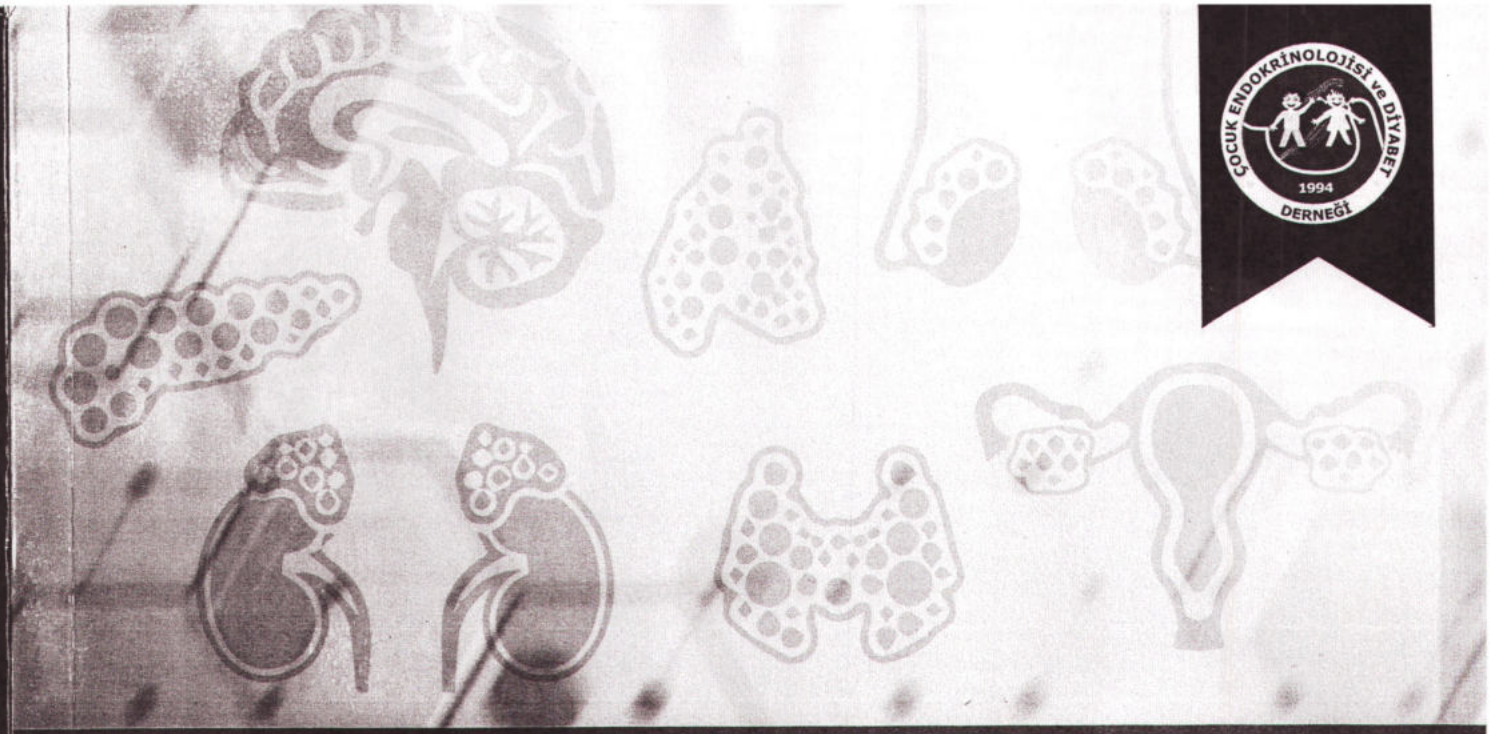


Temel Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet

Editörler
Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Prof. Dr. Zehra Aycan
Prof. Dr. Cengiz Kara
Doç. Dr. Samim Özen
Prof. Dr. Erdal Eren

İstanbul
Tıp Kitabevleri

©İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti

Temel Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet © 2023
ISBN: 978-625-8103-24-3

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.'ye aittir. Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden, elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına Hazırlayan: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti
Yayıncı Sertifika Numarası: 12643
Yayın Koordinatörü: Seda Şahin
Dizgi ve Mizanpaj: İstanbul Tıp Kitabevleri
Baskı ve Cilt: Vizyon Basımevi
Orkide Cad. No: 1/Z Beylikdüzü / İstanbul Tel: 0212 671 61 51
Sertifika No: 52098

Şubelerimiz
Merkez Turgut Özal Caddesi Börekçi Veli Sokak No: 4/A
Çapa-İstanbul Tel: 0212.584 20 58 (pbx)
Kadıköy Rasimpaşa Mahallesi Rıhtım Caddesi Derya İş Merkezi No: 28/16-17
Kadıköy-İstanbul Tel: 0216.336 20 60

Online Alışveriş
www.istanbultip.com.tr

Satış Hattı
0506 866 97 04

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin 2021 yılında yayınladığı geniş kapsamlı ve yeni bilgilerle güncellenmiş "Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet" kitabı çocuk endokrinolojisi uzmanlarının bilimsel bilgi ihtiyacını karşılaşmıştır. İki cilt halinde ve toplam 2300 sayfa olarak sunulan ana başvuru kaynağı niteliğindeki kitap tüm çocuk endokrin hastalıklarının fizyopatolojik mekanizmaları, genetik temelleri, biyokimyasal özellikleri, tanı yöntemleri, tedavi yolları ve uzun dönem izlemi ile ilgili çok kapsamlı bilgiler içermektedir. Çocukların endokrin sorunları ile ilk basamakta karşılaşan aile ve çocuk hekimlerinden aldığımız geri bildirimler ana başvuru kaynağının özeti niteliğinde, klinik bilgilere daha ağırlıklı yer veren ve pratik uygulama açısından daha kolay okunabilecek bir kitaba gereksinim duyulduğunu gösterdi. Bu amaçla yaklaşık bir yıl süren çalışmanın ve emeğin ürünü olarak hazırladığımız "Temel Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet" kitabımızı sizlere sunmaktan mutluluk ve gurur duyuyoruz.

Derneğimizin en önemli hedefi çocuk endokrinolojisi ve diyabet alanındaki eğitimin ulusal düzeyde yaygınlaştırılması, kanıta dayalı bulgulara dayanarak güncellenmesi ve uluslararası düzeyde tanınmasıdır. Kitabımızın bu hedeflere yönelik olarak bilimsel etkinliklerimiz içinde çok önemli bir yer tutacağına inanıyoruz.

Temel endokrinolojiden günlük uygulamamızda kullandığımız çeşitli bilgi ve becerilere kadar güncel ve kapsamlı konuları içeren kitabımızda çocuk endokrinolojisi uzmanları yanı sıra tıbbi genetik, kadın hastalıkları ve doğum, neonatoloji, metabolizma, beslenme ve diyetetik, adolesan, halk sağlığı ve istatistik dahil konularında uzman olan çok sayıda yazar yer aldı.

Katkıda bulunan değerli yazarlarımıza sonsuz teşekkür ediyor ve kitabımızın yetiştirdiğimiz genç meslektaşlarımıza ufuk açıcı ve yararlı olacağını umuyoruz.

Saygılarımızla
Editörler Kurulu

Bölüm 8.4

ADOLESANLARDA ANORMAL UTERİN KANAMALAR

Selin Elmaoğulları • Zehra Aycan

Anormal uterin kanama (AUK), gebe olmayan bir kadında, uterin korpustan kaynaklanan; süre, miktar, sıklık ve/veya düzen açısından anormal olan kanamalardır. Adolesan dönemde jinekolojik nedenli hastane başvurularının en sık sebebidir(1). Altta yatan etyoloji ve/veya AUK'nın kendisine bağlı olarak uzun dönem sağlık sorunları oluşabilmekte, yaşam kalitesi düşmekte ve okul devamlılığı etkilenmektedir. Bazı adolesanlar, adolesan dönemde adet düzensizliklerinin normal algılanması nedeniyle AUK'larının olduğunun farkında olmayabilir. Bu nedenle bütün adolesanlarda rutin olarak adet döngüsü sorgulanmalıdır(2).

Adolesan dönemde normal adet sıklığı 21-45 günde birdir. Yaş ilerledikçe menstrual siklus aralığı daralır, menarştan sonra üçüncü yılda %60-80'inde 21-34 günde bir olan normal erişkin döngüsü sağlanır(3, 4). Normal kanama süresi 2-7 gün olup ortalama kan kaybı döngü başına 30-40 mL'dir (Günde 3-6 ped/tampon veya siklus boyunca 10-15 ped/tampon)(5). Kanamanın 80 mL'nin üzerinde olması anemiyle sonuçlanır(6). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonunun (FIGO) belirlediği AUK terminolojisi Tablo 8.4.1'de verilmiştir. Ancak

Tablo 8.4.1 Anormal uterin kanamada terminoloji (FIGO önerileri)

Terminoloji	Tanım
Kanama Düzeni	
Düzenli	Döngüler arasında ≤7-9 gün değişkenlik
Düzensiz	Döngüler arasında >8-10 gün değişkenlik
Kanama Sıklığı	
Amenore	>90 gün kanama olmaması
Seyrek	Adet sıklığı >38 gün
Normal	Adet sıklığı ≥24 ile ≤38 gün
Sık	Adet sıklığı <24 gün
Kanama Miktarı	
Ağır	Tek başına veya semptomlarla birlikte, kişinin fiziksel, duygusal, sosyal yaşam kalitesini bozan kanama
Kanama Süresi	
Normal	≤8 gün
Uzamış	>8 gün

Kaynak: Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. 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

bu terimler 18 yaş üzeri için tanımlanmıştır. Anormal kanamaları tanımlamaya yönelik kullanılagelen "menoraji, metroraji, hiper/hipomenore, oligomenore, polimenore ve disfonksiyonel uterin kanama" terimlerinin kullanımı tanımlamaları karşılamadığı ve kafa karıştırıcı olmaları nedeniyle artık önerilmemektedir(7, 8). Önceden sık kullanılmakta olan "disfonksiyonel uterin kanama" terimi, yeni terminolojide yapısal olmayan nedenlere bağlı ağır AUK'yı ifade etmektedir(9). AUK'nın en sık görülen klinik şekli ağır adet kanamasıdır (AAK).

Etiyoloji

Etiyolojik nedenler FIGO tarafından PALM-COEIN (yapısal nedenler: polip, adenomiyozis, leyomiyoma, malignite, hiperplazi; yapısal olmayan nedenler: koagulapati, ovulatuvar disfonksiyon, endometriyal, iyatrojenik ve sınıflanamayan) akronimi ile özetlenmiştir(10). Adolesanlarda yapısal nedenlere bağlı AUK çok nadirdir (%1,3-1,7)(11, 12). Ovulatuvar disfonksiyon adolesan dönemindeki en sık AUK nedenidir; amenore, oligomenore veya AAK ile klinik verebilir(13). Ovulatuvar disfonksiyon ayrı bir başlık altında incelenmiştir. Bir diğer önemli AUK nedeni ise izole veya diğer etyolojik nedenlere eşlik eden koagulopatidir. Ağır adet kanaması nedeniyle hastaneye yatırılmış adolesanlarda koagulopati oranı %5-28 olarak bildirilmiştir(12, 14-17). AAK'sı olan 988 hastanın (15-55 yaş) verilerinin değerlendirildiği bir derlemede von Willebrand Hastalığının (vWH) oranı %13 bulunmuştur(18). Koagulopatinin nedeni, vWH dışında koagulasyon faktör eksiklikleri, immun trombositopeni, trombosit disfonksiyonu veya malignite/malignite tedavisine bağlı gelişmiş trombositopeni olabilir(12, 17, 19, 20). Adolesanlarda ağır adet kanaması nedenleri Tablo 8.4.2'de özetlenmiştir(21).

Ovulatuvar Disfonksiyon: Ovulatuvar adet döngülerinin gerçekleşmesi hipotalamus, hipofiz, overler ve endometriumun düzenli etkileşimini gerektirir. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) palsları hipofizden folikül stimule edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımını uyarır ve bu gonadotropinler ovulasyon için aday antral foliküllerden birinden dominant folikül gelişimini sağlar. LH teka hücrelerinin bölünmesini ve androjen üretimini uyarırken, FSH granuloza hücrelerinin bölünmesini ve androjenlerin estradiole (E2) dönüşümünü sağlar. Böylece foliküler faz boyunca E2 seviyesi yükselmeyi sürdürür. E2 belli bir seviyeyi geçtiğinde (2 gün boyunca >200 pg/ml) E2'nin pozitif geri bildirimiyle GnRH yükselir ve LH piki gerçekleşir. LH piki, proteolitik enzimleri aktive ederek dominant follikülün rüptürünü sağlar.

Tablo 8.4.2 Adolesanlarda AAK ayırıcı tanısı

Endokrin Nedenler	**Enfeksiyonlar**
Ovulatuvar disfonksiyon	Servisit
PKOS	Endometrit
Tiroid hastalığı	**Uterusa ait bozukluklar**
Diğer	Miyom
Kanama Bozuklukları	Rahim içi araç
Von Willebrand hastalığı	Polip
Trombosit disfonksiyonu	Kanser
Trombositopeni	**İlaçlar**
Pıhtılaşma faktör eksiklikleri	Depo medroksiprogesteron
Gebelik	Antikoagulanlar
Düşük	**Travma**
Ektopik gebelik	**Yabancı cisim**
Gestasyonel trofoblastik hastalık	**Vajinal kanser**

Sonrasında, granuloza ve teka hücreleri luteinize olur ve progesteron üretiminde belirgin artış gelişir.

Estradiol endometriyum epitel hücrelerinin proliferasyonunu, glandın büyümesini ve vaskularizasyonunu sağlar. Ayrıca E2 ve progesteron reseptörü üretimini arttırarak endometriyumu luteal faza hazırlar. Progesteron, ekstravaskuler ve stromal matriksin yıkımını sağlayan matrix metalloproteinaz (MMP) 1, 3 ve 9 gibi proteinlerin üretimini azaltırken, doku faktörü (TF) ve plazminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1) üretimini arttırarak kalınlaşmakta olan endometriyumun stabilizasyonunu sağlar(22, 23). Hipofizin GnRH uyarısına cevap verme potansiyeli ve E2'nin pozitif geri bildirim etkisi menarştan sonra giderek artar(24, 25). Menarştan sonraki ilk 2 yılda adet döngülerinin yaklaşık yarısı anovulatuvardır. Ancak, menarştan sonra beşinci yılda döngülerin %75'i ovulatuvardır ve sonraki yıllar boyunca artarak %80'e ulaşır(25). Fizyolojik veya polikistik over sendromuna(PKOS) bağlı olarak ovulasyonun gecikmesi veya olmaması, progesteronun azalması ve foliküllerden aşırı E2 üretimi ile sonuçlanır. Endometriyumun proliferasyonu, öngörülemez süre ve miktarda adet kanamasına neden olur. Bu nedenle anovulatuvar adet döngüleri adolesan dönemdeki ağır adet kanamalarının en sık nedenidir.

Tanısal Değerlendirme

Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ilk olarak hemodinamik stabilitenin değerlendirilmesi amaçlanır. Sorulacak bazı sorular adolesanlarda çekince yaratacağı için, hikaye hem aile yanında hem de ayrı olarak alınmalıdır. Adet döngüsü (menarş yaşı, düzeni, süresi, günlük kullanılan ped/tampon sayısı), cinsel yaşam, sistemik hastalık, ilaç kullanımı, sistemik semptomlar (anemi, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, hipotalamik ve adrenal bozukluklara yönelik), ailede koagulopati ve östrojene duyarlı kanser varlığı öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Menarştan itibaren ağır kanamaların varlığı, cerrahi veya dental işlem sonrası kanama hikayesi, sık burun kanaması (ayda en az bir kez), sakız çiğnerken dişeti kanaması olması ve ailede kanama bozukluğu öyküsü altta yatan bir kanama bozukluğunu işaret eder(26). Aktif cinsel yaşamı olan ve etkili korunmayan bir ergende gebelik, düşük, cinsel yolla bulaşan hastalıklar olası nedenler olarak düşünülebilir. Bu nedenle öykünün tam alınması hastadaki ön tanıların oluşması ve uygun laboratuvar testlerin istenmesi bakımından önemlidir.

Fizik incelemede özellikle ağır kanaması olan adolesanlarda vital bulgular acil olarak değerlendirilmeli ve hemodinamik olarak stabil olup olmadığı belirlenmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayanlarda bir yandan hastaneye yatış ve kan transfüzyonu hazırlığı yapılırken diğer yandan muayene ve acil laboratuvar (özellikle tam kan sayımı) testleri istenmelidir. Hemodinamik olarak stabil olanlarda, vital bulgular değerlendirildikten sonra tam sistemik muayene yapılmalıdır. İnspeksiyonda, solukluk, guatr, morarma, peteşi ve/veya hiperandrojenemi bulgularının varlığı altta yatan diğer hastalıklara işaret edebilir(27). Anamnezde galaktore mutlaka sorgulanmalı ve muayenenin de rutini haline gelmelidir. Cinsel aktif ergenlerde genital enfeksiyonlar için, anamnezde şüpheli bir durum varsa cinsel istismar için dış genital muayene yapılmalıdır. Gerekirse spekulum ve transvajinal ultrasonografi yapılabilir. Cinsel olarak inaktif olgularda spekulum veya transvajinal ultrasonografiyle inceleme mümkün olmayabilir. Yapısal nedenli kanamalar adolesanlarda çok nadir olduğundan genital incelemenin noninvaziv olarak pelvik ultrasonografi ile yapılması pek çok vakada yeterli olacaktır. Pelvik ultrasonografi aynı zamanda endometriyal kalınlık ve PKOS varlığı hakkında da bilgi verir(28).

Laboratuvar testleri ile kanamanın ciddiyetinin belirlenmesi ve AUK'nın potansiyel nedenlerinin aydınlatılması amaçlanır. İstenilecek laboratuvar testleri öykü ve fizik muayeneden elde edilen ön tanılara göre sıralanmalıdır. İlk etapta çalışılması gereken testler arasında hemogram, periferik yayma, ferritin düzeyi, fibrinojen, protrombin zamanı (PT) ve aktive tromboplastin zamanı (aPTT) gelir. Cinsel aktif olanlarda βHCG istenmelidir. Kanama bozukluğu için risk altında olan adolesanlarda vWH için ek inceleme (von Willebrand faktör (vWF) antijeni, von Willebrand faktör ve faktör 8 akti-

vitesi) yapılmalıdır(26, 29). vWF antigen düzeyi kan gruplarına göre değiştiğinden kişiye uygun referans aralığı kullanılmalıdır(30). Östrojen tedavisi plazma vWF antijen düzeyini arttırmaktadır(31). Bu nedenle vWF paneli ya östrojen tedavisinden önce ya da tedavi kesildikten en az 7 gün sonra alınmalıdır(32). Orta ve ağır kanamalı tüm hastalarla, hipotiroidi bulgusu olanlarda tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Cinsel olarak aktif bireylerde, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (gonore, klamidya, trikomonas gibi) dışlanmalıdır. Başlangıç testleri normal olan ve belirgin kanama öyküsü olan hastalar ileri inceleme için hematoloğa yönlendirilmelidir(33).

Tedavi

Tedaviyle hemodinamik stabilitenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi ve adet döngülerinin normal düzende devam ettirilmesi amaçlanır. Tedavide demir takviyeleri, kombine oral kontraseptifler (KOKS), progesteron, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD), antifibrinolitikler, desmopressin ve GnRH analogları kullanılır. Tedavi seçiminde herhangibir kontrendikasyon yoksa ilk tercih KOKS'lerdir. **(Tablo-3)**(34). Eğer altta yatan bir neden belirlendiyse ek olarak spesifik tedavi verilir.

Hafif düzeyde AUK'da tedavi: Hemoglobin seviyesi normal olan hafif düzeydeki kanamalarda yaşam kalitesinde düşme belirtilmedikçe izlem yeterlidir. İbuprofen ve naproksen sodium gibi NSAİİ'ler kanamayı azaltmada yardımcıdır. Eğer hemoglobin 10-12 g/dL ise 60 mg elementer demir desteği başlanarak hasta gözlenebilir veya hormonal tedavi başlanabilir. Hormonal tedavi kararı verildiyse orta düzeyde AUK'da detaylı olarak anlatılacak olan hormon tedavi rejimi uygulanır. Hastalar 3 ay sonrasında (kanama artarsa daha erken) kontrole çağırılmalıdır.

Orta düzeyde AUK'da tedavi: Orta düzeyde AUK'lu hasta ayaktan hasta olarak takip edilebilir. Demir tedavisine ek olarak endometrial proliferasyonun ve dökülmenin stabilizasyonu için hormon tedavisi gereklidir. Bu grupta KOKS mi, yoksa sadece progesteron içeren tabletlerin mi kullanılması gerektiği konusunda konsensus yoktur(35). Aktif kanaması devam eden orta düzeyde AUK'lı adolesanlarda östrojenin hemostazisi iyileştirici etkisi nedeniyle KOKS'ler daha iyi bir seçenektir(34). Kırılma kanamasını engellemek için en az 30 mcg etinil estradiol içeren KOKS preparatları tercih edilmelidir. Kanama durana kadar 8-12 saatte 1 tablet alındıktan sonra en az 21 gün 1 tablet/gün olarak tedaviye devam edilmelidir. Eğer kanama tekrarlarsa günde 2 defa 1'er tabletle 21 gün tamamlanabilir. Yüksek doz estradiole bağlı bulantı gelişirse 4-8 mg ondansetron kullanılabilir(24). 21 günün sonunda plaseboya geçilir ya da ilaca ara verilir. KOKS tedavisine Hb ≥ 12 g/dL olana kadar 3-6 ay devam edilir. Literatürde farklı KOKS rejimleri de tanımlanmıştır(26, 27, 36). Sadece progesteron içeren tabletler aktif kanaması olmayan veya östrojenin kontrendike olduğu (arteriyel/venöz tromboemboli, karaciğer yetmezliği, auralı migren ve/veya östrojen bağımlı tümörler) orta düzeyde AUK'lı adolesanlar için bir tedavi seçeneği olabilir(37, 38). Sadece progesteron içeren seçenekler, mikro-

Tablo 8.4.3 Kanama ve aneminin düzeyine göre AUK'ın sınıflandırılması

Hafif	Hafif-orta düzeyde artmış kanama ile birlikte, uzamış (>7 gün) veya peşpeşe en az 2 ay sıklaşmış (<3 hafta) adet kanaması, hemoglobin çoğunlukla normal (≥12 g\dL) veya hafif azalmış (10-12 g/dL)
Orta	Orta-ağır düzeyde kanama ile birlikte, orta derecede uzamış ve sıklaşmış (her 1-3 haftada) adet kanaması, hemoglobin ≥10 g/dL
Ağır	Ağır düzeyde kanama, hemoglobin <10 g/dL

Kaynak: Gray SH. Menstrual disorders. Pediatrics in review 2013; 34 (1):6-17

nize oral progesteron (200 mg/gün), medroksirogesteron (10 mg/gün), noretindron asetat (2.5-5 mg/gün), depomedroksiprogesteron asetat (DMPA) veya levonorgestrel salınımlı rahim içi araç (LSRİA) olarak sıralanabilir. Son iki seçenek akut müdahale için uygun değildir ancak kontrasepsiyon da gereken veya tablet alamayan hastalar için uygun olabilir. Mikronize oral progesteron yer fıstığı yağı içermektedir ve fıstık alerjisi olanlarda dikkat edilmelidir. Mikronize oral progesteron kullanımının sentetik progesteron kullanımından daha güvenli olduğuna dair yeterli kanıt yoktur(39). Ancak mikronize progesteron endojen progesterona kimyasal olarak eşdeğerdir ve daha fizyolojiktir. Birkaç çalışmada sentetik progesteronlara göre daha az yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir(40, 41). Oral progestin her ay 10-12 gün verilir ve ilaç kesildikten sonra 2-7 gün içinde kanama başlar. Kanama 1 hafta içinde başlamazsa hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Ağır düzeyde AUK'ta tedavi: Hemoglobin seviyesi <7 g/dL olanlar ve <10 g/dL olup aktif ağır kanaması devam edenler ve hemodinamik instabilitesi olanlar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı açısından acilen değerlendirilmelidirler. Hemoglobini 8-10 g/dL arasında olup ailesiyle iletişimde kalınabilecek hastalar ayaktan takip edilebilirler(42) önerisi olmasına rağmen adolesanın gözlem altında tutulması daha uygundur. Günlük pratiğimizde Hg düzeyi 10g/dL ve altında olup eve gönderilen ağır kanamalı hastaların, birkaç gün sonra, transfüzyon ihtiyaçları olacak şekilde hemoglobin düzeylerinin düştüğünü ve hastaneye acil olarak başvurduklarını görmekteyiz. Bu nedenle bu kategorideki hastaların gözlem altında tutulmaları tercih edilmelidir. Ağır düzeyde AUK'sı olan tüm hastalar kanama bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Hasta oral alabilecek kadar stabilleştiğinde 60-120 mg elementer demire başlanmalıdır. Hemoglobini 8-10 g/dl arasında olanlara 2-4 gün boyunca 6 saatte bir 30-50 mcg etinil estradiol içeren KOKS tablet başlanarak daha sonra sırasıyla 3 gün 8 saatte bir 1 tablet, sonraki 14 gün 12 saatte bir 1 tablet ve hemoglobin ≥10 g/dL olana kadar günde 1 tabletle en az 21 gün devam edilir. Antiemetik tedavinin eklenmesi gerekebilir. Hemoglobini <7 g/dL veya <10 g/dL olup ağır kanaması olanlarda kanama yavaşlayana kadar 4 saatte bir 30-50 mcg etinil estradiol içeren KOKS tablet başlanıp daha sonra tedaviye yukarıda anlatılan şemadaki gibi 6 saatte bir tabletle daha sonra ilaç sıklığını azaltacak şekilde devam edilir. Hemoglobin 10 g/dL'yi geçtiğinde siklik tedaviye geçilir ve 3-6 ay boyunca hemoglobin 12 g/dl oluncaya kadar devam edilir(42).

Eğer ağır kanama 24 saatlik KOKS tedavisinden sonra hala devam ediyor ve hasta oral alamayacak durumda ise kanama azalana kadar 25 mg IV konjuge östrojen 4-6 saatte bir 2-3 defa verilir. Daha sonra oral KOKS ile tedaviye devam edilir. Bu tedavinin tromboemboli riskini arttırdığı unutulmamalıdır(43). KOKS kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda sadece progesteron içeren tedaviler kullanılabilir. Akut müdahale için oral progestinler, DMPA'a ve LSRİA'a tercih edilir.

Kanama 24 saatlik yüksek doz KOKS tedavisine rağmen devam ediyor veya bilinen bir trombosit disfonksiyonu varsa traneksamik asit veya aminokaproik asit gibi hemostatik ilaçlara ihtiyaç duyulur. Üçe bölünmüş dozda 3,9-4 g/gün 4-5 gün traneksamik asit tedavisi ağır kanamalarda etkin bir tedavidir(44).

Traneksamik asitle artmış tromboz riski kanıtı olmasa da aktif tromboembolik hastalık hikayesi veya tromboz için intrensek riski olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Eş zamanlı KOKS kullanımı tromboz riskini arttırır(44).

Eğer hormonal ve hemostatik tedavi 24-36 saatte kanamayı sınırlamada yetersiz kalırsa anestezi altında endometriyal örnekleme ve terapotik küretaj gerekebilir(42, 45).

İzlem

Eğer adet düzensizliği ve ağır kanama üç ay hormon tedavisine rağmen devam ederse veya tedavi kesildikten sonra tekrarlarsa hasta muhtemel hipotalamus-hipofiz-over aksı problemleri, PKOS ve yapısal problemler açısından değerlendirilmelidir. İki-üç yıl tedavi edilmemiş anovulasyonu olan adolesanlar artmış endometriyal karsinom riski nedeniyle endometriyal biyopsi için değerlendirilmelidirler(26).

Özel Hasta Gruplarında AUK Yönetimi

Von Willebrand Hastalığı ve diğer kanama bozukluklarında AUK: vWH en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur (kadınlardaki prevalansı %0,6-1,3)(46). von Willebrand faktörün nitelik ya da nicelik olarak azlığı nedeniyle trombosit adezyonu bozulmuştur. vWH hastalarının %53'ü AUK ile tanı almaktadır, tüm hasta grubunun ise %74-92'sinde AUK gözlenmektedir(47, 48). vWH tanısı bilinen ya da ağır düzeyde AUK'la başvuru sonrası tanı alan bir hastanın tedavisi mutlaka hematoloji bölümüyle birlikte planlanmalıdır. Hastalar tanı anından itibaren aspirin ve NSAİİ gibi trombosit adezyonunu bozan ilaçlardan uzak durmaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Kanama bozukluğu olan adolesanlarda AUK'nın yönetimi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Erişkinlerden farklı olarak, diğer AUK'lı adolesanlarda olduğu gibi, cerrahi çözümler çok daha az uygulanır. Kanamanın akut yönetimi genel olarak 'Ağır düzeyde AUK'ta tedavi' bölümünde anlatıldığı gibidir. Kanamaların uzun dönem yönetiminde ise hormonal ve hormonal olmayan tedaviler tek başına veya birkaçı birarada kullanılabilir(32).

Kalıtsal kanama bozukluğu olan AUK'lı adolesanlarda, traneksamik asitin adet dönemi boyunca günde 4 kez 1 gram/doz ağızdan alınması yaklaşık üçte birinde kanamayı azaltmada tek başına etkili bulunmuştur(49). Kanamanın uzun dönem kontrolunde pek çok hastada traneksamik asite ek olarak kesintisiz veya siklik KOKS verilmesi gerekmektedir. KOKS ile ayrıca ovulasyonun engellenmesi nedeniyle ovulasyon kanaması gerçekleşmez ve NSAİİ kullanamayan bu hasta grubunda döngü ortası şiddetli ağrı ortadan kalkar(50). KOKS'in kesintisiz kullanımı sırasında kırılma kanamaları yaşanabilse de hastaların büyük çoğunluğu kesintisiz kullanımı tercih etmektedir. Sadece progesteron içeren tabletler (her ay 21 gün siklik oral progesteron kullanımı) veya DMPA da tedavi seçenekleri arasındadır(49, 51).

LSRİA kullanımının kalıtsal kanama bozukluğu olan erişkinlerde ve adolesanlarda adet kanamasını azalttığı gösterilmiştir(49,52). Adolesanlarda pelvik inflamatuvar hastalık riski, nulliparite ve hasta itirazı nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Ancak American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) adolesanlarda rahim içi araç kullanımını sakıncalı görmemektedir ve kontrasepsiyon da gereken adolesanlarda kullanılabilir(53).

GnRH analogları da kanamayı azaltmada etkilidir ancak sebep olduğu hipoöstrojenizm ve kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri nedeniyle özellikle adolesan dönemde kullanımı kısıtlıdır. Diğer tedavilerin etkisiz kaldığı hastalarda, ek tedaviyle birlikte (östrojen, progesteron veya OKS) kullanılabilir.

Desmopressin plazma vWF ve F8 düzeyini arttırır ve hafif vWH tip1, tip 2, hafif-orta hemofili vakalarında kanamayı azaltmada etkilidir. Kullanımı vWH tip 2B'de kontrendikedir, tip 3'te ise etkin değildir. Bu nedenle kanama bozukluğunun tiplendirilmesi çok önemlidir. vWH tip 1 hastası 36 adolesanın incelendiği bir çalışmada nazal desmopressin sprey 150 mcg/puff (0,1 ml), 20-50 kg arasında 1 puff/gün, >50 kg 2 puff/gün, kanamanın ilk günü başlanıp sonraki iki gün devam edilmiş ve kanamayı azaltmada OKS kadar yararlı bulunmuştur(54). Tedavi sırasında sıvı alımı mutlaka kısıtlanmalıdır (1,5 L/gün). Ciddi pıhtılaşma faktörü eksikliklerinde kanamanın akut yönetimi ve daha sonra profilaksi için pıhtılaşma faktör replasmanı gerekebilir.

Kanser tedavisi alan adolesanlarda AUK: Kanser tedavisi alan adolesanlar hematolojik malignitenin doğrudan etkisiyle veya kemoterapi, radyoterapi veya kemik iliği/kök hücre nakline ikincil gelişen trombositopeni nedeniyle AUK için yüksek risk altındadır. Trombosit sayısı 20000/microL'nin altına düştüğünde spontan kanama başlayabilir. Zeminde anemisi de olan bu hasta grubunda normal bir adet kanaması bile aneminin derinleşmesine neden olabilir. Ek olarak malignite veya tedaviye bağlı olarak hipotalamo hipofizer ovaryan aksın da etkilenimiyle AUK gelişebilir. Kanamanın akut yönetimi veya profilaktik olarak adet döngüsünün baskılanması hastanın mevcut trombosit sayısına, tedavi sürecine, beklenen adet gününe, tromboemboli riskine ve kontrasepsiyon ihtiyacına göre belirlenir(45).

Kanamanın akut yönetimi: Trombositopenik hastada adet kanamasının akut yönetiminde, standart doz, monofazik KOKS başlayıp kanama artarsa dozu arttırmak, kanama azaldığında dozu azaltıp trombositopeni çözülene kadar kesintisiz devam etmek en uygun tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir. Eğer hasta oral alacak durumda değilse IV östrojenle (25 mg, 6 saatte bir, 24 saat boyunca) tedaviye başlanıp transdermal östrojene geçilir. Bu şekilde kanama durup, trombositopeni düzelinceye kadar iki hafta devam edilebilir, sonrasında progestin çekilmesi yaşanabilir(55). Östrojen kullanımının kontrendike olduğu hastalarda medroksiprogesteron (20-40 mg, bölünmüş dozlarda), megestrol asetat (40-120 mg/gün, bölünmüş dozlarda), noretindron asetat (5-10 mg/gün) 5-10 gün kullanılabilir. Ancak progesteronun da tromboz riskini arttırdığı unutulmamalıdır(56). Antifibrinolitik kullanımı kanama bozukluğu olan hastaların AUK yönetiminde etkili olsa da onkoloji hastlarında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. DMPA, LSRİA ve GnRH analogları kanamanın akut yönetiminde etkili değildir.

Profilaktik olarak veya akut kanamanın tedavisi sonrası adet döngüsünün baskılanması: GnRH analoğu löprolid asetat depo formunun 3,75-7,5 mg ayda bir ya da 11,25-22,5 mg üç ayda bir IM enjeksiyonu terapotik amenore sağlar(57). İlk kullanımda gonadotropin ve seks steroidlerinde geçici bir artışa neden olduktan sonra iki hafta içinde hipogonadotropik hipogonadizm gelişimine neden olur ve enjeksiyondan sonra 2-3. haftada hormonal gerilemeyle birlikte kanama gerçekleşebilir. Bu nedenle ilk enjeksiyon için en uygun zaman beklenenen trombositopeniden 4 hafta önce, miyelosupresif tedavi verilmeden yapılmasıdır(57, 58). Üç aylık formların kullanması tekrarlanacak enjeksiyonların trombositopeniye denk gelme olasılığını azaltacaktır. IM enjeksiyon yapılabilmesi için trombosit sayısı >50000 microL olmalıdır. Aksi durumda löprolid asetat 3,75 mg/ay subkutan olarak yapılabilir veya subkutan formulasyon intravenöz olarak 1 mg/gün dozda trombosit sayısı yükselinceye kadar devam edilebilir. Löprolid asetatın over rezervini korumakta etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır(59). Löprolid asetat kullanımı sırasında hipoöstrojenemi nedeniyle vasomotor semptomlar ve kemik yoğunluğu kaybı yaşanabilir. Bunu engellemek için 5 mg noretindron asetat tedaviye eklenebilir(45). Amenore sağlanması için bir diğer seçenek DMPA'tır. Ancak adolesanları da içeren bir çalışmada löprolid asetat (3,75 mg/ay), DMPA (150 mg/3ay, IM) veya plasebo almış hastalar karşılaştırılmış; löprolid asetat tedavisiyle orta-ağır kanama hiçbir hastada gözlenmezken bu oran DMPA'da %21, tedavi almayanlarda % 41 saptanmıştır(60).

KOKS'lerin kesintisiz kullanımı adet döngüsünü baskılar. Kemik iliği nakli yapılmış adolesanları da içeren 33 kadının incelendiği bir çalışmada hastalara 50 mcg etinil östrodiol veya standart doz etinil östrodiol içeren KOKS tedavisi kesintisiz verilmiş ve hastaların biri hariç tümünde döngü baskılanmış ve hastaların hiçbirinde KOKS kullanımına bağlı yan etki gelişmemiştir(61). Sadece progesteron içeren tabletlerin (noretindron asetat (5-15 mg/gün), noretindron (0,35 mg/gün) veya norgestrel (0.075 mg/gün)) kesintisiz kullanımı da adet kanamasını engelleyebilir ama arada kırılma kanamaları yaşanabilir(45). Bazı yayınlarda kemik iliği/kök hücre nakli yapılmış hastalarda KOKS veya progesteron kullanımı ile ilişkili hiperbilirubinemi ve karaciğerde venookluzif hastalık bbildirilmiştir. Bu nedenle adet döngüsünün baskılanmasında diğer yöntemlere öncelik verilmelidir(62-64).

KAYNAKLAR

1. Caufriez A. Menstrual disorders in adolescence: pathophysiology and treatment. Horm Res. 1991;36(3-4):156-9.
2. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1323-8.
3. Widholm O, Kantero RL. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1971;14:Suppl 14:1-36.
4. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod Update. 2003;9(5):493-504.
5. Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in

adolescents. Curr Opin Pediatr. 2014;26(4):413-9.
6. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstet Gynecol. 2015;126(6):e143-6.
7. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. 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.
8. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29(5):383-90.
9. Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called "Dysfunctional Uterine Bleeding" According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. J Obstet Gynaecol India. 2014;64(6):388-93.
10. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.
11. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(2):239-42.
12. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. Am J Obstet Gynecol. 1981;139(3):277-80.
13. Lemarchand-Beraud T, Zufferey MM, Reymond M, Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. 1982;54(2):241-6.
14. Smith YR, Quint EH, Hertzberg RB. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1998;11(1):13-5.
15. Basaran HO, Akgul S, Kanbur NO, Gumruk F, Cetin M, Derman O. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls and evaluation of their response to treatment. Turk J Pediatr. 2013;55(2):186-9.
16. Oral E, Cagdas A, Gezer A, Kaleli S, Aydin Y, Ocer F. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. Arch Gynecol Obstet. 2002;266(2):72-4.
17. Falcone T, Desjardins C, Bourque J, Granger L, Hemmings R, Quiros E. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. J Reprod Med. 1994;39(10):761-4.
18. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG. 2004;111(7):734-40.
19. Kanbur NO, Derman O, Kutluk T, Gurgey A. Coagulation disorders as the cause of menorrhagia in adolescents. Int J Adolesc Med Health. 2004;16(2):183-5.
20. Diaz 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(6):324-9.
21. Wilkinson JP, Kadir RA. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(6 Suppl):S22-30.
22. Liu X, Nie J, Guo SW. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. Hum Reprod. 2011;26(2):337-45.
23. Nordengren J, Pilka R, Noskova V, Ehinger A, Domanski H, Andersson C, et al. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. Mol Hum Reprod. 2004;10(9):655-63.
24. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. Gynecol Endocrinol. 2013;29(1):74-8.
25. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. J Endocrinol. 1983;97(2):213-9.
26. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2013;121(4):891-6.
27. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(1):31-44.
28. Elmaogullari S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018;10(3):191-7.
29. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(1):75-87.
30. Klarmann D, Eggert C, Geisen C, Becker S, Seifried E, Klingebiel T, et al. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents. Transfusion. 2010;50(7):1571-80.

31. Rabbani LE, Seminario NA, Sciacca RR, Chen HJ, Giardina EG. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2002;40(11):1991-9.
32. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women. Obstet Gynecol. 2013;122(6):1368-73.
33. Rajpurkar M, O'Brien SH, Haamid FW, Cooper DL, Gunawardena S, Chitlur M. Heavy Menstrual Bleeding as a Common Presenting Symptom of Rare Platelet Disorders: Illustrative Case Examples. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(6):537-41.
34. Gray SH. Menstrual disorders. Pediatr Rev. 2013;34(1):6-17; quiz -8.
35. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev. 2012(9):Cd001895.
36. Rimsza ME. Dysfunctional uterine bleeding. Pediatr Rev. 2002;23(7):227-33.
37. Santos M, Hendry D, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE. Retrospective review of norethindrone use in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014;27(1):41-4.
38. Cowan BD, Morrison JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. N Engl J Med. 1991;324(24):1710-5.
39. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. Mayo Clin Proc. 2011;86(7):673-80, quiz 80.
40. de Lignieres B. Oral micronized progesterone. Clin Ther. 1999;21(1):41-60; discussion 1-2.
41. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008;107(1):103-11.
42. Gray S.H. ESJ. Abnormal vaginal bleeding in the adolescent. In: Emans S.J. LMR, editor. Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric & Adolescent Gynecology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 159.
43. Zreik TG, Odunsi K, Cass I, Olive DL, Sarrel P. A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy. Fertil Steril. 1999;71(2):373-5.
44. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. Int J Womens Health. 2012;4:413-21.
45. Committee opinion no. 606: Options for prevention and management of heavy menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 1):397-402.
46. James AH. Von Willebrand disease. Obstet Gynecol Surv. 2006;61(2):136-45.
47. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158(2):124-34.
48. Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. von Willebrand disease and bleeding in women. Haemophilia. 1999;5(5):313-7.
49. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(4):215-22.
50. Payne JH, Maclean RM, Hampton KK, Baxter AJ, Makris M. Haemoperitoneum associated with ovulation in women with bleeding disorders: the case for conservative management and the role of the contraceptive pill. Haemophilia. 2007;13(1):93-7.
51. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:161-5.
52. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG. 2004;111(12):1425-8.
53. ACOG Committee Opinion No. 392, December 2007. Intrauterine device and adolescents. Obstet Gynecol. 2007;110(6):1493-5.
54. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA, 2nd. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(7):357-63.
55. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH. Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. Obstet Gynecol. 2007;110(4):913-7.
56. Kropsky B, Shi Y, Cherniack EP. Incidence of deep-venous thrombosis in nursing home residents using megestrol acetate. J Am Med Dir Assoc. 2003;4(5):255-6.
57. Laufer MR, Townsend NL, Parsons KE, Brody KA, Diller LR, Emans SJ, et al. Inducing amenorrhea during bone marrow transplantation. A pilot study of leuprolide acetate. J Reprod Med. 1997;42(9):537-41.
58. Quaas AM, Ginsburg ES. Prevention and treatment of uterine bleeding in hematologic malignancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;134(1):3-8.

59. Committee opinion no. 607: Gynecologic concerns in children and adolescents with cancer. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 1):403-8.
60. Meirow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Shufaro Y, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. Cancer. 2006;107(7):1634-41.
61. Amsterdam A, Jakubowski A, Castro-Malaspina H, Baxi E, Kauff N, Krychman M, et al. Treatment of menorrhagia in women undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(4):363-6.
62. Kline RM, Fennewald L, Vore M, Bertolone SJ, Hente ML. Oral contraceptives: a cause of hyperbilirubinemia in stem cell transplant patients. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21(5):436-40.
63. Hagglund H, Remberger M, Klaesson S, Lonnqvist B, Ljungman P, Ringden O. Norethisterone treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1998;92(12):4568-72.
64. Sica S, Salutari P, Chiusolo P, Cicconi S, Sora F, Laurenti L, et al. Hormonal therapy after stem cell transplantation and risk of veno-occlusive disease. Blood. 1999;93(9):3154.

Bölüm 12.5

MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Belma Haliloğlu • Zehra Aycan

Giriş

Monojenik diyabetler, pankreasın β-hücrelerinin gelişim veya fonksiyonunda görev alan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve hafif hiperglisemiden diyabetik ketozise kadar değişen bulgularla karakterize tek gen hastalıklarıdır ve en sık monojenik diyabet sebebi MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)'dir.

MODY genetik ve klinik olarak farklı özellikleri olan heterojen bir hastalık olduğundan gerçek sıklığını bilmek güçtür ancak çalışmalara göre tüm diyabetler içindeki sıklığı %1-6 arasında değişmektedir (1,2). Dünyada en sık MODY tipleri HNF1A-MODY ve GCK-MODY olup, ülkemizden yapılan çalışmalarda da GCK-MODY'nin en sık rastlanan tip olduğu bildirilmektedir (3,4).

Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

MODY otozomal dominant geçişli klinik ve laboratuvar bulguları heterojen bir diyabet tipidir. Klasik Tip 1 Diyabet (T1D) veya Tip 2 Diyabet (T2D)'in tipik bulguları bulunmayan, aşağıdaki klinik ve laboratuvar belirteçleri olan olgularda tanıda veya izlemde MODY akla gelmeli ve tanının kesinleşmesi için genetik testler yapılmalıdır.

Klinik belirteçler:

Tıbbi öykü: Diyabet tanısı alan bir çocuğun öyküsünde neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi varlığı, makrozomik veya IUGR doğmuş olması, diyabet dışında ekstrapankreatik organ tutulumu veya ekzokrin pankreas yetersizliği yapabilen pankreatik hipoplazi gibi durumların varlığında diyabetin sebebi olarak MODY düşünülmelidir.

Aile öyküsü: Otozomal dominant geçişli olması sebebiyle aile öyküsünün varlığı MODY tanısı için oldukça önemli bir belirteçtir. 2-3 kuşak boyunca obez olmayan bireylerdeki erken başlangıçlı diyabet varlığı tanıyı güçlendirir. Bununla birlikte T2D'de %60-85 ve T1D'de %19-20 aile öyküsü olduğu unutulmamalıdır (5). Bu nedenle ailedeki diyabet öyküsünün detaylı alınması ve diyabetli bireylerin diyabetin tipi açısından sorgulanması (tanı yaşı, eşlik eden bulgular, aldığı tedavi şekli, vb.) önemlidir.

Fizik muayene: Obezite varlığı MODY'nin dışlanması için destekleyici bir bulgu olarak kullanılabilir. Ancak son dönemlerde obezite sıklığındaki artış nedeniyle MODY'li çocuklarda da kilo fazlalığı ve obezite görülebilir. Obez diyabetik bir çocukta hipertansiyon, dislipidemi, akantozis nigrikans, PCOS veya karaciğer yağlanması gibi insülin direnci ve metabolik sendrom bulguları varlığı daha çok T2D düşündürtürken (6) bu bulguların olmadığı obez veya fazla kilolu diyabetli bir çocukta MODY de akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar belirteçler:

C-peptid: Özellikle T1D ile ayırıcı tanısında kullanılır. Hastaların dekompanse olduğu akut dönemde, serum C-peptid düzeyi tüm diyabet

tiplerinde düşük saptanabileceği için genellikle hastaların asemptomatik veya klinik olarak stabil oldukları dönemde ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ancak T1D'in balayı döneminde serum C-peptid düzeyi yanıltıcı olabilir bu nedenle birinci yılın sonundaki düzeyler değerlendirilmelidir. Ölçülebilir C-peptid seviyesi beta hücre rezervinin varlığını göstermekte ve düşük olması MODY lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Serum C-peptid düzeyinin >0,6 ng/ml (%90 spesifik, %93 sensitif) ve idrar c-peptid/kreatinin >0,22 nmol/mmol (%86 spefifik, %96 sensitif) olması yüksek spesifite ve sensitivite ile MODY'leri T1D'den ayırabilmektedir (7).

Diyabet otoantikorları: β-hücrelerine karşı gelişen antikorların (Anti-GAD, ICA, IA2, ZnT8, IAA) varlığı T1D tanısını düşündürür ve T1D'li bireylerin %80-90'nında pozitif saptanmaktadır. Başta anti-GAD olmak üzere tek otoantikor pozitifliği toplumun %1'inde görülebildiğinden T1D tanısında en az iki antikor pozitifliği aranmalıdır.

Lipid profili: Dislipidemi / metabolik sendrom varlığı T2D tanısı için oldukça destekleyici bir bulgudur. Ancak hiperlipidemi olmadan HDL düşüklüğü *HNF4A* mutasyonuna bağlı MODY'lerde de görülebilmektedir.

hsCRP: HNF1A-MODY'i diğerlerinden ayırt etmede yardımcı bir belirteç olarak belirtilse de son dönem çalışmalarda klinik kullanım açısından yeterli olmadığı, sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (8).

MODY tanısı için spesifik bir bulgu olmamakla beraber başlangıçta T1D veya T2D düşünülen diyabetik bir çocukta aşağıdaki bulguların varlığında MODY düşünülmelidir (9);

1. Bir ebeveynde ve o ebeveynin birinci derece akrabasında diyabet varlığı
2. Özellikle tanı anında olmak üzere diyabet otoantikorlarının negatif olması
3. Korunmuş β-hücre rezervi varlığı (iyi metabolik kontrol varlığında düşük insülin ihtiyacı (<0.5 U/kg/g) ile beraber tanıdan 3-5 yıl sonrasında ölçülebilir c-peptid düzeyi saptanması)
4. Akantozis nigrikans ve/veya diğer insülin direnci bulgularının (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz, PCOS) olmaması
5. Ciddi/ağır obezite yokluğu
6. İlerlemeyen hafif düzeyde devam eden açlık hiperglisemi
7. Ekstrapankreatik bulgular (böbrek, karaciğer, kalp vb.)
8. Diyabetli bireyde veya ailesinde neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi veya neonatal diyabet öyküsü

Özetle; çocukluk çağında MODY'nin nadir bir diyabet tipi olduğu hatırda tutularak, tanı ve/veya izlemde klinik ve laboratuar bulguların biriktirilmesi, özellikle diyabet otoantikor negatifliği ve ailede 2-3 kuşakta erken yaşta diyabet varlığında MODY'nin akla gelmesi doğru tanı ve tedavi yaklaşımı bakımından uygun olacaktır.

MODY'nin kesin tanısı genetik olarak konulmaktadır ve bugün için bilinen 14 farklı MODY tipi vardır. Klinisyen hekimin özellikle sık görülen tiplerin (HNF1A-MODY ve GCK-MODY) klinik özelliklerini bilmesi ve yukarıda belirtilen bulgularla ayırıcı tanıda MODY düşünmesi durumunda, öncelikli olarak bu tipleri istemesi daha doğru bir yaklaşımdır.

MODY Tiplerine Göre Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı

Günümüze kadar 14 farklı MODY tipi tanımlanmış olup klinik bulguları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu nedenle klinik bulgular ve tedavileri MODY'nin tiplerine göre ayrı ayrı anlatılacaktır. En sık görülen MODY'lerin özellikleri ayrıntılı olarak aşağıda tartışılırken diğer nadir tipler Tablo 12.5.1'de özetlenmiştir.

GCK- MODY: En sık görülen MODY tiplerinden biridir ve yapılan çalışmalara göre ülkemizdeki en sık MODY tipidir (3,4). *GCK* geni, glukokinaz enzimini kodlar ve bu gendeki heterozigot inaktive edici mutasyon varlığında β-hücrelerinde glukoz artışına değişik derecelerde duyarsızlık gelişir ve bu duyarsızlık glukoz bağımlı insülin salınım eşiğini arttırarak açlık glukoz değerlerinin yükselmesine sebep olur (10).

Asemptomatik seyrettiği için hastaların çoğu rutin taramalarda tesadüfen saptanır veya başka bir nedenle doktora başvurduğunda rastlan-

Tablo 12.5.1: MODY Tiplerinin Genetik, Klinik, Laboratuvar Özellikleri ve Tedavi Seçenekleri

MODY	Gen (lokus)	Protein	Sıklık	Klinik ve Laboratuvar özellikler	Tedavi
MODY 1	HNF4A (20q13)	Transkripsiyon faktörü	% 5-10	Neonatal HH, makrozomi, düşük HDL	SU
MODY 2	GCK (7p13)	Glikolitik enzim	% 30-60	Sebat eden açlık hiperglisemisi, GDM, SGA	Diyet
MODY 3	HNF1A (12q24)	Transkripsiyon faktörü	% 30-60	Glukozüri, artmış HDL, düşük hsCRP	SU
MODY 4	PDX1 (13q12)*	Transkripsiyon faktörü	< % 1	Pankreas hipoplazisi	Diyet, OAD, insülin
MODY 5	HNF1B (17q12)	Transkripsiyon faktörü	% 5-10	IUGR, renal ve genitoüriner sistem tutulumu	İnsülin
MODY 6	NEUROD1 (2q31)*	Transkripsiyon faktörü	< % 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	OAD, insülin
MODY 7	KLF11 (2p25)*	Transkripsiyon faktörü	< % 1		OAD, insülin
MODY 8	CEL (9q34)	Lipaz enzim	< % 1	Ekzokrin pankreas yetersizliği	OAD, insülin
MODY 9	PAX4 (7q32)*	Transkripsiyon faktörü	< % 1		Diyet, OAD, insülin
MODY 10	INS (11p15)	İnsülin hormonu	< % 1	NDM, antikor negatif T1D1b, MODY	OAD, insülin
MODY 11	BLK (8p23)*	Tirozin kinaz	< % 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	Diyet, OAD, insülin
MODY 12	ABCC8 (11p15)	SUR1	< % 1	NDM, MODY	SU
MODY 13	KCNJ11 (11p15)	Kir6.2	< % 1	NDM, MODY	SU
MODY 14	APPL1 (3p14)	Serin/treonin kinaz	< % 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	Diyet, OAD, insülin

* Bazı merkezler tarafından MODY geni olduğuna dair verilerin tartışmalı olduğu ve daha fazla bulgu gerektiği belirtilmiştir (Vaxialleire, McDonald, Sanyour, Naylor).

HH: Hiperinsülinemik hipoglisemi, SU: Sülfanilüre, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, GDM: Gestasyonel diyabetes melliyus, NDM: Neonatal diyabetes mellitus

tısal hiperglisemi ile tanı alabilirler. Doğumdan beri var olan ilerleyici olmayan orta düzeyde açlık hiperglisemisi en karakteristik bulgusudur. Açlık kan şekerleri genellikle 99-144 mg/dL arasındadır ve OGTT'de 0-120.dk glukoz artışı genellikle 54 mg/dL'nin altındadır. HbA1c %5.6 - 7.3 aralığında seyreder (11).

GCK-MODY ömür boyu hiperglisemi ile seyretmesine rağmen mikro ve makrovasküler komplikasyon sıklığı diyabetik olmayan sağlıklı kontrollerden farklı değildir. Hem farmakolojik tedavinin (oral anti-diyabetik veya insülin) HbA1c açısından anlamlı bir fark oluşturmaması hem de komplikasyon riskinin olmaması nedeniyle GCK-MODY tanısı alan bireylerde farmakolojik tedavinin yeri yoktur (5). Çocuklar sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı önerileri ile izlenir.

HNF1A- MODY: Dünyada en sık görülen diğer MODY tipidir. *HNF1A* geni insülin yapımı ve salınımında rol oynayan birçok genin ekspresyonunda rol almaktadır. Heterozigot *HNF1A* mutasyonlarında insülin sekresyonu azalmıştır ve progresif β-hücre harabiyetine bağlı olarak zamanla daha da azalır (5).

Glukoz değerlerindeki bozukluklar genellikle ergenlik veya sonrası dönemde başlar. Hastaların yaklaşık %60'ı 25 yaş öncesi, %95'i ise 55 yaşına kadar diyabet tanısı almış olur (12). Erken dönemlerde OGTT'de açlık kan şekeri normal bile olsa 0-120.dk glukoz artışı genellikle 80 mg/dL'nin üzerindedir (9). Kan glukozu ile uyumsuz postprandiyal glukozüri görülebilir (5). Zamanla açlık hiperglisemisi ve ozmotik semptomlar (poliüri, polidipsi) gelişir. Ketozis ve DKA çok nadirdir. *HNF1A* lipid metabolizması üzerinde de etkili olduğu için HDL düzeyi yüksektir ancak kardiyovasküler hastalık riski sağlıklı bireylere göre daha fazladır.

Erken dönemde tanı alan hastalar başlangıç döneminde diyet ile takip edilebilirler. Ancak HNF1A-MODY progresif seyrettiği için bir süre sonra farmakolojik tedaviye geçilmelidir. Sülfanilüre (SU) grubu oral antidiyabetiklere iyi yanıt vermesi karakteristik özelliğidir ve tedavide ilk seçenektir. Komplikasyon gelişmesi metabolik kontroller ile ilişkilidir.

HNF4A-MODY: Sıklığı daha az olup tüm MODY'lerin %5-10'unu oluşturur. *HNF1A*'nın majör aktivatörüdür (5). HNF1A-MODY'ye benzer şekilde β-hücrelerinde progresif kayıp gözlenir. HNF4A-MODY'de hastaların yaklaşık %50'sinde in utero hiperinsülinizme bağlı fetal makrozomi, %15'inde ise diazoksit yanıtlı neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi görülmektedir (9). Ayrıca azalmış HDL, artmış LDL ve düşük trigliserid düzeyleri görülebilir.

Klinik takip ve tedavi HNF1A-MODY ile aynı olup düşük doz SU tedavisi ile iyi metabolik kontrol sağlanmaktadır.

HNF1B-MODY: Renal kist ve diyabet sendromu (Renal Cysts and Diabetes - RCAD) olarak da bilinen HN1B-MODY tüm MODY'lerin %2-6'sını oluşturur. En sık görülen sebep *HNF1B* geninin de yer aldığı 17q12 bölgesinin delesyonudur. Vakaların yaklaşık %70'inde denovo mutasyon/delesyon görüldüğü için aile öyküsü şart değildir (13). HN1B-MODY'de diyabetin ana sebebi pankreas hipoplazisine bağlı insülin eksikliğidir. Barsak, karaciğer, pankreas, böbrek ve genitoüriner sistem olmak üzere bir çok organ gelişiminde de fonksiyon görür.

Diyabet gelişen vakalarda klinik bulgular genellikle adolesan ve erken erişkin dönemde başlar. Fenotipik özellikler çok geniş bir aralıktadır bu nedenle diyabet ve böbrek hastalığı bulunan her vakada HN1B-MODY akla gelmelidir. Klasik böbrek tutulumu renal kistik hastalıklardır (14).

HNF1B-MODY'de ayrıca genital sistem anomalileri, pankreas hipoplazisine bağlı ekzokrin pankreas yetersizliği, hiperürisemi ve gut, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kolestaz, hipomagnezemi ve erken başlangıçlı hiperparatiroidi görülebilir (5). 17q12 delesyonu varsa ek olarak otizm ve kognitif bozukluklar gibi nörogelişimsel / nöropsikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir (13).

Kaynaklar

1. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):4055-62.

2. Shepherd M, Shields B, Hammersley S et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes PopulationWith Monogenic Diabetes.Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1879-1888.
3. Haliloglu B, Hysenaj G, Atay Z et al. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onsetMODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Sep;85(3):393-9.
4. Ağladıoğlu SY, Aycan Z, **Çetinkaya** S et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Apr;29(4):487-96.
5. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012 May;55(5):1265-72.
6. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):5163-70.
7. Agladioglu SY, Sagsak E, Aycan Z. Urinary C-Peptide/Creatinine Ratio Can Distinguish Maturity-Onset Diabetes of the Young from Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Single-Center Experience. Horm Res Paediatr. 2015;84(1):54-61.
8. Szopa M, Klupa T, Kapusta M, Matejko B, Uciek-lak D, Glodzik W, Zapala B, Sani CM, Hohendorff J, Malecki MT, Skupien J. A decision algorithm to identify patients with high probability of monogenic diabetes due to HNF1A mutations. Endocrine. 2019 Apr;64(1):75-81.
9. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018 Oct;19 Suppl 27:47-63.
10. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. Diabetes. 2002 Dec;51 Suppl 3:S394-404.
11. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. PLoS One. 2013 Jun 14;8(6):e65326.
12. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
13. Roehlen N, Hilger H, Stock F et al. 17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Oct 1;103(10):3601-3610.
14. Bockenhauer **D**, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. Pediatr Nephrol. 2016 May;31(5):707-14.