

# İkiz olgu raporunda tuz kaybının farklı klinik yansıması: izole hipoaldosteronizm

Ayhan Abacı (\*), Pinar Işık Ağras (\*\*), Fatih Kışlal (\*\*\*), Şamil Hızlı (\*\*\*), Osman Özdemir (\*\*\*), Mesut Koçak (\*\*\*)

## ÖZET

İzole hipoaldosteronizm, yenidoğan döneminde yaşamı tehdit eden tuz kaybının nadir bir nedenidir. Hastalar sıklıkla yaşamın ilk haftasında aldosteron eksikliğinin klinik bulguları ile tanı alırlar. Bu olgu sunumunda, hiperkalemi ve hiponatreminin eşlik ettiği yaşamın 1. ve 5. ayında farklı klinik bulgularla tanı alan ikiz prematüre olgular sunulmuştur. İzole aldosteron eksikliği tanısı alan ikiz olgulara oral tuz (NaCl) ve fludrokortizon tedavisi uygulanması sonrası elektrolit değerleri hızla normale döndü. İzole aldosteron eksikliği, yenidoğan döneminde tuz kaybı ile giden patolojilerin ayırıcı tanısında düşünülmesi ve yaşamın ilk ayında farklı klinik bulgularla başvurabilecekleri de akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Aldosteron eksikliği, fludrokortizon, yenidoğan

## SUMMARY

**A different clinical presentation of salt wasting in the case report of twins: selective hypoaldosteronism**

Selective hypoaldosteronism is a rare cause of life-threatening salt wasting in the neonatal period. Patients are most frequently diagnosed with the clinical signs of aldosterone deficiency during the first week of life. In this case report, twin premature newborns who were diagnosed with different clinical presentations with hyperkalemia and hyponatremia in the first and 5th months of life are presented. The electrolyte values of the twin cases diagnosed to have selective hypoaldosteronism improved rapidly after administration of oral salt (NaCl) and fludrocortisone treatments. It should be kept in mind that selective hypoaldosteronism should be considered in the differential diagnosis of salt-losing pathologies in the neonatal period, and patients may present with different clinical findings in the first month of life.

**Key words:** Aldosterone deficiency, fludrocortisone, neonate

## Giriş

İzole aldosteron eksikliği nadir görülen endokrin bir patoloji olup, sıklıkla konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) bir bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Aldosteron hormonunun izole eksikliği, CYP11B2 (Aldosteron sentetaz) geninin mutasyonu sonucu gelişmektedir (1-3). Aldosteron sentez kusuruna bağlı olarak, plazma renin aktivitesinde ve steroid öncülerinde (deoksikortikosteron, kortikosterone ve 18-OH deoksikortikosteron) artış gözlenirken, geç tanı alan olgularda gelişme geriliği gözlenmektedir (2,3). Bu olgu raporunda, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematürite ve komplikasyonları nedeniyle izlenirken inatçı hiponatremi ve hiperpotasemisi gelişen, KAH tanısı dışlanmış, fludrokortizon tedavisine yanıt veren ve klinik bulguları birbirinden farklı olan izole aldosteron eksikliği tanısı alan ikiz prematüre olgular sunulmuştur.

## Olguların Sunumu

### Olgu 1

On dokuz yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 30. gebelik haftasında prematüre ikiz eşi olarak sezaryen ile 1350 gr ağırlığında doğan erkek bebek solunum sıkıntısı, pulmoner hemoraji, nekrotizan enterokolit (Evre II) ve intraventriküler kanama (Evre 1) tanıları ile başka bir merkezde izlenirken, postnatal 12. gününde gelişen inatçı ve tekrarlayan hiponatremi (Na: 131 mEq/L, K: 5 mEq/L) nedeni ile serebral tuz kaybı, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu (serum ozmolaritesi 249 mOsm/L, idrar ozmolaritesi 400 mOsm/L) ve KAH [bazal 17-OH progesteron: 23.01 ng/mL, kortizol: 13 µg/dL, aldosteron: 103.2 pg/mL (31-35 gebelik normal: 19-141 pg/mL), plazma renin aktivitesi (PRA): 5.16 ng/mL/h (Normali: <16)) ön tanıları nedeniyle tetkik edildiği öğrenildi. Hiponatremi nedeniyle aralıklı olarak intravenöz sodyum defisit tedavisi aldığı ve kliniğimize yönlendirilmeden önce 6 mEq/kg/gün dozunda oral sodyum klorür (NaCl)

\* Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

\*\* Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Ünitesi

\*\*\*Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

**Ayrı basım isteği:** Dr.Ayhan Abacı, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesi, Keçiören, Ankara

**E-mail:** ayhanabaci@gmail.com

tedavisine başlandı öğrenildi. Epikrizinden dış merkezdeki izleminde (postnatal 22.-48. gün) sodyum değerlerinin düşük (serum Na: 116-133 mEq/L), potasyum değerlerinin yüksek (5.1-6.9 mEq/L) seyrettiği ve hipertansiyon gözlenmediği öğrenildi. İzleminde hiponatremisine (Na: 130 mEq/L) potasyum yüksekliklerinin (K: 6.1 mEq/L) eşlik etmesi üzerine olası endokrinolojik patolojiler açısından kliniğimize yönlendirildi (postnatal 70. gün).

Fizik muayenesinde [postnatal 70. gün (gebelik haftasına göre düzeltilmiş yaşı, 1/365 gün)]; vücut ağırlığı: 1910 gr (<3 p), boy: 47 cm (<3 p) idi. Penis gergin boyu 2.1 cm, skrotum hafif pigmente görünümde, testisler inguinal kanalda 0.5 ml olarak palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu ve yaşayan ilk çocuklarıydı.

Laboratuvar incelemesinde Na:132 mEq/L, K: 6.5 mEq/L, Cl: 94 mEq/L, glikoz: 90 mg/dL, Ca: 10.5 mg/dL, P: 5.3 mg/dL, idrar PH: 7, dansitesi: 1015, kan gazı: pH: 7.39, PCO<sub>2</sub>: 32.9 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 19.5 mEq/L, FT4: 0.94 ng/dL, TSH: 2.28 mIU/L idi. Kraniyal ve renal patolojilere yönelik yapılan ultrasonografisi ve tomografisi normal saptandı.

Hiperpotasemi tedavisini (Glikoz, insülin, NaHCO<sub>3</sub>) takiben hastaya 8 mEq/kg/gün dozunda NaCl ve potasyum bağlayıcı granül (1 poşet 15 gr) (2x2 gr/kg, takipte 4x2 gr/kg çıkıldı) tedavisi başlandı. Tedavinin 4. gününde Na: 138 mEq/L, K: 4.4 mEq/L seviyelerine ulaştı.

Tedavi alırken yapılan diğer tetkiklerinde ADH: 5.13 pmol/L (Normali: 1-5) (eş zamanlı kan ozmolaritesi: 288 mOsm/kg), PRA: 9.17 ng/mL/h (Normali<16.6), serum aldosteron: 57.07 ng/dL (Normali: 5-90 ng/dL), Fraksiyone sodyum (FeNa) atılımı %1 olarak saptandı.

İzlemede, potasyum değerlerinin yüksek seyretmesi nedeniyle (K: 7.3 mEq/L), diğer tedavilere ilave olarak tedavinin 12. gününde fludrokortizon (2X0.1 mg) eklendi. Fludrokortizon ilavesi ile serum potasyum 2.1 mEq/L düzeyine kadar düştü. Tedaviye 8 gün ara verildikten sonra izlemede serum potasyum değerinin 5.5 mEq/L olması üzerine fludrokortizon (1X0.05 mg) tedavisine tekrar düşük dozdan başlandı ve potasyum düzeyine göre dozu ayarlandı.

İzlemede, izole hipoaldosteronizm tanısını doğrulamak amacıyla oral fludrokortizon ve NaCl tedavileri kesildi ve 5 gün sonra tetkikler tekrarlandı. Tetkiklerinde Na: 132 mEq/L, K: 5.4 mEq/L, idrar ozmolaritesi: 281.5, kan ozmolaritesi: 287 mOsm/L, serum aldosteron: 67.7 ng/dL (Normali: 5-90), renin: >500 uIU/mL (Normali: 2.8-39.9), PRA: 36.5 ng/mL/h (~3 kat yüksek) olarak saptandı. KAH ön tanısıyla tedavi alırken ve tedavi kesildikten sonra yapılan kısa etkili intravenöz ACTH (62.5 µg/doz) testi (4) normal olarak saptandı (Tablo I).

Taburcu edilmeden önceki antropometrik parametreleri (postnatal 152. gün) (Düzeltilmiş yaş: 2 ay 14 gün); vücut ağırlığı: 3350 gr (<3 p, SDS: -2.27), Boy: 53 cm (3-10 p, SDS:-1.52), baş çevresi: 46 cm (3-10 p) idi. Hasta şu an 7. ayında (düzeltilmiş yaşı: 4.5 ay) 8 mEq/kg/gün dozunda NaCl ve fludrokortizon (2x0.5mg) tedavisi alıyor (düzeltilmiş yaşa göre (4.5 ay) vücut ağırlığı: 6 kg (3-10 p), Boy: 60 cm (3-10 p), Na: 138 mEq/L, Cl: 103 mEq/L, K: 4.6 mEq/L, renin: 0.5 uIU/mL).

## Olgu 2

İkiz eşi olarak, 30. gebelik haftasında 1350 gr ağırlığında sezaryen ile doğan erkek hasta kontrol amaçlı endokrin polikliniğine getirildi. Öyküsünden herhangi bir şikayetin olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; (düzeltilmiş yaş; 2 ay 22 gün) vücut ağırlığı: 4.7 kg (3-10 p), boy: 57.5 cm (10-25 p), baş çevresi: 40 cm (25-50 p) olarak saptandı. Genitoüriner sistem muayenesinde, penis gergin boyu: 2.0 cm, testisler skrotumda ve 0.5 ml olarak palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde Na: 134 mEq/L, K: 5.3 mEq/L, Cl: 98 mEq/L, serum aldosteron: 95.9 ng/dL (Normali: 5-90), renin: >500 uIU/mL olarak saptandı. Hastaya 4 mEq/kg/gün dozunda NaCl tedavisi başlandı. İzlemede, 3 ay 20 günlük (düzeltilmiş yaş) ve herhangi bir şikayeti yok iken yapılan kontrolünde Na: 135 mEq/L, K: 6.5 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, serum aldosteron: 103.5 ng/dL (Normali: 5-90), renin: >500 uIU/mL olarak saptanması üzerine tedaviye fludrokortizon (1x0.05 mg) eklendi. Hasta şu an 4 ay 20 günlük (düzeltilmiş yaş) olup, fludrokortizon (1x0.05 mg) ve NaCl (4 mEq/kg/gün) tedavisi alırken yapılan kontrolünde Na: 136 mEq/L, K: 4.8 mEq/L, Cl: 101 mEq/L, renin: 48 uIU/mL olarak saptanmıştır.

**Tablo I. ACTH stimülasyon testi sonuçları**

ACTH testi	Postnatal 73. gün (Tedavi altında)			Postnatal 100. gün (Tedavi kesildikten sonra)		
	17-OH PG (ng/mL)	Kortizol (ug/dL)	ACTH (pg/mL)	17-OH PG (ng/mL)	Kortizol (ug/dL)	ACTH (pg/mL)
0. dakika	3.37	19.16	208	3.12	18.36	238
60. dakika	13.74	19.87		3.8	26.6	

## Tartışma

Aldosteron hormonunun temel fonksiyonu, intravasküler volüm regülasyonunu ve distal nefronlardan (distal ve kortikal toplayıcı tübül) sodyumun emilimine ve potasyum atılımına neden olarak elektrolit dengesini sağlamaktır (3,5). Aldosteron, adrenal bezin korteks kısmının zona glomerülozunda kolesterolden dört enzimatik [kolesterol desmolaz (CYP11A), 21-hidroksilaz (CYP21), 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve aldosteron sentaz (CYP11B2)] basamak sonucu sentezlenmektedir (3). Kortizol sentezinde fonksiyon gören CYP11B1 geni daha çok adrenal bezin zona fasikülatasında eksprese olmakta ve ACTH'nın kontrolü altında iken, aldosteron sentezi CYP11B2 geni tarafından zona glomerülozda olmakta ve plazma-renin-anjiyotensin sisteminin kontrolü altındadır (6). İki patolojinin kalıtsal geçişi otozomal resesiftir (6-8). CYP11B2 mutasyonunda konjenital hipoaldosteronizm (aldosteron sentaz defekti), CYP11B1 gen mutasyonunda KAH'ın klinik bulguları gelişmektedir (6). Bu olgu raporunda, izole hipoaldosteronizm tanısı alan ve farklı klinik bulgularla başvuran ikiz prematüre olgular sunulmuştur.

İzole hipoaldosteronizme bağlı klinik bulgular yaşamın ilk birkaç günü veya haftası içerisinde görülmektedir. Aldosteron sentezindeki kalıtsal bozukluğun en önemli bulguları hipovolemi, hiponatremi ve hiperpotasemidir (3,6). Kusma, kilo alamama ve dehidratasyona ikincil gelişen periferik dolaşım bozukluğuna bağlı olarak, siyanoz, taşikardi, hipotansiyon, asidoz ve prerenal azotemi de gözlenebilir (3). Yaşla birlikte klinik bulgular değişkenlik gösterebilir ve klinik bulgular KAH kadar ağır olmamaktadır. (3,9). İlk olgumuz, gelişen prematürite komplikasyonları nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izleminde gelişen inatçı hiponatremi, hiperpotasemi ve yeterli kilo alamama bulguları ile tanı alırken, ikiz eşi hiçbir klinik bulgusu yok iken kardeşindeki mevcut bulguları nedeniyle yapılan rutin inceleme sonucu tanı almıştır.

KAH otozomal resesif geçiş gösterir ve görülme sıklığı 1/15000-1/20000'dir. Olguların 2/3'ü tuz kaybetirici tiptedir ve tedavi edilmeyen olgularda adrenal yetersizliğe özgü klinik bulgular doğumdan sonra ilk 2 hafta içerisinde görülür (3). Kızlarda KAH maskülinizan bulgular nedeniyle tanı alırken, erkek olgularda tanı daha güçtür. Tanı 17-OH progesteron düzeyindeki yükseklik veya ACTH testine abartılı 17-OH progesteron yanıtının elde edilmesi ile konmaktadır (3). Klinik bulguları olan ilk olguda KAH'ın dışlanması amacıyla iki kez yapılan ACTH testinin normal saptanması üzerine bu tanıdan uzaklaşmıştır.

Psödohipoaldosteronizm otozomal resesif (OR) ve dominant (OD) geçiş gösteren tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı tipi ve farklı klinik bulguları olan, nadir görülen endokrin bir patolojidir. Hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir (10). Psödohipoaldosteronizm tip 1'de (OR, OD) reseptör düzeyinde aldosterona duyarlılık söz konusu iken, tip 2'de (OD) aldosteron sinyal yolağında bozukluk söz konusudur (11). Serum aldosteron ve renin düzeyleri oldukça yüksek (Tip 1), normal veya düşük (Tip 2) olabilir (5,11). OR geçiş gösteren sistemik formunda (Tip 1) böbrek dışında kolon, ter ve tükürük bezlerinden de sodyum kaybı olmaktadır. Tip 1 formunda klinik bulgular diğer tiplerine göre daha ağırdır ve ilk 2 hafta içinde bulgu vermektedir (11). Sistemik formun en önemli klinik bulgusu akciğerdeki sıvının yeterince emilememesine bağlı olarak enfeksiyon bulguları olmaksızın gelişen öksürük, hışıltı gibi sık tekrarlayan akciğer konjesyonuna ait bulgulardır (11). Bizim olgularımızın ikisinde de bu klinik bulgular yoktu. Psödohipoaldosteronizm olgularında aldosterona rezistans nedeniyle verilen oral fludrokortizon tedavisine de yanıt alınmaz (12). Bu olgu raporunda, tedavi amaçlı verilen fludrokortizona yanıt izole hipoaldosteronizm tanımını desteklemiştir. Psödohipoaldosteronizm düşünülen vakalarda kistik fibrozis ile ilişkili psödo-Bartter sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu olgularda serum renin ve aldosteron düzeyi de psödohipoaldosteronizmde olduğu gibi yüksektir (13). Psödo-Bartter sendromu hiponatremi, hipokalemi hipokloremi ve metabolik alkaloz ile karakterize, kistik fibrozisin de içinde bulunduğu birçok böbrek dışı patolojilerden kaynaklanan klinik bir tablodur (13). Psödohipoaldosteronizm olgularında metabolik asidoz, hiperpotasemi, FeNa atılımında artış gözlenirken, kistik fibrozisli olgularda hipopotasemi, metabolik alkaloz ve FeNa atılımında azalma gözlenmektedir (3,14). Psödohipoaldosteronizmde ter yolu ile sodyum kaybı olabileceği için, iki patolojik durumu ayırt etmede ter testi güvenilir değildir. Bu olgu raporunda, renin yüksekliğine rağmen aldosteron düzeyinin yüksek olmaması, fludrokortizon tedavisine yanıt alınması, üriner sistem anomalisi ve idrar yolu enfeksiyonunu destekleyecek patolojiler saptanmaması nedeni ile kalıcı ve geçici psödohipoaldosteronizm tanısından uzaklaşmıştır.

İzole hipoaldosteronizm, ilk kez Russel ve ark. tarafından 1960 yılında rapor edilmiştir. Tedavi edilmeyen olgularda serum sodyum düzeyi 120-130 mEq/L seviyelerinde iken, serum potasyum düzeylerinin 6-8.5 mEq/L seviyelerinde seyrettiği bildirilmektedir. PRA özellikle küçük çocuklarda ve yenidoğan döneminde oldukça artmış (~100 kat) olmasına karşın,

erişkin dönemde normal olabilir (3). İlk olgumuzda tedavi alırken bakılan PRA normal iken, izlemde tedavisi 4 gün kesildikten sonra bakılan PRA'de 3 kat artış saptanmıştır. Bu bulgu da izole hipoaldosteronizm tanısını desteklemektedir. İkinci olgu, birinci olgudaki gibi ağır büyüme gelişme geriliği ve beslenme zorluğu gibi herhangi bir klinik bulgu ile başvurmamıştı. İkiz eşi olduğu için yapılan rutin tarama sonrası tanı almıştı. Bu bulgular, izole hipoaldosteronizm tanılı olguların genetik mutasyonun ağırlığına göre farklı klinik ve laboratuvar bulgular ile başvurabileceklerini ve her zaman klinik bulguların ağır olmayabileceğini göstermektedir.

İzole aldosteron sentez defekti, 11-beta hidroksilaz (CYP11B2) ve kortikosteron metiloksidadaz enzim (CYP11B2) defektleri sonucu gelişmektedir ve klinik bulguları benzerdir (3). Kortikosteron metiloksidadaz tip 1 (18-hidroksilaz) ve tip 2 (18-oksidadaz) olmak üzere iki formu tanımlanmıştır (3,9). 11-beta hidroksilaz (CYP11B2) deoksikortikosteronu kortikosterona, kortikosteron metiloksidadaz tip 1 ise kortikosteronu 18-(OH)-kortikosterona, kortikosteron metiloksidadaz tip 2 ise 18-(OH)-kortikosteronu aldosterona çevirir (3). Bu aks daha çok renin-anjiyotensin sisteminin kontrolünde iken, ACTH'nin etkisi minimaldir ve bizim olgumuzda olduğu gibi hafif yüksek saptanabileceği rapor edilmiştir (15). Tip 2'de, idrar ve kanda 18-hidroksikortikosteron düzeyi belirgin şekilde artış gösterirken (yaklaşık 100 kat), tip 1'de bu artış orta düzeydedir (3,7,9). Serum aldosteron düzeyi tip 2'de, özellikle çocuk ve erişkin olgularda normal düzeylerde rapor edilmiştir (3). Kayes-Wandover ve ark. yenidoğan döneminde de elektrolit bozukluğu ile uygunsuz olarak aldosteron düzeylerinin düşük veya normal olabileceğini vurgulamışlardır (1). Kortizol ve cinsiyet hormon düzeyleri ise normaldir. Bu olgularımızda, 18-hidroksikortikosteron düzeylerine ailenin maddi nedenlerinden dolayı bakılmamış olmasına karşın, renin düzeylerinin yüksek, aldosteron düzeylerinin normal olması daha çok tip 2'yi düşündürmüştür. Mutasyon çalışması için yurt dışındaki birkaç merkez ile temasa geçilmesine karşın, talep edilen yüksek maliyet nedeniyle şu an için genetik çalışma yapılamamıştır.

İzole hipoaldosteronizm tanısı alan olguların tedavisinde oral NaCl (2 g/gün) ve fludrokortizon (0.1-0.3 mg) önerilmektedir. Özellikle olguların büyük çoğunluğunun 3-4 yaşından sonra asemptomatik oldukları ve tedavi edilmeseler bile elektrolit düzeylerinin normal olabileceği bildirilmektedir (3). Tuz kaybı ile giden KAH ve izole hipoaldosteronizm vakalarında artan yaşla birlikte ilave tuz ve fludrokortizon ihtiyacındaki azalmanın mekanizması ise halen tam olarak bilinmemesine karşın, çocukluk döneminde tuzlu

gıdalara karşı gelişen tat duyusu nedeniyle gıdalarla alınan tuz tüketiminin artmasına bağlı olarak ilave tuz ihtiyacına gerek duyulmadığı belirtilmektedir (3,16,17). Staphenhorst aldosteron sentaz eksikliği olan olgularda KAH'lı olgularda olduğu gibi yaşla birlikte fludrokortizon ve tuz ihtiyacının azalabileceğini ve bu vakaların da hipopotasemi ve hipertansiyon açısından yakın izlenmesi gerektiğine dikkat çekmiştir (17). Bu olgularımızda elektrolit bozukluğu, sodyum ve fludrokortizon tedavileri ile normal sınırlara gelmiştir. İzlemde klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre tedavinin kesilip kesilmeyeceğine karar verilecektir.

Sonuç olarak, ilk olgumuzda elektrolit bozukluğu ve büyüme gelişme geriliği tanı anında aşikar iken, ikiz eşi tanıyı ikiz eşindeki patolojik bulgular nedeniyle rutin tarama sırasında herhangi bir şikayeti olmadığı dönemde almıştır. Gerçekte, ilk olgu mevcut diğer patolojileri nedeniyle izlenirken ve kilo alamama nedeniyle araştırılırken rutin taramalar sırasında saptanan elektrolit bozuklukları ile tanı aldığını düşünmememize karşın, bu olguların özellikle yenidoğan döneminde tedavi edilmedikleri takdirde ağır klinik bulgular ile başvurabilecekleri akıldan çıkarılmamalı ve inatçı hiponatremi, hiperpotasemi ayırıcı tanısında izole hipoaldosteronizm düşünülmemelidir.

## Kaynaklar

1. Kayes-Wandover KM, Tannin GM, Shulman D, et al. Congenital hyperreninemic hypoaldosteronism unlinked to the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5379-5382.
2. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 1994; 331: 250-258.
3. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 81-87.
4. Cinaz P. Adrenal yetmezlik tanısında kullanılan testler. In: Yordam N, Alikashişoğlu A, Bideci A (eds). *Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler*. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları: 2*. Ankara: Öncü Basımevi, 2006: 151-173.
5. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 264-270.
6. Peter M, Dubuis JM, Sippell WG. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11beta-hydroxylase deficiencies. *Horm Res* 1999; 51: 211-222.
7. Lee PD, Patterson BD, Hintz RL, Rosenfeld RG. Biochemical diagnosis and management of corticosterone methyl oxidase type II deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 225-229.
8. Wasniewska M, De LF, Valenzise M, Lombardo F, De LF. Aldosterone synthase deficiency type I with no documented homozygous mutations in the CYP11B2 gene. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 59-62.
9. Ulick S, Wang JZ, Morton DH. The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1415-1420.

10. Belot A, Ranchin B, Fichtner C, et al. Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1636-1641.
11. Geller DS. Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 513-520.
12. Oberfield SE, Levine LS, Carey RM, Bejar R, New MI. Pseudohypoaldosteronism: multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 228-234.
13. Candemir M, Semiz S, Özdemir ÖMA. Kistik fibrozisli bir olguda psödo-Bartter sendromu. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17: 194-197.
14. Nicolaidou M, Apostopoulou E, Samara V. Excretion of Sodium-24 and Barium-82 in Cystic Fibrosis. *J Nucl Med* 1966; 7: 153-158.
15. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Familial hyperaldosteronism. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 1149-1155.
16. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
17. Stapenhorst L. 9  $\alpha$ -fluorohydrocortisone therapy in aldosterone synthase deficiency. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 839.