



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN TARAMA TESTİNDE 17-OHP YÜKSEKLİĞİ İLE
YÖNLENDİRİLEN OLGULARIN AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ POLİKLİNİĞİNDE KLİNİK VE
LABORATUVAR İZLEMLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan COŞKUN

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN TARAMA TESTİNDE 17-OHP YÜKSEKLİĞİ
İLE YÖNLENDİRİLEN OLGULARIN AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ POLİKLİNİĞİNDE KLİNİK VE
LABORATUVAR İZLEMLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan COŞKUN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Hale ÜNVER TUHAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim.

Sayın Doç. Dr. Hale ÜNVER TUHAN ve Uz. Dr. Kürşat ÇETİN; tez çalışmamı planlamam ve sürdürebilmem için gerekli bilimsel ortamı sağlayarak, bilgi ve deneyimiyle sürecin her aşamasında yol gösterici olmuştur. Kendilerine akademik rehberliği ve desteği için şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan, sevgisini ve sabrını esirgemeyen biricik eşim Dr. Ceyda Seren BEDEL COŞKUN'a bu süreçte bana olan desteği için minnettarım.

Hayatta bu aşamaya gelmemi sağlayan, beni her zaman destekleyen ve motive eden, canım annem Mihriban GÜREL ve kardeşim Cemre REEL'e teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, akademik ve kişisel olarak verdiğiniz moral ve katkı için gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iiiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	iiiv
GRAFİKLER	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.3.1. Adrenal Steroidogenez.....	4
2.3.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tipleri	7
2.3.3. 21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Form)	7
2.3.4. Diğer Alt Tipler.....	8
2.3.5. Lipoid Tip Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	9
2.3.6. 3-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği	9
2.3.7. 17 α -Hidroksilaz/17,20-Liyaz Eksikliği.....	10
2.3.8. P450 Oksidoredüktaz Eksikliği.....	10
2.3.9. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği	11
2.4. Klinik Bulgular.....	14

2.4.1. Kortizol-Mineralokortikoid Yetmezliği	14
2.4.2. Seks Steroid Fazlalığı ve Yetmezliği	14
2.5. Tanı	15
2.5.1. Yenidoğan Taramaları.....	15
2.5.2. Laboratuvar Testleri.....	17
2.5.3. Görüntüleme.....	19
2.6. Tedavi.....	19
2.6.1. Akut Adrenal Kriz.....	20
2.6.2. Steroid Stres Dozu.....	21
2.6.3. Prenatal Tedavi.....	21
2.6.4. Uzun Dönem Tedavi	22
2.6.5. Glukokortikoid Tedavi.....	22
2.6.6. Mineralokortikoid Tedavi	23
2.6.7. Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi.....	24
2.6.8. Yeni Tedavi Seçenekleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR	29
4.1. Epidemiyolojik Bulgular.....	29
4.2. Tarama, Tanı süreci, Klinik Bulgular	35
4.3. Takip Süreci	36
4.4. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) Uyarı Testi.....	44
4.5. 17 Hidroksi Progesteron (17-OHP) Zamana Bağlı Değişim.....	44
5. TARTIŞMA	51
5.1 Olguların Başvuru Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı	51

5.2. Çalışmadaki Olguların Konjenital Adrenal Hiperplazi Topuk Tarama Testi Pozitif Prediktif Değerleri ve Yanlış Pozitif Oranları	52
5.3. Akraba Evliliği ve Genetik Yükün Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanısı Üzerindeki Etkisi.....	53
5.4. Klinik Bulgular ile Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki	54
5.5. Genetik Testlerin Sınırlı Kullanımı ve Potansiyeli	55
5.6. Klinik İzlem ve Süresi.....	55
5.7. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığının Etkisi.....	56
5.8. 17-OHP Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması; Serum ve Topuk Kanı Ölçümlerine Bu Etkinin Yansıması	57
5.8.1. Çoğul Gebeliğin 17-OHP Düzeyleri Üzerindeki Etkisi.....	57
5.8.2. Cinsiyet ile Doğum Haftası-Doğum Ağırlığı İlişkisi ve 17-OHP Düzeyi ile İlişkileri	58
5.8.3. Doğum Ağırlığı ile 17-OHP Düzeyi Arasındaki İlişki	59
5.8.4. Gestasyonel Doğum Haftası ve 17-OHP Değeri Arasındaki İlişki.....	60
5.9. Yoğun Bakım Öyküsü ile Akut Stres Faktörlerinin 17-OHP Düzeyleri ve İzlem Üzerindeki Etkisi.....	62
5.10. Takipten çıkma süresi ve çevresel stres faktörlerinin arasındaki ilişki.....	64
5.11. Ölçüm Tutarlılığı ve İkinci Basamak Test Stratejilerinin Önemi	65
5.12. ACTH Uyarı Testi Bulgularının Değerlendirilmesi ve Tanısal Yaklaşım.....	66
5.13. Serum Sodyum, Potasyum ve Glukoz Düzeyleri ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....	67
5.14. Antropometrik Bulguların İzlem Sürecindeki Değeri ve Büyüme Dinamikleri	69
5.15. İzlemde 17-OHP Düzeylerindeki Değişim ve Takipten Çıkarılma Sürelerinin Değerlendirilmesi.....	71
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	75

7. SONUÇLAR	76
8. ÖZET	81
9. ABSTRACT	83
10. KAYNAKÇA	85



TABLOLAR DİZİNİ

TABLO 1. Konjenital Adrenal Hiperplazi Alt Tipleri, Genetik Kalıtları Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	12
TABLO 2.1. Betimleyici İstatistikler.....	30
TABLO 2.2. Başvuruda Ağırlık ve Doğum Haftasına Dair Betimleyici İstatistikler.....	31
TABLO 2.3. Doğum Ağırlığı ve Haftasına Göre 17–OHP (ng/ml) Değerleri.....	34
TABLO 2.4. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) Yatış ve Entübasyon Hikayesi ile 17-OHP (ng/ml) Değerleri Arasındaki İlişki.....	40
TABLO 2.5. 17-OHP (ng/ml) Değerlerinde Gruplar Arasında Zamana Bağlı Düşme.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1.1. Adrenal Steroidogenez Şematik Gösterim.....	5
ŞEKİL 1.2. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Belirlenen KAH Tanı Şeması.....	16
ŞEKİL 2.1. Örneklemde Tanı Dağılımı.....	29
ŞEKİL 2.2. Yoğun Bakım Yatış Öyküsü Bulunan ve Bulunmayan Olguların 17-OHP (ng/ml) Düzeyleri Medyan Değerleri Karşılaştırılması ve Takip İçerisinde Seyri.....	41
ŞEKİL 2.3. Yoğun Bakım 10 Günden Fazla İzlenen ve İzlenmeyen Olguların 17-OHP (ng/ml) Düzeyleri Medyan Değerleri Karşılaştırılması ve Takip İçerisinde Seyri.....	42
ŞEKİL 2.4. Yoğun Bakım Entübe Edilme Öyküsüne Göre Olguların 17-OHP (ng/ml) Düzeyleri Medyan Değerleri Karşılaştırılması ve Takip İçerisinde Seyri.....	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE 1.1. Topuk 17-OHP (ng/ml) Değerlerinin Doğum Ağırlığı Grupları İçerisinde Ortalama ve Medyan Değerleri.....32

ÇİZELGE 1.2. Term ve Preterm Graplarda Topuk Kanı 17-Ohp ve Akdeniz Üniversitesi 1. 17-OHP Değerlerinin Dağılımı (Birim Değerler ng/ml Olarak Gösterilmiştir).....33

ÇİZELGE 1.3. Topuk 17-OHP ile Akdeniz Üniversitesi 1. Başvuru 17-OHP Değerleri Arasında Yapılan Pearson Korelasyon Analizi Şematik Gösterimi.....36

ÇİZELGE 1.4. 17-OHP Değerlerinin Zamana Göre Dağılımını Gösteren Raincloud Plot (Nokta, Boxplot ve Violin Kombinasyonu Kombine Dağılım Göstergesi) Çizelgesi.....37

ÇİZELGE 1.5. 17-OHP Değerlerinin Zamana Göre Değişimini Gösteren Raincloud Plot (Nokta, Boxplot ve Violin Kombinasyonu Kombine Dağılım Göstergesi) Çizelgesi.....45

ÇİZELGE 1.6. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Yapılan 2. 17-OHP Değerlerinin ve Ölçüm Zamanının (Hasta Yaşı) Tanı Grupları İçerisinde Dağılımının Şematik Gösterimi.....46

ÇİZELGE 1.7. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Yapılan 3. 17-OHP Değerlerinin ve Ölçüm Zamanının (Hasta Yaşı) Tanı Grupları İçerisinde Dağılımının Şematik Gösterimi.....47

ÇİZELGE 1.8. 17-OHP (ng/ml) Değerlerinde Gruplar Arasında Zamana Bağlı Düşmenin Gösterildiği Tabloda Yer Alan Verilerin Şematik Halde Gösterimi.....50

KISALTMALAR

11S: 11-Deoksikortizol
11 β -OH: 11-Beta Hidroksilaz
17OH: 17 α -Hidroksilaz
17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron
21-OH: 21-Hidroksilaz
21-OHD: 21-Hidroksilaz Eksikliği
21S: 21- Deoksikortizol
3 β -HSD: 3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
AS: Androstenedion
CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA: Dehidroepiandosteron
DOC: 11-Deoksikortikosteron
GC: Gaz Kromatografisi
Gr: Gram
HSD11B: 11 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz
ICC: Intraclass Correlation Coefficient
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LC: Sıvı Kromatografi
LC-MS/MS: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrofotometre
Med: Medyan
MRHC: Modifiye Salınlı Hidrokortizon Sert Kapsüller
MS: Kütle Spektrometrisi
NK-KAH: Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
Ort: Ortalama
P450scc: Kolesterol Yan Zincir Yıkıcı Enzim

POR: P450 Oksidoredüktaz Eksikliği

PPV: Pozitif Prediktif Değer

SDS: Standart Deviasyon Skoru

SS: Standart Sapma

StAR: Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroidogenez yolundaki enzim eksiklikleri sonucu kortikosteroid biyosentezindeki bozukluklarla seyreden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. CYP21A mutasyonu veya delesyonu en sık genetik anomalidir. Bu mutasyon ile 21-Hidroksilaz eksikliği (21-OHD) ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroid üretimindeki bu bozukluklar hormon replasman tedavisi gerektirir. Klinik olarak yenidoğanlarda tuz kaybı ve atipik genital organlarla; yetişkinlerde ise hirsutizm ve düzensiz adet kanamalarıyla karşımıza çıkabilir. Ciddi tuz kaybı neonatal morbidite ve mortalitede artış ile sonuçlanır. Günümüzde yenidoğanlarda KAH taramaları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda mevcuttur. Ülkemizde 2017 yılında ilk KAH tarama programı başlatılmıştır. En yaygın KAH türü olan klasik tip (21-OHD) taraması topuk kanında 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyi ölçülerek koyulabilir ancak tanıyı doğrulamak veya klasik olmayan alt tipleri belirlemek için adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi gerekebilir.

Çalışmamızda çocuk endokrinolojisi polikliniğine yönlendirilen topuk kanı tarama testinde 17-OHP yüksekliği ile başvuran hastaların klinik ve laboratuvar bulguları incelenecektir. Bu popülasyon içerisinde; yanlış pozitiflikler, yanlış pozitifliğe neden olabilecek etkenler, klinik prezantasyonlar, komorbiditeler, aile hikayesi, topuk kanı tarama testi ve tanı arasında geçen süre, takip süreci hakkında incelemeler, yapılan ACTH stimülasyon tetkik sonuçları, sekonder komorbiditeler araştırılacak ve incelenecektir. Erken tedavinin başlatılabilmesi ve uygun klinik önlemlerin alınabilmesi için, KAH'a yönelik yenidoğan topuk kanı taramalarının sistematik uygulanması esastır; bu yaklaşım hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal kortekste steroidogenez yollarında yer alan enzimlerin genetik eksikliğine bağlı olarak gelişir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. En sık görülen formu 21-OHD'dir ve olguların yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Etkilenen enzim veya enzimlere bağlı olarak farklı klinikler gözlenebilir. İnfantlarda hiponatremi atakları ve atipik genitalya ile karşımıza çıkabilen KAH, erişkin hastalarda hirsutizm ve menstrüasyon sikluslarında düzensizlikler ile seyredebilir. Çoğu ülkede 17-OHP tarama testi olarak kullanılır. Tanı doğrulama için ACTH stimülasyon testi gibi ek tetkikler gerekebilir. KAH'ın klasik formu (tuz kaybettiren ve basit virilizan tipler) genellikle yaşamın ilk günlerinde semptom verirken, non-klasik formu ise subklinik seyreterek adölesan veya erişkin dönemde hiperandrojenik bulgularla kendini gösterebilir (1).

Yenidoğan tarama verileri ve ulusal vaka kayıtlarına göre, KAH'ın dünya genelindeki insidansı çoğu çalışmada yaklaşık 1:14.000 ila 1:18.000 canlı doğum aralığında bildirilmektedir (2). Türkiye'de yapılan tarama verilerine göre; 241.083 yenidoğanda yapılan taramada klasik KAH sıklığı 1:15.067 olarak raporlanmıştır (3).

Mineralokortikoidlerin, glukokortikoidlerin ve androjen prekürsörlerin adrenal biyosentezi sürrenal bezin farklı bölgelerinde farklı enzimlerle ve birbirleriyle bağlantılı şekilde olur. Enzimlerin etkilenmesiyle beraber azalan kortikosteroidler hipofiz ve hipotalamusta geri bildirime neden olur. Bunun sonucunda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve ACTH artarak adrenal kortekste hiperplazi meydana gelir (4).

Hastalığın %90'ından fazlasında 21-Hidroksilaz (21-OH) enzimini kodlayan CYP21 geninde mutasyonlar mevcuttur. Mutasyonların yaklaşık %20'lik kısmını gen

delesyonları oluşturur. Her bir mutasyonun enzim aktivitesini bozma ölçüsü ile hastalığın klinik şiddeti korelasyon gösterir. Hastalığın prenatal tanısı genetik olarak tespit edilebilir. Etkilenen 46,XX karyotipindeki fetüslerin prenatal tedavisi ile virilizasyon engellenebilir. Neonatal tarama, etkilenen bebeklerde şiddetli tuz kaybı gibi mortal tabloları engellemeyi amaçlamaktadır. KAH tedavisinde glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı yapılmaktadır. Bununla beraber rasyonel dozlama stratejileri ve ek tedavi seçenekleri geliştirilmektedir (5).

2.2. Epidemiyoloji

Konjenital adrenal hiperplazi riski altında popülasyonun tanımlanması ve erken tanı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için hastalığın insidantel verilerinin iyi bilinmesi gerekir. KAH'ta gözlenen yüksek insidansın başlıca belirleyicileri arasında akraba evliliği oranlarının yüksek oluşu, genetik çeşitliliğin sınırlı olması ve mutasyon kümelenmeleri yer almaktadır. Coğrafi izolasyon veya kültürel evlilik pratikleri bazı toplumlarda gen havuzunun daralmasına yol açarak insidansı yükseltebilir. Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan tarama programlarının yokluğu ya da yetersizliği, olguların saptanmasını güçleştirerek bildirilen olgu sayısını ve gerçek insidansının tahminini olumsuz etkiler. Bu nedenle, taramanın bulunmadığı bölgelerde sağlık çalışanlarının erken tanı konusunda eğitilmesi, komplikasyon ve mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir (6). KAH insidansının ülkeler arasında farklılık gösterdiği bildirilmektedir; örneğin Brezilya'da 1:13,551 (7), İsveç'te 1:14,260 (8), Japonya'da 1:19,859 (9) ve Yeni Zelanda'da 1:26,727 (10) olarak hesaplanmıştır.

Dünya genelinde çalışmalar ile 1980-1988 yılları arasında Klasik KAH sıklığı 1:14.554 olarak gösterilmiştir (%95 güven aralığı [GA]: 1:11.203-1:19.318). 1995 yılı verilerine göre insidans; Suudi Arabistan'da 1:5.000, Yeni Zelanda'da 1:23.000, Alaska Yupik Eskimoları'nda 1:2.141, Fransa'da 1:2.141 olarak belirlenmiştir (11). Daha yakın çalışmalara bakıldığında 2008 ve sonrası 16 ülkeden verilerin incelendiği

raporlarda insidans 1:14.000-1:18.000 aralığında gösterilmiştir. Genetik olarak izole olan ve coğrafi olarak uzak bölgelerde KAH daha sık görülmektedir (12).

1969–2017 yılları arasında yayımlanmış 58 çalışmanın verilerini kapsayan ve 31 ülkeyi içeren bir çalışmada klasik KAH için birleşik insidansı 1:9.498 (95% GA: 1:9.089–1:9.945) olarak bildirmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa’daki oranlar önceki raporlarla paralellik göstermiştir. Doğu Akdeniz ve Kuzey Afrika bölgelerinde, özellikle yüksek akraba evliliği oranları ile ilişkili olarak daha yüksek sıklık kaydedilmiştir. Asya kıtası içerisinde, Güneydoğu Asya’da (özellikle Hindistan’da) yüksek oranlar göze çarpmakta ve bu durum tarama uygulamalarındaki güçlüklerle ilişkilendirilmektedir. Öte yandan, Batı Pasifik ülkelerinde (ör. Japonya, Singapur) insidansın düşük olduğu görülmektedir. Çin’de 2013 yılında bildirilen yüksek insidansın, sınırlı tarama kapsamıyla ilişkili olabileceği; 2021 yılında daha geniş kapsamlı bir çalışmada yaklaşık 1:23.000 düzeyinde bulunması, gerçek sıklığın daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Sahra-altı Afrika için ise güvenilir veri oldukça azdır; bu durum bölgedeki tarama yetersizliği ile açıklanmaktadır. Bildirilen az vaka sayısı, aslında gecikmiş tanı ve artmış mortalite ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, Bahamalar’da (%85 Afrika kökenli nüfus) bildirilen yüksek insidans, bölgesel genetik faktörlerin de olası katkısına işaret etmektedir (6). Türkiye’de yürütülen ulusal tarama programında ise benzer şekilde 1:15.067 oranı bildirilmiştir (13).

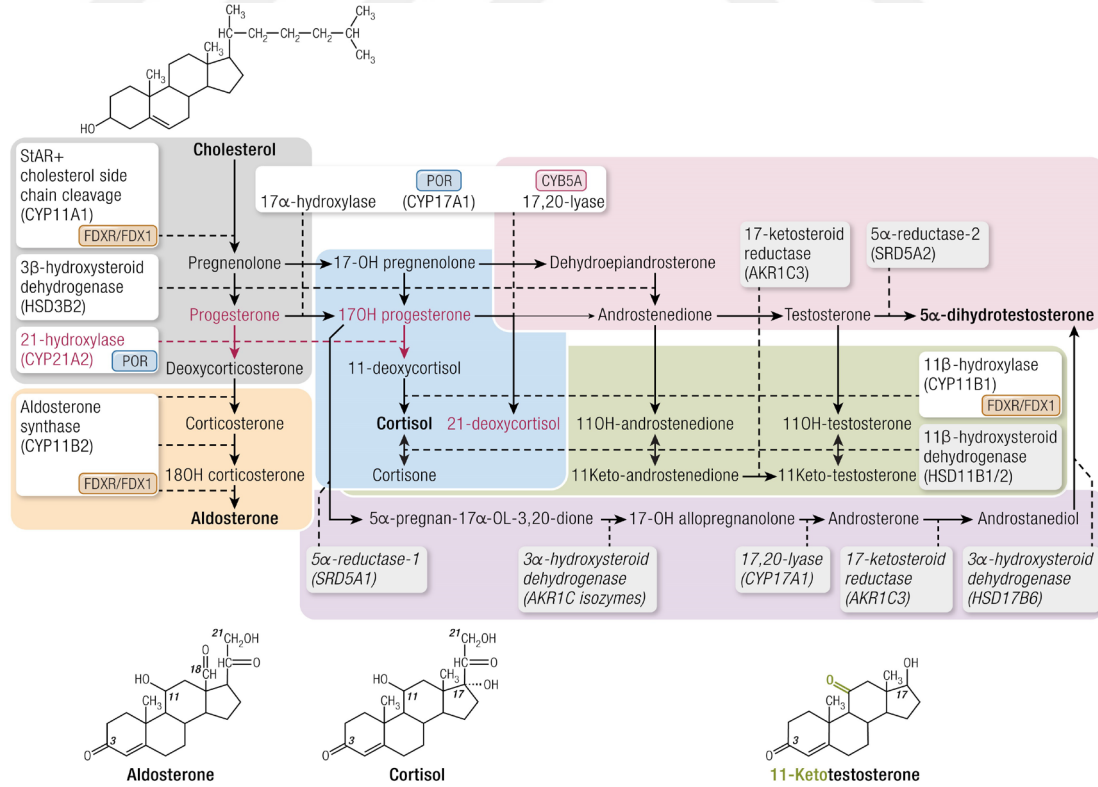
2.3. Patofizyoloji

2.3.1. Adrenal Steroidogenez

Adrenal steroidogenez glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidlerinin sentezini içeren üç temel biyosentetik yol üzerinden gerçekleşmektedir. Adrenal bez histolojik olarak üç ayrı bölgeden oluşur: zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retikülaris. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın düzenlenmesi, dolaşımdaki kortizol

düzeylerinin, CRH ve ACTH salınımı üzerindeki negatif geri bildirimi ile sağlanır. Hipotalamusta sentezlenen CRH, hipofizin ön lobundan ACTH salınımını indükler. ACTH, adrenal kortekste kortizol ve androjen sentezini uyarıcı etki gösterir. Üretilen kortizol ise hipotalamus ve hipofiz üzerine geri besleme (negatif feedback) mekanizması yoluyla etki ederek bu hormonların salgısını baskılar. Dolayısıyla, kortizol sentezinde azalmaya neden olan herhangi bir KAH formu, ACTH sekresyonunun artışına yol açar. Bu artış sonucunda, enzim defektinden etkilenmeyen biyosentetik yollarda adrenal hormon üretiminde aşırı artış meydana gelirken, ilgili enzimin görev yaptığı basamakta blokaj oluşması nedeniyle öncü steroidlerin birikimi gözlenir (14, 15).

Şekil 1.1. Adrenal Steroidogenez Şematik Gösterim



ŞEKİL AÇIKLAMALARI: **Star:** Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein, **POR:** P450 Oksidoredüktaz **Cholesterol:** Kolesterol, **Pregnenolone:** Pregnenolon, **Progesterone:** Progesteron, **Deoxycorticosterone:** Deoksikortikosteron, **Corticosterone:** Kortikosteron, **18-OH Corticosterone:** 18-OH Kortikosteron, **Aldosterone:** Aldosteron, **17-OH Pregnenolone:** 17-OH Pregnenolon, **17-OH Progesterone:** 17-OH Progesteron, **11-Deoxycortisol:** 11-Deoksikortizol, **Cortisol:** Kortizol, **Cortisone:** Kortizon, **Dehydroepiandrosterone:** Dehidroepiandrosteron, **Androstenedione:** Androstenedion, **Testosterone:** Testosteron, **5a-Dihydrotestosterone:** 5a-Dihidrotestosteron, **11-OH Androstenedione:** 11-OH Androstenedion, **11-OH Testosterone:** 11-OH Testosteron, **11 Keto-Androstenedione:** 11 Keto-Androstenedion, **11 Keto-Testosterone:** 11 Keto-Testosteron, **5a-Pregnan-17a-OL-3,20-Dione:** 5a-Pregnan-17a-OL-3,20-Dion, **17-OH Allopregnanolone:** 17-OH Allopregnanolon, **Androsterone:** Androsteron, **Androstanediol:** Androstanediol, **11-Ketotestosterone:** 11-Ketotestosteron

Yukarıdaki tabloda özetlendiği üzere hormonların enzimler aracılığı ile biyokimyasal olarak birbirine dönüşümünün sağlandığı kompakt bir sistem üzerine kurulur. Oklar ile hormon dönüşümleri gösterilmiş olup kutucuklar içerisinde enzimler ve katalizörleri yer almaktadır. CYP11B2 ve CYP17A1 enzimleri birden fazla dönüşümü sağlar. Sitokrom P450 enzimlerinin yardımcı proteinleri nispeten daha küçük kutucuklar içerisinde gösterilmiş olup; P450 Oksidoredüktaz (16) endoplazmik retikulumda yer alan CYP enzimleri için, FDXR/FDX1 ise mitokondriyal CYP enzimleri için gereklidir. CYP17A1'in 17,20-Liyaz aktivitesinin tam etkinliği için sitokrom B5 varlığı gerekir. 11β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz'ın (HSD11B) iki izoenzimi bulunur. HSD11B1 yüksek miktarda karaciğerde eksprese edilir, Kortizon-Kortizol dönüşümünü redükte eder. HSD11B2 esas olarak böbrekte eksprese edilir ve Kortizol-Kortizon oksidasyonunu sağlar. Tabloda 21-OHD'de etkilenen basamaklar kırmızı renk ile vurgulanmıştır. Ayrıca yine kırmızı renk ile artmış hormonlar vurgulanmıştır. Yalnızca adrenal bezlerde gerçekleşen reaksiyonlar renksiz kutucuklarla gösterilmiştir. Adrenal korteks dışında gerçekleşen basamaklar ise gri kutucuklarla belirtilmiştir. Reaksiyonların gerçekleştiği bölgeler arka plan renkleri ile ayırt edilmiştir; gri renk korteksin tüm zonlarında ortak olan erken steroidogenez basamaklarını, turuncu renk zona glomerulozada aldosterona giden basamakları, mavi renk zona fasikülatada kortizol sentezine yönelen basamakları, pembe renk zona retikularis ve ekstra-adrenal dokularda androjen sentezine katkı sağlayan basamakları,

mor renk 17-OHP'den dihidrotestosterona (DHT) giden basamakları ("arka kapı" veya alternatif yolak), yeşil renk 11-okso-androjenler'e giden dönüşümleri gösterir. Bu şema, Claahsen-van der Grinten HL ve ark. Endocrine Reviews dergisinde yayımlanan 2022 tarihli derlemesinden uyarlanmıştır (17).

2.3.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tipleri

Konjenital adrenal hiperplazinin dünya çapında en sık görülen nedeni, olguların %95'ten fazlasını oluşturan 21-OHD'dir. Bununla birlikte, klinik uygulamada daha nadir görülen 11-beta-hidroksilaz eksikliği (11 β -OHD), 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliği, 17-hidroksilaz eksikliği ve lipoid tip KAH gibi farklı enzim defektleri de tanımlanmaktadır. 21-OHD'den sonra en sık karşılaşılan form 11 β -OHD olup, bu tabloda adrenal steroidogenez CYP11B1 enzim eksikliği nedeniyle kortizol ve aldosteron sentezi bozulmakta, buna karşılık adrenal androjenlerin üretiminde artış gözlenmektedir (18). Takip eden alt-başlıklarda en sık görülen 21-OHD tanımlanacak daha sonra nispeten sık görülen alt tipler tanımlandıktan sonra tablo halinde klinik ve bulgular özetlenmeye çalışılacaktır.

2.3.3. 21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Form)

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının %90–95'inde etiyolojik neden, CYP21A2 geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı gelişen 21-OH enzim eksikliğidir. Yenidoğan taramalarına göre klasik formun görülme sıklığı yaklaşık her 16.000 doğumda bir olup, bu formda enzim aktivitesi belirgin düzeyde azalmış veya tamamen yoktur. Kortizol sentezindeki bu ciddi yetersizlik, genellikle neonatal dönemde klinik bulgularla ortaya çıkar. Non-Klasik KAH (NK-KAH) ise yaklaşık her 200 bireyde bir görülmekte olup, asemptomatik seyir gösterebilir ya da hafif derecede androjen fazlalığı belirtileri ile çıkabilir (19).

KAH'ın en ağır formu olan tuz kaybettiren tipte, enzimatik aktivite yok denecek kadar azdır. Bu durum hem kortizol hem de aldosteron sentezinde ciddi yetersizliğe yol açar. Kortizol eksikliğine bağlı olarak negatif geri bildirim mekanizmasının ortadan kalkması, ACTH düzeylerinde yükselmeye neden olur. Artmış ACTH, steroid metabolizmasını enzim defektinden etkilenmeyen androjen sentez yollarına yönlendirerek adrenal androjenlerin aşırı üretimine sebep olur. Tedavi edilmeyen olgularda, yaşamın ilk günlerinde hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve şok ile karakterize ölümcül olabilen “tuz kaybettiren krizler” gelişebilir. Daha az şiddetli tabloda, bir miktar aldosteron sentezi devam ettiğinde akut kriz riski azalmaktadır; ancak bu hastalarda da ciddi kortizol eksikliği ile belirgin adrenal androjen fazlalığı görülür. Bu grup, rezidüel enzim aktivitesinin normalin %1–5'i düzeyinde olmasıyla tanımlanır ve basit virilizan tip olarak adlandırılır. Klasik KAH olgularının tümünde glukokortikoid replasmanı zorunludur; ayrıca yaşamın ilk yılında böbrek tübüllerinin aldosteronun sodyum tutucu etkilerine karşı görece dirençli olması ve bebek beslenmesinde sodyum içeriğinin düşük olması nedeniyle mineralokortikoid tedavi de eklenmelidir (12, 20).

2.3.4. Diğer Alt Tipler

Konjenital adrenal hiperplazinin ortaya çıkışında çeşitli steroidogenez enzimlerinin yetersizlikleri rol oynamaktadır. Bu enzimler arasında 21OH, 11 β -hidroksilaz (11 β OH), 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz (17OH), 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), kolesterol yan zincir yıkıcı enzim (P450scc) ve POR yer almaktadır. KAH olgularında 21-OHD'den sonra en sık görülen ikinci form 11 β OH eksikliğidir ve tüm olguların yaklaşık %0,2–8'ini oluşturmaktadır. Diğer nadir bir alt tip olan 3 β HSD eksikliği ise tüm KAH vakalarının %0,5'inden daha azını temsil etmektedir (21).

2.3.5. Lipoid Tip Konjenital Adrenal Hiperplazi

Lipoid tip KAH (LKAH), StAR geninde meydana gelen mutasyonlara bağılı gelişen otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Bu bozuklukta hem adrenal hem de gonadal hücrelerde steroid hormon sentezi ciddi şekilde bozulur ve hücre sitoplazmasında kolesterol esterleri birikmeye başlar. StAR proteini, kolesterolün dış mitokondriyal zardan iç zara taşınmasını sağlayarak, burada CYP11A1 (P450SCC) aracılığıyla pregnenolona dönüştürülmesini mümkün kılar. Fetal testiküler steroid üretimindeki yetersizlik 46,XY bireylerde fenotipik olarak kız genital yapılarının gelişimi ile sonuçlanır. Klasik LKAH olgularında 46,XY bireylerin büyük çoğunluğunda virilizasyon olmaması ve testislerin sıklıkla abdominal yerleşimli olması nedeniyle kız olarak yetiştirilmektedir. Adrenal korteks kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikimi nedeniyle hiperplaziye uğrar, steroid sentezinin yetersizliği hiponatremi, hipovolemi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve tedavi edilmediği takdirde yaşamın erken dönemlerinde ölümle sonuçlanabilen ciddi klinik tablolara yol açar. Görüntüleme yöntemlerinde genellikle büyümüş ve lipid açısından zengin adrenal bezler dikkati çeker (22, 23).

2.3.6. 3-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

Steroid sentezinin erken basamaklarında 3β -HSD mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerine giden metabolitlerin oluşumunu katalizler. Bu enzimin eksikliği, doğumda hem 46,XX hem de 46,XY bireylerde cinsiyet gelişim farklılığı ile kendini gösterebilir. 46,XY olgularda testosteron ve DHT üretiminin azalması nedeniyle erkek genital gelişimi tamamlanamaz. Hastalarda hipospadias inmemiş testis ve bifid skrotum görülebilir. 46,XX bireylerde ise periferde 3β HSD aracılığıyla artmış dehidroepiandrosteron (DHEA) testosterona dönüşür. Sonuç olarak klitoromegali veya labial füzyon gibi hafif virilizasyon bulguları gözlemlenebilir. Enzim

eksikliğinin şiddetine bağlı olarak adrenal yetersizlik görülür; adrenal kriz, hiponatremi ve hiperkalemi saptanabilir (24, 25).

2.3.7. 17 α -Hidroksilaz/17,20-Liyaz Eksikliği

17 α -hidroksilaz eksikliği, tam ve kısmi olmak üzere iki klinik formda izlenmektedir. Vakaların çoğunluğunu oluşturan tam form, genellikle mineralokortikoid fazlalığının yanı sıra androjen ve östrojen eksikliğine bağlı bulgular ile daha ileri yaşlarda tanı almaktadır. Sitokrom p450c hem 17OH hem de 17,20-liyaz aktivitesi göstererek glukokortikoid ve seks steroidlerinin sentezi için kritik bir rol üstlenmektedir. Bu yolağın etkilenmesi ile kortizol ve seks steroidlerinin üretimi azalır. Bunun sonucunda pubertal gelişim yetersizliği ve yetersiz seksüel gelişim ortaya çıkarken, mineralokortikoid öncüllerinin birikimi hipernatremi, hipokalemi ve hipertansiyona yol açar. Ayrıca DHEA sülfat sentezindeki yetersizlik, adrenarşi bozarak pubik ve aksiller kıllanmanın gelişimini engeller (26).

2.3.8. P450 Oksidoredüktaz Eksikliği

P450 oksidoredüktaz eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılır. POR genindeki mutasyonlara bağlı nadir bir KAH alt tipidir. Bu mutasyonlar, steroid sentezinde bozulmaya yol açarak adrenal ve gonadal fonksiyonları etkiler. Kortizol düzeylerinde yetersizlik sonucu adrenal kriz görülebilir. Hastalar tamamen asemptomatik olarak seyredebileceği gibi Antley–Bixler sendromunu andıran iskelet malformasyonlarına, cinsiyet gelişim bozukluklarından üreme kapasitesinde azalmaya kadar farklı klinik görünüm sergileyebilir (27, 28).

2.3.9. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği

Klinik bulguların şiddeti ile enzimatik aktivite kaybının derecesine göre klasik ve klasik olmayan form olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir. Klasik formda, rezidüel enzim aktivitesi %10'un altına düşer ve klinik olarak ağır seyreder. Kortizol sentezi belirgin ölçüde azalır, ACTH üretimi artar ve enzim bloğunun ön basamaklarında glukokortikoid ile mineralokortikoid öncülleri birikir. Metabolik akış androjen sentezine yönelerek aşırı androjen üretimine neden olur. Hiperandrojenizm sonucu; kız çocuklarında dış genital organlarda değişen derecelerde virilizasyon, erkek çocuklarda ise makrogenitalya gözlenir. Her iki cinsiyette de periferik erken puberte, hızlanmış büyüme hızı ve epifiz plaklarının erken kapanması karakteristiktir. Ayrıca mineralokortikoid etkili 11-deoksikortikosteron (DOC) ve türevlerinin birikimi, sodyum tutulumunu ve volüm artışını tetikleyerek hastaların yaklaşık üçte ikisinde düşük renin aktiviteli hipertansiyon gelişmesine yol açmaktadır (29).

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazi alt tipleri, genetik kalımları klinik ve laboratuvar bulguları

Hastalık / Etkilenen Gen ve Kromozom	Bulgular	Laboratuvar Bulguları
21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Form) CYP21A2 - 6p21.3	Glukokortikoid Eksikliği	Yüksek kortizol, ACTH ve bazal 17-OHP düzeyi
	Ambigus Genitalya (kızda)	Yüksek serum androjen düzeyi
	Mineralokortikoid Eksikliği	Hiponatremi, hiperkalemi ve plazma renin yüksekliği
	Virilizasyon	Yüksek serum androjen düzeyi
21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Olmayan Form)	Hastalar asemptomatik olabilmekle beraber; puberte prekoks, boy kısalığı, hirsutizm, akne, menstürel düğüde düzensizlikler ve kısırlık görülebilir.	Yüksek bazal ve ACTH uyarılmış 17-OHP düzeyi Yüksek serum androjen düzeyi
Lipoid KAH StAR - 8p11.2	Glukokortikoid Eksikliği	Yüksek ACTH ile bütün steroid hormonlarda düşüklük görülür. Steroid hormonların ACTH yanıtı düşüktür ya da hiç yoktur
	Mineralokortikoid Eksikliği (Tuz Kaybettiren)	Hiponatremi, hiperkalemi, plazma renin yüksekliği ve aldosteron düşüklüğü
	Ambigus Genitalya (Erkek)	Erkek cinsiyette hCG yanıtı az veya yok
	Kızlarda pubertal gelişimin yetersiz olması veya erken dönemde over yetmezliği tablosunun ortaya çıkması	Yüksek FSH (Folikül stimulan hormon) ve LH (Lüteizan hormon) düzeyi Düşük östrodiol (post-pubertal)
Klasik form 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği HSD3B2 - 1p13.1	Glukokortikoid eksikliği	Düşük kortizol ve yüksek ACTH Bazal pregnenolon, 17-hidroksi-pregnenolon ve DHEA düzeylerinde yükseklik
	Mineralokortikoid Eksikliği	Hiponatremi, hiperkalemi, plazma renin yüksekliği
	Ambigus Genitalya (Kızda ve Erkek)	Yükselmiş DHEA; azalmış androstenedion, testosteron ve östradiol düzeyleri
	Erken Adrenarş ve Pubertal Gelişim Bozukluğu	Yükselmiş DHEA; azalmış androstenedion, testosteron ve östradiol düzeyleri

Tablo 1.(devamı) Konjenital adrenal hiperplazi alt tipleri, genetik kalıtları klinik ve laboratuvar bulguları

Hastalık / Etkilenen Gen ve Kromozom	Bulgular	Laboratuvar Bulguları
17α-Hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği CYP17A1 - 10q24.3	Kortizol eksikliği (kortikosteron glukokortikoid olarak yeterlidir)	Kortizol düzeyinde azalma, ACTH'de artış; DOC ve kortikosteronda yükselme, düşük 17 α -hidroksi steroid düzeyleri ve ACTH'ye zayıf yanıt
	Ambigus Genitalya (Erkeklerde)	Düşük serum androjenleri
	Pubertal gelişimin gecikmesi veya hiç başlamaması	Düşük serum androjen ve östrojen
	Hipertansiyon	Plazma renin düşük; hipokalemi
P450 oksidoredüktaz eksikliği POR- 7q11.3	Glukokortikoid eksikliği	Azalmış kortizol; artmış ACTH, pregnenolon ve progesteron düzeyleri
	Ambigus Genitalya (Kızda ve Erkeklerde)	Doğum öncesi dönemde artmış serum androjenleri, ergenlikte azalmış androjen ve östrojen düzeyleri
	Maternal virilizasyon-Antley-Bixler sendromu	Östrojen/androjen oranında azalma
11β-hidroksilaz eksikliği CYP11B1- 8q24.3	Glukokortikoid eksikliği	Düşük kortizol yüksek ACTH düzeyleri
Aldosteron Sentez Eksikliği CYP11B2- 8q24.3	Mineralokortikoid Eksikliği (Tuz Kaybettiren)	Hiponatremi, hiperkalemi, plazma renin yüksekliği

2.4. Klinik Bulgular

2.4.1. Kortizol-Mineralokortikoid Yetmezliği

Etkilenen enzimlere bağlı olarak aldosteron ve kortizol sentezinin ileri derecede azalması sonucunda hipovolemik şok, hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve zaman zaman hipoglisemi ile karakterize adrenal yetersizlik tablosu gelişir. Yenidoğanlarda yaşamı tehdit eden tuz kaybettiren krizlere yol açabilir. Ancak bu krizler genellikle doğumdan sonraki ilk günlerde görülmez; çoğu bebekte hastaneden taburcu edildikten sonra gelişir. Tedavi edilmediğinde birkaç hafta içinde ölümlle sonuçlanabilen bu krizleri önlemek amacıyla KAH, birçok ülkede yenidoğan tarama programlarına dahil edilmiştir. Bu tarama uygulamalarının, tanı süresini kısaltarak ve ciddi tuz kaybettiren krizlerin görülme sıklığını azaltarak klinik yarar sağladığı ortaya konmuştur (30, 31).

2.4.2. Seks Steroid Fazlalığı ve Yetmezliği

21-Hidroksilaz veya 11-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH, kortizol üretiminde yetersizlik ve adrenal androjenlerin aşırı sentezi ile karakterizedir. Artmış androjen düzeyleri, 46,XX bireylerde dış genital organlarda hafif klitoromegaliden labioskrotal füzyonun tam gelişimine kadar değişebilen farklı derecelerde virilizasyona yol açabilir (32). Kortizolün azalmış negatif geri bildirimi, hipofizden ACTH salınımının artmasına neden olur. Bunun sonucunda enzim blokajının öncesindeki steroid öncüllerinin düzeyleri yükselir. Bu öncüllerin bir kısmı, sağlam kalan androjen sentez yoluna yönelerek DHEA ve androstenedion (AS) gibi adrenal androjenlerin artışına neden olur. Bu steroidler düşük androjenik aktiviteye sahip olmakla birlikte periferde testosteron ve DHT'ye dönüşerek daha güçlü biyolojik etki gösterir. Ayrıca klasik androjen sentez yoluna ek olarak, testosteronu ara basamak olarak kullanmadan

doğrudan DHT oluşumunu sağlayan arka kapı yolunda (backdoor pathway) androjen fazlalığında rol oynamaktadır (33). Bunun yanı sıra, adrenal kaynaklı AS ve testosteron, 11-hidroksilaz enzimi aracılığıyla sırasıyla 11-hidroksiandrostenedion ve 11-hidroksitestosterona dönüşebilmekte, bunlar da 11-ketoandrostenedion ve 11-ketotestosterona metabolize edilmektedir. Özellikle 11-ketotestosteron, testosteron ile benzer düzeyde androjen reseptör aktivitesine sahiptir. Bu mekanizmalar, KAH'lı 46,XX bireylerde değişken derecelerde genital virilizasyonun ve bazı olgularda doğum sonrası erkek cinsiyet atamasının temelini oluşturmaktadır (34, 35).

2.5. Tanı

2.5.1. Yenidoğan Taramaları

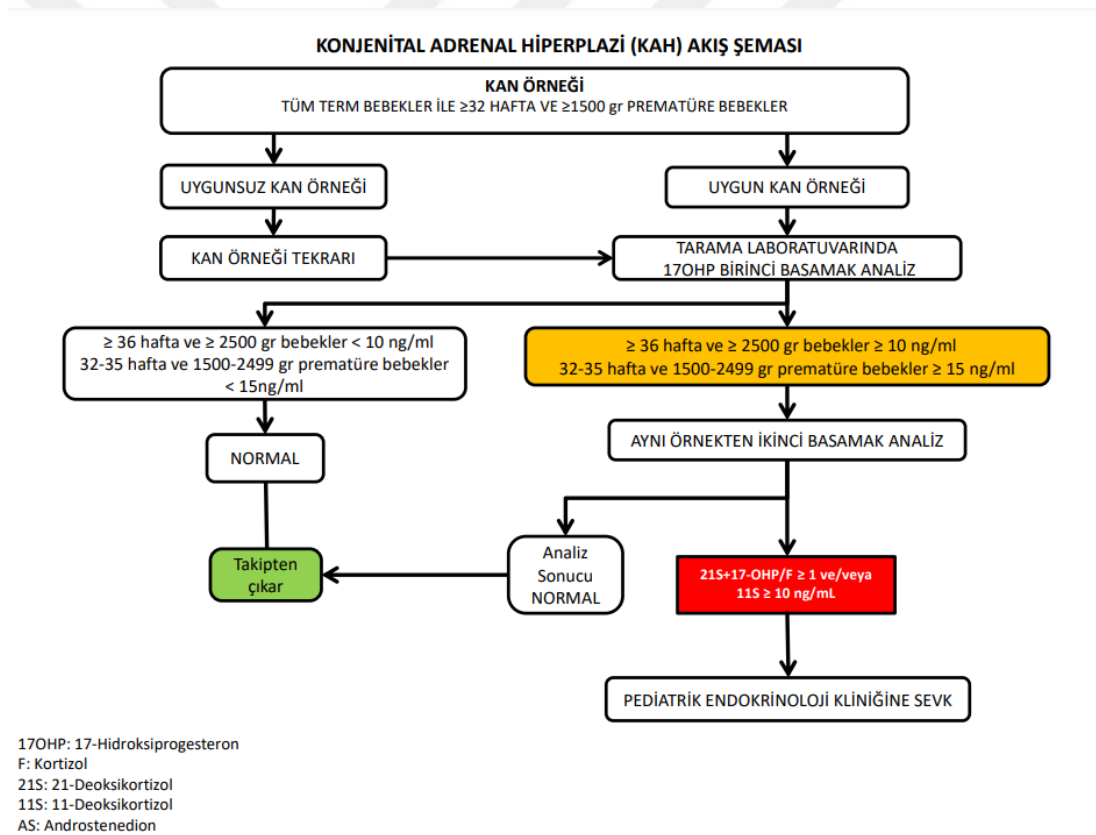
Konjenital adrenal hiperplazi için yenidoğan tarama programları Kuzey Amerika, Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Afrika, Latin Amerika ve Pasifik Asya içerisinde 50'den fazla ülkede uygulanmaktadır (36). Tarama sayesinde tanı süresi kıaldığı gösterilmiş; KAH tanısı alan bireylerde morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (37, 38).

Yenidoğan taraması ile tanı alan bireylerde erken tanı ile hiponatremik atakların ve akut adrenal krizlerin daha az görüldüğü gösterilmiş ve ambigu genitalyalı hastalarda erken dönemde kromozomal cinsiyet tayini sağlamıştır. Tanıda gecikme, hızlanmış kemik matürasyonu nedeniyle erişkin dönemde hedef boy kaybına neden olur bunun engellenmesi önemlidir. Taramada en yaygın kullanılan yöntem Guthrie kartlarına alınan kuru kan örnekleri üzerinden floresan immünoassay çalışmasıdır. Sağlıklı yenidoğanlarda 17-OHP düzeyleri doğumda yüksek olup sonraki günlerde azalırken, KAH'lı bebeklerde giderek yükselir. Bu nedenle doğumdan sonraki ilk 48 saat içerisinde alınan örnekler tanısal doğruluk açısından yetersizdir. Ayrıca prematüre,

hasta ya da stres altındaki bebeklerde 17-OHP düzeylerinin fizyolojik olarak yüksek bulunması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (39).

Türkiye’de 2017 yılında KAH pilot taraması (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) başlatılmış, 2018 yılında KAH taraması 14 ilde, 2019 yılında 22 ilde, 2020 yılında 41 ilde uygulanmıştır, 2022 yılında ise 81 ile yayılarak ülke genelinde uygulanan bir tarama programı olmuştur (13, 40).

Şekil 1.2. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü belirlenen KAH tanı şeması



Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından başlatılan genişletilmiş yenidoğan KAH tarama akış şeması (13). Tüm term bebekler ile ≥ 32 hafta ve ≥ 1500 gr prematüre bebeklerden topuk kanı örneği alınır. Öncelikle örneğin uygunluğu değerlendirilir; uygunsuz örneklerde yeniden örnekleme yapılır. Uygun kabul edilen örneklerde tarama laboratuvarında birinci basamak analiz olarak 17-OHP ölçülür. 17-

OHP sonucu, doğum haftası ve doğum ağırlığına göre iki kategoride yorumlanır: (i) ≥ 36 hafta ve ≥ 2500 gr bebeklerde eşik değer 10 ng/ml'dir; (ii) 32–35 hafta ve 1500–2499 gr prematüre bebeklerde eşik değer 15 ng/ml'dir. Bu eşiklerin altında kalan sonuçlar “normal” kabul edilir ve bebek tarama programı kapsamında takipten çıkarılır (40).

Eşik değerlerin üzerinde kalan örnekler için aynı örnekten ikinci basamak analiz uygulanır. İkinci basamakta steroid profiline dayalı karar kuralları kullanılır: $(21\text{-deoksikortizol} + 17\text{-OHP}) / \text{kortizol oranı} (21\text{S}+17\text{-OHP/F}) \geq 1$ olması ve/veya 11-deoksikortizol (11S) düzeyinin ≥ 10 ng/ml bulunması taramada “pozitif” kabul edilir. İkinci basamak analizi normal olan olgularda süreç sonlandırılır; pozitif saptanan olgular pediatrik endokrinolojisi kliniğine ileri değerlendirme ve doğrulama testleri için sevk edilir.

2.5.2. Laboratuvar Testleri

Konjenital adrenal hiperplazi tanısı; kortizol ve/veya aldosteron sentezinde ara basamaklarda yetersizlik ile steroid öncüllerinin birikiminin gösterilmesi ile konulur. Tanı biyokimyasal testler ile doğrulanır. Dehidratasyon, asidoz, hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi veya şok tablosu ile başvuran yenidoğanlarda ayırıcı tanıda 21-OHD akılda bulundurulmalıdır. Steroid hormonlarının laboratuvar analizi, immünoassay teknikleri ya da kromatografik yöntemlerin kütle spektrometrisi (MS) ile kombinasyonu yoluyla yapılmaktadır. En güvenilir sonuçlar sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ile elde edilmektedir. Sıvı kromatografi veya gaz kromatografisinin (GC) başlangıçta uygulanması özgüllüğü artırırken, tandem MS (MS/MS) kullanımı ayırıştırma kapasitesini daha da yükseltmektedir (41).

Özellikle idrar steroid profillemesi tanısal değeri yüksek yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, günümüzde plazma veya serum örneklerinde yapılan LC-MS/MS ölçümleri, tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (17, 42, 43).

21-Hidroksilaz Eksikliğinde tanıda 17-OHP düzeyleri en büyük yol göstericidir. 17-OHP düzeyinin 10 ng/ml üzerinde olması beklenir. Çoğu hastada 17-OHP 50 ng/ml'nin üzerindedir. İdrarda 17-OHP'nin metaboliti olan pregnanetriol düzeylerinin artışı destekleyicidir. Tuz kaybı, klitoromegali, ambigus genitalya, hızlı büyüme, erken pubarş veya kızlarda infertilite gibi belirtiler laboratuvar sonuçlarını destekler. KAH şüphesi bulunan olgularda, 17-OHP düzeyinin 2 ng/ml'nin altında bulunması, tanının dışlanması için yeterlidir. 21-OHD'ye bağlı NK-KAH olgularının yaklaşık %10'unda bazal 17-OHP düzeylerinin 2 ng/ml'nin altında olduğu bildirilmiştir. NK-KAH olgularında genellikle 2 ng/ml üzerinde, klasik 21-OHD'de ise 10 ng/ml'nin üzerinde değerler saptanmaktadır. Orta derecede yüksek 17-OHP (2–10 ng/ml) saptanan hastalarda ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Eğer test sonrası 17-OHP düzeyi 10 ng/ml'nin altında kalırsa 21-OHD tanısı dışlanır (43, 44).

17-OHP düzeyinde yükseklik; 11 β OH eksikliği, 3 β HSD eksikliği ve POR eksikliklerinde de görülebilir. 11 β OH eksikliği durumunda ise serumda 11S ve deoksikortikosteron artışı izlenir. Ayrıca, 24 saatlik idrar örneklerinde tetrahidro-11-deoksikortizol metabolitlerinin kortizol metabolitlerine oranının yükselmesi tanıda yardımcıdır. 3 β HSD eksikliğinde ise biyokimyasal olarak 17-hidroksipregnenolon/17-OHP oranında ve DHEA/AS oranında belirgin bir bozulma gözlenir. Tuz kaybettiren formlarda laboratuvar olarak düşük serum aldosteron düzeyleri, hiponatremi, hiperkalemi ve buna eşlik eden yüksek plazma renin aktivitesi tipiktir. Buna karşılık, hipertansiyon ile seyreden formlar (örneğin 11 β OH ve 17OH eksiklikleri) baskılanmış plazma renin aktivitesi ve sıklıkla hipokalemi ile karakterizedir (43-45).

Nadir steroidogenez bozukluklarını dışlamak ve tanıyı doğrulamak için ACTH stimülasyon testi gereklidir. Örneklerin sabah erken saatlerde (08:00'den önce) alınması, ayrıca menstrüasyon gören kızlarda dalgalanmaların önlenmesi amacıyla ölçümlerin foliküler fazda yapılması önerilmektedir. Tanısal amaçla kullanılan standart test dozu, intravenöz yolla uygulanan 0,25 mg kosintropindir; çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu doz 0,125 mg'a indirilebilir. Kan örnekleri uygulama öncesinde ve 60 dakika sonrasında alınmalıdır. Testin güvenilir olabilmesi için en azından

kortizol ve 17-OHP düzeyleri ölçülmelidir. Ancak, KAH'a neden olabilecek tüm enzim defektlerinin kapsamlı değerlendirilmesi için 17-OHP, kortizol, DOC, 11S, 17-OH-pregnenolon, DHEA ve AS ölçümlerinin LC-MS/MS ile yapılması önerilmektedir (12, 43, 46).

2.5.3. Görüntüleme

Konjenital adrenal hiperplazi şüphesi olan olgularda görüntüleme yöntemlerinin tanısal açıdan katkısı sınırlıdır. Akut adrenal yetmezlik tablosu ile başvuran ve klinik muayene bulgusu KAH'ı işaret etmeyen hastalarda; bilateral adrenal hemorajiyi dışlamada bilgisayarlı tomografi kullanımı yararlı olabilir. Pelvik ultrasonografi ile uterusun varlığının, gonadların lokalizasyonunun ve morfolojisinin gösterilmesi tanı koymada yardımcı olabilir. Kemik yaşı değerlendirmesi; erken pubarş, klitoromegali veya hızlanmış lineer büyüme bulguları olan çocukların incelenmesinde kullanılabilir (47).

2.6. Tedavi

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinin temelini glukokortikoid replasmanı oluşturur. Genellikle tedavide kısa etkili hidrokortizon preparatı kullanılır Klasik tip olgularda buna ek olarak çoğunlukla mineralokortikoid (fludrokortizon) tedavisi de gereklidir. Tedavi sürecinde en önemli nokta, aşırı ve yetersiz replasman arasında uygun dengenin korunmasıdır. Aşırı dozaj, büyüme hızında yavaşlama ve aşırı kilo alımı ile sonuçlanabilirken; yetersiz tedavi, androjen fazlalığına bağlı virilizasyon, hızlanmış büyüme, ileri kemik yaşı ve erişkin dönemde boy kaybı gibi ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir (48, 49).

2.6.1. Akut Adrenal Kriz

Adrenal kriz, adrenal yetmezlikte karşılaşılan en ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. Her yıl adrenal kriz gelişen yaklaşık her 200 hastadan biri mortalite ile sonuçlanmaktadır (50). Adrenal krizler; kusma, ishal, hipotansiyon ve hipovolemik şok ile seyreden acil klinik tablolardır. Yenidoğan döneminde klasik belirtilerden biri olan letarjinin fark edilmesi güç olabileceği için tanıda gecikmeler sık görülür. Bu durum, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (51).

Adrenal kriz tedavisinde temel yaklaşım, hidrokortizon replasmanının hızlı ve etkin bir şekilde başlanmasıdır. İlk aşamada intravenöz yolla 4 mg/kg hidrokortizon bolus uygulanmakta, ardından 2 mg/kg/gün dozunda sürekli infüzyon ile klinik stabilite sağlanana kadar tedaviye devam edilmektedir. Alternatif olarak aynı günlük doz 4–6 saatlik aralıklarla intravenöz veya intramüsküler bolus şeklinde de verilebilmektedir. Literatürde ayrıca 50–100 mg/m² hidrokortizon bolusunu takiben 50–75–100 mg/m²/gün sürekli infüzyon ya da 6 saat aralıklarla doz uygulamasının da etkili olduğu bildirilmiştir. Klinik uygulamada doz ayarlamaları genellikle yaş ve vücut ağırlığına göre yapılmakta olup küçük çocuklarda daha düşük, ileri yaşlarda ise daha yüksek dozlar tercih edilmektedir. Venöz girişim kısa sürede sağlanamayan durumlarda intramüsküler uygulamanın gecikmeden yapılması kritik öneme sahiptir. Hidrokortizonun bulunmadığı koşullarda prednizolon tedavi seçeneği olarak kullanılabilmekte, ancak mineralokortikoid etkisi son derece düşük ve büyüme üzerine baskılayıcı etkisi belirgin olan deksametazonun yalnızca zorunlu hallerde tercih edilmesi önerilmektedir. Tedavi süresince sodyum ve potasyum düzeyleri dikkatle izlenmeli, özellikle çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülen hipoglisemi açısından kan şekeri saatlik aralıklarla kontrol edilmelidir. Glukokortikoid ve mineralokortikoid yetersizliği olan olgularda dehidratasyon, hipoperfüzyon ve hipotansiyon gelişebildiğinden sıvı replasmanı da tedavinin önemli bir bileşenidir. Hipotansiyon varlığında %0,9 izotonik salin 20 ml/kg dozunda uygulanırken, şok tablosunda bu miktar bir saat içerisinde 60 ml/kg'a kadar çıkarılabilmektedir (52-54).

2.6.2. Steroid Stres Dozu

Konjenital adrenal hiperplazi hastaları, ateşli enfeksiyonlar, dehidratasyon ile seyreden gastroenterit, cerrahi girişimler veya travma gibi stres durumlarında yeterli düzeyde kortizol üretemezler. Bu yetersizlik, zamanında müdahale edilmediğinde yaşamı tehdit eden adrenal krize yol açabilir. Bu nedenle, böyle durumlarda günlük idame tedavisinde kullanılan glukokortikoid dozları yeterli olmayıp, stres koşullarına uygun şekilde doz artırımı gereklidir. Stres dozlaması, çoğu zaman “hastalık günü dozu” olarak da adlandırılır ve normal günlük dozlardan belirgin derecede yüksek veya daha sık aralıklarla uygulanan glukokortikoid tedavisini ifade eder. Örneğin, çocuk hastalarda hidrokortizon dozu yaklaşık 30-40 mg/m²/gün seviyelerine çıkarılabilmektedir. Doz ayarlamaları, hastalığın şiddetine ve klinik duruma göre bireyselleştirilmekte olup, tedavi mutlaka uzman hekimlerin önerileri doğrultusunda planlanmalıdır (49).

2.6.3. Prenatal Tedavi

Prenatal tedavi, daha önce KAH tanılı bir çocuk doğurmuş ve aynı partnerden tekrar gebelik yaşayan kızlar için önerilen bir yaklaşımdır. Bu durumda fetüsün KAH’lı olma olasılığı dörtte bir, kız çocuk olma olasılığı ise yarı yarıyadır. Dolayısıyla, fetüsün hem kız cinsiyetli hem de KAH’lı olma ihtimali sekizde bir olarak hesaplanır. Fetal genital virilizasyonun gebeliğin yaklaşık altıncı haftasında başlaması nedeniyle, tedaviye 6–7. haftalarda başlanması gereklidir. Ancak, genetik tanıya imkan veren koryon villus biyopsisinin 10–12. haftalardan önce yapılamaması, risk altındaki tüm gebeliklerin tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu durum, tüm riskli gebeliklere tedavi uygulanması anlamına gelmektedir (12).

2.6.4. Uzun Dönem Tedavi

Konjenital adrenal hiperplazi, yaşam boyu süren kronik bir hastalıktır ve tedavi hedefleri hastanın yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir. Çocukluk döneminde, yönetim cinsiyet tayini, gerekli olgularda genital cerrahi girişimler ve büyüme ile pubertal gelişimin düzenlenmesi üzerine yoğunlaşır. Ergenlik ve erken erişkinlikte tedavinin önceliği, üreme sağlığının korunması ve fertilitenin desteklenmesidir. Orta ve ileri yaşlarda ise metabolik sendrom, kardiyovasküler komplikasyonlar ve osteoporozun önlenmesi temel hedefler arasına girer. Böylelikle tedavi yaklaşımı, hastanın yaşam evresine uygun olarak dinamik bir şekilde yeniden şekillendirilir (55).

Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına rağmen, KAH'ta biyokimyasal denge hastaların yalnızca yaklaşık üçte birinde tam olarak sağlanabilmektedir. Bir kısmında ise obezite, osteoporoz, fertilité sorunları ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi olumsuz sağlık sonuçları öne çıkmaktadır. Bu sorunların çoğunun, genetik farklılıklardan ziyade yetersiz veya hatalı tedavi uygulamalarına bağlı olduğu bildirilmektedir. Özellikle yüksek doz glukokortikoid kullanan ya da uzun etkili ve güçlü sentetik glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalarda, insülin direnci, obezite gelişimi ve yaşam kalitesinde azalma riski artmaktadır. Bu nedenle, KAH hastalarında tedavi protokollerinin optimize edilmesine ve uzun dönem sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır (56).

2.6.5. Glukokortikoid Tedavi

Klasik KAH yönetiminde temel amaç, eksik hormonların yerine konulması ve aşırı androjen üretiminin kontrol altına alınmasıdır. Bu yaklaşımın merkezinde glukokortikoid replasmanı yer alır. Ancak günümüzde kullanılan preparatlar, kortizolün doğal sirkadiyen salınım ritmini tam olarak taklit edememektedir. Çocuklarda en sık tercih edilen glukokortikoid hidrokortizondur. Bunun nedeni kısa yarı ömre sahip olması ve büyüme üzerine baskılayıcı etkisinin diğer

glukokortikoidlerden daha az olmasıdır. Piyasadaki en küçük tablet formu ABD’de 5 mg, Avrupa ve Kanada’da ise 10 mg’dır. Önerilen günlük doz, vücut yüzey alanına göre 10–15 mg/m² olup genellikle üçe, bazı durumlarda ise dörde bölünerek uygulanır. Çocuk hastalarda tabletlerin bölünerek verilmesi doz ayarlamasını mümkün kılarsa da bu yöntem kaçınılmaz olarak dozlar arasında farklılıklara yol açabilmektedir (57,58).

Hidrokortizon tedavisinde önemli bir nokta, hastalar arasında duyarlılık farklılıklarının bulunmasıdır. Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmeli ve doz ayarlamaları düzenli olarak yapılmalıdır. Özellikle 17-OHP ve AS düzeylerinin gün içinde farklı zamanlarda ölçülmesi, tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve uygun dozun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (59). Uzun etkili ve daha güçlü glukokortikoidlerin kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü bu ilaçlar büyüme geriliğine ve kortizol fazlalığına bağlı klinik bulgulara yol açabilmektedir (60).

2.6.6. Mineralokortikoid Tedavi

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının yaklaşık dörtte üçünde mineralokortikoid sentezi, vücudun tuz ve su dengesini koruyacak düzeyde yeterli değildir. Çoğu hastada genotipik inceleme, mineralokortikoid eksikliğinin varlığını öngörmede yol gösterici olmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tanınması ve fludrokortizon ve tuz desteğinin başlanması, yaşamı tehdit eden tuz kaybettiren krizlerin gelişmesini önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Bebeklik döneminde böbrek tübüllerinde aldosterona karşı relatif bir direnç bulunduğundan, bu yaş grubunda vücut yüzey alanına göre hesaplanan fludrokortizon gereksinimi çocukluk ve erişkin döneme kıyasla daha yüksektir (61).

Fludrokortizon genellikle günlük 50–100 µg (150 µg/m²/gün) dozunda başlanmaktadır. Yaşamın ilk yılında böbrek tübüllerinin henüz tam olgunlaşmamış olması ve mineralokortikoid direncinin devam etmesi nedeniyle, fludrokortizona ek olarak sodyum klorür desteği verilmesi önerilmektedir. Bu destek çoğunlukla 0,23 g/L

konsantrasyonda, 2 ml/kg/gün ya da 2 mmol/kg/gün dozunda uygulanmaktadır. İki yaşından sonra TK-KAH hastalarında fludrokortizon genellikle 100 µg/m²/gün dozunda sürdürülmektedir. Basit virilizan KAH olgularında mineralokortikoid desteği daha düşük dozlarda kullanılmakta olup, bu yaklaşım toplam hidrokortizon ihtiyacının azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Tedavi takibinde plazma renin düzeylerinin izlenmesi önemlidir ve hedef, değerlerin normal aralığın biraz üzerinde tutulmasıdır. Çocukluk dönemi boyunca fludrokortizon dozu çoğunlukla stabil seyretmekle birlikte, düzenli aralıklarla kontrol gerekmektedir. Ayrıca tedavi altında olgularda olası hipertansif yan etkilerin erken fark edilmesi için her poliklinik vizitinde kan basıncı ölçümü yapılması önerilmektedir (61, 62).

2.6.7. Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi

Non-klasik KAH olgularında tedavi, yalnızca semptomatik hastalarda ve tedavi gereği olduğunda gereklidir. Bu hastalarda klasik formdan farklı olarak, yaşamı sürdürebilmek için glukokortikoid replasmanı zorunlu değildir. Ancak, olguların bir kısmında kısmi kortizol yetersizliği görülebilir. Glukokortikoid tedavisi başlandığında, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı baskılanır ve bu durum hastalarda adrenal kriz riskini artırır. Bu nedenle özellikle enfeksiyon, travma veya cerrahi girişim gibi stres durumlarında daha yüksek dozlara ya da gerektiğinde intravenöz uygulamaya ihtiyaç duyulabilir. Tedavi sürecinin güvenli bir şekilde yürütülmesi için hastaların adrenal kriz, stres dozlaması ve tedavi uyumu konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi önemlidir. Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalar hem klasik KAH hem de NK-KAH olgularında, özellikle adrenal krizlere bağlı olarak artmış mortalite riskine işaret etmektedir (63).

Asemptomatik NK-KAH olgularında tedavi başlanmasının gerekli olmadığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Çocukluk döneminde, erken yaşta kılınma veya vücut kokusu gelişen hastalarda tedavi kararı ancak kemik yaşındaki hızlanmanın erişkin boya olumsuz etki edecek düzeyde olması durumunda

verilmelidir. İleri kemik yaşı olmadan yalnızca prematür pubarş görülen olgularda ise, tedavi yerine dikkatli klinik izlem önerilmektedir. Ergenlik döneminde ortaya çıkan düzensiz menstrüasyon ve akne yakınmaları, genellikle glukokortikoid tedavisine başlandıktan sonraki ilk üç ay içinde gerilemektedir. Ancak hirsutizmin yalnızca glukokortikoid ile kontrol altına alınması çoğu zaman güçtür. Bu nedenle, androjen fazlalığı ile seyreden diğer endokrin bozukluklarda olduğu gibi, NK-KAH'lı kızlarda hirsutizmin tedavisinde oral kontraseptifler tek başına veya antiandrojenlerle kombinasyon halinde tercih edilen yöntemdir. Çocukluk veya ergenlik döneminde glukokortikoid başlanmış hastalarda, hedef boya ulaşıldığında tedavinin azaltılması ve sonlandırılması uygun bir yaklaşım olabilir. Böylelikle gereksiz uzun süreli glukokortikoid kullanımının olası etkilerinden kaçınılabılır (12).

2.6.8. Yeni Tedavi Seçenekleri

Mevcut hidrokortizon tedavi rejimleri, sabah verilen en yüksek dozlara rağmen kortizolün doğal sirkadiyen salınım ritmini tam olarak taklit edememektedir. Bu nedenle, kortizol salınımını daha fizyolojik biçimde taklit etmeyi amaçlayan modifiye salınımlı hidrokortizon preparatları geliştirilmiştir. Son yıllarda, KAH tedavisinde klasik glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanının ötesine geçerek androjen üretimini azaltmayı hedefleyen yeni farmakolojik stratejiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu stratejiler arasında, steroid sentezinde görevli enzimleri inhibe eden moleküller ve CRF-1 reseptör antagonistleri yer almaktadır. Bu ajanların amacı, aşırı androjen üretimini baskılayarak hastaların daha fizyolojik bir hormonal dengeye ulaşmasını sağlamaktır (48).

Devamlı subkutan hidrokortizon infüzyonları ile sirkadiyen ritim taklit edilmeye çalışılmış; uzun dönem tedavinin yan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır (64). Modifiye salınımlı hidrokortizon sert kapsüllerin (MRHC), biyokimyasal kontrolü artırarak toplam hidrokortizon gereksiniminin azaltılmasına imkân sağladığı gösterilmiştir. Doz ayarlaması, gün içinde yalnızca tek bir zamanda ölçülen 17-OHP

ve AS düzeyleri ile basitleştirilmiş bir izlem protokolü kullanılarak yapılabilmekte; günlük toplam dozun yaklaşık üçte ikisi gece, üçte biri sabah olacak şekilde uygulanmaktadır. MRHC ile sağlanan doz azaltımı yeni güvenlik sorunlarına yol açmamış, ayrıca dört yıllık takip süresince adrenal kriz insidansı daha önce bildirilen çalışmalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (16).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 31/07/2025 tarihi kararınca çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Karar no: TBAEK-659 olarak belirtilmiştir.

2022-2025 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğine İl-İlçe Sağlık Müdürlükleri veya aile hekimlerince yönlendirilen olgular incelenmiştir. Çalışma tamamen retrospektif olarak yürütülmüştür. Hasta verileri elektronik kayıtlar ve aile anamnezlerinden elde edilmiştir. Olguların topuk tarama tetkikleri yaklaşık 10 gün içerisinde tamamlanmış ve bakanlık tarafından belirlenmiş merkezlerde belirlenen algoritmalara uygun şekilde değerlendirilmiştir. Patolojik sonuçlara sahip bebeklerin sonuçları önce aile hekimlikleri ve halk sağlığı merkezlerine iletilmiş daha sonra ailelere ulaşılarak Çocuk Endokrinolojisi kliniğimize yönlendirilmeleri sağlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde serum 17-OHP ölçümleri, kemilüminesans immünassay (CLIA) yöntemi ile, üretici talimatlarına uygun biçimde, tam otomatik Maglumi 800 analizöründe (Snibe; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Shenzhen, Çin) gerçekleştirildi.

Türkiye'de KAH yenidoğan taramasında ilk basamak 17-OHP ölçümü, kuru kan damlasında fluoroimmünoassay yöntemi ile yapılmaktadır.

Serum sodyum ve potasyum tayinleri Roche Cobas c702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) klinik kimya analizöründe, indirekt iyon-seçici elektrot (ISE) yöntemi ile gerçekleştirildi. Serum sodyum ölçümleri mg/dL biriminde çalışılmış olup 135 mg/dL üstü değerler normonatremik 130-135 mg/dL aralığı hafif hiponatremi, 125-130 aralığı mg/dL orta derece hiponatremi ve 125 mg/dL altı değerler ciddi hiponatremi olarak değerlendirildi. Serum potasyum ölçümlerinde ise <6 mg/dL değerler normal

aralık, 6-7 mg/dL değerleri arası hafif hiperkalemi 7 mg/dL değerler üzeri ciddi hiperkalemi olarak değerlendirildi.

Veri analizleri IBM SPSS Statistics (v. 25), Jamovi (v. 2.6.13) ve JASP (v. 0.18) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler) sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi (χ^2) ile değerlendirilmiştir.

İki bağımsız grup ortalamaları arasındaki farkların normal dağılım varsayımını karşılaması durumunda Bağımsız örneklem t-testi, varsayımın karşılanmaması durumunda ise Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Tek bir örneklem ortalamasının belirli bir değerden anlamlı farklı olup olmadığını incelemek için tek örneklem t-testi uygulanmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edilmiş; ölçümler arası tutarlılık İntraklas Korelasyon Katsayısı (ICC) ile değerlendirilmiştir.

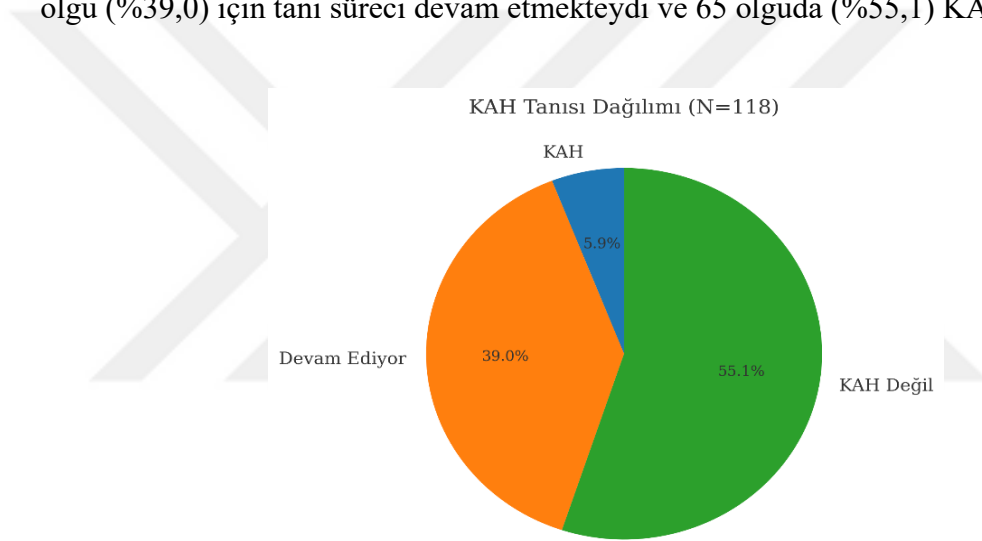
Üç ve daha fazla bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımlarını karşılayan durumlarda tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) yapılmış, anlamlı sonuçlar için çoklu karşılaştırmalar Tukey HSD testi ile gerçekleştirilmiştir.

Varyans homojenliği varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise Welch'in ANOVA testi uygulanmış, çoklu karşılaştırmalarda Games–Howell testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığında ise Kruskal–Wallis testi tercih edilmiş ve anlamlı farklılıklar Dwass–Steel–Critchlow–Fligner testi ile incelenmiştir. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Epidemiyolojik Bulgular

Çalışmaya toplam 118 bebek dâhil edilmiştir. Olguların 42'si (%35,6) kız, 76'sı (%64,4) erkekti. Tanı dağılımına bakıldığında, yedi olgu (%5,9) KAH tanısı aldı, 46 olgu (%39,0) için tanı süreci devam etmekteydi ve 65 olguda (%55,1) KAH dışlandı.



Şekil 2.1. Örnekleme tanı dağılımı

Olguların yalnızca dördünde (%3,4) akraba evliliği öyküsü bulunurken, 114'ünde (%96,6) böyle bir öykü yoktu. Benzer şekilde, dört olguda (%3,4) ailede KAH öyküsü varken, 114 olguda (%96,6) bu öykü mevcut değildi. Başvuru semptomlarına bakıldığında, 116 olgu (%98,3) semptomsuzdu. Yalnızca bir olguda (%0,8) kusma ve bir olguda (%0,8) beslenmede azalma semptomu bildirildi. Çalışmada ileri genetik inceleme yapılan olgu sayısı dört olup, bu durum toplam örneklemin %3,4'ünü oluşturmaktadır. Cinsiyet ile akraba evliliği, ailede KAH öyküsü ve başvuru semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). KAH tanı durumu ile akraba evliliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). KAH tanısı alan olguların %28,6'sında

akraba evliliği mevcutken, “devam ediyor” grubunda bu oran %0 ve KAH olmayan grupta %3,1 olarak bulunmuştur.

Tablo 2.1. Betimleyici istatistikler

		N = 118
Cinsiyet		
Kız		42 (35,6%)
Erkek		76 (64,4%)
Tanı		
KAH		7 (5,9%)
Devam ediyor		46 (39,0%)
KAH değil		65 (55,1%)
Akraba Evliliği		
Var		4 (3,4%)
Yok		114 (96,6%)
Ailede KAH öyküsü		
Var		4 (3,4%)
Yok		114 (96,6%)
Başvuru Semptomu		
Yok		116 (98,3%)
Kusma		1 (0,8%)
Beslenmede azalma		1 (0,8%)
İleri Genetik İnceleme		4 (3,4%)

N: örneklem büyüklüğü

Çalışmaya dâhil edilen 118 olgunun takipten çıkış ayı incelendiğinde, 53 olgunun hâlen takipte olduğu görüldü. Takibi tamamlanan olgularda ortalama takip süresi 9,1 ay [Standart sapma (SS)=4,4] olup, süreler 3 ila 27 ay arasında değişmekteydi.

Tablo 2.2. Başvuruda ağırlık ve doğum haftasına dair tanımlayıcı istatistikler

N = 118		N = 118	
Başvuru Yaşı (gün)		Doğum haftası	
Ort (SS)	29,7 (27,6)	Çok erken prematüre 28-31 hafta	2 (1,7%)
Min - maks	8,0 – 196,0	Orta prematüre 32-33 hafta	49 (41,5%)
Doğum haftası		Geç prematüre 34-36 hafta	43 (36,5%)
Ort (SS)	34,4 (2,3)	Term 37 hafta ve üzeri	24 (20,3%)
Min-maks	30,0 – 39,0	Doğum haftası (<37 hafta/ ≥37 hafta)	
Doğum ağırlığı (gr)		36 hafta ve altı	94 (79,7%)
Ort (SS)	2467,3 (601,9)	37 hafta ve üzeri	24 (20,3%)
Min-maks	1530,0 – 4020,0	Başvuru Boy SDS	
Başvuru Ağırlık SDS		Ort (SS)	-1,6 (1,4)
Ort (SS)	-1,6 (1,3)	Min - maks	-5,2 – 1,2
Min-maks	-3,7 – 1,8	Takipten çıkış süresi (ay)	
Doğum ağırlığı		Ort (SS)	9,1 (4,4)
2500 gr ve üzeri	48 (40,7%)	Min-maks	3,0 – 27,0
1500-2499 gr	70 (59,3%)		

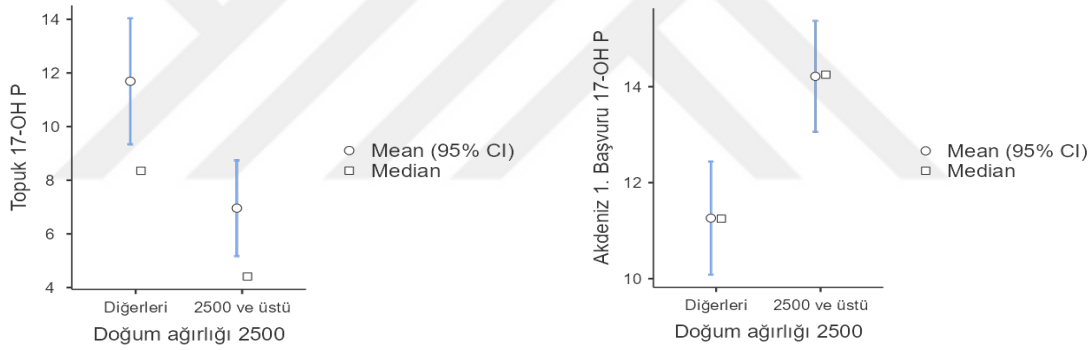
Ort: ortalama, **gr:** gram, **min:** minumum, **maks:** maksimum, **SS:** standart sapma, **SDS:** standart deviasyon skoru, **N:** örneklem büyüklüğü

Başvuru yaşı ortalama 29 gün ($SS=27$) olup en küçük değer sekiz gün, en büyük değer 196 gün olarak kaydedildi. Doğum haftası ortalama 34,4 hafta ($SS=2,3$) olup dağılım 30 ile 39 hafta arasındaydı. Doğum haftası alt gruplarında; iki olgu (%1,7) çok erken prematüre (28–31 hafta), 49 olgu (%41,5) orta prematüre (32–33 hafta), 43 olgu (%36,4) geç prematüre (34–36 hafta) ve 24 olgu (%20,3) term (≥ 37 hafta) olarak sınıflandırıldı. 100 olgu (%84,7) 36 hafta ve altında, 18 olgu (%15,3) ise 37 hafta ve üzerinde doğmuştu.

Ortalama doğum ağırlığı 2467 gram(gr) ($SS=601$) olup en düşük değer 1530 gr, en yüksek değer 4020 gr idi. Doğum ağırlığı kategorilerine göre, 48 olgu (%40,7) 2500 gr ve üzerinde, 70 olgu (%59,3) ise 1500–2499 gr arasında doğmuştu. Başvuru anındaki ağırlık SDS değeri ortalama -1,6 ($SS=1,3$) olup aralık -3,7 ile 1,8 arasında değişti. Başvuru boy SDS değeri ortalama -1,6 ($SS=1,4$) olup aralık -5,2 ile 1,2 arasında değişmekteydi. Pearson ki-kare testi sonuçlarına göre, cinsiyet ile doğum ağırlığı,

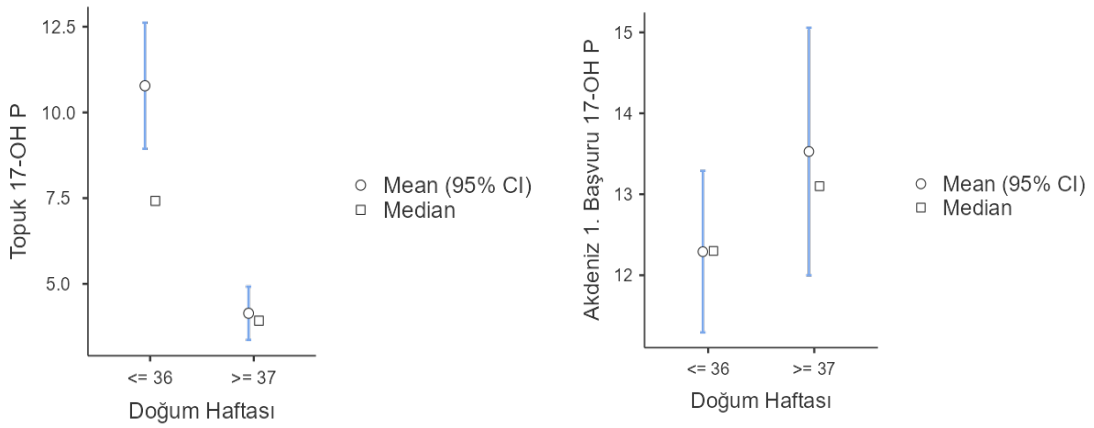
doğum haftası kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Doğum ağırlığı açısından, kız olguların %38,1'i ve erkek olguların %42,1'i 2500 gr ve üzerindeydi. 1500–2499 gr aralığında doğanların oranı kızlarda %61,9, erkeklerde %57,9 idi. Doğum haftası dört gruplu kategoride, kız olguların %2,4'ü çok erken prematüre, %47,6'sı orta prematüre, %33,3'ü geç prematüre ve %16,7'si term idi. Erkek olgularda bu oranlar sırasıyla %1,3, %38,2, %38,1 ve %22,4 idi. İkili doğum haftası sınıflamasında, kız olguların %85,7'si, erkek olguların ise %84,2'si 36 hafta ve altındaydı; 37 hafta ve üzerinde doğanların oranı ise kızlarda %14,3, erkeklerde %15,8 olarak bulundu.



Çizelge 1.1. Topuk 17-OHP (ng/ml) değerlerinin doğum ağırlığı grupları içerisinde ortalama ve medyan değerleri

Doğum ağırlığı <2500 gr olan grubun topuk kanı 17-OHP ortalama değeri (11.7, SS=10,02) doğum ağırlığı $\geq$ 2500 gr olan gruba (6.96, SS=6,31) göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$). Olguların Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi kliniğine birinci başvurusunda doğum ağırlıklarına göre 17-OHP değerleri karşılaştırıldığında; bu kez 2500 gr ve üzeri grubun ortalama 17-OHP değeri (Ort.=14.21, SS=4.08), 2500 gr altı doğum ağırlığına sahip gruba (Ort.=11.3, SS=4.96) göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).



Çizelge 1.2. Term ve preterm gruplarda Topuk kanı 17-OHP (ng/ml) ve Akdeniz Üniversitesi ilk başvuru 17-OHP (ng/ml) değerlerinin dağılımı

Topuk 17-OHP değerleri açısından doğum haftası grupları (36 hafta ve altı vs. 37 hafta ve üzeri) arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,003$). 36 hafta ve altı grubunun 17-OHP ortalaması (Ort.=10,8; SS=9,38), 37 hafta ve üzeri grubun ortalamasından (Ort.=4,14; SS=1,68) anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$).

Tablo 2.3. Doğum ağırlığı ve haftasına göre 17–OHP değerleri (ng/ml)

Değişken	Grup	N	Ort±SS	Grup	N	Ort±SS	t	df	p
----------	------	---	--------	------	---	--------	---	----	---

Topuk Tarama 17-OHP	2500 gr altı	70	11,7±10,02	2500 gr ve üzeri	48	6,96±6,31	2,90	116	0,004
Akdeniz Üniversitesi İlk Başvuru 17-OHP	2500 gr altı	68	11,3±4,96	2500 gr ve üzeri	48	14,21±4,08	-3,40	114	<0,001
Topuk Tarama 17-OHP	36 hafta ve altı	100	10,8±9,38	37 hafta ve üzeri	18	4,14±1,68	2,98	116	0,003
Akdeniz Üniversitesi İlk Başvuru 17-OHP	36 hafta ve altı	98	12,3±5,04	37 hafta ve üzeri	18	13,53±3,31	-1,00	114	0,319

N: örneklem büyüklüğü, **Ort:** ortalama, **gr:** gram, **SS:** standart sapma, **df:** serbestlik derecesi, **t:** test istatistiği

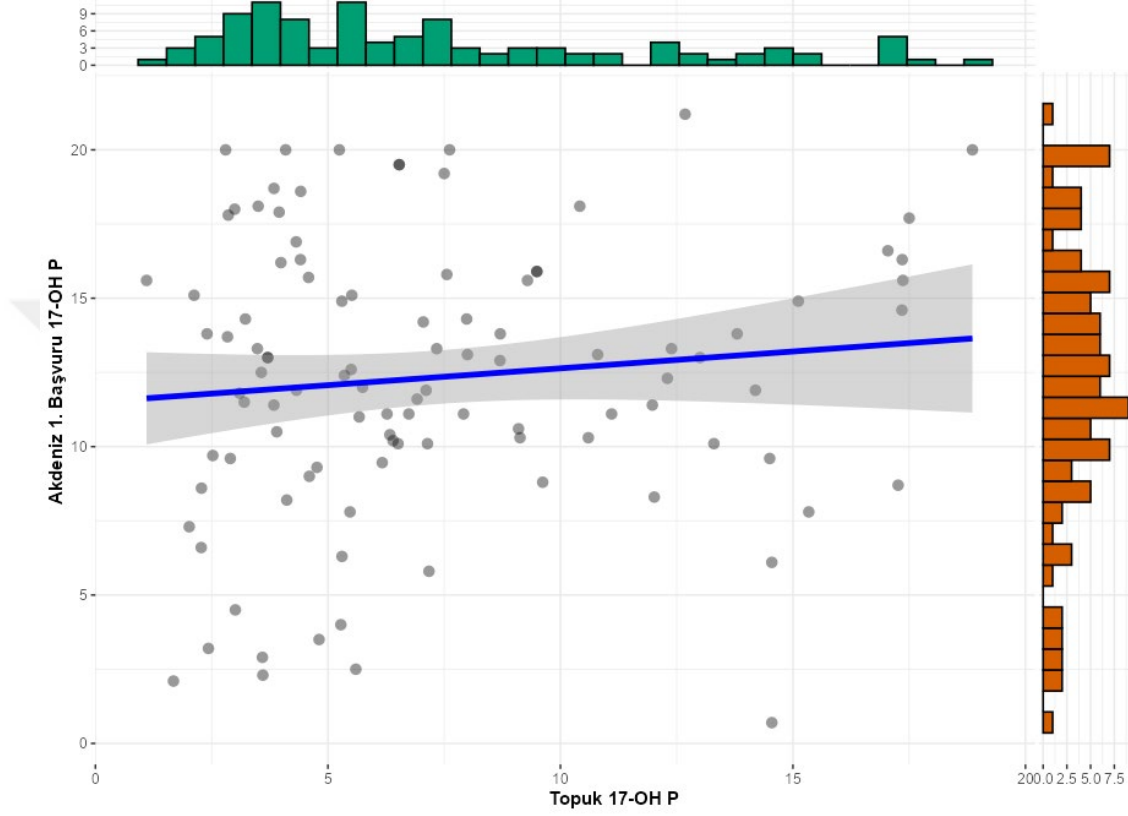
Akdeniz Üniversitesi ilk başvuru 17-OHP değerleri açısından ise gruplar (37 hafta ve üstü vs. 37 hafta altı) arasında anlamlı fark saptanmadı, $t(114)=-1,00$; $p=0,319$. 36 hafta ve altı grubunun ortalaması (Ort.=12,3; SS=5,04), 37 hafta ve üzeri grubun ortalamasına (Ort.=13,53; SS=3,31) benzerdi.

Çalışmaya dâhil edilen 118 olgunun %25,0'i (n=29) çoklu doğum ile hayata gelmiştir. Çoğul gebelikle doğum öyküsü bulunan ve bulunmayan olguların 17-OHP düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Topuk kanı 17-OHP düzeyleri çoğul gebelikle doğmayan olgularda (Med=6,53 (ng/ml); SS=8,00) ve çoğul gebelikle doğan olgularda (Med=6,53 (ng/ml); SS=11,73) benzer bulunmuştur ($p=,534$). Benzer şekilde, Akdeniz Üniversitesi ilk başvuru 17-OHP düzeyleri de çoğul gebelikle doğmayan (Med=12,50 (ng/ml); SS=4,62) ve çoğul gebelikle doğan olgularda (Med=12,60; SS=5,57) anlamlı fark göstermemiştir ($p=,876$).

4.2. Tarama, Tanı süreci, Klinik Bulgular

Pearson korelasyon analizi sonucunda, topuk 17-OHP ile Akdeniz Üniversitesi ilk başvuru 17-OHP değerleri arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($r=0,157$; $p=0,092$). Ölçümlerin tutarlılığını değerlendirmek için gerçekleştirilen Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analizi de benzer şekilde düşük düzeyde uyum göstermiştir. Tekli ölçümler için $ICC=0,131$; %95 GA $[-0,052; 0,305]$; $p=0,080$; ortalama ölçümler için $ICC=0,231$, %95 GA $[-0,110; 0,467]$; $p=0,080$ olarak hesaplanmıştır. Tüm değerler dikkate alındığında da iki ölçüm arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir tutarlılık olduğunu görülmektedir.

Çizelge 1.3. Topuk 17-OHP ile Akdeniz Üniversitesi 1. Başvuru 17-OHP değerleri (ng/ml) arasında yapılan Pearson korelasyon analizi şematik gösterimi

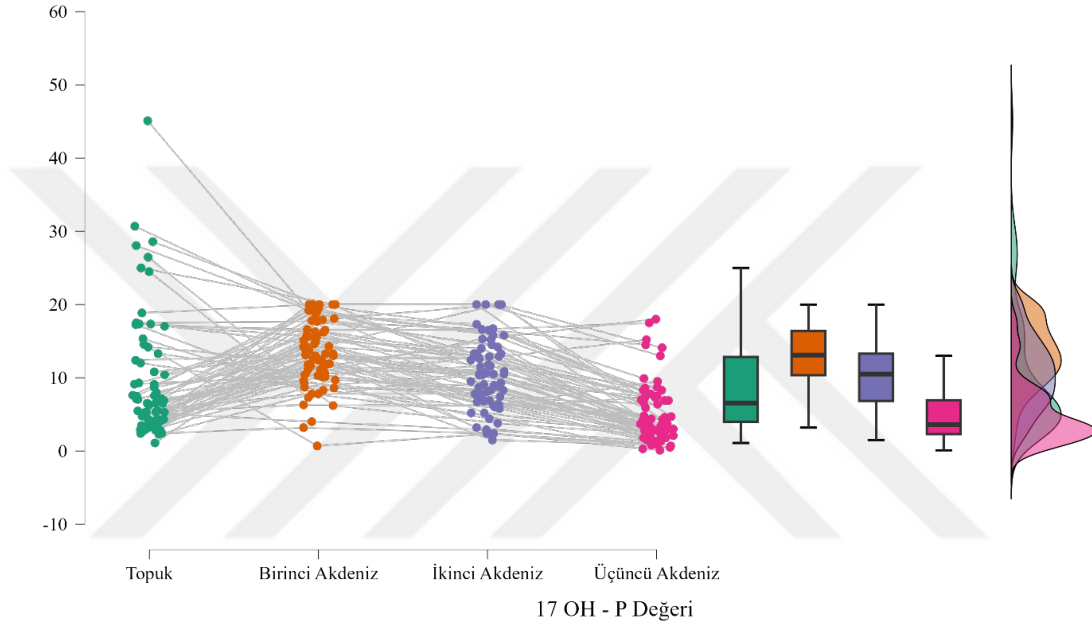


4.3. Takip Süreci

KAH tanısı koyulmuş, dışlanmış ve tanı süreci devam eden gruplar arasında başvuru yaşı (gün), anlamlı farklılık göstermemiştir ($\chi^2(2)=2.74, p=,255$). Akdeniz Üniversitesi 1. başvuru 17-OHP düzeylerinde de tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p=0,078$).

Toplam 118 olgunun değerlendirilmesinde, 99'unda (%83,9) ikinci 17-OHP ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalama değeri 8,9 (SS=5,4) ve aralığı 0,1–20,0 idi. Üçüncü 17-OHP ölçümü ise 71 olguda (%60,2) gerçekleştirilmiş olup, ortalama değer 5,0 (SS=4,1) ve aralık 0,1–18,0 olarak saptandı. İkinci 17-OHP ölçümü yapılan

olgular için ölçüm yaşı ortalama 3,1 ay ($SS=3,7$) olup, süreler 0,9–24,0 ay arasında değişmekteydi. Üçüncü 17-OHP ölçümü yapılan olgularda ise ortalama ölçüm yaşı 4,3 ay ($S=2,8$) idi ve bu süre 1,5–16,7 ay aralığında değişim göstermiştir.



Çizelge 1.4. 17-OHP değerlerinin (ng/ml) zamana göre dağılımını gösteren raincloud plot (nokta, boxplot ve violin kombinasyonu kombine dağılım göstergesi) çizelgesi

Toplam 118 olgunun Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru serum sodyum değerleri incelendiğinde, ortalama sodyum düzeyi 136,7 mmol/L ($SS=2,5$) olup, değerler 127,0–144,0 mmol/L aralığında değişmekteydi. Kategorik dağılıma göre, olguların 102’si (%86,4) normonatremik, 15’i (%12,7) hafif hiponatremik ve biri (%0,8) orta derecede hiponatremik. Alternatif sınıflamaya göre ise 135 mmol/L üzerinde sodyum değeri olan 102 (%86,4) iken, 135 mmol/L ve altındaki “hiponatremik” grubu 16 (%13,6) olgu vardı. Serum sodyum düzeyi 135 mmol/L üzerinde olan olgular ile 135 mmol/L ve altında olan olgular arasında topuk 17-OHP değerleri arasında da Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi kliniği ilk başvuru 17-OHP değerleri

arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Topuk 17-OHP değerleri için istatistiksel analizde, normonatremik grubun ortalaması (Ort.=9,62, SS=8,54) diğer grubun ortalaması (Ort.=10,70, SS=11,66) ile benzerdi ($p=,650$). Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi kliniği birinci başvuru 17-OHP analizinde de benzer şekilde, normonatremik grubun ortalaması (Ort.=12,58, SS=4,79) diğer grubun ortalamasına (Ort.=11,90, SS=5,15) benzerdi ($p=,589$). Yalnızca bir (%0,8) olguda hiponatremi atağı öyküsü mevcuttu.

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi kliniği ilk başvuru serum potasyum değerleri incelendiğinde, ortalama potasyum düzeyi 5,3 mmol/L (SS=0,7) olup, değerler 2,3–7,8 mmol/L aralığında değişmekteydi. Yenidoğan ve erken infantlar için yapılan kategorik dağılıma göre, olguların 98'i (%83,1) 4,5-6 mmol/L aralığında potasyum değerine sahipti, 18'i (%15,3) hafif hiperkalemik (6-7 mmol/L) ve 2'si (%1,7) ciddi hiperkalemikti (>7 mmol/L). Alternatif sınıflamaya göre, 6 mmol/L altında normal potasyum değeri olan olgular 98 (%83,1) iken, 6 mmol/L ve üzerindeki “hiperkalemi” grubunu 20 (%16,9) olgu oluşturdu. Topuk 17-OHP düzeyleri, hiperkalemi olmayan olgularda ortalama 9,55 ng/ml iken, hiperkalemi grubunda 10,80 ng/ml olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=,572$). Benzer şekilde, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi kliniği ilk başvuru 17-OHP düzeyleri hiperkalemi olmayan olgularda ortalama $12,24 \pm 4,85$ ng/ml, hiperkalemi grubunda ise $13,60 \pm 4,61$ ng/ml olup, aradaki fark anlamlı değildir ($p=,245$). Hiçbir olguda hipoglisemi gözlenmemiştir, tüm olgular normoglisemiktir.

Toplam 118 olgunun başvuruya ait antropometrik verileri incelendiğinde, ağırlık ve boy SDS bilgisi 115 olguda mevcuttu. Bu olgularda ortalama ağırlık SDS değeri -1,6 (SS=1,3) olup, değerler -3,7 ile 1,8 arasında değişmekteydi. Boy SDS ortalama ise -1,6 (SS=1,4) idi (aralık: -5,2 – 1,2). Takip verileri değerlendirildiğinde, ağırlık SDS izlemi açısından 114 olguda bilgi vardı. Bu olguların %78,9'u ($n=90$) normal ağırlıklı (SDS -1 ile +1 arasında), %0,9'u ($n=1$) fazla tartılı ($>+1$ SDS), %2,6'sı ($n=3$) düşük ağırlıklı (<-1 SDS) ve %18,4'ünü ($n=21$) takip verisi olmayan olgular oluşturdu. Boy SDS izlemi açısından ise 113 olguda değerlendirme yapılabilirdi.

Olguların %78,8'i (n=89) normal boylu (SDS -1 ile +1 arasında), %0,9'u (n=1) uzun boylu ($>+2$ SDS), %3,5'i (n=4) kısa boylu (<-2 SDS) idi ve %16,8'inde (n=19) ise takip verisi mevcut değildi.

KAH dışlanan (n=65) olguların ortalama takipten çıkış ayı 9,1 (SS=4,4) ay olarak bulundu ve süre 3 ile 27 ay arasında değişti. Bu olgular, toplam çalışma popülasyonunun %55,1'ini (65/118) oluşturdu.

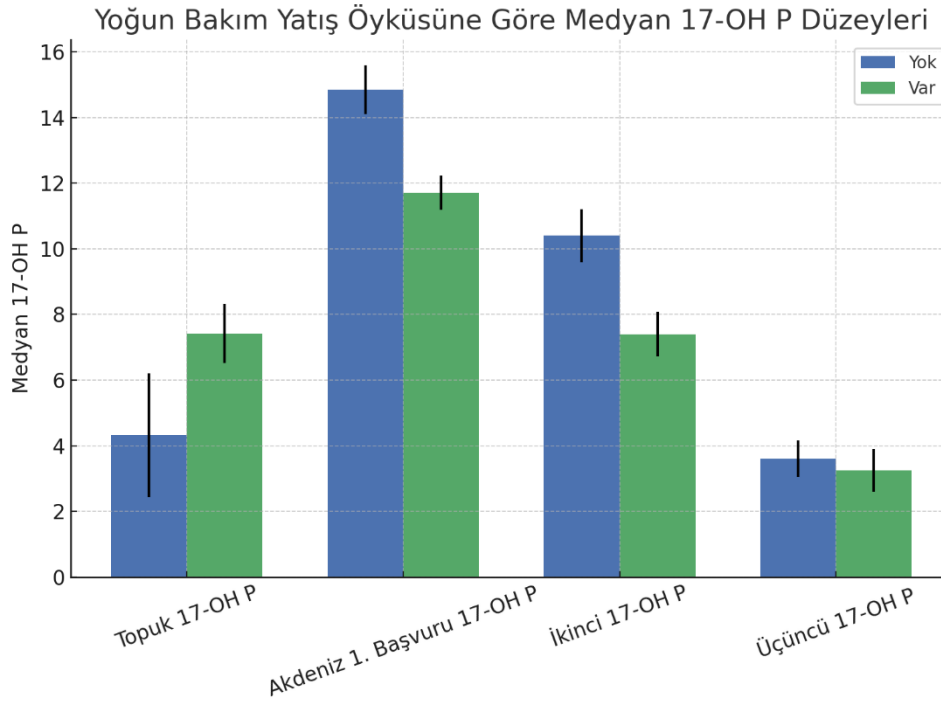
KAH olmayan ve takipten kendi isteği ile çıkan hastaların topuk 17-OHP düzeyleri (Ort.=9,43 ng/ml, SS=7,41) ile genel popülasyon ortalaması (9,8 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=,691$). Benzer şekilde, KAH olmayan ve takipten çıkan hastaların Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi kliniğine ilk başvuru 17-OHP düzeyleri (Ort.=11,9 ng/ml, SS=5,35) ile genel popülasyon ortalaması (12,5 ng/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yine yoktu ($p=,333$).

Takipten çıkan hastaların takipten çıkış ayı, doğum ağırlığı ≥ 2500 gr olanlar (Ort.=8,02 ng/ml, SS=3,16) ile <2500 gr olanlar (Ort.=9,89 ng/ml, SS=4,96) arasında anlamlı fark göstermedi ($p=0,089$). Benzer şekilde takipten çıkış ayı açısından gebelik haftası ≥ 37 olanlar (Ort.=7,43 ng/ml; SS=3,10) ile ≤ 36 hafta olanlar (Ort.=9,32 ng/ml, SS=4,48) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=,284$).

Tablo 2.4. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatışı ve entübasyon hikayesi ile 17-OHP (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki

	YDYBÜ >10 gün	N	Ort	Med	SS	P Mann-Whitney U)
Topuk 17-OHP	Var	71	11,08	7,98	8,95	<0,001
	Yok	47	7,79	4,32	8,75	
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi 1. Başvuru 17-OHP	Var	69	11,6	11,8	4,77	0,013
	Yok	47	13,77	14,3	4,65	
İkinci 17-OHP	Var	57	8,24	6,7	5,92	0,084
	Yok	42	9,73	10,4	4,63	
Üçüncü 17-OHP	Var	39	4,37	3	4,2	0,027
	Yok	32	5,69	4,3	3,81	
YDYBÜ Hikayesi						
Topuk 17-OHP	Yok	30	8,62	4,32	10,36	0,023
	Var	88	10,16	7,42	8,49	
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi 1. Başvuru 17-OHP	Yok	30	14,72	14,85	4,10	0,002
	Var	86	11,70	11,70	4,83	
İkinci 17-OHP	Yok	27	10,14	10,40	4,19	0,081
	Var	72	8,40	7,40	5,79	
Üçüncü 17-OHP	Yok	21	4,73	3,60	2,57	0,496
	Var	50	5,06	3,25	4,56	
Entübasyon						
Topuk 17-OHP	Var	48	11,26	8,35	9,61	0,007
	Yok	70	8,74	5,27	8,44	
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi 1. Başvuru 17-OHP	Var	46	10,78	11	4,97	0,002
	Yok	70	13,6	13,8	4,4	
İkinci 17-OHP	Var	38	7,41	6,35	5,36	0,020
	Yok	61	9,78	10,5	5,33	
Üçüncü 17-OHP	Var	26	3,82	2,5	3,37	0,037
	Yok	45	5,62	3,7	4,31	

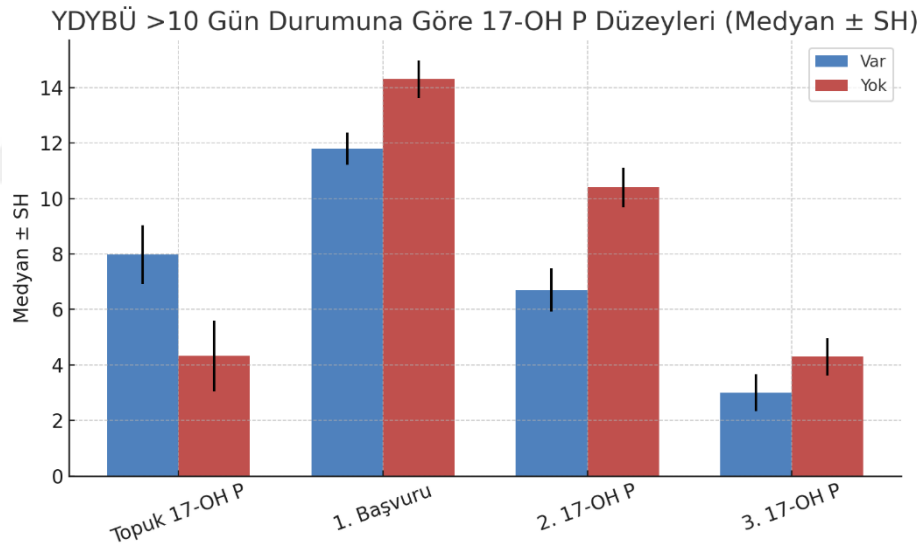
Yoğun bakım yatış öyküsü bulunan ve bulunmayan olguların 17-OHP düzeyleri karşılaştırıldığında, bazı ölçümler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Topuk kanı 17-OHP düzeyleri yoğun bakım öyküsü olmayan olgularda (med=4,32; SS=10,36), yoğun bakım öyküsü olanlara (med=7,42; SS=8,49) kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru 17-OHP düzeyleri ise yoğun bakım öyküsü olmayanlarda (med=14,85, SS=4,10), yoğun bakım öyküsü olanlara (med=11,0; SS=4,83) göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$). İkinci ölçümde yoğun bakım öyküsü olmayanlarda (med=10,40, SS=4,19) değerler, öyküsü olanlara (med=7,40, SS=5,79) kıyasla daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,08$). Üçüncü ölçümde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=,496$).



SH: standart hata

Şekil 2.2. Yoğun bakım yatış öyküsü bulunan ve bulunmayan olguların 17-OHP (ng/ml) medyan değerleri karşılaştırılması ve takip sürecindeki değişimi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) 10 günden fazla yatış öyküsü olan bebeklerde 17-OHP düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek (med=7,98;SS=8,95) iken, 10 günden fazla yatış öyküsü olmayanlarda bu değer düşüktür (med=4,32; SS=8,75; $p<0,001$). Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru 17-OHP düzeyleri ise 10 günden fazla YDYBÜ öyküsü olmayan olgularda (med=14,3;SS=4,65), olanlara kıyasla (med=11,8;SS=4,77) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,013$). İkinci 17-OHP ölçümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,084$). Üçüncü 17-OHP ölçümünde ise YDYBÜ öyküsü olmayan olgularda (med=4,3;SS=3,81) 17-OHP düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (med.=3,0; SS=4,20; $p=0,027$).

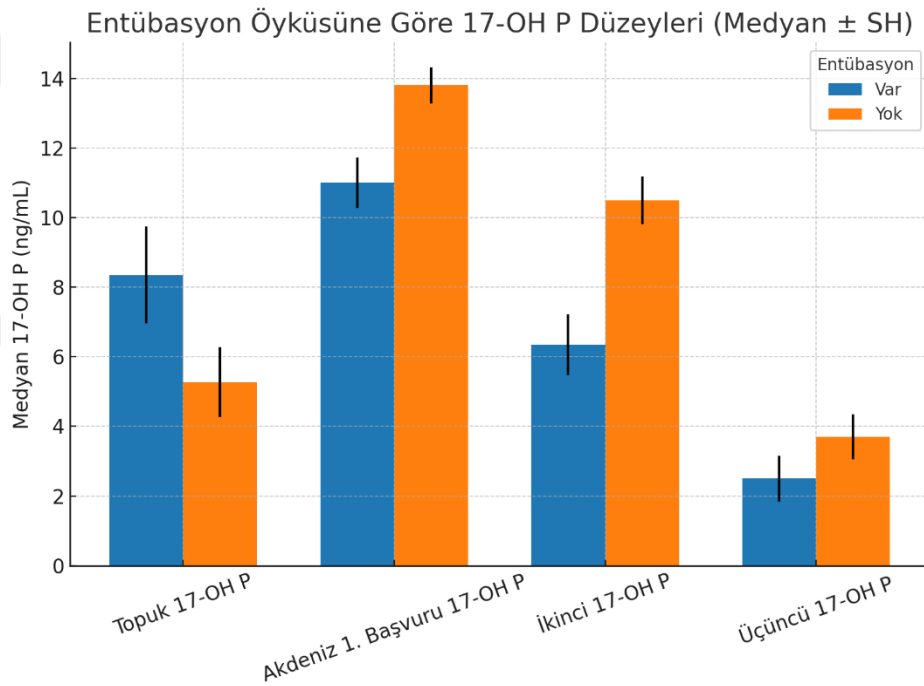


SH: standart hata

Şekil 2.3. Yoğun bakım 10 günden fazla izlenen ve izlenmeyen olguların 17-OHP (ng/ml) düzeyleri medyan değerleri karşılaştırılması ve takip içerisinde seyri

Entübasyon öyküsü bulunan olgularda topuk 17-OHP düzeyleri, entübasyon öyküsü olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (med=8,35;SS=9,61 vs. med=5,27;SS=8,44)($p=0,007$). Buna karşın, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk

başvuru 17-OHP düzeyleri entübasyon öyküsü olmayanlarda (med=13,8;SS=4,40) entübasyon öyküsü bulunanlara (med=11,0; SS=4,97) göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,002). İkinci 17-OHP ölçümünde, entübasyon öyküsü olmayan olgularda (med=10,5; SS=5,33) değerler entübasyon öyküsü bulunanlara (med=6,35;SS=5,36) göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,020). Üçüncü ölçümde de benzer şekilde, entübasyon öyküsü olmayanlarda (med=3,7, SS=4.31) değerler entübasyon öyküsü olanlara (med=2.5, SS=3.37) kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,037).



SH: standart hata

Şekil 2.4. Yoğun bakım entübe edilme öyküsüne göre olguların 17-OHP (ng/ml) düzeyleri medyan değerleri karşılaştırılması ve takip sürecindeki değişimi

Takipten çıkış ayı açısından gruplar karşılaştırıldığında, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olan olguların (med=9.00, SS=4.76) değerleri, yatış öyküsü bulunmayanlara (med=8.00, SS=2.47) göre daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,069). Benzer şekilde, 10 günden uzun

süre yoğun bakımda kalan bebeklerin (med=9.00, SS=4.89) takipten çıkış ayı, 10 günden kısa süre kalanlara (med=7.50, SS=3.24) kıyasla daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=,108). Entübasyon öyküsü bulunan olguların (med=9.00, SS=5.50) ve bulunmayanların (med=8.00, SS=3.05) takipten çıkış ayı değerleri arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=,963).

4.4. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) Uyarı Testi

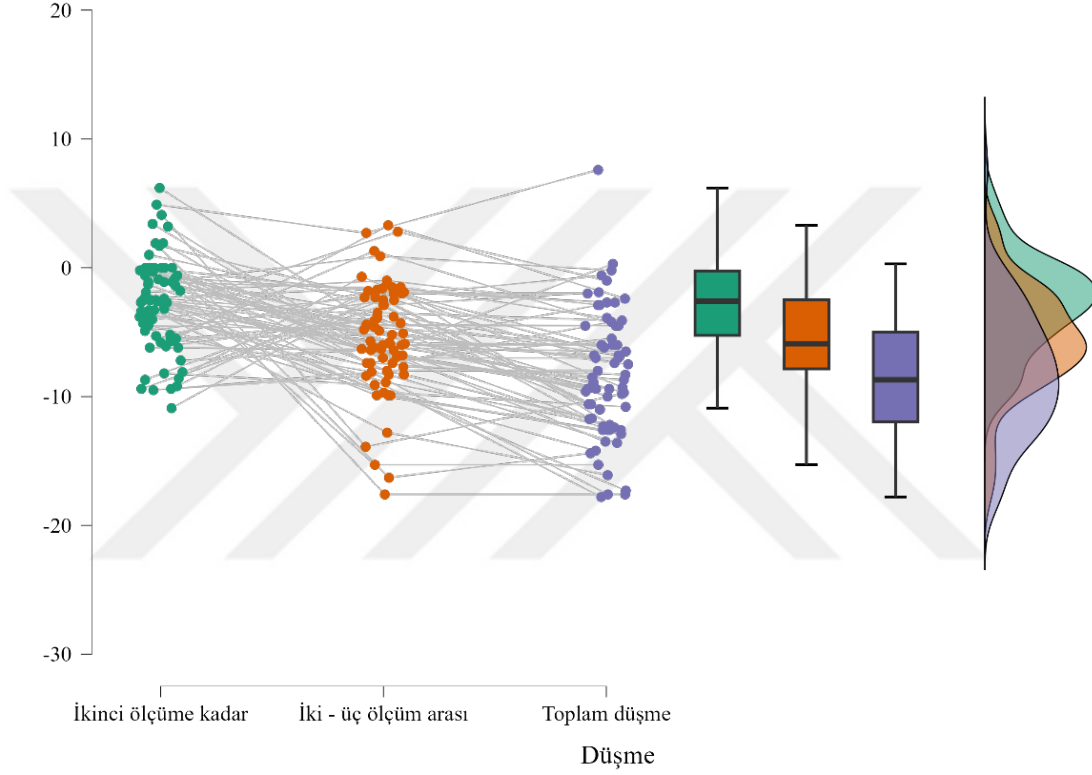
Çalışmaya dahil edilen 118 olgunun büyük çoğunluğunda ACTH uyarı testi uygulanmamıştır (%94,1, n=111). Test yapılan yedi olgunun %71,4'ünde (n=5) pozitif sonuç, %28,6'sında (n=2) ise negatif sonuç elde edilmiştir. 17-OHP pik ortalama değer $17,2 \pm 4,0$ (min=11,8; maks=20,0) bulunmuştur. Kortizol pik değeri ortalama $25,5 \pm 8,1$ (min=15,7; maks=37,2) olarak saptanmıştır.

4.5. 17 Hidroksi Progesteron (17-OHP) Zamana Bağlı Değişim

Çalışmaya dahil edilen 118 olgunun başvuru yaşı ortalama 29 gün (SS=27; Medyan=22; min=8; maks=196) olarak saptanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru 17-OHP düzeyleri (N=116) ortalama 12,48 ng/ml (SS=4,82; Medyan=12,55; min=0,70; maks=21,20) olarak ölçülmüştür. İkinci 17-OHP ölçümü (N=99) ortalama 8,87 ng/ml (SS=5,44; Medyan=9,00; min=0,10; maks=20,00) olup, bu ölçüm başvurudan ortalama 93 gün sonra (SS=110,74; Medyan=60; min=27; maks=720) yapılmıştır. Üçüncü 17-OHP ölçümü (N=71) ortalama 4,96 ng/ml (SS=4,06; Medyan=3,60; min=0,10; maks=18,00) olup, başvurudan ortalama 129 gün (SS=84,38; Medyan=111; min=45; maks=501) sonra gerçekleştirilmiştir.

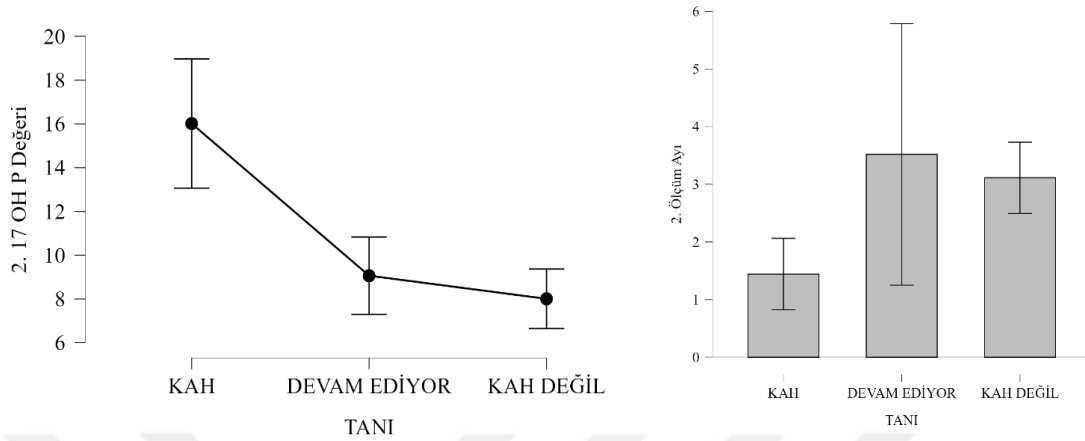
Zaman içindeki değişim incelendiğinde, birinci ölçümden ikinci ölçüme ortalama 3,82 ng/ml'lik (SS=4,48; Medyan=3,00) bir düşüş gözlenmiştir. İkinci

ölçümden üçüncü ölçüme ortalama 5,58 ng/ml’lik (SS=4,14; Medyan=5,90) ek bir düşüş olmuştur. Birinci ölçümden üçüncü ölçüme kadar olan toplam düşüş ise ortalama 8,34 ng/ml (SS=4,90; Medyan=8,70) olarak hesaplanmıştır.



Çizelge 1.5. 17-OHP değerlerinin zamana göre değişimini gösteren raincloud plot(nokta, boxplot ve violin kombinasyonu kombine dağılım göstergesi) çizelgesi

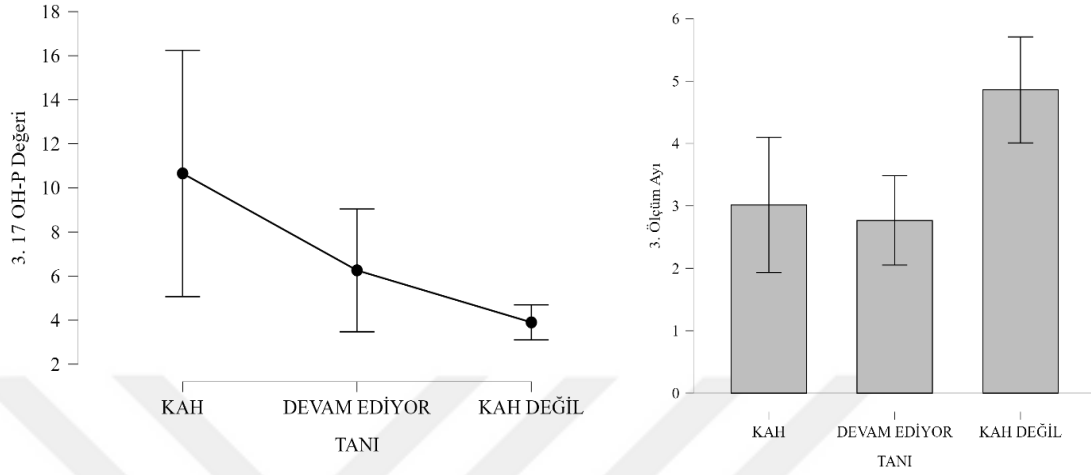
Aylık düşüş hızları incelendiğinde, birinci ve ikinci ölçümler arasındaki ortalama azalma $-0,049$ ng/ml/ay (SS=0,063; medyan= $-0,043$) iken, ikinci ve üçüncü ölçümler arasındaki ortalama azalma $-0,053$ ng/ml/ay (SS=0,042; medyan= $-0,053$) olarak bulunmuştur. Bulgular, 17-OHP düzeylerinde zaman içinde düzenli ve kademeli bir azalma eğilimi olduğunu göstermektedir.



Çizelge 1.6. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde yapılan ikinci 17-OHP değerlerinin (ng/ml) ve ölçüm zamanının (hasta yaşı) tanı grupları içerisinde dağılımının şematik gösterimi

İkinci ölçüm 17-OHP düzeyleri, tanı grupları arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ($p < 0,001$). KAH grubunun ortalama 17-OHP değeri (Ort.=16.01; SS=3,19), tanımlama süreci devam eden gruba (Ort.=9,06; SS=4,56) ve KAH dışlanmış gruba (Ort.=8,01; SS=5,45) kıyasla belirgin şekilde yüksektir.

Kruskal–Wallis testi, tanı grupları arasında ikinci 17-OHP ölçümünün yapıldığı gün sayısında anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p=0,018$). KAH grubunda (med=30; SS=20.0), tanımlama devam eden grupta (med=54, SS=175.5) ve KAH dışlanmış grupta (med=60, SS=110.7) bulunmuştur. Buna göre KAH grubunda ikinci ölçüm gün sayısının KAH dışlanmış gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,028$). Diğer grup karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Çizelge 1.7. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde yapılan 3. 17-OHP değerlerinin ve ölçüm zamanının (hasta yaşı) tanı grupları içerisinde dağılımının şematik gösterimi

KAH grubunda (Ort.=10,66; SS=6,04) üçüncü 17-OHP düzeyleri, KAH dışlanmış gruba (Ort.=3,90; SS=2,85) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Diğer grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Üçüncü 17-OHP ölçüm günü gruplar arasında gruplar anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Çoklu karşılaştırmalar, tanımlama devam eden grubun ölçüm gününün (med=75, SS=33,8) KAH dışlanmış gruba (med=120, SS=91,6) kıyasla anlamlı olarak daha erken olduğunu ortaya koymuştur ($p=0,001$).

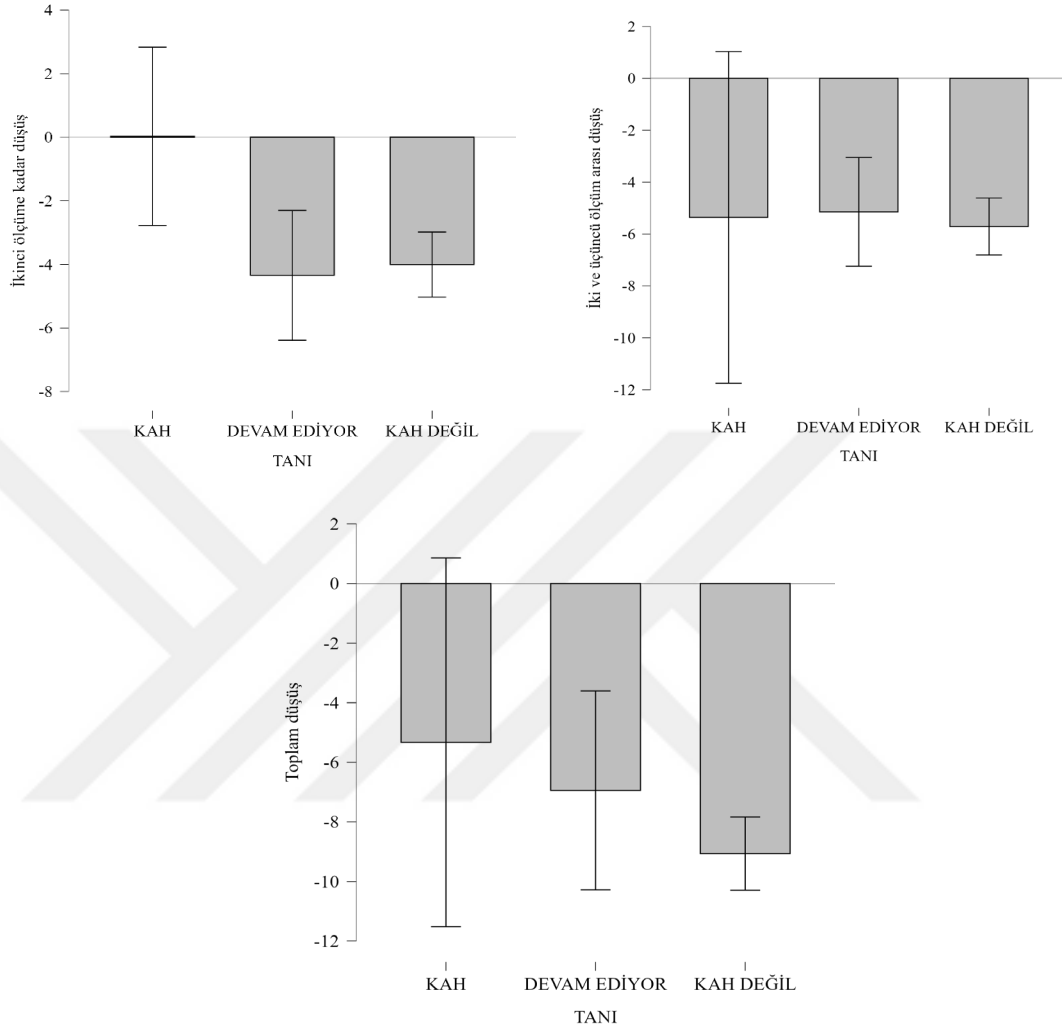
Zamanlar arası değişim farkları ve düşüş hızları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 2.5. Konjenital adrenal hiperplazi tanı grupları arasında 17-OHP (ng/ml) düzeylerinin zamana bağlı değişimi

	KAH (N=7)	Tanımlama Devam Ediyor (N=46)	KAH Değil (N=65)	Toplam (N=118)	p
Başvuru 17-OHP (ng/ml)					0,078
Ort (SS)	16,0 (2,5)	12,9 (4,0)	11,9 (5,4)	12,5 (4,8)	
Min-maks	12,6–20,0	2,5–20,0	0,7–21,2	0,7–21,2	
Başvuru Yaşı (gün)					0,255
Med (SS)	20 (13,4)	19,5 (11,4)	22 (35,0)	22 (27,6)	
Min-maks	13,0–51,0	8,0–56,0	11,0–196,0	8,0–196,0	
İkinci 17-OHP (ng/ml)					<0,001
Ort (SS)	16,0 (3,2)	9,1 (4,6)	8,0 (5,4)	8,9 (5,4)	
Min-maks	12,4–20,0	0,1–17,3	0,3–20,0	0,1–20,0	
İkinci 17-OHP (gün)					0,018
Med (SS)	30 (20,0)	54 (175,5)	60 (74,1)	60 (110,7)	
Min-maks	30,0 – 81,0	30,0 – 720,0	27,0 – 348,0	27,0–720,0	
Üçüncü 17-OHP (ng/ml)					0,024
Ort (SS)	10,7 (6,0)	6,3 (4,4)	3,9 (2,9)	5,0 (4,1)	
Min-maks	2,4–17,5	2,8–18,0	0,1–13,0	0,1–18,0	
Üçüncü 17-OHP (gün)					<0,001
Med (SS)	75 (35,2)	75 (33,8)	120 (91,6)	111 (84,4)	
Min-maks	45,0 – 141,0	45,0 – 180,0	60,0 – 501,0	45,0 – 501,0	

Tablo 2.5.(devamı) Konjenital adrenal hiperplazi tanı grupları arasında 17-OHP (ng/ml) düzeylerinin zamana bağlı değişimi

	KAH (N=7)	Tanımlama Devam Ediyor (N=46)	KAH değil (N=65)	Toplam (N=118)	p
Birinci ve ikinci ölçüm arası değişim					0,057
Ort (SS)	0,0 (3,0)	-4,3 (5,3)	-4,0 (4,1)	-3,8 (4,5)	
Min-maks	-3,8 – 6,2	-16,6 – 4,9	-19,9 – 4,1	-19,9 – 6,2	
İkinci ve üçüncü ölçüm arası değişim					0,904
Ort (SS)	-5,3 (6,9)	-5,1 (3,3)	-5,7 (3,9)	-5,6 (4,1)	
Min-maks	-17,6 – 2,9	-9,9 – 2,7	-16,3 – 3,3	-17,6 – 3,3	
Birinci ve üçüncü ölçüm arası değişim					0,091
Ort (SS)	-5,3 (6,7)	-6,9 (5,3)	-9,1 (4,4)	-8,3 (4,9)	
Min-maks	-17,6 – 0,3	-12,9 – 7,6	-17,8 – -0,6	-17,8 – 7,6	
Birinci ve ikinci ölçüm arası değişim hızı (ng/ml/ay)					0,118
Ort (SS)	0,0 (0,1)	-0,1 (0,1)	-0,0 (0,1)	-0,0 (0,1)	
Min-maks	-0,0 – 0,1	-0,2 – 0,1	-0,2 – 0,1	-0,2 – 0,1	
İkinci ve üçüncü ölçüm arası değişim hızı (ng/ml/ay)					0,599
Ort (SS)	-0,1 (0,1)	-0,1 (0,0)	-0,0 (0,0)	-0,1 (0,0)	
Min-maks	-0,1 – 0,0	-0,1 – 0,0	-0,1 – 0,0	-0,1 – 0,0	



Çizelge 1.8. 17-OHP (ng/ml) düzeylerinde gruplar arasında zamana bağlı düşmenin gösterildiği tabloda yer alan verilerin şematik halde gösterimi

5. TARTIŞMA

5.1 Olguların Başvuru Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne yüksek 17-OHP tarama testi sonucuyla yönlendirilen toplam 118 yenidoğanın ve infantın verilerini kapsamaktadır. Olguların cinsiyet dağılımı, %35,6 kız ve %64,4 erkek olarak belirlenmiştir. İzlemde KAH tanısı koyulmuş hastalarda ise bu oran %42,8 kız ve 57,2 erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımında erkek olguların fazlalığı dikkat çekmektedir. KAH otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (41). Bu nedenle ile cinsiyetler arasında eşit dağılması beklenirken Çin'de yürütülen geniş ölçekli bir meta-analizde erkek/kız oranı 1,92:1 olarak rapor edilmiş, bu durumun biyolojik faktörlere ek olarak tarama duyarlılığındaki farklılıklarla da ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (66). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir meta-analiz erkeklerde duyarlılığın kızlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (12). Çalışmamızda erkek bebek oranının yaklaşık iki kat daha fazla bulunması literatür ile uyumludur. Diğer yandan 46,XX karyotipli kız bebeklerde doğumda genital virilizasyon gibi fiziksel belirtiler gözlemlenebilirken, 46,XY karyotipli erkek bebeklerde belirgin fiziksel bulgular olmayabilir (51). Bu nedenle sadece klinik ve muayene bulguları ile erkek infantların erken tespiti zor olabilir dahası gözden kaçabilir. Çalışmamızda erkek olguların sayısının kızlardan fazla olması (%64,4'e %35,6), tez çalışmasının araştırma konusuna özgü olduğunu ve yenidoğan taramasının erkek infantları da yüksek oranda belirleme yeteneğini yansıttığını göstermektedir.

Çalışmamızda tarama pozitifliğinden çocuk endokrinolojisi başvurusuna kadar geçen sürenin ortalama 29 gün olması, zamanlamanın kritik kabul edildiği KAH için bildirilen uluslararası zaman hedeflerinin üzerinde görünmektedir. ABD Sağlık Kaynakları ve Hizmetleri İdaresi (HRSA), zaman-kritik durumlarda tarama sonucunun en geç yaşamın beşinci gününde klinisyene ulaştırılmasını önermektedir (67). ABD

eyalet programlarından derlenen bir analizde doğumdan tanının doğrulanmasına medyan sürenin 10 gün olduğu; ayrıca CAH sonuç raporlaması için medyan 4 gün olduğu bildirilmiştir (68). Tarihsel karşılaştırmalar, yenidoğan taramasının tanı yaşını anlamlı biçimde kısalttığını göstermektedir: tarama öncesi dönemde tuz kaybettiren erkek bebeklerde medyan tanı yaşı 26 gün iken tarama döneminde 12 güne düşmüştür (38). Farklı programlarda doğrulama/tanı zamanlaması değişkenlik göstermektedir: Britanya kohortunda medyan tanı 5–6 gün, Litvanya verisinde medyan doğrulama 15 gün, bazı Brezilya serilerinde ise medyan 39 gün bildirilmiştir (69-71). Tarama sürecinin zamanlamasını etkileyen laboratuvar ve lojistik faktörler (ör. örnekleme yaşı, erken taburculuk, laboratuvara ulaştırma ve raporlama süreleri) literatürde ayrıntılı olarak vurgulanmıştır (72). Merkezimizdeki 29 günlük ortalama başvuru süresi, raporlanan 5–15 günlük hedef ve medyan değerlerin üst sınırında yer almaktadır (68). Bu bilgiler ışığında yerel bildirim–yönlendirme–doğrulama basamaklarını güçlendirecek yeni yöntemlere ihtiyaç olduğu çıkarımı yapılabilir.

5.2. Çalışmadaki Olguların Konjenital Adrenal Hiperplazi Topuk Tarama Testi Pozitif Prediktif Değerleri ve Yanlış Pozitif Oranları

Çalışmamızda, incelenen 118 vakadan 46'sının (%39) tanı sürecinin devam etmekte, 65'inin (%55,1) KAH tanısı ekarte edilmiş, yedi (%5,9) hastaya KAH tanısı koyulmuştur. Bu veri çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biridir. Bu durum, KAH yenidoğan tarama testinin yüksek yanlış pozitif oranını ve dolayısıyla düşük pozitif prediktif değerini (PPV) açıkça ortaya koymaktadır (73). Çalışmamızda gözlemlenen %5,9'luk PPV, Türkiye'deki 241.083 yenidoğanın tarandığı genişletilmiş pilot çalışmada elde edilen %1,9'luk PPV oranından daha yüksektir (13). Ancak, bu oran, Hollanda (%65) (74) ve Yeni Zelanda (%45,8) (75) gibi gelişmiş iki basamaklı test protokolleri kullanan ülkelerin PPV değerlerinin oldukça altındadır. Bu

karşılaştırma, yerel tarama protokollerinin etkinliğinin artırılması gerektiğini göstermektedir.

Gözlemlenen düşük PPV'nin temel nedenlerinden biri de literatürde belirtildiği gibi, immunoassay testlerinin özgüllük eksikliğidir (72). Bu testler, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda bulunan diğer steroidlerle çapraz reaksiyona girebilir (75). Tarama testinin yüksek 17-OHP düzeylerini belirlemede duyarlı olmasına rağmen, bu değerlerin birçoğu fizyolojik faktörlerden (doğum stresi, adrenal bezin immatüritesi) kaynaklanabilir (72). Bu veriler, özellikle tarama algoritmalarının yalancı pozitifliği azaltacak şekilde güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5.3. Akraba Evliliği ve Genetik Yükün Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanısı Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızda, konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan yedi vakadan ikisinde (%28,6) akraba evliliği öyküsü bulunması, yenidoğan taramasından elde edilen bulgularla yerel genetik risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($p<,001$). Tanı almayan grupta bu oran %3,1'de kalmıştır. Bu bulgu, otozomal resesif kalıtım gösteren KAH'ta akraba evliliğinin hastalık riskini artırdığına ilişkin mevcut literatürle uyumludur (6). Özellikle Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinde akraba evliliklerinin yaygınlığı nedeniyle KAH insidansının Batı ülkelerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12, 76). Türkiye'de yapılan pilot çalışmalar, ülke genelindeki yüksek akraba evliliği oranının, KAH gibi otozomal resesif hastalıkların insidansını artırdığını ortaya koymaktadır. Nitekim, 38.935 infantın tarandığı bir çalışmada, klasik 21-OH eksikliği insidansı 1:7,787 olarak tahmin edilmiştir ki bu oran, çoğu batı popülasyonundan belirgin şekilde yüksektir (3). Bu durum, Körfez Arap Ülkeleri'ndeki yüksek insidans oranlarıyla (örneğin, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1:9,030, Suudi Arabistan'da 1:7,908) paralellik göstermektedir ve bu

benzerlik, her iki bölgede de yaygın olan akraba evliliği geleneğiyle ilişkilendirilmektedir (3, 77).

Yenidoğan topuk taraması ile yönlendirilen konjenital adrenal hiperplazi ön tanılı olgularımızda aile öyküsü sıklığının %3,4 olarak saptanması, yenidoğan tarama programlarına dayalı serilerde düşük aile öyküsü verileriyle uyumludur. Örneğin, Güney Galler iki basamaklı tarama değerlendirmesinde tanı alan 19 olgunun yalnızca birinde aile öyküsü mevcuttur (78). New York Eyaleti yenidoğan tarama programında ise 2007–2014 arasında bildirilen 108 kesin KAH olgusunun %69'u, bilinen bir klinik bilgi veya aile öyküsü olmaksızın yalnızca tarama ile saptanmıştır; bu da yenidoğan tarama programı temelli yaklaşımlarda çoğu olguda aile öyküsünün bulunmadığını destekler (79).

Çalışmamızın bulguları, Antalya İlindeki genetik havuzun, KAH insidansı üzerindeki etkisini yerel düzeyde desteklemektedir. KAH tanısı almayan ve tanı süreci devam eden gruplarda akraba evliliği oranlarının çok daha düşük olması (%3,1 ve %0), akraba evliliği öyküsünün KAH tanısı için güçlü bir prediktif faktör olduğunu vurgulamaktadır.

5.4. Klinik Bulgular ile Tarama Testi Sonuçları Arasındaki İlişki

Çalışmamızda yer alan olguların büyük çoğunluğunun (%98,3) başvuru anında semptomsuz olması, KAH yenidoğan tarama programlarının kritik önemini vurgulayan bir diğer önemli bulgudur. Sadece bir olguda kusma ve bir olguda beslenmede azalma gibi semptomlar bildirilmiştir. Bu durum, tarama testinin klinik bulgu ortaya çıkmadan önce olguları saptamada etkin olduğunu göstermektedir. Literatürde de tarama ile yönlendirilen bebeklerin büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu ve tanı konulan vakaların da sıklıkla elektrolit bozukluğu veya virilizasyon gibi belirgin semptomlar gelişmeden tanı aldığı vurgulanmaktadır (76, 80).

Yenidoğan tarama testleri, özellikle tuz kaybı krizi gibi yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilen ciddi KAH formlarını, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce saptamayı hedefler (72). Bu semptomlar (kusma, iştahsızlık, letarji, dehidrasyon) genellikle doğumdan birkaç hafta sonra, adrenal krizin başlangıcıyla birlikte ortaya çıkar ve bu durumlarda acil tıbbi müdahale gereklidir (81, 82). Çalışmamızın, neredeyse tüm KAH hastaların semptomsuz bir şekilde tespit edildiğini göstermesi, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne yönlendirilen vakaların önleyici tarama programı sayesinde potansiyel olarak ciddi klinik sonuçlardan korunduğuna işaret etmektedir.

5.5. Genetik Testlerin Sınırlı Kullanımı ve Potansiyeli

Çalışmamızda ileri genetik inceleme yalnızca dört olguda (%3,4) yapılmış olup bu oran düşüktür. Günümüzde genetik doğrulama, fenotip-genotip korelasyonlarının ortaya konulması ve tedavi takibinin kişiselleştirilmesi açısından önemli bir araçtır. Ancak maliyet ve erişim kısıtlılıkları nedeniyle rutin uygulamaya her merkez entegre edilememektedir. İleri genetik testler, KAH fenotip ve genotipleri arasında güçlü bir korelasyon gösterdiğinden, klinik fenotipin belirlenmesine de yardımcı olabilir ve bu da tedavi yönetimini optimize etmede değerli olabilir. Çalışmamızda, genetik incelemenin sınırlı kullanımı, genetik tanının rutin klinik pratikte daha yaygın hale getirilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.6. Klinik İzlem ve Süresi

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne yönlendirilen 118 olgudan 53'ünün (%44,9) hâlen takipte olması ve takibi tamamlanan 65 (toplam popülasyonun %55,1'i) olguda ortalama takip süresinin 9,1 ay olması, KAH şüphesiyle izlenen infantların yönetiminde uzun süreli bir klinik izlemin gerekliliğini

göstermektedir. Takiplerimiz serum 17-OHP düzeyleri normalleşene (<2 ng/ml) kadar devam etmiş bu süre zarfında izlenen hastalarda hiponatremi, hiperkalemi, hipotansiyon ve hipoglisemi gibi adrenal yetmezlik bulgularına dikkat edilmiş; klinik semptom ve bulgulara patoloji görülmemesi ile takip sonlandırılmıştır.

Bu süre, prematüre bebeklerde 17-OHP düzeylerinin spontan normalleşmesine odaklanan bazı kohortlara kıyasla uzundur. Örneğin “transient hiper-17-OHPemi” fenotipi tanımlanan bir Avrupa serisinde, KAH dışlanan bebeklerin 3. ayda serum 17-OHP düzeylerinin normalleştiği rapor edilmiştir (83). Buna karşılık, program uygulamaları ve sonlandırma ölçütlerindeki farklılıklar izlemin anlamlı ölçüde uzayabileceğini de göstermektedir: Brezilya’dan üç yıllık bir program değerlendirmesinde yenidoğan taraması ile yönlendirilen olgular ortama 17 (2,6–34) ay izlenmiş ve 17-OHP normalleşene kadar takip sürdürülmüştür (69). Madrid serisinde ise “geçici yükselme” olgularının tanımı gereği 17-OHP’nin ilk yıl içinde kendiliğinden düşmesi izlemin bitiş ölçütü olarak kullanılmıştır (84).

Bu çerçevede bizim 9,1 aylık ortalamamız, erken normalleşmenin baskın olduğu kısa izlemleri serilerden uzun, ancak 12–17 ay ve üzerine uzayan programlara göre daha kısadır; farklılığın, kohort bileşimi (yüksek prematürite/yenidoğan yoğun bakım yatışı oranı), laboratuvar algoritması ve izlem sonlandırma için kullanılan düşük eşikle ilişkili olması olasıdır (72).

5.7. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığının Etkisi

Çalışmamızda olguların doğum haftası dağılımı incelendiğinde, büyük oranda prematüre (≤ 36 hf, %84,7) bebeklerin yer aldığı görülmektedir. Ortalama doğum ağırlığı 2467,3 gr olup, olguların %59,3’ü 1500–2499 gr arasında, %40,7’si ise ≥ 2500 gr olarak doğmuştur. Bu sonuç, olguların büyük oranda düşük doğum ağırlıklı bebeklerden oluştuğunu göstermektedir. Literatürde, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğumun yenidoğan taramalarında 17-OHP düzeylerini yükselten ve

yalancı pozitifliklere yol açan en önemli biyolojik faktörlerden biri olduğu vurgulanmaktadır (72). Güran ve ark. (13) tarafından yürütülen geniş ölçekli Türkiye kohortunda da ilk basamakta taramayı geçemeyen olguların çoğunluğunu 32–36. gebelik haftasında ve/veya 1500–2500 gr doğan bebekler oluşturmuştur. Bulgularımıza benzer şekilde, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yanlış pozitiflik oranlarının belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir. İmmatür adrenal steroid metabolizması ve eşlik eden neonatal stres faktörleri, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 17-OHP düzeylerinin daha yüksek bulunmasına neden olmaktadır (76). Bu bulgular, özellikle tarama algoritmalarında doğum ağırlığına ve gestasyonel yaşa uyarlanmış cut-off değerlerinin kullanılmasının gerekliliğini desteklemektedir.

5.8. 17-OHP Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Araştırılması; Serum ve Topuk Kanı Ölçümlerine Bu Etkinin Yansıması

5.8.1. Çoğul Gebeliğin 17-OHP Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızda olguların %25’inde çoğul gebelikle doğum öyküsü bulunmakta olup, çoğul gebelikle doğum varlığı ile 17-OHP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Topuk kanı ve ilk başvuru serum 17-OHP değerleri hem çoğul gebelikle doğum öyküsü olan hem de olmayan bebeklerde benzer bulunmuştur. Bu bulgu, çoğul gebelikle doğumun tek başına 17-OHP düzeylerini etkilemediğini göstermektedir.

Literatürde çoğul gebeliklerin yenidoğan tarama sonuçlarına etkisine dair veriler sınırlıdır. Prematürite ve düşük doğum ağırlığının, çoğul gebeliklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir ve bu faktörlerin 17-OHP düzeylerini artırarak yalancı pozitiflik riskini yükselttiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (5, 76). Ancak bizim olgularımızda prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olguların yüksek oranı dikkate

alındığında, çoğul gebelikle doğumun bağımsız bir risk faktörü oluşturmadığı anlaşılmaktadır.

Literatürde çoğul gebelikle doğum ve 17-OHP düzeyleri arasındaki ilişkiyi direkt olarak inceleyen kaynaklar sınırlıdır. Ancak çoğul gebeliklerin genellikle prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olması nedeniyle, bu grubun dolaylı yoldan yanlış pozitiflik riskini artırabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, çoğul gebelikle doğum tek başına 17-OHP düzeyleri üzerinde etki göstermemektedir.

5.8.2. Cinsiyet ile Doğum Haftası-Doğum Ağırlığı İlişkisi ve 17-OHP Düzeyi ile İlişkileri

Çalışmamızda doğum ağırlığı ve gebelik haftası dağılımları cinsiyete göre incelendiğinde, anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Kız olguların %38,1'i, erkek olguların ise %42,1'i ≥ 2500 gr olarak doğmuştur. Benzer şekilde, 1500–2499 gr aralığında doğan bebeklerin oranı kızlarda %61,9, erkeklerde %57,9 olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum haftası dağılımı da benzer şekilde cinsiyetler arasında paralellik göstermektedir; kızlarda %85,7, erkeklerde %84,2 oranında bebekler ≤ 36 haftada doğmuştur.

Bu bulgular, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın cinsiyetten bağımsız olarak 17-OHP düzeylerini etkileyen temel biyolojik faktörler olduğunu desteklemektedir. Nitekim literatürde cinsiyetin 17-OHP düzeylerine etkisinin sınırlı olduğu, esas belirleyicilerin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı olduğu vurgulanmaktadır (72). Ayrıca, Güran ve ark. (13) Türkiye’de gerçekleştirdiği genişletilmiş tarama çalışmasında da, tarama sonrası ileri incelemeye yönlendirilen bebeklerde cinsiyet dağılımının ise anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, çalışmamızda elde edilen sonuçlarla örtüşmektedir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası cinsiyete göre

anlamalı bir farklılık göstermemekte olup, cinsiyetin 17-OHP düzeyleri üzerindeki etkisi sınırlıdır.

5.8.3. Doğum Ağırlığı ile 17-OHP Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmamız, doğum ağırlığı ile hem ilk topuk kanı 17-OHP değerleri hem de hastane başvuru değerleri arasında anlamalı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Analizler, 2500 gr'ın altındaki düşük doğum ağırlıklı bebeklerin topuk kanı 17-OHP değerlerinin, 2500 gr ve üzerindeki bebeklere göre anlamalı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (Ort. 11.7 ng/ml'ye karşılık 6.96 ng/ml; $p=0,004$). Bu bulgu, prematüre infantlarda adrenal fonksiyonların olgunlaşmamışlığı nedeniyle 17-OHP seviyelerinin fizyolojik olarak daha yüksek olmasına dair genel literatürle tamamen uyumludur (72, 85).

Akdeniz Üniversitesi Hastanesine yönlendirilen yenidoğanlarda gözlemlenen yüksek yanlış pozitif oranının ana nedenlerinden birinin, prematüre bebeklerin fizyolojik olarak yüksek 17-OHP seviyeleri olduğunu göstermektedir. Ulusal tarama programında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre ayarlanmış cut-off değerlerinin güncellenmesinin yalancı pozitifliği azaltmada kritik rol oynayacağını desteklemektedir. Ancak, çalışmanın bir diğer bulgusu; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne başvuru anındaki serum 17-OHP değerleri incelendiğinde, 2500 gr ve üzerindeki bebeklerin değerlerinin (Ort. 14.21 ng/ml), düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlerinden (Ort. 11.3 ng/ml) anlamalı derecede yüksek olduğunu göstermektedir ($p<0,001$).

Prematüre infantlarda yüksek topuk kanı 17-OHP seviyeleri, genellikle fizyolojik olgunlaşma ile zamanla düşme eğilimindedir (72, 86). Buna karşılık, normal doğum ağırlığına sahip ve yüksek tarama sonucuyla yönlendirilen bebeklerin bir kısmının, gerçek KAH vakaları olma olasılığı daha yüksektir (8, 79, 87). Başvuru zamanının standardize edilmemiş olması ve ikincil özelliklerin etkisinin zamanla

sönümlenmiş olması (çevresel stres, düşük doğum ağırlığı, prematürite) ≥ 2500 gr grubunda serum 17-OHP düzeylerinin daha yüksek bulunmasının bir diğer nedeni olarak açıklanabilir. Türkiye’den Güran ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) bebeklerde tarama sırasında yalancı pozitifliklerin daha sık olduğu, ancak serum testlerinde değerlerin daha değişken seyrettiği belirtilmiştir. Immunoassay testleri, özellikle prematüre bebeklerde yüksek seviyelerde bulunan steroidlerle çapraz reaksiyona girerek yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır (73).

5.8.4. Gestasyonel Doğum Haftası ve 17-OHP Değeri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda topuk kanı 17-OHP düzeyleri ve doğum haftası arasında ilişki incelendiğinde, 36 hafta ve altı grupta ortalama 17-OHP düzeyi 10,8 ng/ml iken >37 hafta bebekler için bu değer 4,14 ng/ml’dir. Aradaki fark anlamlı olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$). Buna karşılık, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde ilk başvuru sırasında ölçülen serum 17-OHP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgu, tarama testinde prematüre ve düşük gestasyon haftalı bebeklerde yalancı pozitifliklerin sık görülmesine rağmen, doğrulama testlerinde bu farkın kaybolabileceğini göstermektedir.

Literatürde prematüre ve düşük gestasyon haftalı bebeklerde 17-OHP düzeylerinin yüksek bulunması yaygın olarak rapor edilmiştir. Held ve ark. (72), adrenal immatürite, fetal-neonatal stres ve kortizol prekürsör birikiminin prematüre bebeklerde 17-OHP düzeylerini yükselttiğini ve bunun yalancı pozitifliklere yol açtığını belirtmiştir. Güran ve ark. (13) tarafından yürütülen Türkiye kohortunda da tarama pozitifliği ile doğum haftası arasında güçlü ilişki saptanmış, özellikle 32–36 hafta doğan bebeklerde yalancı pozitiflik oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Van der Kamp ve ark. (88) doğum ağırlığına göre yapılan sınıflamanın prematürelerde yetersiz olduğunu, gebelik haftasına göre sınıflamanın yanlış pozitifliği daha etkin şekilde azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde, Hayashi ve ark. (65)

çalışmasında da örnek alınma yaşı ve doğum ağırlığına göre ayarlanan cut-off değerlerinin tarama verimliliğini artırdığı bildirilmiştir.

Ancak, bu bulgulara ek olarak, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne ilk başvuru anındaki 17-OHP değerlerinin, doğum haftası grupları arasında anlamlı bir fark göstermemesi ($p=,319$) çalışmanın önemli bir diğer sonucudur. Bu, ilk tarama testinin sonuçlarının klinikteki değerlendirme anında değiştiğini ve prematüriteye bağlı fizyolojik 17-OHP yüksekliğinin zamanla düzelme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Topuk kanı testinden ortalama 29 gün sonra yapılan bu ikinci ölçümde, prematüre bebeklerin 17-OHP değerleri, muhtemelen adrenal olgunlaşma nedeniyle normalleşirken, gerçekten KAH tanısı alan bebeklerin yüksek 17-OHP seviyeleri korunmuş olabilir (72). Diğer bir neden ise hem topuk tarama testi hem serumda immünoassay tabanlı ölçümün kros-reaktivite sınırlılıkları olabilir. Nitekim immünoassay yöntemleri steroid sülfatlarla çapraz reaksiyona duyarlı iken, serum ölçümleri bu etkenden daha az etkilenmektedir. Fingerhut ve ark. (75) çalışmasında immünoassay'de görülen yalancı pozitifliğin önemli bir kısmının bu çapraz reaksiyonlardan kaynaklandığı ve basit ekstraksiyon yöntemleriyle yanlış pozitifliklerin %40 oranında azaltılabildiği bildirilmiştir.

Bu bulgular bütünü, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ndeki yenidoğan tarama ve izlem protokollerinin etkinliğini artırmak için iki önemli stratejinin benimsenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Birincisi, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı infantlar için doğum ağırlığına ve/veya gestasyonel yaşa göre ayarlanmış, mevcut algorithmadan daha spesifik kesim değerlerinin kullanılmasıdır. İkincisi, LC-MS/MS gibi daha özgül ikinci basamak testlerin, özellikle de 21-deoksikortizol ölçümünün, ilk testte yüksek çıkan tüm vakalar için uygulanmasıdır. Bu strateji, gereksiz geri çağırımları ve klinik değerlendirmeleri azaltarak, sağlık hizmeti kaynaklarının gerçek pozitif vakalara odaklanmasını sağlayacaktır.

5.9. Yoğun Bakım Öyküsü ile Akut Stres Faktörlerinin 17-OHP Düzeyleri ve İzlem Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü bulunan bebeklerde topuk kanı 17-OHP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşın ilk başvuru serum 17-OHP düzeylerinin yoğun bakım yatışı olmayanlarda daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu durum, YDYBÜ’de yatan bebeklerde oluşan akut stres faktörlerinin etkisinin taburculuk sonrası dönemde sönümlenmesi ile açıklanabilir.

İkinci ve üçüncü 17-OHP ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması da fizyolojik/stres yanıtı ile yüksek olan seviyelerin zamanla stabilize olduğunu doğrulamaktadır. Literatürde, prematürite, ciddi neonatal hastalık ve perinatal stres faktörlerinin 17-OHP düzeylerini artırarak yalancı pozitif tarama sonuçlarına yol açabileceği defalarca rapor edilmiştir. Miller (89), bu biyolojik etkileşimi net olarak göstermiştir. Benzer şekilde Sarafoglou ve ark. (90), özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olgularda yalancı pozitifliklerin daha sık görüldüğünü vurgulamıştır. YDYBÜ’de izlenen prematüre ve/veya hasta yenidoğanlarda 17-OHP düzeyleri fizyolojik/stres yanıtı nedeniyle yükselmekte ve yalancı pozitiflik artmaktadır (91, 92). Bu bilgiler, bizim olgularımızdaki YDYBÜ öyküsü olan bebeklerde saptanan yüksek topuk kanı 17-OHP değerleri ile uyumludur.

Yoğun bakım öyküsü olmayan ve daha yüksek başvuru 17-OHP değerlerine sahip olan grubun, KAH tanısı konulan gerçek vakaları içermesi olasılığı daha yüksektir. Bu bebeklerdeki yüksek 17-OHP seviyeleri fizyolojik bir durumdan değil, patolojik bir enzim eksikliğinden kaynaklandığı için zamanla normalleşmez ve klinikteki ikinci ölçümlerde de yüksek kalma eğilimi gösterir.

Çalışmamızda çevresel stres faktörlerinin 17-OHP sonuçlarına etkisinin daha ayrıntılı gösterilmesi amacı ile vakalarda 10 günden fazla yatış öyküsü ve entübasyon hikayesi gibi etkenler tek tek incelenmiştir. Ülkemizde doğumu takiben iki topuk kanı örnekleme yapılmakta ve bu işlemler genellikle 7-10 gün arası süreç zarfında toplanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda 10 gün eşiği alınarak akut stres faktörlerin

etkisi net olarak gösterilmek istenmiştir. Bununla beraber entübasyon gibi invaziv işlemlerin etkisi gösterilmek istenmiş dolayı yoldan ciddi solunum sıkıntısı/yetmezliği etkileri dolayı yoldan gösterilmek istenmiştir.

Bizim çalışmamızda YDYBÜ’de 10 günden fazla yatış öyküsü olan olgularda topuk 17-OHP değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu; buna karşın Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru değerlerinin ve sonraki ölçümlerin farklı dağılımlar sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, YDYBÜ’de uzun süre yatan bebeklerde tarama testlerinde yalancı pozitiflik olasılığını artıran fizyolojik ve çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir.

Mevcut literatür de benzer yönde sonuçlar bildirmektedir. Prematüre ve yoğun bakım hastalarında adrenal immatürite, stres yanıtı ve hastalık ilişkili faktörler nedeniyle 17-OHP düzeylerinin yüksek saptandığı ve bunun yanlış pozitif tarama sonuçlarına yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (91, 92). Ayrıca, Yeni Zelanda’da yapılan bir çalışmada da yalancı pozitif sonuçların neredeyse tamamının prematüre veya hasta bebeklerden, özellikle YDYBÜ’de yatanlardan kaynaklandığı vurgulanmıştır (80).

Çalışmamız, entübasyon öyküsünün 17-OHP değerleri üzerinde, yoğun bakım öyküsüne benzer bir dinamik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. İlk topuk kanı 17-OHP düzeyleri, entübasyon öyküsü bulunan olgularda, olmayanlara kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir (Med=8,35 vs. Med=5,27), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır ($p=0,07$). Bu durum, entübasyon gerektiren ağır klinik tabloların veya prematüritenin yol açtığı fizyolojik stresin, başlangıç 17-OHP seviyelerini yükseltme potansiyeli olduğunu işaret etmektedir. Literatürde, solunum sıkıntısı sendromu ve perinatal asfiksi gibi stresli durumların, adrenal steroidogenez artırarak yüksek 17-OHP seviyelerine neden olduğu belirtilmektedir (93-95). Bununla beraber 10 günden fazla yatışı olanlarda bu farkın anlamlılığı daha yüksek şekilde belirtmesi stres faktörlerine maruz kalma süresinin de 17-OHP düzeylerine etki gösterdiği şeklinde yorumlanabilir.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne ilk başvuru anındaki 17-OHP değerleri incelendiğinde, entübasyon öyküsü olmayan olguların değerlerinin (Med=13,8), entübasyon öyküsü olanlardan (Med=11,0) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). Bu bulgu, daha önceki yoğun bakım öyküsü analizi ile paralellik göstermektedir. Vücudun çevresel etkenlere karşı gösterdiği bu yanıtın ilk serum ölçümüne kadar geçen sürede (ortalama 29 gün) sönümlendiği sonucuna varılabilir. Bu analizi destekler nitelikte, ikinci ($p=0,020$) ve üçüncü ($p=0,037$) ölçümlerde de entübasyon öyküsü olmayan grubun 17-OHP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksektir. İzlemde 17-OHP düzeylerinin gerilemesi bu durumun zamanla kendiliğinden düzeldiğini kanıtlamaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış, uzun süre yatış öyküsü ve entübasyon öyküsü gibi faktörler topuk kanı 17-OHP düzeylerinde yalancı pozitifliği artırıcı bir etken olarak görünmekte, ancak serum doğrulama testlerinde bu fark kaybolmakta veya tersine dönebilmektedir. Bu bulgu, tarama sonrası yönlendirmelerde yoğun bakım öyküsünün mutlaka dikkate alınması gerektiğini ve elde edilen tarama sonuçlarının klinik stres faktörleri (uzun süre yatış öyküsü, entübasyon öyküsü) dikkate alınarak yorumlanması gerektiğini gösterir. Hollanda'daki pilot çalışmada olduğu gibi, 21-deoksikortizol (21-DF) gibi son derece spesifik bir biyobelirtecini LC-MS/MS ile ikinci basamak test olarak kullanılması ve cut-off değerlerinin güncellenmesi bu iki farklı grubu daha erken ve daha güvenilir bir şekilde ayırabilir (74).

5.10. Takipten çıkma süresi ve çevresel stres faktörlerinin arasındaki ilişki

Çalışmamızda takipten çıkış ayı açısından YDYBÜ'de yatış öyküsü bulunan ve bulunmayan olgular karşılaştırıldığında, YDYBÜ öyküsü olanlarda takipten çıkış süresi daha uzun olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, 10 günden uzun süre YDYBÜ'de kalan bebeklerde takipten çıkış süresi daha yüksek seyretse de bu farklılık anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Entübasyon öyküsü

olan ve olmayan bebekler arasında da takipten çıkış süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bu bulgular, yoğun bakım ve entübasyon öyküsünün tarama sonrası biyokimyasal parametreleri etkileyebildiğini göstermesine rağmen, uzun dönem klinik izlemin süresine belirgin bir yansımasının olmadığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, yoğun bakım ve entübasyon öyküsünün tarama sonrası yanlış pozitiflik açısından önemli risk faktörleri olduğunu, ancak takipten çıkış süreleri üzerinde bağımsız ve belirgin bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Bu durum, tarama sonrası klinik yönetimde biyokimyasal doğrulama ve klinik izlem parametrelerinin doğum öyküsünden daha belirleyici olduğunu desteklemektedir.

5.11. Ölçüm Tutarlılığı ve İkinci Basamak Test Stratejilerinin Önemi

Topuk kanı 17-OHP ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde ilk başvuru sırasında ölçülen serum 17-OHP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r=0,110$; $p=0,268$). Ayrıca, iki ölçümün tutarlılığını gösteren Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analizi de zayıf bir uyum ($ICC=0,109$, $p=,133$) ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, tek bir yüksek 17-OHP ölçümünün, özellikle de sınır değerlere yakın sonuçların, klinik olarak ne kadar güvenilmez olabileceğini net bir şekilde gözler önüne sermektedir.

Literatürde immünoassay temelli topuk kanı 17-OHP ölçümleri ile serum 17-OHP arasındaki farklılıkların sıkça rapor edilmiş olmasıyla uyumludur. Fingerhut ve ark. (75), immünoassay yöntemlerinin özellikle 17-hidroksipregnenolon sülfat gibi steroid sülfatlarla çapraz reaksiyona girmesi nedeniyle yalancı yüksek sonuçlar verebildiğini ve bu nedenle topuk kanı ölçümleri ile serum ölçümleri arasında uyumun sınırlı olduğunu bildirmiştir. Held ve ark. (72), tarama testlerinin doğruluğunu etkileyen en önemli faktörlerden birinin analitik yöntem farklılıkları olduğunu,

immünoassay ile yapılan topuk kanı tarama ölçümlerinin özgüllüğünün düşük, buna karşılık serum ölçümlerinin daha güvenilir olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde, Olthof ve ark. (74) Hollanda’da yaptıkları çalışmada topuk kanı ile serum 17-OHP düzeyleri arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu ve ikinci basamak LC-MS/MS analizlerinin PPV’yi anlamlı derecede artırdığını rapor etmişlerdir. Türkiye’den bildirilen çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Güran ve ark. (3, 13), topuk kanı taramasında yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olduğunu, ancak serum doğrulama testleri ile bu oranların belirgin biçimde azaldığını göstermiştir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda saptanan düşük korelasyon ve uyum değerlerini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, topuk kanı ve serum 17-OHP ölçümleri arasındaki düşük düzeyde uyum, immünoassay tabanlı topuk kanı ölçüm yönteminin analitik sınırlılıklarını ve yalancı pozitiflik sorununu ortaya koymaktadır. Tarama programlarının özgüllüğünü artırmak için, serum doğrulama testlerinin yanı sıra ikinci basamak LC-MS/MS veya 21-deoksikortizol ölçümlerinin çocuk endokrinolojisi polikliniklerine entegrasyonu büyük önem taşımaktadır.

5.12. ACTH Uyarı Testi Bulgularının Değerlendirilmesi ve Tanısal Yaklaşım

Çalışmamızdaki 118 olgunun sadece yedisine (%5,9) ACTH uyarı testi uygulanması, bu testin, şüpheli vakaların küçük bir kısmında, özellikle de diğer bulguların kesin olmadığı durumlarda nihai tanısal doğrulama için saklı tutulduğunu göstermektedir. Çalışmamızın bulguları, hastane başvuru 17-OHP seviyelerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesiyle ($p=0,078$) tutarsız bir tablo sergilemesi, ACTH uyarı testinin bu belirsizliği gidermek için önemli bir araç olarak konumlandırıldığını göstermektedir.

Pediatric endokrinolojide standart 0,25 mg iv kosintropin (çok düşük doğum ağırlığında 0,125 mg) ile 0. ve 60. dk örnekleme önerildiği; en az 17-OHP ve kortizol ölçümünün gerekli olduğu bildirilmiştir (43). Bazal 17-OHP 2–12 ng/ml aralığındaysa ACTH testi önerilir; uyarı sonrası 17-OHP <12 ng/ml ise 21-OHD ekarte edilir (12, 43). Endocrine Society kılavuzu ve güncel derlemeler de neonatal tarama sonrası sınırdaki yükselmelerde dinamik test yaklaşımını destekler (96-98).

Test uygulanan yedi olgunun beşinde (%71,4) pozitif sonuç alınması, bu olguların KAH tanısı aldığını veya tanıya çok yakın olduğunu doğrulamaktadır. Ortalama 17-OHP pik değeri $17,2 \pm 4,0$ ng/ml olarak ölçülürken, kortizol pik değeri ortalama $25,5 \pm 8,1$ ng/ml olarak saptanmıştır. Bu veriler, bu spesifik alt grubun hormonal yanıtlarının patolojik olduğunu düşündürmektedir. Bu test sonuçları, ilk tarama testinin (topuk kanı 17-OHP) belirsiz olduğu vakalarda, KAH tanısının doğrulanması için klinik değerlendirmenin ve ileri laboratuvar testlerinin (ACTH testi gibi) ne kadar hayati olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu nedenle, seçilmiş az sayıda olguda saptanan yüksek pozitiflik oranı (71,4%) büyük olasılıkla klinik/biyokimyasal ön-seçim ile ilişkilidir (yüksek olasılıklı olgulara test yapılması). Kortizol piki ortalaması $\approx 25,5$ µg/dL olup, yaygın kabul gören ≥ 18 µg/dL normal yanıt eşiğini aşmaktadır (54, 99). Bu bağlamda, bir kısım olguda kortizol yanıtı korunmuşken 17-OHP yanıtının 21-OH Eksikliğine özgü biçimde yükselmesi, özellikle klasik olmayan fenotip olasılığını veya erken/parsiyel enzim defektini düşündürebilir; doğrulamada genotipleme/LC-MS steroid profili ile entegrasyon önerilir (13, 43, 74, 96).

5.13. Serum Sodyum, Potasyum ve Glukoz Düzeyleri ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne başvuran infantların serum sodyum değerlerinin ortalama 136,7 mmol/L olması ve

olguların büyük bir kısmının (%86,4) normonatremik olması, olgularımızın büyük oranda stabil klinik duruma sahip bebeklerden oluştuğunu göstermektedir. Benzer şekilde, Güran ve ark. (13) Türkiye'deki geniş kohortta tarama sonrası başvuran olguların çoğunda elektrolit bozukluğu olmadığını, yalnızca az sayıda KAH tanılı olguda hiponatremi geliştiğini bildirmiştir. Bu bulgular, bizim verilerimizle paralellik göstermektedir. Ayrıca, Olthof ve ark. (74) Hollanda'da yürüttüğü çalışmada da tarama sonrası yönlendirilen olguların çoğunda biyokimyasal olarak 17-OHP yüksekliği saptanmasına rağmen, elektrolit düzeylerinin büyük ölçüde normal sınırlarda kaldığı rapor edilmiştir. Ancak, en dikkat çekici bulgu hem topuk kanı hem de hastaneye ilk başvuru anındaki 17-OHP değerleri ile serum sodyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamasıdır (sırasıyla $p=,650$ ve $p=,589$). Bu bulgu, tuz kaybettiren tip KAH'ta beklenen yüksek 17-OHP seviyeleri ve buna eşlik eden hiponatremi ilişkisinin olgularımızda görülmediğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ilk başvuru sırasında değerlendirilen serum potasyum düzeylerinin ortalama 5,3 mmol/L olduğu ve olguların %83,1'inin 6 mmol/L altında normal değerler sergilediği görülmüştür. Hafif hiperkalemi (6-7 mmol/L) %15,3, ciddi hiperkalemi (>7 mmol/L) ise yalnızca %1,7 oranında saptanmıştır. Hiperkalemi varlığı ve 17-OHP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ne topuk kanı ne de serum 17-OHP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca olgularda hipoglisemiye rastlanmamış, tüm olgular normoglisemik olarak değerlendirilmiştir.

Bu beklenmedik sonucun birkaç olası nedeni bulunmaktadır. Birincisi, çalışmamızın düşük PPV'si (%5,9) nedeniyle, olguların büyük çoğunluğu (%55,1'i KAH tanısı almayan ve %39'u tanı süreci devam eden) aslında sağlıklı veya fizyolojik nedenlerle yüksek 17-OHP değerine sahip infantlardan oluşmaktadır. Gerçek KAH tanısı alan vaka sayısının (yedi olgu) azlığı, istatistiksel analizde anlamlı bir ilişkinin ortaya çıkmasını engellemiştir. İkincisi, yenidoğan tarama testleri, özellikle tuz kaybı krizi gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilen ciddi KAH formlarını, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit etmeyi hedefler. Literatürde KAH'ın tuz kaybı formunda hiponatremi ve hiperkalemi bulgularının genellikle yaşamın ilk 2-3

haftasında ortaya çıktığı belirtilmektedir. Speiser ve ark. (1) tarafından yayımlanan Endocrine Society kılavuzunda, klasik tuz kaybı formunun tipik olarak 2–3. haftalarda ciddi hiponatremi, hiperkalemi ve dehidratasyon ile prezante olduğu vurgulanmıştır. Toplam popülasyonda yedi hastaya KAH tanısı koyulmuş olup sadece bir olguda hiponatremi atağı öyküsü mevcuttur bu vaka tarama sonuçları ile yönlendirilmeden önce postnatal birinci haftasında hiponatremi ve letarji gibi semptomlar ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve taburculuk sonrası poliklinik takibine yönlendirilerek tedavisi düzenlenmiştir. Diğer altı vakaya adrenal kriz semptomları göstermeden tanısı koyulmuş ve tedavisi başlanmıştır. Diğer bir yandan yüksek 17-OHP ile yönlendirilen infantların serum sodyum düzeylerinin yüksek oranda normal olması, bu vakaların çok az bir kısmının gerçek bir adrenal kriz riski taşıdığını, ancak mevcut tarama protokolünün, çok sayıda sağlıklı infantın gereksiz yere klinik izleme alınmasına neden olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar, tarama sonrası yönlendirilen bebeklerin büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğunu, ciddi elektrolit dengesizliklerinin yalnızca az sayıda olguda ortaya çıktığını göstermektedir. Serum potasyum düzeylerinin tek başına ayırıcı tanı değeri sınırlı olmakla birlikte, klinik korelasyon ve seri biyokimyasal izlem gerçek KAH olgularının tanımlanmasında kritik öneme sahiptir.

5.14. Antropometrik Bulguların İzlem Sürecindeki Değeri ve Büyüme Dinamikleri

Çalışmamızda değerlendirilen 118 olgunun başvuruya ait antropometrik verilerinde, ortalama ağırlık SDS değeri $-1,6$ ($SS=1,3$) ve boy SDS değeri $-1,6$ ($SS=1,4$) olarak bulunmuştur. Bu değerler, olguların genelinde büyüme parametrelerinin normal dağılımın alt sınırına yakın olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, olguların büyük bir kısmının prematüre (%84,7) ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerden (%59,3) oluştuğu yönündeki daha önceki bulgularımızla tamamen

tutarlıdır. Bu durum, bu infantların başlangıçtaki antropometrik verilerinin, patolojik bir durumdan ziyade fizyolojik gelişim durumlarını yansıttığını göstermektedir (100).

Takip verilerinde ise ağırlık SDS açısından %78,9'unun, boy SDS açısından ise %78,8'inin normal aralıkta seyrettiği görülmüş; yalnızca az sayıda olgu düşük SDS (<-2SDS) değerleri ile takip edilmiştir (%2,6 ağırlık, %3,5 boy). Kalan yüzdelik dilimindeki vakaların takipte boy ve kilo SDS'leri anamnezlerden elde edilememiştir. Bu bulgu, tarama sonrası yönlendirilen bebeklerin büyük çoğunluğunun büyüme açısından stabil seyrettiğini ortaya koymaktadır. Takip sırasında KAH tanısı almış ve tedavisi başlatılmış infantların ise izlemde boy ve ağırlık SDS'lerinin normal aralıklarda seyrettiği görülmüştür.

Literatürde KAH tanılı bebeklerde büyümenin etkilenmesi genellikle tedaviye bağlı olarak gündeme gelmektedir. Speiser ve ark. (12), klasik KAH hastalarında glukokortikoid tedavisinin büyüme üzerine baskılayıcı etkilerinin olabileceğini, ancak erken tanı ve uygun doz titrasyonu ile normal büyümenin korunabileceğini vurgulamıştır. Benzer şekilde Balsamo ve ark. (101), KAH'lı çocuklarda tedaviye başladıktan sonra büyüme hızının yakından izlenmesinin önemine dikkat çekmiş, ancak tarama sonrası erken tanı alan olgularda büyüme parametrelerinin genellikle normal sınırlar içinde kaldığını belirtmiştir.

Türkiye'de yürütülen genişletilmiş tarama çalışmasında da tarama sonrası izlenen KAH dışı olgularda büyüme parametrelerinin büyük ölçüde normal olduğu, yalnızca tedavi başlanmış az sayıdaki KAH olgusunda glukokortikoid tedavisinin büyüme üzerine potansiyel etkilerinin izlendiği bildirilmiştir (13). Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise, başlangıçta SDS değerlerinin düşük olabileceği ve bunun yalancı pozitifliklerle birlikte tarama sürecinde sıkça karşılaşılan bir durum olduğu daha önce Held ve ark. (72) tarafından da belirtilmiştir. Ancak takipte bu bebeklerin büyük çoğunluğunun büyüme açısından normal seyrettiği gösterilmiştir. Bu veriler, çalışmamızda saptanan büyüme parametrelerinin büyük oranda normal

sınırlarda seyretmesiyle uyumludur. Bizim çalışmamızda da benzer bir eğilim gözlenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda antropometrik bulguların büyük çoğunlukla normal sınırlarda seyretmesi, tarama sonrası yönlendirilen bebeklerin büyüme açısından ciddi bir risk taşımadığını ve erken tanı sayesinde klinik seyrin büyük ölçüde stabil tutulabildiğini göstermektedir. Bu durum, neonatal tarama programlarının yalnızca yaşamı tehdit eden tuz kaybı krizlerini önlemekle kalmayıp, aynı zamanda büyüme gelişme parametrelerinin korunmasına da katkı sağladığını düşündürmektedir.

5.15. İzlemede 17-OHP Düzeylerindeki Değişim ve Takipten Çıkarılma Sürelerinin Değerlendirilmesi

Yanlış pozitiflik saptanan grupta hem topuk kanı 17-OHP değerleri (Ort.=9,43 ng/ml) hem de Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ilk başvuru serum 17-OHP değerleri (Ort.=11,9 ng/ml), genel popülasyon ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, KAH tanısı almayan ve tarama sonrası takip edilen olguların biyokimyasal profillerinin zaman içerisinde normal popülasyona benzer şekilde seyrettiğini göstermektedir. Çalışmamızda ilk başvurudan sonra yapılan seri ölçümler değerlendirildiğinde, ikinci 17-OHP ölçümü 99 olguda (%83,9) yapılmış, üçüncü ölçüm ise 71 olguda (%60,2) yapılmıştır.

Bulgular, izlem sürecinde 17-OHP düzeylerinin kademeli olarak azaldığını ve özellikle üçüncü ölçümde belirgin bir düşüş eğilimi sergilediğini ortaya koymaktadır. İlk hastane başvurusu sırasında ortalama 12,48 ng/ml olan 17-OHP değerleri, ortalama 93 gün sonra yapılan ikinci ölçümde ortalama 8,87 ng/ml'ye, yaklaşık 130 gün sonra yapılan üçüncü ölçümde ise ortalama 4,96 ng/ml'ye düşmüştür. Bu düşüş, yenidoğanlarda doğum stresi, prematürite, düşük doğum ağırlığı, çevresel stres faktörlerinin neden olduğu fizyolojik 17-OHP yüksekliğinin, adrenal bezlerin

olgunlaşmasıyla birlikte zamanla normale döndüğü yönündeki literatürle tamamen uyumludur (72, 86, 102).

Literatürde de benzer şekilde, tarama sonrası yönlendirilen olguların büyük çoğunluğunda seri ölçümlerde 17-OHP düzeylerinin zamanla düştüğü rapor edilmiştir. Balsamo ve ark. (2020), tarama sonrası izlenen bebeklerde ilk aylarda saptanan yüksek 17-OHP düzeylerinin takip eden ölçümlerde belirgin şekilde azaldığını ve çoğu olgunun yalancı pozitif olarak değerlendirildiğini göstermiştir (101). Benzer bulgular Güran ve ark. Türkiye’de yürüttüğü çalışmada da bildirilmiş, özellikle ilk ölçümde yüksek bulunan değerlerin izlemde düşüş göstermesi, yanlış pozitifliği ayırt etmede tekrar ölçümlerin önemini ortaya koymuştur (13). Yeni Zelanda deneyiminde, ikinci basamak LC-MS/MS yönteminin kullanılmadığı dönemlerde yalancı pozitif oranlarının yüksek olduğu, bu grubun izlem sonunda biyokimyasal parametrelerinin normalleştiği gösterilmiştir (80). Olthof ve ark. (74) ise LC-MS/MS gibi ikinci basamak testlerin uygulanmasıyla bu tür olguların daha erken dönemde yanlış pozitif olarak dışlanabileceğini ve gereksiz uzun süreli izlemelerin önlenebileceğini rapor etmiştir. LC-MS/MS ile sağlıklı term yenidoğanlarda 3–8. gün ve 13–15. gün serum 17-OHP düzeylerinin referans aralıklarının düşük düzeylerde seyrettiği gösterilmiştir; bu durum, ilk haftalardaki non-KAH olgularda 17-OHP’nin zamanla normalleşmesini beklemeyi ve seri ölçüm yaklaşımını destekler (103). Aynı doğrultuda, farklı ülkelerden yenidoğan tarama programları deneyimleri yaşa bağlı düşüşün ve izlemde tekrar ölçümlerin klinik kararları iyileştirdiğini vurgulamıştır (72). Bizim olgularımızda izlemde saptanan belirgin azalış, bu normatif verilerle fizyolojik açıdan uyumludur.

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Hastanesine ilk başvuru anındaki 17-OHP düzeylerinin (ortalama 12,48 ng/ml) tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini ($p=0,078$) ortaya koymuştur. Bu bulgu, topuk kanı tarama testi sonucunun, tek başına, KAH tanısı için yeterli olmadığını ve yalancı pozitif sonuçların yaygınlığını bir kez daha doğrulamaktadır. Ancak, ikinci 17-OHP ölçümünde durum tamamen değişmiştir. KAH tanısı alan grubun ortalama 17-OHP değeri (16,01 ng/ml),

tanı almayan (8,01 ng/ml) ve tanı süreci devam eden (9,06 ng/ml) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Takip stratejisi açısından, ardışık örneklerde düzenli azalış görülmesi yalancı pozitiflik olasılığını azaltırken, ısrarcı yüksekliğin (özellikle ikinci/üçüncü ölçümde) KAH lehine ayırıcı tanıda ağırlık kazanmasına yardımcı olur.

Bu sonuçlar, izlem protokolünün tanısallık gücünü ortaya koymaktadır. İlk test sonucunun fizyolojik veya patolojik bir yüksekliğe işaret edip etmediği, zaman içinde yapılan tekrar ölçümlerle netleşmektedir. Gerçek KAH vakalarındaki patolojik enzim defekti, 17-OHP seviyelerinin yüksek kalmasına neden olurken, yanlış pozitif sonuç alan sağlıklı bebeklerde bu değerler doğal olarak normalleşmektedir. İkinci ölçümde elde edilen bu anlamlı farklılık, klinik olarak anlamlı bir tanısallık ayırma yapılmasına olanak tanımaktadır. Bu bulgular, ilk topuk kanı tarama testinden ortalama 93 gün sonra yapılan ikinci ölçümün, KAH tanısı koymak veya dışlamak için kritik bir dönemeç olduğunu göstermektedir.

Diğer bir dikkat çekici bulgumuz, KAH grubunda ikinci ölçümün yapıldığı yaştan KAH tanısı almayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır (medyan 30 gün vs. 60 gün; $p=0,028$). Bu, KAH tanısı alan bebeklerin, klinik şüphe veya yüksek hormonal seviyeler nedeniyle daha erken bir tarihte tekrar değerlendirildiğini göstermektedir. Bu erken yönlendirme, potansiyel olarak hayatı tehdit eden adrenal krizleri önleme açısından önemlidir.

Çalışmamızın bulguları, üçüncü 17-OHP ölçümünün de tanısallık ayırma gücünü ortaya koymaktadır. KAH tanısı alan gruptaki ortalama 17-OHP değerleri (10,66 ng/ml), KAH olmayan gruba (3,90 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Bu sonuç, ikinci ölçümde elde edilen bulguları pekiştirerek, gerçek KAH vakalarındaki patolojik hormonal birikimin zamanla düzelmediğini ve izlem süreci boyunca yüksek kalma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, KAH tanısının, birincil tarama testini takip eden ve zamana yayılmış tekrar ölçümlerle doğrulandığı yönündeki klinik pratiği desteklemektedir. Bununla birlikte, bu süreçteki

zamanlama farkları da dikkat çekicidir. Takip süreci devam eden olgularda üçüncü ölçümün KAH tanısı almayan gruba göre anlamlı olarak daha erken bir tarihte (medyan 75 gün vs. 120 gün; $p<0,001$) yapılması, bu grubun klinik olarak halen şüpheli kabul edildiğini ve daha sıkı takip edildiğini göstermektedir.

Olgularımızda 17-OHP düzeylerinin birinci-ikinci ölçüm arasında $-0,049$ ng/ml/ay ve ikinci-üçüncü ölçüm arasında $-0,053$ ng/ml/ay yönünde benzer büyüklükte azalması, neonatal dönemde beklenen fizyolojik düşüşle uyumludur. Literatürde direkt olarak düşüş hızına yönelik veriler kısıtlı olsa da bu fizyolojik düşüşün belirtildiği çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı yenidoğanlarda 17-OHP doğumda görece yüksektir ve ilk günlerde düzenli olarak azalır; bu doğal seyir takipte ardışık ölçümlerde istikrarlı düşüşler olarak görülür (86, 104). Bu nedenle, çalışmamızdaki kademeli ve tutarlı azalma paterni, fizyolojik postnatal matürasyonun ve perinatal stresin çözülmesinin biyokimyasal yansıması şeklinde değerlendirilebilir.

Gruplar arasında zamanlar arası değişim (düşüş) hızlarının farklılaşmaması (tüm gruplar arası incelemede anlamlılık $p>0,05$), iki olası açıklama ile uyumludur: (i) KAH ve KAH-dışı gruplarda 17-OHP'nin zamansal çözülme eğrileri benzer eğime sahip olup, KAH grubunda eğri baştan daha yüksek bir düzeyde seyretmektedir (paralel eğriler); (ii) klinik pratikte farklılıklar (tedavi başlama zamanı) varyansı artırarak grup-zaman etkileşimini saptama gücünü azaltmaktadır (13, 39, 43, 105). Bu veriler, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ndeki izlem protokolünün doğru bir şekilde tanı koyabildiğini ancak bunu uzun bir zaman dilimine yayarak gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda ikinci ve üçüncü 17-OHP ölçümlerinde kaydedilen düşüş, çoğu olgunun yanlış pozitif olduğunu desteklemektedir. Seri ölçümlerin klinik pratikte yalancı pozitiflikleri dışlamada kritik öneme sahip olduğu ve gerçek KAH olgularının tanımlanmasında önemli bir araç olduğu söylenebilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Tek merkezli tasarım: Araştırma yalnızca Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne yönlendirilen olguları kapsadığından, merkeze ve bölgeye özgü sevk örüntüleri ile laboratuvar/klinik uygulama farklılıkları, bulguların diğer kurum ve popülasyonlara genellenmesini kısıtlayabilir. Farklı coğrafi bölgeler ve tarama algoritmaları olan merkezlerde farklı sonuçlar elde edilebilir.

Örneklem büyüklüğü: Çalışmaya 118 olgunun dahil edilmesi, özellikle KAH tanısı alan hasta sayısının düşük olması ($n=7$), istatistiksel gücü sınırlamış ve bazı alt grup analizlerinin geniş yorumlanmasına engel olmuştur.

Retrospektif tasarım: Veriler retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Bu durum, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin eksik olmasına, ölçümlerin zamanlamasında heterojenliğe ve veri kaybına neden olabilir.

Laboratuvar yöntem farklılıkları: topuk kanı ve serum 17-OHP ölçümlerinde kullanılan immünoassay yöntemleri, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde steroid prekürsörleriyle çapraz reaksiyon nedeniyle yalancı yüksek sonuçlara yol açabilmektedir İkinci kademe LC-MS/MS analizlerinin hastanemiz bünyesinde kullanılamaması, biyolojik varyasyonun ve analitik sınırlılıkların etkisini artırmış olabilir.

Takip süresinin heterojenliği: İzlem süreleri 3–27 ay arasında değişmektedir. Tüm olguların uzun dönem büyüme ve klinik gidiş sonuçları değerlendirilememiştir. Bu nedenle KAH dışlanan olguların uzun vadeli büyüme parametreleri ve klinik sonuçları hakkında kesin çıkarımlar yapılamamaktadır.

7. SONUÇLAR

- 1. Olguların büyüklüğü ve cinsiyet dağılımı:** Çalışmaya 118 infant dâhil edildi; %35,6'sı kız (n=42) ve %64,4'ü erkekti (n=76). Bu dağılım, tarama ile yönlendirilen yenidoğanlarda erkeklerin sayıca fazla olduğunu ve taramanın her iki cinsiyeti yakalasa da başvuran olgular arasında erkek ağırlığının belirgin kaldığını göstermektedir.
- 2. Tanı durumlarının dağılımı:** KAH tanısı %5,9 (n=7) oranında doğrulandı; %39,0 (n=46) olguda tanısal süreç sürmekteyken %55,1 (n=65) olguda KAH ekarte edildi. Bu tablo, tarama sonrası ileri değerlendirmeye alınan olgularda yanlış pozitifliğin kayda değer boyutta olduğunu ve tanısal ayrımın izlemin ilerleyen basamaklarında netleştiğini göstermektedir.
- 3. Akraba evliliği ile tanı ilişkisi:** Akraba evliliği tüm olgularda %3,4 (n=4) iken, KAH tanılı grupta %28,6, tanısal süreç devam eden grupta %0 ve KAH dışlanan grupta %3,1 bulundu; ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Bulgular, akraba evliliğinin KAH tanısı ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu, tarama sonrası doğrulamada bu bilginin klinik risk skorlamasında önemli olabileceğini düşündürmektedir.
- 4. Ailede KAH öyküsü:** Aile öyküsü tüm olgularda %3,4 (n=4) oranındaydı. Örneklemde aile öyküsünün düşük sıklıkta bulunması, olguların ilk tıbbî temasının tarama yoluyla gerçekleştiğine işaret eder.
- 5. Başvuruda semptom durumu:** Olguların %98,3'ü (n=116) başvuru anında semptomsuzdu; yalnızca bir bebekte kusma ve bir bebekte beslenmede azalma kaydedildi. Tarama sayesinde olgularda klinik belirti oluşmadan sağlık sistemine başvuru olur. Erken tanı sayesinde komorbiditeler engellenebilir.

6. **Takip durumu ve süresi:** 53 olgunun hâlen takipleri devam etmek olup takibi tamamlanan 65 olguda ortalama takip süresi $9,1 \pm 4,4$ ay (3–27 ay) olarak kaydedildi. Bu izlem süreleri, biyokimyasal normalleşme ve klinik stabilizasyon sağlanana kadar izlemin sürdürülmesinden kaynaklanmaktadır.
7. **Başvuru yaşı ve tanı grupları:** Başvuru yaşı 29 ± 27 gün (8–196 gün) olup tanı grupları (KAH-KAH değil-tanılama devam ediyor) arasında anlamlı fark yoktu ($p=,255$). Bu homojenlik, başvuru zamanlamasının tanısız alt gruplara göre bir farklılık göstermediğini gösterir.
8. **Gestasyon haftası dağılımı:** Ortalama gestasyon $34,4 \pm 2,3$ hafta (30–39); ≤ 36 hafta %84,7 ve ≥ 37 hafta %15,3 oranındaydı. Prematürite, tarama sürecinde olguların 17-OHP değerini yükselten baskın etkenlerden biridir.
9. **Doğum ağırlığı dağılımı:** Ortalama doğum ağırlığı 2467 ± 601 gr (1530–4020); 1500–2499 gr aralığı %59,3 ≥ 2500 gr %40,7 idi. Olgulardaki yüksek düşük doğum ağırlığı oranı tarama 17-OHP düzeylerinin başlangıç yüksekliğine neden olmaktadır.
10. **Başlangıç antropometri verileri:** Olguların başvuru ağırlık SDS'leri $-1,6 \pm 1,3$ ($-3,7$ ile $1,8$), boy SDS'leri $-1,6 \pm 1,4$ ($-5,2$ ile $1,2$) bulundu. Bu değerler, düşük doğum ağırlığı baskın bir popülasyonda beklenen fizyolojik varyasyonla uyumlu görünmektedir.
11. **İzlemde büyüme seyri:** Olguların ağırlık SDS'leri için %78,9, boy SDS'leri için %78,8 oranında normal aralıkta seyir izlendi; düşük SDS oranları sırasıyla %2,6 ve %3,5 ile sınırlı kaldı. Büyüme parametrelerinin çoğunlukla normal sınırlar içinde kalması, izlemde çoğu vakanın yaşına göre ortalama değerlerine yaklaştığını büyüme gelişmesinin normal olarak izlendiği anlamına gelir.

12. **Topuk kanı 17-OHP düzeyi ve doğum ağırlığı:** Olgularda doğum ağırlığı <2500 gr olan grupta topuk 17-OHP değeri daha yüksekti($p=0,004$). Düşük doğum ağırlığının topuk tarama testindeki 17-OHP değeri üzerindeki yükseltici etkisi, yalancı pozitiflik riskinin bu grupta artabileceğini düşündürmektedir.
13. **İlk serum 17-OHP düzeyi ve doğum ağırlığı:** Doğum ağırlığı ≥ 2500 gr grupta ilk serum 17-OHP düzeyi daha yüksekti ($p<0,001$). Tarama sonrası zaman diliminde serum ölçümünde farkın bu yönde oluşması, prematürite/düşük doğum ağırlığına bağlı erken geçici yükselmelerin sönümlenmesi olarak yorumlanabilir.
14. **Topuk kanı 17-OHP düzeyi ve gestasyon haftası:** Prematüritenin tarama düzeylerini anlamlı artırması, tarama pozitifliğinde gestasyon haftasının kritik belirleyici olduğunu göstermektedir (≤ 36 hf: $10,8 \pm 9,38$; ≥ 37 hf: $4,14 \pm 1,68$; $p=0,003$).
15. **İlk serum 17-OHP düzeyi ve gestasyon haftası:** Tarama ile yakalanan prematüritenin etkisi, serum doğrulama zamanında belirgin ölçüde azalıyor görülmektedir ($12,3 \pm 5,04$ vs. $13,53 \pm 3,31$; $p=,319$).
16. **Çoğul gebelik:** Çoğul gebeliğin, prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile dolaylı ilişkisine rağmen, bu çalışmada 17-OHP düzeyi için bağımsız bir belirleyici olmadığı gösterilmiştir.
17. **Topuk kanı ve serum 17-OHP korelasyonu:** Ölçümler arası zayıf ilişki ($p=0,092$), biyolojik ve/veya analitik yöntem farklılıklarının klinik karar aşamasında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.
18. **Başlangıç ve seri ölçümlerde 17-OHP düzeylerinin seyri:** İlk hastane başvurusunda 17-OHP ortalaması $12,48$ ng/ml olup değerler orta-yüksek bantta

yoğunlaşmıştır. Bunu izleyen ölçümlerde belirgin ve kademeli düşüş saptanmıştır. İkinci ölçüm ortalama 8,87 ng/mL ve başvurudan ortalama 93 gün sonra ölçülmüştür. Üçüncü ölçüm ortalama 4,96 ng/mL ve başvurudan ortalama 129 gün sonra ölçülmüştür. Mutlak değişim 1.ve 2. Ölçüm arasında $-3,82 \pm 4,48$ ng/mL, 2. ve 3. Ölçüm arasında $-5,58 \pm 4,14$ ng/mL olup; aylık düşüş hızları sırasıyla $-0,049 \pm 0,063$ ve $-0,053 \pm 0,042$ ng/mL/ay düzeyindedir. Bu tutarlı azalış paternleri, postnatal matürasyonla uyumlu ve erken dönemde saptanan yüksekliğin önemli bir bölümünün geçici nitelikte olduğunu düşündüren fizyolojik normalleşmeye işaret etmektedir.

19. İkinci ölçümde tanısal ayrışma ve yeniden değerlendirme zamanlaması:

İkinci 17-OHP ölçümünde KAH tanısı koyulmuş, tanısı dışlanmış ve takibi devam eden olgular arasında anlamlı farklılaşma gözlenmiştir ($p < 0,001$). KAH grubu 17-OHP ölçümleri ($16,01 \pm 3,19$ ng/mL); tanılama süreci devam eden ($9,06 \pm 4,56$) ve KAH dışlanan ($8,01 \pm 5,45$) gruplara kıyasla belirgin olarak daha yüksektir ($p < 0,001$). Aynı zamanda KAH şüphesi taşıyan olguların daha erken yeniden değerlendirildiği de belirlenmiştir: ikinci ölçümün yapıldığı yaş, KAH tanı grubunda medyan 30 gün, KAH olmayan grupta 60 gün olup fark $\chi^2=8,07$; $p=0,018$ (ikili karşılaştırma $p=0,028$) ile anlamlıdır. Bulgular, ısrarlı biyokimyasal yüksekliğin patoloji lehine sinyal gücünü artırdığını ve klinik önceliklendirme ile uyumlu biçimde erken yeniden ölçümün tercih edildiğini göstermektedir.

20. Serum sodyum profili: Hastaların ortalama serum sodyumu $136,7 \pm 2,5$ mmol/L;

olup %86,4 normonatremikti. Serum sodyum düzeyi ile topuk kanı 17-OHP düzeyi ($p=,650$) ve ilk serum 17-OHP düzeyi ($p=,589$) arasında anlamlı ilişki yoktu. Hastaların ortalama serum potasyum düzeyi $5,3 \pm 0,7$ mmol/L idi. Olguların %83,1 < 6 mmol/L normokalemik; %16,9 hiperkalemikti (hafif %15,3, ciddi %1,7). Topuk 17-OHP düzeyi ($p=,572$) ve ilk serum 17-OHP ($p=,245$) düzeyi ile serum potasyum düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Başvuruda elektrolit

bozukluklarının büyük oranda eşlik etmemesi, tarama ile yönlendirilen olguların çoğunun klinik stabilitesi ile ilişkilendirilebilir. Elektrolit düzeylerinin ayırt edici olmaması, biyokimyasal doğrulamada temel belirtecin 17-OHP düzeyi olduğunu düşündürmektedir.

21. **Glisemik durum:** Olguların tümü normoglisemikti. Metabolik stabilitenin genel olarak korunmuş olması, tarama ile yönlendirme sonrası hızlı klinik değerlendirme ve izlem süreçlerinin etkili olduğunu göstermektedir.
22. **Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış/entübasyon öyküsü ve 17-OHP dinamikleri arası ilişki:** YDYBÜ öyküsü olanlarda topuk 17-OHP daha yüksekti ($p=0,023$) ancak ilk serum 17-OHP düzeyi YDYBÜ öyküsü olmayanlarda daha yüksekti ($p=0,002$). 10 gün üzeri YDYBÜ yatışı olanlarda topuk 17-OHP düzeyi belirgin yüksekti ($p<0,001$); ancak ilk serum 17-OHP düzeyi YDYBÜ öyküsü olmayanlarda daha yüksekti ($p=0,013$). İkinci ölçümde fark yok ($p=0,084$) iken, üçüncü ölçümde YDYBÜ yatışı olmayanlarda 17-OHP düzeyi daha yüksekti ($p=0,027$). Entübasyon öyküsü olanlarda ise topuk 17-OHP düzeyi daha yüksek saptandı ($p=0,070$); ancak ilk/ikinci/üçüncü 17 OHP serum ölçümleri ile entübasyon öyküsü olmayanlarda sırasıyla daha yüksekti ($p=0,002$; $p=0,020$; $p=0,037$). Başlangıçtaki akut stresin topuk kanı düzeylerini artırdığı, ancak taburculuk sonrası dönemde bu etkinin sönümlenmesiyle serum ölçümlerinde patolojik olguların daha belirginleştiği anlaşılmaktadır.
23. **ACTH stimülasyon testi sonuçları:** Test uygulanan yedi olgunun beşinde (%71,4) pozitif sonuç alınmıştır. Ortalama 17-OHP pik değeri $17,2 \pm 4,0$ ng/ml olarak ölçülürken, kortizol pik değeri ortalama $25,5 \pm 8,1$ ng/ml olarak saptanmıştır. Yüksek pozitiflik oranı, hastaların klinik bulguları ile değerlendirilerek seçilen vakalara test uygulandığını gösterir.

8. ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroid sentez yolunda yer alan enzim defektlerine bağlı, otozomal resesif geçişli bir endokrin bozukluktur. Klasik KAH'lı infantlarda adrenal kortizol ve aldosteron üretiminin ciddi azlığı yaşamın ilk haftalarından itibaren ölümcül tuz kaybettiren krizlere yol açabilir. Bu krizleri önlemek amacıyla birçok ülkede topuk kanında 17-OHP ölçümü ile bebekler erken dönemde taranmaktadır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda 17-OHP düzeylerinin fizyolojik olarak yüksek seyretmesi tarama testinde özgüllüğü azaltmakta, yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Dolayısıyla, tarama programlarının başarısı için hem duyarlılık (adrenal krizleri önleme) hem de özgülüğün (gereksiz müdahaleleri önleme) yüksek olması hedeflenmelidir.

Yenidoğan tarama testi 17-OHP yüksekliği nedeniyle çocuk endokrinolojisi kliniğine yönlendirilen bebeklerin klinik ve laboratuvar izlem sonuçlarını değerlendirmektir. Bu kapsamda taramanın PPV'si, yanlış pozitiflik nedenleri, klinik seyirleri ile prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi faktörlerin tarama performansına etkisi incelenmiştir.

2022–2025 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne yenidoğan KAH tarama pozitifliği ile yönlendirilen toplam 118 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Serum 17-OHP ölçümleri kemilüminesans immünassay yöntemiyle yapıldı. Gereken olgularda ACTH (kosintropin) uyarı testi uygulandı. Olguların demografik özellikleri, hormonal değerleri ve izlem bulguları kaydedildi. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, t-testi/Mann-Whitney U ve ANOVA/Kruskal-Wallis testleri kullanıldı; $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Örneklemin %35,6'sı kız ($n=42$), %64,4'ü erkekti. KAH tanısı 7 olguda (%5,9) konulurken, 65 olgu (%55,1) yanlış pozitif olarak değerlendirildi, 46 olgunun (%39,0) tetkikleri devam ediyordu. KAH tanısı alan bebeklerin %42,8'i kız, %57,2'si erkek olarak görüldü. Bebeklerin ortalama başvuru yaşı ~30 gündü (8–196 gün). Olguların

%84,7'si prematüre (≤ 36 hf) ve %59,3'ü düşük doğum ağırlıklı (< 2500 gr) idi. Tarama 17-OHP düzeyi, < 2500 gr doğanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (Ort. 11,7 ng/ml vs. 7,0 ng/ml; $p=0,004$). İlk poliklinik başvurusundaki serum 17-OHP ise term bebeklerde prematürelerden yüksek bulundu (Ort. 14,2 vs. 11,3 ng/ml; $p<0,001$). Tarama ve serum 17-OHP değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($r\approx 0,11$, $p>0,2$). Akraba evliliği, KAH tanılı olguların %28,6'sında mevcutken tarama pozitif olup KAH dışlanan grupta %3,1 olarak saptandı ($p<0,001$). Ailede KAH öyküsü yalnızca 4 infantta vardı (%3,4). Başvuru anında olguların %98,3'ünde klinik semptom yoktu; sadece 1 bebek kusma, 1 bebek beslenme güçlüğü ile gelmişti. ACTH stimülasyon testi yapılan 7 olgunun 5'inde (%71,4) test pozitif bulundu. Takip süresi ortalama 9,1 ay (3–27 ay) olup, yanlış pozitif olgularda seri kontrol 17-OHP düzeylerinin üçüncü ölçümde ~ 5 ng/ml'ye kadar düştüğü gözlemlendi. Klasik KAH tanısı alan 7 bebeğe uygun tedavi başlanarak adrenal krize girmeleri engellendi; izlemde ciddi komplikasyon izlenmedi. Çalışmamızda prematürite, düşük doğum ağırlığı ve sekonder stres faktörlerinin 17-OHP düzeylerini arttırdığı ve yalancı pozitifliklere yol açtığı açıkça gösterilmiştir. Çalışmamız ölçüm yöntemlerinin analitik sınırlılıklarını ve yalancı pozitiflik sorununu ortaya koymaktadır. Tarama programlarının özgüllüğünü artırmak için, serum doğrulama testlerinin yanı sıra ikinci basamak LC-MS/MS veya 21-deoksikortizol ölçümlerinin çocuk endokrinolojisi polikliniklerine entegrasyonu büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliği, yenidoğan taraması, prematürite, düşük doğum ağırlığı, pozitif prediktif değer

9. ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive endocrine disorder caused by enzyme defects in the adrenal steroidogenic pathway. In infants with classic CAH, severe deficiency of adrenal cortisol and aldosterone can precipitate life-threatening salt-wasting crises within the first weeks of life. To prevent such crises, many countries screen neonates early by measuring 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in heel-prick blood samples. In preterm and low birth-weight neonates, physiologically elevated 17-OHP levels reduce test specificity and lead to false-positive results. Therefore, successful newborn screening programs must optimize both sensitivity (to avert adrenal crises) and specificity (to avoid unnecessary interventions).

To evaluate the clinical and laboratory follow-up outcomes of infants referred to a pediatric endocrinology clinic for elevated 17-OHP on newborn screening. Specifically, we examined the positive predictive value (PPV) of screening, causes of false positivity, clinical course, and the impact of prematurity and low birth weight on screening performance.

Between 2022 and 2025, we retrospectively assessed 118 infants referred to Akdeniz University Hospital for positive CAH screening. Serum 17-OHP assays were performed using a chemiluminescent immunoassay (CLIA). When indicated, an ACTH (cosyntropin) stimulation test was undertaken. Demographic characteristics, hormonal measurements, and follow-up findings were recorded. Statistical analyses employed χ^2 tests, Student's t test/Mann–Whitney U test, and ANOVA/Kruskal–Wallis tests, with $p < 0,05$ considered statistically significant.

Of the cohort, 35.6% were female (n=42) and 64.4% male. A diagnosis of CAH was established in 7 infants (5.9%); 65 infants (55.1%) were classified as false positives, and evaluations were ongoing in 46 (39,0%). Among those with CAH, 42.8% were female and 57.2% male. The mean age at presentation was approximately 30 days (range, 8–196 days). Overall, 84.7% were preterm (gestational age ≤ 36 weeks) and

59.3% had low birth weight (<2500 g). Screening 17-OHP concentrations were significantly higher in infants <2500 g compared with those $\geq$ 2500 g (mean 11.7 vs 7.0 ng/mL; $p=0.004$). In contrast, baseline serum 17-OHP at the first outpatient visit was higher in term than in preterm infants (mean 14.2 vs 11.3 ng/mL; $p<0.001$). No correlation was observed between screening and serum 17-OHP values ($r\approx 0.11$, $p>0.2$). Consanguinity was present in 28.6% of infants with CAH versus 3.1% of screen-positive infants in whom CAH was excluded ($p<0.001$). A family history of CAH was identified in 4 infants (3.4%). At presentation, 98.3% were asymptomatic; only one infant had vomiting and one had feeding difficulty. Among the seven infants who underwent ACTH stimulation testing, five (71.4%) had positive results. The mean follow-up duration was 9.1 months (range, 3–27 months). In false-positive cases, serial control measurements showed a decline of serum 17-OHP to approximately 5 ng/mL by the third assessment. Appropriate therapy was initiated in all seven infants with classic CAH, preventing adrenal crises; no serious complications were observed during follow-up. In our study, prematurity, low birth weight, and secondary stressors were clearly shown to increase 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) levels and to result in false-positive findings. Our study delineates the analytical limitations of current assay methods and the consequent problem of false positivity. To enhance the specificity of screening programs, in addition to confirmatory serum testing, integrating second-tier LC-MS/MS or 21-deoxycortisol measurements into pediatric endocrinology outpatient diagnostic pathways is of paramount importance.

Key Words: congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, newborn screening, prematurity, low birth weight, positive predictive value

10.KAYNAKÇA

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
2. Aldalaan H, Alsagheir A, Alghamdi N, Alhuthil R, Almslam M, Al-Hamed MH. Long-term outcomes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a retrospective study from a tertiary care center in Saudi Arabia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1512161.
3. Guran T, Tezel B, Gurbuz F, Selver Eklioglu B, Hatipoglu N, Kara C, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(1):13-23.
4. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-96.
5. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245-91.
6. Navarro-Zambrana AN, Sheets LR. Ethnic and National Differences in Congenital Adrenal Hyperplasia Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(3):249-58.
7. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrao LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):22.
8. Gidlof S, Wedell A, Guthenberg C, von Dobeln U, Nordenstrom A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):567-74.

9. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015;15:209.
10. Heather NL, Seneviratne SN, Webster D, Derraik JG, Jefferies C, Carll J, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1002-8.
11. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(4):419-23.
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.
13. Guran T, Tezel B, Cakir M, Akinci A, Orbak Z, Keskin M, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):287-94.
14. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of adrenal cortex zonation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(2):243-74.
15. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81(6):866-74.
16. Arlt W, Brac de la Perriere A, Hirschberg AL, Merke DP, Newell-Price JDC, Prete A, et al. Long-term outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone modified-release hard capsules. *Eur J Endocrinol.* 2025;193(1):76-84.

17. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91-159.
18. Isakoca M, Erdeve S, Cetinkaya S. Rare Types of Congenital Adrenal Hyperplasias Other Than 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025;17(Suppl 1):23-32.
19. Yang M, White PC. Genetics and Pathophysiology of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(Supplement_1):S1-S12.
20. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med.* 2017;19(11):1276-9.
21. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024;101(4):371-85.
22. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, 3rd, Miller WL, International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia C. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1870-8.
23. Harinarayan CV, Vikram HS, Tandon AS, Zacharia M, Roohi S, Janardhan R. Novel STAR Gene Variant of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia With Testicular Adrenal Rests. *JCEM Case Rep.* 2024;2(6):luac089.
24. Liimatta J, Sauter K, du Toit T, Schaller A, l'Allemand D, Fluck CE. Ambiguous Genitalia Due to 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Deficiency: Clinical, Genetic, and Functional Characterization of Two Novel HSD3B2 Variants. *JCEM Case Rep.* 2025;3(2):luac245.

25. Nicola AG, Carsote M, Gheorghe AM, Petrova E, Popescu AD, Staicu AN, et al. Approach of Heterogeneous Spectrum Involving 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9).
26. Siklar Z, Camtosun E, Bolu S, Yildiz M, Akinci A, Bas F, et al. 17alpha Hydroxylase/17,20 lyase deficiency: clinical features and genetic insights from a large Turkey cohort. *Endocrine*. 2024;85(3):1407-16.
27. Wang C, Tian Q. Diagnostic challenges and management advances in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency, a rare form of congenital adrenal hyperplasia, with 46, XX karyotype. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1226387.
28. Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Shackleton C. Male pseudohermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases. A new variant of congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1985;313(19):1182-91.
29. Mercado Santis E, Campos A, Fernandez P, Oriola J, Yeste D, Perez V, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics and long-term outcomes. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025;102(2):503747.
30. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, Duno M, Baekvad-Hansen M, Juul A, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;28:100598.
31. Uslar T, Olmos R, Martinez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. *J Clin Med*. 2023;12(9).

32. Adriaansen BPH, Utari A, Westra D, Juniarto AZ, Ariani MD, Ediati A, et al. 46,XX males with congenital adrenal hyperplasia: a clinical and biochemical description. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1410122.
33. Auchus RJ. The backdoor pathway to dihydrotestosterone. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(9):432-8.
34. Adriaansen BPH, Oude Alink SE, Swinkels DW, Schroder MAM, Span PN, Sweep F, et al. Reference intervals for serum 11-oxygenated androgens in children. *Eur J Endocrinol*. 2024.
35. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(3):166-70.
36. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):171-87.
37. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics*. 1996;98(3 Pt 1):362-7.
38. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(12):1272-8.
39. Yavas Abali Z, Kurnaz E, Guran T. Antenatal Diagnosis and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency and Congenital Adrenal Hyperplasia Screening in Newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025;17(Suppl 1):33-43.

40. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ÇvESDB. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) Akış Şeması.
41. Glazova O, Bastrich A, Deviatkin A, Onyanov N, Kaziakhmedova S, Shevkova L, et al. Models of Congenital Adrenal Hyperplasia for Gene Therapies Testing. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6).
42. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1248-61.
43. Odabasi Gunes S, Peltek Kendirci HN, Unal E, Bulus AD, Dundar I, Siklar Z. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025;17(Suppl 1):3-11.
44. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):151-65.
45. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:63-71.
46. Jahreis C, Hesse V, Jahreis G. [Selected contributions to the history of pediatric endocrinology. 2: The adrenal cortex]. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 1988;82(4):191-5.
47. Purandare A, Godil MA, Prakash D, Parker R, Zerah M, Wilson TA. Spontaneous adrenal hemorrhage associated with transient antiphospholipid antibody in a child. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(6):347-50.
48. Gidlof S, Hogling DE, Lonnberg H, Ritzen M, Lajic S, Nordenstrom A. Growth and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia: An Observational Study from Diagnosis to Final Height. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(5):445-55.

49. Bancos I, Kim H, Cheng HK, Rodriguez-Lee M, Coope H, Cicero S, et al. Glucocorticoid therapy in classic congenital adrenal hyperplasia: traditional and new treatment paradigms. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2025;20(1):33-49.
50. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: Still a concern in 2018! *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(3):164-6.
51. Nokoff NJ, Buchanan C, Barker JM. Clinical Manifestations and Treatment Challenges in Infants and Children With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(Supplement_1):S13-S24.
52. Camtosun E, Sangun O. Treatment and Prevention of Adrenal Crisis and Family Education. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025;17(Suppl 1):80-92.
53. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brosamle M, Chifu I, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine.* 2021;71(3):586-94.
54. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
55. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-21.
56. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(2):115-24.
57. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):337-52.

58. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(1):R1-R14.
59. Schroder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):631-45.
60. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1635-9.
61. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:656925.
62. Nordenstrom A, Falhammar H, Lajic S. Current and Novel Treatment Strategies in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(6):560-72.
63. Falhammar H, Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32-50.
64. Mortensen ML, Ornstrup MJ, Gravholt CH. Patients with Hypocortisolism Treated with Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion (CSHI): An Option for Poorly Controlled Patients. *Int J Endocrinol*. 2023;2023:5315059.
65. Hayashi GY, Carvalho DF, de Miranda MC, Faure C, Vallejos C, Brito VN, et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):480-7.
66. Zhan X, Han L, Qiu W, Gu X, Guo J, Chang S, et al. Steroid profile in dried blood spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry: Application to

newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in China. *Steroids*. 2022;185:109056.

67. Resources H, Services Administration. Newborn Screening Timeliness Goals: U.S. Department of Health & Human Services; 2017 [updated 08 September 2025. Available from: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-screening-timeliness>.

68. Edelman S, Desai H, Pigg T, Yusuf C, Ojodu J. Landscape of Congenital Adrenal Hyperplasia Newborn Screening in the United States. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3).

69. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januario JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):300-7.

70. Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, Haim A, Vallance H, Sinclair G, et al. Clinical Impact and Cost Efficacy of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr*. 2020;220:101-8 e2.

71. Navardauskaite R, Baneviciute K, Songailiene J, Grigalioniene K, Cereskevicius D, Sukys M, et al. Impact of Newborn Screening on Clinical Presentation of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10).

72. Held PK, Bird IM, Heather NL. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):67.

73. Heather NL, Nordenstrom A. Newborn Screening for CAH-Challenges and Opportunities. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(1).

74. Olthof A, Bouva MJ, Claahsen-van der Grinten HL, Westra D, Dekkers E, Heijboer AC, et al. 21-deoxycortisol as a second-tier test in congenital adrenal

hyperplasia newborn screening in The Netherlands: two-year evaluation. *Arch Dis Child*. 2025.

75. Fingerhut R. False positive rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH)-ether extraction reveals two distinct reasons for elevated 17alpha-hydroxyprogesterone (17-OHP) values. *Steroids*. 2009;74(8):662-5.

76. Tajima T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: Utility of liquid chromatography with tandem mass spectrometry as a secondary test. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2025;34(1):13-8.

77. Al-Mendalawi MD. Comment on: Growth characteristics in children with congenital adrenal hyperplasia. *Saudi Med J*. 2018;39(11):1164.

78. Lai F, Srinivasan S, Wiley V. Evaluation of a Two-Tier Screening Pathway for Congenital Adrenal Hyperplasia in the New South Wales Newborn Screening Programme. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):63.

79. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7.

80. de Hora MR, Heather NL, Webster DR, Albert BB, Hofman PL. Evaluation of a New Laboratory Protocol for Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in New Zealand. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(4).

81. Burdea L, Sharma L, Mendez MD. 21-Hydroxylase Deficiency. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2025.

82. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.

83. 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):285-92.
84. Huidobro Fernandez B, Echeverria Fernandez M, Dulin Iniguez E, Ezquieta Zubicaray B, Roldan Martin MB, Rodriguez Arnao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(3-4):155-62.
85. Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;108(4):E68.
86. Mendoza-Rojas VC, Diaz-Martinez LA, Mantilla-Mora G, Contreras-Garcia GA, Mora-Bautista VM, Martinez-Paredes JF, et al. 17-hydroxyprogesterone values in healthy preterm infants. *Colomb Med (Cali)*. 2017;48(4):161-6.
87. Steigert M, Schoenle EJ, Biason-Lauber A, Torresani T. High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4106-10.
88. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3904-7.
89. Miller WL. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):416-20.
90. Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, et al. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(5):1136-40.

91. Pauwels G, Allegaert K, Regal L, Meulemans A. Risk factors for elevated levels of 17-hydroxyprogesterone during neonatal intensive care unit admission. *Acta Clin Belg.* 2012;67(2):88-93.
92. Pau DA, Mackley A, Bartoshesky L. Newborn screening levels of 17-hydroxyprogesterone in very low birth weight infants and the relationship to chronic lung disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(9):1119-24.
93. Anandi VS, Shaila B. Evaluation of factors associated with elevated newborn 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(6):677-81.
94. Ryckman KK, Cook DE, Berberich SL, Shchelochkov OA, Berends SK, Busch T, et al. Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):301-5.
95. Kum CD, Lee MJ, Park MS, Sohn YB, Noh OK, Lee JH. Analysis of the Influencing Factors of 17-Hydroxyprogesterone Level and the Correlation between 17-Hydroxyprogesterone Level and the Clinical Parameters Related to Adrenal Cortical Function in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Neonatal Med.* 2019;26(1):41-7.
96. Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-43.
97. Bowden SA. Current Screening Strategies for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Children. *Pediatric Health Med Ther.* 2023;14:117-30.
98. Akyurek N, Selver Eklioglu B, Binay C. Interpretation of Neonatal Adrenal Function Results and Adrenal Function Results in Critical Illness. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025;17(Suppl 1):44-53.
99. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colon-Franco JM, et al. New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency

after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. J Endocr Soc. 2021;5(4):bvab022.

100. Giuliani F, Cheikh Ismail L, Bertino E, Bhutta ZA, Ohuma EO, Rovelli I, et al. Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future. Am J Clin Nutr. 2016;103(2):635S-47S.

101. Balsamo A, Baronio F, Ortolano R, Menabo S, Baldazzi L, Di Natale V, et al. Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant. Front Pediatr. 2020;8:593315.

102. Kessel JM, Held PK, Bialk ER, McAdams RM, Bird IM. Elevation of corticosterone and 17OH progesterone in extremely preterm infants and clinical implications. Pediatr Res. 2025.

103. Olthof A, Naafs JC, Zwaveling-Soonawala N, Heinen CA, Hannema SE, Hillebrand JJ, et al. Neonatal reference intervals for serum steroid hormone concentrations measured by LC-MS/MS. Clin Chem Lab Med. 2025;63(4):805-11.

104. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81(3):F175-8.

105. Speiser PW, Chawla R, Chen M, Diaz-Thomas A, Finlayson C, Rutter MM, et al. Newborn Screening Protocols and Positive Predictive Value for Congenital Adrenal Hyperplasia Vary across the United States. Int J Neonatal Screen. 2020;6(2).