

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Research Article

Yazışma adresi

Correspondence address

İhsan TURAN
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

ihstanturan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03 Mart 2025

Kabul Tarihi / Accepted : 27 Haziran 2025

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Turan İ, Çimen AM, Celiloğlu C, Çay M,
Çelebi Kazgan ŞT, Yüksel B.
Ulusal Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması:
Tek Merkez Deneyimi

Akd Tıp D 2026;12: 1-8

İhsan TURAN
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Ayşe Merve ÇİMEN
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Can CELİLOĞLU
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Mevra ÇAY
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Şükriye Tuğçe ÇELEBİ KAZGAN
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Bilgin YÜKSEL
Çukurova Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

Ulusal Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması: Tek Merkez Deneyimi

National Congenital Adrenal Hyperplasia Screening: A Single-Center Experience

ÖZ

Amaç

21-hidroksilaz eksikliği (21OHE) çocuklarda primer adrenal yetmezliğin en sık nedenidir. Özellikle su ve tuz kaybına bağlı mortalite ve morbiditeyi önlemek amacı ile hastalığın yenidoğan tarama programlarına dâhil edilmesi önerilir. Türkiye’de 2017 yılında dört ilde pilot tarama başlatılmış, 2022 yılında ise tüm ülkeye yaygınlaştırılmıştır. Bu çalışmada ulusal taramadan pediatrik endokrinoloji kliniğine sevk edilen olguların dokümantasyonu ile tarama programının verimliliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Şubat 2022 tarihinden itibaren bir yıl süre ile kliniğimize ulusal taramadan sevk edilen ve 21OHE tanısı alan tüm olgular çalışmaya dâhil edildi. Tüm olgular bir uzman hekim ve öğretim üyesi tarafından değerlendirilerek klinik algoritmaya göre takip ve tedavileri planlandı. Olguların tarama sonuçları, fizik muayene bulguları, kliniğimizdeki laboratuvar bulguları ve ziyaret sayıları dokümanete edildi.

Bulgular

Kliniğimize değerlendirilen 97 hasta çalışmaya dâhil edildi. Beş olguya 21OHE tanısı ile tedavi başlandı ve bu olgulardan ikisi tarama programı dışında tanı aldı. Olguların birinci basamak FIA-17-OHP değerleri:48,6-86,4 ng/mL arasındaydı. Tanı almayan olgulara toplam 188-visit, 21 standart doz ACTH stimülasyon testi yapılmıştır. Olguların 69’u (%71) prematüreydi ve tamamı sağlıklı olarak değerlendirilmişti.

Sonuçlar

Bir yıllık süreçte kliniğimize Ulusal Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması nedeniyle yönlendirilen olgular değerlendirildiğinde, çoğunluğunu prematürelere oluşturulduğu oldukça fazla sayıda tanısız riski olmayan hastanın varlığı tespit edildi. Biyokimyasal değerlerdeki dengesizliklerle birlikte oldukça fazla sayıda faydasız ziyaret tekrarı ve tetkik yapılması nedeniyle ulusal taramanın ekonomik maliyetinin düşünülenden daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Kliniğimizin bulunduğu Adana’da 2017 yılında pilot olarak başlayan tarama programının yönetimi, ortak bilimsel akıl ile daha sık güncellenmeli ve daha verimli hale getirilmelidir. Biyokimyasal değerlerin yanıtıcılığı düşünüldüğünde tarama programına moleküler genetik yöntemler kullanılması tartışmaya açılabilir.

Anahtar Sözcükler

CYP21A2, Konjenital Adrenal Hiperplazi, 21 Hidroksilaz Eksikliği

DOI: 10.53394/akd.1650278

Akdeniz Tıp Dergisi Creative Commons Atıf-Güvri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

ABSTRACT

Objective

21-hydroxylase deficiency (21OHE) is the most common cause of primary adrenal insufficiency in children. It is recommended that the disease be included in newborn screening programs to prevent mortality and morbidity. In this study, the efficiency of the screening program was investigated by documenting the cases referred to the pediatric endocrinology clinic through the national screening.

Material and Methods

The study included all cases referred to our clinic for national screening and diagnosed with 21OHE during a one-year period starting in February 2022. All cases were evaluated by a physician from our clinic and a consulting specialist and management were planned according to the clinical algorithm. Screening results, physical examination findings, hormonal values and visit numbers of the cases were documented.

Results

The study included 97 patients evaluated in our clinic. Five cases were started on treatment after being diagnosed with 21OHE. The first-stage FIA-17-OHP values of the cases were between 48.6 and 86.4 ng/mL. 69 (71%) of the cases were premature, and all were evaluated as healthy.

Conclusions

When the cases referred to our clinic for the National- Congenital Adrenal Hyperplasia Screening were evaluated over a one-year period, it was determined that there were many patients without a diagnostic risk, the majority of whom were premature. It has been understood that the economic cost of national screening is higher than expected. The management of the screening program should be updated more frequently and made more efficient with common scientific wisdom. Continuing the screening program with molecular genetic methods should be discussed.

Key Words

CYP21A2, Congenital Adrenal Hyperplasia, 21 Hydroxylase Deficiency

GİRİŞ

21-hidroksilaz eksikliği (21OHE) çocuklarda primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni olan Konjenital Adrenal Hiperplazinin (KAH) en sık rastlanan tipidir. *CYP21A2* genindeki biallelik bozukluklar sonrasındaki kortizol biyosentez kusuru hastalığın temelini oluşturur (1). 21OHE tüm KAH olgularının %90-95'ini oluşturur. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalığın tuz kaybettiren tipinde yaşamın erken döneminde hayatı tehdit eden su ve tuz kaybı krizi görülebilir. Tarama yapılmayan ülkelerde mortalite %10'a kadar çıkabilmektedir (2). Hastalığı taşıyan kız bebekler aynı zamanda yüksek virilizasyon nedeniyle cinsiyet gelişim bozukluğu ile prezente olabildikleri için daha erken tanı alabilirler. Ancak erkek çocuklarında tanının gecikmesi daha sıktır ve bu ned-

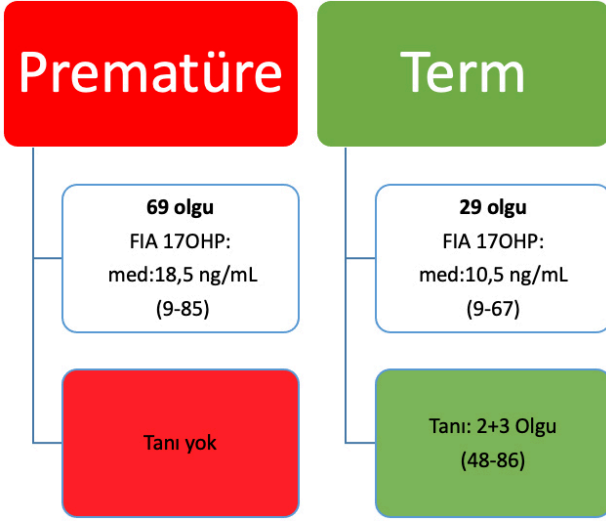
enle taramadan yarar görmeleri daha olasıdır (3, 4). Ülkemizde KAH tarama programı Guthrie kağıdına emdirilmiş kan üzerinden iki basamaklı şekilde yapılır. İlk basamakta 17-hidroksiprogesteron (17OHP) seviyeleri yüksek olan yenidoğanların kanlarından ikinci basamakta LCMS-MS yöntemi ile ek metabolitler analiz edilir. Ülkemizde 2017 yılında merkezimizin de dahil olduğu dört ilde pilot olarak başlayan KAH Tarama Programı 2022 yılı itibari ile tüm Türkiye'yi kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bu araştırmada ulusal taramadan pediatrik endokrinoloji kliniğine KAH şüphesi ile sevk edilen olguların dokümantasyonu ile tarama programının verimliliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Şubat 2022 tarihinden itibaren bir yıl süre ile kliniğimize ulusal taramadan sevk edilen tüm olgular ile 21OHE tanısı alan diğer olgular çalışmaya dâhil edildi. Olguların fizik muayene bulguları, kliniğimizdeki laboratuvar bulguları değerleri, yapıldıysa ACTH uyarı test sonuçları ve ziyaret sayıları dokümanete edildi. Tüm tarama sonuçları; Fluoroimmunoassay (FIA): 17-OH Progesteron (17OHP), Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi (LS-MS): Kortizol, Androstenedion, 11-Deoksikortizol, 21-Deoksikortizol, 17OHP değerlendirildi. Tanı alan olguların genotip grupları belirlendi ve fenotiple uyumu analiz edildi. Çalışmaya alınan yenidoğanların 37 gestasyon haftasından önce doğanlar prematüre olarak kabul edildi ve tarama sonuçları prematüre/term olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Bu araştırma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (23.02.2024 TN: 141 KN:27).

BULGULAR

Kliniğimize Ulusal Tarama Programı nedeniyle yönlendirilen 95 hasta ve tarama sonuçları öncesinde 21OHE tanısı alan üç olgu olmak üzere 98 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde tarama yönlendirilmesi olmadan tanı alan dördüncü bir olgu ise topuk kanı değerleri bulunmadığı için çalışmaya dahil edilemedi. 21OHE tanısı alan beş olgunun üçü tarama sonuçları devreye girmeden önce çeşitli nedenler (kuşuklu genitalya ve pozitif aile öyküsü) ile tedavi başlanmıştı. Bu üç olgunun tamamına ulusal tarama için topuk kanı örneği verdikten sonra tedavi başladığı not edildi. Taramadan yönlendirip tanı alan iki olgudan birinin kromozom analizi 46,XY olarak sonuçlandı ve makropenis bulgusu mevcuttu. Diğer olgu ise 46,XX, ilk değerlendirilmesinde prader evre 4, erkek ismi verilmiş ve belirgin hiperpigmentasyonu not edilmişti. 21OHE tanısı alan beş olgunun tarama sonuçları, tanısız süreçleri ve genetik analizleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu beş olgunun FIA 17OHP değerleri: 48,60-86,40 ng/mL arasındaydı. Ulusal tarama nedeniyle kliniğimize gönderilen olguların 69'u (%71) prematüreydi ve bu olguların hiçbiri 21OHE tanısı almadı. Yönlendirilen olguların term ve preterm olarak ayrışmış FIA 17OHP değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalık tanısını almayan olguların bir kısmı takibe alındı ve toplam 188 ziyaret yapıldı. Bu olgulara toplam 21 adet standart doz ACTH stimülasyon testi yapıldı.



Şekil 1. Prematüre/Term Ulusal taramadan yönlendirilen olguların dağılımı

TARTIŞMA

21OHE çocukluk çağında adrenal yetmezliğin ve KAH'ın en sık nedenidir. Hastalığın erken tanı/tedavisi mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi amacı ile oldukça önemlidir ve bu nedenle yenidoğan tarama programlarında bulunması önerilir (5). Bununla birlikte tarama programlarını izlemek ve verimliliğinin değerlendirilmesi gerekliliği sıklıkla vurgulanan bir gerçekliktir (6, 7).

Tarama ile kliniğimize yönlendirilen hastalar incelendiğinde çoğunluğunun prematüre yenidoğanlar olduğu tespit edildi. Oysaki genetik geçişli 21OHE hastalığının prematürite ile bir ilişkisi olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte taramada çalışılan birinci basamak tetkik olan 17OHP'nin erken doğan bu çocuklarda term bebeklere oranla yüksek olması bilinen ve fizyolojik bir durumdur (8, 9). Prematüre olarak yönlendirilen 69 olgunun hiç birisi hastalık tanısı almamıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre bu durum taramanın verimliliğini oldukça olumsuz etkilemiştir.

Ulusal yenidoğan tarama programları belirli konjenital hastalıkların neden olacağı morbidite ve mortaliteyi önleyerek oldukça etkili olmuştur. Ancak aynı zamanda örneklemin büyüklüğü nedeniyle ciddi bir ekonomik yüke neden olmaktadır. Ekonomik maliyet hesaplanırken sadece tarama programının işleyişine ve tetkiklere ayrılan kaynakların değerlendirilmesi hatalı olacaktır. Taramadan yönlendirilen ve hasta olmayan olgulara yapılan vizitler ve tetkikler de bu program için harcanmış kaynakların içine dahil edilmelidir. Biyokimyasal olarak hastalığın tanısında en kritik tetkiklerden biri olan 17OHP değerinin yanıltıcı sonuçları bu görece lüzumsuz vizitlerin sayısını artırmakta çocuk endokrinolojisi değerlendirmesi ihtiyacı olan diğer olguların hekime ulaşımını sınırlandırmaktadır. Uzayan takipler yeni çocuk sahibi olmuş ailelerde de kaygı ve psikolojik yıpranmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle ulusal tarama programının özellikle prematüre bebekler için sınır değerlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Çalışma süresi boyunca hastalık tanısı alan olgular incelendiğinde, henüz tarama programı devreye girmeden tanı almış üç olgu beklenildiği üzere 46,XX bireylerdi. Bu olgular hastalık için pozitif aile öyküsü ve ailelerin de fark ettiği cinsiyet karmaşası nedeniyle zamanında tanı aldı. Geriye dönük tarama sonuçları da incelendiğinde tanı alan olguların tamamının term olduğu ve yüksek 17OHP değerleri (48,60-86,40 ng/mL) dikkat çekti. Bu neden ile bu üç olguya kliniğimizde zamanında tanı konulmamış olsaydı da tarama programı sayesinde bilimsel açıdan gerekli zamanda tedavi başlanabilecekti. Genel olarak hastalığın tarama programına alınmasında ana hedef geç tanı alması daha olası olan 46,XY olgular olarak kabul edilmektedir. Ulusal tarama programının yönlendirmesi ile tanı alan ilk olgumuz (olgu 4) da bu kapsamdaydı. Her ne kadar ilk değerlendirmesinde makropenis saptanmış olsa da bu bulgu sıklıkla gözden kaçabilecek bir bulgu olduğu için bu olgu 4 tarama programından tanı zamanı açısından net fayda görmüştür. Olgu 5 ise 46,XX olmasına rağmen yine tarama programı yönlendirmesi ile tanı aldı. Özellikle prader evresi yüksek 46,XX olgular aileler tarafından erkek kabul edilerek hekim başvurusu gecikebileceği için bu olgular taramadan fayda görebilecek 46,XX bireyler olarak kabul edilmelidir ve olgu 5 bu durumun örneğidir.

SONUÇ

Yenidoğan ulusal tarama programlarının kapsamının genişletilmesi oldukça önemlidir ancak mevcut kaynakların verimli kullanımı açısından verimliliğinin kontrolü çok değerlidir. Biyokimyasal olarak 17OHP sonuçlarının yanıltıcılığı göz önüne alındığında hızlı strip test gibi moleküler genetik analizlerin tarama programında kullanılması genetik geçişli hastalıkların taranmasında kullanılması tartışmaya açılabilir.

Etik Komite Onayı

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Çukurova Üniversitesi Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:23.02.2024- 141/7)

Hasta Onamı

Çalışma retrospektiftir ve bu nedenle onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Fikir , Tasarım– İ.T; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi Tüm yazarlar Literatür Taraması – İ.T, A.M.Ç.; Yazıyı Yazan – İ.T.; Eleştirel İnceleme – B.Y

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazma Sürecinde Yapay Zeka ve Yapay Zeka Destekli Teknolojilerin Beyanı

Kullanılmamıştır

1. Turan I, Tastan M, Boga DD, Gurbuz F, Kotan LD, Tuli A, Yuksel B. 21-Hydroxylase deficiency: Mutational spectrum and Genotype-Phenotype relations analyses by next-generation sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Eur J Med Genet.* 2020;63(4):103782.
2. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):1S-252S.
3. Thil'en A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998;101(4):E11.
4. Erdal Kurnaz TG. Yenidoğanda Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması. 2022. In: ÇOCUKLUK ÇAĞI ADRENAL HASTALIKLARI [Internet]. Türkiye Klinikleri; [32-5].
5. Guran T, Tezel B, Cakir M, Akinci A, Orbak Z, Keskin M, Selver Eklioglu B, Ozon A, Ozbek MN, Karaguzel G, Hatipoglu N, Gurbuz F, Cizmecioglu FM, Kara C, Simsek E, Bas F, Aydin M, Darendeliler F. 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.
6. Therrell BL, Jr., Schwartz M, Southard C, Williams D, Hannon WH, Mann MY, Organizing P, Working G. Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS). *Semin Perinatol.* 2010;34(2):105-20.
7. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(12):1272-8.
8. Castro SM, Wiest P, Spritzer PM, Kopacek C. The impact of neonatal 17-hydroxyprogesterone cutoff determination in a public newborn screening program for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: 3 years' experience. *Endocr Connect.* 2023;12(12).
9. Lee JE, Moon Y, Lee MH, Jun YH, Oh KI, Choi JW. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(3):235-40.