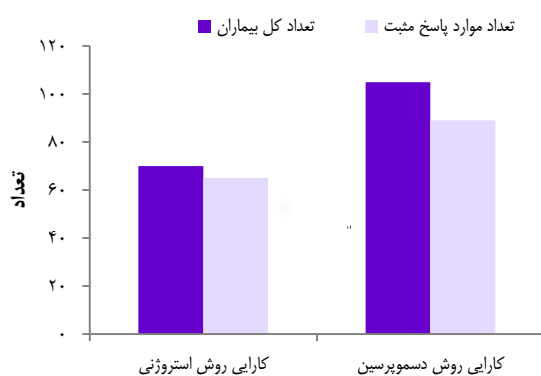
ارزیابی شدند (جدول ۱). همچنین، در حین روند تشخیصی، ۱ مورد بیماری Bernard-Soulier نیز گزارش شد.

جدول ۱. بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه‌ی خانوادگی، قومیت و دارویی

متغیر	تعداد
سابقه‌ی خانوادگی مثبت	۹۸
سابقه‌ی فردی معادل‌های مثبت	۱۴۰
سابقه‌ی بیماری زمینه‌ای	۲۵
اختلالات آناتومیک همراه	۰
سابقه‌ی دارویی	۱۸
نژاد بختیاری	۸۷

شیوع کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به von Willebrand ۹۰ درصد، میانگین هموگلوبین آنان ۸/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین مدت خونریزی ۵/۵ روز به دست آمد که نسبت به گروه غیر مبتلا به بیماری von Willebrand، بیشتر و شدیدتر بود.

روش‌های کنترل خونریزی نیز در مطالعه‌ی حاضر مورد بررسی قرار گرفت. جهت کنترل منوراژی بیماران مبتلا به von Willebrand نوع ۱، در ۱۸ مورد از قرص یا آمپول استروژن و در ۲۰ مورد از اسپری داخل بینی دسموپرسین استفاده شد. میزان موفقیت روش استروژن در مقایسه با دسموپرسین به ترتیب ۹۰ و ۸۸ درصد بود (شکل ۲). با توجه به محدودیت‌های تشخیصی در بیماری von Willebrand نوع ۲ و موارد محدودیت تجویز دسموپرسین در گونه‌هایی از نوع ۲، در این موارد استروژن تجویز گردید. میزان موفقیت درمان استروژن در این گروه بیماران، ۸۳ درصد گزارش شد.



شکل ۲. مقایسه‌ی کارایی روش استروژنی و دسموپرسین

بحث

در پژوهش حاضر، شیوع بیماری von Willebrand در بیماران مبتلا به منوراژی، ۲۳/۶ درصد به دست آمد که در مقایسه با سایر مطالعات،

نتایج پژوهش را دچار اختلال نماید، بود، با توصیه‌ی مجدد به رعایت شرایط طرح، انجام آزمایش به ماه بعدی موکول شد.

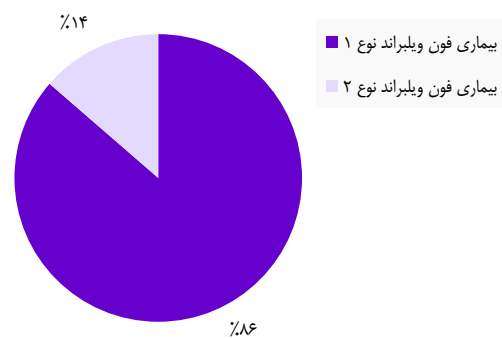
جهت کنترل خونریزی حاد، دو روش مورد استفاده قرار گرفت. روش استروژنی که متشکل از دو قرص استروژن کونژوگه‌ی ۰/۶۲۵ میلی‌گرمی و یا دسترس بودن فرم تزریقی آن (۲۵ میلی‌گرم در ۵ سی‌سی آمپول) بود و روش دسموپرسین که شامل ۴-۸ پاف از اسپری دسموپرسین ۱۰۰ میکروگرمی در سوراخ بینی بود. تمام بیماران جهت پاسخدهی به درمان به مدت دو سیکل ماهانه بررسی شدند.

داده‌های به دست آمده از مطالعه، در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) توسط متخصص پزشکی اجتماعی تجزیه و تحلیل گردید.

الگوریتم تشخیصی مورد استفاده برگرفته از تحقیق Manfredi و همکاران (۴)، مبنای تشخیصی و درمانی مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها

طی انجام مطالعه، ۱۸۶ بیمار وارد پژوهش شدند. میانگین سنی بیماران مبتلا به منوراژی ۲۰/۰ و میانگین سنی مبتلایان به بیماری von Willebrand ۱۸/۳ سال بود. بنا بر نظر تشخیصی، ۳۸ مورد به نوع یک و ۶ مورد به نوع دو بیماری von Willebrand مبتلا بودند. به علت نبود بودجه‌ی لازم جهت تفکیک انواع نوع دو به زیرطبقات، تفکیک موارد مذکور امکان‌پذیر نشد. شکل ۱ توزیع درصد فراوانی بیماری von Willebrand نوع ۱ و ۲ را در بیماران مبتلا به منوراژی نشان می‌دهد.



شکل ۱. مقایسه‌ی توزیع فراوانی نسبی بیماری von Willebrand نوع یک و دو

در پژوهش حاضر، ۷۰ درصد بیماران از نژاد قوم بختیاری و ۶۸ درصد حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۶۶ درصد افراد از نظر سابقه‌ی خانوادگی معادل‌های اختلالات پلاکتی از جمله خونریزی آسان، کبودی آسان، خونریزی مکرر بینی، خونریزی پس از کشیدن دندان و خونریزی بعد از اعمال جراحی لثه، منوراژی و... مثبت

برخورد با بیمار و نیاز به کنترل خونریزی بعد از ارسال نمونه‌های لازم جهت تشخیص علل منورازی و در نظر گرفتن محدودیت دسموپرسین در انواع خاصی از بیماری von Willebrand. تجویز تجربی استروژن با هدف کاهش خونریزی، منطقی به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر با شماره‌ی ۳۹۴۶۲۶ و تحت حمایت مالی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله از پرسنل مامایی بیمارستان‌ها و مراکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) و شهید بهشتی جهت جمع‌آوری و هماهنگی در انجام مطالعه، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

در نیمه‌ی فوقانی دامنه‌ی شیوع قرار دارد (۲۰-۵ درصد) و نسبت به نتایج تحقیق رهبر و همکاران (۲۴ درصد) (۱۴)، شیوع به نسبت مشابهی می‌باشد. علل شیوع بالای ابتلا نسبت به سایر پژوهش‌ها، می‌توان به مسایل نژادی، ازدواج فامیلی و همچنین، توزیع جغرافیایی نژادی این بیماری اشاره کرد. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن نیز در بیماران مبتلا به von Willebrand نسبت به گروه غیر مبتلا شایع‌تر و شدیدتر بود که دال بر اهمیت تشخیص و توجه ویژه به این گروه بیماران می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، بین روش‌های مختلف کنترل خونریزی با علم به نوع بیماری، تفاوت محسوسی بین روش‌های استروژنی و اسپری داخل بینی دسموپرسین مشاهده نشد. با توجه به اولین

References

- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69(2): 454-9.
- 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(1): 71-5.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. 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): 2103-14.
- Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: A systematic review. *Haemophilia* 2008; 14(3): 423-33.
- Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. *Am J Hematol* 2006; 81(8): 616-23.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2245-50.
- 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(5): 285-9.
- Kujovich JL. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2005; 79(3): 220-8.
- James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res* 2007; 120(Suppl 1): S17-S20.
- Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(6 Suppl): S15-S21.
- Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(4): 215-22.
- Byams VR, Anderson BL, Grant AM, Atrash H, Schulkin J. Evaluation of bleeding disorders in women with menorrhagia: A survey of obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 269-5.
- Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002; 8(6): 740-4.
- Rahbar N, Faranoush M, Ghorbani R, Sadr AB. Screening of von Willebrand disease in Iranian women with menorrhagia. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(1): e18244.
- Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8): 734-9.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(3): 202-7.
- Lung ML, Wong M, Lam WK, Lau KS, Kwan S, Fu KH, et al. Incidence of ras oncogene activation in lung carcinomas in Hong Kong. *Cancer* 1992; 70(4): 760-3.
- Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10(3): 199-217.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3(12): 2619-26.
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A comparison between two semi-quantitative bleeding scales for the diagnosis and assessment of bleeding severity in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011; 17(1): 165-6.

The Prevalence of von Willebrand Disease in Patients with Menorrhagia

Fariborz Mokarian¹, Alireza Sadeghi¹, Fariba Behnamfar², Arman Soorani³, Elham Moazam⁴

Original Article

Abstract

Background: In review of literature, the prevalence of von Willebrand's disease (vWD) in patients with menorrhagia has been evaluated as 5-20 percent, depending of study population. Before this study, just one study had been conducted to evaluate the prevalence of the disease in Iran. Diagnosis of the disease, and having it in mind in approach to menorrhagia is of paramount importance.

Methods: In first step, all the patients who had history of menorrhagia and met inclusion criteria of the study were enrolled. A documented consent was obtained. In next step, necessary laboratory tests were requested which was followed by proper medical treatment. The results were documented and analyzed by statistician.

Findings: 186 patients with menorrhagia referring to Alzahra and Beheshti hospital and clinics in Isfahan City, Iran, were enrolled. 44 (20.4%) and 6 (3.2%) patients were diagnosed as type 1 and type 2 of von Willebrand disease, respectively. 1 case of Bernard-Soulier disease was diagnosed incidentally. The prevalence and severity of iron deficiency anemia in patients with von Willebrand disease was 60% and 8.9 mg/dl, respectively. 70% of patients were from Bakhtiari ethnicity, 68% of them were the kids of inter-family marriage, and 66% had positive personal history of platelet dysfunction equivalent.

Conclusion: In this study, the overall prevalence of von Willebrand disease in patients with menorrhagia was 23.6%, which was higher in comparison to other studies. Due to higher prevalence and severity of iron deficiency anemia in this specific group of patients, it would be rational to consider von Willebrand disease in approach to menorrhagia and concurrent severe anemia.

Keywords: von Willebrand diseases, Menorrhagia, Prevalence

Citation: Mokarian F, Sadeghi A, Behnamfar F, Soorani A, Moazam E. **The Prevalence of von Willebrand Disease in Patients with Menorrhagia.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 949-53.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Specialist in Community Medicine, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Arman Soorani, Email: armansourani@gmail.com