



Yenidoğan döneminde geçici endokrin sorunlar

Transient endocrinologic problems in the newborn period

İD Selim Kurtoğlu¹, İD Gül Direk², İD Zeynep Uzan Tatlı², İD Nihal Hatipoğlu²

¹Memorial Kayseri Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Birimi, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Cite this article as: Kurtoğlu S, Direk G, Uzan Tatlı Z, Hatipoğlu N. Transient endocrinologic problems in the newborn period. Turk Pediatri Ars 2019; 54(1): 3–12.

Öz

Yenidoğan döneminde bir dizi geçici endokrin sorun oldukça sık görülmektedir. Olguların doğru tanınması ve uygun tedavisi önem taşımaktadır. Yazıda yenidoğanın geçici endokrin sorunlarına değinilmiş ve ilgili dizinler gözden geçirilmiştir. Kan şekeri sorunlarından geçici hipoglisemi ve hiperglisemi, sürrenal sorunlardan özellikle görece adrenal yetmezlik, geçici hipotirotropinemi gibi tiroid sorunları hekimlerin sıkça karşı karşıya geldiği sorunlardır. Genital ve üriner sorunlar cinsiyete göre farklı yorumlanmalıdır. Kalsiyum metabolizması ile ilişkili sorunlar, su metabolizması ile ilişkili sorunlar ve endokrin cilt sorunları da görülebilen diğer sorunlardır. Bunların tanınması, uygun şekilde değerlendirilmesi ve tetkiklerin doğru yorumlanabilmesi için hormonların yenidoğan dönemindeki normallerinin bilinmesi elzemdir.

Anahtar sözcükler: Geçici endokrin sorunlar, tanı, yenidoğan, yönetim

Abstract

Many transient endocrinologic disorders are frequently seen in newborn period. Early diagnosis and treatment is important for babies. In this article, transient endocrinopathy of newborn and relevant literature were reviewed. Blood sugar problems, especially adrenal insufficiency due to adrenal problems, thyroid problems such as transient hypotirotropinemia, are frequently encountered by physicians. Genital and urinary problems should be evaluated differently according to gender. Problems related to calcium metabolism, problems associated with water metabolism and endocrine skin problems are other problems. It is essential to know the normals of the hormones in the neonatal period in order to recognize them properly, to evaluate them properly and to interpret the tests correctly.

Keywords: Diagnosis, management, newborn, transient endocrinologic problems

1. Kan şekeri sorunları

Yenidoğan döneminde geçici hipoglisemi ya da hiperglisemi sıkça görülen sorunlar arasındadır.

a) Yenidoğanın geçici hipoglisemisi: Yenidoğanın hipoglisemi tanımı için farklı rakamlar önerilmekle birlikte Amerikan Pediatri Akademisi Fetus ve Yenidoğan Kurulu, doğum sonrası ilk 4 saatte 40 mg/dL, 4–24 saatler arasında 45 mg/dL değerlerini hipoglisemi olarak belirlemiştir. Yapılan girişimlere karşın 60 dk'dan daha uzun sürerse uzayan hipoglisemi tanımı kullanılır (1). Genellikle ilk hafta içinde düzelen olgular geçici hipoglisemi grubunda yer alırlar. Nedenler arasında doğum sonrası uyumun gecikmesi, erken doğan, gebelik yaşına göre

küçük bebekler [small for gestational age (SGA)], sepsis, asfiksi, prematüre eken doğum, geçici hiperinsülinemi, diyabetik anne bebeği, doğum sırasında anneye glukoz yüklenmesi, annede ritodrin kullanımı, eritroblastosis fetalis, perinatal asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, toksemi, polisitemi ve artmış metabolik gereksinimler sayılabilir (1, 2). Olgularda adrenerjik sistemle bağlantılı tremor, jitteriness, terleme, irritabilite, takipne ve solukluk; nöroglikopenik belirtiler olarak ise emmede bozulma, zayıf tiz sesle ağlama, letarji, koma, hipotoni ve konvulziyon gözlenir. Tedavide önce hasta ağızdan beslenir, 30 dk içinde toparlanma olursa devam edilir, diğer olgulara %10 dekstroz 2 mL/kg 1 dk içinde ven içine verilir, konvulziyon varsa 4 mL/kg verilir, peşinden 6–8 mg/kg/dk dozunda glukoz damardan verilir (2).

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gül Direk E-posta / E-mail: gldirekk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 25.01.2018 **Kabul Tarihi / Accepted:** 02.04.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.04810

b) Yenidoğanın geçici hiperglisemisi: Yenidoğan bebeklerde tam kan şekerinin 125 mg/dL, plazma glukoz düzeyinin 150 mg/dL üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (3). Erken doğan bebeklerde daha sık gözlenir ve bu bebeklerde ilk haftada hipoglisemiyi izleyerek hiperglisemi ortaya çıkmaktadır, en sık neden glukoz ve lipid infüzyonudur. Erken doğan bebeklerde insülin düşüktür, reseptörler tam olgun değildir. Çok erken doğan bebeklerde proinsülin düzeyi daha yüksektir, periferik glukoz kullanımını artıran insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) düzeyleri de düşüktür. Stres oluşturan sepsis, nekrotizan enterokolit, beyin kanaması, konvulziyon, hipernatremi, terapötik prematüre erken doğum, cerrahi girişimler kan şekerini yükseltir (3, 4). Mantar enfeksiyonları hiperglisemi varsa daha siktir, ayrıca hiperglisemi oluştururlar. Anenin diazoksit kullanımı; bebeklerde teofilin, steroidler, fenitoin, vazoaaktif ilaçlar hiperglisemi nedeni olabilir. Aşırı açlık, izovalerik, propionik asidem ve beta-ketotiolaz eksikliği ender hiperglisemi tablosuyla gelebilirler. Ayrıca 46 XXDq 13 delesyonunun da yenidoğan hiperglisemisi yapabileceği, düşük fosfat düzeyinin hiperglisemiyi artırabileceği öne sürülmektedir. Hiperglisemi enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur, oksidatif stresi artırır, erken doğan bebeklerde bronkopulmoner displazi, hastanede uzun süre kalma, ölüm ve retinopati için risk etmeni olabilir.

Tanı ve tedavi konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Yenidoğanda hipergliseminin osmotik diürez, elektrolit dengesizliği ve ventrikül içi kanama riskini artıran düzeyinin 360 mg/dL olduğu düşünülmektedir. Tedavide ilk basamakta glukoz verilme hızı azaltılır, ancak 4–5 mg/kg/dk'nın altına inilmez. İnsülin tedavisi için değişik rakamlar önerilmektedir. Bolus insülin verilmesi hızlı kan şekeri düşmesine yol açabilir. İnsülin tedavisi 0,01–0,02 Ü/kg/saat dozunda başlanır, 0,01 Ü artırılarak en fazla 0,1 Ü/kg/saate çıkılabilir. Amaç infüzyon hızını plazma glukozunu 150–200 mg/dL arasında tutacak şekilde ayarlamaktır. Plazma glukozu 180–200 mg/dL ise infüzyon %50 azaltılır, 180 mg/dL'nin altına inerse infüzyon durdurulur, 150 mg/dL'nin altında ise glukoz dozu 2 mg/kg/dk artırılabilir. Tedavi sırasında plazma glukozu 30–60 dk aralıklarla ölçülerek infüzyon dozu ayarlanır. İnsülin 50 mL solüsyona 25 Ü/kg olarak eklenir ve bu sıvıdan 0,2 mL/saat verilirse 0,1 Ü/kg/saat insülin dozuna karşılık gelmektedir (5).

2. Böbrek üstü bezi sorunları

Yenidoğanda geçici böbrek üstü bezi yetmezliği ve psödohipoaldosteronizm gözlenebilir.

a) Göreceli adrenal yetmezlik: Yenidoğan bebeklerin stres karşısında yeterli adrenal yanıt oluşturamama durumudur. Adrenal eksen 30 gebelik haftasına dek tam işlevsel

değildir. Bu nedenle erken doğan bebeklerde akut strese karşı yeterli kortizol cevabı alınmaz. Hem erken doğan hem de zamanında doğan bebeklerde akut streslerde sitokinlerle adrenokortikotropik hormon [adrenocorticotrophic hormone (ACTH)], kortizol sentezi baskılanır, kortizole karşı doku direnci oluşur ve adrenal kan akımı azalarak göreceli adrenal yetmezlik ortaya çıkar. Doğum öncesi kortikosteroid kullanımında 3–10 gün içinde adrenal yetmezlik tablosu ortaya çıkar (6). Son dönemlerde göreceli adrenal yetmezlik yerine kritik hastalıklarla bağlantılı kortikosteroid yetersizliği [critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)] tanımı önerilmektedir (7, 8). Hastalarda en önemli bulgu kardiyovasküler sorunlar olup; sıvı ve inotrop desteğine karşın hipotansiyon, oligüri ve hiponatreminin devam etmesi önemli bir bulgudur.

Tanıda rastgele alınan kanda kortizol değerinin 10 mikrogramın altında olması ya da 250 mikrogram ACTH uyarısı ile 9 mikrogram/dL'den daha az yükselme ölçütü olarak alınmaktadır. Göreceli adrenal yetmezlikte hidrokortizon tedavisinin yararlı olduğu bilinmektedir. Rastgele alınan kanda kortizol sonucu beklenirken 1 mg/kg hidrokortizon başlanır, 2–6 saat içinde kan basıncı düzelirse 0,5 mg/kg her 12 saatte bir (8–10 mg/m²/gün) devam edilir. Rastgele alınan kanda kortizol değeri 15–20 mikrogram/dL nin üzerinde ise ilaç kesilir, diğer kalp ve damar destek tedavilerine devam edilir (8).

b) Geçici psödohipoaldosteronizm: Yenidoğan bebeklerde hiponatremi, natriürez, hiperpotasemi, trombositoz, hipotansiyon ve dehidratasyon tablosunda öncelikle doğumsal adrenal hiperplazi düşünülür. Hastalarda aldosteron düzeyi oldukça yüksek çıkarsa psödohipoaldosteronizm akla gelmektedir. Ancak bazı olgularda kanca etkisi ("hook effekt") nedeniyle aldosteron düşük ölçülebilmektedir (9). Genetik etioloji dışında hidronefroz, hidroureter ya da pyelonefrit olgularında basınç ve sitokinlere bağlı olarak aldosteron almaçlarında yanıtızsızlık oluşmaktadır. Bu nedenle öncelikle böbrek ve böbrek üstü bezinin ultrasonografisi yapılarak tanıya gidilir. Enfeksiyon tedavisi ve hidronefroz-hidrouretere yönelik girişimlerle tablo düzelmektedir (10).

3. Tiroid sorunları

Yenidoğan döneminde geçici hipotiroidi ve hipertiroidi tablosu gözlenebilir.

a) Geçici hipertiroidizm: Annede Graves, Hashimoto varlığı yüksek doz tiroksin kullanımı, iyotlu antiseptikler geçici tirotoksikoz tablosu yapabilirler. Ayrıca biotin tedavisi alan bebeklerde klinik bulgular olmamasına karşın ölçüm

yöntemleri ile etkileşim nedeni ile tiroid hormon düzeyleri yüksek ölçülebilir.

En sık neden annenin Graves hastalığıdır. Gebelikten önce tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisi alan annelerde de gebelikte antikör artımı gözlenmektedir. Annelerde oluşan tiroid uyarıcı hormon almacı [tiroid stimulan hormon reseptör (TSHR)] uyarıcı antikörleri 17. gebelik haftasından itibaren plasentayı aşarlar. Fetal TSH almaçlarının yanıt vermesiyle birlikte fetal hipertiroidi 26–28. haftalarda belirginleşir. Doğum sonrası hipertiroidi tablosu TSHR engelleyici antikörlerin azalması ve annenin kullandığı antitiroid ilaçların etkisinin geçmesiyle birlikte 7–10 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Serumunda engelleyici ve uyarıcı antikör bulunan bebeklerde, yarılanma ömrü 12 gün olan engelleyici antikörler azalırken uyarıcı antikörlere bağlı olarak en erken 21. günde yenidoğanda geç hipertiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır. Bebeğe intrauterin büyüme geriliği, karaciğer ve dalak büyüklüğü, lenfadenopati, uzayan akrosiyanoz, kraniosinostoz, mikrocefali, periorbital ödem ve guatr saptanır. Diğer belirtiler ve bulgular; canlı bakış, ekzoftalmus, abartılı Moro ve diğer refleksler, iştah artışı, tartı alamama, sık dışkı yapma, kusma, ateş, taşikardi, terleme, sistolik hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve şilotoraks olarak saptanır (11).

Tanıda serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) yüksek, TSH basıkılı saptanır. Kanda polistemi, trombositopeni, hipoglisemi, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve bilirubin yüksekliği gözlenir. Grafilerde timus büyüklüğü, şilotoraks ve ileri kemik yaşı saptanır. Kord kanında ve yenidoğanda TSHR antikörlerinin yüksek bulunması tanıyı kesinleştirir.

Ayrıncı tanıda doğuştan viral enfeksiyonlar, sepsis, doğuştan kalp hastalıkları, narkotik kesilme tablosu akla gelmelidir. Olgular infantil kolik tablosu ile karışabilir.

Tedavi: Hepatotoksisite nedeniyle propiltiurasil önerilmemektedir, metimazol 0,2–0,5 mg/kg/gün 2 doz başlanır ve sT4 TSH düzeylerine göre doz ayarlanır. Sempatik hiperaktivite için propranolol 2 mg/kg/gün 2 dozda, hemodinamik bozukluk varsa günde 3x1 damla lugol solusyonu başlanır. Tiroid bezinin iyotu tutmaması için metimazolden en az 1 saat sonra lugol verilmesi gerekmektedir (11, 12).

b) Geçici hipotiroidizm: Dünyanın bir çok ülkesinde doğuştan hipotiroidi tarama programlarının başlatılmasıyla birlikte hipotiroidi olgularında artış yaşanmaktadır. Tarama ile ya da hormon ölçümleriyle tanı alan olguların bir kısmı geçicidir (Tablo 1).

Tablo 1. Yenidoğan geçici hipotiroidisi nedenleri (13, 14)

a. Birincil hipotiroidi
İyot eksikliği
İyot yüklenmesi
Annede hipotiroidi
Annenin metimazol, propiltiurasil, lityum, D-pensilamin kullanımı
Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği
b. Santral hipotiroidi
Dopamin, oktreotid, kortikoid, morfin ürünleri kullanımı
Kritik hastalık tablosu
Kardiopulmoner by-pass sonrası
Derin hipotermi uygulanması
Tedavi edilmeyen Graves'li anne bebekleri

Bebeklerde etiolojiye yönelik öykü alınır, sT3, sT4 TSH, tiroglobulin ve idrarda iyot ölçümleri yapılır. Tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi yapılır. Venöz kan TSH değeri <6 mU/L ise normal kabul edilir, 6–20 arasında ise izlenir ve 2 hafta sonra kontrol edilir, >20 ise tedavi başlanır (15).

c) Yenidoğanın geçici hipertirotropinemi: Bebeklerde total ya da serbest tiroksin düzeylerinin normal olmasına karşın TSH düzeyinin yüksek olmasıdır. Etiolojisinde iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, hipoplazi, psödohipoparatiroidizm, gebelikte 11. hafta sonrası düşük doz radyasyon alımı, Down sendromu, anneden geçen engelleyici antikörler, antitiroid ilaçlar, TSH almaç geninde inaktive edici mutasyonlar, gebelik diyabeti, Kabuki make-up sendromu, kısmi TTF-1 eksikliği, TSH ölçümlerinde etkileşim ('human anti-mouse' antikörler), makro-TSH (annede de yüksek TSH) ve idiyopatik nedenler yer almaktadır. Hastalarda geçici hipotiroidi olgularındaki gibi tanısız çalışmalar yapılır. Olgularda birinci ayın sonunda tekrar serbest T4 ve TSH ölçülür. Eğer TSH değeri 6 mU/L altına inerse geçici yenidoğan hipertirotropinemi kabul edilir. Yüksek TSH değeri süregelen ya da TRH testi ile 30. dk TSH değeri 35 mU/L üzerine çıkan olgularda düşük doz tiroksin tedavisi önerilmektedir (16).

d) Erken doğan bebeklerin hipotiroidinemi: Erken doğan bebeklerde normal TSH düzeyine karşın sT4 düzeyinin referans değerlerin altında olmasıdır. Doğum sonrası 2–4. haftalarda sT4 düzeyinin 0,8 ng/dL ve TSH düzeyinin < 10 mU/L altında olması tanısız ölçüttür (17). Toplumda erken doğumlar %12 civarındadır ve bebeklerin %35–50'sinde hipotiroidinemi ortaya çıkmaktadır. van Wassenauer ve ark. (18) gebelik haftası 30'dan küçük 100

erken doğan bebeğin tüm tiroid hormon işlevlerini 8 hafta süreyle inceledikleri çalışmada erken doğan bebeklerin hipotiroksinemisinin gebelik yaşı küçüldükçe belirginleştiğini, hastalığın istatistiksel anlamlı fark yaratmadığını ve sT4 düzeyinin 7. günde en düşük düzeye ulaştığını bundan sonra yükselmeye başladığını saptamışlardır. Aynı çalışmada erken doğan hasta bebeklerde “reverse” T3 (rT3) düzeyinde değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Erken doğan bebeklerin hipotiroksinemisine tiroid hormon tedavisinin olumlu etki gösterdiğine ilişkin de yeterli kanıt yoktur. van Wassenaer ve ark. (17) rastgele kontrollü başka bir çalışmada tiroid hormon tedavisinin seyri iyileştirdiğine ilişkin bulgu elde edilememiştir. Ancak çalışma kurgusunda yer almayan ikincil bir inceleme ile 27–28 haftalıktan küçük bebeklerin tedaviden yarar görebileceğine ilişkin bulgular saptanmıştır.

Erken doğan bebeklerde hipotiroksinemi düzeltme amaçlı tiroksin tedavisinin yan etkileri de olabileceği unutulmamalıdır. Erken doğan düşük ağırlıklı bir bebekte tiroksin tedavisinden bir gün sonra geç başlangıçlı dolaşım bozukluğu bildirilmiştir (19).

4. Genital ve üriner sorunları

A) Kız bebeklerde gözlenen sorunlar

Genital ve üriner sorunlar kızlarda daha sık gözlenmektedir.

a. Servikal akıntı ve adet kanaması: Estrojen etkisiyle servikal salgı artışı vajinal akıntı şeklinde gözlenir. Uterin kanama doğumdan hemen sonra gözlenmektedir. Fetal dönemde estrojen etkisi ile endometriyum tabakası kalınlaşır, plasental progesteron uyarısı ile uterin kanama ortaya çıkar. Diğer bir önemli nokta ise yenidoğanda uterin kanama gözlenmesinin ergenlik döneminde endometriyoz kliniği ile bağlantılı olmasıdır (20). Erken doğan ovarian hiperstimulasyon olgularında da adet kanaması gözlenebilir (21). Adet kanamasının erken doğan bebeklerde mini-puberte bulgusu olduğu ve genellikle düzeltilmiş doğum sonrası 2,5 ay civarında görülebileceği vurgulanmaktadır (22).

b. Hidrokolpos ve hidrometrokolpos: Yenidoğan bebeklerin %0,006'sında rastlanan bir sorundur. İmperfore himen, komplet transvers vajinal septum, parsiyel vajinal agenez gibi etkenlerle oluşan vajina tıkanıklıklarında servikal sekresyonla vajende sıvı birikmesine hidrokolpos, uterus boşluğunda sıvı birikmesine ise hidrometra adı verilir. Eğer adet kanı eklenirse hidrometrokolpos tanısı konur. Enfekte olgular ise pyometrokolpos ya da pyomet-

ra olarak isimlendirilir (23, 24). Doğum öncesi ve doğum sırasında karında şişlik gözlenir. Ultrasonografi ile pelvik kistik yapı, kitle ve obstruktif uropati saptanır. Gereken olgularda manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilir. Tedavide kistik yapıdan sıvı boşaltılması yanında himen perforasyonu ve vajinal girişimler yapılır. Yenidoğanda hidrometrokolpos tablosu ile gelen olgularda diğer bulgular varsa McKusick-Kaufman ve Bardet-Biedle sendromları akla gelmelidir (25).

c. Klitoromegali: Yenidoğan bebek sırtüstü kurbağa pozisyonunda yatırılır, kalça ve dizden fleksiyonda tutulur, karına hafifçe basılır, labia majorlar yana açılır, klitoris prepisiumu ayrılarak klitoris boy ve eni ölçülür. Ayrıca palpasyonla kavernoöz yapı yoklanır. Korpus kavernozum belirgin ise maternal ya da fetal kaynaklı androjen etkileni söz konusu olup bunun nedenleri araştırılır. Fizik bakıda korpus kavernozum normale zor doğum, ödem, ekimoz, SGA, erken doğan ve normal varyasyon gibi geçici nedenler akla gelmelidir.

Değişik ülkelerde farklı değerler saptansa da genel olarak zamanında doğan bebeklerde klitoromegali için boy >10 mm, ya/ya da en >7 mm ölçüt olarak alınmaktadır (26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada zamanında doğan bebeklerde klitoris boyu 3. persantil değeri 2 mm, 10. persantil değeri 2,76 mm, 50. persantil değeri 5,03 mm, 90. persantil değeri 6,84 mm, 97. persantil değeri 8,04 mm olarak belirlenmiştir (27). Hindistan'da erken doğan bebeklerde 95. persantil değeri 6 mm olarak saptanmıştır (28). Erken doğan bebeklerde geçici klitoromegalinin nedeni fetal zon aktivitesinin sürmesi nedeniyle dehidroepiandrosteron (DHEA) üretiminin yüksek düzeyde olması ve karaciğerde sülfat olarak oluşan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyinin yüksek kalmasıdır. Klinik olarak doğuştan adrenal hiperplazi ile karıştırılabilir (29). Bebeklerde labial füzyon, pigmentasyon olmaması ve 17-OH progesteron düzeyinin normal olması önemlidir. Bebekler terme ulaşınca ya da 3–6 ay içinde DHEA-S düzeyi düşer ve klitoromegali geriler (29). Bunun dışında çok erken doğan bebeklere erişkin erkek kanından sık kan transfuzyonu klitoromegali yapabilir (30). Ayrıca çok erken doğan iki bebekte androjen salgılayan over kistine bağlı geçici klitoromegali bildirilmiştir (31).

d. Over kisti: Doğum öncesi genellikle 3. trimesterde tanı alırlar. Annenin estrojenler, plasental human koryonik gonadotropin (hCG) ve fetal gonadotropinlerin ortak katkısıyla kistler oluşmaktadır (32). Doğuştan adrenal hiperplazi ve hipotiroidi olgularında over kistleri gözlenmektedir (33, 34). Küçük folliküler kistler %90–98 olguda rastlanmaktadır, daha büyük folliküler kistler ise değişik oranlarda bildirilmektedir. Fizik bakıda karında kitle saptanır, kist

otoamputasyona uğrarsa yer değiştiren kitle olarak ele gelebilir. Doğum öncesi ve doğum sonrası tanı ultrasonografi ile konulur (35). Kist basit ya da kompleks olabilir. Kistin over kaynaklı olduğunu gösteren bir bulgu kist duvarında ya da bölgede küçük kız kardeş kistlerin saptanmasıdır (36). Kist pedikülü bükülürse salyangoz kabuğu görüntüsü ortaya çıkar. Kompleks kistlerde sıvı-debris seviyesi, periferik septasyon varsa kist içinde kanamayı destekler (34). Gereken olgularda MR görüntüleme yapılmaktadır. Ayırıcı tanıda enterik duplikasyon kisti, kistik lenfanjioma, mekonyum psödokist, hidrometrokolpos, over tümörleri (kistadenoma, kistik teratom, granuloza hücreli tümör) ve urakal kist düşünülmelidir. Over tümörleri genellikle soliddir, büyüme eğilimi gösterir ve asitle birlikte (36).

Kist boyutu 2 cm ise izlenir, eğer çapı 5–6 cm ise torsiyon, kist içine kanama, intestinal ve üriner darlık riski vardır. Doğum öncesi dönemde kist çapı 3–5 cm ise aspirasyon önerilse de rüptür, peritonit, koryoamnionit ve fetal injuri riski vardır (36). Vajinal doğuma engel olabilecek, distansiyon ve bası etkileri varsa yapılabilir (34). Doğum sonrası dönemde yakından izlem uygundur. Kistlerin çoğu küçülerek 6–7 ay civarında kaybolmaktadır (37).

e. Ovarian hiperstimulasyon sendromu: Erken doğan bebeklerde gözlenen bu tablo ilk olarak Sedin G ve ark. (38) tarafından bildirilmiştir. Olgularda tek ya da çift taraflı over kistleri, gonadotropin, estradiol yüksekliği ile birlikte labialarda, üst uylukta, bazen hipogastrik bölgeyi kapsayan ödem gözlenir. Bazı bebekler vajinal kanama ile tanı alabilmektedir (21). Erken doğan bebeklerde hipotalamo-pitüiter-gonadal aksın olgunlaşmaması nedeniyle plasental steroidlerin düşmesine abartılı gonadotropin cevabı suçlanmaktadır. Uyarılan overde granuloza ve teka hücrelerinden salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörünün ödem yaptığı düşünülmektedir (39). Olgularda 5–6 hafta içinde over kistleri ile birlikte kendiliğinden düzelme gözlenir. Ağır olgularda steroid sentezini azaltmak amacıyla medroksiprogesteron asetat verilebilir (40).

B) Erkek bebeklerde gözlenen sorunlar

a. Priapizm: Priapizm uzayan ve inatçı penil ereksiyondur, 0,15/1 000 oranında gözlenir ve iki tipte toplanır. Birincisi veno-oklusif ya da iskemik tiptir, oldukça ağrılıdır. Orak hücreli anemiye bağlı oluşan priapizm fetal hemoglobinin nedeniyle yenidoğanda gözlenmez. İkinci tip non-iskemik priapizm arterial kaynaklıdır, ağrılı değildir, polisitemi ve kan tranfüzyonları sonrasında gözlenebilir. En sık idiyopatik şekil gözlenir, kendiliğinden olabilir ve katekterizasyon ve rektal stimülasyonla birlikte değildir. İkincil priapizm doğuştan sifiliz, fosfodiesteraz inhibitörleri, gerili kord, malinensi ya da perineal travmaya bağlıdır.

Priapizm genel olarak 2–12 gün sürer, pyokavernosit olgularında 20 güne uzayabilir. Tanıda tam kan sayımı, penil Doppler ultrasound mesane görüntülemesi ve kavernoöz kan gazı çalışması yapılır. İskemik olmayan olgularda tedavi genellikle gerekmez, kendiliğinden düzelme beklenir. Ancak iskemik priapizmde fibrozis ve erektil işlev bozukluğu riskine karşı tedavi gerekir (41). Yüksek kan akımı saptanan olgularda kavernoöz kan boşaltılır, adrenaline ya da fenilefrin enjekte edilir. Diğer bir tedavi ise damardan 0,5 mg/kg ketamin verilmesidir. Polisitemi olgularında flebotomi önerilmektedir (41, 42).

b. Skrotal kılınma: Tek başına skrotal kılınma fizik bakı bulgularının ve androjen düzeylerinin normal olduğu bir durumdur. Olgularda normal penis boyu (3,5±0,4 cm) yanında genital ve meme uçlarında pigmentasyon bulunmaz. Mini puberte bulgusu olabilir. Ayrıca etiolojisinde skrotal kıl folliküllerinin testosterona duyarlılık ya da bölgesel 5-alfa redüktaz aktivitesinde artış olabileceği düşünülmektedir. Skrotal kılınma yaklaşık bir yaşında kaybolmaktadır (43).

5. Meme sorunları

Meme büyüklüğü her iki cinste gözlenir, telarş ya da jinekoma terimi yerine yenidoğan göğüs büyümesi tanımı kullanılır. Çok iri ise “mastauxe (meme mastos ve iri auxein)” tanımı kullanılır. Bebeklerin %60–90’ında gözlenen bir bulgudur. Doğumda bulunabilir ya da ilk haftada ortaya çıkabilir. Etiolojisinde annedeki estrojenler ve yenidoğanda yüksek olan prolaktin ve kisspeptin rol oynamaktadır (44, 45). Östrojen laktotrof hücreleri büyütür, dopamini baskılayarak prolaktin salgısını artırır, ayrıca memenin ellenmesi prolaktin salgılatır. Doğuştan ağır hipotiroidi olgularında prolaktin artışı ile galaktore görülebilir. Prolaktin yüksekliği doğum sonrası 6 aya kadar sürmektedir. Prolaktin artışı nedeniyle %5–20 olguda galaktore gözlenir, memenin sıkılması ile gelen sıvıya cadı sütü denilmektedir. Cadı sütü anne sütüne benzer ve IgA, IgG, laktoferrin, lizozim, laktalbumin içerir. Erkek bebeklerde estrojen karaciğer ve yağ dokusunda androjenlerin aromatisasyonu ile artar. Annenin kullandığı ya da bebeğe verilen hormonlar, metronidazol, ketokonazol, diazepam, trisiklik antidepresanlar, alkol, eroin, metadon, amfetamin, omeprazol, ranitidin, kaptopril, nifedipin, metildopa, spironolakton, metaklopramid, domperidon ve rezene çayı diğer etkenler arasındadır (44). Deriye uygulanan lavanta ve çay ağacı yağları meme büyümesi yapabilir. Galaktosel, mastit ve apseler de meme büyümesi yapabilir.

Meme çapı genellikle 1–2 cm ölçülür. Ancak bazı olgularda oldukça iri olabilmektedir. Yenidoğan “mastauxe, çapı 3 cm altında olan fizyolojik meme büyümesi; dev “masta-

uxe” ise çapı 3 cm üzerinde olan olgularda kullanılır. Süt kanallarında kistik birikim (> 0,5 mL) varsa galaktosel söz konusudur. Eğer günde >1,5 mL süt gelirse ve 12 haftayı geçerse yenidoğan galaktorezi terimi kullanılır (46). Benign bir durum olmasına rağmen göğüslerin sıkılması sonucu mastit, apse oluşabilir, %10 olguda iki taraflıdır. En sık etken stafilokoklardır, sepsis ve beyin apsesi gelişebilir. Subklinik mastit huzursuzluk oluşturur, yanlılıkla infantil kolik tanısı konabilmektedir (47). Meme ultrasonografisinde vaskülaritede artma ve hiperekoik meme dokusu saptanır. Buna karşılık fizyolojik meme büyümesinde çok az vaskülarite ile birlikte heterojen hipoekoik meme dokusu gözlenir (48). Tedavide intravenöz antibiyotikler, gerekirse apse drenajı uygulanır.

Yenidoğanda memelerde hiperpigmentasyon doğuştan adrenal hiperplazi, kortizol eksikliği, adenozin deaminaz eksikliğinde gözlenir. İntrauterin stres yaşayan bebeklerde geçici pigmentasyon olabilmektedir. Meme başlarının içeri çökük olması (meme başı) Turner sendromu olgularında gözlenir. Ancak sağlıklı yenidoğanda geçici bir bulgu olabilir.

6. Endokrin cilt sorunları

a) Pigmentasyon: Genital bölge ve meme uçlarında yaygın pigmentasyon olabilir. Doğuştan adrenal hiperplazi, adrenal hipoplazi, kortizol eksikliği en önemli neden olmakla birlikte intrauterin strese bağlı geçici pigmentasyon görülebilir. Kız ve erkek cinsiyette doğuştan adrenal hiperplazi bulgu ve belirtileri araştırılıp kesin tanıya gidilmelidir (49).

b) Akne neonatorum: Bebeklerin %20'sinde özellikle erkeklerde görülür. Doğumda olabilir ya da doğum sonrası 4–6 hafta içinde oluşabilir. Alın, burun ve yanaklarda kapalı komedonlar şeklindedir (50). Bazen boyun ve üst gövdede eritematöz papül ve skarlaşan kist şeklinde yayılabilir. Annenin virilizan tümörleri ya da yenidoğan androjenlerin özellikle yüksek DHEA-S düzeyinin deri yağ bezlerini uyarması sonucu yağ salınımının artması ve bazı olgularda Malessezia türlerinin kolonizasyonu akneye yol açmaktadır. Mini puberte ile testiküler androjenlerin artışı erkek çocuklarda aknenin daha çok görülmesine yol açmaktadır (51). Olgular toksik eritem, yenidoğan sefalik püstülosis, milia, püstüler miliaria, bromür, iyodür, ep-dantoin ve lityuma bağlı döküntülerle karışabilmektedir.

Yenidoğanda akne 1–3 ay içinde kendiliğinden iyileşir. Bazı olgularda azelaik asit ya da tretinoin krem, eritromisin ya da benzoil peroksit krem-jelleri gerekebilir. Şiddetli ve inatçı olgularda doğuştan adrenal hiperplazi ve virilizan tümörler araştırılmalıdır (51).

7. Kalsiyum metabolizması

Yenidoğanda geçici hipokalsemi ya da hiperkalsemi sık gözlenen sorunlar arasındadır. Serum kalsiyum düzeyi doğum sonrası ilk hafta içinde 7,6–11,3 mg/dL iken, birinci ayda 8,6–11,8 mg/dL düzeyine ulaşmaktadır.

a) Geçici hipokalsemi: Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, SGA, asfiksi, gebelik toksemileri, annede diyabet, annede hiperparatiroidi, annede D vitamini eksikliği, gebelikte aşırı kalsiyum yüklenmesi, inek sütü ile beslenme, kan değişimi, fototerapi, aminoglikozit antibiyotikler, antikonvulzan ilaçlar, osteoporoz, asidoz tedavisinde bikarbonat kullanımı, rotavirus enfeksiyonu, hipomagnezemi geçici hipokalsemi nedenleri olarak bilinmektedir. Klinik tablo erken doğan bebeklerde 7 mg/dL, zamanında doğan bebeklerde 7,5 mg/dL altında ortaya çıkar. Belirti ve bulgular arasında apne, taşikardi, siyanoz, beslenme güçlüğü, kusma (pilor spazmı nedeniyle), irritabilite, fasial-larengospazm, tetani, hiperakuzi, sıçrama ve irkilme nöbetleri, fokal ya da generalize epilepsi sayılabilir (52, 53). Tanı için serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, parathormon, D vitamini, BUN, kreatinin, idrada kalsiyum/ kreatinin oranı, serum albümin düzeyleri ölçülür. Bazı D vitamini eksikliği olgularında psödohipoparatiroidi tablosu gözlenebilmektedir (54). Tedavide kalsiyum puşe edilmez, hipokalsemi derecesine göre günlük sıvısına 2,5 mL/kg, 5 mL/kg ya da 7,5 mL/kg %10'luk kalsiyum glukonat eklenir (52). Vitamin D eksikliği olgularında günlük 1 000–1 500 Ü D vitamini 6–8 hafta verilir. Magnezyum düşükse %15'lik magnezyum sülfat 0,4 mL/kg dozunda infüze edilir, gerekirse tekralanır (52).

b) Geçici hiperkalsemi: Yenidoğan döneminde total kalsiyum 11 mg/dL, ya da iyonize kalsiyum 5,6 mg/dL üzerinde ise hiperkalsemi tanısı konur. Kalıcı ve genetik nedenler dışında, fosfat eksikliği, anne-yenidoğanın yüksek doz A ve D vitamini alması, annede hipoparatiroidi, annede psödohipoparatiroidi sonucu hiperparatiroidi gelişimi, deri altı yağ dokusu nekrozu, laktaz eksikliği, ağır hipotiroidi, tirotoksikoz, birincil adrenal yetmezlik, Down sendromu, IMAGE sendromu, indometazin, parenteral besleme solusyonlarına aşırı kalsiyum katılması, prostaglandin-E kullanımı, immobilizasyon geçici hiperkalsemi nedenleri arasında sayılmaktadır (55). Klinik tablo genellikle siliktir. Çoğu olgu laboratuvar çalışmaları sırasında tanı almaktadır. Tanısal çalışmalarda serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, A ve D vitamini, BUN, kreatinin, albümin, asit-baz dengesi, idrarda kalsiyum/ kreatinin oranı, akciğer, el bilek ve uzun kemik grafileri değerlendirilir. Ayrıca anneden kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon A ve D vitamini düzeyleri ölçülür. Maternal hipoparatiroidi bebeklerinde geçici normokalsemik hiperparatiroidi olabileceği akıldaki tutulmalıdır (55).

Tablo 2. Yenidoğan büyüme hormonu ve büyüme faktörlerinin haftalık düzeyleri

Parametre	0–7 gün	8–14 gün	15–21 gün	22–30 gün
BH ng/mL	13,65±5,68	9,85±4,06	8,735±3,19	7,91±5,57
IGF-1 (ng/mL)	55,4±49,6	69,6±46,6	82,30±70	89,5±47,6
IGFBP-3 (ng/mL)	2 043±572	2 352±777	3 002±856	3 133±1 150

BH: Büyüme hormonu; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme hormonu; IGFB-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

Tedavide kalsiyum ve D vitamini alımı kesilir, fosfat desteği verilir. Diürez, kortikosteroid başlanır, ağır olgularda ağızdan ya da damardan bifosfanatlar verilir (56).

8. Su metabolizması

Santral ve nefrojenik diyabet insipid tablosu kalıcı ya da geçici olabilmektedir. Yenidoğan bebekte 4–6 mL/kg/saat üzerinde idrar çıkarma, hipernatremi, dehidratasyon ve ateş tablosu dikkati çeker (57). Geçici santral diyabet insipid etiolojisinde peri ventriküler-intraventricüler hemoraji, Listeria menenjitisi, asfiksi yer almaktadır (58, 59). Yenidoğan bebeklerde geçici nefrojenik diyabet fetal haloperidol maruziyetinde bildirilmiştir (60). Hiperkalsemi, hipopotasemi, lityum, gentamisin, rifampisin, amfoterisin-B, metisillin kullanımı diğer etkenler arasındadır (57).

9. Hormon düzeyleri

Hormon düzeyleri kord kanında ve doğum sonrası haftalar içinde değişkenlik gösterir. Yorum yapılırken bu noktalara dikkat etmek gerekir.

a) Prolaktin: Gebelik süresinde anne ve fetus kanında prolaktin düzeyi yükselir. Kord kanında zamanında doğan bebeklerde 246±88 ng/mL, erken doğan bebeklerde 172±88 ng/mL ölçülmüştür (61). Doğum sonrası ilk hafta içinde zamanında doğan bebeklerde cinsiyet farkı gözlenmez. Erken doğan erkek bebeklerde 190±17 ng/mL iken kız bebeklerde 104±10 ng/mL bulunmuştur. Doğum sonrası 6. haftada zamanında doğan ve erken doğan bebeklerde benzer düzeylerde ölçülmektedir. Başka bir çalışmada cinsiyet farkı gözetmeden 0–30 gün arasında ortalama değer 96,44 ng/mL, 2,5 persentil 31,35 ng/mL, 97,5 persentil 236,6 ng/mL olarak saptanmıştır (62).

b) Büyüme hormonu ve büyüme faktörleri: Doğum sonrası metabolik uyum için büyüme hormonu, kortizol, tiroid ve adrenerjik hormonların düzeyi yükselir, daha sonra normal düzeylerine inerler. Doğum sonrası dönemde büyüme hormonu düzeyleri azalırken, büyüme faktörleri giderek artmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlarda büyüme hormonu ve büyüme faktörleri düzeyleri haftalık olarak yorumlanmalıdır (63) (Tablo 2).

c) Folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve cinsiyet hormonları: Fetal yaşamda yüksek düzeyde olan gonadotropinler doğuma doğru plasental hormonlarla baskılanmaktadır. Doğumla birlikte hipotalamo-pituitar-gonadal aks etkinleşir, oluşan hormonal değişimlerle birlikte mini puberte ortaya çıkar. Erkek çocuklarda testosteron 20–60 gün içinde 60–400 ng/dL düzeyine, kızlarda ise estradiol 30–60 günde 5–50 pg/mL düzeyine yükselir. Cinsiyet hormon düzeyleri erkek bebeklerde 6 ay, kız bebeklerde ise 12 aya dek yüksek seyrederek azalma aşamasına başlamaktadır. Doğum sonrası 11–15. günlerde LH kızlarda 1,8 IU/L, erkeklerde 3,55 IU/L, FSH kızlarda 8,16 IU/L, erkeklerde 3,71 IU/L düzeyinde ölçülmektedir. Mini puberte erken doğan bebeklerde daha geç başlar. Mini puberte değerlendirilirken FSH değeri 40 IU/L üzerinde bulunursa Turner sendromu tanısı konulabilmektedir (64). Erkek çocuklarda 15 gün – 6 ay arasında LH <0,8 IU/L ve testosteron >30 ng/dL altında ise, kızlarda 15 gün – 2 yaş arasında FSH düzeyi <1,0 IU/L altında kalıyorsa hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulur (65).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.K.; Tasarım - G.D.; Denetleme - S.K., N.H.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - S.K., G.D.; Analiz ve/veya Yorum - S.K.; Literatür Taraması - Z.U.T.; Yazıyı Yazan - S.K., G.D.; Eleştirel İnceleme - S.K., N.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.K.; Design - G.D.; Supervision - S.K., N.H.; Data Collection and/or Processing - S.K., G.D.; Analysis and/or Interpretation - S.K.; Literature Review - Z.U.T.; Writing - S.K., G.D.; Critical Review - S.K., N.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575–9.
2. Demirbilek H, Rahman SA, Buyukyilmaz GG, Hussain K. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017; 2017: 9.
3. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 377–87.
4. ozdemir H, Memiřođlu A, Alp-Unkar Z, et al. Persistent hyperglycemia in a neonate: Is it a complication of therapeutic hypothermia? *Turk J Pediatr* 2017; 59: 193–6.
5. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F126–31.
6. Kurtoğlu S, Sarıcı D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur ř. Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 160–2.
7. Quintos JB, Boney CM. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 8–12.
8. Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 2: S44–9.
9. Akin L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akin MA, Hartmann MF, Wudy SA. Hook effect: a pitfall leading to misdiagnosis of hypoadosteronism in an infant with pseudo-hypoadosteronism. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 72–5.
10. Tutunculer F, Gunoz H, Bas F, Bundak R, Saka N, Neyzi O. Transient Pseudohypoadosteronism in an infant with urinary tract anomaly. *Pediatr Int* 2004; 46: 618–20.
11. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics* 2016 Mar 15. doi: 10.1542/peds.2015-1878. [Epub ahead of print]
12. Kurtoğlu S, ozdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 1–9.
13. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr* 2017; 6: 349–58.
14. Kurtoğlu S, Akin MA. Konjenital hipotiroidizm. In: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan donemi endokrin hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.p.449–72.
15. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 260–3.
16. Demirel F. Yenidoğanlarda hipertirozinemi. In: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan donemi endokrin hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.p.499-501.
17. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briët JM, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21–6.
18. van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604–9.
19. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 153–8.
20. Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 2893–7.
21. Altuntas N, Turkyilmaz C, Yuce O, et al. Preterm ovarian hyperstimulation syndrome presented with vaginal bleeding: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 355–8.
22. Vogiatzi MG, Pitt M, Oberfield S, Alter CA. Menstrual Bleeding as a Manifestation of Mini-Puberty of Infancy in Severe Prematurity. *J Pediatr* 2016; 178: 292–5.
23. Shaked O, Tepper R, Klein Z, Beyth Y. Hydrometrocolpos--diagnostic and therapeutic dilemmas. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 317–21.
24. Tilahun B, Woldegebriel F, Wolde Z, Tadele H. Hydrometrocolpos Presenting as a Huge Abdominal Swelling and Obstructive Uropathy in a 4 Day Old Newborn: A Diagnostic Challenge. *Ethiop J Health Sci* 2016; 26: 89–91.
25. Slavin TP, McCandless SE, Lazebnik N. McKusick-Kaufman syndrome: the difficulty of establishing a prenatal diagnosis of an uncommon disorder. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 151–5.
26. Ch'Ng TW, Umpaichitra V, Agarwal S, et al. Testosterone Levels in Newborns with Clitoromegaly in Central Brooklyn. *Horm Res Paediatr* 2017; 88 (Suppl 1): 570.
27. Kutlu AO, Akbıyık F. Clitoral length in female newborn: A new approach to the assessment of clitoromegaly. *Turk J Med Sci* 2011; 41: 495–9.
28. Mondal R, Chatterjee K, Samanta M, et al. Clitoral Length and Anogenital Ratio in Indian Newborn Girls. *Indian Pediatr* 2016; 53: 299–303.
29. Greaves R, Kanumakala S, Read A, Zacharin M. Genital abnormalities mimicking congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 233–6.
30. Akam M, Topaloglu Ak. Extremely immature infant who developed clitoromegaly during the second month of her postnatal life probably due to frequent

- whole blood transfusion from an adult male. *Pediatr Int* 2003; 45: 347–8.
31. Nerré AL, Bétrémieux P, Nivot-Adamiak S. Case Report of Clitoral Hypertrophy in 2 Extremely Premature Girls With an Ovarian Cyst. *Pediatrics*. 2017 Oct. doi: 10.1542/peds.2016-1807. [Epub ahead of print]
 32. Brandt ML, Helmuth MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 78–85.
 33. Güran T, Yeşil G, Güran Ö, et al. A giant ovarian cyst in a neonate with classical 21-hydroxylase deficiency with very high testosterone levels demonstrating a high-dose hook effect. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 151–3.
 34. Chen CH, Tiu CM, Chou YH, Chen WY, Hwang B, Niu DM. Congenital hypothyroidism with multiple ovarian cysts. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 851–2.
 35. Lee HJ, Woo SK, Kim JS, Suh SJ. “Daughter cyst” sign: a sonographic finding of ovarian cyst in neonates, infants, and young children. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1013–5.
 36. Shruti A, Wu GS. Case 246: MR Imaging of a Complex Cystic Mass in a Newborn Girl. *Radiology* 2017; 285: 324–8.
 37. Akın MA, Akın L, Özbek S, et al. Fetal-neonatal ovarian cysts--their monitoring and management: retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 28–33.
 38. Sedin G, Bergquist C, Lindgren PG. Ovarian hyperstimulation syndrome in preterm infants. *Pediatr Res* 1985; 19: 548–52.
 39. Artini PG, Monti M, Fasciani A, Battaglia C, D’Ambrogio G, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and interleukin-2 in serum and follicular fluid of patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 169–74.
 40. Halis H, Memur S, Korkmaz L, Baştuğ O, Güneş T, Kurtoğlu S. Ovarian hyperstimulation syndrome treated by medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 997–9.
 41. Laamiri R, Kechiche N, Maatouk M, et al. Priapism in the Newborn: Shall We Intervene? *J Neonatal Surg*. 2017; 6: 11.
 42. Meijer B, Bakker HH. Management of priapism in the newborn. *Urology* 2003; 61: 224.
 43. Tatlı ZU, Gul U, Hatipoglu N, Kurtoglu S. Scrotal hair in infancy: A case series. *Pediatr Dermatol* 2017;34:e331–e333.
 44. Kaufman J, Messazos B, Sharples-Blissland N, Cameron F. Extreme physiological gynaecomastia in the neonate: Observation not intervention. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1030–2.
 45. Kaya A, Orbak Z, Polat H, Çayır A, Erdil A, Döneray H. Plasma Kisspeptin Levels in Newborn Infants with Breast Enlargement. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 192–6.
 46. Raveenthiran V. Neonatal mastaxe (breast enlargement of the newborn). *J Neonatal Surg* 2013; 2: 31.
 47. Brown L, Hicks M. Subclinical mastitis presenting as acute, unexplained, excessive crying in an afebrile 31-day-old female. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 189–90.
 48. Jawahar A, Vade A. Sonographic features of physiologic neonatal breast enlargement. *J Clin Neonatol* 2014; 3: 106–8.
 49. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390: 2194–210.
 50. Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999; 38: 128–30.
 51. Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis* 2014; 94: 13–6.
 52. Ergür AT, Çetinkaya A. Yenidoğan hipokalsemi. In: Kurtoğlu S, editor. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.p.193–202.
 53. Yılmaz B, Aygün C, Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1889–93.
 54. Akın L, Kurtoğlu S, Yıldız A, Akın MA, Kendirici M. Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 173–5.
 55. Kurtoglu S, Ozdemir A, Korkmaz L. Maternal hypoparathyroidism related transient normocalcemic hyperparathyroidism in newborns: case report. *J Turgut Ozal Med Cent* 2017; 24: 86–7.
 56. Cesur Y. Yenidoğan döneminde hiperkalsemi. In: Kurtoğlu S, editor. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.p.203–23.
 57. Mishra G, Chandrashekar SR. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 Suppl 3: S180–7.
 58. Sloane AE. Transient diabetes insipidus following listeria meningitis. *Ir Med J* 1989; 82: 132–4.
 59. Molnar Z, Sotiridou E, Dixon H, Ogilvy-Stuart A. Transient diabetes insipidus in a very-low-birthweight preterm infant with intraventricular haemorrhage. *Acta Paediatr* 2012; 101: e389–90.
 60. Akar M, Kasapkar ÇS, Özbek MN, Tüzün H, Aldudak B, Kanar B. Transient nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to haloperidol. *Ren Fail* 2014; 36: 951–2.
 61. Guyda HJ, Friesen HG. Serum prolactin levels in humans from birth to adult life. *Pediatr Res* 1973; 7: 534–40.

62. Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 156–8.
63. Kurtoğlu S, Kondolot M, Maziciođlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyildiz B. Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: a preliminary study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 885–9.
64. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49: 186–91.
65. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Infants with Congenital Hypopituitarism: A Challenge to Diagnose at an Early Stage. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 289–97.