Kadın Konjenital Adrenal Hiperplazi Vakalarında Fertilite ve Gebe Tedavisi

Fertility and Treatment During Pregnancy of Women with Congenital Adrenal Hyperplasia

İnan ANAFOROĞLU[a]

[a]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
İnan ANAFOROĞLU
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye
ianaforoglu@hotmail.com

ÖZET Konjenital adrenal hiperplazi terimi steroid sentezinde bozulma ile karakterize bir grup otozomal resesif hastalığa işaret eder. Kortizol sentezinde görev alan enzimler 21-hidroksilaz, 11-beta-hidroksilaz, 17-alfa-hidroksilaz, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, steroidojenik akut düzenleyici protein, p450 oksido redüktaz ve p450 kolesterol yan zincir klevaj enzimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak kortizol sentezi azalırken androjen sentezi artar. Bu hastalardaki hormon dengesizliğine bağlı olarak fertilite problemleri görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi; fertilite; inferitilite; gebelik; prenatal tedavi

ABSTRACT The term congenital adrenal hyperplasia represents a group of autosomal recessive disorder arising from defective steroidogenesis caused by mutations of genes which encode enzymes of cortisol biosynthesis: 21-hydroxylase, 11-beta-hydroxylase, 17-alpha-hydroxylase, 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, steroidogenic acute regulatory protein, P450 oxidoreductase, P450 cholesterol side chain cleavage enzyme. Mutations lead to decreased cortisol production and androgen excess resulting fertility disorders.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; fertility; infertility; pregnancy; prenatal treatment

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal korteksteki steroid sentezinde meydana gelen bozuklukları içeren, otozomal resesif geçiş gösteren bir grup hastalıktır. En sık görülen formu (%95 oranında) CYP21A2 genindeki mutasyonlara bağlı gelişen 21-hidroksilaz eksikliğidir. Diğer KAH tipleri ise 11-beta-hidroksilaz eksikliği (11OHD), 17-alfa-hidroksilaz/17-20 liyaz eksikliği, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği, steroidojenik akut regülatör protein (StAR) eksikliği, kolesterol yan zincir klevaj enzim eksikliği ve sitokrom P450 oksidoredüktaz enzim eksikliğidir. Bu enzimlerdeki defektler hastalarda başlıca kortizol eksikliği ve androjen fazlalığı olmak üzere çeşitli hormonlarda dengesizliğe yol açar. KAH seksüel gelişim ve fertiliteyi etkileyen en sık monogenik hastalıktır. Her iki cinsi de etkiler.[1] Bu metinde kadınlardaki fertilite sorunları tartışılacaktır.

21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ

En sık görülen 21-hidroksikaz eksikliği klasik ve non-klasik (NC) KAH olarak ikiye ayrılır. Klasik tipteki hastaların yaklaşık %75'inde doğum anında ciddi mineralokortikoid eksikliği vardır ve tuz kaybettiren tip (SW) olarak adlandırılır, hastaların %25'i yeterince mineralokortikoid aktivitesine sahiptir, bu hastalarda genellikle adrenal yet-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Anaforoğlu İ. Kadın konjenital adrenal hiperplazi vakalarında fertilite ve gebe tedavisi. Ünlühızarcı K, editör. Konjenital Adrenal Hiperplaziler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.47-54.

mezlik tablosu görülmez, bu hastalar basit virilizan tip (SV) olarak adlandırılırken daha hafif formlar NC KAH olarak adlandırılmaktadır, mutasyona uğramış enzimin kalan aktivitesi hastalığın şiddetini belirler.[1] Genel olarak kabul gören görüş KAH olan kadınlarda normal popülasyona göre fertilitenin azaldığıdır. Bu konudaki çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada genel popülasyonla KAH olan hastalar arasında gebelik hızı bakımından fark görülmemiştir. SW ve SV tipler arasında da gebe kalma bakımından bir fark izlenmemiştir (SW; %89, SV %93, normal popülasyon; %95) ancak gebelik isteğinin SW grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada canlı doğum oranları ise normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur (0.25 vs 0.125, $p<0.01$).[2] Çok yakında yayınlanan epidemiyolojik bir çalışmada 272 KAH olan kadının 69'unun (%25.4) en az bir çocuğu olmuştur, 27200 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda bu oran %45.8 olarak bulunmuştur. Fertilite daha önceden yapılmış çalışmalardakine benzer şekilde SW grupta en düşük olarak bulunmuştur. Çalışmada KAH olan kadınların daha az sayıda çocuk sahibi oldukları ilk çocuklarına kontrol grubuna göre daha geç yaşta sahip oldukları gözlenmiştir. KAH olan kadınlarda daha fazla sezaryen ile doğum gerçekleşmiş ancak bebeklerin APGAR skorlarında ya da doğum ağırlıklarında bir fark gözlenmemiştir.[3]

KAH olan kadınlarda düşük fertilitenin anatomik bariyerler, ovülasyon problemleri ve psikoseksüel faktörleri içeren çeşitli sebepleri vardır. Yenidoğan kız bebekler, hem SW hem de SV tipte, anne karnında seksüel gelişimin olduğu özellikle 9-15. gebelik haftaları boyunca yüksek miktarda androjene maruz kalırlar. Hiperandrojenemi hem klasik KAH hem de NC KAH'ta akne, hirşutizm, frontal/temporal alopesi, adet düzensizliği, gecikmiş menarş, santral prekoks puberte, hem vücutta hem de santral sinir sisteminde maskülinazasyona neden olabilir. Genital virilizasyon görülebilir. Klasik KAH vakaları ise değişen derecelerde ambigus genitalya ile doğabilirler. Prenatal adrenal androjen maruziyetine uğrayan genital derideki androjen reseptörleri klitoral büyümeyi, labial füzyonu, ürogenital sinüs septasyonunu uyarabilir. Klinik minimal klitoromegaliden, ki genellikle en sık görülen bulgudur, penil üretra ve inmemiş testislerle karakterize olan erkek genitalya görünümüne kadar gidebilir. Normal internal genitalyayla birlikte füzyona uğramış labia majorlar ve tek perineal orifis etkilenen kızlarda yaygın görülen bozukluklardır.[1] Uterus görüntülenebilir ancak overler küçük oldukları için görülemeyebilir.[4] Genital anomaliler düzeltici operasyonlar yapılsa bile cinsel ilişkiyi nahoş bir duruma sokabilir hatta ilişkiye girmeyi engelleyebilir. Konjenital anomalilere ya da rekonstrüktif cerrahinin başarısızlığı nedeniyle vajinal açıklığın yetersizliği, yetersiz lubrikasyon, ilişki sırasında ağrı, klitoral duyarsızlık, seksüel performans nedeniyle anksiyeteye bağlı tatminsizlik ve cinsel ilişkiye girme konusunda isteksizlik görülebilir. NC tip normal dişi genitalyası ile doğar, ambigus genitalya görülmez, bu kişiler çok uzun yıllar asemptomatik kalabilirler, genellikle prematür pubarş, hirşutizm, adet düzensizliği ya da infertilite gibi sebeplerle tetkik edilirken teşhis alırlar.

KAH'ta fertiliteyi etkileyen diğer faktörler ise androjenlerin yüksek miktardaki tonik sekresyonları sonucu östrojenlere aromatize edilmesiyle normal gonadotropin siklusunun bozulması pitüiter gland seviyesinde luteinize edici hormon salgılatan hormona (LHRH) duyarlılığın artmasına ve luteinize edici hormon (LH) salgısında artışa sebep olur. LH'daki artış tıpkı polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda olduğu gibi anovülasyona ya da bozulmuş ovülasyona sebep olur. PCOS hem klasik KAH hem de NC KAH olan hastalarda görülür, bazı otörler bu tabloyu sekonder PCOS olarak adlandırmaktadır.[5] PCOS tanısı alan kadınların %33'e varan oranlarda aslında NC KAH olabileceği de ileri sürülmüştür.[6] Yine artmış adrenal androjen sentezi foliküllerin gelişimi üzerinde direkt baskılayıcı bir etki gösterebilir. Fazla miktardaki adrenal progesteron gonadotropik hormon salgılatıcı hormon (GnRH) pulslarının şiddeti ve ritmi üzerine baskılayıcı etki gösterebilir, yine progesteron fazlalığı ovülasyon, endometriyal gelişim ve yumurtanın implante olmasını olumsuz olarak etkileyebilir. Yetersiz tedavinin yüksek progesteron seviyelerine neden olarak foliküler fazda oral kontraseptiflere benzer şekilde ovülasyonu, endometrium gelişimini ve servikal mukusu etkileyebileceği de söylenmektedir.[7] SW tipte adet düzensizlikleri ve anovülasyon sıklığı %30-68 arasında iken SV formda %30-75 oranında bildirilmiştir.[8] Bu hastalarda anne karnında yüksek miktarda androjene maruz kalmanın etkisi ile cinsiyet disforisine karşı bir eğilim olabileceği söylenmektedir. Normal popülasyona göre cinsiyet disforisinin daha sık görüldüğü söylenmektedir. Sıklığı tam olarak belli olmasa da KAH olan bireylerde homoseksüalite oranının %25'lere kadar çıktığı bilinmektedir.[9] Bu kadınlarda gebe kalmak ve çocuk doğurmak konusunda da isteksizlik görülebilir.[5] Mulakikal ve ark.nın 1987'de yaptığı bir çalışmada klasik KAH olan kadınlarda fertilite hızı düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların sadece yarısının aktif heteroseksüel olduğu gözlenmiştir. Seksüel olarak aktif olan 25 kadından 15'inin (SV form) 25 gebelik sonucunda 20 sağlıklı bebek doğurduğu, SW KAH olan 15 kadından ise 1'inin gebe kalabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada dikkati çeken bir husus ise hastaların %25'inin hastalık kontrollerinin kötü olduğu ve %35'inde vajinal açıklığın yetersiz olduğudur.[10]

İnfertilite nedeni olabilen adrenal rest doku daha çok erkek hastalarda görülür ancak ovaryan adrenal rest doku da bildirilmiştir.[11]

KAH olan kadınlarda fertiliteyi tedavi ederken temel prensipler hormon dengesizliğini düzeltmek, anatomik bozuklukları düzeltmek gerekirse ovülasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme tekniklerinden faydalanmak olarak sıralanabilir. Gebelik planlanmadan önce olası gebelik komplikasyonları ve genetik geçiş ihtimali konusunda danışmanlık alınmasında fayda vardır. Toplumdaki KAH taşıyıcılık oranı yaklaşık 1:60 civarıdır (%1-2).[1] Partnerin taşıyıcılığı bilinmiyorsa klasik KAH ile doğan bir çocuk doğurma ihtimali yaklaşık 1:120'dir. Taşıyıcılık biliniyorsa hastalığa sahip çocuk doğurma riski yaklaşık %50'dir. NC KAH olan hastaların büyük çoğunluğu her alelde farklı mutasyonlar olabilen bileşik heterozigotlardır, yaklaşık 2/3'ü klasik KAH'a sebep olabilen bir alele sahiptir. Teorik olarak genotip çalışma yapmaksızın NC KAH olan bir kadının klasik KAH olan bir çocuğa sahip olma ihtimali 1:350'dir. Uluslarası çok merkezli bir çalışmada 101 kadının 203 gebeliğinde %2.5 klasik KAH, %14.8 oranında NC KAH ile doğan bebek oranı bildirilmiştir.[12] Yine retrospektif bir çalışmada NC KAH olan 190 kadından doğan bebeklerde klasik KAH oranı 51.5 olarak bulunmuştur.[13] Bu çalışmalarda beklenenden yüksek oran bulunmasının nedeninin benzer etnik kökene sahip kişilerin evliliği olabileceği ileri sürülmüştür. Gebelikten önce CYP21A2 genotiplendirmesi riski ortaya koymak bakımından özellikle infertilite tedavisi gören/yardımcı üreme teknikleri kullanılacak kişilerde önerilebilir. Ancak mutasyonların çok sayıda olması ve yöntemin her merkezde ulaşılabilir olmaması kısıtlayıcı faktörlerdir. Eğer her iki ebeveyn de mutasyon taşıyıcısı ise fetal genetik örnekleme yapılabilir. Gebeliğin 10-13. haftalarında koryonik villus örneklemesi ya da 15-16. haftalarda amniyosentez yapılabilir.[14] Genital organların 9. haftadan itibaren gelişmeye başladığı düşünülürse prenatal tedaviye erkenden başlamanın ya da hiç başlamayıp tetkik sonuçlarını beklemenin etkileri etkilenmemiş fetüsü gereksiz tedaviye maruz bırakmak ya da etkilenmiş fetüsü tedavisiz bırakarak virilizasyona maruz kalan kız bebeğe sebep olmak söz konusu olduğundan tartışmalıdır. Maternal periferik kanda bebeğin Y-kromozu fetal DNA örneklemesi ile gebeliğin 6. haftasında tespit edilebilmektedir, böylece erkek fetus varlığında gereksiz prenatal tedavi yapılmamaktadır.[14,15] Hücre içermeyen fetal DNA sekanslaması da erken evrelerde yapılabilmektedir.[14] Ancak bu sofistike yöntemler hem pahalı hem de çok az merkezde yapılabilmektedir.

TEDAVİ

MEDİKAL TEDAVİ

Hidrokortizon, prednizon, prednizolon plasental tip 2 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından inaktive edildiğinden prenatal tedavi planlandıysa gebelikte bu enzimden etkilenmeyen deksametazona geçilmesi ya da halihazırda kullananlarda devam edilmesi önerilir, aksi halde deksametazon kesilip hidrokortizona ya da diğer kortikosteroidlere geçilmelidir.

İlk iki trimesterda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur, gebelikten önce kullanılan doza devam edilebilir. Adrenal yetmezlik vakalarındakine benzer şekilde üçüncü trimester boyunca dozun %20-40 artırılması önerilir; aynı öneri KAH vakaları için de geçerlidir.[16] Gebelik boyunca 17-hidroksiprogesteron (17OHP) ve androstenedion düzeyleri fizyolojik olarak artarak 12. haftada platoya ulaşır, bu nedenle glukokortikoid dozunun trimestera göre ayarlanması önerilmekle birlikte günlük dozlamanın ne şekilde yapılacağı halen tartışmalıdır. Normal ovulatuvar siklus ve fertilitenin sağlanması için progesteron düzeylerinin 2 nmol/L'nin altına çekilmesi önerilmektedir.[2] Bazen etkisi daha uzun süren prednizolon kullanmanın daha etkili olacağı belirtilmektedir, gerekli androjen ve progesteron baskılanmasını sağlamak için hastaların zaman zaman fazla tedavi aldığı sık olarak gözlemlenmektedir.[17] Sirkadiyen ritmin tersine akşam daha yüksek sabah daha düşük doz verilerek daha iyi bir androjen ve ACTH baskılanması yapılabileceği öne sürülse de bu yöntemin normal fizyolojik sirkadiyen ritmin kaybolmasına sebep olacağı için yararlığı net olarak gösterilmemiştir.[18,19] Artmış progesteron düzeylerinin antimineralokortikoid etkisi nedeniyle gebelik boyunca mineralokortikoid ihtiyacı da artar. Renin düzeyleri gebelikte güvenilir olmadığından fludrokortizon dozunu ayarlarken kan basıncı ve potasyum düzeylerinin dikkate alınması önerilmektedir.[17] Stres yaratan bir durum olmasından dolayı doğum sırasında glukokortikoid dozunun artırılması gerekir. Travayın başında 100 mg i.v./i.m. hidrokortizon verilmesini takiben 200 mg/24 saat, bölünmüş dozlarda hidrokortizon verilmesi önerilmektedir. Komplikasyon olması durumunda doz artırılabilir. Doğumun ertesi günü hidrokortizon dozu 100 mg/gün'e, 2. gün 50 mg/gün'e (bölünmüş şekilde) indirilebilir. Doğumdan sonra normaldeki dozun iki katı 2-4 gün boyunca verilmeye devam edilmelidir. Komplikasyon yoksa hastanın kliniğine göre doz eski doza tedrici olarak geçilebilir.[17]

PRENATAL TEDAVİ

Prenatal tedavinin etkinliği ve olası yan etkileri tam olarak ortaya konmamıştır. Prenatal tedavi verilecekse bunun tecrübeli, hastanın sonrasında da takip edilebileceği merkezlerde verilmesi önerilmelidir. Yukarıda da belirtildiği gibi prenatal tedavinin, kız bebekte hiperandrojenemi ve sebep olacağı anomaliler nedeniyle erkenden başlanması gerekir. Prenatal tedavi amacıyla deksametazon 20 µg/kg/gün günde 1 kez veya günde 3'e bölünmüş şekilde 1.5 mg/gün olacak şekilde verilir.[20]

■ Anne ve babanın KAH olması durumunda

Eğer her iki ebeveyn de klasik KAH ise fetüsün KAH olma riski %100'dür (%50 kız, %50 erkek). Bu durumda prenatal tedaviye karar vermek için cinsiyeti öğrenmek yeterli olacaktır. Bebek kızsa intrauterin androjenleri baskılamak amacıyla tedavi gerekecek, erkekse tedaviye ihtiyacı olmayacaktır. Erken dönemde fetal seks tayini mümkünse sonuç beklenebilir, mümkün değilse deksametazon başlanmalı ve sonuç çıkana kadar devam edilmelidir.[21]

Ebeveynlerden birinde klasik KAH diğerinde NC KAH varsa klasik KAH ile çocuk doğurma riski taşınan heterozigot mutasyona bağlıdır; klasik KAH olan çocuk olma ihtimali %50'dir (%25 kız bebek), geri kalan %50 fetüs heterozigot NC KAH olacaktır. Burada da prenatal tedavi başlama/başlamama kararı ulaşılabilen genetik testler ve bu testlerin hangi haftada sonuç verebileceğine bağlıdır.[22]

■ Klasik KAH olan anne+Heterozigot baba

Bu durumda hamile olan hasta zaten glukortikoid replasmanı alıyor olacaktır. Baba NC KAH heterozigot mutasyon taşıyıcısı ise fetüse babadan mutasyona uğramamış alelin geçmesi durumunda (%50 ihtimalle) anneden mutasyonlu aleli aldığında sağlıklı taşıyıcı olacaktır; homozigot alel+sağlıklı alel=sağlıklı taşıyıcı

Baba eğer NC KAH heterozigot mutasyonuna sahipse alelin bebeğe geçmesi durumunda (%50 ihtimalle) bebekte klasik+NC KAH mutasyonları olacak klinik olarak NC KAH olacaktır; homozigot alel+heterozigot alel=NC KAH

Her iki durumda da prenatal tedaviye ihtiyaç yoktur ve gebede deksametazondan kaçınmak gerekir.

Baba eğer klasik KAH heterozigot mutasyonu taşıyorsa çocuğa klasik KAH geçme riski %50'dir. Prenatal tedavi genel prensipler göz önünde bulundurularak düşünülebilir.

■ Klasik KAH olan baba+Heterozigot anne

Bu durumda risk bir önceki tablo ile benzerdir, prenatal tedavi düşünülmesi durumunda annenin glukortikoide maruz kalacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

■ Anne ve babada NC KAH olması

Bebekte klasik KAH olma riski anne ve babanın taşıdığı genotipe bağlıdır. Her iki ebeveyn de bir tane heterozigot klasik KAH aleli taşıyorsa bebekte klasik KAH olma ihtimali %25'tir. Bu durumda prenatal tedavi düşünülürse 8 fetüsten bir tanesi uygun şekilde tedavi alırken geri kalan 7 fetüs gereksiz tedavi almış olacaktır. Bu durumda prenatal tanı son derece önem arz ermektedir. Aynı senaryo NC KAH olan ebeveyn ile klasik KAH taşıyıcısı ebeveynin çocukları için de geçerli olacaktır. Yine her iki ebeveyn de klasik KAH taşıyıcısı ise oran yine %25'tir. Aynı koşullar söz konusu olacaktır.[22]

NC KAH VAKALARINDA MEDİKAL TEDAVİ

NC KAH olan kadınlarda %25'e varan oranlarda düşük riski vardır, düşük riskinin glukokortikoid tedavi ile azaltılabileceği bildirilmiştir, glukokortikoidlerin androjen ve progesteron düzeylerini baskılayarak fertiliteyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir.[12,23] PCOS'a benzer şekilde bu kadınlarda temel sorun genellikle %30-50 hastada anovülasyondur.[12,24] Bir çalışmada daha önceden oligo-amenore şikayeti olan 38 kadında hidrokortizon tedavisi (ortalama doz: 17.5±7.5 mg/gün) sonucunda 27 kadında adet düzeni normale dönmüştür, tedavi öncesi amenoresi olan 11 kadının sadece üçünde tedaviden sonra da amenorenin devam ettiği gözlenmiştir. Tüm hastalarda testosteron ve androstenedion düzeyleri belirgin şekilde tedaviyle azalmıştır.[13] Feldman ve ark.nın yaptığı çalışmada 10 NC KAHlı kadında tedavi öncesi 18 gebelikte 6 düşük (%33) tespit edilirken hidrokortizon tedavisinden sonra oluşan hiçbir gebelikte düşük görülmemiştir.[23] Her ne kadar fertilite problemi yaşayan kadınlarda tavsiyeler net olmasa da prednizolon ya da hidrokortizon kullanılabilir, plasentayı geçtiği ve fetal intellektüel gelişmeyi olumsuz etkileyebileceği düşünüldüğü için deksametazondan kaçınmak gereklidir.[25] Glukokortikoid dozu hidrokortizon için 20-25 mg/gün, prednizolon için 2.5-5 mg/gün civarıdır. NC KAH olan infertil ya da düşük hikayesi olan gebelerde 12 aydan sonra gebelik gerçekleşmezse glukokortikoid tedavi düşünülebilir. Tedavinin 6. ayından sonra glukokortikoid tedavi ovaryan fonksiyonu düzeltmezse, normal ovülasyon gerçekleşmezse klomifen sitrat ya da eksojen gonadotropinler kullanılabilir, yardımcı üreme teknikleri için infertilite uzmanından yardım almak yerinde olur.[17]

CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda son çare olarak bilateral adrenalektomi yöntemi uygulanabilir.[17] Endokrin Cemiyeti bu yaklaşımı önermese de fertilite arzu

eden ve diğer yöntemlerden fayda görmeyen kişilerde adet siklusla rını düzeltebileceği için tercih edilebilir. Otuz iki çalışmanın derlendiği bilateral adrenalektomiye giden 48 vakanın incelendiği bir meta-analizde 35 kadının infertilite nedeniyle cerrahiye gittiği bulunmuştur.[26] Bununla birlikte bilateral adrenalektominin adrenal kriz riskini artırabileceği bilinmelidir, nitekim bu vakaların üçünde adrenal kriz görülmüştür.[26] Bu yöntem tercih edilmeden önce diğer tüm yardımcı üreme yöntemlerinin denenmesi önerilmelidir.[17]

Cerrahi tedavi başlığı altında incelenecek diğer bir tedavi yöntemi de özellikle klasik KAH vakalarında sıkça karşılaşılan ve fertiliteye engel olan anatomik bozuklukların cerrahi olarak düzeltilmesidir. Klasik KAH olan hastaların bir çoğunun seksüel olarak aktif olduğu komplikasyon riskinin oldukça düşük olduğu ürogenital rekonstrüktif cerrahi yöntemlerinden memnun olduğu bilinmektedir, bununla birlikte bazı hastaların bu konuda şikayetçi olduğu ve cinsel tatminsizlik sorunları yaşayabildiği de bilinen bir gerçektir.[27] Vajinal stenoz oldukça yaygındır, bozulmuş klitoral duyarlılık, disparoni, azalmış cinsel ilişki sıklığı diğer sık görülen bozukluklardır.[27] Daha önceki dönemlerde düzeltme operasyonları genelde erken infant döneminde ya da hayatın ilk yılında yapılmaktaydı, bu dönemde anneden geçen ve plasental östrojenlerin etkisiyle iyileşme dolayısıyla skarlar konusunda daha iyi cerrahi sonuçlar alınmaktaydı.[28] Son dönemde yapılan çalışmalarda hayatın ilk dönemlerinde yapılan feminizasyon operasyonlarının erişkin hayatta cinsel his kaybına ve disparoniye sebep olabileceği gösterilmiştir.[29,30] Bunun yanında kişinin rızası olmadan yapılan bu değişikliklerin yasal ve etik sonuçları da ayrıca bir tartışma konusudur.

OVÜLASYON İNDÜKSİYONU

Uygun tedaviye rağmen ovülasyon gerçekleşmeyen kadınlarda gonadotropinler ve klomifen sitratla ovülasyon indüksiyonu faydalı olabilir.[2,17]

Birnbaum ve Rose'un 48 hastalık klasik KAHlı (21-hidroksilaz+11OHD) hastalarında glukokortikoid tedaviye ilaveten bazı hastalarda klomifen sitrat kullanılmış ve hastaların %64'ünde gebelik gerçekleşmiştir.[31] Literatürde glukortikoid tedaviye klomifen sitrat ilave edilmesi ile hamile kalan klasik KAH ve NC KAH vaka bildirimleri mevcuttur.[32-34]

İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF)

Klasik ve NC KAH olan kadınlarda gebelik için in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi kullanılabilir. Muhtemel hastalık taşıyıcılarını ekarte etmek maksadıyla IVF ile implantasyon öncesi genetik testlerinin kullanılması önerilmektedir. Özellikle her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu ya da bir ebeveynin hasta olduğu durumlarda sağlıklı embriyo transferi açısından implantasyon öncesi genetik test yapılması gerekli görülmektedir.[35] Literatürde bildirilen NC KAH hastalarını kapsayan 4 çalışmadan, 25 hastada Jiang ve ark.nın yaptığı çalışmada, IVF ile meydana gelen 39 gebeliğin 19'unda canlı doğum gerçekleşmiştir.[36] Yine NC KAH olan 3 kadında bildirilen IVF denemelerinde daha önceden gebe kalamayan kadınlar IVF ile doğum yapabilmiştir.[37-39]

MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

Amerika'da 2004-2014 arası gerçekleşen doğumlarda KAH (klasik ve NC KAH) olan vakalarda koryoamniyonit, sezaryenla doğum, maternal infeksiyon, düşük ağırlıklı bebek ve konjenital anomalili bebek sıklığını daha fazla bulunmuştur.[40] Adrenal yetmezliği olan kadınlardan klasik KAH bulunan 32 kadında düşük, sezaryen ve erken doğum daha fazla bulunmuştur.[41] İsviçre'de ise KAH olan 272 kadında normal popülasyona göre gestasyonel diyabet ve sezaryen daha sık olarak rapor edilmiştir.[3]

Glukokortikoidlerin yüksek dozda kullanılmasının gestasyonel diyabet, hipertansiyon, kilo alımı, ödem, preeklempsi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hastalar yetersiz tedavi alırsa da adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir, adrenal kriz tablosunun tedavisi normal hastalardan farklı yapılmamalıdır.[19]

KONTRASEPSİYON

Her ne kadar KAH olan kadınlarda fertilite sıklığı azalmış olsa da kontrasepsiyon uygulamak isteyen kadınlarda bazı hususlar konusunda dikkatli olmakta fayda vardır. Rahim içi araçlar güvenli ve kullanımı pratik olsa da KAH olan kadınlarda olası anatomik bozukluklar nedeniyle kullanımı güç olabilir. Sadece progesteron içeren yöntemler (tabletler, enjeksiyonlar, implantlar, rahim içi araçlar) KAH olan kadınlarda zaten yüksek olan progesteron nedeniyle endometrial incelme ve adet düzensizliğine sebep olabilse de güvenilir olarak bulunmuştur. Glukokortikoid kullanımına ve östrojen azalmasına bağlı kemik mineral yoğunluğundaki olabilecek azalmalara karşı dikkatli olunması önerilir. Kombine oral kontraseptifler KAH olan kadınlarda adetlerin düzenli olmasına ve androjenik semptomların azalmasına katkıda bulunabilir. Mekanik bariyer oluşturan yöntemlerin anatomik bozukluklar nedeniyle kullanımı güç olabilir. Hastanın durumu ve eşlik eden özelliklerine göre hasta ile konuşup karar vermek doğru bir yaklaşım olabilir.[35]

11-BETA-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ (11OHD)

11-beta-hidroksilaz 11-deoksikortizolü kortizol ve androstenedion ile testosteronun 11-hidroksi formlarına çevirir, eksikliğinde hiperandrojenemi, glukokortikoid eksikliği, hiporeninemik hipertansiyon görülür. Klasik tipte ambigus genitalya görülebilir, NC tip tamamen normal dış genitalyaya sahiptir, virilazasyon, akne, hirşutizm, adet düzensizliği ile başvurabilirler. Hiperandrojenemi prekoks puberte, hızlanmış büyüme ve kısa boya sebep olur. Androjen fazlalığı aynı zamanda foliküler gelişme ve endometrial yerleşmeyi bozabilir.[42] 110HD 21-hidroksilaz eksikliği ile sıklıkla karışabilir. Bu hastalarda erken çocukluk çağlarında yanlışlıkla 21-hidroksilaz eksikliği tanısı alıp ilerleyen yaşlarda hipertansiyon gelişince tanısı değişen hastalar mevcuttur.[44,46,48]

Literatürde gebelik gerçekleşen sınırlı sayıda 11OHD vakası vardır (Tablo 1).[43-49]

TABLO 1: 11-beta-hidroksilaz eksikliği olan kadınlarda gebelik durumu

Referans	Yaş	Enzim defekti	Canlı doğum/Gebelik
Toaff[43]	25	NC 11OHD	2/2
Simm[44]	26	Klasik 11OHD	1/1
Parajes[45]	33	NC 110HD	4/4
Menabo[46]	39	NC 11OHD	1/1
Mooji[47]	35	NC 110HD	4/5
Zacharieva[48]	35	NC 110HD	1/2 (1 D&C)
Krishnan[49]	30	Klasik 11OHD	1/1

11OHD: 11-beta-hidroksilaz eksikliği.

17-ALFA-HİDROKSİLAZ VE 17, 20 LİYAZ EKSİKLİĞİ

Tüm KAH vakalarının%1'inden daha az kısmını oluştururlar. Düşük renin-aldosteronun eşlik ettiği hipertansiyon, hipokalemi, seks hormonlarının yapımında bozulma ile karakterizedir. Her iki cinsiyette de pubertal gelişim bozukluğu ile hipergonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Erkek psödohermafroditizmi ya da 46, XX hastalarda primer/sekonder amenore görülebilir. Düşük östrojen düzeyleri genitalyanın infantil kalmasına sebep olur. Yüksek düzeydeki progesteron amenoreye, endometrial implantasyon bozukluğuna ve ovaryan kistlere sebep olur.[50] Bu hastalarda spontan gebelik mümkün değildir. Literatürde bildirilen vakalar yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen vakalardır. İlk vakada donasyonla alınan oositlerin s.c. östrojen implantları uygulamasından sonra endometrial matürasyon sağlandıktan sonra IVF ile implantasyonu ile 33 yaşında bir kadında gerçekleşmiştir.[51]

Diğer bir vaka izole 17, 20 liyaz eksikliği olan bir kadında 3 başarısız IVF girişiminden sonra dördüncü seferde üçüz gebelikle sonlanmıştır.[52]

3-BETA-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ TİP 2 EKSİKLİĞİ

Bu tipte hem adrenal hem de gonadal steroidogenezde bozulma mevcuttur. Hastalarda androjen fazlalığı mevcuttur. Klinik neonatal SW tipten normal eksternal genitalya ile düzenli adet görme arasında değişebilir. Literatürde şimdiye kadar bildirilen tek bir gebelik vakası mevcuttur. Normal genitalya, hirşutizm ve obezitesi olan hastada artmış 17OHP ve DHEAS düzeylerine eşlik eden normal elektrolitler ve normal kan basıncı tespit edilmiştir. Deksametazon tedavisinin yanında HMG ve hCG kullanımının ardından IVF ile gebelik gerçekleşmiştir.[53]

Oldukça nadir görülen diğer KAH türleri olan StAR eksikliği, kolesterol yan zincir klevaj enzim eksikliği ve sitokrom P450 oksidoredüktaz enzim eksikliğinde yine spontan gebelik beklenmez. Bu hastalarda görülen vaka bildirimleri şeklindeki gebeliklerin hepsi yardımcı üreme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir.[54]

KAYNAKLAR

1. 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. doi: 10.1210/endrev/bnab016.
2. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(6):833-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x.
3. Hirschberg AL, Gidlöf S, Falhammar H, Frisén L, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Reproductive and Perinatal Outcomes in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Population-based Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(2):e957-65. doi: 10.1210/clinem/dgaa801.
4. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):520-34. doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001.
5. Inan Anaforoglu. Mechanisms of reproductive dysfunction in classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia: from an endocrinologist's perspective. Ertörer ME, ed. Fertility and reproductive outcomes in different forms of congenital adrenal hyperplasia. 1st ed. Switzerland: Springer Nature; 2021. p. 63-91.
6. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2014;101(2):301-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.002.
7. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C, Bosch E. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. Hum Reprod. 2011;26(7):1813-25. doi: 10.1093/humrep/der126.
8. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Management Of Endocrine Disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. Eur J Endocrinol. 2017;176(4):R167-81. doi: 10.1530/EJE-16-0888.
9. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kutten F, et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(4):1391-6. doi: 10.1210/jc.2006-1757.
10. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med. 1987;316(4):178-82. doi: 10.1056/NEJM198701223160402.
11. Chen HD, Huang LE, Zhong ZH, Su Z, Jiang H, Zeng J, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumors Undetected by Imaging Studies and Identified at Surgery in Three Females with Congenital Adrenal Hyperplasia Unresponsive to Increased Hormone Therapy Dosage. Endocr Pathol. 2017;28(2):146-51. doi: 10.1007/s12022-016-9461-4.
12. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3451-6. doi: 10.1210/jc.2006-0062.
13. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383.
14. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2019;111(1):21-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.041.
15. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1180-8. doi: 10.1210/jc.2013-2895.
16. Pofi R, Tomlinson JW. Glucocorticoids in pregnancy. Obstet Med. 2020;13(2):62-9. doi: 10.1177/1753495X19847832.
17. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(3):619-41. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.011.
18. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia--pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. Pharmacol Ther. 2011;132(1):1-14. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.05.004.
19. Schröder MAM, van Herwaarden AE, Span PN, van den Akker ELT, Bocca G, Hannema SE, etal. Optimizing the Timing of Highest Hydrocortisone Dose in Children and Adolescents With 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(4):e1661-72. doi: 10.1210/clinem/dgab826.
20. Nowotny H, Neumann U, Tardy-Guidollet V, Ahmed SF, Baronio F, Battelino T, et al. Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe. Eur J Endocrinol. 2022;186(5):K17-K24. doi: 10.1530/EJE-21-0554.
21. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci. 2010;1192:5-11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05225.x.
22. Cera G, Locantore P, Novizio R, Maggio E, Ramunno V, Corsello A, et al. Pregnancy and Prenatal Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Med. 2022;11(20):6156. doi: 10.3390/jcm11206156.
23. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttenn F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(3):635-9. doi: 10.1210/jcem.74.3.1310999.
24. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou AM, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(4):543-9. doi: 10.1111/cen.12543.
25. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. Horm Behav. 2011;59(3):279-89. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007.
26. MacKay D, Nordenström A, Falhammar H. Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1767-78. doi: 10.1210/jc.2018-00217.
27. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4089-96. doi: 10.1210/jc.2018-01863.
28. Braga LH, Pippi Salle JL. Congenital adrenal hyperplasia: a critical appraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. Eur J Pediatr Surg. 2009;19(4):203-10. doi: 10.1055/s-0029-1233490.
29. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. Lancet. 2001;358(9276):124-5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05343-0.
30. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? J Pediatr Urol. 2018;14(5):407-15. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.03.020.
31. Birnbaum MD, Rose LI. Late onset adrenocortical hydroxylase deficiencies associated with menstrual dysfunction. Obstet Gynecol. 1984;63(4):445-51.
32. Jain D. Fertility and pregnancy outcome in a woman with classic congenital adrenal hyperplasia. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2013201298. doi: 10.1136/bcr-2013-201298.

33. Purwana IN, Kanasaki H, Oride A, Miyazaki K. Successful pregnancy after the treatment of primary amenorrhea in a patient with non-classical congenital adrenal hyperplasia. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(1):406-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01903.x.
34. Laohaprasitiporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. Gynecol Obstet Invest. 1996;41(3):224-6. doi: 10.1159/000292273.
35. Maher JY, Gomez-Lobo V, Merke DP. The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum. Rev Endocr Metab Disord. 2023;24:71-83. doi:10.1007/s11154-022-09770-5.
36. Jiang S, Kuang Y. The Cycle Characteristics and Outcomes of Infertile Nonclassic 21-Hydroxylase Deficiency Patients Undergoing Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. Horm Metab Res. 2019;51(5):315-25. doi: 10.1055/a-0893-3122.
37. Kawarai Y, Ishikawa H, Segawa T, Teramoto S, Tanaka T, Shozu M. High serum progesterone associated with infertility in a woman with nonclassic congenital adrenal hyperplasia. J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(5):946-50. doi: 10.1111/jog.13288.
38. Falhammar H, Thorén M, Hagenfeldt K. A 31-year-old woman with infertility and polycystic ovaries diagnosed with non-classic congenital adrenal hyperplasia due to a novel CYP21 mutation. J Endocrinol Invest. 2008;31(2):176-80. doi: 10.1007/BF03345586.
39. Trakakis E, Dracopoulou-Vabouli M, Dacou-Voutetakis C, Basios G, Chrelias C, Kassanos D. Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2011;96(4):1048-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1103.
40. Badeghiesh A, Ismail S, Baghlaf H, Suarthana E, Dahan MH. Pregnancy, delivery and neonatal outcomes among women with congenital adrenal hyperplasia: a study of a large US database. Reprod Biomed Online. 2020;41(6):1093-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.036.
41. Bothou C, Anand G, Li D, Kienitz T, Seejore K, Simeoli C, et al. Current Management and Outcome of Pregnancies in Women With Adrenal Insufficiency: Experience from a Multicenter Survey. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):e2853.63. doi: 10.1210/clinem/dgaa266.
42. Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(3):96-9. doi: 10.1016/j.tem.2008.01.002.
43. Toaff ME, Toaff R, Chayen R. Congenital adrenal hyperplasia caused by 11 beta-hydroxylase deficiency with onset of symptoms after one spontaneous pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1975;121(2):202-4. doi: 10.1016/0002-9378(75)90640-7.
44. Simm PJ, Zacharin MR. Successful pregnancy in a patient with severe 11-beta-hydroxylase deficiency and novel mutations in CYP11B1 gene. Horm Res. 2007;68(6):294-7. doi: 10.1159/000107651.
45. Parajes S, Loidi L, Reisch N, Dhir V, Rose IT, Hampel R, et al. Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11{beta}-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):779-88. doi: 10.1210/jc.2009-0651.
46. Menabò S, Polat S, Baldazzi L, Kulle AE, Holterhus PM, Grötzinger J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations. Eur J Hum Genet. 2014;22(5):610-6. doi: 10.1038/ejhg.2013.197. Erratum in: Eur J Hum Genet. 2020;28(5):692.
47. Mooij CF, Parajes S, Rose IT, Taylor AE, Bayraktaroglu T, Wass JA, et al. Characterization of the molecular genetic pathology in patients with 11β-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(5):629-35. doi: 10.1111/cen.12834.
48. Zacharieva S, Robeva R, Andonova S, Vazharova R, Balabanski L, Atanasoska M, et al. Long-term follow-up of a female patient with non-classical 11β-hydroxylase deficiency and two novel mutations in CYP11B1. Gynecol Endocrinol. 2019;35(1):23-7. doi: 10.1080/09513590.2018.1482870.
49. Krishnan K, Pillai S, Vaidyanathan G. Pregnancy in a woman with congenital adrenal hyperplasia with 11-Beta-Hydroxylase deficiency: A case report. Obstetric Med 2021;1753495. doi: 10.1177/1753495X21104272.
50. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):101-19, vii. doi: 10.1016/s0889-8529(08)70021-5.
51. Ben-Nun I, Siegal A, Shulman A, Ghetler Y, Kaneti H, Lunenfeld B, et al. Induction of artificial endometrial cycles with oestradiol implants and injectable progesterone: establishment of a viable pregnancy in a woman with 17-alpha-hydroxylase deficiency. Hum Reprod. 1995;10(9):2456-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136319.
52. Levran D, Ben-Shlomo I, Pariente C, Dor J, Mashiach S, Weissman A. Familial partial 17,20-desmolase and 17alpha-hydroxylase deficiency presenting as infertility. J Assist Reprod Genet. 2003;20(1):21-8. doi: 10.1023/a:1021206704958.
53. Rojansky N, Shushan A, Rosler A, Weinstein D, Laufer N. Long-term infertility in late-onset 3 beta-ol-dehydrogenase deficiency: successful pregnancy following dexamethasone and in vitro fertilization (IVF) therapy. J In Vitro Fert Embryo Transf. 1991;8(5):298-300. doi: 10.1007/BF01139790.
54. Guo X, Zhang Y, Yu Y, Zhang L, Ullah K, Ji M, et al. Getting pregnant with congenital adrenal hyperplasia: Assisted reproduction and pregnancy complications. A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:982953. doi: 10.3389/fendo.2022.982953.