

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLARINDA KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİ TANISI İÇİN YAPILAN
STANDART DOZ ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON
TESTİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sibel ATİKER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLARINDA KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİ TANISI İÇİN YAPILAN
STANDART DOZ ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON
TESTİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sibel ATİKER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Birgöl KİREL

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sibel ATİKER'e ait "Yenidoğan ve süt çocuklarında konjenital adrenal hiperplazi tanısı için yapılan standart doz adrenokortikotropik hormon testi sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Birgül KIREL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Kürşat Bora Çarman
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Yrd.Doç.Dr. Emine Esin YALINBAŞ
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
.....tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Birgül KIREL'e, katkılarından dolayı Prof. Dr. Enver ŐİMŐEK'e teşekkür ederim.

ÖZET

Atiker, S. Yenidoğan ve süt çocuklarında konjenital adrenal hiperplazi tanısı için yapılan standart doz adrenokortikotropik hormon testi sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2017. Konjenital adrenal hiperplazinin kesin tanısında adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testine kortizol ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) yanıtı önemlidir. Yenidoğan dönemine özgü sorunlardan dolayı serum 17-OHP düzeyinde yalancı pozitiflik ve negatiflikler saptanmaktadır. Bu araştırmada polikliniğimizde 2010 yılından beri yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile KAH öntanısı ile yapılan standart doz ACTH testi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. ACTH testi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları ile ACTH testi sonuçları (0. dakika [bazal] ve 60.dakika [pik]) kaydedildi. Araştırmaya yaşları 15 gün ile 72 ay arasında değişen 108 (24 kız, 84 erkek) çocuk dahil edildi. Sekiz hastada kuşkulu genitalya, 72'sinde skrotal hiperpigmentasyon, 17'sinde kliteromegali, dördünde labial hiperpigmentasyon ve birer mikropenis ve hipospadias saptanmıştı. Vakaların 45'inde sarılık, 21'inde perinatal asfiksi, 15'inde hipotiroidi, altısında enfeksiyon, üçünde kaput suksadenum, ikisinde hipoglisemi ve birer vakada respiratuvar distres sendromu (RDS); erken membran ruptürü, femoral trombus ve hiperfenilalaninemi saptandı. Dört hastada pik kortizol yanıtı yetersiz idi. Pik 17-OHP düzeyi; 38 hastada <15ng/ml, 67 hastada 15-100ng/ml, üç hastada >100ng/ml idi. Pik 17-OHP yanıtına göre dördünde klasik KAH, 58'inde non-klasik KAH, 32'sinde heterozigot-taşıyıcılık saptandı. Sekiz hastada normal yanıt alındı. Genetik analiz yapılabilenlerin (n=49) %18'inde KAH'a yol açan mutasyon gösterildi. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ACTH testi ile hemen tedavi başlamayı gerektiren klasik KAH vakalarının yanında oldukça yüksek oranda geç başlangıçlı non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcı vakalarına da tanı konulmuştur. Kliniği daha hafif seyirli olan ve tedavi gerektirmeyen bu vakaların erken tanı ve takibi; normal büyüme ve ergenlik gelişimi için ve ileride genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, konjenital adrenal hiperplazi, 17 hidroksiprogesteron, CYP21 gen mutasyonu, non-klasik

ABSTRACT

Atiker, S. Retrospective evaluation of standard dose adrenocorticotrophic hormone test results for the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in newborns and infants, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Child Health and Diseases. Master thesis. Eskisehir, 2017. The cortisol and 17-OHP response to the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test is important in the definitive diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH). There are false positives and negativities at the level of serum 17-OHP due to problems unique to the newborn period. In this study, we have retrospectively evaluated the results of standard dose ACTH test performed with clinical and/or laboratory findings and KAH prevalence during neonatal and infancy since 2010 in our clinic. Clinical and laboratory findings and ACTH test results (0. minute [basal] and 60 minutes [peak]) were recorded before the ACTH test. A total of 108 children (24 girls, 84 boys) aged between 15 days and 72 months were included in the study. Eight patients had suspicious genitalia, 72 had scrotal hyperpigmentation, 17 had clitoromegaly, four had labial hyperpigmentation and one micropenis and hypospadias. Jaundice in 45 cases, perinatal asphyxia in 21, hypothyroidism in 15, infection in the bottom, hypoxia in the hood in three, hypoglycaemia in two and RDS in one case; early membrane rupture, femoral thrombus, and hyperphenylalanineemia were detected. In four patients, peak cortisol response was inadequate. Peak 17-OHP level; 38 patients were <15 ng / ml, 67 patients were 15-100 ng / ml, and three patients > 100 ng / ml. Classical KAH, 58 non-classical KAH and 32 heterozygous carriers were detected according to peak 17-OHP response. Eight patients had normal response. Mutations leading to KAH were shown in 18% of the genetic analyzes (n = 49). In addition to classical KAH cases requiring immediate treatment with ACTH test during neonatal and infancy period, late-onset non-classical KAH and heterozygote carrier cases were also diagnosed. Early diagnosis and follow-up of these cases, which are more milder and require no treatment, is important for normal growth and puberty development and for providing genetic counseling in the future.

Key Words: newborn, congenital adrenal hyperplasia, 17 hydroxyprogesterone,

CYP21 gene mutation, non-classical

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Adrenal Bez	3
2.1.1 Adrenal Korteks	3
2.2 Adrenal Yetmezlik	3
2.2.1 Adrenal Yetmezlik Patogenezi	3
2.2.2 Adrenal Yetmezlik Etiyolojisi	6
2.2.3 Adrenal Yetersizliğin Klinik Bulguları	6
2.3 Konjenital Adrenal Hiperplazi	8
2.3.1 Patofizyoloji	9
2.3.2 21 hidroksilaz Eksikliği	9
2.3.3 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği	15
2.3.4 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği	16
2.3.5 17 Alfa Hidroksilaz Eksikliği	18

	Sayfa
2.3.6 Lipoid KAH (Desmolaz, StAR Protein Eksikliği)	18
2.3.7 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)	19
2.3.8 Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik	20
2.3.9 Yenidoğan KAH Taramaları	20
2.3.10 Prenatal Tanı	21
2.3.11 Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi	22
2.3.11.1 Hormon Replasman Tedavisi	22
2.3.11.2 Kuşkulu Genitalyası Olan Çocuğun Yönetimi	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	Gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
AMH	Antimüllerian hormon
AS	Androstenedion
CRH	Kortikotropin Releasing Hormon
CYP21A2	21 Hidroksilaz geni
DHT	Dihidrotestosteron
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DOK	Deoksikortikosteron
KAH	Konjenital Adrenal Hiperplazi
LGA	Gebelik haftasına göre iri bebek
MSH	Melanosit Stimulan Hormon
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NVY	Normal Vajinal Yol
3 β -HSD	3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz
11 β -HSD	11 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz
11 β -OH	11 Beta Hidroksilaz
21-OH	21 Hidroksilaz
17 α -OH	17 alfa hidroksilaz
17-OHP	17 Hidroksiprogesteron
P450	Mitokondrial sitokrom
P450 _{scc}	Desmolaz
PCOS	Polikistik Over Sendromu
POR	P450 Oksidoredüktaz geni
PRA	Plazma Renin Aktivitesi
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SGA	Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SD	Standart Deviasyon
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 Adrenal Steroid Hormonların Sentezi	4
2.2 Prader Evrelemesi	11
2.3 Bazal ve ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP değerleri	14
3.1 Nomogram	25
4.1 ACTH uyarı testinde bazal ve uyarılmış 17-OHP düzeyleri	31

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 Primer adrenal yetmezlik nedenleri	6
2.2 Sekonder adrenal yetmezlik nedenleri	7
2.3 Adrenal yetmezlik klinik belirtileri	8
4.1 ACTH uyarı testi yapılan tüm hasta grubunun özellikleri	27
4.2 Tüm hasta grubunda KAH tanısını düşündüren klinik bulgular	28
4.3 Tüm hasta grubunda KAH bulgularına eşlik eden ek sorunlar	29
4.4 Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testi sonuçları	30
4.5 Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testinde bazal kortizol düzeyleri	30
4.6 Tüm hasta grubunda ACTH testi ile kortizol durumunun değerlendirilmesi	30
4.7 Serum 17-OHP değerine göre ACTH uyarı testi yorumu	32
4.8 Tüm hasta grubunda KAH klinik tiplerine göre ACTH testi sonuçları	33
4.9 Cinsiyete göre ACTH uyarı testi sonuçları	34
4.10 Cinsiyete göre ACTH uyarı testi yorumu	35
4.11 Gen mutasyon analizi pozitif saptanan hastaların klinik ve genetik analiz sonuçları	36

1.GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kolesterolden kortizol sentezinde görevli beş enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksikliği 21- Hidroksilaz (21-OH) eksikliğidir (%90-95), kalan vakaların büyük çoğunluğunu 11 β - Hidroksilaz (11 β -OH) ve 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliği oluşturur. 17 α -Hidroksilaz (17 α -OH) eksikliği, desmolaz ve StAR protein eksikliği (lipoid KAH), KAH'ın diğer nadir nedenleridir. Son yıllarda P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğinin de KAH'e yol açtığı saptanmıştır (1,2).

Enzim eksikliği nedeniyle yeterli kortizol sentezinin olmaması, kronik adrenokortikotropin hormon (ACTH) uyarısına ve hipotalamo-hipofizer aksın negatif feedback inhibisyonunun kaybına neden olur. Böylece eksik olan enzimden önce sentezlenen steroid öncülleri birikir. Steroid öncüller, androjen sentezine katılarak androjenlerin artışına yol açar. Artan androjenler fetal dış genital yapının virilizasyonuna ve kuşku genital yapının oluşmasına neden olur. Kız çocuklarında yanlış cinsel kimlik verilmesi söz konusu olabilir. Bazı KAH tiplerine göre kusurlu enzim yerine göre kortizol eksikliğinin yanı sıra androjenler ve mineralokortikoidler de yetersiz veya aşırı yapılır (2).

Bu hastalarda enzim eksikliğinin düzeyine göre klasik ve non-klasik olarak sınıflandırma yapılır. Klasik tuz kaybı ile giden tipte yeterli kortizol ve aldosteron sentezinin olmaması nedeniyle tuz kaybı, hipovolemi, şok ve ölüm olabilir. Klasik basit virilizan tipte ise yeterli aldosteron sentezi olduğundan tuz kaybının eşlik ettiği adrenal kriz görülmez. Non- klasik tipte ise hafif azalmış enzim aktivitesine bağlı olarak semptomlar yenidoğan döneminde hafiftir. Bulgular daha ileri yaşta ortaya çıkar. KAH alt tiplerinin sınıflandırılması prenatal tanı ve tedavi için önemlidir (2-5).

Klinik bulgular adrenal krizle seyreden tuz kaybı ile giden formdan hafif semptomlara kadar değişmektedir. Geç tanı, açıklanamayan ölümlere ve kız çocuklarında yanlış cinsel kimlik verilmesine neden olabilir. Bu yüzden yenidoğan KAH tarama programları özellikle tuz kaybı ile giden vakaların ve tuz kaybı olmayan erkeklerin ve yanlışlıkla erkek cinsiyeti verilen ağır virilizasyon gösteren dişi

yenidoğanların erken tanısında önemlidir. Birçok vakanın tanı konamadan kaybedilmesi, ya da geç tanı alması genetik danışmanlık yapılamadan ailenin diğer çocuklarında da aynı sorunları yaşamasına neden olur. Yenidoğan tarama programında topuk kanında 17- hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyi bakılır. Taramada amaç en sık görülen 21-OH eksikliğinin erken tanısının sağlanmasıdır (6).

Klinik ve laboratuvar bulguları ile KAH olduğu düşünülen hastalarda tanı için kortizol, ACTH ve serum androjen ve androjen öncüllerinin düzeylerinin tayini gereklidir (7,8).

Serum 17-OHP düzeyi; 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliğinde artar. Bununla birlikte KAH'nin eşlik etmediği geçici 17-OHP yüksekliği; prematür bebeklerde, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı, yenidoğan hastalığı ve yenidoğan stresi olan bebeklerde, 17-OHP'nin konjuge steroid metabolitleriyle çapraz reaksiyonunda, T4 düşüklüğünde ve antenatal steroid alımında görülür. Geçici 17-OHP yüksekliğinin belirlenmesi yanlış tanı ve gereksiz tedaviyi önler (9,10,11)

Konjenital adrenal hiperplazinin tüm formlarının kesin tanısında standart doz ACTH testi kullanılır. İntravenöz ACTH (cosyntropin) verilmesi sonrası 60. dakikada tüm adrenal korteks hormonları (17-OHP, kortizol, androstenedion [AS], deoksikortikosteron [DOK], 11 deoksikortizol, 17-hidroksipregnenolon, total testosteron, progesteron, dehidroepiandrosteron [DHEA]) değerlendirilir (7,8).

Klinik ve laboratuvar bulguları ile KAH düşünülen yenidoğanlarda bazal serum 17-OHP yüksekliği, postnatal yaşamın ilk günlerinde başka nedenlerle ortaya çıkan geçici 17-OHP yükseklikleri ile örtüşebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda adrenal yetmezlik ve KAH tanısının konulması ile glikokortikoid tedavisinin gerekliliği ve başlanması hususunda bu hastalara standart doz ACTH testi yapılması gereklidir (6,7).

Bu çalışmada KAH ön tanısı ile standart doz ACTH testi uyguladığımız hastalarımızın test sonuçlarını değerlendirerek hastalarımızda KAH hastalığı ve alt tiplerinin sıklığını saptamayı, test öncesi KAH düşündüren klinik ve laboratuvar bulgularını ve yanlış pozitif olarak 17-OHP yüksekliğine yol açabilecek prematürite, stres, hastalık gibi ek durumların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal Bez

Adrenal bez iki farklı bölümden oluşur: adrenal medulla ve adrenal korteks. Medulla sempatik sinirlerle bağlantılıdır. Sempatik uyarıyla epinefrin ve norepinefrin hormonlarını salgılar (12).

2.1.1 Adrenal Korteks

Adrenal korteks üç farklı tabakaya sahiptir:

- 1.Zona glomerülosa: Adrenal korteksin yüzde 15'ini oluşturur. Bu hücreler aldosteron salgılar (12).
2. Zona fasikülata: Adrenal korteksin yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur. Glikokortikoid olan kortizol ve kortikosteronun yanı sıra az miktarda adrenal androjenler ve östrojenler salgılanır (12).
3. Zona retikülaris: Korteksin derin tabakası olup adrenal androjenler olan DHEA ve androstenedion ile az miktarda östrojen ve bazı glikokortikoidler salgılar (12).

Aldosteron, kortizol ve androjenlerin sentezindeki başlıca basamaklar Şekil 2.1 'de gösterilmektedir (12).

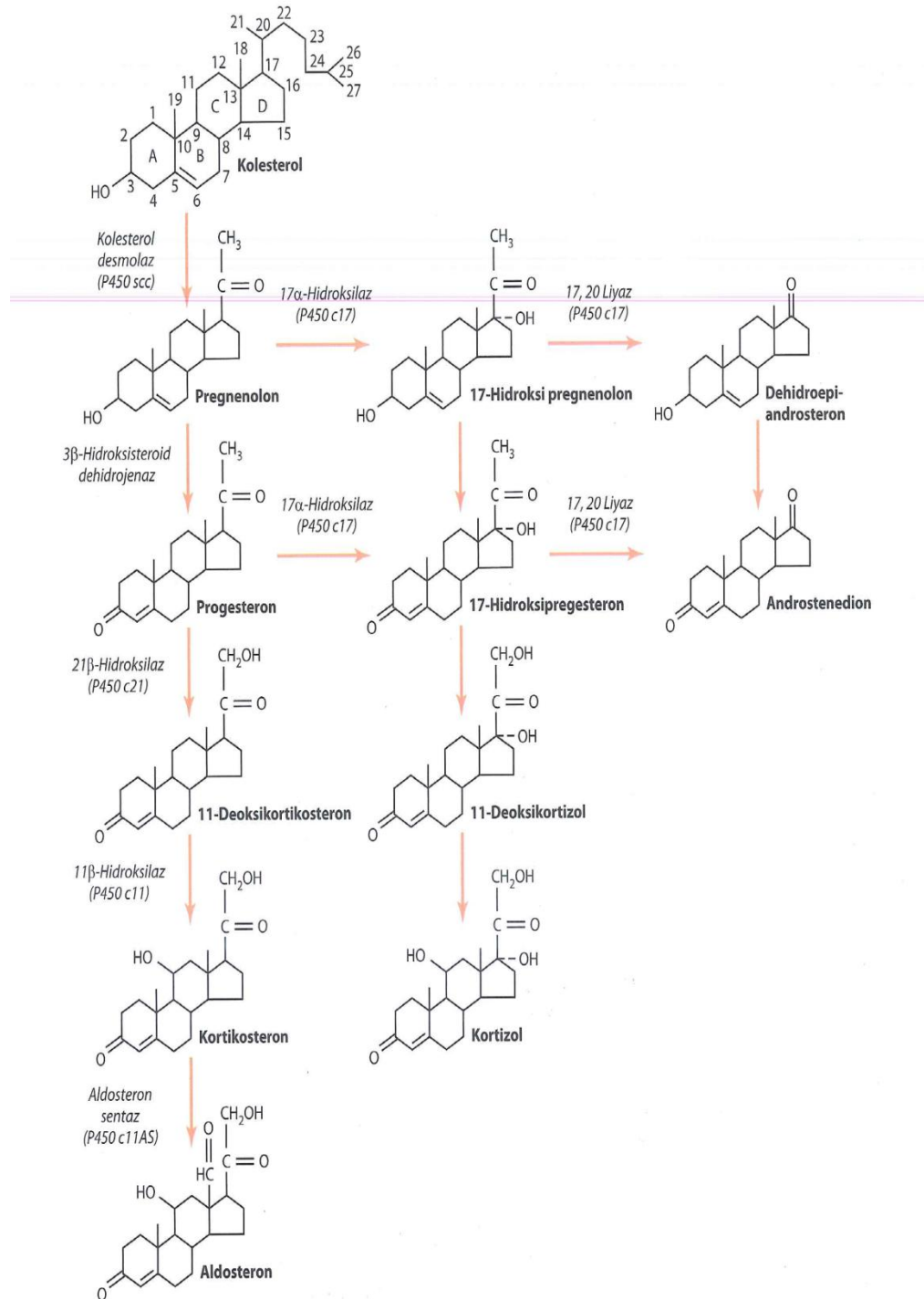
2.2 Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik adrenal korteks hormonlarının yetersiz üretimi sonucu gelişir. Glikokortikoid ve mineralokortikoidlerin eksikliği; enerji, sodyum ve sıvı homeostazisinin sürdürülmesinde aksaklıklara yol açar. Altta yatan nedene yönelik olarak bazı hastalarda androjenlerde artış ya da androjenlerin yetersiz üretimi görülebilir (2).

2.2.1 Adrenal Yetmezlik Patogenezi

Adrenal yetmezlik patolojik lezyonun bulunduğu yere göre primer ve Sekonder olarak sınıflandırılır. Primer adrenal yetmezlik adrenal korteksi etkileyen hastalıklar nedeniyle oluşur. Sekonder adrenal yetmezlik ise primer adrenal

yetmezliğe göre daha sık görülmekle birlikte hipofiz ve hipotalamustaki patoloji sonucu ortaya çıkar. Ayrıca uzun süreli glikokortikoid tedavisinin bir anda kesilmesiyle de gelişebilir (2).



Şekil 2.1 Adrenal Steroid Hormonların Sentezi (12).

Primer adrenal yetmezlikte adrenal fonksiyon bozukluğu görülür. Düşük kortizol üretimi ve yüksek plazma ACTH düzeyleriyle karakterizedir. Sekonder adrenal yetmezlikte ise hipofiz veya hipotalamusun bozulmuş fonksiyonuna bağlı olarak düşük plazma kortizolü ile birlikte normal veya düşük plazma ACTH düzeyleri ölçülür. Primer adrenal yetmezlikte kortizol ve aldosteron yetersiz sentez edilir. Sekonder adrenal yetmezlikte ise sadece kortizol sentezinde eksiklik söz konusudur. Bunun sebebi sekonder adrenal yetmezlik adrenal bezlerin tamamen normal olması ve aldosteron sentezinin renin-anjiotensin sistemiyle düzenlenmesidir. Bu farklılık primer ve sekonder adrenal yetmezlik klinik bulgularına yansır (2).

Glikokortikoidler; ACTH sekresyonunu ve β -adrenoreseptör agonistlerin vasküler cevabını düzenler, kardiyak kasılmayı sağlar ve hepatik glukoz metabolizmasında yer alır. Mineralokortikoidler ise renal sodyum, potasyum ve hidrojen iyonların taşınmasını, potasyum ve hidrojen atılımıyla beraber sodyum tutulumunu sağlayarak düzenler (2).

Glukokortikoid eksikliğinde (hipotalamus ve hipofizde patoloji olmadığında), hipotansiyon, taşikardi, azalmış atım volümü ve periferik vasküler rezistans ile bazı vakalarda hipoglisemi görülür (2).

Mineralokortikoid eksikliğinde ise klinik bulgular izosmotik dehidratasyon bağlı olarak hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidozla seyreder. Bu nedenle primer adrenal yetmezlikte glikokortikoid ve mineralokortikoidlerin eksikliğinin kombine etkisi ortostatik hipotansiyon, hiponatremi, hiperkalemi ve hafif düzeyde metabolik asidoza yol açar (2).

Primer adrenal yetmezlikte plazma ACTH ve melanosit stimulan hormonun (MSH) yüksek düzeyleri ciltte melanositlerde bulunan melanocortin-1 reseptörlerini uyarak pigmentasyon artışına neden olur. Pigmentasyon artışı avuç içlerinde, eklemlerde ve oral mukozada görülür. Sekonder adrenal yetmezlik, izole glikokortikoid eksikliği nedeniyle hastalarda hipotansiyon ve hiponatremiye yol açar. Hiponatremi antidiüretik hormonun (ADH) neden olduğu su tutulumuna bağlı olarak gelişir. Sekonder adrenal yetmezlikte pigmentasyon artışı görülmez (2).

2.2.2 Adrenal Yetmezlik Etiyolojisi

Adrenal yetmezliğin birçok nedenleri vardır. Primer ve sekonder adrenal yetmezlik nedenleri Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de gösterilmiştir (2).

2.2.3 Adrenal Yetmezliğin Klinik Bulguları

Adrenal yetmezlik halsizlik, güçsüzlük gibi nonspesifik bulgulardan şoka kadar değişen geniş bir spektrum gösterir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kusma, kilo almada yetersizlik, hipoglisemi, akut hipovolemi ve hipotansiyon görülür. (13).

Tablo 2.1 Primer adrenal yetmezlik nedenleri (2).

Otoimmün adrenal yetmezlik
Addison hastalığı
APS tip 1 / APCED
APS tip2
X-bağımlı poliendokrinopati
Enfeksiyonlar
Tüberküloz
Sistemik mantar enfeksiyonları
AIDS
Adrenal infiltrasyonlar (Metastaz, lenfoma,sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatozis)
Bilateral adrenalectomi
Bilateral adrenal hemoraji
Genetik hastalıklar
Konjenital adrenal hiperplazi
Adrenolökodistrofi- adrenomyelonöropati
Familyal glikokortikoid eksikliği
Familyal glikokortikoid eksikliği tip1, tip2 ve tip3
Konjenital lipoid adrenal hiperplazi
Triple A sendromu
Konjenital adrenal hipoplazi

Tablo 2.2 Sekonder adrenal yetmezlik nedenleri (2).**Hipotalamik-hipofizer supresyon**

Eksojen: glikokortikoidler ve ACTH

Endojen: ACTH bağımlı ve bağımsız Cushing Sendromu

Hipotalamus ve hipofizde lezyonlar

Neoplazi: Hipofiz tümörü ve metastatik tümörler

Kraniyofarenjioma

Enfeksiyonlar: Tüberküloz, aktinomikoz ve nokardiya

Sarkoidoz**Kafa travması****İzole ACTH eksikliği**

Gelişme geriliği ve cilt renginde pigmentasyon artışı görülebilir. Büyük çocuk ve adölesanlarda apati, konfüzyon, anoreksiya, kusma, dehidratasyon, karın ağrısı, tuz krizi, hipotansiyon ve hipoglisemi ile birlikte görülür. Kronik glukokortikoid eksikliği letarji, halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybı, büyüme hızında düşme, baş ağrısı, depresyon ve hipoglisemiyle birlikte davranış değişiklikleri, karın ağrısı ile birlikte seyreder. Fizik muayenede postural hipotansiyon, ciltte yaygın pigmentasyon artışı, özellikle ağız içi mukozada, diş etlerinde, tırnak diplerinde görülür. Adrenal yetmezlik otoimmün kökenli ise; alopesi, vitiligo, hipokalsemi bulguları, guatr saptanabilir (13).

Sekonder adrenal yetmezlikte ACTH eksikliği sıklıkla diğer hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülür ki bu olgularda büyüme geriliği, pübortal gecikme, hipotiroidi bulguları saptanabilir. Eksik olan diğer ön hipofiz hormonların replasmanı yapıldığında hastalık hali, yorgunluk ve halsizlik olması klinik olarak önemli bir ACTH eksikliğinin varlığını gösterir. Tiroid hormon tedavisi alınması akut adrenal yetmezliği provoke edebilir. Tablo 2.3' de adrenal yetmezlik klinik belirti ve bulguları gösterilmiştir (13).

2.3 Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi yenidoğan döneminde kuşkulu genitalyanın en yaygın nedenidir. Dünya genelinde sıklığı 1/10000 ile 1/15000 arasında değişmektedir. Kortizol sentezinde görevli beş enzimden birinde olan eksiklik KAH yol açar. KAH'li vakaların %95'inin nedeni 21-OH enzim eksikliğidir. Diğerleri ise 11 β -OH, 3 β -HSD, 17 α -OH eksikliği, desmolaz ve StAR protein defekti ile POR eksikliğidir (4).

Tablo 2.3 Adrenal yetmezlik klinik belirtileri (13).

Glukokortikoid eksikliğine bağlı:

Bulantı

Kusma

Halsizlik

Azalmış gastrik asidite

Artmış insülin duyarlılığı

Açlık hipoglisemisi

Hiponatremi

Hiperpigmentasyon

Mineralokortikoid eksikliğine bağlı:

Kas güçsüzlüğü, halsizlik

Kilo kaybı

Bulantı, kusma, iştahsızlık

Tuz krizi

Hipotansiyon

Hiperkalemi, hiponatremi, asidoz

Adrenal androjen eksikliğine bağlı:

Azalmış pubik ve aksiller tüylenme

Azalmış libido

2.3.1 Patofizyoloji

Konjenital adrenal hiperplazide asıl sorun kortizol sentezinin yetersiz olmasıdır. Kortizol eksikliği kortikotropin releasin hormon (CRH) ve ACTH aşırı sekresyonuna yol açar ve adrenal bezlerin hiperplazik hale gelmesine neden olur. 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliğinde ACTH uyarısı cins steroid hormon öncüllerin aşırı artışıyla sonuçlanır. Bu öncül hormonlar adrenal bez dışında aktif androjenlere (testosteron ve dihidrotesterona [DHT]) ve bazıları östrojene (östron ve östradiol) dönüşür. İntrauterin hayatta androjenlerin baskın olması nedeniyle dişi fetusta virilizasyona neden olur. 3 β -HSD, 17 α -OH ve kolesterol desmolaz eksikliğinde, erkek fetüste az miktarda üretilen androjenler dış genital yapının gelişiminde geriliğe neden olur, yeterli virilizasyon görülmez (4).

Aldosteron sentezinde bozukluk olan hastalarda sodyum dengesi sağlanamayabilir. Bu durum; lipoid KAH (desmolaz ve StAR protein defekti), çoğu 21-OH ve 3 β -HSD eksikliği olanlar için geçerlidir. Eğer böyle vakalar erken tanı almazsa; hiponatremik dehidratasyon, şok ve ölüme sonuçlanır (4).

2.3.2 21 Hidroksilaz Eksikliği

21 Hidroksilaz eksikliği CYP21A2 geninde mutasyon sonucuyla gelişen yenidoğan döneminde en yaygın metabolizma bozukluklarından biridir. KAH'lı hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur (3,5).

Patofizyoloji

Ağır 21-OH eksikliğinde progesteronun DOK'a dönüşümü gerçekleşmez böylece aldosteron eksikliği görülür. Şiddetli hiponatremi (sodyum sıklıkla <110mEq/l), hiperkalemi (potasyum genellikle >10 mEq/l) ve asidoz (pH çoğu zaman <7,1) ile sonuçlanır. Takip eden hipotansiyon, şok ve kardiyovasküler kollaps nedeniyle ölüm görülebilir. Gebelikte annenin böbrekleri ve plasenta aracılığıyla fetal sodyum ve sıvı dengesi korunur. Bu nedenle adrenal kriz doğumdan sonra ilk iki hafta içerisinde görülür (3,5).

17 Hidroksiprogesteronun 11deoksikortizole dönüşümünde yetersizlik kortizol eksikliği ile sonuçlanır. Bu hastalarda kortizol ve/ veya aldosteron

sentezlenemez (2). Steroid öncüller birikir ve androjen sentezine yönlendirilirler. Bu öncüller; DHEA-S, AS, testosterona dönüşür. Yüksek 17-OHP düzeyleri KAH'nin karakteristik özelliğidir. Biriken AS, 17 β -HSD ve 3 α -HSD oksidatif etkisiyle DHT'a dönüşür, en potent androjendir. Dişi fetusta testosteronun uygunsuz üretimi dış genital yapının değişen derecelerde virilizasyonuna neden olur. Labioskrotal kıvrımların posterior füzyonundan komplet füzyonuna, hafif kliteromegaliye kadar değişebilir. Bu bebekler normal overlere, fallop tüplerine ve uterusu sahiptir. Fakat kuşkulu genitalyaya sahip olabilirler ya da erkek görünümde yetersiz virilizasyon şeklinde olabilir, bundan ötürü erkek gibi görünebilirler. Bu nedenle doğumda yanlış cinsel kimlik verilmesiyle sonuçlanır (3,5).

21 hidrosilaz eksikliğinin iki klinik formu vardır. Klasik formun %75'ini klasik tuz kaybı ile giden tip oluşturur. Diğer klasik form ise basit virilizan tiptir. Basit virilizan tip KAH'da yenidoğan döneminde kuşkulu genitalyaya ve iki yaşından sonra ise androjen artışına bağlı klinik bulgularla seyreder. Non- klasik KAH vakaları ise %1-3 oranında görülür. Genellikle çocuklar idiyopatik prematür pubarş ya da polikistik over sendromu (PCOS) bulguları göstermesi nedeniyle yanlış tanı alırlar (4).

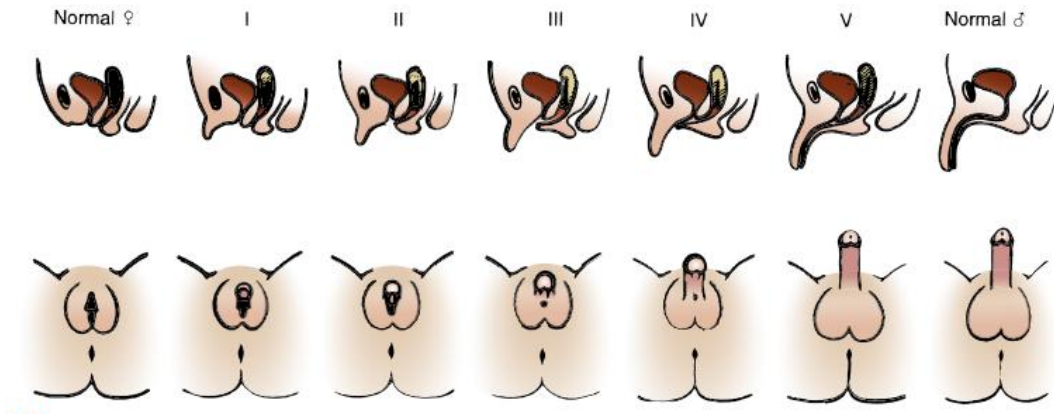
17 Hidroksiprogesteron, 11 deoksikortizol, DHEA-S ve AS ölçümleri KAH'ın farklı formlarının ayırıcı tanısında önemlidir. ACTH uyarısı sonrası bu steroidlerin değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından gereklidir. Yenidoğanda yüksek 17-OHP düzeyleri 21-OH, 3 β -HSD ve 11 β -OH eksikliğinde görülebilir. 17-OHP kord kanında normalde yüksektir. Fakat 12-24 saat sonra yenidoğanda normal değerlerine ulaşır. Bu sebeple 17-OHP ölçümleri ilk 24 saatte yapılmamalıdır. Prematür ve term bebeklerde 21-OH düzeyleri normal olmasına rağmen şiddetli stres altında (örn: kardiyak veya pulmoner hastalık) inatçı 17-OHP yüksekliği görülür (3,5). İmmatür, prematür, stresli bebekler, düşük doğum ağırlığı, neonatal sarılık, neonatal hastalık, konjuge steroid metabolitleriyle 17-OHP'nun çapraz reaksiyonu, T4 düzeyinde düşüklük, antenatal steroid alımı olan bebeklerde bulunan değerler KAH için yanlış pozitif olarak yükselebilir (9-11). Bu durumda serum 17-OHP takibi gerekir. Yenidoğan tarama programlarında 17-OHP ölçümü yapılır. Doğumdan 24

saat sonra yapılan ölçümler güvenilirdir. Ayrıca yenidoğan taramasında negatif olarak değerlendirilen non-klasik KAH vakaları dışlanamaz (3,5).

Klinik Formları

21 hidrosilaz eksikliğinin geniş bir klinik spektrumu vardır. Bu durum belli gen mutasyonlarına dayanır. Bu farklı formlar, farklı hastalıklar değildir. Üç form tanımlanmıştır. Klasik basit virilizan tip, klasik tuz kaybı ile giden tip ve non-klasik tip olarak ayrılır (3,5).

- **Klasik KAH:** Adrenokortikal yapı embriyogenezde erken dönemde meydana gelir. Genital gelişim fetusta sekizinci haftada başlar ve fetal adrenal steroid sekresyonu ile ayarlanır. Esas olarak artmış DHT etkisiyle klasik KAH'lı dişi fetusta kuşku genitalya oluşur. İn utero virilizasyon hafif klitorisde genişlemeden değişen düzeyde labioskrotal füzyon ve ürogenital sinüse kadar değişmektedir. Virilizasyon derecesi hiperandrojenizmin başlangıcı ile orantılı olarak değişir ve Prader evrelemesi ile belirlenir (Şekil 2.2) (2).



Şekil 2.2 Prader Evrelemesi (2).

Bilateral inmemiş testisi olan hastalardan karyotip analizi istenmeli ve 21-OH eksikliği açısından değerlendirme yapılmalıdır. 21-OH eksikliği olan erkek fetuslarda dış genital yapı etkilenmez. Yüksek AS düzeyleri gonodotropin baskılanmasına neden olur. Böylece yenidoğanlarda geniş fallus ve küçük testis

gelişimine neden olur. Sık görülen bir bulgu olan genital hiperpigmentasyon ACTH sekresyonuna sekonder melanosit uyarımı sonucudur. Her iki cinsiyette iç genital yapıda değişiklik görülmez (2).

Postnatal büyüme hiperandrojenizm nedeniyle belirgin etkilenir. Hızlanmış lineer büyüme, alışılmadık uzun boylu çocuklara yol açar; bununla birlikte bu prematür büyüme hamlesi epifizyal kapanmayı hızlandırır. Erişkin dönemde bu çocuklar hedef boylarına göre erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boylu kalırlar. Hastalarda boy kısalığına neden olan diğer bir faktör ise glikokortikoidlerin fizyolojik tedaviyi aşan dozlarda kullanımıdır. Hastalarda yüzde, pubik ve aksiller bölgede kıllanma erken dönemde gelişir. Çocuklarda erişkin ter kokusu, temporal alopesi, şiddetli akne diğer tipik özellikleridir (2).

Hiperandrojenizme maruziyet hipotalamo-pitüiter aksa etki ederek gonadotropinlerin pubertal artışını inhibe eder. Kızlarda spontan pubertal gelişim tedavi olmaksızın gerçekleşmez. Menstrüel düzensizlikler, primer ve sekonder amenore ve hirsutizm meydana gelebilir. İnfertilitede artış söz konusudur. Klasik KAH tuz kaybı olan ve tuz kaybettirmeyen (basit virilizan) tip şeklinde klinik olarak ikiye ayrılır (2).

- **Basit virilizan ve tuz kaybı ile giden tip**

A)Tuz kaybı ile giden tip: Tuz kaybı ile giden tip ile basit virilizan tip arasındaki farklılık enzim aktivitesinin miktarı ile ilgilidir. İn vitro çalışmalarda %1 kadar az enzim aktivitesi yeterli aldosteron sentezine izin verir ve önemli tuz kaybını önler (2).

Tuz kaybı ile giden tip 21-OH enziminin aktivitesinin neredeyse hiç olmaması nedeniyle oluşur, efektif glikokortikoid ve mineralokortikoid sentezi gerçekleşmez (3,5). Bu hastalıkta kız çocukları doğumda tanı alırlar; çünkü dış genital yapı virilizasyona uğrar. Erkek olgularda ise genital yapı tamamıyla normal görünümündedir. Ancak doğumdan sonra birinci haftada; kilo kaybı, kusma, letarji, hiponatremi, hiperkalemi ve dehidratasyon, metabolik asidoz, artmış idrar sodyum atılımı geliştiğinde tanı alırlar (6). Şok ve ölüm riski vardır. Plazma renin aktivitesi yüksektir. Yenidoğanlarda tuz kaybı krizi altı haftaya kadar uzayabilir. Her iki cinsiyet de postnatal 4-6 haftaları arasında hipovolemik, hipoglisemik adrenal kriz

açısından risk altındadır. Adrenal yetmezlik bulguları büyük çocuk ve erişkinlerde aşırı fiziksel aktivite, tedaviye uyumsuzluk, enfeksiyon, travma veya cerrahi müdahale sonucu ortaya çıkar (2).

B) Basit virilizan tip: Basit virilizan tipte olan kız çocukları virilizedir. 17-OHP düzeyleri artmıştır. Tuz kaybı krizi görülmez. Yenidoğan tarama progamıyla belirlenmedikçe bu hastalığa sahip erkek çocuklar 3-7 yaşına kadar tanı almazlar. Erken dönemde pubik, aksiller ve yüzde kıllanma başlaması ve fallik büyüme olması nedeniyle doktora başvururlar. Bu çocuklar hızlıca büyürler ve tanı aldıklarında yaşına göre uzundurlar; fakat epifizyal matürasyon hızlıca oransız olarak geliştiğinden nihai boya ulaşmada başarısız olurlar (3,5).

- **Non-klasik tip**

Hafif derecede enzim eksikliği sonucu gelişir. Semptomatik ve asemptomatik form olarak ikiye ayrılır. Semptomatik formda geç tanı alanlarda erken pubertenin görüldüğü ilerleyici virilizasyon görülür (6). Doğumdan sonra herhangi bir yaşta puberteden önce pubik kıllanma ile bulgu verir. Hiperandrojenizmin diğer bulgu ve semptomlarını gösterirler. Oral antibiyotik ve retinoik asit tedavisine dirençli şiddetli kistik akne, genç kızlarda erkek tipi alopesi, menstürel düzensizlikler, sekonder amenore, oligomenore, kısa boy görülebilir. Erkek çocuklarda ise klinik bulgular puberte öncesi sakal gelişimi, prematür pubarş, akne ve hızlanmış boy uzamasını içerir. Erkek çocuklarda hiperandrojenizm bulguları zor algılanır (2).

Asemptomatik form ise klasik 21-OH eksikliği olan hastaların akrabalarında saptanır. Non-klasik formla benzer hormonal profil gösterirken semptom yoktur. “Kriptik form” olarak adlandırılırlar. Aile bireyleri 21-OH eksikliği için taşıyıcıdır (6).

Bu hastalarda klinik bulgular ağır olmadıkça tedaviye gerek yoktur. Ancak erişkin dönemde infertilite nedeniyle tedaviye gerek duyulur (2).

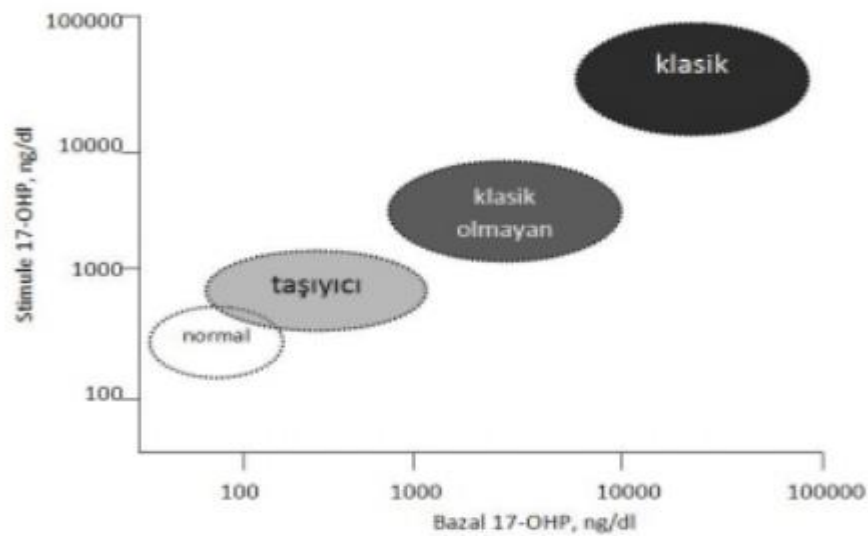
- **Heterozigot taşıyıcılık**

Heterozigot olanlar klinik olarak normaldir. Hafif düzeyde enzim eksikliği görülür. 17-OHP düzeylerinde hafif artış söz konusudur. Normal bireyler ile 17-OHP değerleri örtüşmektedir (4).

Tanı

21 hidroksilaz eksikliği tanısı klinik bulgular yanı sıra hormonal ölçümlere ve genetik mutasyon analizine dayanır. Mutasyon analizi mümkün olmadığında standart doz ACTH testi yapılarak steroid öncüllerin düzeylerine ve birbirlerinin oranına bakılarak tanı konulur. Standart tanı testi tüm formlar için ACTH uyarı testidir. Klasik KAH'da bazal ve uyarılmış kortizol düzeyi alt sınırdadır ya da düşüktür. Bazal 17-OHP ve adrenal adrojenlerin düzeyleri artmıştır (2).

Standart doz ACTH testinde günün herhangi bir saatinde damar içi yolla verilen ACTH (cosyntropin) (2 yaşından küçük çocuklarda 15 mcg/kg, 2 yaşından büyük çocuklarda ise 0,25 mg) sonrası 0. ve 60.dakikalarda alınan kan örneklerinde (ufak bebeklerde sadece 60.dakikada kan örneği alınabilir) 17-OHP, AS, kortizol, DOK, 11 deoksikortizol, 17-hidroksipregnenolon, DHEA-S düzeyleri bakılır (7,8,14).



Şekil 2.3 Bazal ve ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP değerleri (15).

ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP konsantrasyonları nomogamda değerlendirilir ve klasik, non-klasik ile heterozigot taşıyıcıların tanısı konulur (Şekil 2.3). Doğumda KAH olasılığı olan bir yenidoğanda tanı; kuşkulu genitalya varlığında karyotip inceleme, pelvik ultrasonografi (USG), moleküler genetik analiz (CYP21A2 gen mutasyonu), eğer moleküler genetik analiz yapılamıyorsa standart doz ACTH uyarı testi ile 17-OHP ve androjenlerin düzeyleri değerlendirilir. Postnatal ilk 24 saat içinde ACTH uyarı testi yapılmaz. Çünkü tüm bebeklerde bu dönemde alınan kan örneklerinde tipik olarak yüksek saptanır; yanlış pozitif sonuçlara neden olur. Serum elektrolitleri, sodyum, potasyum, glukoz, aldosteron ve plazma renin aktivitesi (PRA) ölçümü de yapılmalıdır (2).

Klasik KAH'ta süt çocuklarında 17-OHP düzeyleri 100 ng/dl üzerindedir. Yenidoğanda şiddetli vakalarda 17-OHP yaklaşık 1000ng/ml'dir. Basit virilizan vakalarda tuz kaybı olanlara göre bazal 17-OHP düzeyi daha düşük değerlerde görülmektedir. Yenidoğanlarda normalde 1 ng/dl altındadır. Prematüre, hasta, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de 17-OHP yüksekliği görülebilir. Şüpheli vakalarda ACTH testi yapılmalıdır (6,16,17).

Kız çocuklarında ACTH testi sırasında bazal ve uyarılmış testosteron artışı önemliyken erkek çocuklarda ilk 5-6 ayda ve pubertal dönemde yüksek olması doğaldır. Klasik KAH vakalarında bazal kortizol düzeyi düşüktür ve ACTH uyarısıyla birlikte artış gözlenmez (6,7,16).

Non-klasik KAH tanısında sabah erken saatte alınan 17-OHP düzeyi 0,8 ng/ml altında olması tanıyı dışlamamızı sağlar. Bu değer üzerinde saptanması halinde hastaya ACTH testi yapılmalıdır. Tüm adrenal steroid hormonları değerlendirilmelidir. Test sonrası 60. dakika pik 17-OHP düzeyi klasik vakalarda 15 ng/ml üzerinde, non-klasik KAH vakalarında 10-15 ng/ml, heterozigot taşıyıcılarda 2-10 ng/ml düzeylerinde ölçülür. Ancak bazen sağlıklı kişilerle elde edilen düzeylerle çakışır. Kesin tanı için genotipleme yapılmalıdır (2,4,8,16,18).

Çoğu non-klasik vakada ACTH uyarısı sonrası 17-OHP değerleri heterozigot taşıyıcılarla örtüşebilir. Non-klasik vakaların klasik vakalardan ayrımında kortizol düzeyine bakılır; bazal ve ACTH uyarısıyla normaldir (17).

2.3.3 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği

Glikokortikoid ve mineralokortikoidlerin sentezi için 11 β -OH enzim aktivitesi gereklidir. 11 β -OH eksikliği KAH'in ikinci en sık görülen alt tipidir (%5-8). Hastalığın insidansı 1/100000 canlı doğumdur. Kortizol sentezinde 11 deoksikortizolün kortizole dönüşümü azalmıştır. 11 deoksikortizol ve DOK birikimi olur (2,4).

Klinik

21 hidroksilaz eksikliğine benzeyen klinik bulgular vardır. Steroid öncüllerinin adrojenlere dönüşümü nedeniyle hiperandrojenizm bulguları ve etkilenmiş kız çocuklarında kuşku genitalya görülür. 11 β -OH eksikliğinde kortizol ve aldosteron sentezi yapılamaz. Ancak adrenal kriz nadir görülür. Sebebi biriken öncü steroidlerin (DOK'un) kompensatör mineralokortikoid etkisidir. Kortizolün yeterli üretiminin olmaması artan ACTH etkisiyle adrenal hiperplaziye yol açar. DOK ve öncü metabolitlerin artışı mineralokortikoid etkisiyle sodyum ve volüm retansiyonuna böylece kaliürece, hipertansiyona ve PRA baskılanmasına neden olur. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde hipertansiyon gelişir, bazen hipokalemik alkaloz eşlik edebilir (2). Bu KAH tipi de klasik, klasik olmayan ve kriptik tip olarak ayrılır. Klinik olarak kız çocuklarında maskülinizasyon gösteren dış genitalya ve virilizasyon bulguları eşlik ederken erkek çocuklarında doğumda dış genitalya normaldir ve erken puberte ile bulgu verir (6,7). Daha nadir görülen non-klasik 11 β -OH eksikliğinde hipertansiyon görülmez. Fakat hiperandrojenizm bulguları gözlenir (4).

Tanı

11 Beta hidroksilaz eksikliğinde tanıda DOK artışı önemlidir, genelde 7ng/ml üzerindedir (normal aralık: 0,2-1,5 ng/ml). PRA ve aldosteron düşük olup 17-OHP ve androjenlerde artış söz konusudur (6,7). 21-OH eksikliğinde olduğu gibi bazal ve ACTH uyarısı sonrası serum 11 deoksikortizol ve DOK artışı ile tanı konulur. Genetik danışmanlık için moleküler genetik analiz önemlidir. Prenatal tanı yapılabilir. Yenidoğanda tanı oldukça zordur; çünkü karakteristik hipertansiyon genellikle yenidoğan döneminde görülmez (2).

2.3.4 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

3 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi $\Delta 4$ adrenal biyoaktif steroidlerin (progesteron, 17-OHP, AS) ve $\Delta 5$ inaktif steroid öncüllerin (Pregnenolon, 17 hidroksipregnenolon, DHEA) sentezi için gereklidir. $\Delta 5$ steroidlerin $\Delta 4$ steroidlere dönüşümünü sağlar. Sadece adrenal korteks, gonadlar ve plasentada bulunmaz. Tüm periferik dokularda bu enzim yer alır (2).

3 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde $\Delta 5$ steroidlerin $\Delta 4$ steroidlere dönüşümü gerçekleşmez. Klasik ve non-klasik form olarak ikiye ayrılır. Klasik formu KAH vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur (2,4).

Klasik 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği Klinik

Klasik 3β -HSD eksikliğinde mineralokortikoidler, glikokortikoidler ve cins steroidleri sentezlenemez. Gerçek sıklığı bilinmiyor. 3β -HSD eksikliğinde bozulmuş aldosteron ve kortizol sentezi tuz kaybına neden olur. Adrenal kriz ve şok görülebilir. Gonadlarda azalmış 3β -HSD enzim aktivitesi ve testosteron üretimindeki eksiklik etkilenmiş erkek çocuklarda yetersiz maskulinizasyona neden olur ve kuşku genitalya ile doğarlar. Bu çocuklarda küçük bir fallus ve şiddetli hipospadias görülür. Etkilenmiş kız çocuklarında tersine artan DHEA-S düzeyleri periferde aktif androjenlere dönüşerek sınırlı bir androjen etkisi gösterir. Klitorisde hafif genişleme ve nadir olarak labioskrotal füzyon görülebilir (2).

Non-Klasik 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği Klinik

Non-klasik 3β -HSD eksikliği, hafif enzim eksikliği görülür. Non-klasik 3β -HSD eksikliği, non-klasik 21-OH eksikliğine göre daha sık görülebilmektedir. Virilizasyon bulguları kız çocuklarında adrenarştan sonra veya pubertede görülür. Tanısı konulamamış önemli derecede aşırı androjen yapımı bulgularının, hirsutizm ve infertilite nedeni olabilir. Menstürel düzensizlikler görülebilir. Vakaların yarısında PCOS görülür (2).

Tanı

Tanıda standart doz ACTH uyarı testi kullanılır. 60. dakika alınan kan örneklerinde 17-hidroksipregnenolon, DHEA konsantrasyonları ve 17-hidroksipregnenolon/ 17-OHP ve 17-hidroksipregnenolon/kortizol oranına bakılarak değerlendirme yapılır. Test sonrası $\Delta 5$ steroidlerinde artış özellikle 17-hidroksipregnenolon $>30\text{ng/ml}$ düzeyleri tanı koydurucudur. Non-klasik form için genetik bir temel gösterilememiştir (3,4,5).

2.3.5 17Alfa Hidroksilaz Eksikliği

17 Alfa hidroksilaz enzimi mineralokortikoidlerin glikokortikoidlere ($17\alpha\text{-OH}$) ve glikokortikoidlerin seks steroidlerine dönüşümünü (17,20 Liyaz) sağlar. Çok nadir görülen bir enzim eksikliğidir (2).

17 Alfa hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliğinde glikokortikoidler ve seks steroidlerin üretimi bloke olur. Erkek çocuklarda virilizasyon kaybı ve kız çocuklarında seksüel infantilizme yol açar. Kortizol sentezine katılamayan progesteron ve pregnenolon düzeyi bu hastalarda artar. Böylece aldosteron sentezi de artar. Bu hastalarda hipertansiyon görülür (2).

Klinik

Hastalarda hipokalemik hipertansiyon, alkaloz, olasılıkla normal cinsiyet gelişimi görülür. Enzim defekti adrenalleri ve gonadları etkiler. Tüm adrojenlerin ve östrojenin üretimi azalmıştır. Pubertede kız çocuklarında sekonder seks karakterleri gelişmez ve primer amenore olabilir. Erkek çocuklarında yetersiz maskülinizasyon görülür. İmmatür testisler inguinal kanalda veya labioskrotal kıvrımlarda yer alır, Wolfian kanallar yetersiz gelişir (3,6,7).

Tanı

17 Alfa hidroksilaz eksikliğinde progesteron, DOC ve kortikosteron, 18-OH kortikosteron artışı beraberinde hipopotasemi ile PRA ve aldosteronda baskılanma görülmektedir. Genellikle adrenal yetmezlik görülmez (DOC ve kortikosteronun

mineralokortikoid ve glikokortikoid etkisinden ötürüdür). Tanı, ACTH uyarısına yetersiz yanıt alınmasıyla konulur (6,7).

2.3.6 Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (Desmolaz, StAR Protein Eksikliği)

KAH'ın nadir bir diğer formudur. StAR proteini mitokondriyal iç membrana kolesterol geçişine yardım eder. Lipoid KAH'ta desmolaz (P450_{scc}) ve StAR proteininde defekt mevcuttur. KAH'ın en ağır formu olup tüm steroid hormonların üretimi yetersizdir. Adrenokortikal dokuda kolesterolün masif birikimine neden olur. Fakat testiste Leyding hücrelerinde birikim görülmez, enzim burada aktiftir. Adrenal bezlerde karakteristik yağlı görünümüne neden olur, hastalığın ismi buradan gelir (2).

Klinik

Lipoid KAH patolojisinde tüm steroid hormonların üretiminde yetersizlik, adrenal yetmezlik bulgularına ve kuşkulu genitalyaya yol açar. Erkek çocuklarda yetersiz maskülinizasyon görülür. Bazı vakalarda fenotipik dişi görünümündedir. Kız çocuklarında ise infantil dişi dış genital yapı bulunur. Pubertede her iki cinsiyette sekonder seks karakterlerinin gelişiminde yetmezlik vardır. Non-klasik KAH vakaları olduğu bildirilmiştir (6,7). Bu hastalarda tuz kaybı ve adrenal yetmezlik bulguları ile ciltte hiperpigmentasyon görülür. Yenidoğanda yaşamın ilk birkaç haftasına kadar tuz kaybı krizi görülmeyebilir (3).

Tanı

Lipoid konjenital adrenal hiperplazide tüm adrenal steroidler azalmıştır, Doğumsal adrenal hipoplazi ile karıştırılabilir (6,7). Tüm steroid hormonlar idrar ve kanda bulunmaz. ACTH ve PRA düzeyleri artmıştır (2).

2.3.7 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)

P450 oksidoredüktazlar; adenin dinükleotit fosfatın (NADPH) elektron transferinde 21-OH, 17 α -OH/ 17,20 Liyaz ve diğer sitokrom P450 enzimlerin önemli bir kofaktördür. P450 oksidoredüktaz eksikliğinde 21-OH, 17 α -OH/17,20 liyaz parsiyel enzimatik aktivitesinden dolayı çeşitli genital anomaliler her iki

cinsiyette görülür. Postnatal dönemde bazı hastalarda steroid profillerine göre 21-OH ve 17 α -OH/17,20 Liyaz eksikliğinin kombine eksikliği ile uyumlu bulunur. P450 oksidoredüktaz geninde (POR) mutasyonlar görülür. Çok nadir görülür. Az sayıda vaka bildirilmiştir (2).

Klinik

Çoğu hastada kraniyosinostoz, brakisefali, yüzde hipoplazi, koanal stenoz veya atrezi, humeroradiyal sinostoz, ulnada eğilme gibi çeşitli iskelet deformiteleri ile kardiyak ve renal anomalilerle bulunur. Bu tablo Antley- Bixler sendromu olarak tanımlanır. Kız çocuklarında virilizasyon ve kuşkulu genitalya görülürken erkek çocuklarında yetersiz maskülinizasyona neden olur (6,7). Gebelik döneminde annede virilizasyon ve düşük östradiyol düzeyleri yaygın olarak görülür. Maternal gestasyonel virilizasyon P450 oksidoredüktazın plasental P450 aromataz üzerindeki muhtemel etkisi nedeniyledir (2).

2.3.8 Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik

21 Hidroksilaz geni (CYP21A2) 6. kromozom kısa kolu üzerinde yer alır. 100'den fazla mutasyonla birlikte büyük gen delesyonları, gen konversiyonu ve nokta mutasyonları bildirilmiştir. Tuz kaybettiren tipte en sık görülen mutasyon intron 2'deki mutasyondur ayrıca büyük gen delesyonları, gen konversiyonları ve IVS2-13 C>s (IVS2) mutasyonu görülür (6,7). Basit virilizan tipte ise en sık görülen mutasyon p.I172N'dır ve 8-bp del mutasyonu saptanır. Non-Klasik KAH vakalarında en sık görülen mutasyon p.V281L'dir (18-21). Ayrıca P30L, R339H, R369W, P453S ve I230T mutasyonları belirlenmiştir. Klinik fenotip ile genetik koreledir (6,7,22).

11 Beta hidroksilaz eksikliğinde CYP11B1 geninde 11 beta-hidroksilaz eksikliği yaklaşık 50'den fazla nokta, delesyon, insersiyon, ve çerçeve kayması şeklinde mutasyon tanımlanmıştır. Ülkemizde vakaların yaklaşık yarısında p.L299P mutasyonu belirlenmiştir (6,7).

3 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde 40'dan fazla mutasyon belirlenmiş olup HSD3B2 geni 1. kromozom kısa kolu üzerinde yer alır (6,7).

17 Alfa hidroksilaz eksikliğinde CYP17A1 geninde 70'den fazla mutasyon saptanmıştır (6,7).

Lipoid konjenital adrenal hiperplazi CYP11A1 mutasyonu yaygınken Japon ve Koreli hastalarda p.Q258X mutasyonu, Filistinlilerde ise p.R185L mutasyonu saptanmıştır (6,7).

P450 oksidoredüktaz eksikliğinde, POR geninde (7q11.2) 26 farklı mutasyon belirlenmiştir (6,7).

2.3.9 Yenidoğan Konjenital Adrenal Hiperplazi Taramaları

Yenidoğanda tuz kaybı ile giden vakaların erken tanısı hayatı tehdit edici bulguların ortaya çıkmasından önce tedavisinin sağlanması gelişmiş ülkelerde yenidoğan tarama programları ile gerçekleştirilmektedir. Yenidoğan tarama testi en sık görülen 21-OH eksikliği tanısı için yapılmaktadır. Topuk kanı örneğinde RIA yöntemiyle 17-OHP düzeyine bakılır. KAH tarama programlarında en önemli sorun yalancı pozitiflik olmasıdır. Kanın alınma zamanı, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı sonuçları etkilemektedir. Hastalığın asemptomatik formlarında ve virilizasyon gösteren diğer KAH tiplerinde yanlışlıkla 21-OH eksikliği tanısı konulabilir. 11 β -OH veya 3 β -HSD eksikliğinde anormal pozitif sonuçlar elde edilebilir. 17-OHP ölçümünde kullanılan antikörlerin diğer steroidlerle çapraz reaksiyona girmesi yanlış sonuçlara neden olur. Stres, prematürelilik, dehidratasyon, sarılık, hastalıklar ve böbrek işlev bozukluklarında yüksek 17-OHP düzeyleri görülür. Anne ve bebeğin aldığı deksametazon tedavisi de yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Doğumdan 48 saat sonra kan örneklerinin alınması ise sonucu etkilemez (6,7).

Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği (ESPE) yenidoğan KAH taraması için önerileri; 36 hafta üzerinde ve doğum ağırlığı >2500g olan bebeklerde 17-OHP düzeyi >30ng/ml değerlerde hastalık düşünülmesini, <10ng/ml değerler normal olarak kabul edilir. Ara değerlerde (10-30ng/ml) ise bebekten tekrar örnek alınır. Bebek hasta ise ve KAH kliniği yoksa 17-OHP yüksekliği olması nedeniyle iki hafta arayla örnekler tekrar edilir (<10ng/ml ölçülene kadar). Preterm bebeklerde ise 3-5.günlerde kan transfüzyonu yapılmadan, ikinci örnek ise 14. günde alınmalıdır. Bebekte dehidratasyon ve hiperbilirubinemi olması ile birlikte testte yalancı pozitif sonuç elde edilebilir (6,7).

2.3.10 Prenatal Tanı

Ailede daha önceden KAH tanısı almış çocuk varlığında ya da ebeveynlerin her ikisinin de taşıyıcı (heterozigot) olduğu biliniyorsa prenatal tanı yöntemleri düşünülmelidir (2,3,5).

Prenatal tanıda kullanılacak yöntemler; amnion sıvısında 17 hidrokspirogesteron ölçümü ve amniosentez ya da koryon villus biyopsisi örneklerinde, CYP21A2 genlerinin moleküler analizidir (2,3,5).

2.3.11 Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi

Hormon Replasman Tedavisi

Konjenital adrenal hiperplazinin esas tedavisinde eksik olan kortizol yerine konulur. Böylece ACTH aşırı üretimi baskılanır. Böylelikle 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliğinde adrojenlerin aşırı üretimi azalır. Virilizasyon düzelir, hızlı büyümeyi ve kemik yaşındaki ilerlemeyi yavaşlatır ve normal puberte başlangıcının olmasını sağlar. 11 β -OH ve 17 α -OH/17,20 liyaz eksikliğinde adrenal aktivitenin baskılanması DOK/ mineralokortikoid sekresyonunu normale getirerek hipertansiyonun düzelmesini sağlar (2).

Hidrokortizon çocuklarda KAH'nin tüm formlarında tercih edilen kortikosteroiddir. Fizyolojik hormondur ve kolay doz ayarlaması yapıldığı için çocuklarda tercih edilir. Yaşam boyu 10-15 mg/m² oral günde iki dozda verilir. Aşırı glikokortikoid tedaviden kaçınılmalıdır. Aksi takdirde Cushing bulgularına, büyüme geriliğine ve azalmış kemik mineral dansitesine neden olur (2).

Yaşamı tehdit eden hastalık veya stres durumunda glikokortikoid dozu iki veya üç katına arttırılmalıdır. Ağır stres veya cerrahi stres (adrenal kriz) durumunda günlük idame dozun 5-10 katı kadarı ilk 24 saatte verilmesi gerekebilir (2).

21-OH ve 3 β -HSD eksikliğinde ve lipoid KAH'ta tuz kaybı ile giden tipte mineralokortikoid replasmanını gerektirir. Fludrokortizon potent mineralokortikoid etkisi nedeniyle kullanılır. İlave olarak tuz oral olarak verilir. Adrenal krizde izotonik

salin ve hidrokortizon parenteral 100mg/m²/doz'da verilmelidir. Bu dozda hidrokortizon gereken tüm mineralokortikoid fonksiyonunu sağlar (2).

StAR, 3 β -HSD ve 17 α -OH/17,20 liyaz eksikliğinde ayrıca puberteden itibaren seks steroidlerinin replasmanı gerekir (2).

Kuşkulu Genitalyası Olan Çocuğun Yönetimi

Konjenital adrenal hiperplazinin klasik formunda hormon tedavisinin yanında doğru cinsiyet seçiminin yapılması acildir. Karyotip tayini ile genetik cinsiyet belirlenir. Cinsiyet belirlenmesi kararı; aile ile birlikte çocuk endokrinoloji, çocuk cerrahi ve çocuk psikiyatrisinin bulunduğu komisyonda alınır. Erken düzeltici operasyon planı yapılır. Aile bu konuda ve diğer çocuklarında da aynı sorunları yaşayabileceği bu hastalığın prenatal tanı ve tedavisinin olduğu hakkında bilgilendirilir. Ebeveynlere psikolojik destek ve genetik danışmanlık verilir (2).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yenidoğan ve süt çocuğu döneminde klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile KAH ön tanısı konularak standart doz ACTH testi yapılan yaşları 15 gün ile 72 ay arasında değişen 24 kız, 84 erkek hastalar bu araştırmaya dahil edildi.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 11.10.2016 ve 261 sayılı kararı ile onaylandı.

Bu araştırmaya KAH dışı adrenal yetmezlik düşünölen adrenal hipoplazi, adrenal hemoraji vb ve bu nedenle ACTH testi yapılan hastalar dahil edilmedi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların geriye dönük olarak kayıtlarından demografik özellikleri, klinik olarak; muayene ve laboratuvar özellikleri alındı. Hasta kayıtlarından cins, başvuru yaşı, gebelik haftası, başvuru şikayeti, muayene bulguları, doğum boyu ve vücut ağırlığı (VA), varsa perinatal veya daha sonraki dönemlere ait eşlik eden sarılık, ilaç, asfiksi, enfeksiyon vb. diğer problemler, laboratuvar bulguları (elektrolit, glukoz), pelvik USG, karyotip sonuçları, ACTH uyarı testi yapılma zamanı, ACTH uyarı testi sonuçları, test sonu yorum, bu yönde tedavi ve takip kayıtları değerlendirildi. KAH tanısı konulanların bir kısmında 21-OH eksikliği açısından CYP21 gen analizi de yapılabilmıştır. Hastaların bu sonuçları da değerlendirmeye alınmıştır.

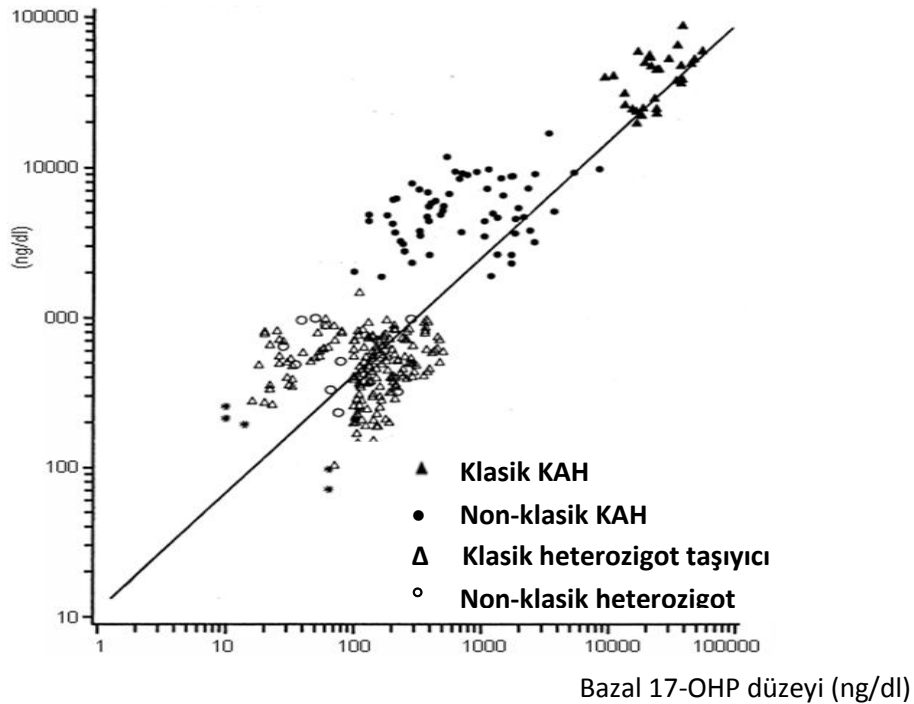
Hastalara polikliniğimizde uygulanan standart doz ACTH uyarı testi protokolü şöyledir: Herhangi bir steroid preparatı almayan hastadan önce bazal serum hormon düzeyleri için venöz kan örneği alınmaktadır. Daha sonra kısa etkili ACTH intravenöz (cosyntropin) olarak verilmektedir. ACTH dozu yenidoğanlarda 0,1mg, iki yaşına kadar çocuklarda 0,15 mg, iki yaşından büyüklere 0,25mg olarak uygulanmaktadır (23). İntravenöz ACTH uygulamasından 60 dakika sonra yeniden venöz kan örneği alınarak uyarılmış serum hormon düzeyleri analiz edilmektedir (8). Bu test sırasında bazal ve uyarılmış olarak hastanemizde kortizol, progesteron, 17-OHP, DHEA-S, androstenedion, progesteron, total testesteron analizi yapılabilmektedir. Test ile önce kortizolün bazal düzeyi ve 60. dakika pik düzeyi ile

adrenal yetmezlik olup olmadığı değerlendirilmektedir. Bazal kortizol 9 mg/dl ise ve ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtı 18 µg/dl altında olanlar klasik KAH olarak sınıflandırıldı.

ACTH testinde bazal ve uyarılmış serum 17-OHP düzeylerine göre KAH olup olmadığı; KAH ile uyumlu ise normal, heterozigot taşıyıcı, non-klasik KAH, klasik hastalık olarak hangi klinik form olduğuna karar verilmektedir. Serum 17-OHP düzeyi 2-10 ng/ml arasında ise heterozigot taşıyıcı, 10-15 ng/ml arasında ise non-klasik KAH ve serum 17-OHP düzeyi >15 ng/ml ise klasik KAH olarak tanımlanmaktadır (4,8,16,18). Yenidoğanlarda ise bazal 17-OHP düzeyi 10ng/ml ve üzerinde olduğunda KAH tanısı düşünülür ve bu hastalara ACTH testi yapılmalıdır (8,16).

Ayrıca hastaların bazal ve pik serum 17-OHP düzeyleri için 21-OH eksikliğinde KAH tanısında kullanılmakta olan nomogramlar üzerinde işaretlenerek tanı desteklenmektedir (Şekil 3.1) (37). Bu nomogram ile klasik KAH, non-klasik ve heterozigot taşıyıcı olarak sınıflandırılmaktadır (2,3,24).

60. dakika 17-OHP düzeyi (ng/dl)



Şekil 3.1 Nomogram (25)

Biyokimya laboratuvarımızda serum total testesteron, DHEA-S, progesteron ve kortizol testleri Roche Cobas 8000 cihazında elektrokemilüminesans yöntemiyle, 17-OHP ve AS ise ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemle çalışılmaktadır.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde SPSS paket programı (SPSS, Chicago, IL, Versiyon 21) kullanıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Test ile Mann-Whitney Rank Sum Test uygulanmıştır. $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu araştırmaya 24 kız ve 84 erkek olmak üzere 108 hasta çocuk dahil edildi. Bu hastaların başvuru anında 76'sının erkek olduğu, 22'sinin kız olduğu kaydedilmişti. 10 hastada muayenede kuşkulu genitalya tespit edilmişti. Bu hastaların karyotip analiz sonuçlarına göre ikisi 46XX, yedisi 46XY, birisi 47XY trizomi 21 idi. Böylece bu araştırmaya toplam 24 kız, 84 erkek çocuk dahil edildi. Hastaların araştırma anında ortalama yaşları 32 ± 20 ay olup 15 gün ile 72 ay arasında değişmekteydi. Bu araştırmaya katılan hasta çocukların özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo-4.1 ACTH uyarı testi yapılan tüm hasta grubunun özellikleri

	n
Hasta yaşı (ay) (min-max)	32±20 (0,5-72)
Yenidoğan/ Süt çocuğu (n=108)	51/57
Cinsiyet (kız/erkek) (n=108)	24 /84
Prematür/ Term (n=106)	17 /89
Doğum ağırlığı (min-max) (n=106)	3050±690 (925-4550)
Doğum boyu (min-max) (n=49)	48±3,9 (34-55,5)
SGA / AGA/ LGA (n=102)	8/79/15
Akrabalık öyküsü pozitif (n=103)	12
NVY/ Sezaryen (n=107)	39/68
Test yaşı (gün)	52±63 (1-345)

Hastaların 39'u normal vajinal yol (NVY) ile, 68'i sezaryen ile doğmuştu. 96 hastanın gebelik haftası öyküsü kaydı vardı. Bu hastaların gebelik haftaları ortalama $37,8\pm 2$ (28-42) hafta idi. Diğer 12 hasta için gebelik süresi zamanında olarak öğrenilmişti. İki hastada gebelik süresi ile ilgili kayıt saptanmadı. Bu bilgiye göre değerlendirildiğinde 17 hasta prematür, 89 hasta term bebek olarak doğmuştu. 17 prematür hastanın gebelik haftaları bir vaka 30 hafta altında, beş vaka 30-33 hafta

arasında, diğerleri ise 35-36 hafta arasında idi. Bu hastaların altısına yenidoğan döneminde test yapılmıştı.

Doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde gebelik haftasına göre sekiz hasta gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), 79 hasta gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı (AGA), 15 hasta gebelik haftasına göre iri bebek (LGA) olarak doğmuştu. Diğer bebeklerin (n=6) gebelik haftası ve doğum ağırlığı kayıtlarında eksik veriler olduğu için bu açıdan değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.2 Tüm hasta grubunda KAH tanısını düşündüren klinik bulgular

Bulgu	Erkek (n=84)(%)	Kız (n=24)(%)	Toplam (n=108)(%)
Kuşkulu genitalya	8 (9,5)	2 (8,3)	10 (9,3)
Skrotumda hiperpigmentasyon ve areolada hiperpigmentasyon ve skrotumda kıllanma	60 (71,5) 11 (13,1) 1 (1,2)		60 (55,6) 11 (10,2) 1 (0,9)
Toplam	72 (85,8)		72 (66,7)
Skrotumda kıllanma	1 (1,2)		1 (0,9)
Klitteromegali ve klitoris, labia major ve labia minorde hiperpigmentasyon		11 (45,8) 6 (25)	11 (10,2) 6 (5,6)
Toplam		17 (70,8)	17 (15,8)
Klitoris, labia major ve labia minorde hiperpigmentasyon		4 (16,7)	4 (3,7)
Mikropenis	1 (1,2)		1 (0,9)
Hipospadias	1 (1,2)		1 (0,9)
Normal	1 (1,2)	1 (4,2)	2 (1,9)

Başvuru anında hastalarda KAH tanısını düşündüren ve bu yönde laboratuvar araştırmasına yol açan muayene bulguları Tablo 4.2' de gösterilmiştir. Erkeklerde en sık saptanan bulgu skrotumda hiperpigmentasyon (n=72, %85,8) olup bu hastaların 11'inde ek olarak areolada hiperpigmentasyon (%10,2) ve bir hastada skrotumda kıllanma (%0,9) vardı. Diğer bulgular kuşkulu genitalya (n=10, %9,3), skrotumda

kıllanma (n=1, %0,9), mikropenis (n=1, %0,9), hipospadias (n=1, %0,9) idi. Kız hastalarda ise 17'sinde kliteromegali (%15,8) olup bu hastaların altısında ek olarak labia major, labia minörde hiperpigmentasyon (%5,6) vardı. İki hastada muayene bulguları normaldi (%1,9). Hastaların ikisinde elektrolit bozukluğu, hipoglisemi öyküsü ve laboratuvar bulgusu saptandı. Hastaların birinde hipertansiyon kaydı vardı. 11 β -OH eksikliği düşünülerek takibe alınmıştı. Dış sağlık kuruluşuna gönderilen 11 deoksikortizol sonucu düşük bulunmuştu. Hastaya propranolol tedavisi başlanmıştı.

ACTH uyarı testi yapıldığı sırada KAH düşündürülen bulgulara ek olarak sarılık, asfiksi, vb. ek patolojiler belirlendi. Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Tüm hasta grubunda KAH bulgularına eşlik eden ek sorunlar

	n
Sarılık	45
Asfiksi	21
Enkfeksiyon	6
RDS	1
Sepsis	3
Hipotiroidi	15
Hipoglisemi	2
Hiperfenilalaninemi	1
Femoral trombus	1
Toplam	95
Ek sorun olmayan	13

Hastalarımıza ACTH uyarı testi yapılma yaşı ortalama 52 \pm 63 gün olup 1 ile 345 gün arasında değişmekteydi. En erken yaşamın birinci ve dördüncü günlerinde birer vakaya ve altı ve yedinci günlerinde ikişer vakaya ACTH uyarı testi yapılmıştı. Vakaların 51'ine (%47) yenidoğan döneminde, 57'sine (%53) süt çocukluğu döneminde ACTH uyarı testi yapılmıştı. Süt çocukluğu döneminde 32 vakada 1-2 ay arasında, dokuz vakada üçüncü ayda, dokuz vakada 4-6 ay arasında, yedi vakada 7-12 ay arasında test yapılmıştı. Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testi sonuçları Tablo 4.4 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testi sonuçları

	ACTH uyarı testi	
	1. Dakika	60. Dakika
Kortizol (µg/dl)	6,82 (0,48-29,2)	34,9 (8,7-63,5)
17-OHP (ng/ml)	10,1 (0,7-59)	18,7 (0,3-292)
DHEA-S (µg/dl)	99,2 (2-726)	128,7 (1,9-1001)
Androstenedion (ng/ml)	0,7 (0,02-11)	1,45(0,09-11)
Total testosteron (ng/dl)	112,2 (2-1125)	121,1 (2-549)
Progesteron (ng/ml)	1,67 (0,02-61)	3,8 (0,96-61)

Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testi bazal ve uyarılmış kortizol düzeyleri ve değerlendirilmesi Tablo 4.5' de ve Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Tüm hasta grubunda ACTH uyarı testinde bazal kortizol düzeyleri

	Bazal kortizol yanıtı (n)(%)
<5 µg/dl olanlar	44 (40,7)
5-9 µg/dl olanlar	20 (18,5)
>9 µg/dl olanlar	44 (40,7)

Tablo 4.6 Tüm hasta grubunda ACTH testi ile kortizol durumunun değerlendirilmesi

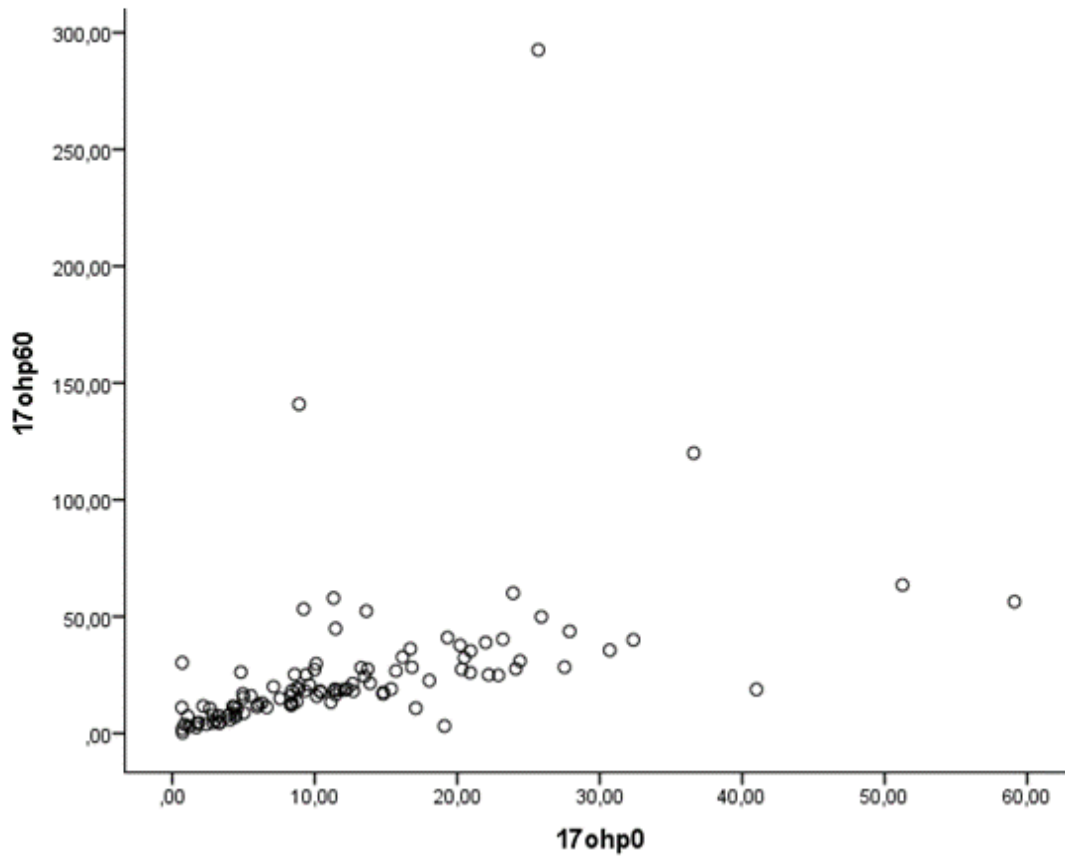
	Bazal kortizol yanıtı n(%)	Pik kortizol yanıtı n(%)
Normal	44 (40,7)	104 (96,3)
Yetersiz	64 (59,3)	4 (3,7)

Bazı hastalarda bazal kortizol düzeyi düşük olmasına rağmen pik kortizol yanıtı normaldi. Toplam 104 hastada pik kortizol yanıtı yeterliydi. Dört hastada bu kortizol sonuçları ve/veya klinik bulgularla klasik KAH tanısı konuldu.

İlk başvuruda ACTH uyarı testi kararı verilmeden önce ölçülen 17-OHP düzeyi median değeri 14 (0,56-77,6) ng/ml idi. Başvuru anındaki 17-OHP değeri dört yenidoğanda <10ng/ml, 33 yenidoğanda ise ≥10ng/ml idi.

ACTH uyarı testi sırasında bazal serum 17-OHP düzeyi median değeri 10,1(0,7-59) ng/ml idi. ACTH uyarı testinde pik 17-OHP düzeyine göre <2ng/ml olan iki vaka, 20 vakada 2-10 ng/ml arasında idi. Bu vakalar heterozigot taşıyıcı olarak tanımlandı. 10-15ng/ml olan 17 vaka, 15'in üzerinde ise 69 vaka, 30 ng/ml üzerinde 24 vaka vardı. ACTH uyarı testi yapılan 51 yenidoğanın 60.dakika pik 17-OHP düzeyi altı hastada <15ng/ml, 43 hastada 15-100ng/ml, iki hastada >100ng/ml idi.

Tüm hastalar nomogramla değerlendirildiğinde pik 17-OHP yanıtına göre dört hasta klasik KAH, 58 hasta non-klasik KAH, 32 heterozigot taşıyıcı KAH ve sekiz hastada normal yanıt alındı (Tablo 4.7). ACTH uyarı testinde bazal ve uyarılmış 17-OHP düzeyleri Şekil 4.1' de gösterildi. Bu guplara göre hastaların detaylı hormonal analizleri Tablo 4.8' de yer almaktadır.



Şekil 4.1 ACTH uyarı testinde bazal ve uyarılmış 17-OHP düzeyleri

Tablo 4.7 Serum 17-OHP değerine göre ACTH uyarı testi yorumu (Nomogoma göre değerlendirilmesi)

	n (%)
Normal yanıt	8 (7,8)
Klasik KAH	4 (3,9)
Heterozigot KAH	32 (31,4)
Non-klasik KAH	58 (56,9)

Klasik KAH ile non-klasik KAH tanısı konulanlar karşılaştırıldığında; bu iki grup arasında cinsiyet ayrımı ($p=0,014$), ACTH testinde 60. dakika kortizol düzeyi ($p=0,009$) farklı olduğu saptandı. Diğer parametreler için bu iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlar Tablo 4.8' de gösterilmiştir.

Non-klasik KAH ile heterozigot taşıyıcı KAH tanısı konulanlar karşılaştırıldığında; bu iki grup arasında ACTH uyarı testi yapılma zamanı ($p<0,001$); başvuru anındaki 17-OHP ($p=0,001$), DHEA-S ($p<0,001$) düzeyleri; ACTH testinde bazal (0. dakika) DHEA-S ($p<0,001$), total testesteron ($p<0,001$), 17-OHP ($p<0,001$) düzeyleri ile 60. dakika 17-OHP ($p<0,001$), DHEA-S ($p<0,001$) ve total testosteron ($p=0,015$) düzeyleri farklı olduğu saptandı. Diğer parametreler için bu iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlar Tablo 4.8' de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre heterozigot taşıyıcı KAH vakaları ile karşılaştırıldığında non-klasik KAH vakalarının ACTH uyarı testi yapılma zamanı daha erken, başvuru anındaki DHEA-S, 17-OHP düzeyleri ile test sırasında bazal ve 60. dakika total testosteron, DHEA-S, 17-OHP düzeyleri yüksek idi.

Normal olarak değerlendirilen hastalar ile heterozigot taşıyıcı KAH tanısı konulan vakalar karşılaştırıldığında bütün parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Cinsiyete göre ACTH testi sonuçları Tablo 4.9 'da gösterilmiştir. Hastaların cinsiyete göre sonuçları değerlendirildiğinde; kız grubunda üç hastada klasik KAH, 12 hastada non-klasik KAH, altı hastada heterozigot taşıyıcı KAH ve üç hastada normal yanıt olarak belirlendi.

Tablo 4.8 Tüm hasta grubunda KAH klinik tiplerine göre ACTH testi sonuçları

	GUPLAR	Median*	%25	%75	p	Çoklu Karşılaştırmalar**
0.dk kortizol (µg/dl)	1 Non-klasik	7,53	2,37	14,57	0,920	
	2 Heterozigot	7,84	3,62	11,71		
	3 Normal	3,73	2,69	15,02		
	4 Klasik	5,71	3,84	6,11		
60.dk kortizol (µg/dl)	1 Non-klasik	35,89	29,57	42,41	0,009	1-4, 2-4, 3-4
	2 Heterozigot	34,04	31,87	40,01		
	3 Normal	35,98	29,26	44,72		
	4 Klasik	12,46	9,93	13,83		
0.dk DHEA-S (µg/dl)	1 Non-klasik	120,70	75,85	175,60	0,001	1-2, 2-4, 3-4
	2 Heterozigot	46,55	14,85	67,84		
	3 Normal	57,98	14,00	144,20		
	4 Klasik	408,45	294,15	565,90		
60.dk DHEA-S (µg/dl)	1 Non-klasik	172,55	113,50	272,00	0,001	1-2, 2-4, 3-4
	2 Heterozigot	60,66	18,06	96,60		
	3 Normal	73,60	17,65	297,90		
	4 Klasik	563,00	511,00	627,95		
0.dk total testosteron (ng/dl)	1 Non-klasik	132,40	90,82	181,40	0,001	1-2, 2-4
	2 Heterozigot	61,20	4,15	107,00		
	3 Normal	43,80	38,76	99,81		
	4 Klasik	550,70	321,73	837,85		
60.dk total testosteron (ng/dl)	1 Non-klasik	134,70	96,73	186,80	0,015	1-2
	2 Heterozigot	97,34	2,50	120,20		
	3 Normal	94,44	60,82	136,80		
	4 Klasik	328,45	108,10	548,80		
0.dk 17-OHP (ng/ml)	1 Non-klasik	13,56	10,04	20,26	0,001	1-2, 1-3
	2 Heterozigot	4,17	2,87	5,99		
	3 Normal	4,75	1,54	11,33		
	4 Klasik	20,86	0,71	50,06		
60.dk 17-OHP (ng/ml)	1 Non-klasik	25,73	18,36	36,22	0,001	1-2
	2 Heterozigot	9,62	6,43	12,14		
	3 Normal	12,39	3,47	26,57		
	4 Klasik	24,53	9,54	43,32		

*Veriler median (%25-75 quartile) olarak verildi.

**Çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak aralarında fark bulunan guplar aşağıdaki sütunda gösterilmiştir. Guplarda non-klasik KAH hastaları (1), heterozigot taşıyıcı KAH hastaları (2), normal vakalar (3), klasik KAH hastaları (4) olarak gösterildi.

Erkek hastalarda ise bir vakada klasik KAH, 52 vakada non-klasik KAH, 26 vakada heterozigot taşıyıcı KAH ve beş vakada normal olarak değerlendirildi (Tablo 4.10).

Kız çocuklarda bazal total testosteron düzeyi median 57,01 ng/dl idi (Tablo 4.9). Kız hastaların sadece ikisinde total testosteron düzeyi 2,4 ng/dl idi. Total testosteron düzeyi düşük olan bu hastaların birisinde kliteromegali ve birisinde labia

Tablo 4.9 Cinsiyete göre ACTH uyarı testi sonuçları

		Median*	%25	%75
0.dk kortizol (µg/dl)	Kız	6,67	3,22	11,57
	Erkek	7,10	2,44	13,15
60.dk kortizol (µg/dl)	Kız	35,98	30,33	43,20
	Erkek	33,77	29,69	40,01
0.dk DHEA-S (µg/dl)	Kız	141,00	55,05	280,90
	Erkek	93,89	31,36	161,33
60.dk DHEA-S (µg/dl)	Kız	233,10	89,40	345,70
	Erkek	123,55	48,77	238,03
0.dk total testosteron (ng/dl)	Kız	57,01	25,28	98,10
	Erkek	131,50	87,16	181,60
60.dk total testosteron (ng/dl)	Kız	85,82	42,54	112,60
	Erkek	147,50	100,10	187,40
0.dk progesteron (ng/ml)	Kız	3,27	1,28	5,94
	Erkek	1,42	0,86	2,91
60.dk progesteron (ng/ml)	Kız	5,31	3,61	8,25
	Erkek	3,45	2,38	5,11
0.dk AS(ng/ml)	Kız	1,13	0,38	1,90
	Erkek	0,64	0,22	1,13
60.dk AS(ng/ml)	Kız	2,06	1,01	3,13
	Erkek	1,37	0,59	2,07
0.dk 17-OHP (ng/ml)	Kız	11,51	3,47	22,72
	Erkek	10,12	4,92	15,82
60.dk 17-OHP (ng/ml)	Kız	19,47	9,14	38,08
	Erkek	18,45	11,35	27,98

*Veriler median (%25-75 quartile) olarak verildi.

minörde hiperpigmentasyon vardı. Bu nedenden dolayı KAH tanısı düşünülerek ACTH uyarı testi yapılmıştı. Geri kalan diğer hastalarda total testosteron düzeyi 13,09 ng/dl ve üzerinde idi. Kızlarda DHEA-S median 141 µg/dl olup üç vakada sırasıyla 437, 478, 602 µg/dl idi. Diğerlerinde DHEA-S düzeyi 379 µg/dl ve altında idi. Bu sonuçlar kız hastalarda KAH ön tanısını düşündürecek klinik bulgular yanında laboratuvar olarak tamamına yakın hastada laboratuvar hiperandrojenizmin de olduğunu gösterdi.

Erkek hastalarda bazal total testosteron düzeyi median 131,5ng/dl idi (Tablo4.9). Erkek hastalarda sadece beş hastada total testosteron düzeyi 5ng/dl'nin

altında idi. Total testosteron düzeyi düşük olan hastaların klinik bulguları üç hastada skrotal hiperpigmentasyon, bir hastada skrotumda kıllanma ve bir hastada mikropenis idi. Klinik bulgulara göre KAH tanısı düşünülerek ACTH uyarı testi yapılmıştı. Kalan hastalarda 16,53ng/dl ve üzerindeydi. Ayrıca erkek hastalarda bazal DHEA-S median 93,89 µg/dl olup, sadece iki olup hastada sırasıyla 694 µg/dl ve 726 µg/dl idi. Kalanında DHEA-S düzeyi 352 µg/dl ve altında idi.

Tablo 4.10 Cinsiyete göre ACTH uyarı testi yorumu

	Kız (n)(%)	Erkek (n) (%)
Normal yanıt	3 (12,5)	5 (6,1)
Klasik KAH	3 (12,5)	1 (1,2)
Heterozigot KAH	6 (25)	26 (31,7)
Non-klasik KAH	12 (50)	52 (61)

Genetik analiz yapılabilenlerin (n=49) %18'inde KAH'a yol açan mutasyon gösterildi. Hastaların 46'sına CYP21 gen mutasyon analizi ve üçüne 3β-HSD mutasyonu çalışılmıştı ve bu vakaların 40'ında bu genler açısından mutasyon saptanmadı. KAH tanısı konulanların sekizinde CYP21 gen mutasyonu saptandı. Bir hastada dış sağlık kuruluşunda çalışılan 3β-HSD heterozigot mutasyonu saptandığı öğrenildi. Klasik KAH olanların birinde heterozigot I2 splice ve heterozigot Q318X, birinde homozigot R356W mutasyonu; non-klasik olanların ikisinde heterozigot V281L ve birinde heterozigot I2A/C656G mutasyonu ve heterozigot-taşıyıcı olanların ikisinde heterozigot Q318X ve birinde heterozigot P30L, heterozigot 12 splice ve heterozigot Del 8bp olarak CYP21 gen mutasyonları saptandı. Non-klasik olan bir hastada 3β-HSD heterozigot mutasyonu saptandı. Bu hastaların klinik bulguları ve mutasyonları Tablo 4.11'de gösterildi.

Araştırmaya alınan çocukların 12'sinde ailede akrabalık öyküsü vardı. Akrabalık öyküsü olanların tamamında KAH saptandı. Bir vaka klasik KAH, yedi vaka non-klasik KAH ve dört vaka heterozigot taşıyıcı KAH idi.

Tablo 4.11 Gen mutasyon analizi pozitif saptanan hastaların klinik ve genetik analiz sonuçları

Mutasyon tipi	n	Cinsiyet	Klinik	0.dk Total Testosteron ng/dl	0.dk 17-OHP ng/ml	60.dk 17-OHP ng/ml	Enzim eksikliği	KAH tipi
3 β -HSD heterozigot mutasyon	1	E	Kuşkulu genitalya	208,5	13,88	21,46	3 β -HSD eksikliği	Non-klasik KAH
Heterozigot I2 splice ve Heterozigot Q318X	1	K	Kuşkulu genitalya		41	18,8	21-OH eksikliği	Klasik KAH tuz kaybı tipi
Heterozigot P30L, Heterozigot I2 splice ve Heterozigot Del 8bp	1	E	Mikropenis, gömülü penis	2,5	0,67	11,07	21-OH eksikliği	Heterozigot taşıyıcı KAH
Heterozigot Q318X	2	K	Kliteromegali	2,4	0,71	1,87	21-OH eksikliği	Heterozigot taşıyıcı KAH
Heterozigot V281L	2	E	Skrotal hiperpigmentasyon	112,5	11,45	18,36	21-OH eksikliği	Non-klasik KAH
Homozigot R356W	1	K	Kliteromegali	1125	0,72	0,28	21-OH eksikliği	Klasik KAH tuz kaybı tipi
Heterozigot I2A/C656G	1	E	Skrotal hiperpigmentasyon	272,5	4,95	16,9	21-OH eksikliği	Non-klasik KAH
Toplam	9							
Negatif	40							
Genel Toplam	49							

Kuşkulu genitalya olanların ikisinde klasik KAH, dört hastada non-klasik KAH ve iki hastada heterozigot taşıyıcı KAH saptandı. Kuşkulu genitalya olan hastaların hepsi tam virilize olmamış erkek genitalya görünümünde idi. Hastalarımızda inmemiş testis, yetersiz skrotal füzyon (bifid skrotum), değişen derecelerde hipospadias, chordee deformitesi, ürogenital sinüs inkomplet füzyonu

vardı. Karyotipi 46 XX olan bir hastada bifid skrotum, ürogenital sinüs inkomplet füzyon, labia major belirgin ve hafif hiperpigmentasyon, labioskrotal kesede gonadların olmadığı, üretra açıklığı fallus tabanında olduğu saptandı ve klasik KAH tanısı vardı. Diğer 46XX vakada ise bilateral inmemiş testis vardı ve non-klasik KAH olarak değerlendirilmişti. Geri kalan diğer hastaların hepsinin kromozom analizi 46XY'dir. Bu vakaların birisi klasik KAH, beşi non-klasik KAH ve ikisi heterozigot taşıyıcı idi.

KAH ön tanısı ile ACTH uyarı testi yapılan ve test sonucu KAH düşünülmeyen (normal olduğuna karar verilen) hastaların bu testin yapılmasına neden olan klinik ve laboratuvar bulguları şunlardır: toplam sekiz vaka olup yaşları 13 ay ile 72 ay arasında değişmekteydi. Test yaşları 13 gün ile 250 gün arasında idi. Hiç birisinde akrabalık öyküsü yoktu. Üçü kız hasta, beşi ise erkek hasta idi. Beş hasta NVY ile, üç hastanın sezaryen ile doğum öyküsü vardı. İki hasta prematür olup gebelik haftası 28 ve 36 hafta idi. Doğum ağırlığı bir hastada 925 g ve diğeri de 2400 g idi. Kalan hastaların doğum ağırlığı 2650g ve üzerinde idi. Bir hasta LGA olarak değerlendirildi. ACTH uyarı testi yapıldığı sırada bir hastada asfiksi ve bir hastada RDS öyküsü vardı. Üç hastaya ise sarılık eşlik etmekteydi. Hastalardan birinde hiperfenilalaninemi, bir hastada konjenital hipotiroidi, ikisinde eşlik eden kardiyak hastalık, bir hastada ise nöromotor gelişme geriliği, lizensefali, infantil spazm, orta derecede protein enerji malnutrisyonu ve Osteogenezis İmperfekta tanılarını almıştı. Hastaların dördüne hastaneye yatış yapılmış, yatış nedenleri ise yenidoğan sarılığı, hiperpotasemi ve periton diyalizi, hipoglisemi ve kliteromegali, hipoksik doğumdur. Hastaların muayene bulguları ise beş vakada skrotal hiperpigmentasyon ve/veya areolada hiperpigmentasyon, iki hastada ise kliteromegali ve labiumlarda hiperpigmentasyon vardı. Bir hastanın ise muayene bulguları doğaldı. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları 17-OHP median değeri 7,82 ng/ml (3,28-19,21), DHEA-S 212,3 µg/dl (191,1-284,6), total testosteron 43,8 ng/dl (43,29-73,45) idi. Hiçbirinde elektrolit bozukluğu görülmedi. ACTH uyarı testinde bazal ve 60.dakika 17-OHP median değerleri sırasıyla 4,75 mg/ml (1,54-11,33) ve 12,39 ng/ml (3,47-26,57) idi.

Klasik KAH tanısı konulan hastaların kliniği ve laboratuvar bulguları şunlardır: toplam dört vaka olup yaşları 13ay ile 62 ay arasında değişmekteydi. Test yaşları 7 gün ile 51 gün arasında idi. Bir hastada akrabalık öyküsü vardı. Üçü kız hasta, birisi ise erkek hasta idi. Tüm hastaların sezaryen ile doğum öyküsü vardı. Bir hasta prematür olup gebelik haftası 32 hafta idi. Doğum ağırlığı bir hastada 1648 g idi. Kalan hastaların doğum ağırlığı 2880g ve üzerinde idi. Bir hasta LGA olarak değerlendirildi. ACTH uyarı testi yapıldığı sırada bir hastada asfiksi ve bir hastada RDS öyküsü vardı. Bir hastaya ise sarılık eşlik etmekteydi. Hastalardan birinde kardiyak hastalık, sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu vardı. Hastaların birisine hastaneye yatış yapılmış, yatış nedeni ise hipoksik doğumdur. Hastaların muayene bulguları ise iki vakada kuşkulu genitalya, bir vakada kliteromegali ve bir vakada labiumlarda hiperpigmentasyon vardı. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları 17-OHP median değeri 34,39(23,99-45,1) ng/ml, DHEA-S 1000(630-1000,5) µg/dl, total testosteron 872(496,2-912,3) ng/dl idi. İki vakada hiponatermi, hiperpotasemi vardı. ACTH uyarı testinde bazal ve 60. dakika 17-OHP median değerleri sırasıyla 20,86(0,71-50,06) ng/ml ve 24,53(9,54-43,32) ng/ml idi. Tüm vakalara hidrokortizon tedavisi başlanmıştı. Tuz kaybı ile giden iki vakaya fludrokortizon tedaviye eklenmişti.

Non-klasik KAH tanısı konulan hastaların kliniği ve laboratuvar bulguları şunlardır: toplam 58 vaka olup yaşları 15 gün ile 72 ay arasında değişmekteydi. Test yaşları 1 gün ile 111 gün arasında idi. Yedi hastada akrabalık öyküsü vardı. Sekizi kız hasta, 50'si ise erkek hasta idi. Hastaların 21'inde NVY ile, 37'sinde sezaryen ile doğum öyküsü vardı. Dokuz hasta prematür olup gebelik haftası 32, 35 ve 36 hafta idi. Doğum ağırlığı bir hastada 980 g ve diğeri de 1830 g idi. Kalan hastaların doğum ağırlığı 2010g ve üzerinde idi. Dört hasta SGA ve yedi hasta LGA olarak değerlendirildi. ACTH uyarı testi yapıldığı sırada 11 hastada asfiksi öyküsü vardı. 26 hastaya ise sarılık eşlik etmekteydi. Hastalardan dördünde kardiyak hastalık, ikisinde sepsis ve ikisinde idrar yolu enfeksiyonu, üçünde hipoglisemi, yedisinde konjenital hipotiroidi vardı. Hastaların beşine hastaneye yatış yapılmış, yatış nedenleri ise unilateral multistik böbrek hastalığı, non-immun hidrops ve hipoksik doğumdur. Hastaların muayene bulguları ise dört vakada kuşkulu genitalya, beş vakada kliteromegali ve/veya labiumlarda hiperpigmentasyon, iki vakada klitoriste

hiperpigmentasyon, 46 vakada skrotal hiperpigmentasyon ve/veya areolada hiperpigmentasyon, bir vakada hipospadias vardı. Bir hastada hipertansiyon vardı. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları 17-OHP median değeri 14,05 (10,23-21,3) ng/ml, DHEA-S 171,7(92,7-249,1) µg/dl, total testosteron 139,8 (87,91-206,85) ng/dl idi. Hiçbirinde elektrolit bozukluğu görülmedi. ACTH uyarı testinde bazal ve 60.dakika 17-OHP median değerleri sırasıyla 13,56(10,04-20,26) mg/ml ve 25,73(18,36-36,22) ng/ml idi.

Heterozigot taşıyıcı KAH tanısı konulan hastaların kliniği ve laboratuvar bulguları şunlardır: toplam 32 vaka olup yaşları 5 ay ile 72 ay arasında değişmekteydi. Test yaşları 11 gün ile 345 gün arasında idi. Dört hastada akrabalık öyküsü vardı. Altısı kız hasta, 26'sı ise erkek hasta idi. 11 vakada NVY ile, 21 vakada sezaryen ile doğum öyküsü vardı. İki hasta prematür olup gebelik haftası 35 ve 36 hafta idi. Doğum ağırlığı bir hastada 1600 g idi. Kalan hastaların doğum ağırlığı 2260g ve üzerinde idi. Üç hasta SGA ve altı hasta LGA olarak değerlendirildi. ACTH uyarı testi yapıldığı sırada beş hastada asfiksi öyküsü vardı. 14 hastaya ise sarılık eşlik etmekteydi. Hastalardan birinde kardiyak hastalık, ikisinde enfeksiyon, ikisinde hipotiroidi vardı. Hastaların altısına yatış yapılmış, yatış nedenleri ise hipoksik doğum, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis ve mekonyum aspirasyon sendromudur. Hastaların muayene bulguları ise iki vakada kuşkulu genitalya, beş vakada kliteromegali ve bir vakada klitoriste hiperpigmentasyon, 21 vakada skrotumda hiperpigmentasyon ve/veya areolada hiperpigmentasyon ile skrotumda kıllanma ve bir vakada sadece skrotumda kıllanma ve bir vakada mikropenis vardı. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları 17-OHP median değeri 7,17(4,41-14,05) ng/ml, DHEA-S 63,87(30,83-129) µg/dl, total testosteron 53,93(12,8-162,95) ng/dl idi. Hiçbirinde elektrolit bozukluğu görülmedi. ACTH uyarı testinde bazal ve 60.dakika 17-OHP median değerleri sırasıyla 4,17(2,87-5,99) ng/ml ve 9,62(6,43-12,14) ng/ml idi.

5. TARTIŞMA

Bir çocuğun kız ve erkek cinsiyet için belirgin olmayan veya her iki cins genital yapısına da sahip olmasına kuşkulu genityalya adı verilir. Bu durumda hastalarda özellikle doğru cinsiyet seçimi ve zamanında düzeltme girişimleri yapabilmek için acil karyotip tayini ve diğer tanısall yaklaşım yapılmalıdır. Hastalarımızın on tanesinde yetersiz maskülinizasyon düşündüren erkek görünümünde kuşkulu dış genityalya vardı. Ancak bu hastaların sekizinde 46XY ve ikisinde 46XX karyotipi tespit edildi. Her iki cinsiyette cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açan problemlerin başında gonadal gelişim kusurları ve androjen sentez kusurları gelmektedir. Ayrıca kız ve erkek hastalarımızın çoğunda virilizasyon vardı. Androjen sentez kusurlarına ve her iki cinsiyette virilizasyona sebep olan en önemli hastalık KAH'tır (2,3,6).

Konjenital adrenal hiperplazi kolesterolden kortizol sentezinde görevli beş enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksikliği 21-OH eksikliğidir (%90-95), kalan vakaların büyük çoğunluğunu 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliği oluşturur. 17 α -OH eksikliği ve StAR protein eksikliği KAH'ın diğer nadir nedenleridir. Son yıllarda POR eksikliğinde KAH'a yol açtığı saptanmıştır.

Enzim eksikliği nedeniyle yeterli kortizol sentezinin olmaması, kronik ACTH uyarısına ve hipotalamo-hipofizer aksın negatif feedback inhibisyonunun kaybına neden olur. Böylece eksik olan enzim öncesinde sentezlenen steroid öncülleri birikir. Steroid öncüller, androjen sentezine katılarak androjenlerin artışına yol açar. Artan androjenlerin etkisiyle fetal dış genital yapının virilizasyonuna ve kuşkulu genityalya oluşmasına neden olur. Kız çocuklarında yanlış cinsel kimlik verilmesi söz konusu olabilir. Kusurlu enzim aktivitesine göre kortizol eksikliğinin yanı sıra androjenler ve mineralokortikoidler de yetersiz veya aşırı yapılır.

Enzim eksikliğinin düzeyine göre KAH hastalığı klasik ve non-klasik olarak sınıflandırılır. Klasik tuz kaybı ile giden tipte yeterli kortizol ve aldosteron sentezinin olmaması nedeniyle tuz kaybı, hipovolemi, şok ve ölüm olabilir. Klasik basit virilizan tipte ise yeterli aldosteron sentezi olduğundan tuz kaybının eşlik ettiği

adrenal kriz görülmez. Non- klasik tipte ise hafif azalmış enzim aktivitesine bağlı olarak semptomlar yenidoğan döneminde hafiftir. Bulgular daha ileri yaşta ortaya çıkar. KAH alt tiplerinin sınıflandırılması hem tedavi hem de prenatal tanı ve tedavi için önemlidir (2,6,7).

46XY, yetersiz maskülinizasyonu olan bir bebekte StAR mutasyonları ve 3 β -HSD ve 17 α -OH eksikliklerinin yol açtığı KAH araştırılmalıdır (2,7,26). 46 XX, Cinsiyet gelişim bozukluğunun önemli nedenlerinden biri androjen fazlalığına yol açan 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD enzim eksikliklerinin sebep olduğu KAH hastalığıdır (2,7,26). Tüm bu nedenlerle kuşkulu genitalya saptanan hastalarımızda KAH araştırılmıştır.

Erkek çocuklarda 21-OH, 11 β -OH eksikliklerinde dış genitalya normaldir. Ancak androjen fazlalığının bulgusu olarak peniste hafif büyüme ve skrotumda hiperpigmentasyon gelişebilmektedir (2,6,7). Erkek hastalarımızda en sık saptanan bulgu skrotal hiperpigmentasyon olup bu nedenle de KAH hastalığı araştırılmıştır.

Kızlarda (46XX, testisler bilateral nonpalpabl) virilizasyon; genital hiperpigmentasyon ve hafif bir kliteromegaliden, komplet penis görünümü, tek üretral meş, labiumların tam birleşerek skrotum görüntüsünü almasıyla ortaya çıkan dış genital yapıya kadar değişen şekillerde ortaya çıkabilir (2,7,26). Ağır kliteromegali ve/veya genital hiperpigmentasyon ve kuşkulu genitalya olması; kız hastalarımızda virilizasyona neden olan bir problem olduğunu göstermiştir. Ayrıca yaşamın tüm dönemlerinde kız çocuklarında total testesteron yüksekliği patolojik bir duruma işaret eder (2,6,7). Prematüre ve SGA bebeklerde klitoromegali gözlenebilen bir bulgudur (27). Ancak kız hastalarımızın hemen hepsinde aynı zamanda değişik derecelerde total testesteron yüksekliği ve/veya DHEA-S, 17-OHP yüksekliği saptandı. Yani kız hastalarımızda klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm vardı. Bu bulgu da bize hastalarımızdaki klitoromegaliden prematürite ve SGA dışında hiperandrojenizmin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Virilizasyon gösteren bir kız çocuğunda öncelikle KAH, plasental aromataz eksikliği veya maternal androjen kaynağı (tümörler ve androjen, progesterin gibi ilaç alımı), çevresel antiestrogen veya tamoksifen alımı araştırılmalıdır (2,7,26). Hastalarımızda KAH dışında hastaya ve maternal virilizasyona neden olacak diğer hastalıklara ait tanı ve takip aşamasında

herhangi bir bulgu kaydı yoktu. Bu nedenlerden dolayı ve ayrıca KAH olasılığı olan hastalarda adrenal yetmezlikte olabileceği için hastalarımıza standart doz ACTH testi yapılarak hem adrenal yetmezlik hem de androjen yanıtı değerlendirilerek KAH hastalığı araştırılmıştır.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile KAH olduğu düşünülen hastalarda tanı için kortizol, ACTH ve serum androjen ve androjen öncüllerinin düzeylerinin tayini gereklidir. Serum 17-OHP düzeyi; 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliğinde artar. Bu enzim eksikliklerinin tanısında 17-OHP düzeyleri tayin edilmelidir. Sağlıklı yenidoğanlarda serum 17-OHP düzeyi 1ng/ml'nin altındadır. Klasik KAH vakalarında bazal serum 17-OHP düzeyi 100 ng/ml'nin üzerindedir. Ayrıca ölçümler postnatal ilk günlerde yapılırsa ağır vakalarda dahi normal saptanabilir. Bununla birlikte KAH olmamasına karşılık prematür, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı, yenidoğan hastalığı ve yenidoğan stresi olan bebeklerde, 17-OHP'nun konjuge steroid metabolitleriyle çapraz reaksiyonunda, T4 düşüklüğünde ve antenatal steroid alımında geçici 17-OHP yüksekliği saptanabilir (10,11). Cavarzere ve ark. (10)'nın yaptığı çalışmada yanlış pozitif olan üç hastada neonatal sarılık, iki hastada geçici neonatal respiratuar distres ve bir kız hastada şiddetli metabolik hastalık saptanmıştı. Geçici 17-OHP yüksekliğinin belirlenmesi yanlış tanı ve gereksiz tedaviyi önler. KAH'ın tüm formlarının kesin tanısında standart doz ACTH testi kullanılır (2,3,4,5). Hastalarımıza standart doz ACTH testi uygulanmıştır.

Hastalarımızda ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtı dört hastada yetersiz idi. Bu dört hastaya klasik KAH tanısı konularak tedavi başlanmıştır.

Konjenital adrenal hiperplazili vakalarda geç tanı, açıklanamayan ölümlere ve kız çocuklarında yanlış cinsel kimlik verilmesine neden olabilir. Yenidoğan KAH tarama programları özellikle tuz kaybı ile giden vakaların ve tuz kaybı olmayan erkeklerin ve yanlışlıkla erkek cinsiyeti verilen ağır virilizasyon gösteren dişi yenidoğanların erken tanısında önemlidir. Yenidoğanlarda topuk kanında 17-OHP düzeyi bakılır. Taramalarda 36 hafta üzerinde ve doğum ağırlığı >2500g olan bebeklerde 17-OHP düzeyi >30ng/ml değerlerde klasik KAH hastalığı olduğunu; <10 ng/ml değerlerin ise normal olduğunu kabul etmektedir. Ara değerlerde (10-30 ng/ml) ise bebekten tekrar örnek alınır. Bebek hasta ise ve KAH kliniği yoksa 17-

OHP yüksekliği olması nedeniyle iki hafta arayla örnekler tekrar edilir (<10 ng/ml ölçülene kadar). Anormal tarama sonuçlarında idrar steroid analizleri, ACTH uyarı testi ve KAH gen analizleri destekleyici testlerdir (8).

Hastalarımız 21-OH eksikliği için kullanılan nomogama göre değerlendirildiğinde dört hastada klasik KAH, 58 hastada non-klasik KAH ve 32 hastada heterozigot taşıyıcı saptanmıştır. Ancak KAH için yaygın kullanılan diğer tanımlamaya göre pik 17-OHP düzeyi 2-10 ng/ml olan 20 vaka heterozigot-taşıyıcı; 10-15 ng/ml olan 17 vaka non-klasik KAH ve >15ng/ml olan 69 vaka klasik KAH olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgulara göre hastalarımızda oldukça yüksek oranda non-klasik ve heterozigot taşıyıcı KAH saptanmıştır.

Klasik KAH olarak değerlendirilen ve tedavi başladığımız iki hastada tuz kaybettiren tip, ikisinde ise basit virilizan tip KAH saptanmıştır. Tuz kaybettiren tip KAH'ı olan vakaların ikisinde de 21-OH gen mutasyonu saptandı.

Yenidoğan döneminde yapılan KAH taramalarında non-klasik KAH vakalarının genellikle tespit edilemediği; 21-OH eksikliğinin non-klasik formlarının saptanma sıklılığının birinci kan örneklerinde 1/217573, ikinci kan örneklerinde 1/32465 oranında çok nadir olduğu bildirilmiştir (18). Bizim araştırmamızda ise ACTH uyarı testi ile her iki tanımlamaya göre oldukça yüksek oranda non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcılık saptanmıştır. Genetik analiz ile iki vakada non-klasik 21-OH ve bir vakada 3 β -HSD eksikliği; üç vakada heterozigot-taşıyıcılık olduğu ispatlanmıştır. Bizim araştırmamızda bu vakaların sıklılığının yüksek olmasının bu hastaların klinik ve/veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm saptanan seçilmiş hastalar olması ile ilgili olduğunu düşünüyöruz. Yenidoğan KAH taramaları ise tüm yenidoğanlara uygulanmaktadır.

Hastalarımızın 69'unda 17-OHP düzeyi 15 ng/ml üzerinde olup (median 18,6 ng/ml) non-klasik vakalar için tanımlanan sınırların çok üzerinde idi. Bu gupta üç olguda 17-OHP düzeyi klasik vakalar için tanımlanan 100 ng/ml'nin üzerinde idi. Bu vakaların hepsinde kortizol yanıtı yeterli idi. Bu hastaların dördü hariç diğerleri non-klasik veya heterozigot taşıyıcı olarak tanımlanmıştır. Böylece yaşamın bu döneminde hafif form KAH vakalarının ağır formların pik 17-OHP düzeyi ile

örtüştüğünü göstermektedir. Bu hastalara tedavi başlanmadı. Bu durum bize bu hastalarda geçici 17-OHP düzeyi yüksekliğine neden olan KAH dışında bu hastalarda saptanan diğer ek patolojilerin serum 17-OHP düzeyine katkısının olabileceğini akla getirmiştir.

Non-klasik tip KAH vakalarının yenidoğan döneminde bulgu vermediği bildirilmektedir (6,7). Ancak hiperandrojenizm klinik ve laboratuvar bulgusu olan yenidoğan ve süt çocuğu döneminde olan hastalarımızda oldukça yüksek oranda non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcılığı vakası tanımlanmıştır. Ayrıca hastanemizde KAH'ın diğer tipleri için genetik analiz yapılamamasına ve tüm vakalarda genetik analiz araştırması yapılmamasına rağmen yedi vakamızda bu durum genetik olarak ta kanıtlanmıştır. Bu bulgumuzun doğruluğunu göstermenin diğer bir yolu da bu hastaların çocukluk çağında yeniden ACTH testi ve genetik analiz ile yeniden değerlendirilmesidir.

Araştırmamızda sekiz vakada ACTH uyarı testi sonucu normal olarak değerlendirilmiş ve KAH ayırt edilmiştir. Bu hastalarda KAH düşündürülen genital bölgede hiperpigmentasyon, kliteromegali vardı. Sadece bir hastada muayene bulguları doğaldı. Bu hastanın laboratuvar tetkiklerinde hiperpotasemi saptanması nedeniyle ACTH uyarı testi yapıldığı öğrenildi. Bu hastaların hepsinde serum 17-OHP düzeylerini etkileyecek sarılık, asfiksi, stres, RDS gibi ek bir problemi vardı. Bu ek sorunların yukarıdaki paragrafta bahsedildiği gibi ACTH uyarı testi öncesi 17-OHP düzeyinin yükselmesine katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Ancak KAH açısından normal olarak değerlendirdiğimiz hastalarımızda saptadığımız virilizasyon bulgularının etiolojisini saptamak veya açıklamak mümkün olamamıştır.

Non-klasik KAH, KAH hastalığının hafif formudur. En sık 21-OH ve 11 β -HSD eksikliğinde olmak üzere nadiren 3 β -HSD eksikliğinde ve StAR mutasyonlarında görülür. Prevalansı 1/1000 olarak rapor edilmiştir. Bu hastalık Yahudi'lerde, Akdeniz bölgesinde, Orta Doğu'da ve Hindistan'da yüksek oranda gözlenmektedir. Bu hastalarda artmış androjen sentezi klinik bulguların temelidir. Şiddetli ve hafif formlarda aynı gen mutasyonu olmasına rağmen genetik mutasyonlar hastalığın hafif formunda yalnızca 21 hidroksilaz aktivitesini kısmen bozar. Non-klasik KAH'ta kompanse bir durum söz konusudur. Kortizol eksikliği

yoktur. Bu yüzden bu hastalarda ağır hiperandrojenizm bulguları olmadıkça tedavi gerekli değildir. Fakat nadiren hafif kortizol eksikliği de gözlenebilmektedir. Prematüre adrenarşlı çocukların %5-10'unda non-klasik KAH saptanır. Non-klasik KAH'lı erkek çocuklar çoğunlukla asemptomatiktir. Bu hastalarda klinik bulgular; labial adhezyon, perianal kıllanma artışı, kliteromegali, testiküler volüm artışı olmadan penil büyüme, artmış kemik yaşı, prematür pubarş, erken ergenlik, yağlı saçlar, prepubertal jinekomasti, androjen tipi saç kaybı, ses kalınlaşması, menstrüel irregülarite, hirsutizm, PCOS, her iki cinste infertilite, adrenal rest tümörleri ve kısa boy olarak sıralanmaktadır (6,7,18).

Kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada prematür pubarş, hirsutizm ve PCOS semptom ve bulguları ile başvuran yaşları 3-18 yaş arasında değişen 126 hasta çocuktan dokuzunda ACTH testi ile non-klasik KAH tanısı konulmuştur. Bu hastaların altısında Q318X, P30L, V281L ve P453S mutasyonları saptanmıştır (28).

Non-klasik KAH vakalarında hiperandrojenizm belirtileri özellikle doğumdan itibaren herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ama özellikle geç çocukluk, adölesan veya erken erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Bu yüzden geç başlangıçlı KAH olarak tanımlanmaktadır (6,7). Non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcılığı olan hastalarımıza tedavi başlanmamış olup; hiperandrojenizmin yol açabileceği sorunlar ve büyüme, ergenlik gelişimi açısından düzenli olarak takibe alınmışlardır.

Ayrıca non-klasik KAH vakalarının çoğunda ağır mutasyon taşıdıklarından dolayı KAH'lı çocuk doğurma ve düşük yapma riskleri vardır. Bu nedenle non-klasik KAH olgularına tanı konulması ve mümkünse genetik analizlerinin yapılması; özellikle akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda genetik danışma verilebilmesine yol açacağından önemlidir (6,7,18).

Konjenital adrenal hiperplazide saptanan diğer bir tablo heterozigot-taşıyıcılık durumudur. Heterozigot taşıyıcılarda hastalığın belirti ve semptomları yoktur. Bu hastalarda ACTH uyarı testinde hafif yükselme (2-10 ng/ml) saptanır. Bu hastalarda pik 17-OHP düzeyi bazen sağlıklı kişilerden ve non-klasik KAH olgularından elde edilen değerlerle çakışır. Araştırmamızda normal olarak değerlendirilen hastalar ile heterozigot taşıyıcı KAH tanısı konulan vakalar karşılaştırıldığında araştırılan tüm

parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu gibi durumlarda heterozigot taşıyıcılar ile, homozigot 21-OH gen mutasyonu hafif olan hastaların ayırıcı tanısını yapmak için genetik analiz yapmak gerekir. New MI (29)'nın yaptığı çalışmada ACTH uyarı testinde heterozigot taşıyıcılarda 17-OHP düzeyinde hafif artış ve heterozigot vakalar ile normal vakalar arasında örtüşme olduğunu saptayarak kesin tanı için ACTH uyarı testi yerine moleküler genetik analiz yapılmasını önermiştir. Çalışmamızda heterozigot taşıyıcı vakaların üçünde genetik mutasyon saptandı.

Araştırmaya alınan çocukların 12'sinde ailede akrabalık öyküsü vardı. Akrabalık öyküsü olanların tamamında KAH saptandı. Bir vaka klasik KAH, yedi vaka non-klasik KAH (%12) ve dört vaka heterozigot taşıyıcı KAH idi. Ülkemizde Baş ve ark. (22)'nin yaptığı bir araştırmada KAH vakalarının olduğu 52 aileden 15'inde akraba evliliği gösterilmiştir. Bu vakalardan klasik KAH olanlarda akraba evliliği %32; tuz kaybı formunda %38,5 ve basit virilizan formda ise %20,8 olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın 46'sında CYP21 gen mutasyon analizi ve üçünde 3 β -HSD mutasyonu gönderildiği ve bu vakaların 40'ında bu genler açısından mutasyon saptanmadığı öğrenildi. KAH tanısı konulanların sekizinde CYP21 gen mutasyonu ve bir hastada 3 β -HSD heterozigot mutasyonu saptandı. Klasik KAH'nin yaygın gen mutasyonlarından ikisi R356W ve 656 A/C-G'dir. Klasik olgularımızın birinde beklendiği gibi R356W saptandı. Diğer olguda ise nadiren görülen Heterozigot I2 splice ve Heterozigot Q318X mutasyonu belirlendi. Non-klasik hastalarda ise en sık olarak P30L, V281L mutasyonları görülmektedir (18). Non-klasik olgumuzun birinde I2 656 A/C-G heterozigot mutasyonu (klasik vakalarda görülen) saptandı. Bu hastanın kardeşinin klasik KAH tanılı olduğu ve kendisinin prenatal tanı ile gen mutasyonunun belirlendiği öğrenildi. Diğer non-klasik olgumuzda ise yaygın görülen V281L mutasyonu saptandı. New ve ark.(21)'nin yaptığı çalışmada KAH'ı olanlarda genotiplerin yaklaşık %50'sinde genotip-fenotip korelasyonu olduğu bildirilmiştir. Genotip-fenotip korelasyonu açısından bakıldığında az sayıda mutasyon saptanmış olduğundan hastalarımızda böyle bir değerlendirme yapılamadı.

Araştırmamızın sınırlı yanları olduğunu düşünüyoruz. Bunlardan birisi geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Geriye dönük olarak kayıtlarda eksiklikler olduğunu

gördük. Çoğu hastada kesin tanı için gerekli olan CYP21 gen mutasyon analizlerinin bir kısmı hastanemizde ve KAH'a neden olan diğer enzim eksikliklerine ait mutasyonlar çalışılmamaktadır. Hastanemizde 11 deoksikortizol başta olmak üzere diğer öncü steroid hormonların düzeyinin çalışılmamasının da araştırmamızda diğer bir sınırlı durum olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca hastalarımızın takibi konusunda yeterli kayıt bulunamamasının da yorum yapmamızda sınırlılık getirdiği açıktır.

Çalışmamıza sadece KAH tanısı düşündüren bulguları olan yenidoğan ve süt çocukları dahil edilmemiştir. Hastalarımızın nerdeyse tamamında hiperandrojenizm bulgularına ek olarak geçici 17-OHP yüksekliğine neden olabilecek ek başka problemleri olan hasta çocuklar dahil edilmiştir. Bu nedenle tanı koyduğumuz değişik KAH tiplerinde 17-OHP düzeylerinde tüm tipler arasında örtüşmeler olmuştur. Eğer sadece KAH bulguları olan hastalar dahil edilebilseydi ve ek diğer sistem bulguları olan hasta çocukların test sonuçları ile kıyas yapılabilsen araştırmamızda saptadığımız bulgularımız için yapılan yorumlarımız daha güçlü olurdu.

Sonuçta; perinatal dönemde klinik ve laboratuvar olarak hiperandrojenizm saptanan vakalarda KAH olasılığını ekarte etmek için ACTH testi yapılması, acil tedavi gerektiren tuz kaybettiren tip klasik vakalarının ve tuz kaybettiren ve/veya basit virilizan form KAH vakaların tanısının konularak tedavinin erken dönemde başlanmasına yol açar ve etiyolojinin belirlenmesi yoluyla cinsiyet gelişim kusuru olan vakalarda doğru cinsiyet seçiminde yol gösterici olabilir. Yine aynı dönemde klinik ve/veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm vakalarında oldukça yüksek sıklıkta non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcılık olduğu saptanmıştır. Bu geç başlangıçlı ve kliniği daha hafif olan KAH vakalarının erken tanınması ve takibi normal büyüme ve ergenlik gelişiminin sağlanması ve ileride genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yenidoğan ve süt çocuğu döneminde klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile KAH ön tanısı konularak standart doz ACTH testi yapılan yaşları 15 gün ile 72 ay arasında değişen 24 kız, 84 erkek hastalar bu araştırmaya dahil edildi.

1.Hastaların 39'u NVY ile, 68'i sezaryen ile doğmuştu.

2.17 Hasta prematür, 89 hasta term bebek olarak doğmuştu. Bu hastaların gebelik haftaları ortalama $37,8 \pm 2$ (28-42) hafta idi.

3.Gebelik haftasına göre sekiz hasta SGA, 79 hasta AGA, 15 hasta LGA olarak doğmuştu.

4.Hastalarımıza ACTH uyarı testi yapılma yaşı ortalama 52 ± 63 gün olup 1 ile 345 gün arasında değişmekteydi.

5.Vakaların 51'ine (%47) yenidoğan döneminde, 57'sine (%53) süt çocukluğu döneminde ACTH uyarı testi yapılmıştı.

6.Başvuru anında hastalarda KAH tanısını düşündüren ve bu yönde laboratuvar araştırmasına yol açan ve erkeklerde en sık saptanan muayene bulgusu skrotumda hiperpigmentasyon (%85,8); kızlarda ise kliteromegali (%15,8) idi.

7.İlk başvuruda ACTH uyarı testi kararı verilmeden önce ölçülen 17-OHP düzeyi median değeri $14(0,56-77,6)$ ng/ml idi.

8.Kız çocuklarında bazal total testosteron düzeyi median $57,01$ ng/dl'dir. Bazal DHEA-S 'nin ise median 141 µg/dl idi.

9.Erkek hastalarda bazal total testosteron düzeyi median $131,5$ ng/dl idi. Bazal DHEA-S ise median $93,89$ µg/dl'dir.

10.ACTH uyarı testinde toplam 104 hastada pik kortizol yanıtı yeterliydi. Dört hastada bu kortizol sonuçları ve/veya klinik bulgularla klasik KAH tanısı konuldu.

11. ACTH uyarı testi sırasında bazal serum 17-OHP düzeyi median değeri 10,1ng/ml (0,7-59) idi.

12. ACTH uyarı testinde pik 17-OHP düzeyine göre <2ng/ml olan iki vaka, 20 vakada 2-10ng/ml arasında idi. Bu vakalar heterozigot taşıyıcı olarak tanımlandı. 10-15ng/ml olan 17 vaka, 15'in üzerinde ise 69 vaka, 30ng/ml üzerinde 24 vaka vardı.

13. ACTH uyarı testi yapılan 51 yenidoğanın 60.dakika pik 17-OHP düzeyi altı hastada <15ng/ml, 43 hastada 15-100ng/ml, iki hastada >100ng/ml idi.

14. ACTH testi sonucuna göre hastaların dördü klasik KAH, 58'i non-klasik KAH, 32'si heterozigot taşıyıcı KAH tanısını almıştı ve sekizinin sonucu ise normal yanıt olarak belirlenmişti.

15. Kuşkulu genitalya olanların ikisinde klasik KAH, dört hastada non-klasik KAH ve iki hastada heterozigot taşıyıcı KAH saptandı.

16. ACTH uyarı testi sonucunda KAH düşünülmeyen (normal olduğuna karar verilen) hastalarda ACTH uyarı testi yapıldığı sırada bir hastada asfiksi ve bir hastada RDS öyküsü vardı. Hastaların dördüne hastaneye yatış yapılmış, yatış nedenleri ise yenidoğan sarılığı, hiperpotasemi ve periton diyalizi, hipoglisemi ve kliteromegali, hipoksik doğumdur.

17. Klasik KAH ile non-klasik KAH tanısı konulanlar karşılaştırıldığında; bu iki grup arasında ACTH testinde 60. dakika kortizol düzeyi ($p=0,009$) farklı olduğu saptandı.

18. Non-klasik KAH ile heterozigot-taşıyıcı KAH tanısı konulanlar karşılaştırıldığında; bu iki grup arasında ACTH uyarı testi yapılma zamanı ($p<0,001$); başvuru anındaki 17-OHP ($p=0,001$), DHEA-S ($p<0,001$) düzeyleri; ACTH testinde bazal (0. dakika) DHEA-S ($p<0,001$), total testesteron ($p<0,001$), 17-OHP ($p<0,001$) düzeyleri ile 60. dakika 17-OHP ($p<0,001$), DHEA-S ($p<0,001$) ve total testosteron ($p=0,015$) düzeyleri farklı olduğu saptandı.

19. Normal yanıtı olarak değerlendirilen hastalar ile heterozigot taşıyıcı KAH tanısı konulan vakalar karşılaştırıldığında bütün parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

20. Hastaların 46'sına CYP21 gen mutasyon analizi ve üçüne 3β -HSD mutasyonu çalışılmıştı ve bu vakaların 40'ında bu genler açısından mutasyon saptanmadı. Genetik analiz yapılabilen hastaların dokuzunda KAH'a yol açan mutasyon gösterildi.

21. Klasik KAH olanların birinde heterozigot I2 splice ve heterozigot Q318X, birinde homozigot R356W mutasyonu; non-klasik olanların ikisinde heterozigot V281L ve birinde heterozigot I2A/C656G mutasyonu ve heterozigot-taşıyıcı olanların ikisinde heterozigot Q318X ve birinde heterozigot P30L, heterozigot I2 splice ve heterozigot Del 8bp olarak CYP21 gen mutasyonları saptandı. Bir hastada dış sağlık kuruluşunda çalışılan 3β -HSD heterozigot mutasyonu saptandığı öğrenildi.

Sonuçta; perinatal dönemde klinik ve laboratuvar olarak hiperandrojenizm saptanan vakalarda KAH olasılığını ekarte etmek için ACTH testi yapılması, acil tedavi gerektiren tuz kaybettiren tip klasik vakalarının ve tuz kaybettiren ve/veya basit virilizan form KAH vakalarının tanısının konularak tedavinin erken dönemde başlanmasına yol açar ve etiyolojinin belirlenmesi yoluyla cinsiyet gelişim kusuru olan vakalarda doğru cinsiyet seçiminde yol gösterici olabilir. Yine aynı dönemde klinik ve/veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm vakalarında oldukça yüksek sıklıkta non-klasik KAH ve heterozigot taşıyıcılık olduğu saptanmıştır. Bu geç başlangıçlı ve kliniği daha hafif olan KAH vakalarının erken tanınması ve takibi normal büyüme ve ergenlik gelişiminin sağlanması ve ileride genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kirel B, Demiral M. Adrenal hastalıklar. İç: Erkan T, Satar M, Kutlu T, Ünüvar E, editör. Pediatriğin esasları. İstanbul:İstanbul Tıp Kitabevleri;2016.s.921-935.
2. Yau M, Khattab A, Pina C, Yuen T, Meyer-Bahlburg HFL, New MI.Defects of adrenal steroidogenesis.In:Jameson JL, De Groot LJ,editors. Endocrinology: adult and pediatric.7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2016.p.1810-1832.
3. Miller WL, Flück CE. Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology.4 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2014.p.471-508.
4. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Pescovitz OH, Eugster EA editors. Pediatric endocrinology.1 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004.p.601-613.
5. Miller WL. The adrenal cortex and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE,Brown RS, editors. Brook's clinical pediatric endocrinology.6 th ed.Oxford: Wiley Blackwell;2009.p.283-326.
6. Saka HN, Baş F.Konjenital adrenal hiperplazi.İç:Kurtoğlu S, editör.Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2013.s.293-308.
7. Cinaz P, Demirel F. Konjenital adrenal hiperplazi.İç: Cinaz P, Darendeliler F,Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, editör. Çocuk endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2014.s.223-241.
8. Cinaz P.Adrenal yetmezlik tanısında kullanılan testler.İç:Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A, editör. Çocuk ve adolesanda endokrin testler. 13. Baskı. İstanbul: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları II;2006.s.151-171.
9. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults.

- Annals of Clinical Biochemistry 2014, 51(4): 424–440.
10. Cavarzere P, Samara-Boustani D, Flechtner I, Dechaux M, Elie C, Tardy V, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(2):285–292.
 11. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Factors influencing levels of 17-hydroxyprogesterone in very low birth weight infants and the relationship to death and IVH. *J Perinatol.* 2004;24(4):252–6.
 12. Guyton AC. Adrenokortikal hormonlar. İç: Hall JE, editör. *Tıbbi fizyoloji.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. s.921-925.
 13. Yüksel B. Adrenal yetersizlik. *Güncel Pediatri* 2008; 6:26-30.
 14. Gonzálbez, Villabona, Ramón, Navarro, Giménez, Ricart, Soler. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250mg low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(2):199-204.
 15. Ünal S. Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Adölesanlarda Adölesanlarda Kemik Mineralizasyonunun ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2008.
 16. Adrenal ve gonadal hastalıklar çalışma grubu. Konjenital adrenal hiperplazi. İç: Adrenal ve gonadal hastalıklar çalışma grubu, editör. *Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu.* Ankara: Miki Matbaacılık San. Ltd. Şti. 2016; s.94-95.
 17. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update.* 2004;10(6):469-485.
 18. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-classical congenital adrenal hyperplasia in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(1):1–7.

19. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.*2010;2010:1-11.
20. Tajima T, Fujieda K, Nakae JUN, Toyoura T, Shimosawa K, Kusuda S, et al. Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.*2015;82(7):2350-2356.
21. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Domic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(7):2611–2616.
22. Baş F, Kayserili H, Darendeliler F, Uyguner O, Günöz H, Yüksel Apak M, et al. CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal hyperplasia: genotype-phenotype correlation in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*2009;1(3):116–128.
23. Brook CGD. The adrenal gland. In: Brook CGD, editor. *Handbook of clinical pediatric endocrinology.*1st ed. Chennai, India: Charon Tec Ltd;2008. p.99-123.
24. Maria I. New, Lucia Ghizzoni, Karen Lin-Su. An update of congenital adrenal hyperplasia. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology.*5 th ed. New York–London: Informa Healthcare USA;2007. p.227-247.
25. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.*1983;57:320-326.
26. Hatipoğlu N. Kuşkulu genitalya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. İç: Kurtoğlu S, editör. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2013. s.363-387.
27. Hatipoğlu N. Yenidoğan bebeklerde klitoris problemleri. İç: Kurtoğlu S, editör. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2013. s.411-417.

28. Binay C, Simsek E, Cilingir O, Yuksel Z, Kutlay O, Artan S. Prevalence of nonclassic congenital adrenalhyperplasia in turkish children presenting with premature pubarche, hirsutism, or oligomenorrhoea. *International Journal of Endocrinology*.2014;2014:1-7.
29. New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4205–14.

