

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI VAKALARDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ KILAVUZU

Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği: Konjenital Adrenal Hiperplazi
Grubu

Yazarlar: Prof. Dr. Firdevs Baş, Doç. Dr. Tülay Güran

Çalışma grubu adına üyeleri: Prof. Dr. Nurçin Saka, Prof. Dr. Firdevs Baş, Doç. Dr. Tülay Güran

Dernek Üyeleri: Prof. Dr. Feyza Darendeliler (Başkan), Prof. Dr. Murat Aydın, Prof. Dr. Kemal Topaloğlu, Doç. Dr. Samim Özen, Doç. Dr. Korcan Demir

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği:

Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu üyeleri: Prof. Dr. Ş. Erol Bolu, Prof. Dr. Kürşad Ünlühızcı, Prof.Dr.Nur Kebapçı, Prof. Dr.Rıfat Emral

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Üyeleri: Prof.Dr.Sevim Güllü (Başkan), Prof.Dr.Fahri Bayram, Prof.Dr.İlhan Yetkin, Prof.Dr.Neslihan Başçıl Tütüncü, Prof.Dr.Reyhan Ersoy, Doç.Dr.Didem Özdemir

Giriş ve Amaç

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı vakaların ergenlik dönemi tamamlandıktan sonra erişkin kliniklerine gönderilmesinin iyi yönetilmesi ile erişkin dönemde bu vakaların takip ve tedavilerinin sürdürülmesindeki sorunların azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu vakaların çocukluk ve ergenlik döneminde olduğu gibi çok disiplinli olarak, çocuk endokrinoloji uzmanı yanında, kadın-doğum, üroloji, cerrahi, erişkin endokrinoloji, psikiyatri, genetik uzmanı, yardımcı sağlık personelleri, aile ve vakadan oluşan bir ekip çalışması ile erişkin kliniklerine nakil edilmesi önerilmektedir. Vakalar genel olarak 18-21 yaş arasında çocuk kliniklerinden erişkin kliniklerine nakledilmektedir. Geçiş sırasında vakaların bilgilerini özetleyen bir geçiş formu kullanılması önerilmektedir. Bu formlar tanı zamanı, KAH tipi, genetik analiz, tanı ve geçiş sırasındaki hormonal değerleri, tedavi protokolleri ve ameliyatları ile ilgili bilgileri içermelidir. Ergen veya genç erişkin hasta, KAH'ın potansiyel komplikasyonları, stress durumundaki klinik bulgular ve steroid ihtiyaçları için bilgilendirilmiş olmalıdır. Adrenal yetersizlik kimlik kartlarını taşıyıp taşımadıkları kontrol edilmelidir (1, 2). Her hasta için beklenen devir zamanından 1 yıl önce bireysel devir planı oluşturulmalıdır.

Geçiş döneminde 'Kieler Modeli' adı verilen sistemle, erişkin ve çocuk endokrinoloji uzmanlarının ilk 1-2 yıl yılda birkaç kez biraraya gelerek ortak yönettikleri polikliniklerde

hastaların uygun şekilde devirleri gerçekleştirilir.17-18 yaş arasında birlikte, öncesinde çocuk endokrinoloji, sonrasında ise erişkin endokrinoloji uzmanı vakaları görmektedir (3) (Şekil 1). Bu sistem hasta kompliyansı ve iletişimini kolaylaştırmaktadır. Aksi takdirde KAH'lı adolesanların %53`ünün 1 veya 2 kez erişkin endokrinoloji kontrollerine gittiği gösterilmiştir. (4). Erişkin kliniklerine devredilen hastaların çoğu hasta adrenal krize girene kadar günlük ilaçlarını almamaktadır (5).

YAŞ	Çocuk endokrinoloji uzmanı			Çocuk ve erişkin endokrinoloji uzmanları		Erişkin endokrinoloji uzmanı	
	14	15	16	17	18	19	20

Şekil 1. KAH vakalarının erişkinliğine geçişi (Kieler modeli) (3)

Çocukluk ve erişkin dönemde KAH yönetiminin amaçları (6) Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazi yönetiminin amaçları

Çocuk	Erişkin
<ul style="list-style-type: none"> • Doğumdan itibaren erken dönemde hızla ve doğru tanı konması (biyokimyasal, hormonal, radyolojik tetkikler ve genetik analizler ile) • Uygun dozda glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisinin uygulanması • Kuşkuolu genital yapısı olan vakalarda uygun cinsel kimlik seçimi ve uygun cerrahi düzeltme ameliyatlarının yapılması • Uygun büyümenin sağlanması • Normal ergenlik gelişiminin sağlanması 	<p>Kadın</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obezite/metabolik sendrom/polikistik over sendromu açısından takip edilmesi • Over disfonksiyonu için tedavi • Optimal fertilité sağlanması (oligoanovulasyon tedavisi) • Genital anatomisinin düzeltilmesi • Sağlıklı cinsel yaşamın sağlanması • Osteoporozun önlenmesi (yaş ilerledikçe kullanılan GK dozu/Kümülatif doz ile ilişkili)
	<p>Erkek</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testis “tümör”leri ile başedilmesi (TART, , nodül) • Spermatogenezin sağlanması • Uyumun sağlanması

KAH vakalarında geçiş döneminde kızlarda obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, , genital anatomi sorunları, cinsel fonksiyonlarda bozukluk sorun oluştururken, erkeklerde ise daha çok testis tümörleri, uyum, spermatogenezis bozuklukları sorun olmaktadır. Hem kız hem erkekler için psikolojik sorunlar erişkine geçiş döneminde de önem taşımaktadır (1, 3, 4, 6, 7) (Şekil 2). Klasik KAH vakalarında primer adrenal yetersizlik nedeniyle steroid yerine koyma tedavisi hayati öneme haizdir.

Klasik KAH vakalarında her iki cinsde de erişkin boyunun hedef boylarının 1-2 standart deviasyon altına düştüğü bildirilmiştir (8, 9). KAH'lı vakalarda yüksek doz glukokortikoid tedavi adrenal androjenleri baskılaması yanında, büyümeyi de baskılamaktadır (10).

KAH'lı vakalarda adrenal medulla işlevinde azalma gösterilmiştir. Özellikle stress durumlarında hipoglisemi ve kardiyovasküler instabiliteye dikkat edilmesi gerekmektedir (10, 11, 12).

Non-klasik KAH` da ise tedavi yönetimindeki amaçlar; prematür pubarş, periferik puberte prekoks, akne, final boyda azalma gibi hiperandrojenizme bağlı bulgularla mücadeledir (13). **Tablo 2'**de geçiş sırasında KAH takibinde gerekli bilgileri içeren çizelge gösterilmiştir. Geçiş sırasında pediatrik endokrinolog ve erişkin endokrinolog ile birlikte kadın-doğum ve üroloji uzmanı da hazır bulunmalıdır. Kızların jinekolojik değerlendirmesinin geçiş sırasında yapılması, kızlara pelvik ultrasonografi (USG), erkeklere adrenal rest dokusu aranması için testis USG, her iki cins için ise adrenal tümör taraması için adrenal USG önerilir. (6, 14).

KAH vakalarındaki sorunlar

Obezite ve insülin direnci

KAH'lı vakalarda daha çocukluk döneminde obezite riskinin arttığı bildirilmektedir (15, 16). Ergen ve genç erişkinlerde abdominal yağ dokusu artışı belirlenmiştir. Viseral yağ dokusunun artışının engellenerek, uzun dönem komplikasyonların gelişmesinin önlenmesine dikkat çekilmektedir (17).

Hem klasik hem de klasik olmayan KAH vakalarında çocukluk döneminde insülin duyarlılığının azaldığı, insülin direncinin geliştiği bilinmektedir. İnsülin direncinin varlığı bu vakalarda metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Dislipidemi, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ile karakterize metabolik sendrom yaşam kalitesini bozmakta ve yaşam süresini kısaltmaktadır. Riskli grupların tanınması, insülin direncine yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu sendromun bütün bulgularının ortaya çıkması engellenebilir, erken tanı konduğu için yaşam kalitesinin bozulması önlenebilir. Günümüzde artık çocukluk döneminde de insülin direnci saptanmakta ve insülin direncinin yol açtığı sorunların temeli bu döneme dayanmaktadır. Ateroskleroz

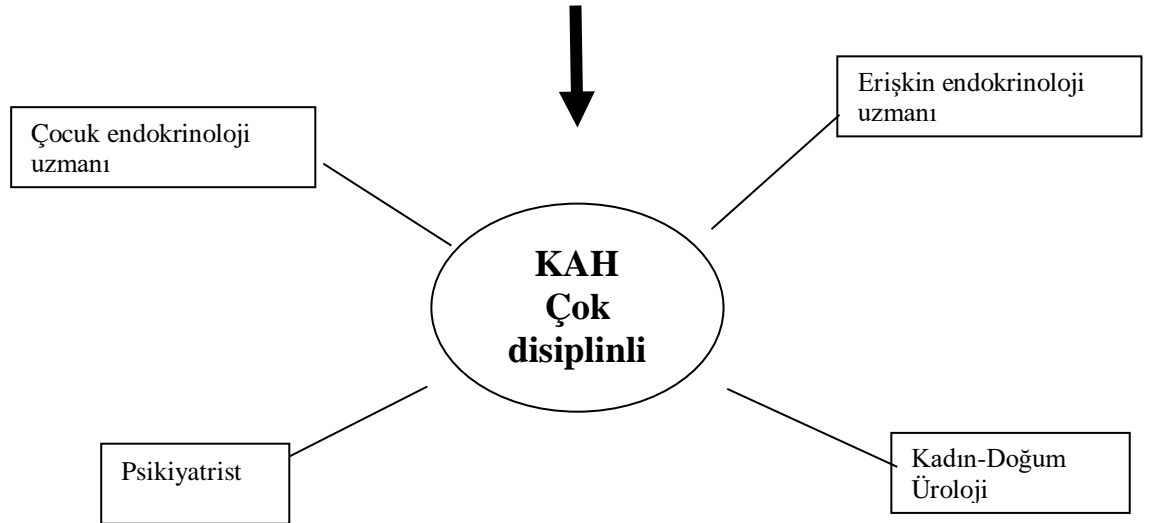
riski açısından izlenmesi için karotis intima kalınlığının takibinin yararlı olabileceği bildirilmektedir. KAH'lı vakaların da insülin duyarlılığının bozulması açısından da dikkatle izlenmeleri ve önlem alınması önerilmektedir (5, 18).

Çocuk odaklı bakım → Erişkin odaklı bakım

YAŞ	Doğum- 8 yaş	8-16 yaş	≥16 yaş
KLİNİK KONULAR	Erken tanı Cinsiyet seçimi Cerrahi tedavi Büyüme ve gelişme Hipoglisemi ve adrenal krizden korunma	Büyüme ve gelişme Puberte Psiko-sosyal sorunlar Uyum	PKOS Hirsutizm Adrenal kalıntı Fertilite Psiko-sosyal sorunlar Obezite İnsülin direnci Kardiyovasküler komplikasyon Osteoporoz

TEDAVİ

Hidrokortizon Fludrokortizon	→	Uzun etkili GK Fludrokortizon OKS Anti-androjen Fertilite tedavisi
---------------------------------	---	--



Şekil 2. KAH'lı vakaların erişkine geçişi

Fertilite

Klasik KAH tuz kaybettiren kızlarda fertilitenin azaldığı, gebe kalma oranının düştüğü bildirilmektedir. (5, 19). Klasik ve nonklasik KAH tanılı ergen kızlarda polikistik over sendromu (PKOS) gelişme riski yüksektir. Fertilite azalmasına katkıda bulunabilir. PKOS gelişmesinde obezite, hiperandrojenizm ve insülin direncinin rolü olabilir (20). Vajinal rekonstrüksiyon ve kliteroplasti sonrası; vajinal stenoz, klitoral fonksiyon yetersizliği, klitoral ağrı ve üriner inkontinans gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Cinsel yaşamın erişkin dönemde sağlıklı sürdürülmesi için cerrahi tedavi sonrası vajina anatomisi, klitoris fonksiyonu önemlidir. Endokrinoloji uzmanlarının bu konuda bilgili olması ve sorunların çözümü için yol gösterici olması beklenmektedir (21). Geçiş sırasında kızların jinekolojik muayenelerinin anestezi altında yapılması önerilmektedir (14). Uygun şekilde tedavi edilen erkek vakalarda genellikle fertilite, puberte gelişimi, spermatogenez ve testis fonksiyonları normaldir. Hem klasik hem de nonklasik tipteki vakalarda oligospermi gözlenmiştir. Testislerde adrenal kalıntı ortaya çıkabilir ve bu kalıntıların büyümesi ile testisler büyüyebilir, spermatogenez bozulabilir, Leydig hücre yetersizliği gelişebilir. (5, 18, 20, 22).

Hirsutizm ve virilizasyon

Kızlarda androjene duyarlı bölgelerde kıllanma artışı, androjenlerin yüksekliği nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hiperandrojenizmde hirsutizme ilave olarak, ses kalınlaşması, temporal saç dökülmesi, akne, erkek tipinde vücut yapısı, ter kokusu ve klitorisde büyüme gibi klinik bulgular ergen kızlarda ve erişkinlerde her muayene değerlendirilmelidir. Hirsutizm için Ferriman Gallwey skorlaması en sık kullanılan yöntemdir (3).

Psikolojik ve cinsel kimlik sorunları, mental ve kognitif fonksiyonlar

KAH'lı kızların prenatal dönemde androjenlere maruz kalmasının beyinde yapısal değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir. Homoseksüel eğilim, cinsel kimlik bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. Kognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceği bildirilmektedir (23, 24). KAH'lı vakaların çoğunda zeka düzeyi normaldir, ancak sık olarak ciddi tuz kaybı epizodları geçiren tuz kaybettiren vakalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma ortaya çıktığı gösterilmiştir (25). KAH'lı vakalarda, steroid yerine koyma tedavisi ile CRH ve ACTH salgısı tam olarak baskılanamaz, nitekim bunu hedefleyen glukokortikoid tedavileri Cushingoid semptomlara yol açar.. Bir çalışmada MRI ile KAH'lı 7 vaka değerlendirilmiş, üçünde hipofizde mikroadenom ve birinde boş sella saptanmıştır. Bazı vakalarda ise nörolojik bir bozukluğa yol açmayan beyaz madde değişiklikleri gösterilmiştir (26, 27).

Adrenal ve testiküler kitle

KAH'lı vakalarda ve KAH taşıyıcılarında adrenal kitle sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. KAH tanılı vakalarda adrenal kitlelerin çoğu selimdir. Erişkin KAH

vakalarında çok nadir olarak selim olmayan, virilizasyona neden olan adrenal karsinom bildirilmiştir. Uygun steroid tedaviye rağmen hiperandrojeninin devam ettiği bazı KAH tanılı vakalarda steroid hücreli tümör akla gelmelidir. Adrenal kalıntı; testis, overler, geniş ligament, çölyak plexus yakınında v.b. bazı bölgelerde saptanabilmektedir. Gonadlardaki adrenal kalıntılar ACTH baskılanması yetersiz ise büyüyüp, mekanik baskı ile çevre dokuya zarar verebilir. Özellikle erken dönemlerde yüksek doz steroid tedavisine yanıt verirler ancak gecikmiş vakalarda bu cevap iyi değildir. Adrenalektomi yapılan vakalarda da adrenal kalıntılarının büyüebildiği bildirilmektedir. Adrenal kalıntı dokusunu baskılamak için uzun süreli yüksek dozlarda steroid tedavisi gerekebileceğinden ve uzun süreli yüksek doz steroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için ya da steroid tedavisine yanıt yoksa bu kitlelerin cerrahi olarak çıkarılmaları gerekebilir, ancak yapılan çalışmalarda testis koruyucu cerrahi ile de testiküler fonksiyonlar bozulabilmektedir, bu nedenle cerrahi ilk planda düşünülmemelidir **(5, 18)**.

Osteoporoz

Literatürdeki tartışmalara rağmen KAH vakaları ileride osteoporoz açısından hayat boyu risk taşımaktadırlar. Bu nedenle osteoporozla ilgili kırık riski nedeniyle özellikle erişkin hastalar düzenli KMY değerlendirmesine alınmalıdır. Koruyucu önlemler tedavi başlangıcında planlanmalıdır. Hastalığı kontrol altına alabilecek en düşük glukokortikoid dozu verilmeli, olası D vitamini eksikliğine karşı D vitamini durumu sistematik olarak değerlendirilmeli, yeterli Ca ve D vitamini desteği sağlanmalı ve düzenli fizik aktivite ihmal edilmemelidir **(28, 29, 30, 31)**.

Genetik danışma, prenatal tanı ve tedavi

KAH tanılı veya mutasyon taşıyıcısı anne veya baba adayının mutasyon tipi belli ise genetik danışma yapılması kolaylaşmaktadır. Özellikle 21OHE vakalarında mutasyon analizi ile prenatal tanı yapılabilmektedir. Son zamanlarda KAH'lı kız çocuğunda virilizasyonu engellemek için gebelere deksametazon tedavisinin spesifik tedavi protokolü olarak uygulanması tartışmalı hale gelmiştir. Deksametazon tedavisinin fetus ve anne için güvenli olmadığı, bebeğin doğum ağırlığının düşük olmasına, orofasiyal anomaliye ve doğum sonrası bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabildiği, annede ise steroid tedavisine bağlı hipertansiyon, hiperglisemi, anksiyete ortaya çıkabildiği bildirilmektedir **(32)**. Amerika Birleşik Devletleri Endokrin Derneği'nin KAH uzlaşılı rehberinde ise prenatal dekzametazon tedavisi spesifik tedavi protokolü olarak önerilmemekte, deneysel tedavi olarak kabul edilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir **(14)**. Ruutin olarak değil, fakat prospektif klinik çalışmalar için, bilgilendirilmiş onam alınarak, prenatal dekzametazon tedavisinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Dekzametazon tedavisi planlanan gebelere, 9.haftadan önce

tedavi başlanır. Gebeliğin 9-11. haftalarında koriyonik villus örneğinde karyotip ve *CYP21A2* genotipi araştırılır. Bebek karyotipe göre erkek ise veya genetik analize göre KAH'dan etkilenmemiş dişi ise tedavi kesilir (32). Günümüzde noninvazif yöntem olarak gebeliğin 6-7. haftalarında anne plazmasından elde edilen fetal DNA izolasyonu ile cinsiyet tayini ve moleküler analiz yapılabilmektedir. Böylece erken tanı imkanı ile steroid tedavisinin zararlı etkilerinden anne ve fetus korunabilir (33).

Tedavi

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği vakalarında glukokortikoid tedavi ile kortizol eksikliği düzeltilir ve böylece ACTH'nin aşırı yapımı engellenir. KAH'lı vakalarda androjen yapımını baskılamak için suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Fizyolojik kortizol salgılanma hızı 6-7 mg/m²/gün iken, 10-20 mg/m²/gün hidrokortizon (günde üç doza bölerek) ile oral yoldan verilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde yarılanma zamanı kısa steroidlerin normal büyümeyi sağlayacak ve hormon düzeylerini normal sınırlar içinde tutacak en düşük dozlarda verilmesi amaçlanır. Yarılanma zamanı uzun olan diğer glukokortikoidlerin (prednizon, prednizolon ve deksametazon gibi) büyümeyi baskılayıcı etkileri nedeniyle çocukluk döneminde uzun süreli kullanılmaları önerilmez. Erişkinde hidrokortizona devam edilebilir ama gerekirse akşam dozu olarak orta-uzun etkili bir steroid de verilebilir, bu kararın hasta bazında değerlendirilmesi gerekmektedir. Glukokortikoid tedavi yaşam boyu verilir, ancak tedaviye yanıt kişiden kişiye değişir. Bu nedenle bir yandan klinik bulgular, diğer yandan hormonal parametreler (17-OHP, androstenedion, PRA, aldosteron, vb) ile tedavi dozu ayarlanmalıdır. Aşırı doz glukokortikoid verilmesi ise obezite, deride çatlakların gelişimi, hipertansiyon gibi hiperkortizolemi belirtilerine yol açar. Stres durumunda stresin derecesine göre fizyolojik dozların 2-3 katı dozlar verilir. Ağır hastalık durumu, cerrahi girişim veya travmada adrenal krizin önlenmesi için verilen günlük hidrokortizon dozlarının 3-6 katı intramusküler (İM) veya intravenöz (İV) yolla verilebilir.

Gebe KAH'lı kadınlara doğum sırasında ve peripartum dönemde stres dozunda steroid yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır. Ayrıca KAH'lı vakalarda adrenomedüller cevap da bozulduğundan hastalık durumunda hipoglisemi açısından da dikkat edilmelidir. Tuz kaybıyla giden veya yüksek PRA düzeyleri gösteren vakalarda mineralokortikoidler (fludrokortizon 0.05-0.25 mg/gün oral yoldan) tedavi protokülünde yer alır. KAH'a eşlik eden sorunlar için çocukluk döneminde GnRH analogları, hem çocukluk hem de daha sonraki dönemlerde anti-androjen ilaçlar, aromataz inhibitörleri, östrojen, metformin, vb ilaçlar da yardımcı tedavide kullanılabilir (14, 22, 34-37).

Fizyolojiyi daha iyi taklit etmek ve adrenal süpresyon sağlamak, tedaviyi kolaylaştırmak yeni tedavi arayışları sürmektedir. Uzun etkili hidrokortizon preparatları son yıllarda

(Chronocort® , Plenadren™ , vb) daha iyi uyum ve kontrol için denenmektedir. ACTH yapımını uyararak CRH salınımını inhibe eden yeni ilaçlar erişkin dönemde tedavide kullanılmaktadır. Aşırı androjen üretimini azaltmak için çok yakın zamanlarda CYP17A1 enzim aktivitesini inhibe eden abirateron yeni bir ilaç olarak erişkinlerde denenmektedir **(20)**.

Tablo 2. KAH Takip Çizelgesi

	Geçiş	6 aylık	Yıllık	
Fizik muayene				
Ağırlık	X	X	X	
Boy	X	X	X	
VKİ	X	X	X	
Bel çevresi / Kalça çevresi	X	X	X	
Kan basıncı	X	X	X	
Klinik hiperandrojenemi bulgusu (Kız)	X	X	X	
Testis palpasyonu (Erkek) /Kız (Menstrüasyon durumu)	X	X	X	
Genital yapı (kozmetik/anatomik durum) kontrolü	X			
Laboratuvar				
Na / K	X	X	X	
PRA	X	X	X	
17 OHP / Androstenedion/DHEA-S	X	X	X	
Testosteron / Progesteron (Kız)	X	X	X	
Testis USG (erkek) /Pelvik USG (Kız)	X		X	
Adrenal USG	X		X	
Açlık kan şekeri	X		X	
OGTT (gerekirse)*	X		X	
Lipidler	X		X	
SHBG	X		X	
Kemik mineral yoğunluğu (DXA ile)	X		X	
Genetik analiz				
Sağlık, psikolojik ve sosyal durum	X	X	X	
Sağlıklı yaşam ve alışkanlıklar	X	X	X	
Üreme Sağlığı	X	X	X	
Kardiyovasküler değerlendirme	X		X	
Göz muayenesi	X		X	
Tedavi (GK/ MK) Preparat-Doz	X	X	X	
KAH Adrenal Yetmezlik Kimlik Kartı	X			

*İnsülin direnci takibi için vakada metabolik sendrom bulguları varlığı gözden geçirilmeli, gerekli hallerde OGTT yapılmalıdır.

YORUM ve ÖNERİLER

1. Her muayenede ağırlık, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü yapılmalıdır. VKİ hesaplanmalıdır. VKİ'nin normal sınırlar içinde tutulması hedeflenmelidir.
2. Kan basıncı kontrol edilmeli hipertansiyon var ise glukokortikoid ve mineralokortikoid dozunun ayarlanmasından sonra, kontrol edilemez ise antihipertansif tedavi gerekebilir.
3. Kızlarda hirsutizm, akne, sebore, temporal bölgede saç dökülmesi, meme küçüklüğü, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenemi bulgularının kontrolü gerekir.
4. Kızlarda menstrüasyon düzeni sorgulanmalıdır. Son menses zamanı kayıt edilmelidir. Dış genital düzeltme ameliyatları ve dış genital yapının kontrolü yapılmalıdır. Geçiş sırasında kızların anestezi altında jinekolojik değerlendirmesi gerekebilir.
5. KAH adrenal yetersizlik kartı kontrol edilmelidir. Son muayeneden beri adrenal kriz, stres durumu sorgulanmalıdır. Adrenal kriz habercisi halsizlik, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı gibi bulgular konusunda bilgisi kontrol edilmelidir. Stres durumunda adrenal krizden korunmak için mutlaka stres tedavisi konusunda hasta bilgili olmalıdır. Küçük, orta ve büyük girişimler için hekimini haberdar etmeli, özel tedavi protokolü ile girişim uygulanmalıdır.
6. Glukortikoid-mineralokortikoid tedavi ve ek tedavileri kontrol edilmelidir. İlaçların dozu, alınma zamanı vb kayıt edilmelidir.
7. Adrenal kalıntı doku, tümör açısından testis palpasyonu her muayene yapılmalıdır. Periyodik aralıklar ile testis USG istenmelidir.
8. Kızlarda menses düzeni ile ilgili sorunlar var ise pelvik USG yapılması gerekebilir. PKOS açısından değerlendirme gerekli olabilir.
9. Adrenal tümör aranması için aralıklı olarak adrenal USG istenir. Gerekirse BT veya MRI gibi daha ileri görüntüleme gerekebilir.
10. Tedavinin kontrolü için 6-12 ayda bir adrenal prekürsörler (17 OH P, AS, DHEA-S), PRA, aldosteron, testosteron, vb kontrolü gerekmektedir.
11. Obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar, metaolik sendrom açısından yakın takip edilmelidir.
12. Obezitenin gelişmesinin engellenmesi, koruyucu önlemlerin alınması ile insülin direnci gelişme riski azaltılabilir. Diyet, fiziksel aktivite ayarlaması, ergenler için madde kullanımı gibi ek risk faktörlerinin kontrolü önerilir.
13. Lipid bozuklukları için, yılda bir lipid düzeyleri takip edilmelidir.
14. Psikolojik, sosyal destek sağlanmalıdır.
15. Fertilite için erişkin endokrinoloji uzmanı, kadın-doğum ve üroloji uzmanı ile işbirliği yapılmalıdır.
16. Osteoporoz riski için periyodik kemik mineral yoğunluğu kontrolü, uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum alınması gerekir.
17. Steroid tedavisi yan etki kontrolü için göz, hipertansiyonu olanlarda göz dibi muayenesi 1-2 yıl aralıklar ile yapılmalıdır.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ERİŞKİNE GEÇİŞ FORMU

FORMUN DOLDURULMA TARİHİ:

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı :

Cinsiyet :

TC Numarası:

Doğum tarihi :

Başvuru tarihi, yaşı:

Öğrenim durumu:

Eposta:

Telefon:

GÖNDEREN MERKEZ / DR

Eposta:

Tel:

SEVK EDİLDİĞİ KURUM / DR

Eposta:

Tel:

TANI:

- **KAH: Klasik /Nonklasik**
- **KAH tipi:**
 - 21 hidroksilaz eksikliği
 - 11 beta hidroksilaz eksikliği
 - 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
 - 17 hidroksilaz eksikliği
 - Diğer:

GENETİK ANALİZ :

Karyotip:

Moleküler tam ve yorum:

KISA ÖYKÜ (BAŞVURUDA):

AKRABA EVLİLİĞİ: Var/Yok

Derecesi:

	Adı	Doğum tarihi	Boy /SDS	Memleketi
Anne				
Baba				
Kardeş 1 /Cinsiyet				
Kardeş 2/Cinsiyet				

Annenin gebelik öyküsü: G..P..A..

Ailede KAH öyküsü:.....

Ailede hastalık öyküsü:.....

AİLE AĞACI :

MUAYENE

	Başvuru	Son muayene
Tarih		
Yaş		
Ağırlık (kg) /SDS		
Boy (cm) / SDS		
VKİ (kg/m²) /SDS		
Bel çevresi*		
Kalça çevresi*		
Puberte durumu (Aksiller, Pubik, Meme, Testis)		
Dış genital muayene**		
Prader /AIS evre (tanımlama)		
Kan basıncı (mmHg)		
Cilt rengi		
Sistem bulguları		
Hirsutizm/Akne/Sebore/Ses kalınlaşması/ Saç dokülmesi		
Ergen kızlarda hirsutizm skoru***		
Menses durumu		
Kemik yaşı		
Ek bulgu		
Diğer		
TEDAVİ (İlaç adları, ayrıntıları için tedavi bölümüne bakınız)		

*Ergenlerde visceral yağlanma durumunu değerlendirmek için

**Dış genital muayene (tanı sırasında, ayrıntılı açıklama) [vagen ağzı, görünüm, labioskrotal yaprakların durumu, fallus boyu, hipospadias şekli, gonadların yeri (inguinal, skrotal, batın) vb]

*****Ergen kızlarda Ferriman-Gallwey skorlaması**

LABORATUVAR TETKİKLERİ: (birimlerin belirtilmesi çok önemlidir)*

	Başvuru	Son değerlendirme
Tarih		
Yaş		
Elektrolitler (Na/K)		
Kan şekeri		
Üre /Kreatinin		
17 OH Progesteron		
DHEA-S		
Androstenedion		
Progesteron		
Kortizol		
ACTH		
PRA /Aldosteron		
DOC		
11- Desoksikortizol		
Trigliserid		
HDL		

*Hormonal tetkik kitlerinin **yöntemi** ve **alt-üst aralığı** sonuç kayıt yerine yazılacak

ACTH uyarı testi:

Tarih	1.test			2. test		
	0.dak	30.dak	60.dak	0.dak	30.dak	60.dak
Kortizol						
17 OH P						
11-Dezoksikortizol (11-S) (11-BOHE tanısı için)						

Diğer teknikler (Tarih:.....)

Görüntüleme:

Tarih, yaş			
Pelvik USG			

Tarih, yaş			
Skrotal USG			

Tarih, yaş			
Adrenal /Batın USG			

Tarih, yaş			
Diğer			

TEDAVİ	Başlama tarihi	Son kullanma dozu	Ek not
HİDROKORTİZON (mg/m ² /gün) Preparat, doz zamanları, dozlar			
FLUDROKORTİZON (mg/gün) Preparat, doz zamanları			
Diğer			

GENİTAL DÜZELTME AMELİYATLARI (Var ise) (Düzeltilme ameliyatı tipi, tarihi):

Tarih / Ameliyat	Birinci	İkinci	Üçüncü

Not:

PUBERTE:

Puberte : Spontan

İndüksiyon

Puberte başlama zamanı:

Menarş yaşı:

Menstrüasyon durumu:

Diğer:

PSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME:

EK SORUNLAR*

	Ortaya çıkma zamanı	Tedavi	Son durum

Gönderen merkezdeki hekimi ile irtibata geçilebilir.

TAKİPTEKİ ÖNERİLER

- 1.**
- 2.**
- 3.**

DİKKAT!

BENİM BÖBREK ÜSTÜ BEZİM ÇALIŞMIYOR. DİRDİMİ ANLATAMAYACAK KADAR KÖTÜ DURUMDAYSAM LÜTFEN BENİ EN YAKIN SAĞLIK KURULUŞUNA GÖTÜRÜN...

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ADRENAL YETMEZLİK KİMLİK KARTI

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı :.....

Doğum tarihi:.....

Adresi :.....

.....

Tel Ev :..... İş tel :.....

Cep Tel :.....

TEDAVİ:

1.....

2.....

3.....

4.....

Acil Durumda Tedavi

Stres durumlarında (ateşli hastalık, kaza, cerrahi, fiziksel ve mental stres, vb) hidrokortizon tedavisi günlük aldığı dozun 2-5 katı kadar artırılır. Ağızdan hidrokortizonun alınmadığı durumlarda (kusma, şok, acil cerrahi gibi) glukoz ve sodyum içeren sıvılar damar yoluyla verilir.

Hidrokortizon için damar içi uygulama aşağıdaki şekildedir.

Yaş	Başlangıç dozu	Devam dozu (gün)
3 yaş altı	25 mg	25 - 30 mg
3 - 12 yaş	50 mg	50 - 60 mg
12 yaş üstü	100 mg	100 mg

Hidrokortizon yoksa prednizolon, hidrokortizonun 1/5 dozunda verilebilir.

Prednizolon (erişkin için) 25 mg 25 mg

SAĞLIK KURUMU

.....Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinolojisi

İletişim:

Adres:

Tel:

Acil arama için tel:

TARİH:

İMZA:

KAYNAKLAR

1. White PC, Bachega TASS. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: From birth to adulthood. *Semin Reprod Med*, 2012; 30: 400-409
2. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: The adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 2645-2655
3. Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HAG, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H. Congenital adrenal hyperplasia-How to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004;112: 343-355
4. Gleeson H, Davist J, Jones J, O'Shea E, Clayton PE. The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in single centre over 18 years. *Clin Endocrinol*, 2013; 78: 23-28
5. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*, 2011; 76: 73-85
6. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: S60-S66
7. Conway G. Congenital adrenal hyperplasia: Adolescence and transition. *Horm Res Paediatr*, 2007; 68 (Suppl 5):155-157
8. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency : A meta-analysis, *J Pediatr*, 2001; 138: 26-32
9. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 4429-4438
10. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. (2004): Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: U77-U82
11. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR: Adrenomedullary dysplasia and hypofunction patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343: 1362- 1368.
12. Tütüncüler F, Saka N, Can Arkaya S, Abbasoğlu S, Baş F. Evaluation of adrenomedullary function in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*, 2009; 72: 331-336
13. McCann-Crosby B, Chen MJ, Lyons SK, Lin Y, Axelrad M, Dietrich JE, Sutton VR, Macias CG, Gunn S, Karaviti L. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12:224-238.
14. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:4133-4160

15. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patient. *Arch Dis Child*, 1998; 78: 261-263
16. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 2006; 117: e98-e105
17. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, Mittelman SD, Gilsanz V, Schragar SM, Geffner ME. Increased abdominal adiposity in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100: E1153-E1159
18. Falhammar H, Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*, 2012; 41: 355-373
19. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency, 1997; 316: 178-182
20. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015; 29: 449-468
21. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Ster Biochem Mol Biol*, 2017; 165: 137-144
22. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia: Transition from childhood to adulthood. *J Endocrinol*, 2001; 24: 681-691
23. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia, *Psychoneuroendocrinology*, 1992, 17; 153-170
24. Berenbaum SA. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(1); 173-192
25. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch AW, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child*. 1994; 70:214-218.
26. Speiser PW, Heier L, Serrat J, et al. Failure of steroid replacement to consistently normalize pituitary function in congenital adrenal hyperplasia: hormonal and MRI data, *Horm Res*, 1995; 44: 241-246
27. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:349-363.
28. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641-654.
29. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. *Growth Horm IGF Res*, 2005; 15: S26-S30
30. Delvecchio M, Soldano L, Lonero A, Ventura A, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, Faienza MF. Evaluation of impact of steroid replacement treatment on bone health in children with 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine*, 2015; 48: 955-1000

31. Raizada N, Jyotsna VP, Upadhyay AD, Gupta N. Bone mineral density in young adult women with congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016; 20: 62-66
32. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Endocrinol*, 2015;29:469-483
33. Kazmi D, Bailey J, Yau M, Abu-Amer W, Kumar A, Low M. New developments in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017; 165:121-123
34. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1:341-352.
35. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2015 15;408:190-197
36. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update* 2004; 10:469-485.
37. Turcu A, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Bio Mol Biol*, 2015; 153: 63-71