



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KEÇİÖREN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SKROTAL HİPERPİGMENTASTONU OLAN YENİDOĞAN
ERKEK BEBEKLERİN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ
RİSKİ YÖNÜNDEN TARANMASI**

Dr. Selen GÜLER SELEN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KEÇİÖREN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SKROTAL HİPERPİGMENTASTONU OLAN YENİDOĞAN
ERKEK BEBEKLERİN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ
RİSKİ YÖNÜNDEN TARANMASI**

Dr. Selen GÜLER SELEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Başasistan Uzm. Dr. Fatih Mehmet KIŞLAL

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi, tecrübesi ve alçakgönüllülüğü ile meslek hayatımın ilk adımlarında bana ilham olan değerli hocam Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Sacit GÜNBEY'e,

Bilgilerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen doktorluk mesleğini sevmemde önemli rolü olan Başasistanımız, tez danışmanım Sayın Dr. Fatih KIŞLAL'a,

Tezimin tüm aşamalarında bana destek olan, bilgi birikimi ile yol gösteren, değerli katkı ve yönlendirmelerini gördüğüm Sayın Dr. Ayşe Derya BULUŞ'a

Uzmanlık eğitimimi şekillendiren çok değerli öğretim üyelerimize, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman doktorlarımıza,

Kalıcı dostluklar edindiğim, çalışma yaşamımı güzelleştiren çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Yoğun poliklinik ve servis şartlarında iş birliği içinde çalıştığımız, ayrılmaz parçamız olan bütün hemşireler ve personellerimize,

İstatistiksel analizleri yapmamda bana yol gösterici olan istatistik bölümü üniversite 3. sınıf öğrencisi olan canımdan çok sevdiğim kardeşim Onur GÜLER'e,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip sonsuz sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan annem, babam ve babaanneme,

İhtisasım süresince bana umut aşılayan, güç veren, en büyük desteği gördüğüm hayat arkadaşım Dr. Fırat SELEN'e,

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Selen GÜLER SELEN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	2
2.1.1 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ....	9
2.1.1.1 ETİYOLOJİ.....	9
2.1.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.1.1.3 KLASİK TUZ KAYBETTİREN TİP.....	10
2.1.1.4 KLASİK BASİT VİRİLİZAN TİP.....	11
2.1.1.5 KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	12
2.1.1.6 MOLEKÜLER GENETİK.....	13
2.1.1.7 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE TANI.....	16
2.1.1.8 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE PRENATAL TANI ve TEDAVİ.....	17
2.1.1.9 YENİDOĞAN TARAMASI.....	19
2.1.1.10 TEDAVİ.....	21
2.1.2 11 BETA HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	30
2.1.2.1 TANI.....	31
2.1.2.2 TEDAVİ.....	32
2.1.3 3 BETA-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	32
2.1.4 17-HİDROKSİLAZ / 17-20 LİYAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	34
2.1.5 LİPOİD ADRENAL HİPERPLAZİ.....	35
2.1.6 ANTLEY-BİXLER SENDROMU (P450 OKSİDOREDÜKTAZ EKSİKLİĞİ).....	35

2.1.7	ALDOSTERON SENTAZ EKSİKLİĞİ	36
2.1.8	GLUKOKORTİKÖİD İLE BESKILANABİLEN HİPERALDOSTERONİZİM	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.	BULGULAR.....	41
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇ	60
7.	KAYNAKLAR.....	63



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KAH Tiplerinin Klinik Özellikleri	8
Tablo 2: KAH Tiplerinin Hormon Profili	8
Tablo 3: KAH tiplerinin genetik özellikleri ve insidansı	14
Tablo 4: CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formları	16
Tablo 5: Erken doğan bebeklerde doğum ağırlığına göre anormal 17-OHP	20
Tablo 6: Doğum ağırlığına göre anormal 17-OHP değerlerinin 2009 yılı revizyonu.....	20
Tablo 7: Adrenal Krizde Hidrokortizon Dozu.....	23
Tablo 8: 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı görülen KAH klinik formlarının özellikleri.	29
Tablo 9: Çalışmamızdaki yenidoğan bebeklerin genel özellikleri.....	41
Tablo 10: Yenidoğan bebeklerin serum biyokimya ve 17-OHP düzeyleri	42
Tablo 11: Tablo 11: KAH şüphesi yüksek saptanan yenidoğan bebeklerin özellikleri.....	43
Tablo 12: KAH şüphesi yüksek saptanan yenidoğan bebeklerin 17-OHP düzeyleri.....	44
Tablo 13: 1 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri.....	45
Tablo 14: 1 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP değeri ve serum steroid profili.....	46
Tablo 15: 2 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri.....	47
Tablo 16: 2 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP değeri ve serum steroid profili	47
Tablo 17: 2 no'lu olgunun ACTH uyarı testi sonucu	47
Tablo 18: 3 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri.....	48
Tablo 19: 3 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP düzeyi ve serum steroid profili.....	48
Tablo 20: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre genel özelliklerin karşılaştırılması....	49
Tablo 21: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre anne-baba akrabalığının karşılaştırılması	50
Tablo 22: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre serum biyokimya değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 23: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre serum 17-OHP değerlerinin karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Adrenal korteksten sentezlenen steroid hormonlar	4
Şekil 2: Steroid hormon biyosentez yolu	5
Şekil 3: 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler	9
Şekil 4: Prader evrelemesi	12
Şekil 5: 21-Hidroksilaz defektinde klinik bulgu spektrumu	13
Şekil 6: CYP21 geni ve 6p21.3 bölgesindeki yerleşimi.....	15
Şekil 7: Bazal ve ACTH uyarı testi sırasında 17-OHP değerlerinin	17
Şekil 8: 11 β - hidroksilaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler	31
Şekil 9: 3 β - hidroksisteroiddehidrogenaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler	33
Şekil 10: 17-Hidroksilaz / 17-20 Liyaz Eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler.....	34
Şekil 11: ESPE konjenital adrenal hiperplazi taraması çalışma grubu önerileri	38



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Yenidoğan bebeklerin anne-baba akrabalığı durumu	42
Grafik 2: Skrotal hiperpigmentasyon saptanan yenidoğan bebeklerde KAH oranı	49
Grafik 3: KAH hastalığına sahip olan ve olmayanların 17-OHP değerlerinin değişimi	51



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Adrenal Bez	3
Resim 2: Prenatal tedavinin etkinliği	18



KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AMH: Anti Mülleriye Hormon

AS: Androstenedion

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

CYP11 : 11 β -hidroksilaz enzimi geni

CYP17 : 17,20 liyaz enzimi geni

CYP19: Aromataz enzimi geni

CYP21 : 21-hidroksilaz enzimi geni

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHT : Dihidotetosteron

Δ 4: Androsetanedion

DOC: Deoksikortikosteron

ESPE: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğunun (European Society for Pediatric Endocrinology)

FSH: Folikul uyarıcı hormon

GC-MS: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HPLC: Yüksek performans sıvı kromatografisi

HPA: Hipotalamik-pituiter-adrenal

KAH: Konjenital Adrenal Hipreplazi

LH: Luteinleştirici Hormon

LC-MS/MS: Sıvı kromatografisi ve takiben tandem kütle spektrometresi

MS/MS: Tandem kütle spektrometresi

POMC: Proopiomelanokortin

POR: P450 oksidoredüktaz

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

StAR: Steroidogenik Akut Regulator Protein

TK: Tuz Kaybettiren

3 β -HSD: 3-beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz enzimi

11 β -OH : 11 β -hidroksilaz

11-DOC: 11-deoksikortikosteron

17 β -HSD :17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz

17-OHP: 17 hidroksiprogesteron

21-OH: 21 hidroksilaz

ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kortizol sentezinde rol oynayan beş enzimden birinin eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resessif kalıtılan bir hastalık grubudur. KAH vakalarının % 90'ından fazlasını 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır. KAH taraması 21-hidroksilaz enzim eksikliğini saptanmaya yöneliktir. KAH hastalığı uygun tanı yöntemleri bulunan, kolay ve ucuz tedavisi olan bir hastalıktır. Özellikle klasik tuz kaybettiren tip konjenital adrenal hiperplazinin adrenal yetmezlik ortaya çıkmadan tanınması, tüm bebeklerde mortalite ve fiziksel ve bilişsel morbiditenin azaltılmasında önem taşımaktadır. Erkek bebeklerde hekimi uyaracak kuşkulu genital yapı bulunmadığı için KAH tanısında gecikmeler olmakta ve bu bebeklere ancak ciddi adrenal yetmezlik geliştiğinde tanı konulabilmektedir. Bu nedenle pek çok ülkede 21-hidroksilaz eksikliğinde artan bir ara metabolit olan 17-OHP düzeyine topuk kanından bakılarak hastalık yenidoğan döneminde taranmaktadır. Ülkemizde KAH taraması yapılmamaktadır. Akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde KAH insidansının yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak ülkemizde KAH insidans ve prevalansına ait hala bir veri yoktur. Çalışmamızın amacı Skrotal hiperpigmentasyon saptanan asemptomatik erkek yenidoğanlarda KAH sıklığının belirlenmesi, erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması, ülkemizde nesnel bir ölçüt ile KAH taraması yapılmasının gerekliliğine dikkat çekmektir. Bu amaçla çalışmamıza Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğine getirilen ve hekimler tarafından skrotal hiperpigmentasyon olduğu düşünülen asemptomatik 82 bebek dahil edildi. Olguların gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, vücut boyları ve diğer fizik muayene notları, serum biyokimya değerleri ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri (17-OHP) kaydedildi. 17-OHP düzeyleri Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) çalışma grubu önerilerine göre değerlendirildi. Buna göre 82 hastanın 3 tanesinde yüksek KAH şüphesi bulundu. Bu 3 hasta ileri değerlendirmeye tabi tutulduğundaysa 2'sinin klasik tuz kaybettiren tip KAH, 1 tanesinin ise basit virilizan tip KAH tanısı aldığı görüldü. Çalışmamıza dahil edilen 82 skrotal hiperpigmentasyonu olan erkek yenidoğan bebeğin %3,65'inde (n=3) KAH hastalığı saptandı. KAH hastalığına sahip olan 3 yenidoğan bebek ile KAH tanısı dışlanan 79 yenidoğan bebeğin 17-OHP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Sonuç

olarak skrotal hiperpigmentasyon KAH şüphesi açısından önemlidir. Yenidoğan bebek muayenesinde hekim skrotal hiperpigmentasyon saptadığında, bebeği KAH yönünden araştırmalıdır. Biz bu çalışmamızda skrotal hiperpigmentasyonu olan bebeklerde KAH prevalansı yüksek bulunduğundan (%3,65), ülkemizde tarama programı içerisinde olmayan KAH hastalığı program dahiline alınana kadar, KAH taramasında skrotal hiperpigmentasyonun önemini vurguladık.



ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of disorders with autosomal recessive inheritance, caused by a deficiency of one of five enzymes needed for cortisol biosynthesis in adrenal cortex. %90 of CAH patients have the 21-hydroxylase enzyme deficiency. Treatment of CAH is cheap and easy with adequate and early prognosis. Early diagnosis is very important at salt wasting CAH to prevent the mortality and morbidity. On the other hand with male sex, prognosis can be confusing with lack of physical examination findings. It may cause severe acute adrenal crisis. In many countries CAH screening program is based on 17-OHP levels from heel-stick blood samples on filter paper. There is no screening program for CAH at Turkey. In this study we aim diagnosing non-symptomatic male CAH patients with inspecting scrotal hyperpigmentation. Age, gestational week, birth weight, maternal age and scrotal hyperpigmentation according to physician were recorded 82 patients was included the study and three of them (%3.65) were identified with CAH. Two of three were identified as salt wasting CAH and one of them was identified as simple virilizing CAH. 17-OHP values between CAH and scrotal hyperpigmentation groups were not statistically significant ($p < 0.05$). Scrotal hyperpigmentation could be important for early diagnosis of CAH at male sex gender. This type of newborns should examine more carefully for CAH diagnosis. In our country lack of screening program canalise us physical examination. And this could be important till CAH joins the screening program.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezde kortizol sentezi için gerekli olan 5 enzimden oluşan sistemin birinde eksiklik ya da defekt olması nedeni ile ortaya çıkmaktadır. KAH otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır ve kuşkulu genitalya başta olmak üzere çeşitli klinik semptomlara neden olmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazi insidansı ülkemiz dışı yapılan çeşitli çalışmalarda 5000 ila 18000 yenidoğanda 1 olarak bildirilmektedir.

Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan en sık (%90) görülen enzim kusuru 21-hidroksilaz (21-OH) defektidir (1). Klasik ve klasik olmayan olarak iki gruba ayrılır. Klasik formun iki tipi vardır: Tuz kaybettiren formu (%75) ve virilizan formu (%25). Tuz kaybettiren formunda yenidoğan döneminde kız çocuklarda hafif kliteromegaliden erkek dış genitalya görünümüne kadar olabilen kuşkulu genital yapı görülebilir. Erkek bebekler tamamen asemptomatik olabileceği gibi yalnızca hekimi şüphelendirecek fizik muayenede skrotal hiperpigmentasyonla prezente olabilir. Tedavisiz olgularda yaşamın ilk bir yılında kusma, diare, dehidratasyon, letarji ve şok tablosunun görüldüğü ölümcül seyreden akut adrenal kriz ile karşılaşılabilir (2). Bu nedenle birçok gelişmiş ülkede bu hastalık için yenidoğan taraması yapılmaktadır. Yenidoğan KAH taraması 21-OH eksikliklerini saptamaya yöneliktir. Olguların erken tanı ve tedavisi ile mortalite ve ayrıca fiziksel ve bilişsel morbidite azalmaktadır. İkinci sıklıkta konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzim defekti 11-beta hidroksilaz enzimi defektidir (3). Daha az görülen diğer enzim defektleri (%2-5); 3-beta hidroksilaz, 17-alfa hidroksilaz/17,20 liyaz ve steroidogenik akut regülatör protein (Lipoid hiperplazi) defektidir.

Bu çalışmada skrotal hiperpigmentasyon saptanan asemptomatik yenidoğanlarda KAH sıklığının belirlenmesi, erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır. Türkiye genelinde ortalama akraba evliliği %20-25 civarındayken bazı bölgelerde bu oran %50'ye yakındır. Bu nedenle ülkemizde KAH insidansının yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak ülkemizde KAH insidans ve prevalansına ait hala bir veri yoktur. Ayrıca ülkemizde KAH için, fizik muayene dışında, mevcut tarama programı yoktur. Çalışmamızda; ülkemizde nesnel bir ölçüt ile KAH taraması yapılmasının gerekliliğine dikkat çekmek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

İlk kez 1865'te DeCrecchio tarafından dişi pseudohermafroditizmlili bir hastada tanımlanmıştır (4).Konjenital adrenal hiperplazi kortizol biyosentezinin otozomal resesif bozukluklarının bir ailesidir. Kortizol eksikliği adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu artırır ve bunun sonucu olarak adrenokortikal hiperplazi gelişir ve kortizol biyosentezindeki ara metabolitlerin aşırı yapımına neden olur. Klinik bulgular eksik olan enzime, eksiklik derecesine, azalmış son ürüne ve artan öncül hormon sentezi düzeyine göre değişir (3).

Eksik olan enzim tipine göre görülen klinik tablolar:

1. 21 hidroksilaz enzim eksikliği
2. 11 β -hidroksilaz enzim eksikliği
3. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği
4. 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz enzim (CYP17) eksikliği
5. 20-22 desmolaz (StAR) eksikliği - Konjenital lipoid adrenal hiperplazi

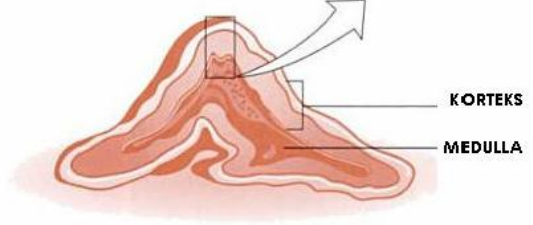
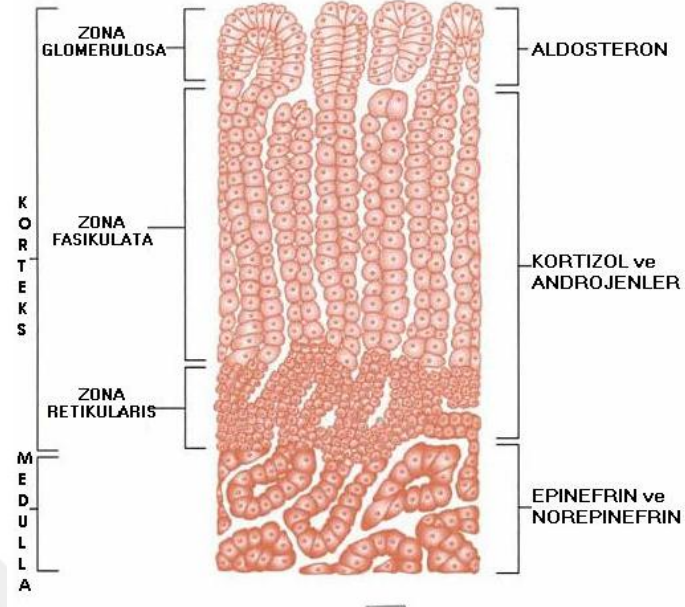
Steroid Sentezi Regülasyonu

Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere 2 bölgeye ayrılır. Adrenal korteks de anatomik olarak 3 bölgeye ayrılmaktadır (resim-1):

- 1)Zona glomerulosa: Ağırlıklı olarak mineralokortikoidlerin sentezlendiği tabaka.
- 2) Zona fasciculata: Ağırlıklı olarak glukokortikoidlerin sentezlendiği tabaka.
- 3) Zona retikularis: Ağırlıklı olarak androjenlerin sentezlendiği tabaka.

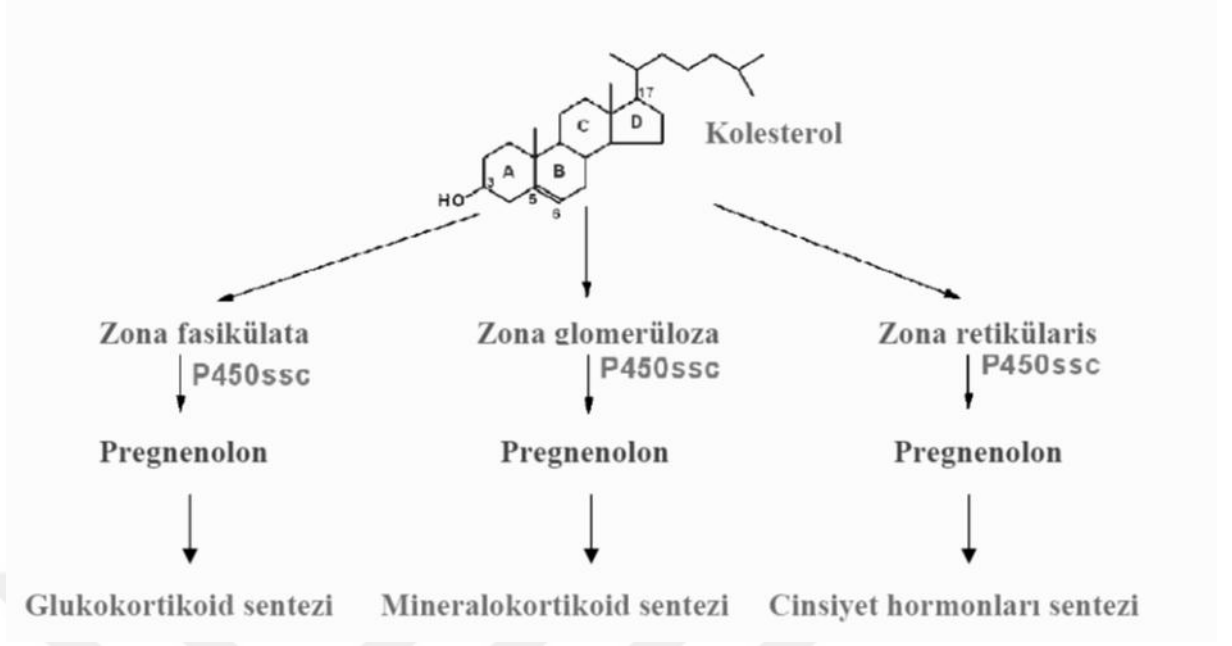
Adrenal korteks fonksiyonlarına baktığımızda; mineralokortikoidler sodyum geri alımı ve potasyum atılımını düzenler, glukokortikoidler enerji ve kemik metabolizmasında ve nöronal ve immun hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alırlar, androjenler ise büyüme, genital gelişim ve pubertenin düzenlenmesinde rol alırlar.

Adrenal medulladan ise adrenalini ve noradrenalini salgılar; kan basıncı ve kalp atım hızını düzenlemede görev alır.



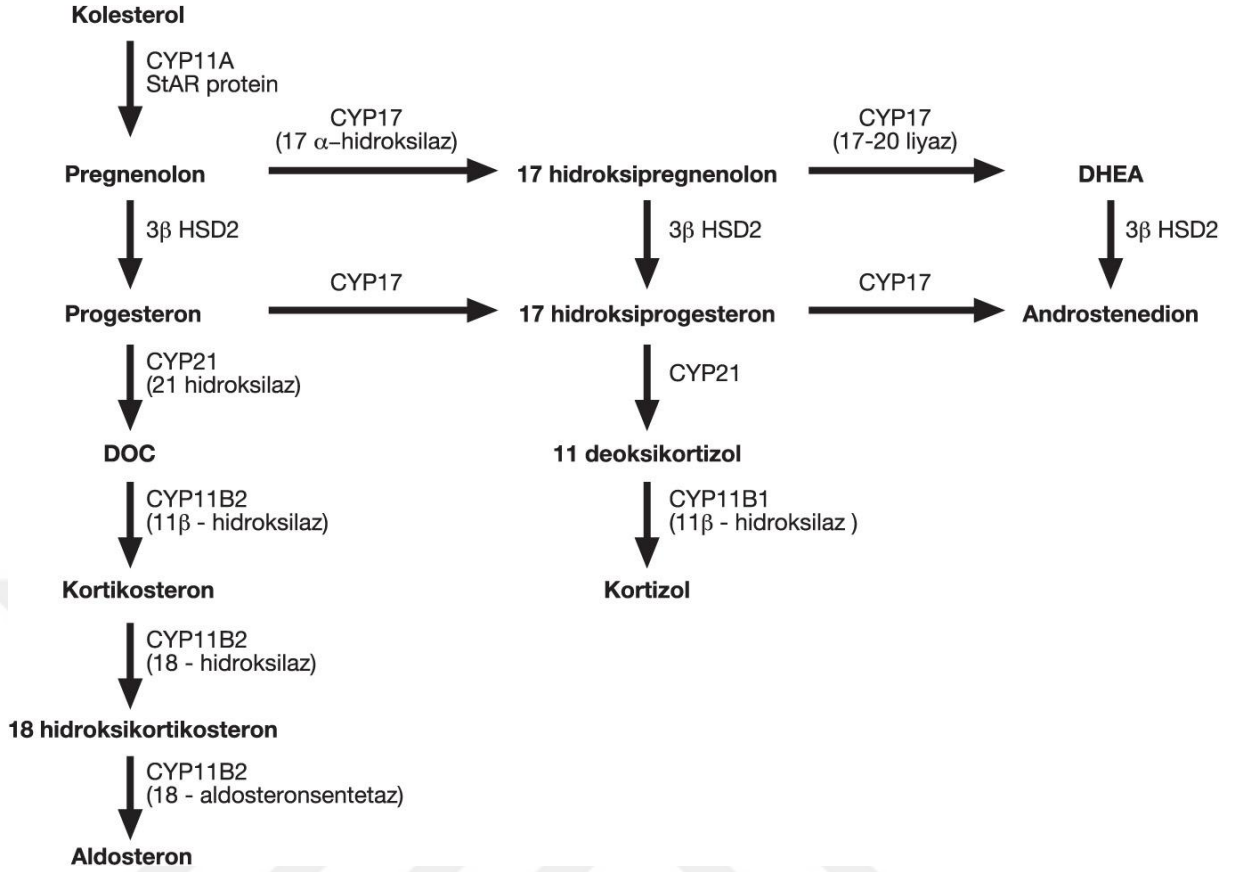
Resim 1: Adrenal Bez (5)

İnsandaki tüm steroid yapılı hormonlar kolesterolden sentezlenir. Steroid sentezinden görevli hücreler plazmadaki lipoproteinlerden, kolesterol esterlerinden ve asetattan kolesterol sentezleyebilirler. Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık olarak % 80'i lipoproteinlerden ve özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolden elde edilir (6).



Şekil 1: Adrenal korteksten sentezlenen steroid hormonlar

Adrenal hormonların sentezinin ilk aşaması, kolesterolün mitokondri dış zarından iç zarına doğru taşınmasıdır. Steroidogenik akut regülatuar protein (StAR) bu transportu gerçekleştirir. Steroid sentezindeki ilk enzimatik aşama kolesterolün pregnenolona dönüşmesidir (şekil-1). Bu reaksiyon mitokondrial sitokrom p450 enzimi olan CYP11A ile gerçekleşir. Pregnenolon, steroid hormonların sentezinde öncül madde olarak kullanılmaktadır. Glomeruloza tabakasında mineralokortikoidlerin sentezi için endoplazmik retikulum ve mitokondride yer alan 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi (3b- HSD) pregnenolonu progesterona dönüştürür ve şekil-2’de gösterildiği gibi 4 farklı enzimatik reaksiyondan sonra aldosteron sentezlenir (6).



Şekil 2: Steroid hormon biyosentez yolu

Kortizol sentezi için fasikulata ve retikularis tabakalarında endoplazmik retikulumdaki CYP17 (17- α hidroksilaz/17,20 Lyase)

pregnenolonu 17 α -hidroksipregnenolona dönüştürür ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzimi etkisiyle 17 α -hidroksiprogesteronla dönüşür. Bir sonraki basamakta 17- α hidroksiprogesteron, CYP21 enzimi etkisiyle 11-deoksikortizola ve bu da mitokondrial CYP11B1 ile kortizole dönüşür (6).

Adrenal korteksin retikularis tabakasında ve gonadlarda CYP17 enziminin 17,20 liyaz aktivitesiyle, 17 α -hidroksipregnenolon, dehidroepiandrosterone (DHEA) dönüşür ve bir sonraki aşamada 3- β HSD enzim etkisiyle androstenediona ve gonadlarda 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi vasıtasıyla testosterona dönüşür. Overdeki aromataz (CYP19) enzimi; androstenedion ve testosteronu, österojen ve östradiole dönüştürebilir, ayrıca testosteron hedef dokuda 5 α -redüktaz enzimi sayesinde dihidrotestosterona metabolize olur (6-8).

Kortizol eksikliği ACTH sekresyonunu artırır ve böylece adrenokortikal hiperplazi olur, eksik enzim öncesindeki ara metabolitlerin artışı görülür. Eksik olan

enzimatik basamağa bağlı olarak, mineralokortikoid eksikliği veya fazlalığına ait belirti, bulgu ve laboratuvar bulguları olabilir.

Ön hipofizde adrenokortikotropin (ACTH)'nın prekürsörü olan proopiomelanokortin (POMC) salgılanır ve ondan da enzimatik ayrılma ile ACTH ortaya çıkar. POMC artışı nedeni ile alfa-melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) uyarılarak etkilenen vakalarda hiperpigmentasyona neden olmaktadır. Bu hastalarda gözlenen hiperpigmentasyondan yüksek ACTH düzeyleri sorumludur (9). Cilt hiperpigmentasyonu KAH tanısında değerlidir.

İç ve Dış Genital Farklılaşması

Wolf ve Müller kanalları embriyogenezisin yaklaşık 8. Haftasına kadar birlikte dirler. Bu dönemin ardından yalnızca bir sistem gelişmeye başlar. Bu gelişen sistem özel kanal ve bezlere dönüşürken, diğer sistem ise kaybolur (10).

Testosteron, fetal testislerden Leydig hücreleri oluşunca (8. hafta) sentezlenmeye başlar. Salgılanan testosteron, Wolf kanal sisteminin epididim, vas deferens ve seminal kanalların gelişimini başlatır. Fetusta SRY geni ve testis yok ise, anti mülleriyan hormon (AMH) eksikliği sonucu ve fetal overler tarafından üretilen östrojen etkisiyle Müllerian sistemden fallop tüpleri, uterus ve üst vagina gelişir. Testosteron yokluğunda Wolf kanalı geriler. Bipotansiyel dönemde (6. haftaya kadar) dış genitaler genital tüberkül, ürogenital sinus ve iki lateral labioskrotal şişlikten oluşur. Her iki kanal sisteminin de beraber olduğu iç genitalerin aksine, dış genitaler nötral olup gonadal steroid hormon sinyallerine göre sadece ya dişi ya da erkek yapılarına dönüşürler (10). Androjen etkisinin yokluğunda ürogenital sinüs katlanması açık kalır ve ürogenital sinüs katlantısı labia minusları oluşturur, labioskrotal katlantılar labia majörleri oluşturur, genital tüberkülden klitoris ve ürogenital sinusten vagina ve üretra oluşur (10).

Embriyo gelişiminin önemli safhalarında androjenlere maruz kalmak farklı ölçülerde maskülinizasyona sebep olur. 9-14. haftalardaki androjen maruziyeti dişi fenotipindeki fetusta klitoral hipertrofi ve hipospadias gibi farklılıklara yol açar. Erkek fetusta ise 12. haftada lokal androjen düzeyi ya da androjen aktivitesi yeterli değilse, yetersiz maskülinize olmuş dış genitaler görülür. Erkek ve dişi dış genitalerin yapısal bozuklukları anormal androjeni gösterir.

Dişilerdeki konjenital adrenal hiperplazi dış genitallerin maskülinizasyonu ile görülmektedir ve adrenal korteksten fazla miktarda androjen üretiminin gösterilmesiyle tanı konulur. Androjen miktarı ve bu miktara maruz kalma süresine göre farklı derecelerde fenotipik bozukluklar görülür. KAH olan dişilerde AMH salgılanmadığından fallop tüpleri, uterus ve üst vagina normal gelişir. Wolf kanalı gelişimi olmaz, ancak dış genitaller değişebilir. 10. haftadan sonraki maruziyetlerde ise, bu etkilenim vagina ve üretra ayrıldıktan sonra, fazla miktardaki androjenin etkisi sadece klitoral hipertrofi ile sınırlı olabilir. Ancak 12. haftadan önce aşırı androjen varlığı labiumların ilerleyici füzyonuna, ürogenital sinüs oluşumuna ve hatta üretranın fallus boyunca kapanmasına (klinik görünüm hipospadias) yol açar (10).

Fazla miktardaki adrenal aktivitesi iç genitallerin farklılaşmasını etkilemez. Çünkü adrenal korteksin anlamlı olarak islevsel olduğu 10-12. haftalardan önce iç genital gelişimi tamamlanır. Dişi dış genital fenotipi 20. haftaya kadar tamamlanmadığından, 10-12. haftalardaki erken androjen fazlalığı tamamen maskülinizasyona yol açabilir. Geç hiperandrojenizm (18-20. hf) sınırlı kuşkulu genital yapıya yol açar. Klitoris büyüklüğü androjen fazlalığının zamanlanmasından çok miktarıyla ilgilidir (10).

Konjenital adrenal hiperplazi eksik olan enzime ve bu enzimin miktarına, biriken ya da eksik olan steroid hormon profiline göre çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir (Tablo-1). Ve bu klinik tablolarda farklı laboruar bulguları gözlenir, böylece KAH ayırıcı tanısı yapılabilir (tablo-2).

	Ambiguous genitalya		Klinik bulgular		
	Kız	Erkek	Tuz kaybı	Hipertansiyon	Adrenal kriz
21-OH eksikliği					
Tuz kaybı formu	+	-	+	-	+
Basit virilizan form	+	-	-	-	Nadir
11 β-OH eksikliği	+	-	-	+	Nadir
3 β-HSD eksikliği	\pm	+	+	-	+
17 α-OH eksikliği	-	+	-	+	Yok
Lipoid KAH	-	+	+	-	Sık

Tablo 1: KAH Tiplerinin Klinik Özellikleri

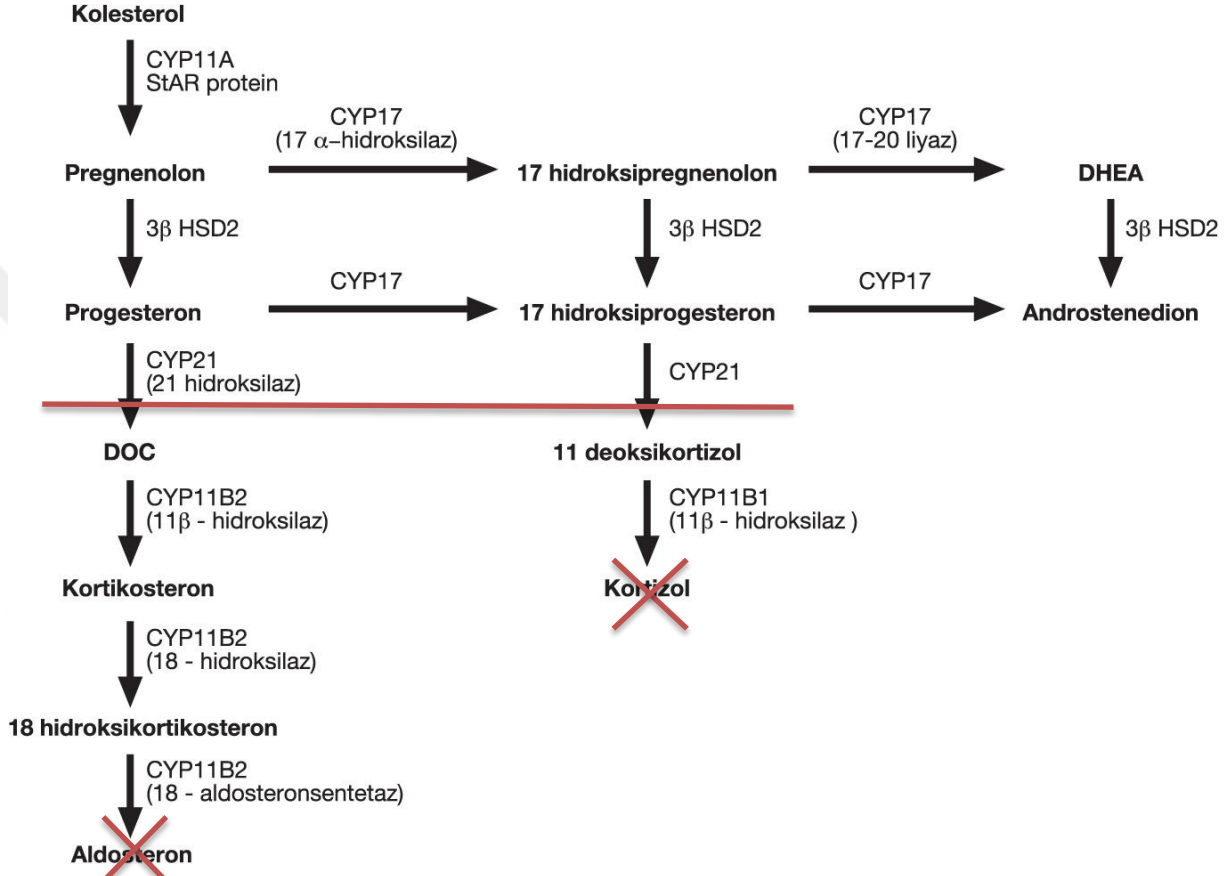
	PLAZMA HORMON PROFİLİ					
	17-OHP	$\Delta 4$	DHEA	T	ALD	RENİN
21-OH eksikliği						
Tuz kaybı formu	↑↑↑↑	↑↑	N/↑	↑	↓	↑↑
Basit virilizan form	↑↑↑	↑↑	N/↑	↑	N	↑
11 β-OH eksikliği	N/↑	↑↑↑	↑	↑	↓↓	↓↓
3 β-HSD eksikliği	↑	↑	↑↑↑	↑/↓	↓↓↓	↓↓↓
17 α-OH eksikliği	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Lipoid KAH	~ 0	~ 0	~ 0	~ 0	~ 0	↑↑↑↑

17-OHP: 17-hidroksiprogesteron
 $\Delta 4$: androstenedion, T: testosteron, Ald: aldosteron, DHEA: Dihidroepiandrostenedion
21-OH: 21 hidroksilaz, 11 β -OH: 11 β -hidroksilaz, 17 α -OH: 17 α -hidroksilaz

Tablo 2: KAH Tiplerinin Hormon Profili

2.1.1 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Olguların %90'ını oluşturur. Klinikte enzim eksikliği derecesine göre farklı klinik tablolar ile karşılaşılır. Şekil-3'te 21-OH enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler gösterilmiştir.



Şekil 3: 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler

2.1.1.1 ETİYOLOJİ

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının %90'ından fazlası 21-hidroksilaz enzimi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu enzim sırasıyla progesteronu ve 17-hidroksiprogesteronu (17-OHP) hidroksiller. Bu dönüşüm sırasıyla aldosteron ve kortizol sentezlenmesi için gereklidir. “Tuz kaybettiren” formu ağırdır ve iki hormon eksikliği de vardır. Daha hafif olarak etkilenen vakalar yeterli miktarda aldosteron sentezleyebilirler fakat adrenal bez kaynaklı androjen düzeyleri yüksektir, bu forma “basit virilizan hastalık” adı verilmektedir. Bu iki form birlikte klasik 21-

hidroksilaz eksikliği olarak adlandırılır. Klasik olmayan hastalığa sahip olan vakalarda hafif androjen fazlalığı bulguları görülebilir (11).

2.1.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Klasik 21-OH eksikliği 15.000-20.000 doğumda 1 görülür. Yaklaşık %70'inde tuz kaybettiren form, %30'unda ise basit virilizan form saptanmaktadır. Klasik olmayan KAH vakalarının prevalansı yaklaşık 1/1000'dir ancak Askenazi Yahudileri ve İspanyollar gibi belli etnik gruplarda daha sık görülmektedir (12).

2.1.1.3 KLASİK TUZ KAYBETTİREN TİP

Enzimin komplet eksikliği mevcuttur. ACTH yüksektir, serum kortizol seviyesi düşüktür. Bu formda kortizol prekürsörleri artmıştır ve aldosteronun yetersiz salınımı nedeni ile ağır tuz kaybı bulguları gözlenir. Tuz kaybı aldosteron eksikliğinin derecesi ile paraleldir. Kortizol prekürsörlerinin artışı androjen üretiminde artışa neden olur. Fetal dönemde aşırı androjen maruziyeti dışı yenidoğanda virilizan dış genital görüntüye sebep olur. 21-OH eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi şüpheli genital yapının en sık şekli ve neonatal ölümlerin en sık endokrin nedenidir (12). Aldosteron eksikliği nedeni ile renal tübüllerde sodyum tutulamaz ve potasyum atılamaz. Yenidoğan döneminde mortal seyredebilen adrenal kriz görülebilir. Yenidoğan bebeklerde beslenme güçlüğü, kilo kaybı, gelişme geriliği, kusma, dehidratasyon, hipotansiyon, hiponatremi ve hiperkalemi adrenal krize (azotemi, vasküler kollaps, şok ve ölüm) neden olur. Adrenal kriz, yaşamın ilk 4 haftasında ortaya çıkar ve erkek çocuklar bunun için daha risklidirler. Çünkü dış genitalleri normal fenotipte olduğundan atlanabilirler ancak, kız çocuklarında kuşkulu genital yapı olması nedeniyle daha erken tanı konulabilir(12) . Daha hafif vakalarda özellikle de stres sonrası gelişen faktörlerle adrenal kriz ortaya çıkabilir (13).

Klasik konjenital adrenal hiperplazide kız bebekler intrauterin etkilenebilirler. Kritik dönemlerde androjenlere maruz kalma farklı ölçülerde maskülinizasyona neden olur. Intrauterin 9-14. haftalardaki androjen maruziyeti dışı fenotipinde klitoral hipertrofi ve labioskrotal füzyon gibi farklılıklara yol açar. Erkeklerde ise lokal androjen konsantrasyonu ya da aktivitesi yetersizse, yetersiz maskülinize olmuş dış genitaler görülebilir. Erkek ve dış genitalerin yapısal bozuklukları anormal androjeni

gösterir (10). Intrautein 10-12. haftalardan önce iç genitalerin gelişimi tamamlandığından, adrenal korteks işlevselliğinden etkilenilmez ve iç genitaler normal olarak gelişirler (10). Doğum sonrası dahi hiperandrojeneminin etkisi devam eder ve klitoral büyüme, aşırı gelişme, akne ve erken kıllanmalar görülebilir. Kemik yaşı ilerlemesi ile tedavisiz olgularda boy kısalığı görülebilir. Ayrıca pubertal gelişim bozulur ve infertilite görülebilir. İyi bir tedavi ve takiple puberte gelişimi ve fertilitte sağlanabilir (13).

2.1.1.4 KLASİK BASİT VİRİLİZAN TİP

Bu formun en belirgin özelliği ilerleyici virilizasyona neden olması ve somatik gelişmenin hızlı olmasıdır. Orta derecede enzim eksikliği söz konusudur. Enzim aktivitesi yaklaşık %1 kadardır. ACTH artışı ile kortizol düzeyleri normal seviyelerde tutulabilir ancak artan ACTH'ya bağlı kortizol prokürsörleri ve androjenler aşırı yapılır. Yenidoğan erkek çocuklar doğumda asemptomatik normal genitalyaya sahipken, yenidoğan kız çocuklarda değişken derecelerde ambigus genitalya olabilir (14). Virilizasyon derecesi enzim eksikliği şiddeti ve androjen yüksekliği ile paraleldir. Virilizasyon derecesi Prader evrelemesine göre belirlenir (4).

Prader evrelemesi (şekil-4):

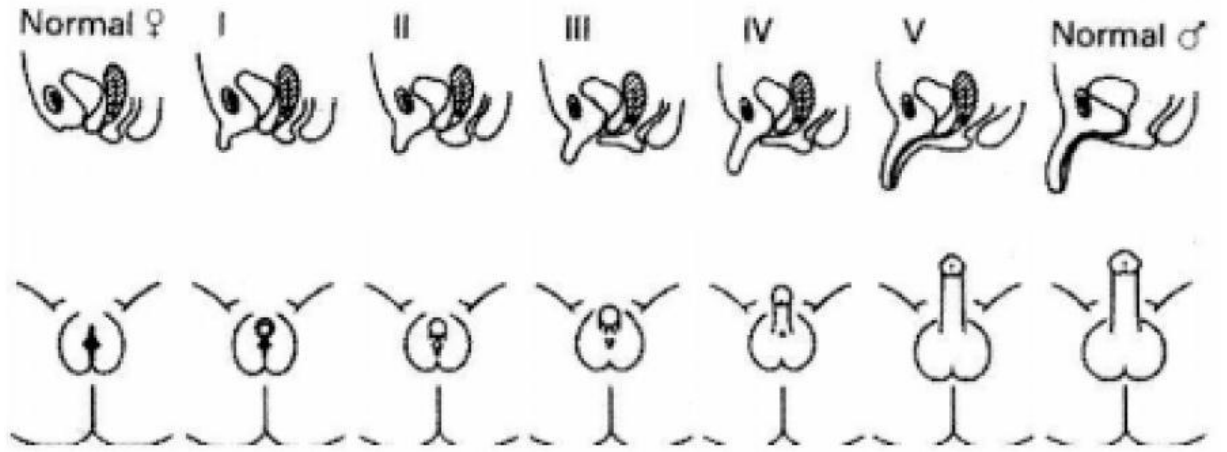
Prader I: Kliteromegali

Prader II: Kliteromegali ve parsiyel labiaskrotal fuzyon

Prader III: Kliteromegali, labiaskrotal fuzyon ve tek orifis

Prader IV: Büyük fallus ve tabanında ufak urogenital sinus

Prader V: Erkeğe benzer görünüm, üretral meatus glans ucunda



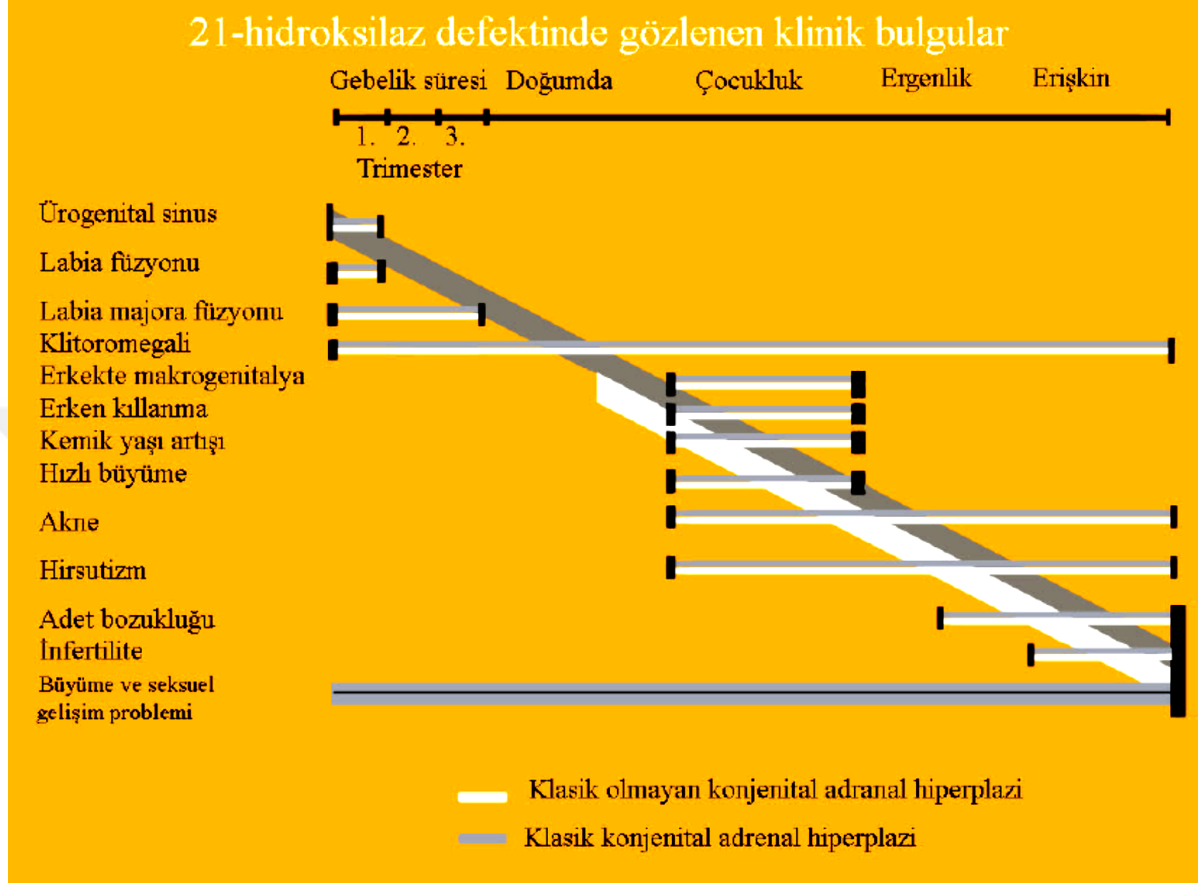
Şekil 4: Prader evrelemesi (15)

Yenidoğan döneminde erkek bebeklerde dış genital muayene bulguları silik olmakla birlikte dikkatli yapılan fizik muayene ile meme başında ve skrotumda hiperpigmentasyon varlığı ile makropenis dikkati çekebilir. Basit virilizan formlu hastaların tanısının gecikmesi ve dolayısıyla bu hastalara uygun tedavi başlanmamış olması halinde yaşamın ilk 5 yılı içerisinde virilizasyonda ilerleme ve artmış androjenlerin etkisi ile periferik erken puberte görülür. Kemik yaşında ilerleme sonucu epifiz hatları erken kapanır ve erişkin dönemde boy kısalığı görülür (4,13).

2.1.1.5 KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Klasik olmayan formda da kısmi (%20-60) enzim defekti mevcuttur. Bu form postnatal dönemde hiperandrojenemi ile ortaya çıkar. Bu formda kız bebekler doğumda virilize değildirler. Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplaziye late-onset, postpubertal, hafif form veya akkiz konjenital adrenal hiperplazi de denmektedir. Bu formda tanımlanan enzim eksiklikleri 21-OH, 11 β -OH, 3 β -HSD eksiklikleridir (16). Yetişkinlerde ya da adölesanlarda adet düzensizliği, sekonder amenore, oligoamenore ve hirsutizm görülebilir. Erkeklerde hiperandrojenemiye bağlı klinik bulgular zor tanımlanabilir ve bunlar erken puberte, boy kısalığı ve fertilitede azalma şeklinde olabilir (17).

Bu çeşitli 21-OH eksikliğine bağlı gelişen KAH farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. 21-OH defektine bağlı görülen klinik bulgu spektrumu şekil-5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: 21-Hidroksilaz defektinde klinik bulgu spektrumu (18)

2.1.1.6 MOLEKÜLER GENETİK

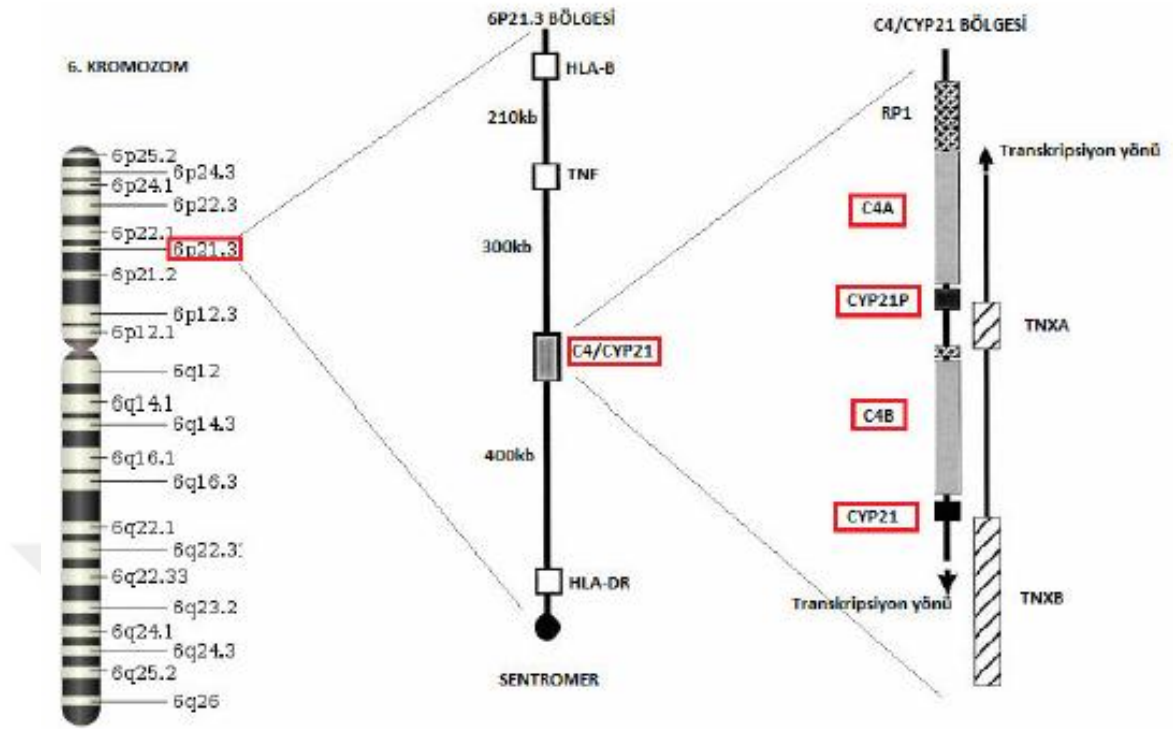
En fazla saptanan mutasyon CYP21A2 genindedir (19). Farklı enzim eksiklikleri nedeni ile oluşan KAH tiplerinin genetik özellikleri ve insidansı tablo-3'te gösterilmiştir. 21-OH sitokrom p-450 süpergen familyasına mensuptur ve insan lenfosit antijen kompleksinde 6. kromozomun kısa koluna (6p21.3) yerleşmiştir (Şekil-6)(11). CYP21 ve onun homoloğu, pseudogen CYP21P serum komplementinin dördüncü komponenti C4 izoformunu kodlayan, C4B ve C4A olarak adlandırılan 2 gen ile sıralı şekilde bulunmaktadır. CYP21 ve CYP21P her biri 10 ekzon içerir ve ekzonlarda % 98 sekans homolojisi ve intronlarda da yaklaşık olarak % 96 oranında sekans homolojisi vardır (14). Şimdiye kadar 21-OH eksikliğine sebep olabilecek CYP21 geninde 50 civarında mutasyon saptanmıştır.

Birçok otorite 21-OH eksikliği oluşturacak delesyon mutasyon ve spesifik nokta mutasyonlarını bazı hastalarda göstermişlerdir. En yaygın mutasyonlar CYP21 ve CYP21P arasındaki rekombinasyonlarla iki şekilde oluşabilmektedir. Birincisi eşit olmayan krosingoverler büyük skalalı DNA delesyonuna neden olur, ikincisi ise gen konversiyonları CYP21P pseudogeninde bulunan daha küçük skala zararlı mutasyonların CYP21'e transferi ile sonuçlanır (20).

	Defektif gen	Kromozom yeri	İnsidans
21-OH eksikliği	CYP21	6p21.3	1/10-18000
11 β-OH eksikliği	CYP11B1	8q24.3	1/100000
3 β-HSD eksikliği	HSD3B2	1p13.1	Nadir
17 α-OH eksikliği	CYP17	10q24.3	Nadir
Lipoid KAH	10q24.3	8p11.2	Nadir

Tablo 3: KAH tiplerinin genetik özellikleri ve insidansı

İlk tanımlanan mutasyon exon 7, kodon 281'de valin yerine lösin aminoasidi geçmesiyle oluşan mutasyon olup bugün için tüm 21-OH eksikliğindeki mutasyonların % 59'u bu tiptedir (21). Hindistan'da yapılan bir çalışmada KAH hastalarında en sık i2g mutasyonu (% 20) saptanmıştır . En yaygın ikinci mutasyon ise p.R356W (% 14.5) olarak bulunmuştur (19).



Şekil 6: CYP21 geni ve 6p21.3 bölgesindeki yerleşimi

21-OH eksikliğine bağlı KAH, HLA kompleksine bağlı olarak otozomal resesif geçiş gösterir. Diğer KAH formları HLA bağlantılı değildir. Kuzey Avrupadaki tuz kaybettiren tipteki KAH'de sıklıkla HLA-A3, Bw47, DR7 ortak iken Askenezi Yahudilerinde 21-OH eksikliğine bağlı klasik olmayan KAH'de val281leu mutasyonunu taşıyan HLAB14, DR1 ortaktır (6).

Genetik defekt sonucu 17α -hidoksipregesteron (17-OHP)'un 11-deoksikortizole dönüşümü olmaz, kortizolün prekürsörü 17-OHP ve birlikte adrenal androjenler artar (22,23). Fenotip ile genotip uyumu ciddi 21-OH aktivitesi azalmasına yol açan durumlarda iyi korelasyon gösterirken, hafif genetik defektlerde genotip ile fenotip arasındaki ilişki komplekstir ve tam bir korelasyon yoktur (4,24). Spesifik mutasyonlar tuz kaybettiren, basit virilizan ve klasik olmayan olmak üzere üç tip 21-OH eksikliği kliniği oluşturur (24). Tablo-4'de CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formlarından bazıları verilmiştir. Bunlardan Kalsik 21-OH defektinde en sık görülen mutasyon intron2 splice mutasyonudur (A/C659G) .

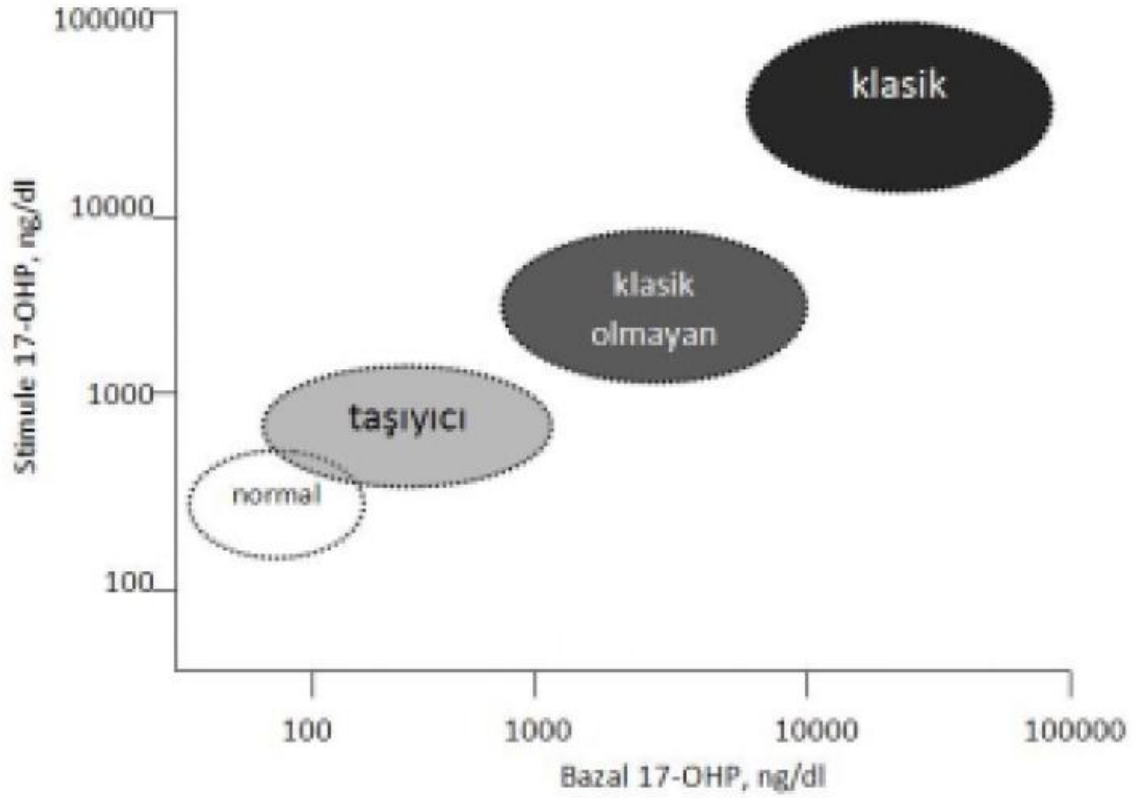
Mutasyon Tipleri	Nükleotid Substitüsyonu	Ekzon	Klinik Form
İntron 2 splice	656A/C → G	2	Tuz Kaybettiren
Ile 172 Asn	1004T → A	4	Basit Virilizan
Val 281 Leu	1688G → T	7	Klasik olmayan KAH
Arg 356 Trp	2113C → T	8	Tuz Kaybettiren
Gln 318 Stop	1992C → T	8	Tuz Kaybettiren

Tablo 4: CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formları (4)

2.1.1.7 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE TANI

Kortizol etkili biçimde sentezlenemediğinden ACTH düzeyi yükselerek adrenal korteks hiperplazisine ve normalden yüzlerce kat yüksek olabilen öncül steroid düzeylerine neden olur. Bu öncül steroidlerin yüksek serum düzeylerinin saptanması ile tanı konur (11). 21-OH eksikliğinde serumda belirlenen en önemli öncül steroid 17-OHP yüksekliğidir. Normal sağlıklı yenidoğanlarda 100 ng/dl'nin altında iken, 800 ng/dl üzerindeki değerler tanı koydurucudur, etkilenmiş vakalarda 17-OHP düzeyi genellikle 10.000 ng/dl'nin üzerindedir.

Klasik olmayan KAH'de 17-OHP'nin pulsatil ve diurnal değişim göstermesi sebebi ile öğlene doğru, akşamüstü normal sonuçlar elde edilebilir. Bu sebeptendir ki tek ölçüm yapılıyorsa sabah saat 08:00'den sonra yapılmalıdır. Ancak diurnal ritme uygun dahi ölçüm yapılsa hafif defekt nedeniyle hafif yükselmiş bir 17-OHP düzeyi ile klasik olmayan KAH dışlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle tanı için sabah 08:00'de başlanan ACTH testine 60 dakikadaki 17-OHP cevabı esas alınmalıdır (25). Dolayısıyla artmış 17-OHP değerleri genellikle tek başına yeterli değildir. Bu yüzden ACTH uyarı testi kullanılmalıdır (26). Bazal ve ACTH uyarımı sonrası 17-OHP değerlerinin normogramı şekil-7'de gösterilmiştir. Tuz kaybedici tipteki KAH hastalarında 17-OHP seviyesi ACTH stimülasyonu ile 100.000 ng/dl'nin üzerine çıkarak en yüksek seviyesini alabilir (4).



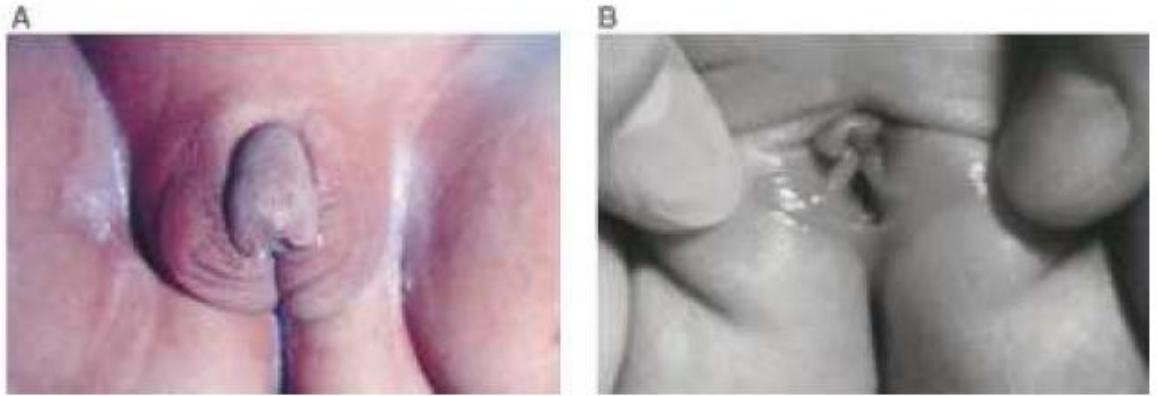
Şekil 7: Bazal ve ACTH uyarı testi sırasında 17-OHP değerlerinin normogramı (27)

CYP21 üzerindeki mutasyonların gösterilmesi ile de tanı konulabilir. Hastalığın şiddeti ile vakanın taşıdığı mutasyon korelasyon gösterir; örneğin tuz kaybettiren forma sahip olan olgular genellikle enzimatik aktiviteyi tamamen yok eden her iki allel üzerindeki mutasyonu da taşımaktadırlar. Hastalar farklı tipteki mutasyonlar için heterozigot ise (örneğin bir allelin diğerine göre daha az etkilendiği durumlar), hastalık tablosunun şiddeti büyük oranda iki allelden daha hafif etkilenenin aktivitesi tarafından belirlenir (11).

2.1.1.8 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE PRENATAL TANI ve TEDAVİ

21 hidroksilaz eksikliğinde prenatal tanı, özellikle kız fetüste, intrauterin tedaviye başlanabilmesi nedeni ile önemlidir. Gestasyonun 9.-11. haftalarında koryonik villüs biyopsisi ve ikinci trimestrda yapılan amniyosentezden karyotip ve DNA analizi ile

amniyotik sıvıdan 17-OHP seviyesinin ölçülmesi prenatal tanı için tarama testleri olarak kullanılabilir. KAH saptanan kız fetusları prenatal virilizasyondan korumak için 10. gebelik haftasından önce deksametazon tedavisi verilebilir (14). Intrauterin deksametazon tedavisi etkilenmiş kız fetuslarda virilizasyonun azalmasına neden olduğu gibi klitoroplasti veya vaginoplasti gibi cerrahi operasyonların gerekliliğini azaltır (28). Bu tedaviye başlamada önemli bir nokta vardır; Bu hastalık otozomal resesif geçişli olduğundan, eğer anne ve baba taşıyıcı ise fetusların 1/8'inin etkilenmesi olasıdır ve 7/8 etkilenmemiş fetuslara gereksiz intrauterin tedavi verilmiş olacaktır. Burada moleküler tanı önem kazanmaktadır. Karyotip çalışmaları ve moleküler tanılar tedaviye başlamada önemlidir. Bu sebeple öncelikle anne ve babada moleküler genetik çalışma yapılmalı ve ikisinin de taşıyıcı olup olmadıkları saptanmalıdır (29,30). Anne ve baba taşıyıcı ise gestasyonun 5.haftasında tedaviye başlanması önerilir. Annenin ve fetusun gereksiz steroid alımını engellemek için olası en erken invazif tanı girişimlerinin seçilmesi uygun görülmektedir. Bu nedenle ideal olan, gebelik öncesinde ailedeki mutasyonun bilinmesi ve 7-10.haftalarda alınan koryon villus örneklerinden fetusun CYP21 mutasyonuna bakılmasıdır. Bunu takiben etkilenen dişi fetuslarda tedavi sürdürülürken, etkilenmemiş kız ve tüm erkek bebeklerde tedavi kesilir (4). Prenatal tedavinin etkinliğinin örneği resim-2'de gösterilmiştir.



Resim 2: Prenatal tedavinin etkinliği

A) Doğumda ciddi virilizasyonu olan KAH hastası kız bebek

B) Bir sonraki hamilelikte prenatal tedavi sonrasında normal genitalyaya ile doğan kız bebek (31)

2.1.1.9 YENİDOĞAN TARAMASI

Konjenital adrenal hiperplazi için tarama yapılması adrenal kriz ve buna bağlı olarak şok tablosu, beyin hasarı ve ölümü önler, semptomatik dönem öncesi başlanan tedavi özellikle etkilenen kız infantlarda yanlış cinsiyet tayinini önlemeye yardımcı olur (32,33). Diğer faydası ise doğumda kuşkulu genital yapıya sahip olmadıklarından erkek bebeklerin erken tanınmasına olanak sağlar (34).

İlk kez 1977 yılında KAH hastalığı için tarama bildirilmiştir (35). Bugün baktığımızda yaklaşık 30 ülkede tarama programına alınmıştır (36-40). Etkilenen erkeklerde 21-hidroksilaz eksikliği sıklıkla ağır adrenal yetersizlik gelişene kadar tanınmadığından, çoğu Amerikan eyaletinde ve birçok gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programına alınmıştır (11). Yüksek oranda görülmesi, hayatı tehdit edebilen hastalık olması ve kortikosteroid replasman tedavisi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi nedeni ile tarama programına alınmalıdır. Birçok ülke fenilketonüri, konjenital hipotiroidi gibi diğer metabolik hastalıkların taranması ile birlikte KAH hastalığını da topuk kanı örneği olarak taramaktadır. Diğer neonatal tarama testleri için kullanılan filtreli kağıt kartlara absorbe edilen kuru kanda 21-OH enziminin öncül steroidi olan 17-hidroksiponrogesteron ölçümü standart birincil tarama yöntemidir (36). Potansiyel olarak etkilenen bebekler yaklaşık 2 haftalıkken ilave tetkikler için (17-OHP tekrarı ve elektrolitler) yeniden çağırılır. Tuz kaybettiren hastalığı olan vakalarda bu dönemde sıklıkla elektrolit bozukluğu vardır, ancak genellikle hastanın çok ağır kliniği yoktur. Yüksek yanlış pozitif oranları ve düşük pozitif prediktif değerleri olmasına karşın tarama programlarının etkilenen erkek bebeklerde adrenal krizi önlediği düşünülmektedir (41). Ancak bu sebeplerden ötürü birtakım ülkelerde ise hala tarama programında yer almamaktadır (42,43).

Coulm ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ilk 1 yaşta adrenal yetmezlik nedeni mortalite oranlarına bakmışlar. Adrenal yetmezlik nedeni mortalite oranı 1979-1984 yılları arasında 100.000 doğumda 0,10; 1985-1990 yılları arasında bu oran yükselerek 100.000 doğumda 0,2 ve 1991-1995 yılları arasında ise düşerek 100.000 doğumda 0,09 saptanmıştır. Konjenital adrenal hiperplazi tarama programı Fransa'da 1996 yılında başlamıştır. 1996 yılı sonrası ise adrenal kriz nedeni mortalite oranı 100.000 doğumda 0,08 civarında seyretmiştir. Ancak bu düşüş tarama programına bağlanmamıştır (44).

Yanlış pozitif sonuçlar prematürite, hastalık hali, stres faktörü ve 17-hidroksipregnenolon ile 17-OHP arasındaki çapraz reaksiyon, immatür adrenal steroid üretimi gibi çok sayıda faktöre bağlanabilir (45,46). 2001 yılında Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğunun (European Society for Pediatric Endocrinology-ESPE-) erken doğan bebeklere yönelik anormal kabul edilmesi gereken 17-OHP değerleri tablo-5'te gösterilmiştir.

Doğum ağırlığı (gr)	17-OHP (ng/ml)	
	Olası yüksek	Yüksek
< 1299	> 135	-
1300 – 1699	115 – 134	> 135
1700 – 2199	65 – 89	> 90
> 2200	40 – 89	> 90

Tablo 5: Erken doğan bebeklerde doğum ağırlığına göre anormal 17-OHP Değerleri (47)

Colorado Çevre ve Halk Sağlığı Departmanı 2009 yılında doğum ağırlıklarına göre 17-OHP düzeyi sınır değerlerini revize etmiştir (2). Bu değerler ise tablo-6'da gösterilmiştir.

Doğum ağırlığı (gram)	Yeni 17-OHP sınır değeri (ng/ml)
≥2200	35
1700-2199	58
1300-1699	75
≤1299	125

Tablo 6: Doğum ağırlığına göre anormal 17-OHP değerlerinin 2009 yılı revizyonu

İleri tanısal yaklaşımlarla etkilenmiş infantları belirlemek için son derece özel 17-OHP tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tandem kütle spektrometresi (MS/MS) , pozitif prediktif değeri arttırmak için son zamanlarda geliştirilmiştir ve immünoassaylerden daha spesifiktir (48). Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) ve sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) başlıca

ikinci kuşak tarama tetkikleridir. Sıvı kromatografisi ve takiben tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) oldukça yüksek duyarlılık ve özgünlükte, çeşitli vücut sıvılarındaki steroid hormonları ölçmek için devrim niteliğinde bir yöntemdir. Böylece direkt steroid seviyelerinin ölçümü yapılarak hem yenidoğan taramalarının yanlış pozitifliği azaltılmış olur hem de bu yöntemle 17-OHP yanısıra androstenedion, kortizol gibi diğer steroidler de ölçüldüğünden diğer form konjenital adrenal hiperplazilerin de taranmasına olanak sağlar. Hafif ve klasik olmayan KAH teşhisini kolaylaştırması beklenmektedir (49). Moleküler genetik analizi zaman alıcı ve pahalı olduğundan halen KAH'ın onaylanması için tercih edilemeyen bir tekniktir (50).

Bir miktar idrar örneği kullanılarak yapılabilen idrar steroid profili KAH'ın farklı formları arasında ayırım yapmaya yarayan ek bir KAH tanı aracıdır (51,52). Bu noninvaziv tanı testi olan idrar steroid profil analizi için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) kullanılır (53). GC-MS kullanılarak 21-OH eksikliği için 17 α -hidroksipregnanolon, pregnantriol ve 15 β , 17 α -dihidroksipregnanolon gibi ürünler 17-OHP metabolitleri ve pregnanetriolon gibi ürünler 21-deoksikortizol metabolitleri incelenebilmektedir (52,54).

Bu çeşitli teknikler KAH'ı teşhis etmek için tamamlayıcı tetkiklerdir, bu teknikler ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (55).

2.1.1.10 TEDAVİ

Hastalara verilen tedavinin optimize edilmesi amaçlı kullanılan kriterler çeşitlilik göstermektedir. Bazı araştırmacılar büyüme hızı ve kemik yaşını esas alırken bazıları biyokimyasal kontrolün en hassas yöntem olduğunu düşünerek 17-OHP (serumda ya da tükürükte), serum androstenedion ve testosteron düzeylerini ölçerler. 17-OHP ölçümü yalnızca sabahları ilk terapötik tedavi dozundan önce belirli bir aralıkta saptanabilir. Testosteron ise her yaş kızlarda ve prepubertal erkeklerde takipte değerli bir marker olabilir. Pubertedeki kızların takibinde, polikistik over oluşma riskine karşı androstenedion ve LH ölçümü önemlidir. Pubertal erkeklerde artan adrenal androjenler hipofizi baskılayabileceğinden, tedavinin kontrolü için testosteron ve LH/FSH kullanılır. Serum renin, aldosteron ve potasyum seviyeleri ise

mineralokortikoid tedavisinin takibi için önemlidir. Hastalarda kan basıncı da rutin olarak ölçülmelidir (56).

21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle adrenal androjenlerdeki artış tedavi edilmez ise progresif penis büyümesi ya da klitoral büyüme, erken çocuklukta ilerlemiş kemik yaşı ve uzun boy, sonrasında erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, fasiyal, aksillar pubik kıllanma ve erken akne oluşumu görülebilir. (57,58). Tedavi edilmemiş kız çocuklarında meme gelişimi gözlenmez, mensturasyon olmaz, virilizasyon gelişir. Tedavi edilmemiş erkek çocuklarda ise testisler küçük olur ve infertilite gözlenebilir (57).

ADRENAL KRİZ TEDAVİSİ

Adrenal kriz tedavisi acildir. Yenidoğan döneminde kuşku genetal yapıya sahip bebeklerde kortizol eksikliği düşündüreren belirti ve bulgular; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, hipotansiyon ve hipoglisemi ayrıca mineralokortikoid eksikliği düşündüreren bulgular; hiperkalemi, hiponatremi, asidoz ve dehidratasyon saptandığında düşünülmelidir(59).

Hasta bu klinik tablo ile başvurduğunda glikometri ile hemen kan şekeri bakılmalı, serum glikoz, üre, sodyum, potasyum tetkikleri çalıştırılmalı kan gazı tahlili yapılmalıdır. Bunlar ile birlikte daha sonra serum kortizol ve 17-hidroksiprogesteron, ACTH ve plazma renin aktivitesi çalıştırılması için kan örnekleri ayrılmalıdır. İdrar steroid profili ve idrar sodyum düzeyi için ise 5-10 ml idrar örneği ayrılmalıdır. Eğer mümkün ise örnekler steroid tedavisi öncesi alınmalıdır. Ancak eğer bu mümkün değil ise tedavi geciktirilmemelidir.

Vital bulgular, sıvı dengesi, glikoz ve elektrolit takibi adrenal kriz tedavisinin önemli noktalarıdır (59).

Şok veya ciddi dehidratasyonda ; öncelikle izotonik (%0,9 NaCl) 10-20 ml/kg dozunda bolus olarak verilir. Gerekirse bu doz dolaşım düzelinceye kadar 3 defa tekrarlanabilir. İdame (100ml/kg)+ defisit (hafif dehidratasyon için %3, orta dehidratasyon için %6 ve ağır dehidratasyon için %10 olarak hesaplanır) sıvı miktarı 24 saatlik IV infüzyon ile verilmelidir. Sıvının içeriği %5 dekstroz %0,9 NaCl şeklinde olmalıdır. Kan şekeri hipoglisemi halinde saatlik olarak takip edilmeli, hasta normoglisemik hale geldiğinde ise 2-4 saat ara ile takip edilmelidir. Ayrıca 2-4 saat

ara ile kan gazı ve serum elektrolitleri de takip edilmelidir. İlk birkaç saatten sonra eğer serum sodyum düzeyi > 130 mmol/L ise Sodyum değerinin hızlı yükselmesinden kaçınmak için sıvıyı %5 dekstroz %0,45 NaCl (1/2 SF hazır solüsyonu) kullanılabilir. Bununla birlikte serum sodyum değeri <130 mmol/L ise %0,9 NaCl konsantrasyonunda dekstroz içeren mayi kullanılmalıdır (60).

Orta derece dehidratasyonda; izotonik (%0,9 NaCl) 10 ml/kg dozunda bolus olarak verilir. Gerekirse bu doz dolaşım düzelinceye kadar 3 defa tekrarlanabilir. İdame + defisit sıvısı %5 dekstroz %0,9 NaCl olacak şekilde verilmelidir. Kan gazı, elektrolit ve kan şekeri takibi yapılmalıdır (60).

Hafif derece dehidratasyon veya dehidratasyon olmaması durumunda; bolus sıvı verilmez. İdamenin 1,5 katı % 5 dekstroz % 0,9 NaCl solüsyonu şeklinde 24 saatlik infüzyon ile verilir. Kan gazı, elektrolit ve kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Glukokortikoid replasmanı; Hastanın yaşına uygun steroid dozu hemen IV olarak verilmelidir, eğer damar yolu hazır değil ise bu doz IM olarak uygulanmalıdır. İdame doz 6 saat ara ile 4 eşit dozda veya günlük dozu 24 saatlik IV infüzyon şeklinde verilebilir (59,60) (Tablo-7).

Adrenal Krizde Hidrokortizon Dozu		
Yaş	Bolus (Tez Doz)	İdame
≤ 3yaş	25 mg IV	25-30 mg/gün IV
>3 yaş ve ≤12 yaş	50 mg IV	50-60 mg/gün IV
>12 yaş	100 mg IV	100mg/gün IV
Erişkin	100 mg IV	100-200 mg/gün IV

Tablo 7: Adrenal Krizde Hidrokortizon Dozu (33)

Mineralokortikoid replasmanı; mineralokortikoid eksikliği düşünülen hastalarda oral alımı tolere eder etmez fludrokortizon tedavisi idame dozunda (0,05-0,1 mg/gün) başlanmalıdır. IV tedavi alan hastalarda metil prednizolonun mineralokortikoid etkisinin olmadığı akılda tutulmalı, serum elektrolit düzeyleri yakın izlenmeli gerekli replasman yapılmamalıdır. En kısa zamanda oral fludrokortizon tedavisine başlanmalıdır (59,60).

Hipoglisemi tedavisi; Hipoglisemi sıklıkla gözlenir. Hipoglisemi IV 2 ml/kg % 10 dekstroz bolus olarak verilerek tedavi edilir. Ardından 20-30 dk sonra kan şekeri kontrol edilmelidir. Kan şekerinin 70 mg/dl'nin üstünde tutulmalıdır. Normoglisemi sağlamak için idame sıvısındaki dekstrozu artırmak gerekebilir. Başlangıçta kan şekerini saatlik olarak takip edilmeli, sonrasında 2-4 saat ara ile takibi yeterlidir. Hasta stabil olduktan sonra izlem sıklığı daha da azaltılabilir (59,60).

Hiperkalemi tedavisi; hiperkalemi sıklıkla sıvı, elektrolit ve steroid replasmanı ile düzelir. Serum K düzeyi > 6,0 mmol/L olan hastaların kardiyak monitorizasyonu gerekir. Eğer serum K düzeyi > 7,0 mmol/L ve EKG'de yüksek T dalgası ± geniş QRS kompleksi ± yassı P dalgası var ise, aşağıdaki şekilde tedavi edilmelidir.

- Kalsiyum glukonat %10'luk 0,5 ml/kg 1:1 sulandırılarak IV 15 dakikalık infüzyon şeklinde verilmelidir. Ekstravazyonu yanıklara neden olabileceğinden, ideal olarak bu tedavinin santral venöz yoldan verilmesi gerekir, fakat santral venöz yolun olmadığı durumlarda iyi bir periferik damar yolundan da dikkatli bir şekilde verilebilir. Bu tedavi sıvı, steroid replasmanının K düşürücü etkisi ortaya çıkıncaya kadar miyokard stabilizasyonunu sağlayacaktır.

- Alternatif olarak 0,1 ünite/kg/saat insülin ve eş zamanlı %10 dekstroz 5-10 ml/kg/saat infüzyonu ile verilebilir. Bu uygulama genellikle serum K düzeyini 30- 60 dk içinde düşürür. Bu tedavi serum K düzeyi <6,0 mmol/L olduğunda veya EKG değişiklikleri düzeldiğinde sonlandırılmalıdır. İnsülin tedavisi sonlandırıldıktan sonra, insülinin geç hipoglisemi oluşturma riski olduğundan, en az 4 saat kan şekeri saatlik olarak izlenmelidir (60).

GLUKOKORTİKÖİD REPLASMANI

Glukokortikoid tedavisi 21-hidroksilaz enzim eksikliği olan tüm olgulara (klasik ve klasik olmayan tipler) verilmelidir. Kortizol eksikliği glukokortikoidler ile tedavi edilir. Klasik KAH hastalığının tedavisinde glukokortikoidler, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini tümüyle baskılamayacak ancak adrenal androjen salgılanmasını baskılamaya yeterli olacak dozda verilir (13, 58). Tedavi ile adrenal korteks kaynaklı androjenlerin üretimi de baskılanır ve bu sayede aşırı büyüme, kemik matürasyonu ve virilizasyon problemleri en aza indirilir. Yarı ömrünün kısa olması ile daha az büyümenin baskılandığı ve diğer uzun süreli glukokortikoidlere

göre yan etkileri daha az olduğundan başlangıçta tedavide tercih edilen başlıca glukokortikoid hidrokortizondur (61). Avrupa Pediatri Derneği 10-15 mg/m² dozunda ve üçe bölünmüş şekilde hidrokortizon verilmesini önermektedir. Fizyolojik kortizol salınım hızı 6 mg/m²/gündür (62). Kortizol ve 17-OHP'nin sirkadiden ritmi olduğu için tedavi verilirken bu ritme uyulmaya çalışılır ama bu tedavi ile uygun ritmi sağlamak zordur. Hidrokortizon tedavisinin sabah yüksek dozda verilmesi önerilmektedir (63). Tedaviye hidrokortizon ile başlandıktan sonra deksametazon veya prednison ile devam edilebilmektedir (63,64). Enfeksiyon veya cerrahi gibi stres durumlarında iki veya üç kat doz artışı gereklidir (62).

Stres durumlarında tavsiye edilen dozlar (66):

3 yaş altında: 25 mg intravenoz hidrokortizon, ardından 25-30 mg/gün

3 – 12 yaş: 50 mg intravenoz hidrokortizon, ardından 50-60 mg/gün

12 yaşından büyük: 100 mg intravenoz hidrokortizon, ardından 100mg/gün

Klasik 21-OH eksikliği olan tüm hastalarda glukokortikoid tedavisi ömür boyu sürdürülmelidir, ancak non-klasik hastalığı olanlarda androjen fazlalığı bulguları yoksa tedavi gerekmez.

Terapi bireyselleştirilmelidir. Amaç lineer büyümenin persentil çizgileri arasında olmasıdır (64,67). En üst persentil çizgisinin aşılması tedavinin yetersiz olduğunu, persentil kaybı ise sıklıkla aşırı tedaviyi gösterir. Çocukluk döneminde cinsiyet steroidlerinin yüksek düzeylerde bulunmasının erken epifizyal kapanmayı indüklediği, glukokortikoidlerin fazla verilmesinin de büyümeyi baskıladığı tespit edilmiştir. 18 ayrı merkezde yapılan çalışmalarda normal popülasyona oranla klasik KAH hastalarında yetişkin boy ortalamasının 10 cm kısa olduğu gösterilmiştir (13). Hidrokortizonun büyüme üzerine olumsuz etkisinin prednizolona oranla daha az olduğu gösterilmiştir (68). Tedavi izleminde; hızlı boy uzaması normale dönmeli, kemik yaşı takvim yaşına uygun ilerlemeli, ACTH < 70 pg/ml, 17-OHP < 3,5 ng/ml ve testosteron düzeyi çocuğun yaşına uygun olmalıdır (65,67).

Yetersiz kortikosteroid tedavisi alan 21-hidroksilaz eksikliği olan erkeklerde, genellikle steroid dozlarının artması ile gerileyen adrenal kalıntı testiküler tümörler gelişebilir. Testiküler MR, ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografi incelemesi ile hastalığın karakteri ve yayılımı tanımlanabilir. Steroide yanıtız tümörlerde testisi koruyan cerrahi yöntemler bildirilmiştir (11).

MİNERALOKORTİKÖİD REPLASMANI

Mineralokortikoidler hastalara bozulmuş elektrolit düzeylerini ve plazma renin aktivitesini normal düzeye indirecek oranda verilmelidir. Mineralokortikoid replasmanında genellikle fludrokortizon kullanılır. Fludrokortizon, plazma renin aktivitesini orta düzeyde tutacak dozda verilir. Ayrıca glukokortikoid dozunu azaltmak amacı ile verilebilir (13, 20, 66) Günlük tuz kaybı olan klasik KAH olgularına 0.1-0.2 mg/gün fludrokortizon tedavisi ve ek olarak değişken miktarlarda tuz tedavisi verilmesi gereklidir. Yenidoğanlarda fludrokortizon dozu 0.4 mg/gun'e kadar yükseltilebilir Doz çocuklarda ve yetişkinlerde vücut boyutundan bağımsızdır. Yüksek dozlar genellikle erken çocukluk döneminde uygulanır. Basit virilizan tipteki KAH hastalarına da fludrokortizon tedavisi ve az miktarda glukokortikoid tedavisi uygulanması tavsiye edilir (13).

Tuz kaybedici tipteki bebeklerde, anne sütü ve formula mamalarda tuz oranı az olduğundan günde 1-2 gr sodyum klorid desteğine de ihtiyaç vardır (4). Rutin tuz desteği yaşamın ilk 6-12 ayından sonra çok gerek duyulmaz. Ancak artmış tuz ihtiyacı durumunda hastalara tuz ihtiyaçlarını karşılamaları için destek verilmelidir. Sıcak havalarda ve yoğun egzersiz sonrasında tuz alımı artırılabilir (13). Basit virilizan form olan olgularda aldosteron düzeyi normal olsa bile sekresyonu bozulabilir, hidrokortizonun yeterli HPA baskılaması yapamadığı durumlarda fludrokortizon tedavisi ilave edilebilir (69). Tedavi ile vital bulgular değerlendirilir; mineralokortikoid doz aşım bulguları, taşikardi ve hipertansiyondur. Plazma renin aktivitesi, mineralokortikoid ve sodyum replasman düzeyini belirlemek için kullanılabilir (13).

YENİ TEDAVİLER

Halen kullanılmakta olan tedavi protokollerinin suprafizyolojik düzeylerde glukokortikoid dozları gerektirmeleri, tam azalmayan virilizasyon bulguları ve erişkin dönemde ulaşılan boyun kısa olması gibi olumsuzluklar içermesi nedeni ile yeni tedavi arayışları oluşmuştur (45).

Ek farmakolojik tedavi: Alternatif farmakolojik tedavilerden biri androjen

reseptör antagonisti olan, androjenin etkilerini bloke eden flutamid ve androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromatazin inhibitörü olan testolaktondur. Östrojen artışı santral erken puberteye neden olması bakımından önemlidir (69). Androjen reseptör antagonisti ve aromataz inhibitörü kullanan vakalarda androjen düzeyleri yüksek olmasına karşın boy artışlarının normal olduğu ve ileri kemik yaşının gözlemlenmediği aynı zamanda hidrokortizon dozunun azaltılabildiği vurgulanmakla birlikte, bu konu ile ilgili uzun süreli klinik çalışmalara gerek vardır (70-72). Büyüme hormonu ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisterinin tedaviye eklenmesinin büyümeyi desteklemek ve santral erken puberteye girişi önlemek amaçlı kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu tedavilere yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır (73,74).

Cerrahi tedavi: Başka bir deneysel tedavi yaklaşımı bilateral adrenalektomidir. Ancak az sayıda vaka olması nedeni ile sonuçlar güvenilir değildir. Bilhassa obezler, fertilité sorunları olanlar ve virilizasyonu ön planda olan vakalarda yararlı olabileceğine dair ön veriler mevcuttur (74-78). Ancak bu hastalarda akut adrenal yetersizlik daha sık görülebilir ve anormal pigmentasyon gibi yüksek ACTH düzeyi belirtileri gözlenebilir (11).

Gen tedavisi: Hayvan deneylerinde gen tedavisi ile kür sağlanan sıçanlar yayınlanmıştır (79). Bu konu ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KUŞKULU GENİTALYANIN CERRAHİ TEDAVİSİ

Klasik tipte KAH hastası olan ağır virilize kızlara; “European Society for Pediatric Endocrinology” ve “Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society”ye göre diğer yaşlara oranla teknik olarak daha kolay olduğundan dolayı genellikle 2-6 ay arasında cerrahi tedavi yapılır (13,80). Virilize kızlarda kliteroplasti ve düzeltici operasyonlar 2-6 ay içerisinde yapılır; geri kalan düzeltici operasyonlar ve vajinal dilatasyon gibi işlemler pubertal döneme bırakılmalıdır (81). Cerrahi tedavide cinsiyet ile uyumlu olan dış genital görünüm, inkontinans ya da obstruksiyon yapmadan idrar boşaltımı sağlayabilen üretra, erişkin seksüel sağlık ve fertilitenin sağlanması hedeflenmektedir (81). Yenidoğan döneminde tanı alan tamamen virilize 46XX olguların kız olarak yetiştirilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir Kız çocuk olgularda düzeltici kliteroplasti ve vajinoplasti operasyonları gerekir (81).

Ancak tamamen virilize olmuş 46 XX olgular, erkek cinsel kimlik gelişimi yöneliminde ise erkek olarak büyütülmesine karar verilebilir (82). Bu vakalarda ergenlik döneminde feminizasyonu engellemek amacı ile bu hastaların uterus ve overleri çıkarılmalı ve ayrıca bu hastalara seks steroidi replasmanı yapılması gerekmektedir (81, 82). Ancak genital cerrahi düzeltme yapılan hastalarda prenatal olarak cinsiyet predispozisyonunun yok sayılması, hastanın kendi cinsel kimliği hakkında söz sahibi olmaması nedeni ile bu konu tartışmalara açıktır.

PSİKOLOJİK DESTEK TEDAVİSİ

Konjenital adrenal hiperplazili olan çocuklar ve bu çocukların ebeveynleri çocuk ruh sağlığı hekimlerince değerlendirilmelidir. Prenatal dönemde yüksek androjen düzeylerine maruz kalmanın erkek tipi davranışlara yol açtığı bilinmektedir ancak genital virilizasyon derecesi ile cinsel kimlik problemleri ilişkili bulunmamıştır (83,84)

21- hidroksilaz enzim eksikliklerine bağlı görülen KAH tiplerinin özellikleri tablo-8'de gösterilmiştir

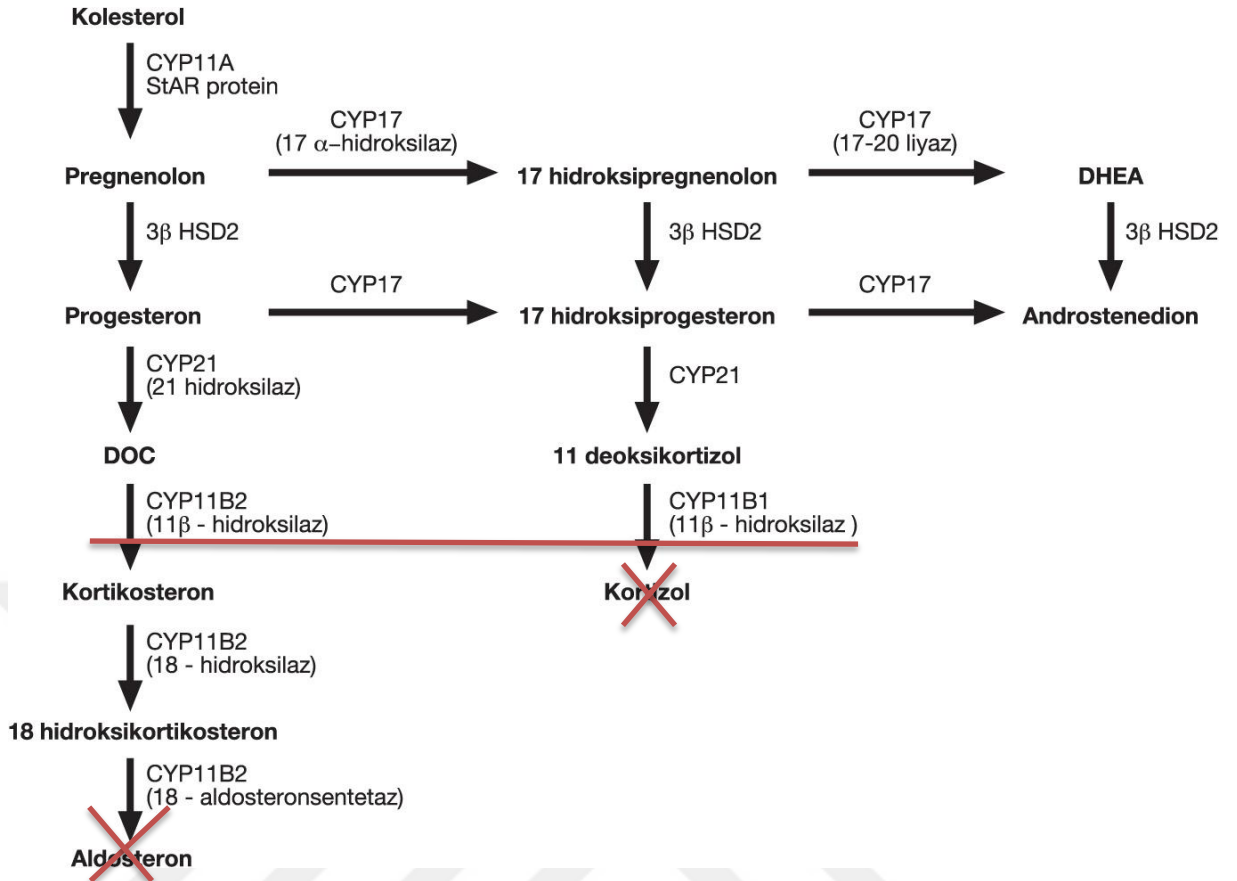
Fenotip	Klasik tuz kaybeden KAH		Klasik basit virilize		Non-klasik KAH	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Tanı yaşı	Yenidoğan – 6 ay	Yenidoğan – 1 ay	2 – 4 yaş	Yenidoğan – 2 yaş	Çocukluk	Çocuk ya da Erişkin
Genitalya	Normal	Kuşkulu	Normal	Kuşkulu	Normal	+/- klitoris
Aldosteron	–		Normal		Normal	
Renin	–		Olabilir		Normal	
Kortizol	–		–		Normal	
17OHP	>40 ng/ml		>20 - 40 ng/ml		0,5 – 5 ng/ml (ACTH stimulasyon)	
Testosteron	prepubertal		prepubertal		Olabilir/ prepubertal	Olabilir
Tedavi	Glukorkortikoid + mineralokortikoid		Glukorkortikoid (+ mineralokortikoid)		Glukorkortikoid (semptom varsa)	
İnsidans	1/20.000		1/60.000		1/1000	
Tipik mutasyon	İntron 2 delesyon		I 172 N		V281L	
% Enzimatik aktivite	0		1		20 – 50	

Tablo 8: 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı görülen KAH klinik formlarının zellikleri

2.1.2 11 BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

11 β -hidroksilaz eksikliği, otozomal resesif kalıtılır. KAH hastalarının %5 ila 8'inden sorumlu tutulmaktadır. Yaklaşık olarak toplumda 1/100.000-250.000 oranında görülür (3). Ülkemizde 1997 yılında yapılan 273 KAH hastası ile yapılan bir çalışmada 11 β -hidroksilaz enzim eksikliği insidansı literatürden daha yüksek, %13,5 bulunmuştur. (85). 11 β -hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH, CYP11B1'de meydana gelen mutasyonlar nedeniyle oluşur. 21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi, kortizolün ACTH üzerine "negatif feedback" etkisi ortadan kalktığından, ACTH seviyesi çok artar (şekil-8). ACTH, başta androjenler olmak üzere diğer steroid hormonların yapım ve salınımını arttıracığından virilizasyon gözlemlenir ve basit virilizan tipteki KAH kliniği görülür. Olgularda adrenal androjen sekresyonunda artış ve glukokortikoid eksikliği saptanır. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH ile ayırımında dikkat edilmesi gereken husus, hipertansiyon bulunmasıdır (86). Hipertansiyon ise 11-deoksikortikosteron üretimindeki artış nedeni ile görülmektedir (87). Mineralokortikoidlerin artışı nedeni ile görülen bu hipertansif olgularda plazma renini düşük saptanır (88).

Klasik tipinde etkilenen kızlarda farklı derecelerde virilizasyon gözlenir. 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde olduğu gibi hiperandrojenizm bulguları belirgindir. Erkeklerde ise doğumda nadir olarak makrogenitalya saptansa da erkek bebekler çoğunlukla doğumda asemptomatiktir. Hızlı somatik gelişim, prematür epifiz kapanması, erken kıllanma ve akne gelişimi görülebilir. Klasik olmayan tipte ise kız hastalar doğumda dışı dış genital yapıya sahiptirler ve çocukluk çağında hiperandrojenemi bulguları ile tanı alırlar. Bu olgularda hipertansiyon gözlenmez (89).



Şekil 8: 11β- hidroksilaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler

2.1.2.1 TANI

Serumda bazal 11-DOC ve 11-deoksikortizol düzeyleri yüksek olup standart doz ACTH testine abartılı yanıt alınır. 17-OHP'da hafif artış olur. 11-DOC ve metabolitlerinin mineralokortikoid etkileri olduğu için renin ve aldosteron seviyeleri düşer.

Prenatal tanı amniyotik sıvıda tetrahidro-11-deoksikortizol düzeyinin ölçülmesi veya mutasyon saptanması ile konur (90,91). 21 hidroksilaz enzim eksikliğindeki gibi prenatal tedavi protokolü izlenebilir (92).

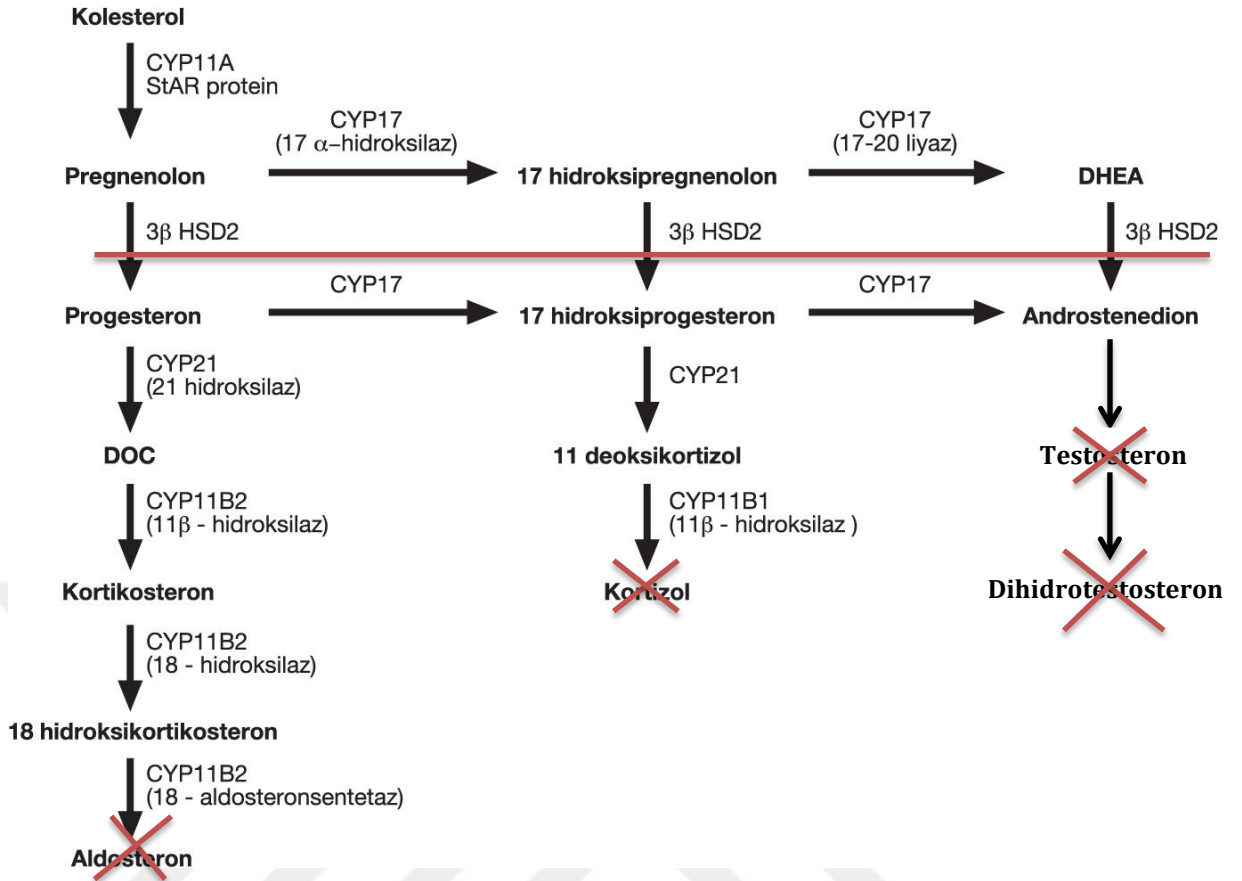
Genetik Tanı: İnsanda 2 çeşit 11 β-hidroksilaz izoenzimi vardır. CYP11B1 (11 β-hidroksilaz) kortizol biyosentezinden, CYP11B2 (aldosteron sentaz) aldosteron sentezinden sorumludur. Bu 2 gen 40 kb aralıkla 8q.24 pozisyonunda yer alır. Her iki gen de aktif genlerdir. 11 β-hidroksilaz enzim eksikliği CYP11B1 gen mutasyonundan kaynaklanır. 21- hidroksilaz eksikliğinde ilişkili olduğu halde 11 β-OH eksikliğinde genotip-fenotip ilişkisi bulunmamıştır (93).

2.1.2.2 TEDAVİ

Tedavide glukokortikoid replasman tedavisi amaçlı, 21-OH enzim eksikliğindeki dozlarda hidrokortizon kullanımını ACTH salınımını suprese edip, androjen üretimini azaltır. Bebeklerde bazen geçici olarak mineralokortikoid replasman gereksinimi olabilir. Glukokortikoid tedavisi ile sıklıkla hipertansiyon düzelir ancak hipertansiyonun devamı halinde spiranolakton veya amilorid ile nifedipin tedavisi verilebilir (93).

2.1.3 3 BETA-HİDROKSİSTERÖİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi hastalarının %2'sinden daha azında görülür. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) eksikliği kortizol, aldosteron ve androstenedion eksikliği ve dihidroepiandrosteron (DHEA) sekresyonunun artışı ile sonuçlanır (şekil-9) Klasik formda kortizol ve aldosteron sentezlenemediğinden bebekler tuz kaybı krizine eğilimlidir. Çoğu hasta yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde tanı alır. Etkilenen kızlarda DHEA artışına bağlı olarak çoğunlukla hafif, nadiren ağır virilizasyon bulguları, erkeklerde testosteron biyosentezi etkilendiğinden yeterli virilizasyon görülmez. Klasik olmayan tipi daha nadir görülür, prematur pubarş, menstruel siklus bozuklukları olan kız çocuklarda bildirilmiştir (93).



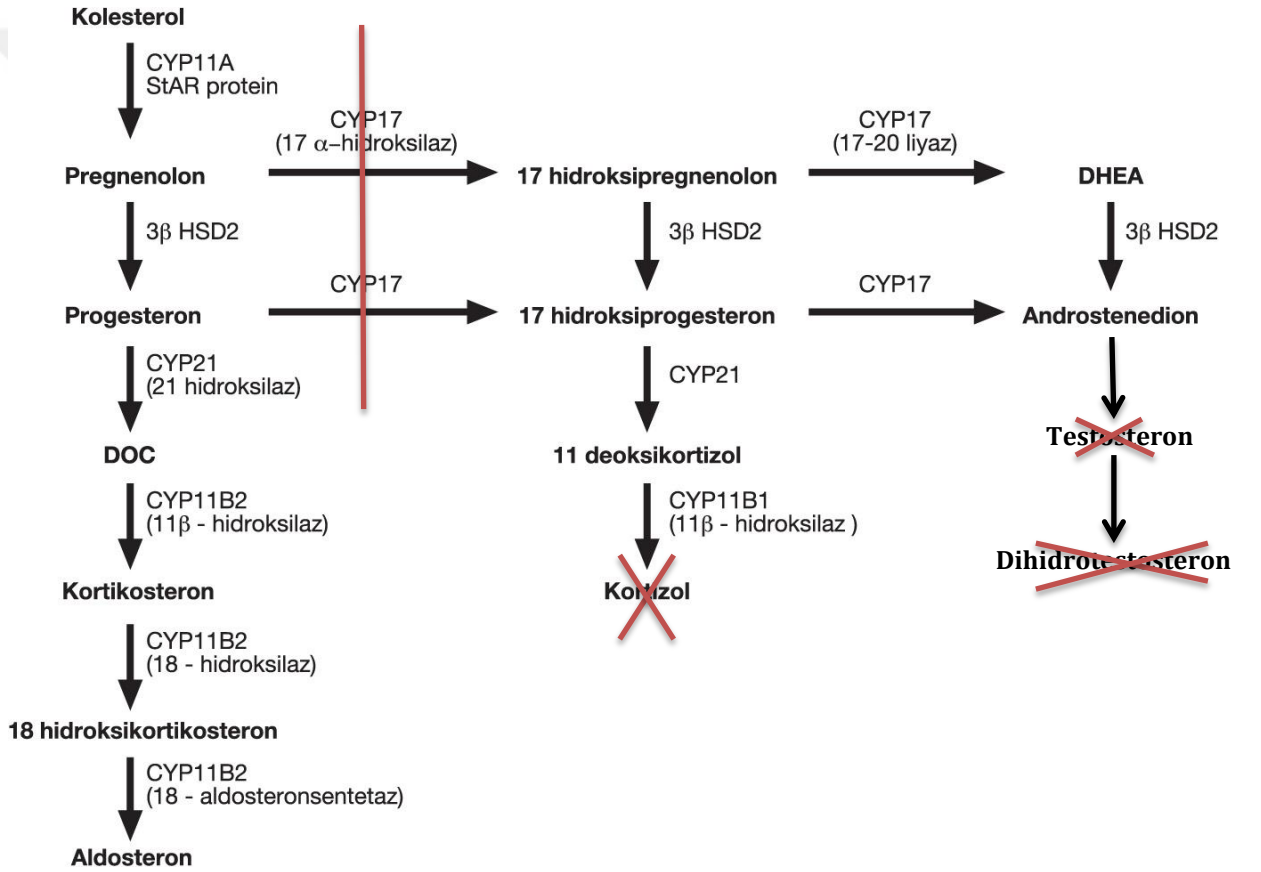
Şekil 9: 3β- hidroksisteroiddehidrogenaz enzim eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler

Hastalarda DHEA ve DHEAS, 17 α-hidroksipregnenolon artar. Androstenedion düzeyi düşüktür. Kortizol, aldosteron, androjen ve östrojen üretimi azalır. Hastalarda periferik dokularda oluşabilen adrenal dışı 3β-HSD aktivitesi nedeniyle, 17-hidroksiprogesteron düzeyleri de yüksek olabilir, bu hastalar yanlışlıkla 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalarla karıştırılabilir (93). 3β-HSD eksikliğinde 17-hidroksipregnenolon/17-OHP oranı belirgin olarak yüksektir (21-OH eksikliğinde bu oran azalmıştır). Tuz kaybettiren formda plazma renin aktivitesi yüksektir.

Tedavisinde hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi ile birlikte seks steroidi replasmanı yapılır (93).

2.1.4 17-HİDROKSİLAZ / 17-20 LİYAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

CYP17 geni 10q24.3'de lokalizedir. Hastalık insidansı 50 binde birdir. Steroid 17α -hidroksilaz/17,20-liyaz pregnenolonun 17α -hidroksiprogesterona dönüştürür. Bu enzim aynı zamanda oksidatif olarak 17,20-karbon-karbon bağlarını keserek 17α -hidroksipregnenolondan DHEA ve 17α -hidroksiprogesterondan androsteredion oluşumunu sağlar (94). Eksikliğinde kortizol yapımı azalır ve ACTH uyarısı olur ve 11-DOC ve kortikosteron artar (şekil-10) böylece hipertansiyon, hipopotasemi ve metabolik alkaloz gözlenir. Adrenal kaynaklı cinsiyet steroidleri de azalır.



Şekil 10: 17-Hidroksilaz / 17-20 Liyaz Eksikliğinde steroid sentez yolundaki değişiklikler

Etkilenen kız bebekler doğduklarında normal görünümde ancak pubertede sekonder seksüel karakterlerde gelişim gözlenmez. Etkilenmiş erkek bebekler virilizasyon yetersizliği ile doğabilirler. Nadir olarak 17,20 liyaz izole eksikliği saptanabilir, bu hastalar sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ile puberte

döneminde tanı alabilirler (95). Tanıda; bakılan serum progesteron, kortikosteron ve 11-DOC düzeyleri yüksek, androjen ve östrojen düzeyleri düşük saptanır. Renin ve aldosteron seviyeleri de düşüktür (95). Tedavide hidrokortizon replasmanı ile 11-DOC seviyeleri düşer. Tuz kısıtlaması, uygun seks steroid replasmanı ve hipertansiyon tedavisi yapılmalıdır. Geç tanı alan ve kız cinsiyetinde yetiştirilen genetik olarak erkek olgulara malign transformasyon riski nedeni ile adölesan dönemi öncesinde gonadektomi yapılması ve östrojen replasmanı önerilir (95,96).

2.1.5 LİPOİD ADRENAL HİPERPLAZİ

Lipoid adrenal hiperplazi, çoğunluğunu Japonların oluşturduğu, 100'den az hastada bildirilen nadir bir hastalıktır (11). KAH hastalığının en ciddi formudur. Kolesterolün pregnenolona dönüşümü olmadığından adrenal ve gonadal steroidogenez bozulur (97).

İlk olarak lipoid adrenal hiperplazinin kolesterol dezmolaz enziminde meydana gelen mutasyonlar nedeni ile olabileceği zannedilmiş fakat ileri araştırmalarda herhangi bir mutasyon tespit edilememiştir. Daha sonra steroidojenik akut düzenleyici proteini (StAR) kodlayan gende meydana gelen mutasyonların bu hastalığa neden olduğu anlaşılmıştır (98). Kolesterolün dış mitokondriyal zardan iç mitokondriyal zara geçişi defektlidir ve kolesterolden pregnolon oluşturulamaz. Yani tüm steroidogenez basamaklarında defekt bulunur. Ayrıca biriken kolesterol esterlerinin yaptığı hücre hasarı sonucu olarak da artan steroid sentez bozuklukları gelişir (97). Yenidoğan döneminde adrenal yetmezlik bulguları, erkek bebeklerde şüpheli genital yapı gözlenir. Çok nadir olarak geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital lipoid adrenal hiperplazi vakaları vardır (99). Serum kortizol, aldosteron ve seks steroidleri düzeyleri düşük gonadotropin düzeyleri yüksektir. Tedavide glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı yapılır (97).

2.1.6 ANTLEY-BİXLER SENDROMU (P450 OKSİDOREDÜKTAZ EKSİKLİĞİ)

P450 oksidoredüktaz (POR) adrenal enzimler CYP17 ve CYP21'in de dahil olduğu bütün mikrozomal sitokrom P450 enzimlerinin çalışması için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde tüm mikrozomal sitokrom P450 aktivitesi bozulur. Hastalığın

prevelansı bilinmemektedir. 17-OH eksikliği olan erkeklerde yetersiz maskulinizasyon görülürken; 21-OH eksikliği olan kadınlarda virilizasyon saptanabilir. Ek olarak plasentada aromataz aktivitesi azalır ve böylece fetal adrenallerden androjenler kontrolsüz üretilir. Bu durum dişi fetusa virilizasyonu arttırır hatta anneyi de virilize edebilir (100). Diğer birçok P450 enzimi etkilendiğinden multiple konjenital anomaliler ile birlikte bulunan bu durum Antley-Bixler Sendromu olarak adlandırılır (100). Kraniosinostozis, brakisefali, frontal çıkıntı, proptozis, koanal stenoz veya atrezi ile birlikte ağır-orta yüz hipoplazisi, humeroradial sinostozis, ulnanın medial eğriliği, kamptodaktili ile birlikte uzun ince parmaklar, iliak kanat darlığı, femur öne eğilmesi, kalp ve böbrek malformasyonları ile karakterizedir. Bu yüz ve kemik deformiteleri ortodontik ve çeşitli cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir (101). 17- veya 21-hidroksile olmayan, pregnenolon ve progesteron da dahil olmak üzere, serum steroidleri çok artar. 17-hidroksipregnonolon, 17-hidroksiprogesteron ve 21-deoksikortizol de artmıştır. Kantitatif kütle spektrometresi ile üriner steroid metabolitleri saptanabilir. Genetik analizler ile POR gen mutasyonları saptanabilir (100).

2.1.7 ALDOSTERON SENTAZ EKSİKLİĞİ

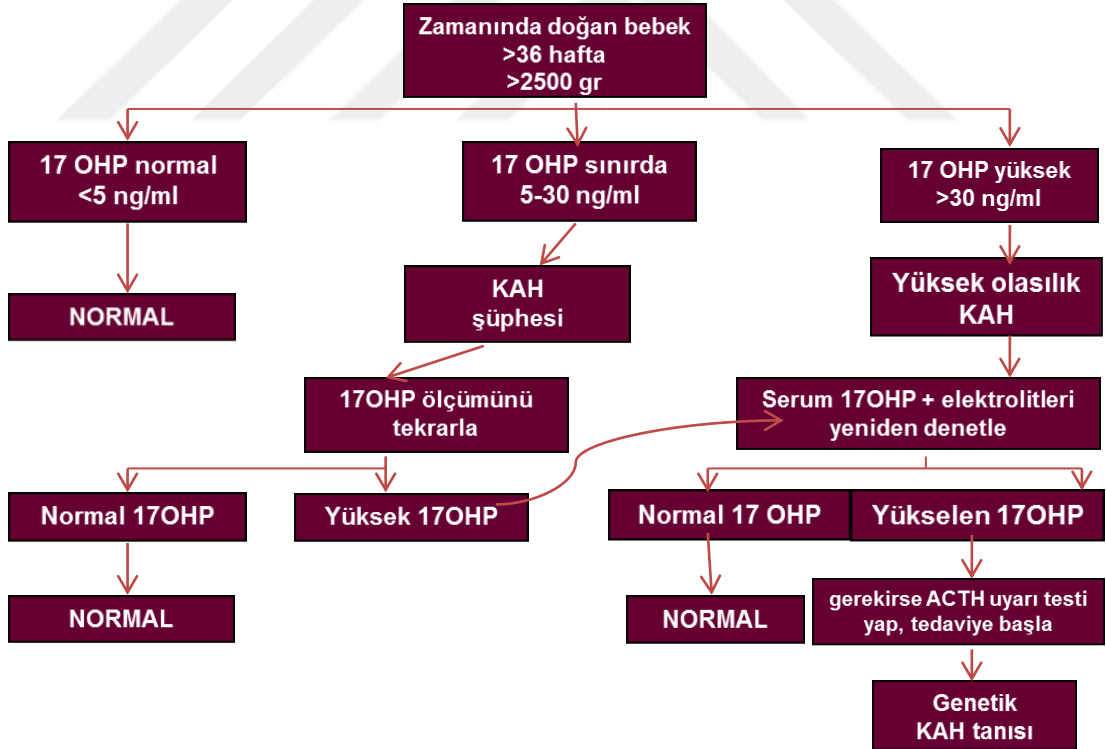
Koritkosteronun aldosterona dönüşümünün bozulduğu nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalarda kortizol biyosentezi normaldir. Etkilenen bebeklerde hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz görülür. Ancak kortizol sentezi etkilenmediğinden 21-OH eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazinin tuz kaybettiren tipine sahip bebeklerdeki gibi hastalanmaları nadirdir. Bu nedenle tanı atlanabilir ve geç süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde büyüme ve gelişme geriliği ile prezente olabilir. Plazma renin aktivitesi yüksektir. Aldosteron düzeyi düşüktür ya da normalin alt sınırında olabilir, ancak hiperkalemi ve hiperreninemi derecesi ile uygunsuz olacak şekilde düşüktür. Tedavide plazma renin düzeyini normale döndürmek amaçlanır. Fludrokortizon (0,05-0,3 mg/gün), sodyum klorür veya her ikisinin birden replasmanı yapılmalıdır. Yaşın ilerlemesi ile tuz kaybı bulguları sıklıkla düzelir ve ilaç tedavisi takipte kesilir (102,103).

2.1.8 GLUKOKORTİKÖİD İLE BESKILANABİLEN HİPERALDOSTERONİZİM

Bu formda ise hiperaldosteronizm glukokortikoid verilmesi ile hızla baskılanır. Otozomal dominanttır. Serum renini düşüktür, hipertansiyon gözlenir. Glukokortikoidlerin bu etkisi, hastalığın renin-anjiyotensin sistemi ile değil, ACTH aldosteron sekresyonu ile regüle edildiğini göstermektedir. Etkilenen bazı çocuklarda semptom yoktur ve tanı orta dereceli hipertansiyonun (aynı ailede aynı yaştaki etkilenmemiş bireylere göre 30mmHg daha yüksek) rastlantısal olarak saptanması ile konur. Bazı çocuklarda ise baş ağrısı, baş dönmesi ve görme bozuklukları gibi hipertansif bulgular gözlemlenebilir. Tedavide bir glukokortikoidin günlük olarak bölünmüş dozlarda verilmesi gereklidir. Eğer hipertansiyon uzun sürüyorsa tedaviye kalsiyum kanal blokerleri gibi ek antihipertansif terapiler eklenmelidir. Risk altındaki bireyler, otozomal dominant kalıtım nedeni ile, araştırılmalı ve bu bireylere genetik danışma önerilmelidir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir araştırmadır. Çalışmamızda 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğine getirilen 10.885 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Erkek cinsiyetli olan 4983 hastanın fizik muayene notları incelendi. Fizik muayenesinde skrotal hiperpigmentasyon saptanan 82 yenidoğan çalışmamıza dahil edildi. Poliklinik vizitlerindeki bu yenidoğanların gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, vücut boyları ve diğer fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların hepsine serum 17-hidroksiprogesteron düzeyi bakılmıştı. Hastaların 17-hidroksiprogesteron düzeyleri Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (European Society for Pediatric Endocrinology-ESPE) konjenital adrenal hiperplazi taraması çalışma grubu önerileri (şekil-11) doğrultusunda değerlendirilmişti.



Şekil 11: ESPE konjenital adrenal hiperplazi taraması çalışma grubu önerileri (41).

Hastanemizin bilgi işlem birimi ile görüşülerek, Yenidoğan Polikliniğimizde 17-OHP tetkiki çalışılmış olan 100 hasta saptandı. Bunların da dosyaları incelendiğinde bu 18 hastada skrotal hiperpigmentasyon olmadan; dehidratasyon, tuz kaybı bulguları, kuşkulu genital yapı saptanması gibi endikasyonlar nedeni ile serum 17-OHP istenildiği görüldü. Bu 18 hasta çalışma grubundan çıkarıldı. Hem dosya taramalarında skrotal hiperpigmentasyon saptanan hem de serum 17-OHP düzeyi çalışılan hasta taramalarında saptanan aynı 82 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğine başvurmuş olmak
- 2- Yenidoğan Polikliniğinde bulunan hekim tarafından skrotal hiperpigmentasyon saptanmış olması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1- Kız cinsiyetli yenidoğan bebekler
- 2- Hekim tarafından, bebekte skrotal hiperpigmentasyon bulgusu olmadan, KAH şüphesi (kusma, dehidratasyon, tuz kaybı bulguları...) düşünülmesi

İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edildi. Bu çalışmada öncelikle toplanılan datadaki hastalığa sahip olan ve hastalığa sahip olmayan bireylerin ne tür dağılıma sahip oldukları incelenmiştir. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak %95 güven aralığı kullanılmış olup; p (significance value) değeri 0,05'den küçük olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği; 0,05'den büyük olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtildi. Çalışmamızda karşılaştırılan örneklemelerin birbirlerinden bağımsız, normal dağılımdan gelmeyen değişkenlerden oluşması sebebiyle Mann-Whitney U testi uygulandı, çıkan sonuçlar ile veriler arasında istatistiksel bir bağıntı saptanıp saptanamadığı incelendi. Çalışılan örneklemeler çeşidi kategorik olduğunda, yani rasyonel değerler değil tür cins gibi değerlerden veya bir şeye sahip olma ve olmama durumunu belli eden değerlerden oluştuğundaysa, bu iki

değişken arasındaki bağıntıyı inceleme amaçlı Ki-kare testi uygulandı. Gruplar arasındaki sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız Yenidoğan Polikliniğimize başvuran asemptomatik 82 yenidoğan üzerinde yapıldı. Bu 82 yenidoğan bebeklerin genel özellikleri tablo-9'da gösterilmektedir.

	Sayı	En düşük	En yüksek	Ortalama	Std. Sapma
Gestasyonel yaş(hafta)	82	35	41	39,42	1,244
Doğum ağırlığı(gram)	82	2180	4500	3357,00	473,239
Vücut ağırlığı (gram)	82	2200	6500	3500,67	613,370
Vücut boyu (cm)	82	45	56	50,13	2,136

Tablo 9: Çalışmamızdaki yenidoğan bebeklerin genel özellikleri

Buna göre; çalışmamıza aldığımız yenidoğan bebeklerin gestasyonel yaşları minimum 35 hafta, maksimum 41 hafta (ortalama $39,42 \pm 1,244$ hafta); doğum ağırlığı minimum 2180 gram, maksimum 4500 gram (ortalama $3357,00 \pm 473,239$ gram); poliklinik vizitlerindeki vücut ağırlıkları minimum 2200 gram, maksimum 6500 gram (ortalama $3500,67 \pm 613,370$ gram); poliklinik vizitlerindeki vücut boyları minimum 45 cm, maksimum 56 cm (ortalama $50,13 \pm 2,136$ cm) idi.



Grafik 1: Yenidoğan bebeklerin anne-baba akrabalığı durumu

Skrotal hiperpigmentasyona sahip çalışmamızdaki tüm yenidoğan bebeklerin %15,8'inde anne baba akrabalığı mevcut iken %84,2'sinde akrabalık yoktu (Grafik-1).

	Sayı	En düşük	En yüksek	Ortalama	Std. Sapma
Kan Şekeri (mg/dl)	82	48	131	79,67	14,627
Sodyum (mmol/L)	82	131	152	139,14	4,027
Potasyım (mmol/L)	82	3,56	5,98	4,88	0,500
Klor (mmol/L)	82	101	116	107,49	3,342
17-OHP (ng/ml)	82	0,06	98,30	2,933	13,721

Tablo 10: Yenidoğan bebeklerin serum biyokimya ve 17-OHP düzeyleri

Yenidoğan bebeklerin serum biyokimya değerleri (Tablo-10):

- Kan şekeri düzeyleri minimum 48 mg/dl, maksimum 131 mg/dl (ortalama $79,67 \pm 14,627$ mg/dl) saptanmış olup tüm bebeklerin kan şekeri değerleri normal aralıktaydı.
- Kan Sodyum (Na) düzeyleri minimum 131 mmol/L, maksimum 152 mmol/L (ortalama $139,14 \pm 4,027$ mmol/L) saptanmış olup normal aralıktaydı.
- Kan Potasyum (K) düzeyleri minimum 3,56 mmol/L, maksimum 5,98 mmol/L (ortalama $4,88 \pm 0,50$ mmol/L) saptanmış olup normal aralıktaydı.
- Kan Klor (Cl) düzeyleri minimum 101 mmol/L, maksimum 116 mmol/L (ortalama $107,49 \pm 3,34$ mmol/L) saptanmış olup normal aralıktaydı.

Yenidoğan bebeklerin serum 17-hidroksiprogesteron değerleri ise minimum 0,06 ng/ml, maksimum 98,3 ng/ml (ortalama $2,93 \pm 13,72$ ng/ml) saptandı. (Tablo-10)

17-OHP düzeyleri ESPE çalışma grubu önerilerine göre değerlendirilen 82 hastanın 3 tanesinde KAH şüphesi yüksek saptandı. Diğer 79 hastada saptanan 17-OHP düzeyleri 5ng/ml'den düşük saptanması nedeni ile KAH hastalığı dışlandı. 17-OHP düzeylerine göre KAH şüphesi yüksek saptanan hastaların özelliklerine bakıldığında (Tablo-11, Tablo-12):

No	Gestasyonel yaş	Ebeveyn akrabalığı	Doğum ağırlığı (gram)	Vücut ağırlığı (gram)	Vücut boyu (cm)	Kan Şekeri (mg/dl)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Klor (mmol/L)
1	38	Var	3357	4500	55	74	134	4,6	103
2	37	Var	3050	4200	54	101	131	5,34	101
3	40	Var	3250	3200	49	95	134	4,5	102

Tablo 11: KAH şüphesi yüksek saptanan yenidoğan bebeklerin klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

No	17-OHP düzeyi (ng/ml)
1	98,3
2	5,25
3	78,6

Tablo 12: KAH şüphesi yüksek saptanan yenidoğan bebeklerin 17-OHP düzeyleri

1 numaralı olgunun;

- Gestasyonel yaşı 38 hafta,
- Anne baba arasında akrabalık mevcut,
- Doğum ağırlığı 3357 gram,
- Poliklinik muayenesinde vücut ağırlığı 4500 gram, vücut boyu 55 cm saptandı.
- Biyokimya değerleri
 - -Kan Şekeri: 74 mg/dl
 - -Na: 134 mmol/L
 - -K: 4,6 mmol/L
 - -Cl: 103 mmol/L
- 17-OHP değeri: 98,3 ng/ml saptandı.

2 numaralı olgunun;

- Gestasyonel yaşı 37 hafta,
- Anne baba arasında akrabalık mevcut,
- Doğum ağırlığı 3050 gram,
- Poliklinik muayenesinde vücut ağırlığı 4200 gram, vücut boyu 54 cm saptandı.
- Biyokimya değerleri
 - -Kan Şekeri: 101 mg/dl
 - -Na: 131 mmol/L
 - -K: 5,3 mmol/L
 - -Cl: 101 mmol/L
- 17-OHP değeri: 5,25 ng/ml saptandı

3 numaralı olgunun;

- Gestasyonel yaşı 40 hafta,
- Anne baba arasında akrabalık mevcut,
- Doğum ağırlığı 3250 gram,
- Poliklinik muayenesinde vücut ağırlığı 3200 gram, vücut boyu 49 cm saptandı.
- Biyokimya değerleri
 - -Kan Şekeri: 95 mg/dl
 - -Na: 134 mmol/L
 - -K: 4,5 mmol/L
 - -Cl: 102 mmol/L
- 17-OHP değer: 78,6 ng/ml saptandı.

Bu 3 olgu da Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine ilk 17-OHP düzeyleri değerlendirilip yönlendirildi.

OLGU 1:

Çocuk Endokrinoloji Polikliniğince değerlendirilen 1 numaralı olgumuzda yüksek KAH şüphesi olması nedeni ile hastadan tekrar serum elektrolitleri ve serum steroid profili tetkikleri istendi (Tablo-13, Tablo-14).

No	Kan şekeri (mg/dl)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Klor (mmol/L)
1	67	131	5,5	105

Tablo 13: 1 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri

No	17-OHP (ng/ml)	Plazma Renin (mcg IU/ml)	Aldosteron (ng/dl)	Kortizol (mcg/dl)	Testosteron (ng/ml)
1	142,1	500	2	1,9	8,2

Tablo 14: 1 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP değeri ve serum steroid profili

Bu olgumuzda sodyum düzeyinin alt, potasyum düzeyinin üst sınıra yakın olması, 17-OHP düzeyinin artışı, serum aldosteron düşüklüğü, renin yüksekliği, kortizol düşüklüğü ve testosteron yüksekliği saptanması nedeni ile hastaya klasik tuz kaybettiren tip KAH tanısı konulup hastaya 20 mg/m²/gün hidrokortizon başlandı.

15 gün sonra kontrol edilen tetkiklerinde;

Serum Na: 131 mmol/l K:5,18 mmol/L gelmesi üzerine hastanın mevcut hidrokortizon tedavisine 4 eşit doza bölünmüş şekilde toplam 2 gram/gün oral tuz eklendi.

Bundan 1 hafta sonra kontrol edilen tetkiklerinde;

Na:134 mmol/L K:4,51 mmol/L saptanması üzerine oral tuzdan fayda gören hastanın mevcut tedavisine devam edildi.

1 ay hidrokortizon ve oral tuz tedavisini düzenli kullandığı öğrenilen hastanın kontrol tetkiklerinde Na:132 mmol/L K:4,56 mmol/L 17-OHP:21,9 ng/ml saptanması nedeni ile mevcut tedaviye 0,1 mg fludrokortizon eklendi.

Hastanın kromozom analizi 46XY, hastanın 21-hidroksilaz geni mutasyon analizi ise CYP21B geninin A/C-656->G mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Bu mutasyon Klasik 21-OH eksikliğinde en sık görülen mutasyondur (%50). Ailesine genetik danışmanlık verildi.

Hasta halen Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde klasik tuz kaybettiren KAH tanısı ile takip edilmektedir.

OLGU 2:

Çocuk Endokrinoloji Polikliniğince değerlendirilen 2 numaralı olgumuzda da yüksek KAH şüphesi olması nedeni ile hastadan tekrar serum elektrolitleri ve serum steroid profili tetkikleri istendi (Tablo-15, Tablo-16).

No	Kan şekeri (mg/dl)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Klor (mmol/L)
2	72	136	4,9	102

Tablo 15: 2 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri

No	17-OHP (ng/ml)	Aldosteron (ng/dl)	Kortizol (mcg/dl)	Testosteron (ng/ml)
2	8,4	12	8,1	9,11

Tablo 16: 2 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP değeri ve serum steroid profili

Bu olgumuzda ise hafif 17-OHP artışı ile birlikte aldosteron ve kortizol düzeyinin normal, testosteron seviyesinin yüksek saptanması hastada KAH tanısı düşündürdü, ileri tetkik amaçlı bu hastaya olguya intravenöz sentetik ACTH ile ACTH uyarı testi yapıldı. Dozu 250 mcg/m² olarak hesaplanan ACTH ile yapılan uyarı testi sonrası 30. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınıp 17-OHP ve kortizol düzeylerine bakıldı (Tablo-17).

	Kortizol (mcg/ml)	17-OHP (ng/ml)
0. Dakika	8,25	
30. dakika	10,3	92,4
60. dakika	10,1	124

Tablo 17: 2 no'lu olgunun ACTH uyarı testi sonucu

ACTH uyarı testi yorumlandığında, kortizolde artış olmaması pik 17-OHP değerinin 60. dakikada 124 ng/ml saptanması nedeni ile hastaya klasik basit virilizan tip KAH tanısı konmuş olup hastaya 15 mg/m²/gün hidrokortizon başlandı.

Hastanın kromozom analizi 46XY, hastanın 21-hidroksilaz geni mutasyon analizi ise, klasik 21-OH eksikliğinde en sık görülen, CYP21B geninin A/C-656->G mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Hastanın ailesine genetik danışmanlık verildi.

Hasta halen Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde klasik basit virilizan tip KAH tanısı ile takip edilmektedir.

OLGU 3

Çocuk Endokrinoloji Polikliniğince değerlendirilen 3 numaralı olgumuzda da yüksek KAH şüphesi olması nedeni ile hastadan tekrar serum elektrolitleri ve serum steroid profili tetkikleri istendi (Tablo-18, Tablo-19).

No	Kan şekeri (mg/dl)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Klor (mmol/L)
3	68	130	5,7	102

Tablo 18: 3 no'lu olgunun tekrarlanan biyokimya değerleri

No	17-OHP (ng/ml)	Aldosteron (ng/dl)	Kortizol (mcg/dl)	Testosteron (ng/ml)
3	90	4	5,2	7,61

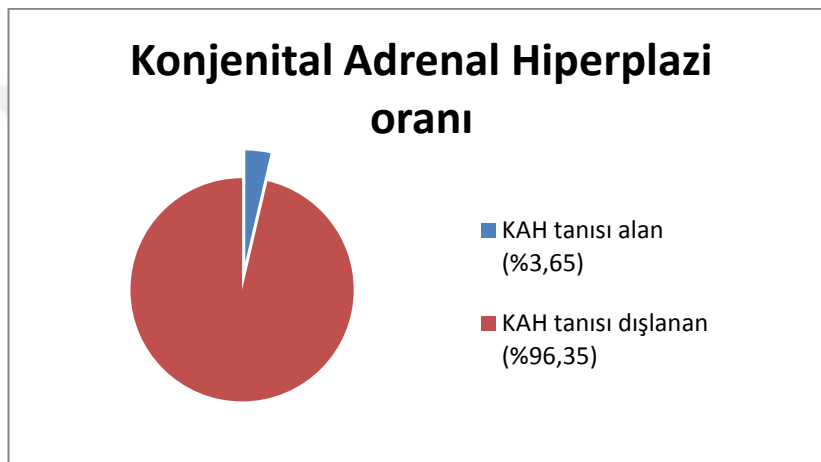
Tablo 19: 3 no'lu olgunun tekrarlanan 17-OHP düzeyi ve serum steroid profili

Bu olgumuzun tekrarlanan tetkikleri değerlendirildiğinde hafif hiponatremi ve hafif hiperpotasemi olması, 17-OHP artışı, aldosteron ve kortizol düzeylerinin düşük, testosteron düzeyinin yüksek saptanması nedeni ile hastaya klasik tuz kaybettiren KAH tanısı konuldu, hastaya 20 mg/m²/gün hidrokortizon, 0,2 mg fludrokortizon ve 4 eşit dozda verilecek şekilde toplam 2 gram/gün oral tuz başlandı.

Hastanın kromozom analizi 46XY, hastanın 21-hidroksilaz geni mutasyon analizi ise CYP21B geninin A/C-656->G mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Hastanın ailesine genetik danışmanlık verildi.

Hasta halen Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde klasik tuz kaybettiren tip KAH tanısı ile takip edilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 82 skrotal hiperpigmentasyonu olan erkek yenidoğan bebeğin 3 tanesine (%3,65) KAH tanısı konuldu(Grafik-2).



Grafik 2: Skrotal hiperpigmentasyon saptanan yenidoğan bebeklerde KAH oranı

KAH hastalığına sahip olan 3 yenidoğan ile sahip olmayan 79 yenidoğan karşılaştırıldığında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı ve vücut boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-20).

	Test	p	Karar
Gestasyonel yaş	Mann-whitney U	0,19	Anlamlı değil
Doğum ağırlığı	Mann-whitney U	0,17	Anlamlı değil
Vücut ağırlığı	Mann-whitney U	0,44	Anlamlı değil
Vücut Boyu	Mann-whitney U	0,17	Anlamlı değil

Tablo 20: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre genel özelliklerin karşılaştırılması

KAH hastalığına sahip olan 3 yenidoğan bebek ile sahip olmayan 79 yenidoğan bebeğin anne-baba akrabalıkları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-20).

	Test	p	Karar
Anne-baba arası akrabalık	Ki-kare testi	0,61	Anlamlı değil

Tablo 21: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre anne-baba akrabalığının karşılaştırılması

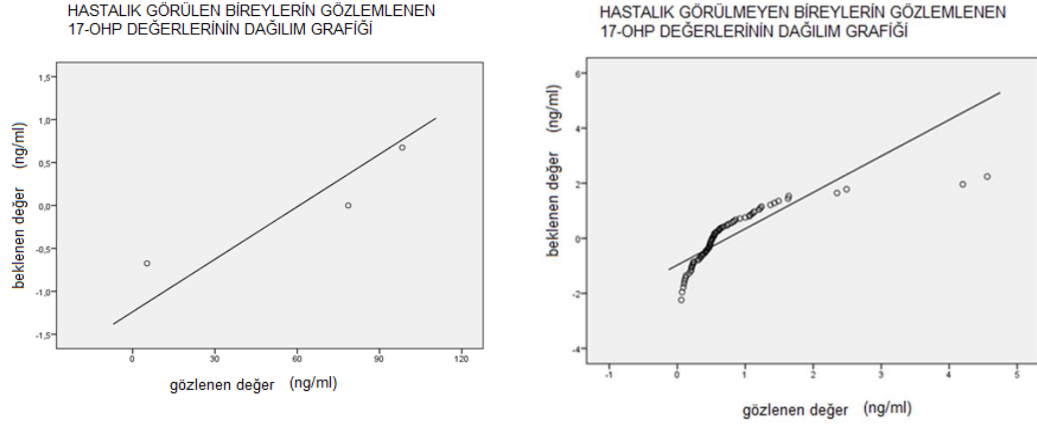
KAH hastalığına sahip olan 3 yenidoğan bebek ile sahip olmayan 79 yenidoğan bebeğin biyokimya değerleri karşılaştırıldığında; serum kan şekeri ve potasyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) ancak serum sodyum ve klor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-22).

	Test	p	Karar
Serum Kan şekeri düzeyi	Mann-whitney U	0,23	Anlamlı değil
Serum Na düzeyi	Mann-whitney U	0,02	Anlamlı
Serum Potasyum düzeyi	Mann-whitney U	0,82	Anlamlı değil
Serum Klor düzeyi	Mann-whitney U	0,00	Anlamlı

Tablo 22: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre serum biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

Skrotal hiperpigmentasyonu olup KAH tanısı konan yenidoğan bebeklerde 17-OH progesteron düzeyi ortalama 60.71 ± 26.57 ng/ml olarak tespit edildi. Skrotal hiperpigmentasyonu olup KAH tanısı almayan çocuklarda ortalama 17-OH progesteron düzeyi ise 0.73 ± 1.49 ng/ml idi. Bu değişkenlerin normal dağılımdan

gelmemeleri nedeni ile (grafik-3) değerlerin birbirleri arasında istatistiksel bir anlam olup olmadığını anlamak amacıyla Mann-whitney U testi kullanıldı.



Grafik 3: A

B

A) KAH hastalığına sahip olan olguların serum 17-OHP dağılımı

B) KAH hastalığına sahip olmayan olguların 17-OHP dağılımı

	Test	p	Karar
Serum 17-OHP düzeyleri	Mann-whitney U	0,00	Anlamlı

Tablo 23: KAH hastalığına sahip olma durumuna göre serum 17-OHP değerlerinin karşılaştırılması

Değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo-23).

5. TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazi, kolesterolden kortizol sentezini sağlayan enzimlerin konjenital eksikliği ve/veya fonksiyonel bozukluğu sonucu oluşan genetik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır. KAH vakalarının %90'ında 21-hidroksilaz enzimi eksiktir (104). 21-hidroksilaz enzimi, 17-hidroksiprogesteronu 11-deoksikortizole ve progesteronu deoksikortikosterona çevirir (104). 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH, klasik ve klasik olmayan tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Klasik tip de, basit virilizan ve tuz kaybettiren tip olarak iki grupta incelenmektedir (105). Tuz kaybettiren tipte, hasta tuz dengesini sağlayabilmek için yeterli aldosteron sentezini sağlayamaz. Sodyum-potasyum dengesinde bozukluk meydana gelir. Bu hastalarda kilo kaybı, anoreksi, hipoglisemi, hipotansiyon, hiperkalemi, hiponatremik dehidrasyon ve metabolik asidoz gözlenmektedir (105). Yeterli aldosteron sentezi sağlanıp, 21-hidroksilaz enziminin hormonal öncülerinde artış görülenler ise basit virilizan grupta yer almaktadır. Klasik olmayan formda ise etkilenmiş kadınlarda doğumda virilizasyon çok az görülmektedir (105).

Kortizolün adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu üzerine negatif feedback etkisi bulunmaktadır. Kortizol salınımı yetersiz kaldığında ACTH salgısında artış meydana gelmekte ve kortizol prekürsörleri birikmektedir (106). Kız çocuklarında virilizasyon ve her iki cinsiyette erken epifizyel kapanma, hızlı somatik büyüme gözlenir. 21-hidroksilaz enzimi eksikliği bulunan klasik tipte, kız çocuklar “kuşkulu genitalya” ile doğarken, erkek çocuklarda cilt hiperpigmentasyonu, skrotal hiperpigmentasyon ve penis büyümesi dışında belirgin fizik bulgusu gözlenmemektedir (104). 21-hidroksilaz eksikliğinde en karakteristik biyokimyasal bozukluk, prekürsör olan 17 hidroksiprogesteron seviyesinde artış izlenmesidir. Ancak 17-OHP ciddi şekilde etkilenmiş %10'unda düşük olabilir (105). Özellikle androjenlere maruz kalan erkek çocuklarında kızlara göre tanı daha geç yaşlarda konulmaktadır.

21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı tuz kaybettiren tip konjenital adrenal hiperplazi ölümcül seyrebilmektedir. Dolayısıyla erken tanı ve tedavi hayat kurtarmaktadır. Ülkemizde bilindiği üzere KAH ile ilgili fizik muayene ve klinik şüphe dışında tarama yöntemi yoktur. KAH otomozal resesif bir hastalık olduğu için

KAH olgularında kız ve erkek bebek sayıları eşit olması beklenir. Ancak ülkemizde Hacettepe Üniversitesi'nden yapılan çalışmada KAH olgularının ancak %17'sinin erkek olması ülkemizde erkek olguların öldüğü gerçeğini ortaya koymaktadır (107). Diğer taraftan literatürde KAH olgularının yaklaşık %70'ini klasik tuz kaybettiren formun oluşturduğu vurgulanırken Hacettepe çalışmasında KAH'lı olgularının %57'sinin basit virilizan, %35'inin klasik tuz kaybettiren formda olması, tuz kaybettiren formulu olguların çoğunlukla tanı konamadan yenidoğan döneminde kaybedildiklerini düşündürmektedir. Fizik muayenede kuşkulu genitaleye sahip olmaları nedeni ile kız bebekler daha erken tanı alabilmekte ancak erkek bebekler asemptomatik olduklarından yenidoğan döneminde kaybedilmekte ya da iyi olasılıkla tanıları gecikmektedir. Çoğunlukla geciken tanılar erkek bebeklerde görülmekle beraber yalnızca erkekler değil asemptomatik kız bebekler ya da artmış virilizasyonu olan kız bebekler de aynı risk altındadır. Ülkemizde hirsutizmi hastalarda 21-OH eksikliğine bağlı klasik olmayan KAH Akıncı ve ark. tarafından %3.1 olarak bulunmuştur (108). Yarman ve ark. PKOS'lu 61 hastayı bazal değerler, ACTH stimülasyon testi ile ve genetik çalışma yaparak araştırmışlar, 21-OH eksikliğine bağlı klasik olmayan KAH oranını %33 olarak bulmuşlardır (109). Yine ülkemizde Kamel ve ark. 43 PKOS, 20 idyopatik hiperandrojenemiden oluşan 63 vakalık bir çalışma grubunda 1 mg ACTH testi uygulayarak 9 vakada (% 9.52) 21-OH eksikliği bulmuşlardır (110).

Biz çalışmamızda, ülkemizde KAH'ta tanıya ulaşmakta kolaylık sağlayabilecek erkeklerde skrotal hiperpigmentasyonun muayenedeki önemini araştırdık. Fizik muayene ile KAH sıklığı arasında daha önce yapılmış bir çalışma yoktur, yalnızca yenidoğan döneminde KAH tanısı konulmuş ve tedavi almakta olan 20 yaşındaki bir vakada tedavi yetersizliğinde gelişen cilt hiperpigmentasyonu olduğu 2016 yılında bildirilmiştir (111). Araştırmamızda skrotal hiperpigmentasyonlu asemptomatik yenidoğan bebeklerde KAH hastalığını yüksek bir oranda (%3,65) bulduk. Bu da bize hekimin dikkatinin ve fizik muayenenin önemini göstermektedir. Fizik muayene ile bu konuda tecrübeli merkezlerde KAH hastalarının çoğu tanınabilir, ancak bilinen en iyi halk sağlığı çabaları, erken tedavi ile korunulabilecek veya en azından sonuçları iyileştirilebilecek, hükümetlerin kabul ettiği programlar ile yapılan toplumsal yenidoğan taramalarıdır (112).

Konjenital adrenal hiperplazinin erken tanısının konulması ve tedavinin başlanması için yapılan birçok araştırma mevcuttur. Özellikle tuz kaybettiren tipteki KAH, tedavi edilmediği zaman ölümcül olabildiği için gelişmiş ülkelerde bu durum ciddiye alınmaktadır. Özellikle Almanya, Fransa, İsviçre, Avusturya, Yeni Zelanda, İngiltere, Japonya, Tayvan ve Amerika'da 50 eyalette KAH taraması yapılmaktadır. Fluro-immunassay testi ile 17-OHP düzeylerinin tespitiyle yapılan taramalarda yüksek yalancı pozitiflik oranları olduğu için tandem mass spektrometri ve yüksek performans liquid kromatografi/tandem mass spektrometri (HPLC-MS/MS) teknikleri geliştirilmiştir. Özellikle HPLC-MS/MS tekniği çapraz reaksiyon veren steroidlerden etkilenmediği için nispeten daha güvenilir bulunmuştur. Öte yandan yalancı negatif sonuçlar ayrı bir problem olmaya devam etmektedir (2, 105, 106, 113, 114). Ancak dünyada hem tarama programları ile belirlenen KAH insidansı hem de tarama programlarının etkinliğini değerlendirmek için yapılan birçok çalışma mevcuttur.

Christine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 705 bin dört yüz kırk dört çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çocuklardan doğumdan sonraki ilk üç günde ve 8-14. Günler arası iki defa kan örneği alınmış ve 17-hidroksiprogesteron düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı gibi parametrelerde göz önünde tutulmuştur. İlk taramada 28 yenidoğanda klasik tip KAH, bir yenidoğanda ise klasik olmayan tip KAH tanısı konulmuştur. İnsidans 24 binde birdir. İkinci taramada ise tanı konanlar ek olarak 11 yenidoğana klasik, 6'sına ise klasik olmayan KAH tanısı konulmuştur. İki taramada göz önüne alındığında KAH insidansı 17 binde birdir. Sadece bir olguda yalancı negatif sonuç elde edilmiştir. Kız çocuğu olan bu olgu ise kuşkulu genitalya sayesinde tanı almıştır. Bu çalışmada doğum ağırlıkları, doğum haftası ve cinsiyet ile KAH tanısı arasında ilişki tespit edilmemiştir (2).

Pearce ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, 2007-2014 yılları arasında New York eyaletindeki 1.962.433 bebeği incelemiştir. Yenidoğanlardan ilk 48 saat içerisinde Guthrie kağıdı kullanılarak kan örneği alınarak 17-hidroksiprogesteron düzeylerine bakılmıştır. Çeşitli doğum ağırlıkları için farklı sınır değerlerini kabul edilmiştir. 10.574 yenidoğan sınırdaki değerlere sahip oldukları için yeniden değerlendirilmiş ve 105 yenidoğanda KAH tanısı konulmuştur. 90 olgu tuz

kaybettiren tip, 8 olgu basit virilizan tip, 5 olgu klasik olmayan tip, 2 olguda ise farklı enzim defektleri olduğu tespit edilmiştir. 105 olgunun sadece 3 tanesi yenidoğan tanısı dışında yakalanmıştır. Tanı alan 105 olgunun 55'i erkek, 53'ü kız çocuğu olduğu not edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ırksal farklılıklar da değerlendirilmiştir. Siyah ırkta, Hispanik, Asyalı ve beyaz ırka göre KAH daha az gözlemlenmiştir. Ayrıca Beyaz ırkta tanı alan yenidoğanlarda 17 OH progesteron düzeyleri diğerlerine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca tanı konulan olguların 74'ünde (%69) belirgin virilizan bulgular tespit edilmemesi ve aile öyküsünün olmaması taramanın başarısı yönünde değerlendirilmiştir (115).

Teksa'sta ise sadece doğumdan sonraki ilk 48 saatte tek bir tarama yapılmaktadır. Tuz kaybettiren tip KAH için yüksek sensitiviteye sahipken, basit virilizan tipteki KAH olguları %14 oranında atlandığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla ikinci taramanın da yapılması yönünde fikirler olsa da maliyet olarak efektif bulunmamıştır. Ancak bu değerlendirme yapılırken geç tanı konmasının getireceği hastane ve iş gücü maliyeti göz önünde bulundurulmamıştır (116).

Minnesota'da yapılan başka bir çalışmada, 1999-2009 yılları arasında takip edilen 769.834 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. 1999-2004 yılları arasında tek basamak tarama yapılırken, 2004-2009 yılları arasında çift basamak tarama yapılmıştır. Çalışmanın amacı yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının karşılaştırılması olarak belirlenmiştir. Tek basamak taramada 22 çocuk KAH tanısı alırken, 4 olgu da yanlış negatif sonuç elde edilmiştir. Bunların hepsi tuz kaybettiren tip KAH olduğu görülmüştür. İki basamaklı taramada ise 11 olguda yanlış negatif sonuç elde edilmiştir. Bunların on birinin de basit virilizan tip KAH olduğu görülmüştür. İnsidans 1999-2004 yılları arasında yüz binde 7.3, 2004-2009 yılları arasında ise 1:17.493 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yanlış pozitiflik iki tarama şeklinde de yüksek tespit edilmiştir. Yalancı negatiflik durumunun da göz önüne bulundurulduğu zaman, negatif tarama sonuçlarının KAH tanısını ekarte edilemeyeceği noktası üzerinde durulmuştur ancak maliyet analizinde taramanın toplum sağlığı açısından elzem olduğu görülmüştür (117).

Yapılan başka bir çalışmada tuz kaybettiren tip KAH tanısının tarama yöntemiyle %100 oranında koyulabileceği belirtilmiştir. Ayrıca basit virilizan tipteki KAH tanılarının atlanabileceğini de işaret edilmiştir (118).

Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, 17 OH progesteron taramasının ülkede 30 yıldır yapıldığı ve maliyet-yararlılık oranının yüksek olduğu belirtilmiştir. 2,105,108 yenidoğan taramaya alınmıştır. Preterm bebeklerde, yalancı pozitif yüksek değerlerin term bebeklere göre daha yüksek olduğu görülse de zamanla bu oranların gelişmelerle birlikte daha düşük değerlere çekilebileceği belirtilmiştir ve taramanın önemi vurgulanmıştır (119).

Japonya Sapporo şehrinde yapılan başka bir çalışmada, 28 yıl boyunca kayıtları tutulan 498,147 yenidoğan incelenmiştir. 26 olguda KAH tanısı olduğu tespit edilmiştir. Hepsinde 21 hidroksilaz eksikliği mevcut olduğu belirlenmiştir. Yirmi altı olgunun 20'si tuz kaybettiren tip, dördü basit virilizan tip, ikisi klasik olmayan tip KAH olduğu görülmüştür. İnsidans 1:20.756 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada da yalancı pozitiflik oranları yüksek olsa da, bu oranların gelişmelerle birlikte düşürülebileceği ve taramanın önemi vurgulanmıştır (120).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise 192.178 yenidoğan değerlendirilmiştir. 7'si erkek, 6'sı kız 13 çocuğa KAH tanısı konulmuştur. İnsidans 1:14.822 olarak tespit edilmiştir. Dokuz olguda tuz kaybettiren tipte KAH varken, 4 olguya basit virilizan KAH tanısı konmuştur. Bütün olgular adrenal kriz geçirmeden veya hastalık tam anlamıyla ortaya çıkmadan tanı almışlardır (121).

Marvin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, enzim bağımlı immunoassay ile 17-OHP düzeylerinin belirlenmesi yüksek yalancı pozitif sonuçlara sebep olduğu dolayısıyla ikinci basamak taramanın da tarama programına eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre 17-OH progesteron cut-off değerlerinin belirlenip sonuçların buna göre değerlendirilmesi noktasına dikkat çekilmiştir. Özellikle prematüre doğum ve/veya stres altında olan yenidoğanlarda yalancı yüksek pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu noktaya dikkat edilmesi gerektiği söylenmiştir (122).

Chan ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise KAH tanısı alan 39 yenidoğandan onbirinin ikinci tarama yapılana kadar tanı alamadığını tespit edilmiştir. Klasik KAH insidansı 1:18.000 olarak bulunmuştur. Öte yandan atlanan olguların hangi tip KAH tanısı aldığı çalışmada belirtilmemiştir. Bu durum tek basamak ile çift basamak taramanın karşılaştırılmasını ve maliyet-yararlılık analizinin yapılmasını zorlaştırmaktadır (123).

Küba'da yapılan diğer bir çalışmada ise 621.303 yenidoğan taranmıştır. Bu sayı 2005-2010 yılları arasındaki doğumların %98'ini kapsamaktadır. Çocuklara doğumdan sonraki 5. gün kan tetkiki yapılmıştır. 55 ng/ml üstü değerler pozitif olarak kabul edilmiş ve ikinci örnekler alınmıştır. Yine yükseklik tespit edildiğinde yenidoğan endokronoloji uzmanına yönlendirilmiştir. Taranan çocuklar arasından 39 KAH yakalanmıştır. Bunların 15'i basit virilizan, 16 'sı tuz kaybettiren tip ve 8'i klasik olmayan tip KAH olduğu görülmüştür. Tanı alanların altısının preterm olduğu not edilmiştir. Ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıklarının sırasıyla 39.1 ± 1.9 hafta ve 3140.9 ± 568 gram olduğu görülmüştür. KAH insidansı 1:15931 olarak tespit edilmiştir. 10799 örnek yanlış pozitif olarak değerlendirilmiş ve bunların %50 den fazlasının doğum ağırlığının 2500 gramdan düşük ve gestasyonel yaşlarının 37 haftadan küçük olduğu görülmüştür. Tedavisine başlanan çocukların neredeyse hepsinde tedaviye başlanma anında hiçbir fizik muayene bulgusunun olmadığı da dikkati çekmiştir (124).

Ülkemizde 2014 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise bebeklerin genital bölgesindeki melanin pigment yoğunluğunu ölçebilecek nesnel, noninvaziv bir yöntem olan spektrometre ile hekim gözünün uyumu değerlendirilmiş, her iki gruptaki erkek bebeklerinin kan 17-OHP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Fizik muayene ile skrotal hiperpigmentasyon var veya yok denilen olguların 17-OHP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,807$). Ancak her iki grupta 17-OHP düzeyi ile spektrometri değeri arasında pozitif yönlü kuvvetli ilişki saptanmıştır. Hekim gözünün yanısıra spektrometre değerleriyle ile skrotal hiperpigmentasyonun nesnel ölçüt haline getirildiği, KAH taramasında faydalı olabileceği düşünülen önemli bir çalışmadır (125).

Bizim çalışmamızda ise, fizik muayene bulgusunda skrotal hiperpigmentasyon saptanan 82 erkek çocuk dahil edildi. 82 olgunun 3'üne (%3.65) KAH tanısı konurken, geriye kalan 79 olguda (%96.3) KAH saptanmadı. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, vücut boyu açısından fark yoktu. Serum kan şekeri ve potasyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ancak sodyum ve klor düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptandı, bu da KAH tanısı konulan 2 olgunun klasik tuz kaybettirici tipte olması nedeni ile saptanmış olabilir. KAH tanısı konan çocuklarda 17-OH progesteron düzeyi ortalama 60.71 ± 26.57

ng/ml olarak tespit edildi. Skrotal hiperpigmentasyonu olup KAH tanısı almayan çocuklarda 17-OH progesteron düzeyi ise 2.93 ± 1.49 ng/ml idi. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ebeveynlerin akrabalık durumları göz önüne alındığında, KAH tanısı alan üç çocuğun da ailesinde akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Bu durum ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması düşünüldüğünde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p > 0,05$), KAH'ın otozomal resesif bir hastalık olması durumun önemini arttırmaktadır.

Çalışmaların verileri daha önceden belirtilen çalışmaların verileri ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda insidans değerine ulaşmamız, hasta sayısının azlığı, sadece erkek çocukların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle mümkün değildi. Ancak skrotal hiperpigmentasyonu olan erkek bebeklerde 1 yıldaki KAH prevalansı %3,65 ile yüksek bulundu. Bu da yenidoğan muayenesinde skrotal hiperpigmentasyon saptayan hekimin mutlaka hastayı KAH açısından değerlendirmesi gerektiğini göstermektedir.

Mevcut literatür tarandığında sadece fizik muayene bulgularının tarama testi olarak kullanan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Öncesinde de belirtildiği gibi, gelişmiş ve durumun Halk Sağlığı açısından önemini kavrayan ülkeler KAH taramasını rutin sağlık hizmetleri içerisinde dahil ettikleri görülmektedir. Bizim çalışmamızda tanı konan 3 KAH hastasına baktığımızda ikisinin tuz kaybettiren ve üçüncünün ise basit virilizan olmak üzere hepsinin klasik tip konjenital adrenal hiperplazi olduğu görüldü. Tanının konulmasında hekim dikkatinin ve yakın takibinin değer kazandığı dikkat çekmektedir. Ön tanı olarak alınan kanda 17-OHP sınır değeri olarak 5ng/ml üstü pozitif kabul edilmiştir ve ileri tetkikler yapılmıştır. Bu durum da yalancı pozitiflik ihtimalini azaltmaktadır. Yine aynı şekilde gestasyonel yaşın term düzeyinde olması stres durumlarını göz ardı etmemizi sağlamaktadır.

Bilindiği üzere ülkemizde KAH taraması yapılmamaktadır. Ülkemizde; fizik muayene bulguları, aile öyküsü ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen yenidoğanlarda tanı başarıyla konulabilse de, tanısı gecikip virilizasyon nedeniyle yanlış cinsiyet grubuna dahil edilerek büyütülen çocukların sayısı da az değildir. Tanı gecikmeleri sonucu oluşan mortal durumlar, genetik olarak kız çocuklarının erkek olarak yetiştirilmesi, erken çocukluk döneminde gelişen androjen fazlalığına

ait belirti ve bulgular ve bunun getirdiği sosyopsikolojik sorunlar önemlidir. Ayrıca bu durumlardaki hastane ve iş gücü maliyetleri de önemlidir. Halk Sağlığı yaklaşımında erken tanı, hastalık önlenemiyorsa sağlık sorunları için en önemli ikinci basamak yaklaşımdır. KAH erken tanı ile komplikasyonları önlenebilir bir hastalıktır dolayısıyla erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. KAH'ın klinik gidişatı iyi bilinmekte ve etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre KAH taramasının olgu bulma maliyeti (tanı ve tedavi masrafları dahil olmak üzere) bir bütün olarak olası sağlık maliyetlerine kıyasla daha ekonomiktir. Sonuç olarak Avrupa ve Amerika Çocuk Endokrinoloji Topluluğunun ortak yayınladığı bildirimde Yenidoğanlarda KAH Taraması yapılmasını önermektedir.

KAH erken tanısı için Amerika Birleşik Devletlerinde ki 50 eyalet, Avrupa'nın birçok ülkesi, Japonya ve Tayvan gibi Asya ülkeleri tarama programları uygulamaktadır. Yüksek yalancı pozitiflik oranlarına rağmen KAH tanısı, yenidoğanın ilk 48 saatinde ve/veya 1. hafta gibi zamanlarda alınan kan örnekleri yüksek oranlarda konulabilmektedir. Özellikle tuz kaybettiren tipin ölümcül seyredebilmesi, KAH tanısının en kısa sürede konulması gereğini doğurmaktadır. Bazı yenidoğanlarda, KAH tanısı konduğunda virilizan bulguların olmaması, tanının geç konmasına sebep olmaktadır. Taramanın düzenli yapıldığı bölgelerde insidansın 13 binde bir ile 18 binde bir arasında değişiyor olması da durumun ciddiyetini göz önüne sermektedir. Yenidoğanlarda KAH taramasının yapılması, tanı konulmasındaki gecikmeyi azaltacaktır. Tuz kaybettiren tipte, tanısı gecikmiş ve tedavi alamayan olgulardaki davranışsal ve bilişsel problemler düşünöldüğünde, bu çocukların maliyet olarak topluma getirdiği yük, taramanın getireceği yükten çok daha fazladır. Dünya'da yapılan KAH Tarama Programları, KAH'lı olguların (kuşkulu genital yapılı kızlar da dahil olmak üzere) %67'sinin klinik bulgu ortaya çıkmadan tarama programları ile tanı aldıklarını ortaya koymuştur (105). Dolayısıyla, günümüzde ülkemizde tarama programı içerisinde olmayan KAH hastalığı, program içerisinde yerini almalıdır. Biz bu çalışmamızda skrotal hiperpigmentasyonu olan bebeklerde KAH prevalansı yüksek bulunduğundan (%3,65), ülkemizde tarama programı içerisinde olmayan KAH hastalığı program dahiline alınana kadar, KAH taramasında skrotal hiperpigmentasyonun önemini vurguladık.

6. SONUÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroid enzim basamaklarında bulunan enzimlerin çeşitli eksiklikleri nedeni ile oluşan, otozomal resesif bir hastalıktır (126). En sık görülen form 21-hidroksilaz enzim eksikliğidir (127). Tüm dünyada çeşitli bölgelerde farklı insidanslar bildirilmekle birlikte yaklaşık 5.000 ila 15.000'de 1 görülmektedir. Özellikle ülkemizdeki gibi akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde insidans artış göstermektedir. Ülkemizde ortalama akraba evliliği %20-25 civarında olup bazı bölgelerde %50'ye yakın olduğu bildirilmiştir (112). Fakat ülkemizde KAH insidans ve prevalansına ait bir veri yoktur.

Klinikte mortal seyreden beslenme bozukluğu, dehidratasyon, letarji, asidoz, hipoglisemi, hiponatremi, hiperpotasemi görülmektedir. Tedavisiz olgularda dolaşım kollapse, sok tablosu ve ardından ölüm görülür. Birçok olgu klinik tablo benzerliği sebebi ile sepsis zannedilmekte ve bu da mortalitenin artmasına neden olmaktadır (126). Yenidoğan KAH olgularında mortalite, normal popülasyonun (%2,29) 5 katı yüksektir (%11,9). Özellikle tanı almayan erkek çocukların büyük çoğunluğu ölmektedir. Bu nedenle tarama programı özellikle erkek çocuklar için büyük önem taşımaktadır.

Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğimize getirilen 10.885 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Erkek cinsiyetli olan 4983 hastanın fizik muayene notlatı incelendi. Fizik muayenesinde skrotal hiperpigmentasyon saptanan 82 yenidoğan çalışmamıza dahil edildi. Rutin muayene için getirilmiş asemptomatik bu yenidoğanların gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, vücut boyu ve diğer fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların hepsine 17-OH düzeyi bakılmıştı. Hastaların 17-OHP düzeyleri ESPE konjenital adrenal hiperplazi taraması çalışma grubu önerileri doğrultusunda değerlendirilmişti. Bu bilgiler toplandıktan sonra değerlendirilen çalışmamızın sonuçları şu şekildedir;

- Yenidoğan bebeklerin gestasyonel yaşları 35 hafta ila 41 hafta arasında değişmekte olup ortalaması $39,42 \pm 1,24$ hafta bulundu.
- Yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları 2180 gram ila 4500 gram arasında değişmekte olup ortalaması $3357 \pm 473,23$ gram bulundu.

- Yenidoğan bebeklerin poliklinik vizitlerindeki vücut ağırlıkları 2200 gram ila 6500 gram arasında değişmekte olup ortalaması 3500,67±613,37 gram bulundu.
- Yenidoğan bebeklerin poliklinik vizitlerindeki vücut boyları 45 cm ila 56 cm arasında değişmekte olup ortalama 50,13±2,13 cm bulundu.
- Yenidoğan bebeklerin %15,8'inde (n=13) anne babaları arasında akrabalık bulunurken %84,2'sinde (n=69) anne babaları arasında akrabalık bulunmadı.
- Yenidoğan bebeklerin kan şekeri düzeyleri 48mg/dl ila 131 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 79,67±14,62 mg/dl saptandı.
- Yenidoğan bebeklerin kan sodyum düzeyleri 131 mmol/L ila 152 mmol/L arasında değişmekte olup ortalama 139,14±4,02 mg/dl saptandı.
- Yenidoğan bebeklerin kan potasyum düzeyleri 3,56 mmol/L ila 5,98 mmol/L arasında değişmekte olup ortalama 4,88±0,50 saptandı.
- Yenidoğan bebeklerin kan klor düzeyleri 101 mmol/L ila 116 mmol/L arasında değişmekte olup ortalama 107 mmol/L±3,34 mmol/L saptandı.
- Yenidoğan bebeklerin serum 17-OHP düzeyleri 0,06 ng/ml ila 98,3 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama 2,93±13,72 ng/ml saptandı.
- 17-OHP düzeyleri ESPE çalışma grubu önerilerine göre değerlendirilen 82 hastanın 3'ünde yüksek KAH şüphesi saptandı. İleri tetkik amacı ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine yönlendirilen bu 3 hastanın 2 tanesine klasik tuz kaybettiren KAH, 1 tanesine ise klasik basit virilizan KAH hastalığı tanısı kondu.
- Skrotal hiperpigmentasyonu olan 82 yenidoğan bebeğin % 3,65'inde (n=3) KAH saptandı.
- KAH hastalığına sahip 3 yenidoğan ile sahip olmayan 79 yenidoğan karşılaştırıldığında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı ve vücut boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).
- KAH hastalığına sahip 3 yenidoğan ile sahip olmayan 79 yenidoğan karşılaştırıldığında anne-baba akrabalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)

- KAH hastalığına sahip 3 yenidoğan ile sahip olmayan 79 yenidoğan karşılaştırıldığında serum kan şekeri ve potasyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- KAH hastalığına sahip 3 yenidoğan ile sahip olmayan 79 yenidoğan karşılaştırıldığında serum sodyum ve klor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
- KAH hastalığına sahip 3 yenidoğan bebekte 17-OHP düzeyi ortalama $60,71\pm 26,57$ saptandı. KAH hastalığına sahip olmayan 79 yenidoğan bebekte 17-OHP düzeyi ortalama $0,73\pm 1,49$ ng/ml saptandı. Bu iki değer karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
- Fizik muayenede saptana skrotal hiperpigmentasyon bulgusu erkek bebeklerde KAH erken tanısı açısından önemlidir.
- Serum 17-OHP düzeyi KAH erken tanısı açısından değerlidir.

Yenidoğan döneminde skrotal hiperpigmentasyon saptanan bebeklerde konjenital adrenal hiperplaziden şüphelenilmelidir. KAH hastalığından şüphelenilen durumlarda serum 17-OHP düzeyi bakılmalıdır. Böylece özellikle klasik tuz kaybettiren form konjenital adrenal hiperplazinin adrenal kriz ortaya çıkmadan tanınması, öncelikle erkek bebeklerde olmak üzere tüm bebeklerde mortalite ve fiziksel ve bilişsel morbiditenin azaltılmasında önem taşımaktadır. KAH hastalığı uygun tanı yöntemleri bulunan, kolay ve ucuz tedavisi olan bir hastalıktır. KAH hastalarının bulunmasının maliyeti, bir bütün olarak sağlık maliyetlerine kıyasla daha ekonomiktir. Bu nedenle yenidoğan döneminde KAH taraması yapılması Avrupa ve Amerika Çocuk Endokrinoloji topluluğunun ortak yayınladığı bildiride önerilmektedir (112). Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde KAH'nin tarama programına dahil edilmesi tanı ve tedavi gecikmelerinin önüne geçerek mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlayacaktır. Dolayısıyla, günümüzde ülkemizde tarama programı içerisinde olmayan KAH hastalığı, program içerisinde yerini almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bruque CD, Delea M, Fernández CS, Orza JV, Taboas M, Buzzalino N, Espeche LD, Solari A, Luccerini V, Alba L, Nadra AD, Dain L. Structure-based activity prediction of CYP21A2 stability variants: A survey of available gene variations. *Sci Rep.* 2016 Dec 14;6:39082.
2. Christine L. Chan, Kim M, Taylor L, Wright D, Zeitler P, Barker J. Congenital Adrenal Hyperplasia and the Second Newborn Screen. *J Pediatr* 2013;163:109-113.
3. Nour MA, Pacaud D. Height augmentation in 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):12.
4. PC and Speiser PW. (2000). Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev*, 21(3):245-291.
5. Patricia E. Molina *Endocrine physiology*, McGraw-Hill Professional, 2003
6. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985 ;37(4):650-67.
7. Miller WL. The adrenal cortex. In: Felig P, Roman LA, eds *Endocrinology & Metabolism*. New York : McGraw-Hill 2001;387-96.
8. Speiser PW and White PC. (2003). Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776-88.
9. Nicolaides NC, Chrousos , Charmandari E. *Adrenal Insufficiency*. Endotext South Dartmouth (MA): MDTText.com; 2013 Nov 18.
10. Grumbach MM, Hughes LA, and Conte FA. (2003). Chapter 22. Disorders of sex differentiation. *Williams Textbook of Endocrinology*. ("10TH Ed"). Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS.
11. Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007, p. 1930-1935.
12. New MI and Betensky B. (2004). 21-Hydroxylase Deficiency. www.genetests.org
13. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477): 2125-36.
14. Bradford L. Therrell, PhD. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
15. Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus feminus derkengenitalen adrenogenitalen syndromes. *Helv. Paeditri Acta.*1954;9:231-48
16. Wajnrajch MP, New MI.: Defects of adrenal steroidogenesis. In: *Endocrinology* (DeGrott LJ, Jameson JL eds.), fourth edition, W.B.Saundes Company, Philadelphia, 1994;1721-39.

17. Moran C, Azziz R, Carmina E. (2000). 21-Hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 183:1468-74.
18. Marshall I, New MI. (2003). *Pediatric Endocrinology Chapter 8 Adrenal Disorders*. Endotext.com February 12, 2003.
19. Khajuria R, Walia R, Bhansali A, Prasad R The spectrum of CYP21A2 mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia in an Indian cohort. *Clin Chim Acta*. 2016 Nov 25;464:189-194
20. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 ;83(14):5111-5.
21. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):810-5.
22. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J*. 2004 ;51(1):31-6.
23. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21 hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*.2001;30(1):31-59.
24. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Williams textbook of Endocrinology. (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonky KS eds.), tenth edition. 2003;491-551.
25. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest*. 1998 ;21(10):707-20.
26. Zarkovic M, Ciric J, Stojanovic M, Penezic Z, Trbojevic B, Drezgic M, Nesovic M. (1999). Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol & Metab*, 84:3170-3.
27. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:320-6
28. Mercado AB\ Wilson RC, Cheng KC, Wei LQ, New MI. (1995). Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol & Metab*, 80: 2014-20.
29. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI and White PC. (1992). Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* , 90:584-95.
30. Day DJ, Speiser PW, Schulze E, Bettendorf M, Fitness J, Barany F and White PC (1996). Identification of non-amplifying CYP21 genes when using PCR-based diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia (CAH) affected pedigrees. *Hum Mol Genet*, 5:2039-48.
31. Forest MG, Morel Y, David M. (1998). Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *TEM*, 9(7):284-289

32. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm Res.* 2005; 63(4):180- 6.
33. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998 Apr; 101(4):E11
34. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Sep; 1(1):35-42
35. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia., *New MI J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Nov; 45(5):1003-8.
36. José Ramón Alonso-Fernández Pregnanetriolone in paper-borne urine for neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: The place of urine in neonatal screening *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Sep; 8: 99–102.
37. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Arlt W, Ross RJ Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE).*Eur J Endocrinol.* 2013 Jun; 168(6):887-93.
38. Pang S, Clark A Newborn screening, prenatal diagnosis, and prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 1990 Jul-Aug; 1(6):300-7.
39. Balsamo A, Cacciari E, Piazzini S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics.* 1996 Sep; 98(3 Pt 1):362-7
40. Mikami A, Fukushi M, Oda H, Fujita K, Fujieda K Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo City: sixteen years experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999; 30 Suppl 2():100-2.
41. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr.* 1997 Jan; 130(1):128-33.
42. Wu JY, Sudeep, Cowley DM, Harris M, McGown IN, Cotterill AM Is it time to commence newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Australia? *Med J Aust.* 2011 Sep 5; 195(5):260-2.
43. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child.* 2012 Feb; 97(2):101-6
44. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, Carel JC, Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *DHCSF Study Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Feb; 166(2):113-20.

45. Riepe FG, Sippell WG Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Dec; 8(4):349-63.
46. Honour JW, Rumsby G J Problems in diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Steroid Biochem Mol Biol.* 1993 Apr; 45(1-3):69-74.
47. Working group on neonatal screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2001;55;201-5)
48. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, Cheillan D, Dorche C, Chace DH, Lymp JF, Zimmerman D, Rinaldo P, Matern D Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8):3687-93.
49. Stanczyk FZ, Clarke NJ Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Aug; 121(3-5):491-5.
50. Wooding KM, Auchus RJ Mass spectrometry theory and application to adrenal diseases. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 May 22; 371(1-2):201-7.
51. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Aug; 121(3-5):496-504.
52. José Ramón Alonso-Fernández Pregnenetriolone in paper-borne urine for neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: The place of urine in neonatal screening, *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Sep; 8: 99–102.
53. Kamrath C, Hartmann MF, Boettcher C, Zimmer KP, Wudy SA Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography-mass spectrometry analysis: Reference values for neonates and infants. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Feb; 156:10-6.
54. Homma K, Hasegawa T, Takeshita E, Watanabe K, Anzo M, Toyoura T, Jinno K, Ohashi T, Hamajima T, Takahashi Y, Takahashi T, Matsuo N Elevated urine pregnanetriolone definitively establishes the diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency in term and preterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec; 89(12):6087-91.
55. Jin-Ho Choi, Gu-Hwan Kim, Han-Wook Yoo; Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 21(1): 1–6.
56. Forest MG. (2004). Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*, 10(6):469-485
57. New MI. (2004). An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*,1038: 14-43
58. Merke DP. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 ;93(3):653-60

59. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions. *Endocrine*. 2016 Dec 19.
60. Esen İ. Firat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği Akut Adrenal Yetmezlik Tedavi Protokolü. (<http://kisi.deu.edu.tr/ihsan.esen/P13%20Akut%20adrenal%20yetmezlik%20tedavi%20protokol%C3%BC.pdf>)
61. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. (2008). Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res*, 69:203-211
62. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr*. 1990;117:892-96
63. Dorr HG. (2007). Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res*, 68(5):93-99
64. Ross RJ, Rostami-Hodjegan A. Timing and type of glucocorticoid replacement in adult congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2005;2:67-70.
65. Demirci C, Witchel SF. (2008). Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatol Ther*, 21: 340-353
66. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4048-53
67. Nixon M, Mackenzie SD, Taylor AI, Homer NZ, Livingstone DE, Mouras R, Morgan RA, Mole DJ, Stimson RH, Reynolds RM, Elfick AP, Andrew R, Walker BR ABCC1 confers tissue-specific sensitivity to cortisol versus corticosterone: A rationale for safer glucocorticoid replacement therapy. *Sci Transl Med*. 2016 Aug 17;8(352):352ra109
68. Khaldikar VV, Khaldikar AV, Maskati GB. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. *Indian J Pediatr*. 2005;72(4):301-3
69. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowontny P, Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:1649-55
70. Charmandari E, Calis KA, Keil MF, Mohassel MR, Remaley A, Merke DP. Flutamide decreases cortisol clearance in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3197-200
71. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hills S, Cutler GB Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1114-20
72. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hills S, Cutler GB Jr. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3535-9
73. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbinson MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone

- analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1511-7
74. Lin-Su K, Voqiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapaqal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3318-25
 75. Gymrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP. Bilateral laproscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2002;109:E28
 76. Oqilvie CM, Rumsby G, Kurzawinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:405-8
 77. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2993-8
 78. Dagalakis U, Mallappa A, Elman M, Quezado M, Merke DP. Positive fertility outcomes in a female with classic congenital adrenal hyperplasia following bilateral adrenalectomy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:10.
 79. Gotoh H, Kusakabe M, Shiroishi T, Moriwaki K. Survival of steroid 21-hydroxylase deficient mice without endogenous corticosteroids after neonatal treatment and genetic rescue by transgenesis as a model system for treatment of congenital adrenal hyperplasia in humans. *Endocrinology.* 1994;135:1470-6
 80. Trakakis E, Loghis C, Kassanos D. (2009). Congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of interest to obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol Surv,* 64(3):177-189
 81. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippel WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002;58:188-95
 82. Meyer Bahlburg HFL. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:155-171
 83. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenism affects gender related behaviour but not gender identity in 5 – 12 year old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2004;33:97-104
 84. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1102-6
 85. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr.* 1997;86:22-5
 86. Torun ANİ, Kulaksızoğlu M, Tutuncu NB. (2007). Konjenital adrenal hiperplazi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci,* 27:261-271
 87. Zhao LQ, Han S, Tian HM. (2008). Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *World J Pediatr,* 4(2):85-90

88. Speiser PW. Adrenal-Congenital adrenal hyperplasia. Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology, Mechanisms, Manifestations and management*. Lippincott Williams and Wilkins. 2004:601-13
89. Peter M. Congenital adrenal hyperplasia: 11 beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med*. 2002;20(3):249-54
90. Rosler A, Weshler N, Leiberman E, Hochberg Z, Weidenfeld J, Sack J, Chemke J. 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: update of prenatal diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:830-8
91. Motaghedi R, Betensky BP, Slowinska B, Cerame B, Cabrer M, New MI, Wilson RC. Update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(2):133-42
92. Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe TF, New MI, Wilson RC. Prenatal diagnosis and treatment of 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3129-34
93. Panzer K, Ekhaguere O, Darbro B, Jennifer C, Shchelochkov O. Uniparental isodisomy of chromosome 1 unmasking an autosomal recessive 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase type II related congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Oct 31.
94. White PC. (2001). Congenital adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 15(1):17-41
95. Çamtosun E, Şıklar Z, Ceylaner S, Kocaay P, Berberoğlu M. Delayed Diagnosis of a 17-hydroxylase/17,20-lyase deficient case presented with 46,XY female: low normal potassium can alert clinician. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Dec 23.
96. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology and management of human deficiencies of p450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):101-19
97. Kim CJ. Congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Dec;19(4):179-83.
98. Kaur J, Casas L, Bose HS. Lipoid congenital adrenal hyperplasia due to STAR mutations in a Caucasian patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:150119.
99. Baker BY, Lin L, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Miller WL, Achermann JC. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: A new disorder of steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4781-5
100. Bonamichi BD, Santiago SL, Bertola DR, Kim CA, Alonso N, Mendonca BB, Bachega TA, Gomes LG. Long-term follow-up of a female with congenital adrenal hyperplasia due to P450-oxidoreductase deficiency. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Oct;60(5):500-504.
101. Solem RC, Martz M, Weiss E, Reese P, Kawamoto H, Lee JC. Multidisciplinary Treatment of Antley-Bixler Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016 Jan 11.

102. Li N, Li J, Ding Y, Yu T, Shen Y, Fu Q, Shen Y, Huang X, Wang J. Novel mutations in the CYP11B2 gene causing aldosterone synthase deficiency. *Mol Med Rep*. 2016 Apr;13(4):3127-32
103. Jeggle P, Hofschröder V, Maase M, Bertog M, Kusche-Vihrog K. Aldosterone synthase knockout mouse as a model for sodium-induced endothelial sodium channel up-regulation in vascular endothelium. *FASEB J*. 2016 Jan;30(1):45-53.
104. Nimkarn S, New MI. (2007). Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Hor Res*, 67:53-60.
105. White PC, Speiser PW. (2000). Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 21(3):245-291.
106. Trakakis E, Loghis C, Kassanos D. (2009). Congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of interest to obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol Surv*, 64(3):177-189.
107. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr*. 1997; 86(1): 22-25.
108. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, Uluşahin N, Oğuz H. The incidence of nonclassical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol*. 1992 ;6(2):99-106
109. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J*. 2004 ;51(1):31-6.
110. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapcioglu D, Bastemir M, Gullu S. The prevalence of late-onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J* 2003;50(6): 815-23.
111. Patel FB, Newman SA, Norton SA. Addisonian-Like Hyperpigmentation as an Indicator of Uncontrolled Congenital Adrenal Hyperplasia. *Skinmed*. 2016 Feb 1;14(1):53-4.
112. Yeşilkaya E, Sarı E, Yenidoğan Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması
113. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:219-23.
114. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screenig for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J ENdocrinol* 2004;151:U71-5.
115. M.Pearce et al Newborn screenig for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 7(2016):1-7.
116. Brosnan CA, Brosnan P, Therrell BL, Slater CH, Swint JM, Annegers JF et al. A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Rep* 1998;113:170-8.
117. Sarafoglou et al. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2012;130:1261-68.
118. Gudmundsson K, Majzoub JA, Bradwin G, Mandel S, Rifai N. Virilising 21-hydroxylase deficiency: timing of newborn screening and confirmatory tests can be crucial. *J pediatr endocrinol METab* 1999;12(6):895-901.

119. Tajima T, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Mitsunashi Y. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 Oct;10 Suppl 1:72-8.
120. Shuntaro Morikawa, Akie Nakamura, Kaori Fujikura, Masaru Fukushi, Tomoyuki Hotsubo, Jun Miyata, Katsura Ishizu, and Toshihiro Tajima Results from 28 Years of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sapporo *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014 Apr; 23(2): 35–43.
121. Chu SY, Tsai WY, Chen LH, Wei ML, Chien YH, Hwu WL. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Taiwan: a pilot study. *J Formos Med Assoc.* 2002 Oct;101(10):691-4.
122. Marvin L. M. Ho-Wen Hsu, Sahai I. Changing perspectives in screening for congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014,21;39-44.
123. Chan CL, McFann K, Taylor L, et al. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J pediatr* 2013;163:109-113.
124. Gonzalez et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. *Clinical Chimica Acta* 421 2013:73-78.
125. Başaran A. Yenidoğanlarda skrotal pigmentasyonun hekim gözü yanı sıra spektrometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların 17-hidroksiprogesteron kan düzeyi ile korelasyonunun incelenmesi (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>)
126. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58(5): 1281-300.
127. Miller WL, Acherman JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorder. Ed.: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia: Saunders Elsevier Inc, 2008; 444-511.