



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK ve LABORATUVAR
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. EDA NUR İŞÇİMEN

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK ve LABORATUVAR
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. EDA NUR İŞÇİMEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Murat AYDIN

SAMSUN 2023

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yol gösteren, bilgilerini paylaşan, değerli tez hocam **Prof. Dr. H. Murat AYDIN'a**,

Pediatric asistanlık eğitimimiz süreci boyunca her zaman yanımda olan bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren ve yolumuza ışık tutan **Prof. Dr. Canan SEREN'e**,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım

tüm öğretim üyesi hocalarıma ve yandal uzmanlarıma,

Bu uzun ve zorlu asistanlık süreci boyunca birbirimize her anlamda destek olduğumuz ve motive ettiğimiz **Cansu Müftüoğlu, Sevgican Şahin, Gamzenur Yalçinkaya, Şefika İbrahimli, Güzin Gizem Yılmaz, Melis Eyüpoğlu, Gülnihal Gedikli** başta olmak üzere bütün asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma,

Canım arkadaşım **Büşra Pazarlı'ya**,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olup desteğini ve sevgisini hiç eksik etmeyen canım babam Ertuğrul **İşçimen**, canım annem **Nurten İşçimen**, biricik kardeşlerim **Betül İşçimen** ve **Melike İşçimen'e**

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

BEYAN

“Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Olguların Demografik, Antropometrik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Olarak İncelenmesi” başlıklı tezimin, proje aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet ettiğimi, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu taahhüt ederim.

Dr. Eda Nur İŞÇİMEN

ÖZET

Giriş: Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal bezde kolesterolden glukokortikoid sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %95’inde görülen 21-hidroksilaz eksikliği en sık görülen enzim eksikliğidir. İkinci sıklıkta görülen ise hastaların yaklaşık %5’inde görülen 11- beta hidroksilaz eksikliği olup diğer enzim eksiklikleri daha nadir görülmektedir.

Amaç: Konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan hastaların polikliniğimize başvuru yakınmalarını, tanı yaşlarını, demografik, antropometrik ve laboratuvar bulgularını incelemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği’ne 1 Ocak 2013 ile 30 Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran ve KAH tanısı alan 61 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların başvuru ve izlem süresince antropometrik ölçümleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri ve genetik analiz sonuçları toplandı. İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 61 hasta, cinsiyetlerine göre erkek, kız ve kuşkulu genital durumuna göre erkek baskın ile kız baskın şeklinde ayrıldı. En fazla erkek hasta (n=30), en az (n=4) erkek baskın hasta vardı. Kırkdört hastanın karyotip analizine ulaşılmış olup bunlardan 24’ü 46,XY kromozomuna, 20’si 46, XX kromozom yapısına sahipti. Hastaların dokuzu topuk kanı tarama testi sonrası tanı almıştır. Altı hastanın tanısı, şikayeti yok iken rutin kontrolde rastlantısal konuldu. Çalışma grubumuzdaki 61 hastadan, toplam 50 hasta ile en sık 21-Hidroksilaz enzim eksikliği (%81,9) saptandı. Bu gruptaki 29 (%58) hastada klasik tuz kaybettiren tipte, 5 (%10) hastada basit virilizan tipte ve 16 (%32) Non-Klasik KAH vardı. Hastaların %50,8’inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü olduğu görüldü. Tüm hastaların ortalama tanı yaşı $2,91 \pm 3,95$ (min=0, maks=14,49) yıl olarak saptandı. Tanıya göre tanı yaşı kıyaslamasında Non-Klasik KAH olan hastaların yaş ortalaması 7,35 yıl ile daha büyük saptandı. Hastaların 53’ünün ilk başvurusunda kan sonuçlarına ulaşılmış olup 9 hastada hiponatremi ($Na < 135$ mEq/L) saptandı; bu hastaların 7’sinin tanısı klasik tuz kaybettiren tipti. Hastaların 14’ünde hiperpotasemi ($K > 5,5$ mEq/L)

saptandı; bu hastaların da 13'ünün tanısı klasik tuz kaybettiren tipti. Son kontrollerinde kemik yaşları kızlarda 14 ve erkeklerde 16'nın üzerinde olan 10 hasta mevcut olup hastaların dördünün final boyu, hedef boyuna ulaşabilmişti.

Sonuç: Hastalarımızda %81,9 ile ensık 21 OH eksikliği saptandı. Bu hastaların %58'i klasik tuz kaybettiren tipte enzim eksikliğine sahipti. Tüm hastalarımızda anne baba akrabalık oranı topluma göre yüksekti. Sadece bir hasta hariç kuşkulu genitalyaya sahip hastalarımıza kromozumuna uygun cinsiyet verilmişti. Final boya erişen hasta sayımız düşük olmakla birlikte dört hastamız hedef boy aralığına ulaşmıştı.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, 21 hidroksilaz eksikliği, 11 β OH eksikliği

ABSTRACT

Introduction: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease that arises due to a deficiency in any of the enzymes required for glucocorticoid synthesis from cholesterol in the adrenal gland. The most frequently seen enzyme deficiency is 21OH deficiency, observed in approximately 95% of patients, followed by 11 β OH deficiency in approximately 5% of patients, with other enzyme deficiencies seen more rarely.

Objective: To examine the complaints, age at diagnosis, demographic and laboratory findings of patients diagnosed with congenital adrenal hyperplasia.

Material & Method: In this study, 61 patients diagnosed with congenital adrenal hyperplasia who presented to the Pediatric Endocrinology Department of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2013, and June 30, 2022, were retrospectively examined. Anthropometric measurements, clinical findings, laboratory data, and genetic analysis results were collected during the application and follow-up periods of these patients. Statistical analyses were conducted using SPSS for Mac version 26 software.

Results: The 61 patients included in our study were divided into male, female, and ambiguous genitalia status based on a male-dominant and female-dominant situation. The majority of patients were male (n=30), while the minority (n=4) were male-dominant. Chromosome analyses were reached in 44 patients, of which 24 had 46, XY chromosomes, and 20 had 46, XX chromosomes. 9 of the patients had high 17-OH Progesterone levels in heel prick blood screening and their diagnoses were determined during follow-up. Six patients were incidentally diagnosed during routine check-ups without complaints. Of the 61 patients in our study group, the most common 21-OH Enzyme Deficiency was detected in a total of 50 patients (81.9%). In this group, 29 (58%) patients had classical salt wasting type, 5 (10%) patients had simple virilizing type and 16 (32%) had non-classical CAH. It was observed that 50.8% of the patients had a history of consanguinity between parents. The average age at diagnosis of all patients was $2,91 \pm 3,95$ (min=0, max=14.49) years. When comparing the age at diagnosis according to the diagnosis, the average age of patients with Non-Classic CAH was found to be higher. Blood results were reached

at the first presentation of 53 patients, and hyponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$) was detected in 9 patients; the diagnosis of 7 of these patients was the classic salt-wasting type. Hyperkalemia ($\text{K} > 5.5 \text{ mEq/L}$) was detected in 14 patients; the diagnosis of 13 of these patients was the classic salt-wasting type. There were 10 patients whose bone ages were above 14 in girls and 16 in boys at their last checks, and four of the patients had reached their target height.

Conclusion: In our patients, 21-OH deficiency was the most common with 81.9%. Of these patients, 58% had the classical salt-losing type of enzyme deficiency. In all our patients, the parental consanguinity rate was high compared to the general population. Except for only one patient, our patients with suspicious genitalia were assigned chromosomally appropriate sex. Although the number of patients reaching the final height was low, four patients reached the target height.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, 21 hydroxylase deficiency, $11\beta\text{OH}$ deficiency

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ADRENAL BEZ.....	3
2.1.1 Anatmik ve Embriyolojik Özellikleri.....	3
2.1.2 Adrenal Korteks Fizyolojisi	4
2.1.3 Konjenital Adrenal Hiperplazi	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	40
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	63

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGP	: Adrenogonadal primordiumu
BOY SDS	: Boy standart deviasyon skoru
BY	: Boy yaşı
CITED2	: Cbp/p300 etkileşimli transaktivatör 2
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DOC	: Deoksikortikosteron
DFZ	: Dış Fetal Zon
HT	: Hipertansiyon
İFZ	: İç Fetal Zon
K	: Potasyum
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
Na	: Sodyum
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
ÖEB	: Öngörülen Erişkin Boy
ÖEB SDS	: Öngörülen erişkin boy standart deviasyon skoru
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SF-1	: Steroidojenik Faktör 1
SH	: Skrotal hiperpigmentasyon
StAR	: Steridogenic Acute Regulatory
SYA	: Serbest Yağ Asidi
TY	: Takvim yaşı
VA SDS	: Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru
WT1	: Wilms tümör proteini 1
3β-HSD	: 3β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz
21OH	: 21 Hidroksilaz
11βOH	: 11 Beta Hidroksilaz

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği Klinik Tipleri (32).....	11
Tablo 2. Prader Sınıflandırması	14
Tablo 3. Hastaların Başvuru Anındaki Demografik Parametreleri	31
Tablo 4. Kız ve Kız Baskın Hastaların Anne-Baba Boyu Ve Hedef Boy Değerlendirilmesi	32
Tablo 5. Erkek ve Erkek Baskın Hastaların Anne-Baba Boyu Ve Hedef Boy Değerlendirilmesi	32
Tablo 6. Hastaların Tanılarına Göre Ortalama Tanı Yaşları	33
Tablo 7. Tüm Kah Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum ve Potasyum Değerleri.....	33
Tablo 8. Klasik Tuz Kaybettiren Tip Kah Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum Ve Potasyum Değerleri.....	34
Tablo 9. 3 β Hsd Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum Ve Potasyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 10. Tanıya Göre İlk Başvuru Anındaki 17-Oh Progesteron Değerleri Dağılımı	35
Tablo 11. 21-Oh Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.....	35
Tablo 12. 3 β Hsd, 11 β Oh Eksikliği ve 17 α Hidroksilaz Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.....	36
Tablo 13. Acth Uyarı Testi Sonrası 17-Ohp (Ng/MI) Ve Kortizol (μ g/DI) Düzeyleri	36
Tablo 14. 21-Oh Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy Sds' Leri	37
Tablo 15. 3 β Hsd Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy Sds' Leri	37
Tablo 16. 11 β Oh Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy Sds' Leri	38
Tablo 17. 17 α Oh Eksikliği Olan Hastanın Takipteki Yıllık Boy Sds'si.....	38
Tablo 18. Final Boya Ulaşan Hastaların İlk Başvurudaki Öeb İle Final Boylarının Karşılaştırılması (Ky Kızlarda>14, Erkeklerde>16)	39
Tablo 19. Hedef Boy Ve Final Boy Dağılımı (Ky Kızlarda>14, Erkeklerde>16)	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adrenal Bez Steroidogenez Basamakları (18)	5
Şekil 2. Pomc ve Türevleri (20)	6
Şekil 3. Kızlarda Virilizasyon Skorlaması (Prader Sınıflaması)	15
Şekil 4. Yenidoğanda Kah Taraması Çalışma Grubu (Espe) Öneri Testi	20
Şekil 5. 21-Oh Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi (56)	22
Şekil 6. Olguların Başvurudaki Dış Genital Yapısına Göre Cinsiyetlerinin Dağılımı	30
Şekil 7. Şikayete Göre Dağılım	31
Şekil 8. Hastaların İlk Başvurusundaki 17-Oh Progesteron Değerleri.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), adrenal bezde kolesterolden glukokortikoid sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır (1). Hastalığa neden olan enzim eksiklikleri; 21 hidroksilaz (21OH), 11 beta hidroksilaz (11 β OH), 17 α -hidroksilaz /17,20 liyaz eksikliği, 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz (3 β HSD), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi ve P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. En sık 21 OH eksikliği görülür (%95). İkinci sıklıkta 11 β OH eksikliği (%5) yer alır, diğer enzim eksiklikleri daha nadir görülmektedir (1, 2). Hastalığın görülme sıklığı; etnik kökene, coğrafyaya ve akraba evliliği sıklığına göre değişiklik göstermektedir (1). Ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle, tarama programına alınacak kadar sık görülmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi’de enzim eksikliklerine bağlı kortizol sentezi azalırken adrenokortikotropik hormon (ACTH) üzerindeki negatif geri bildirimin ortadan kalkması ile adrenal bez aşırı uyarılır ve enzim defekti öncesinde olan ara metabolitlerde artış olur. Üretimi azalan veya dolaylı olarak artan metabolitler ve androjenler hastalığın kliniğindeki değişikliklere neden olmaktadır (3).

Steroid sentez basamaklarında 21-OH enziminin substratı konumunda olan 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) özellikle 21-OH Eksikliği (21OHE) tanısının konulmasında önemli bir belirteç iken; 11- β OH Eksikliği (11OHE) tanısında ise 11-deoksikortizol (11-DOC) en iyi öncül metabolittir (4). Klinik bulgular, etkilenmiş enzimlerin kortizol sentez yolağındaki yeri ve bu enzimlerin fonksiyon gösterebilme kapasitelerindeki farklılığa bağlı olarak, geniş yelpaze gösterir. KAH’ın en önemli bulgularından biri olan aldosteron sentezinde bozulma ve sonucunda tuz kaybı 21-OHE olan hastaların %75’inde ortaya çıkar. Hayatı tehdit edebilen hiponatremik dehidratasyon tablosuna sebep olabilen bu KAH alt grubu “Klasik tuz kaybettiren tip” olarak adlandırılır. Bunun dışında 21-OHE’nin klasik tuz kaybettiren tipine göre daha geç tanı konulup androjen artışına bağlı; kızlarda kuşkulu genitalya ile, erkeklerde makrogenitosomia, erken ergenlik ve prematür adrenarş ile başvuran “Basit virilizan” formu vardır. Ayrıca geç başlangıçlı, kuşkulu genitalyanın mevcut

olmadığı, hiperandrojenizm bulguları ile başvuran “Non-Klasik tipi” de mevcuttur (3, 5).

İkinci sıklıkla görülen 11- β OHE ise sıklıkla hipertansiyon, ağır virilizasyon bulguları, yalancı puberte prekoks ile seyreder(6). Bu hastalarda androjen yüksekliği erken çocukluk döneminde hızlı boy uzamasına neden olurken, tanısı geciken ve tedaviye uyumsuz hastalarda ileri kemik yaşı epifizlerin erken kapanmasına yol açarak final boyunun kısa kalmasına neden olmaktadır.

Otozomal resesif kalıtılan KAH ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda olması sebebiyle sık görülmektedir. Beraberinde getirdiği ek sağlık sorunları ve erken dönemde hastaların tuz kaybı ve adrenal krize bağlı hayatlarını kaybedebilme riski sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur.

Çalışmamızda konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan hastaların polkliniğimize başvuru yakınmalarını, tanı yaşlarını, demografik, andropometrik ve laboratuvar bulgularını incelemek amaçlanmıştır. Bu kapsamda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi bölümünden takip edilmiş 407 hastanın dosyasını taranmış, çalışma koşullarına uyan 61 hastanın bilgilerini retrospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal Bez

2.1.1 Anatomik ve Embriyolojik Özellikleri

Böbreklerin süperomedialinde, fibröz kapsülle çevrili, retroperitoneal alanda yerleşim gösteren adrenal bez, yenidoğanda 7-9 gram olup, 1 yaş sınırlarında 2 grama kadar düşer. Bu dönemde fetal korteks hücrelerinin nükleuslarında piknoz, sitoplazmalarında yağlı dejenerasyon görülür. Erişkinde ortalama 8 gr ağırlığında olan adrenal korteks, 2-3 cm genişliğe, 4-6 cm uzunluğuna ve 1 cm kalınlığa sahiptir. Ağırlığının %90' ı korteks yapısından, %10' u da medulladan oluşmaktadır. Aort, inferior frenik venler ve renal arterden dakikada 5 ml' ye yakın kan akımı beze ulaşır. Sağ adrenal vena cavaya, sol adrenal venler ise renal vene dökülür. Kemoreseptör, baroreseptör ve innervasyon sağlayan afferent/efferent sinirler adrenal bez yapısında yer alır (7, 8).

Histolojik yapısı, dıştan başlayarak, zona glomeruloza (%15), zona fasikulata (%75) ve zona retikularis (%10) şeklinde üç tabakadan meydana gelmektedir (8, 9). Kolesterolün zona glomerulozada mineralokortikoidlere, zona fasikulatada glukokortikoidlere ve zona retikularisinde adrenal androjenlere dönüşmesini sağlayan üç ana steroid yolağı vardır (10, 11).

Embriyolojik açıdan insanda postkonsepsiyonel yaklaşık 28-30. güne karşılık gelen adrenal korteks, dorsal aort ve çölemik epitel arasında oluşan bilateral hücre çizgilerinden orjin almaktadır. Adrenogonadal primordiumu (AGP) oluşturan bu hücre toplulukları ve progenitör belirteçler GATA4, Wilms' tümör proteini 1 (WT1) ve Cbp/p300 etkileşimli transaktivatör 2'yi (CITED2) eksprese etmektedir (12). *NR5A1* geni tarafından eksprese edilen SF-1, adrenaller ile birlikte gonadlar, dalak ve çeşitli organların farklılaşmasında gerekli olan nükleer reseptör ailesine ait bir transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir. WT1, CITED2 ve GATA4' ün aksine SF-1' in steroidojenik hücrelerin tümünde eksprese edilmesinin nedeni sitokrom P450 steroid hidroksilazın ekspresyon kontrolünün düzenlenmesidir.

Medial AGP postkonsepsiyonel 32-40. günler arasında dorsal AGP'den ayrılır. Nöral krest hücreleri gebeliğin 48-52. günleri arasında adrenal primordium içerisinde hücre

adaları oluşturmak için göç eder. Bu hücre adaları daha sonra adrenal bezin merkezinde katekolamin üreten ve adrenal medullayı oluşturacak olan kromaffin hücrelerine, primordiumu çevreleyen mezenkimal hücreler ise, adrenal primordiumun çevresinde hücre tabakası meydana getirerek adrenal korteksi oluştururlar. Vasküler yapılar, nöroendokrin ve glial hücrelere sahip olan adrenal medulla, preganglionik sempatik innervasyon ile adrenal ve noradrenalin sentezini gerçekleştirmektedir. İnsanlarda ve primatlarda adrenal primordium içerisinde morfolojik olarak farklı iki eş merkezli bölge, iç Fetal Zon (İFZ) ve dış “kesin korteks” yani dış Fetal Zon (DFZ) şeklinde adlandırılmaktadır. Plasentanın östrojene dönüşmesini sağladığı DHEA, lipid yüklü hücrelerin oluşturduğu İFZ’de sentezlenmektedir. DFZ ise sıkıca paketlenmiş bazofilik hücrelerden meydana gelir ve hamileliğin ikinci trimesterinde kortizolün üretildiği ana merkez halini alır (13).

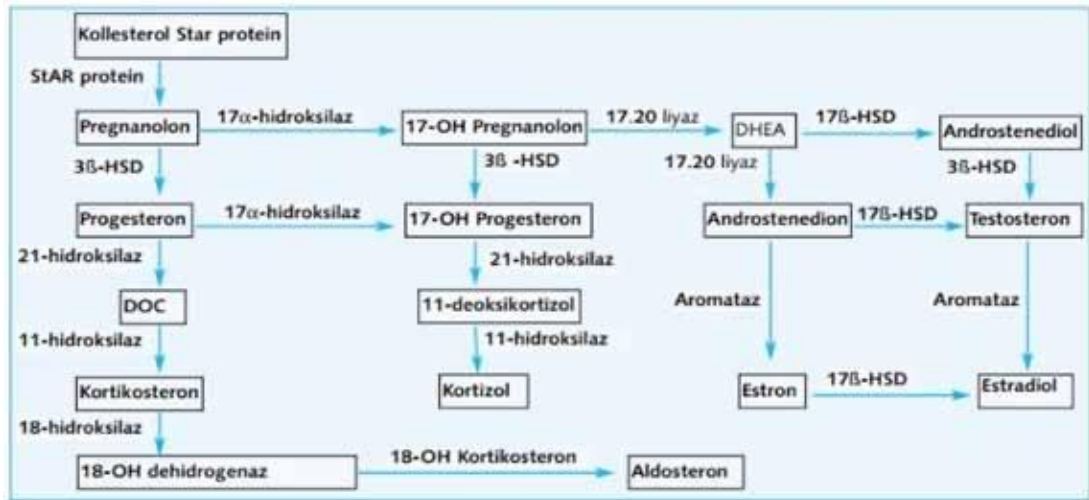
Gestasyonel 3-4. haftada ürogenital katlantıya komşu mezoderm tabakasından başlayan göç, 8-10. haftalarda %90 fetal, %10’ u ise erişkin tabaka olmak üzere adrenal korteksi oluşturmaktadır. İki tabaka arasında transisyonel zon ikinci trimesterde oluşmakta ve P450c17 hariç kortizol, androjen ve diğer enzimleri de sentezlemeye başlamaktadır. Transisyonel zon zamanla zona fasikulataya, fetal tabaka ise postnatal 3. aydan itibaren zona retikularise evrilir. Zona retikularis, 3-beta steroid dehidrogenaz enzimi dışında steroid sentezinde gerekli olan tüm enzimleri içermekte, DHEA-S’ in tamamını sentezlemektedir. Erişkin tabaka aldosteron üretiminden sorumludur ve P45011B2 hariç tüm enzimleri üretir ve 30. gestasyonel dönemde zona glomerulozaya evrilir (14). Zona fasikulata ve glomeruloza 3 yaşa, zona retikularis ise puberteye kadar olgunlaşmaya devam eder (15). Fetal alan kaynaklı adrenokortikotropik hormon (ACTH), 6. gestasyonel dönemden itibaren üretilmeye başlar ve adrenal bezin fonksiyonlarını düzenleme görevinde temel öge olarak yer almaktadır. Fazla sentezlenmesi sonucunda, adrenal hiperplazi gelişimine neden olabilmektedir (14).

2.1.2 Adrenal Korteks Fizyolojisi

Glukokortikoid Sentezi ve Etki Mekanizması

Steroid hormonalar olan mineralokortikoid, glukokortikoid ve androjenler adrenal kortekste kolesterolden sentezlenir (8). Kolesterolün %80’ i düşük dansiteli

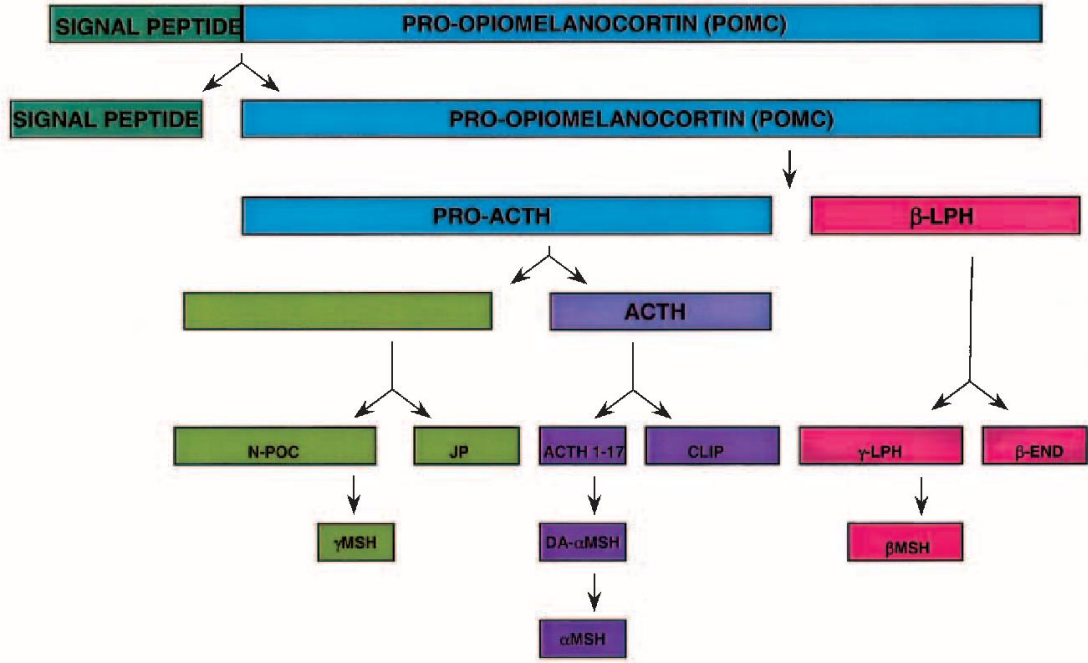
lipoprotein (LDL) geri kalanı da asetil-CoA' dan sentezlenerek meydana gelmektedir. Adrenal kortekste esterlenen kolesterol, lipid damlacıkları olarak depolanmaktadır. Sentezinde, sitozolden iç mitokondriye 'Steridogenic Acute Regulatory' (StAR) proteini ile taşınması hız kısıtlayıcı basamak olarak ifade edilmektedir (16). Kolesterol mitokondride 20-22 desmolaz enzimi ile pregnenolona dönüşmekte, pregnenolon ise 3-beta steroid dehidrogenaz, 11-hidroksilaz, 18-hidroksilaz tarafından zona glomerulozada adım adım aldosterona dönüşmektedir. 17-alfa-hidroksilaz, 3-beta steroid dehidrogenaz ve 11-beta-hidroksilaz ile zona fasikulatada kortizole, 17-alfa hidroksilaz ile 17-O pregnenolona, o da 17,20 liyaz ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşür. DHEA, 3-beta hidroksidehidrogenaz enzimi ile androstenediona oradan da 17-beta hidroksidehidrogenaz ile testosterona dönüşmektedir (17).



Şekil 1. Adrenal Bez Steroidogenez Basamakları (18)

Hidroksisteroidler dışında adrenal bez enzimleri sitokrom P450 enzim mekanizmasının içerisinde yer almaktadır (16). Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipofiz ön lobda yer alan reseptörlere bağlanarak cAMP ve kinazları aktive eden CRH, hipotalamusun paraventricüler nükleusundan pulsatil şekilde salınmakta, ACTH ve steroidlerin de pulsatil tarzda salınımına neden olur. ACTH, POMC türevi şeklinde hipofizden pre-pro hormon olarak salınır. Birçok steroidal enzimin transkripsiyon ve translasyon aşamasına katkı sağlar. POMC türevi birçok hormon da ACTH ile birlikte hipofizden salındığı ifade edilmektedir. ACTH fazla salındığında alfa-melanin stimüle edici hormon (MSH) ile benzer yapıya sahip olduğundan

MSH salınımını da dolaylı olarak arttırır ve hiperpigmentasyona neden olabilmektedir (15, 19).



Şekil 2. POMC ve türevleri (20)

ACTH adrenal korteksteki reseptörlere bağlandığında, cAMP sentezi ve protein kinazlar aktive olur, kolesterol esterez aktivasyonu ile kolesterol sentezi de artmaya başlar. Mitokondriye geçen kolesterol artışı ile steroidal hormonların sentezini başlatır (21). ACTH diurnal şekilde sentezlenir. Sabah 04:00-06:00 saatleri arasında en yüksek seviyede iken, ilerleyen saatlerde seviye giderek azalmakta, saat 22:00-02:00 arasında ise en düşük seviyede izlenmektedir. Nöropeptid Y, ADH, hipoglisemi, stres, travma, geçirilen bir operasyon ve Anjiotensin-2 gibi faktörler sentezini arttırırken, atrial natriüretik peptit, siproheptadin ve bromokriptin ACTH salınımını azaltmaktadır. Kortizol (glukokortikoid), hipotalamusta CRH salınımına, ön hipozde ACTH salınımına negatif feed back etkisi sağlamaktadır (22).

Kortizol etkisi en güçlü glukokortikoid olarak bilinir. Glukokortikoid aktivitelerinin %95' i kortizole aittir. Kortikosteron kortizolun metaboliti olarak oluşmaktadır ve %4' lük bir aktiviteye sahiptir. (8, 23). Depolanmadan direkt dolaşıma geçerler, büyük oranda proteine bağlı taşınırlar. Gen ekspresyonuna yardımcı olmak için DNA' nın spesifik reseptörlerine bağlanıp mRNA sentezinde etkili olurlar.

Metabolizasyonu karaciğerde gerçekleşir ve safrayla konjuge steroidler olarak barsağa geçip enterohepatik dolaşıma girer. %70' i 17-OH kortikosteroid olarak idrarla, %20' si dışkıyla vücuttan atılır. Yaşamsal hormonlar olup, glukoz regülasyonunda etkili olduklarından glukokortikoid ismini almaktadırlar. Vücuttaki etkilerini toparlayacak olursak (24),

- Glukoneogenesis artışı, karaciğerde aminoasitleri glukozla çeviren enzimlerde artış.
- Kasın karaciğere aminoasit geçişinde artış, kaslarda proteoliz artışı.
- Glukoz kullanımında ve insülin duyarlılığında azalma.
- Lipoliz artışı, kas ve yağ dokusundan yağları kana mobilize eder ve enerji sağlar.
- Akut faz reaktanlarında artış.
- Fiziksel ve ruhsal streslere uyum.
- Anti-inflamatuar ve bağışıklık sistemini baskılayıcı bir etkiye neden olur. Kapiller geçirgenliği azaltır, kemotaksis, fagositoz ve diapedez lökosit fonksiyonlarını azaltır. T lenfosit ve IL-2 sentezlenmesini inhibe eder.
- Vasküler sistemde katekolaminlere duyarlılıkta artış.
- Kemik yapımının temel yapı elemanı tip I kollajen ve osteoblast sentezini azaltır, kalsiyum emilimini azaltır, fibroblastların kollajen sentezini engeller.
- Glomerüller süzülmede artışa neden olur.
- REM uykusunun nitelik ve niceliğinde azalmaya sebep olur.

Mineralokortikoid Sentezi ve Etki Mekanizması

Progesteron, şeklin üst panelinde gösterildiği gibi mineralokortikoid sentezi için de bir substrat görevi görmektedir. ZG'de progesteron, C21'de CYP21A2 tarafından hidroksile edilerek deoksikortikosteron elde edilmektedir. Bu ara ürünün aldosterona dönüştürülmesindeki üç terminal adımın tümü (11-beta-hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon), tek bir mitokondriyal P450 enzimi, CYP11B2 (aldosteron sentaz, P450c11as) tarafından katalize edilir. İnsan CYP11B2, protein seviyesinde yüzde 90'ın üzerinde homoloji ile CYP11B1 (11-beta-hidroksilaz) ile yakından ilişkili bir gen tarafından kodlanır. CYP11B2 geni de CYP11B1 geninin yanında 8q24.3 kromozomu üzerinde yer almaktadır.

ZG, aldosteron üretimi için iyi bir şekilde uyarlanmıştır:

- Substratı kortizol ve androjen sentezine giden yollar boyunca yönlendiren enzim olan CYP17A1'in (17-hidroksilaz) düşük konsantrasyonuna sahiptir.
- Deoksikortikosteronun aldosterona sıralı dönüşümü için gerekli enzime sahip tek adrenokortikal bölgedir.

CYP11B2 (aldosteron sentaz) ekspresyonunun ZG'ye kısıtlanması fizyolojik olarak çok önemlidir. Genin zona fasciculata'da (ZF) ifadesi, aldosteron üretimini kortikotropin (ACTH) tarafından düzenlemeye tabi hale getirecektir. Benzer bir durum, ACTH tarafından düzenlenen CYP11B1 promotörünün, CYP11B2'nin enzim kodlayan ekzonlarına kaynaştığı ve ACTH tarafından yönlendirilen aldosteron sentaz aktivitesi ile zona fasikülatada ifade edilen kimerik bir proteinle sonuçlanan glukokortikoid ile tedavi edilebilir aldosteronizmde benzer bir durum ortaya çıkar.

Sağlıklı deneklerde, anjiyotensin II ve serum potasyum konsantrasyonundaki küçük bir artış, aldosteron salınımının birincil uyarıcıları olarak bilinmektedir. CYP11B1 gen ekspresyonunu uyaran steroidojenik faktör 1 (SF-1), CYP11B2 geninin ekspresyonunu değiştirmez (25). Kolesterolün mitokondriye taşınmasına aracılık ederek aldosteron sentezini artıran steroidojenik akut düzenleyici proteinin (StAR) aktivitesi, artan hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile uyarılır (26). Aldosteron salınımı, ZG fonksiyonunu kosintropin stimülasyon testi ile değerlendirmenin temeli olan ACTH tarafından da akut olarak stimüle edilir. Renin jukstaglomerüler aparattan salınır ve karaciğerden üretilen anjiotensinojenden anjiotensin-1 oluşumunu ve anjiotensin-1'in anjiotensin-2' ye (AT-2) dönüşümünü meydana getiren enzim ACE' nin aktivitesini arttırmaktadır. AT-2 üretimi arttıkça zona glomerulozadan aldosteron salınımını artırır iken, artan aldosteron renin salınımını baskılamaktadır (8).

19 karbon atomlu ve androjenik aktiviteye sahip steroidler ZR'de sentezlenir. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfat (DHEAS), adrenal bezlerin en bol bulunan ürünleridir. CYP17A1'in 17,20-liyaz aktivitesi ile 17-alfa-hidroksipregnenolondan 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (HSD3B2) içermeyen ZR'de oluşturulurlar.

Diğer bir zayıf androjen olan androstenedion, esas olarak periferik dokularda üretilir; bu işlem şeklin alt panelinde gösterilmektedir (şekil 1). Normal adrenal bezde minimal testosteron sentezi vardır.

Adrenal korteksin mineralokortikoid etki gösteren hormonlarından biri olan aldosteron, mineralokortikoidal etkinin %90' ını oluşturmaktadır. Diğer hormon olan 11-deoksikortikosteron (DOC) ise aldosterondan 30 kat daha az etkiye sahip bir mineralokortikoidal hormondur (1). Diürenal salınan aldosteronun kortizol/kortikosterondan 1000 kat daha etkili olduğu bilinmekte, dolaşımda plazma proteinleri ile, %40 oranında da serbest şekilde dolaşmaktadır. Yarı ömrü oldukça kısadır. Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin aktive hale gelmesi, ekstraselüler sodyum ve potasyum yoğunluğu ile ilişkilidir. Böbrek tübül hücresine giren aldosteron bağlandığı reseptörler aracılığıyla mRNA transkripsiyonuna, distal tübül ve toplayıcı kanallara etki ederek sodyum taşınmasını düzenlemekte, Na-K-ATPaz pompası ile sodyum interstisyel alana geçmeyi başarmaktadır. Aldosteron aynı zamanda apikal özellikte olan sodyum kanallarının miktarını arttırmakta, sodyum ve su emilimine yardımcı olmakta ve bu sebeplede ADH seviyesinde artışa neden olmaktadır. Sodyum, bikarbonat ve klor emilimini arttırırken, potasyum salınımı azalmaktadır. Artışında hem hidrojen atılımı hem de arteriyal basınçta artış meydana gelmektedir (8, 9, 22).

Adrenal kaynaklı diğer hormonlar androjenlerdir. Androstenedion, DHEA ve DHEAS olarak bilinmektedir. Pubik/aksiller kıllanmayı ve sekonder seks karakterlerinin oluşumunda etkin rol oynar. Fazla salındığında kemik olgunlaşmasında hızlanma, boyun kısa kalması, akne, infertilite ve menstürel düzensizlikler görülmektedir (15, 22).

2.1.3 Konjenital Adrenal Hiperplazi

Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentezindeki basamaklardan herhangi birinde meydana gelen defekt nedeniyle oluşmaktadır. Görülme sıklığı tüm dünyada 1/280-1/43000 arasında değişmektedir. Kortizol sentezinde görev alan enzimlerden birinin aktivitesinde azalma meydana gelmesi sonucunda hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanması

artmakta, artan ACTH adrenal kortekste hiperplaziye ve sonuçta kortizol ön maddelerinin, yetersiz olan enzim aktivitesine bağımlı olmayan diğer adrenal steroidlerin de aşırı artmasına yol açar. 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD), sitokrom P450 enzimlerinden kolesterol yan zincir yıkım enzimi (P450 side-chain cleavage enzyme, P450scc), P450c21, P450c11 ve P450c17 adrenal bezde steroid hormon sentezinde rol oynar. Adrenal bezde steroid hormon sentezi, steroidojenik akut regülatuar proteinin (StAR protein) kolesterolün mitokondride dış membrandan iç membrana ilerlemesini uyarmasıyla steroid hormon sentezi başlar. Klinik bulgular, enzim eksikliğinin yalnızca adrenal bezde (P450c21, P450c11) veya adrenal bez ve gonadlarda (StAR, P450scc, P450c17, 3β-HSD) olmasına göre değişkenlik göstermektedir. KAH vakaları tuz kaybı olan/olmayan veya hipertansiyonla giden vakalar şeklinde klinik olarak karşımıza çıkabilmektedir. Enzim eksikliğinin derecesine göre belirtiler doğum öncesi veya doğumdan sonra ortaya çıkabilir, klinik tablo hafif veya ağır seyredebilir. Enzim eksikliği vakaların birçoğunda tam olarak görülmez. Günlük yaşam için yeterli miktarda kortizol üretilirken, stres durumlarında kortizol sentezinde yetersizlik gelişebilir. Fazla üretilen adrenal androjenler ile giden durumlarda dişilerde doğumda virilizasyon ve her iki cinsiyette doğumdan sonra erken puberte görülür (27-31).

Klinik olarak izlenen birçok konjenital adrenal hiperplazi çeşitleri olduğu bilinmektedir. Bunlardan en sık görüleni 21-hidroksilaz enzim eksikliğidir, ardından 11-beta-hidroksilaz, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-alfa-hidroksilaz ve 17/20-liyaz enzim eksikliğidir (9).

21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği

Progesteronun deoksikortikosterona, 17-OH-progesteronun 11-deoksikortizole dönüşümünde 21-hidroksilaz enzimi rol oynamaktadır. İnsidansı 1/10000-1/15000 arasında olarak tespit edilmekte, 1/60 oranında da taşıyıcılık dikkati çekmektedir. 21-hidroksilaz eksikliğinin klasik basit virilizan tip, klasik tuz kaybettiren tip ve geç başlangıçlı (non-klasik tip) üç klinik tipi bulunmaktadır (9, 32). Genetik olarak incelendiğinde, 6. kromozom kısa kol üzerinde HLA-B ve HLA-DR gen boğumları arasında bulunan CYP21 ve CYP21P genlerinde ki mutasyonlar sonucunda 21-hidroksilaz enzim eksikliği meydana gelmektedir. Mutasyonların birçoğu iki gen

arasında ki rekombinasyonların sonucu olarak düşünülmekte, bazen enzimin %1-%50' si gibi bir kısmı fonksiyonel olabilirken bazen de tamamı işlevselliğini yitirmiş durumda karşımıza çıkmaktadır. Klasik tuz kaybettiren tipte, her iki allel üzerinde taşınan mutasyon sonucunda enzim işlevselliğini kaybetmiştir. Enzimin bir kısmında meydana gelen mutasyonlar ise klasik basit virilizan tipi oluşturmaktadır, enzim işlevselliği %1-2 oranındadır. Non-klasik tipte ise heterozigot mutasyonlar meydana geldiğinden, enzim işlevselliği %20-60 oranında olduğu tespit edilmiştir (9, 32).

Psödogen (*CYP21A1P*) ve 21-hidroksilaz geni (*CYP21A2*) 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21.3) konumlanmaktadır. Şimdiye kadar *CYP21A2* geninde 100'den fazla mutasyon görülmüş; büyük gen delesyonları, nokta mutasyonlar ve gen konversiyonu izlenmiştir (33).

Tablo 1. 21-hidroksilaz enzim eksikliği klinik tipleri (32)

Klinik ve laboratuvar bulguları	Klasik tuz kaybettiren tip	Klasik basit virilizan tip	Geç başlangıçlı (non-klasik) tip
Sıklık	1/14.000	1/50.000	1/100-1/1000
Prenatal virilizasyon	Kızlarda	Kızlarda	Gözlenmez
Postnatal virilizasyon	Her iki cinsten	Her iki cinsten	Değişken
Genital muayene			
Kızlarda	Virilizasyona bağlı kuşku genital yapı	Virilizasyona bağlı kuşku genital yapı	Klitoromegali (+/-)
Erkeklerde	Skrotal hiperpigmentasyon, makropenis (+/-)	Skrotal hiperpigmentasyon, makropenis (+/-)	Normal
Enzim aktivitesi (%)	0	1-2	20-60
17OH progesteron	Yüksek	Yüksek	ACTH uyarısı ile yükselir
Kan biyokimyası	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperpotasemi	Hipoglisemi	Normal
Renin	Artmış	Normal veya hafif yüksek	Normal
Mutasyon	Delesyon ya da geniş konversiyon	Nokta mutasyon	Birleşik heterozigot

Klasik Tuz Kaybettiren Tip Klinik Bulguları

21-hidroksilaz eksikliklerinin %75' ini meydana getirmektedir. Enzim işlevselliği tam olmadığından kortizol ve aldosteron sentezi gerçekleşmemektedir. Olgularda hiponatremi, hiperpotasemi ve hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanlarda ilk 7. ve 14. günlerde asidoz, kusma ve dehidratasyon şikayetleri ile gelen olgularda ayırıcı tanı yapılması oldukça önemlidir. Aşırı sodyum kaybı ile birlikte hiperpotasemi, hiponatremi ve metabolik asidoz meydana gelir. Bazı vakalarda bu akut tabloya

hipoglisemi de eklenir. Yapılan fizik muayenede erkek bebekte belirgin bir özellik olmamasına rağmen, kız bebeklerde virilizasyon dikkat çeker. Tedavi edilmeyen olgular kollaps ile kaybedilebilir (29-31). Yapılan çalışmalarda tekrar eden hipoglisemi atakları ve sodyum-potasyum dengesizlikleri bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemekte ve bu olguların IQ değerlerinin kontrol grubundan 15 puan kadar düşük oldukları tespit edilmiştir (34). Tuz kaybı gösteren vakalarda çoğunlukla ağır virilizasyon belirtilmekle birlikte basit virilizan olgularda da aynı derecede virilizasyon oluşabilir. Hafif KAH olgularında ağır stres, aşırı terleme, kusma veya yetersiz tuz alımı gibi sebeplerle belirgin tuz eksikliği görülmediği müddetçe adrenal yetmezlik semptomlarının oluşmadığı ifade edilmekte, bazen hafif virilize olgularda bile ilk haftalarda yaşamı tehdit edici adrenal kriz izlenebileceğinden olguları yakından izlem gerekmektedir (31).

Tuz kaybettiren tipte gen konversiyonları ve büyük gen delesyonları, IVS2-13 C>G (IVS2) görülmektedir.

Basit Virilizan Tip Klinik Bulguları

Olguların %25'ini oluşturan basit virilizan tip, %1-2 işlevselliğe sahip enzim aktivitesi ile kortizol sentezi azalmakta, androjen yüksekliği nedeniyle farklı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet ayrımının kritik döneminde (7-12. haftalar) fetusun fazla androjene maruz kalması ile kız çocukları doğumda kuşkulu dış genital yapı (kliteromegali, labiyoskrotal yapışıklık) gösterirler. Bazı ağır virilizasyon gösteren kız çocukları çoğu kez aileleri tarafından erkek olarak kabul edilir; hipospadias, erken yaşlarda başlayan kılınma ve testislerin inmemesi gibi şikayetlerle yaşları ilerlemiş olarak hekime başvururlar. Dış genital yapının virilizasyonuna karşılık Wolf yapıları androjenle olgunlaştığından bu vakalarda iç genital organlar normal over ve Müller yapıları şeklinde olup erken yaşta tedavi edilenlerde dişi olgularda normal puberte meydana gelir. Fertilite normal olabilir. Erkeklerde ise dış genital yapı doğumda normal gözükebilir veya peniste büyüme, skrotumda hiperpigmentasyon meydana gelebilir. Vakaların çoğu yaklaşık 2 yaşından sonra hızlı boy büyümesi, pubis kılınması ve penis büyümesi şikayetiyle getirilirler (29-31). Enzim işlevselliği ile virilizasyon oranları paralellik göstermektedir. Genital bulgular Prader evreleme sistemi ile değerlendirilir. Erişkin

dönem için fertilite şansı yüksektir. Tedavi edilmemiş olgularda her iki cinsiyette de ilerleyici virilizasyon görülür. Erken yaşta peniste büyüme, seste kalınlaşma, pubis ve koltuk altında kıllanma, akne, kas gelişimi ve somatik büyüme dikkati çekmektedir. Yaşıtlarına göre iri olan bu çocuklar, epifizlerin erken kapanmasıyla erken yaşlarda boy büyümesi durur ve erişkin boy kısa kalır. Androjenlerin fazla olmasının etkisiyle kız çocuklarında gonadotropinler baskılanır ve iç genital yapı normal olmasına rağmen meme gelişimi ve menstrüasyon görülmez. Tedaviye başlanan fakat tedavi uyum sağlayamayan kızlarda adet düzensizliği, hirsutizm ve sekonder amenore sık izlenir. Erkek çocuklarda adrenal androjen artışı ile yalancı erken puberte gelişir ve testislerin boyutu puberte öncesi şekliyle kalır. Bazı olgularda adrenal kalıntılarının ACTH artışı ile büyümesi testiste tek veya iki taraflı büyümeye hatta bazan ileri yaşlarda tümör gelişimine sebep olabilir. KAH'lı kızlarda yetersiz tedavi sonucunda overlerde tümöral oluşum bildirilmiştir (35, 36).

Basit virilizan tipte 8-bp delesyonu ve p.I172N yaygın olarak fark edilmektedir (37).

Non-Klasik veya Geç Başlangıçlı Tip Klinik Bulguları

Yaklaşık %20-60 oranında işlevselliğe sahip olan enzim nedeniyle, kuşkulu genital yapı oluşmaz, prematür pubarş, hirsutizm, adet düzensizliği ve infertilite ile ya da asemptomatik seyredebilir (38). Doğumdan sonra herhangi bir yaşta tespit edilebilir. Yenidoğan döneminde kız çocuklarında normal dış genital yapı mevcuttur. Hafif kortizol eksikliğinin yanında adrenal androjenlerin fazla artışı nedeniyle her iki cinsiyette de büyümede hızlanma, pubis ve koltuk altı kıllanması, kistik akne, kemik yaşında ilerleme görülür. Adolesan dönemde kızlarda akne, hirsutizm ve adet düzensizlikleri; erkeklerde fertilitede düşüş ve boy kısalığı, en belirgin belirtilerdir. Bazı olgular polikistik over sendromu ile birlikte gelebilir. Aldosteron düzeyleri normal seyreder. Klasik 21-OH eksikliği gösteren ailelerde genotipleme veya hormonal testler yaparak tanı alan semptomsuz olgular olabilir (39).

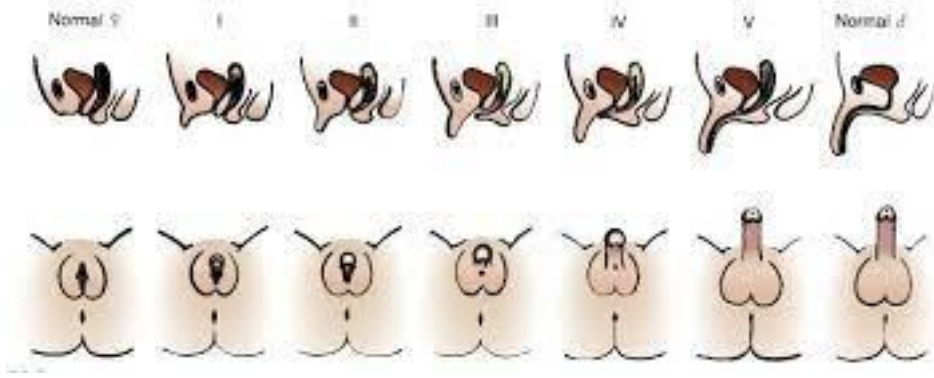
Virilizasyon, gestasyonel 7. haftada başlamaktadır. ACTH salınımının artması POMC artışına neden olduğundan melanin stimüle edici hormon da artmakta ve skrotumda/meme başında hiperpigmentasyon meydana gelmektedir. Tanı

alınmasında gecikilmesi halinde, fazla androjene maruziyet erken puberteye, epifizlerin erken kapanmasına ve boy kısalığına sebep olmaktadır (40).

Geç KAH vakalarında en sık p.V281L, daha sonra P30L, R339H, R369W ve 1230T mutasyonları dikkati çekmiştir. Bu olguların çoğu her iki allelde farklı mutasyonların mevcut olduğu bileşik heterozigotlardır. Birçok olguda bir allelde ağır mutasyonlara da rastlanılmaktadır (33, 41). Türkiye’de son zamanlarda yapılan mutasyon çalışmalarında 21-OHE nedeni olan %78-%93,5 oranında mutasyon saptandığı görülmüştür (42-44). CYP21A2 mutasyonları olmadanda, 21-OHE olgularında androjenik etkilerin fenotipik değişiklikler üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Androjen reseptöründeki CAG tekrarlarının uzunluğunun da fenotip üzerinde farklı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (45).

Tablo 2. Prader sınıflandırması

Evre I	Klitteromegali Labial füzyon mevcut değil
Evre II	Klitteromegali ve posterior labial füzyon
Evre III	Farklı evrelerde klitteromegali, tam labial füzyon ve perineal ürogenital sinüs
Evre IV	Fallus görünümünde klitoris, tam labial füzyon, fallus kökünde uretra çıkışını andıran ürogenital sinüs
Evre V	Fallus penis görünümündedir, fallusun ucunda üretra meatusu bulunmaktadır, labiumlar skrotuma benzer bir hal almıştır



Şekil 3. Kızlarda virilizasyon skorlaması (Prader sınıflaması)

Tanı

Tanı koyulurken fizik muayene ve anamnezin yanında laboratuvar testlerini incelemek gerekmektedir. Kızlarda virilasyon, tuz kaybı, hipoglisemi, hiperpigmentasyon, dehidratasyon ve ileri aşamaya gelmişse şok, hastaneye başvuru sebepleri arasındadır. Günlük yaşam, psikolojik etkenler ve genetik danışmanlık açısından erken tanı çok önemlidir. Kuşkulu genital yapı varlığında, klinik olarak kilo alamama ve tuz kaybı görülen yenidoğanda öncelikle KAH akla gelmelidir. Tuz kaybı ile giden vakalar hiperpotasemi, hiponatremi, hipokloremi ve metabolik asidoz ile kan üre azotunda, plazma renin aktivitesi (PRA) ve idrar sodyum düzeylerinde artış, serum aldosteron düzeylerinde azalma dikkati çekmektedir. İdrar sodyum seviyelerindeki artış ve kan sodyum seviyelerindeki azalma tuz kaybıyla giden KAH' ı akla getirir. Basit virilizan vakalarda tuz kaybına bağlı PRA'da ve aldosteron seviyelerinde artışla beraber izlenir. Fakat tedavi öncesi aldosteron veya PRA seviyeleri basit virilizan ve tuz kaybı olgularında çapraz reaksiyon vereceğinden tanı koymada öncelikli değildir (46). Yenidoğanda PRA seviyeleri genellikle ileri yaştaki çocuklara oranla daha yüksektir ve laboratuvarlara göre farklılık gösterebilir. Süt çocuklarında klasik 21-OH eksikliği kendisini bazal serum (17-OHP) düzeyinin genellikle 100 ng/ml üzerinde olarak gösterir. Normal yenidoğanlarda ise 1 ng/ml altındadır. Laboratuvar ölçümleri doğumu takiben yapılması ağır kliniğe sahip olguları bile normal değerlerde gösterebilmekte, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğan bebeklerde ise KAH olmamasına rağmen yüksek 17-OHP düzeyleri saptanabilmektedir. Bu sebeple şüpheli olgularda testler yeniden

kontrol edilmeli, gerekirse ekstraksiyon yöntemi ve ACTH (cosyntropin 0,25 mg, intravenöz) uyarısına yanıtlar gözden geçirilmelidir. Serum 17-OHP ve androstenedion 21-OHE olgularında paralel olarak artar. Serum dehidroepiandrostenedion (DHEA) ve DHEA sülfat (DHEAS) düzeyleri hafif veya orta derecede artış gösterir. Testosteron androstenedionun periferik dönüşümüyle yükselir. Artış gösteren testosteron seviyesi kızlarda tüm yaşlarda önem arz etmektedir. Erkek çocuklarda ise doğumu takiben ilk 5. ve 6. ay ile puberteden sonra testosteron düzeyleri normale oranla daha yüksek seyrettiği için erkek çocuklarda testosteron seviyesi ilk 5-6. aydan sonra ve puberte öncesinde önem taşır. 21-OHE olgularında yenidoğan döneminde testosteron seviyesinin ölçülemeyecek kadar düşük olması halinde “kanca etkisi” (hook effect) akla gelmelidir. Testosteron düzeylerinin çok yüksek olduğunu gösterilebilmek için serum örneği sulandırılarak tekrar incelenmelidir (47). Tuz kaybeden olgularda serum kortizol düzeyleri düşük görülürken, basit virilizan olgularda çoğu kez normal olarak izlenmektedir, fakat ACTH uyarısına yanıt yetersizdir. Serum kortizol ve plazma ACTH seviyeleri KAH’li olgularda enzim kusurlarını ayırmakta yeterli olamamakla beraber diğer adrenal yetersizlik sebeplerinin ayırıcı tanısında değerli bir belirteçtir. Non-Klasik olgularda sabahın erken saatlerinde (saat 08:00’den önce) bazal serum 17-OHP değerlerine bakılmalı ve bu saatlerde ölçümü yapılan 17-OHP tarama için kullanılabilirse de ACTH testi kadar sensitive değildir. Sabah erken saatlerde yapılan değerlendirmelerde çocuklarda 2,5 nmol/L (~0,8 ng/ml) altındaki değerler birçok olguda geç KAH tanısı- nı dışlar ve çok daha yüksek hormon seviyelerinin saptanması halinde ACTH testi gerekmektedir (48).

ACTH yükleme ile ilişkili steroidlerin düzeyini incelemek bakılabilecek en iyi tanı belirteçidir. 17-OHP, androstenedion ve 21-deoksikortizol düzeyleri kanda, 17-ketosteroid ve pregnentriol ise idrarda düzeyleri yükselen metabolitlerdir. 17-OHP değerlendirmesi 21-hidroksilaz enzim eksikliğinde en sık değerlendirilen laboratuvar testidir. Testin adımlarında, ACTH öncesinde ve verildikten sonra 30. dakika/60. Dakikalarda serumda ki 17-OHP seviyesi değerlendirilmektedir. Bazal 17-OHP >2 ng/ml olması çocukluk dönemi için KAH şüphesi oluşturmakta (17), ACTH uyarısı sonrasında değerlendirilen 17-OHP >40 ng/ml olması klasik tip, 12-40 ng/ml olması

non-klasik, 6-12 ng/ml arasında ölçülmesi heterozigot 21-OH enzim eksikliğini düşündürmektedir .

Geç KAH olgularının birçoğu ağır mutasyon gösteren bir allel taşıdıklarından dolayı KAH'lı bir çocuk doğurma riski artmaktadır. Heterozigotluğun yüksek oranda mevcut olması sebebiyle bir allelde ağır mutasyon gösteren baba adayının da genotipi incelenmelidir. Akraba evliliğinin yüksek oranda gerçekleştiği toplumlarda bu durum özellikle önem arz etmektedir (49)

Serum elektrolit ve hormon seviyeleri yanında kromozom analizleri ve pelvis ultrasonografisi (uterus varlığını göstermek için) tanı için yardımcı tetkiklerdir. Ultrasonografide serebriform patern gösteren büyümüş adrenal bezler dikkati çekmektedir.

Adrenal yetersizlik ayırıcı tanısında hipopitüitarizm veya ACTH eksikliği, kortizol veya aldosteron sentezinde diğer kalıtsal enzim eksiklikleri, psödohipoaldosteronizm, konjenital adrenal aplazi, kalıtsal ACTH'ye yanıtızlık, adrenal kanama, Wolman hastalığı, adrenolökodistrofi, gebelikte anne veya bebeğe verilen farmakolojik dozda glukokortikoid tedavisine bağı adrenal inhibisyon düşünölmelidir.

Tedavi

Tedavi prensibi eksikliğini farketigimiz hormonu yerine koyma şeklindedir. Klasik tuz kaybettiren tipte glukokortikoid ve mineralokortikoid desteğı, klasik basit virilizan tipte sadece glukokortikoid desteğı yeterli olmaktadır.

Glukokortikoid Tedavisi: Tedavinin amacı kortizol açığını kapatmak ve androjen üretimini baskılamaya çalışıp virilizasyon, boy kısalığı gibi problemleri en aza indirmektedir. 21-hidroksilaz tedavi dozu diğer adrenal yetmezlik tiplerinden daha yüksek doz miktarına ihtiyaç duymaktadır. Epifiz hattı açık olan büyüme gelişme dönemindeki olgularda büyümeyi çok daha az baskılayan hidroksizon tercih edilmektedir. Normal şartlarda fizyolojik ihtiyaç 6-7 mg/m²/gün iken, 21-hidroksilaz enzim eksikliğinde 10-20 mg/m²/gün dozundan düzenlenmektedir; ancak 18 mg/m²/günü dozunu geçtiğı zaman büyümeyi inhibe edici etkisi ortaya çıkmaktadır. Optimal dozun verilmesi önemli olmakla beraber; doz yüksekliğinde büyüme

baskılanır, Cushing sendromu meydana gelmektedir. Doz düşüklüğünde ise androjen üretimi baskılanamamaktadır. Yenidoğan döneminde endojen kortizol salınımı (7-9 mg/m²/gün) daha yüksektir, tedavi 15- 20 mg/m²/gün doz aralığında düzenlenmeye başlanmaktadır. Epifizleri kapanmış vakalarda hidrokortizon yerine prednizolon (5-7,5 mg/gün, 2 dozda) ya da deksametazon (0,25-0,5 mg/gün, tek dozda) kullanılması tavsiye edil ektedir (50, 51).

Non-klasik tipte tedavi, bireysel yapılmakta, 3 aylık periyotlar şeklindeki kontrollerde fizik muayene ve laboratuvar bulguları yeniden değerlendirilmektedir. Boy takibinde percentil boy grafiği kullanılmakta, iskelet olgunlaşması takibi için ise el-bilek grafileri kullanılmaktadır. Hormon tedavisinde 17- OHP normalinden 3 kat daha fazla düzeyde olması hedeflenmeli, doz takibi yaparken de stres faktöründen daha çabuk etkilenen 17-OHP yerine androjen düzeylerine bakılması önerilmektedir. Androjenler ve aldosteron düzeyi normal sınırlarda olmalıdır (9, 51).

Mineralokortikoid Tedavisi: En güçlü mineralokortikoid etkisine sahip olan fludrokortizon 0,05-0,1 mg/gün doz aralığında tedavide kullanılmaktadır. Yenidoğanda immatür reseptörde doğal bir aldosteron direnci olabilmekte, genellikle 1-0,3 mg/gün gibi daha yüksek miktarda mineralokortikoid verilmesi gerekebilmektedir (9, 51). Anne sütü ve mamalarda sodyum düşüklüğü nedeniyle mineralokortikoid tedavisi ile beraber 1-3 gram/gün sodyum klorür (8-10 mEq/kg/gün) bölünmüş 4-5 doz şeklinde anne sütü ya da mamanın içerisine takviye edilebilir. Ek gıdaya geçtikten sonra gıda içerisinde ki tuz miktarının yeterli olduğu düşünülmektedir (52).

Fludrokortizon kullanan hastalarda renin ve serum elektrolitlerinin kanda normal düzeylerde tutulması ve takibinin yapılması çok önemlidir. Sodyumun kandaki seviyesi oldukça yüksek seyrederse su tutulumu da olacağından komplikasyon olarak hipertansiyon meydana gelmektedir. Klasik basit virilizan klinik subtipinde bazı olgularda aldosteron seviyeleri normal seyretse de plazma renin aktivitesinde artış varsa hidrokortizon tedavisi ile birlikte düşük doz fludrokortizon ilave verilmesi tedavinin etkinliğinde büyük rol oynamaktadır. Strese maruz kalındığında sadece hidrokortizon dozunda artış yapılması yeterlidir (51).

Cerrahi Tedavi

İç genital yapıları normal bulunan ciddi virilizasyona maruz kalmış kız çocuklarında erişkin dönemde fertilité beklenebilmektedir. Dış genital yapıların düzeltilmesi 1 yaşına kadar mümkün olabilmektedir. Kliteromegalisi olan olgularda nörovasküler yapılar korunarak küçültülmektedir. Adölesan ve erişkin dönemde revize ameliyatlara düşünülebilir (17). Tanıyı geç alabilmiş kimliği erkek olarak yetiştirilmiş kız çocuklarında iç genital yapıların çıkartılması, yetiştirildiği kimlikle devam etmek en makul ve sağlıklı çözüm olarak düşünülmektedir. Yaşamı boyunca testosteron replasmanı yapılmaktadır. Kimlik değişimi zor bir karar olmakla beraber, çocuk cerrahi, çocuk endokrinoloji ve çocuk psikiyatri uzmanı ile birlikte değerlendirilmesi gereken bir süreçtir (53).

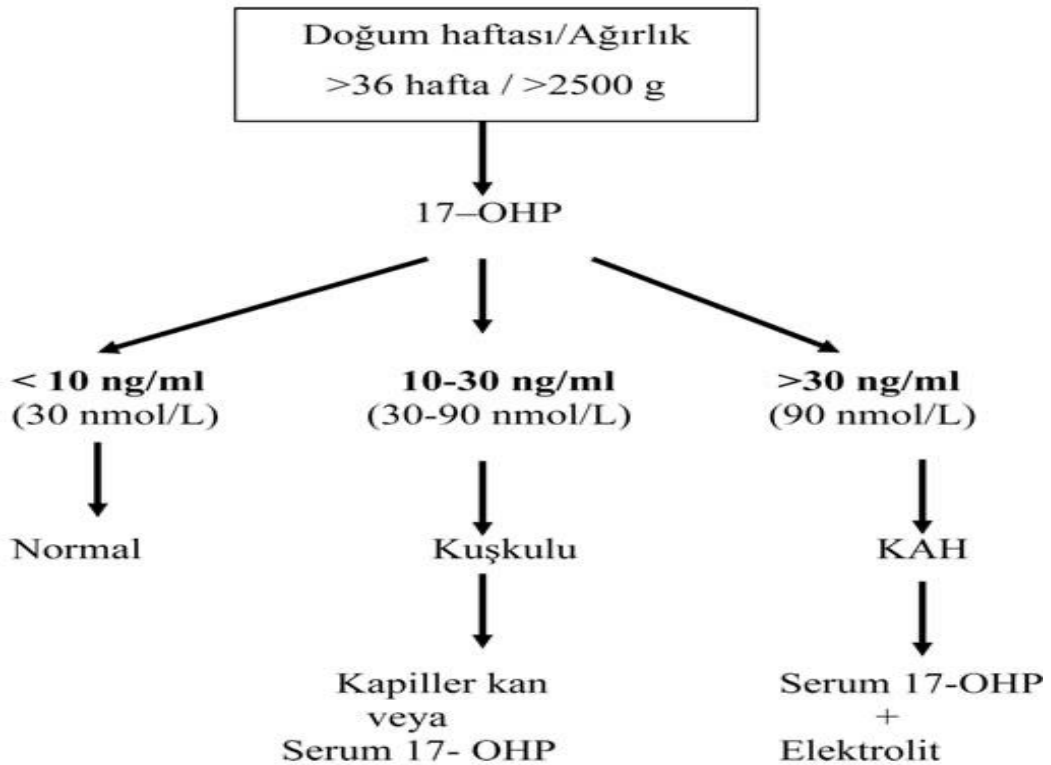
Yeni Tedavi Arayışları

KAH' de androjenler ve ACTH hormonunda bazı olgularda yeterli inhibisyon sağlanamayabilmektedir. Bu çözümsüz vakalar için (boy kısalığı devam ediyor ve infertilite riski oluşuyorsa) yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (32).

- Anti-androjen ve aromataz inhibitörü ilaçlar: Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavisine eklenen anti-androjen 'Flutamid' ve aromataz inhibitörü 'Testolakton' ile kemik olgunlaşma hızı yavaşlar. Kullanırken karaciğer enzim takibi yapılması gerekebilir. Etkinliği için çalışmalara devam edilmektedir (32).
- CRH antagonistleri: 'Antalamin' bağlanması reseptörü inhibe ederek ACTH salınımını azaltmaktadır. Deney aşamasında ki bir tedavi yöntemidir (32).
- Bilateral adrenalectomi: Hiperandrojeneminin olduğu rezistans gelişmiş olgularda uygulanabilmektedir. Ciddi yan etkileri olabilmektedir (54).
- GnRH agonistleri ve GH tedavisi: Puberte prekoksli olgularda GnRH analogları ile inhibisyon, GH ile de boy kısalığına takviye olarak bir tedavi protokolü oluşturulmuştur. Halen yeterli veri toplanamamıştır (17).
- 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz inhibitörleri: Doku düzeyinde işlevselliği bulunmaktadır fakat spesifik bir reseptörü yoktur (17).
- Gen tedavisi: Çalışma yoktur.
- DHEA replasman tedavisi: KAH olgularında çalışma yoktur (17).

Prenatal Tanı ve Tedavi

İlk prenatal tanı 1965 yılında amniyosentez ile 21-OHE olgularına uygulanmış ve başarı sağlanmıştır. Amniyotik sıvıda 17-OHP metaboliti, 17-ketosteroidler ve pregnanetriol düzeyinin hesaplanmasıyla prenatal tanı tespit edilirken, sonraki yıllarda 1HLA tiplemesi ve 7-OHP düzeylerinin tespiti ile prenatal tanı uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde ise hastalığın birçok mutasyonu görüldüğü için prenatal tanıya mutasyon analizi de eklenmiştir (55). Konjenital adrenal hiperplazili bir bebek dünyaya getiren ve daha sonrasında tekrar hamile kalan riskli gebelerde 6. haftadan başlayarak deksametazon 20 mcg/kg/gün başlanmakta, bu tedavi ile fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal aks inhibisyonu sağlanmaktadır. Bu tedavi doğum sonrası dış genital organ düzeltme ameliyatı olma ihtiyacını da oldukça azaltmaktadır. Tedaviye fetüs dışı cinsiyete sahipse başlanır. Cinsiyeti ise ilk trimesterde koryonik villus örneklemesi ile ikinci trimesterde amniyosentez DNA incelemesi ile belirlenebilmektedir (51).

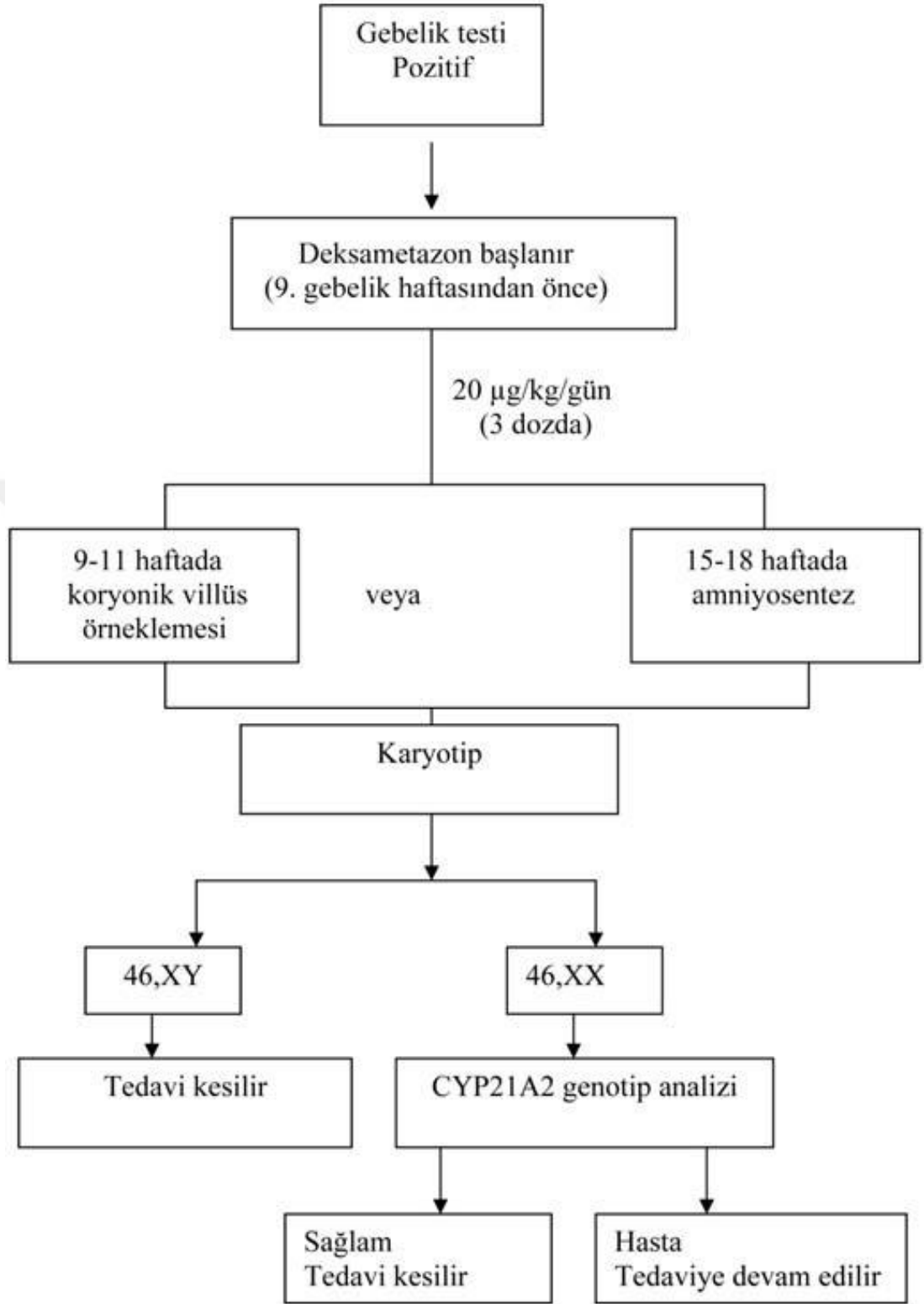


Şekil 4. Yenidoğanda KAH Taraması Çalışma Grubu (ESPE) Öneri Testi

Konjenital Adrenal Hiperplazi Tarama

Erkek cinsiyete sahip olan dış genital organların şüpheli görülmediği adrenal yetmezliğin anlaşılamadığı ciddi tuz kaybı yaşanan olgularda mortalite de yükselmekte ve tanının geç konması genetik danışma yapılamadan, ailede doğacak diğer çocukların da aynı sorunları taşımasına sebep olmaktadır. Ülkemizde KAH prevalansını belirlemek taramaların amaçlarından biridir. Eşik ve üst/normal değerlerin tespit edilmesi örneğin alınacağı gün için oldukça önemlidir. 21-OHE tanısının maliyeti diğer tarama yöntemlerine nazaran daha yüksek olup, sonuçları tespit edildiğinde olguların en az %50'sinde klinik olarak tanı konamamış olması KAH tarama programlarını yaygın hale getirmiştir. Bu nedenle yenidoğan tarama programına 21-hidroksilaz enzim eksikliği de ilave edilmiştir.

Topuktan filtreli kâğıda alınan kanda 21-hidroksilaz enzim eksikliği analiz edilebilmektedir. Genellikle 48. saatte ve diurnal ritim uyumu için sabah saatlerinde alınmakta ve incelemelerin tekrarı için iki hafta beklenilmektedir. Şekil 6' daki döngü term bebeklerde uygulanmakta, prematür doğan bebeklerin değerlendirilmesi doğum ağırlığına göre olmaktadır.



Şekil 5. 21-OH Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi (56)

Diğer KAH Tipleri

11-Beta Hidroksilaz Eksikliği

21-hidroksilazdan sonra en sık görülen ikinci konjenital adrenal hiperplazidir. Görülme sıklığı 1/ 100000 olan 11-beta hidroksilaz eksikliği tüm vakaların %5-8' ini oluşturur . CYP11 β geninin mutasyonu sonucunda iki izoenzimi de bu mutasyondan etkilenmektedir. Zona fasikulatada CYP11 β 1 kortizol, CYP11 β 2 de zona glomerulozada aldosteron üretiminde aktif rol oynayan izoenzimlerdir. Mutasyonları sonucunda 11-deoksikortizol kortizole, deoksikortikosterona kortikosterona dönüşmez. Biriken bu prekürsörler androjen sentezini arttırmaya başlar ve zayıf da olsa mineralokortikoid özelliği olan deoksikortikosteron hipertansiyona eğilim oluşturur (57). Klasik olarak, kız yenidoğanlar, 21OHE'de olduğu gibi klitoral genişleme ve labioskrotal füzyon dahil olmak üzere atipik genital organlarla tanımlanmaktadır. Erkeklerde penis boyutu artmış olabilir, fakat 11OHD mutasyonu taşıdığı bilinen bir ailede doğmadıkça, genellikle doğumda veya bu bozuklukta 21OHE'deki kadar yüksek olmayan 17-hidroksiprogesteron (17OHP) yenidoğan taraması ile teşhis edilemeyebilir. Doğumda teşhis edilmeyen çocuklarda 11OHE, erken adrenarş, vücut kokusu ve koltuk altı ve pubik kıllanma ile kendini gösterir. Somatik büyüme ve kemik yaşı genellikle idiyopatik prematür adrenarştan daha hızlı ilerler, bu da 11OHE tanısını düşündürür.

Tedavi edilmeyen çocuklar, izoseksüel veya kontraseksüel erken gelişmiş psödoergenliğe doğru ilerler. 11OHE'li 25 hastadan oluşan bir seride, yaklaşık yarısında nispeten şiddetli genital atipi veya hiperandrojenizm belirtileri vardı . Geri kalanı çocuklukta erken cinsel gelişme, erkeklerde erken ergenlik ve erkeklerde akne ve ergen kızlarda ve genç kadınlarda hirsutizm ve adet düzensizlikleri ile kendini gösterdi.

Hipertansiyon, hastaların yaklaşık üçte ikisinde, sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. DOC fazlalığına atfedilse de, kan basıncı ile serum DOC konsantrasyonları veya genotipe dayalı eksikliğin ciddiyeti(58) arasındaki korelasyonlar zayıftır. 11OHD'li birkaç hastada tuz kaybı veya hipotansif krizler

görülebilmektedir, ancak bu fenotipik heterojenliğin nedenleri bilinmemektedir. 17OHE'de olduğu gibi, hipertansiyona sıklıkla hacim genişlemesine bağlı olarak plazma renin aktivitesinin ve aldosteronun baskılanmasıyla birlikte hipokalemi eşlik eder.

Yüksek 11-deoksikortizol ve DOC sebebiyle renin üretimi inhibe olmaktadır (59). Hidrokortizon ACTH ve mineralokortikoid salınımını suprese eder; tedaviye ilaveten hipertansiyon için potasyum tutucu diuretikler, calsiyum kanal blokerleri birlikte uygulanır.

3β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

Nadir görülen (<%2) KAH formlarından biridir, iki izoenzimi vardır; 3B-HSD1 plesenta ve periferik dokularda, 3B-HSD2 adrenal bez ve gonadlarda eksprese olur. Dihidroandrostenedion (DHEA) salınımında artış; aldosteron, kortizol ve androstenedion salınımında azalma ile klinik ortaya çıkmaktadır. Neonatal dönemde tanı almazsa fatal ilerleyebilir. Her iki cinsiyette de kuşkulu dış genital görünüm ve tuz kaybı belirtileri meydana gelmektedir. Erkek bebeklerde testosteron ve androstenedion sentezlenmediği için yetersiz virilizasyon bulguları; inmemiş testis, hipospadias, bifid scrotum gözlenir. Artmış DHEA, düşük androstenedion, artmış pregnenalon ve 17-OH-pregnanolon tespit edilen laboratuvar bulgularıdır. 3-B-HSD1 enzimi ile 17-OHP sentezlenir, bundan dolayı da kan düzeyleri yüksek tespit edilmektedir.

Tedavide hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisine ek olarak pubertede erkeklere testosteron, kızlara önce östrojen sonra döngüsel östrojen ve progesteron verilir (57).

17-Alpha-Hidroksilaz Eksikliği

Görülme sıklığı <%1 olarak ifade edilen KAH' nin nadir formlarından biridir, enzimi kodlayan 10. Kromozom üzerindeki CYP17 geni 17,20 liyaz enzimini de eksprese etmektedir.

Kortizol oluşumunda, 17-alfa-hidroksilaz pregnenalon ve progesteronun 17. karbon atomunun hidroksillenmesini sağlayarak etki göstermektedir. 17,20 liyaz enzimi ise 17-OH- pregnenalonun DHEA'ya, 17-OH-progesteronun da androstenediona dönüşümünü sağlayarak androjen sentezinde görev almaktadır. Sıklıkla kombine yetmezlik bulunmaktadır. Kortizol üretilmemesi ile artan ACTH; minerokortikoid etkili 11-deoksikortikosteron ve kortikosteron artışına neden olur, su ve tuz tutulur, renin baskılanır, aldesteron üretimi baskılanır (59). Hipertansiyon, hipokalemi ve hipogonadizm mevcut olan bulgulardır. Östrojen ve androjen düzeyinde ki düşüklük FSH ve LH' da artışa neden olmaktadır. Kızlarda sekonder seks karakterlerinin gelişmesinde gecikme, primer amenore, erkeklerde XY cinsel farklılaşma kusuru vardır, dış genital yapı dışı görünümde, vajinanın alt 1/3 kısmı oluşmuş ve kör uçla sonlanmıştır. İç genital yapılar gelişmemiştir. Testisler pelvik ya da intraabdominal yerleşimlidir (57). Tedavide hidrokortizon kullanılmakta ve ACTH salınımını baskılayacak doz aralığında uygulanmaktadır. Klinik bulgulara hipertansiyon da eklenirse, hormon replasmanı ile birlikte tedavi planlanmaktadır.

Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgularına Eşlik Eden Hastalıklar

KAH olgularına eşlik eden birçok ilave hastalık dikkati çekmektedir.

- Büyüme gelişme geriliği
- Puberte bozuklukları ve infertilite
 - Gerçek erken puberte
 - Ergenlik gecikmesi
 - Adet düzensizliği
- Polikistik over sendromu
- Psiko-seksüel gelişim bozukluğu
- Adrenal medulla hipofinksiyonu
- Metabolik sendrom-insülin direnci- Tip 2 diyabet
- Tümörler
 - Adrenal bez
 - Adrenal adenoma, insilendatoma
 - Adreno-kortikal karsinom

- Testis
 - Adrenal kalıntı
 - Malign testis tümörü
- Over
 - Adrenal kalıntı
- Hipofiz
 - Mikroadenom

Glukokortikoidler kan glukozunu arttırmak için, glukojenolizi, lipolizi ve proteinolizi artırır ve glukoneogeneze substrat oluşturur, insülin ise kan glukozunu azaltır ve glukojen, protein, lipid sentezini artırıcı yönde etki eder. Kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve progesteron insülin hormonunun sentezini artırırken, katekolaminler sentezini azaltmaktadır. İnsülin direnci oluşmasını sağlayan mekanizma insülin hormonunun fazla sentezlenmesini sağlayan artırıcı faktörlerdir. Konjenital adrenal hiperplazide, adrenomedüller fonksiyonlarda kayıp bulguların da kliniğe eklendiği olgularda katekolaminlerde azalma meydana gelmekte ve bu azalma insülin üzerindeki supresör etkiyi ortadan kaldırıp direnç gelişimine katkı sağlamaktadır. İnsülin reseptörü tirozin aktivitesi dengesizleşir ve GLUT-4 translokasyonu azalır, böylelikle organların (karaciğer ve kas) glukoz alımı azalır. Glukozun yükselmesiyle pankreas beta hücre aktivitesi etkilenir, GLUT-2 ve PDX-1 (pro-insülin mekanizmasında temel protein) transkripsiyonunda azalma farkedilmekte ve bu döngü de insülin direncini arttırmaktadır (60, 61).

Mekanizma glukoz oksidasyonunda azalma ile sonuçlanmakta ve beta hücrelerinde yıkım başlamaktadır. Olgular zaman içerisinde diyabet riski ile karşı karşıya kalmaktadır (62).

Yapılan son çalışmalarda uzun süreli glukokortikoid kullanımının trigliserid ve kolesterol artışına neden olduğu ifade edilmekte, 14 günlük tedavi süresinde bile lipid profili değişmektedir. Hiperlipideminin ana nedeninin insülin direnci olduğu anlaşılmakta, insülin duyarlı lipaz enzim aktivitesi de bu dirençten dolayı inhibe edilememektedir. Yağ asitlerinin artması sempatik deşarja neden olmakta visseral dokularda alfa-2 adrenerjik reseptörler daha az, beta adrenerjik reseptörler daha fazla

olduğundan lipolitik aktivite de artar ve visseral dokulardan karaciğere serbest yağ asidi (SYA) akışı artmaktadır. Karaciğere mobilize olan fazla serbest yağ asitleri ile hepatik insülin klerensi azalmakta, very low density lipoprotein olan VLDL' nin sentezinde ki supresyon kalktığından VLDL seviyesi yükselmektedir. insülin hassasiyeti yağ dokusunda daha fazla olduğundan lipogenez artmakta ve kilo artışına neden olmaktadır. VLDL düzeylerinin yükselmesi sonunda dönüştüğü LDL' yi de arttırmaktadır. Ateroskleroz, abdominal obezite ve insülin direncine sebep olabilmektedir.

Yükselen androstenedionun %5-15' i metabolize olurken, kalan miktar testosteron ve dihidrotestosterona dönüşmektedir. Artan testosteron ve dihidrotestosteron epifizlerin erken kapanmasına neden olduğundan klasik KAH' lı bir olguda erişkin dönemde boy kısalığı dikkati çekmektedir (59). Bazı olgularda replasman için kullanılan glukokortikoidlerin mineralokortikoid özelliği de bulunmakta ve yüksek dozda verildiğinde hipertansiyon kliniğine neden olabilmekte, gelişen insülin direnci de hipertansiyon riski oluşturmaktadır (63).

Geciken tanı ve tedaviye uyumsuzluk durumlarında androjenlere fazla maruziyet sonucu hipotalamus-hipofiz-gonad aksını daha hızlı matüre etmekte, erkeklerde izoseksüel, kızlarda heteroseksüel psödopuberte prekoksia sebep olmaktadır. Gerçek puberteyi de aktive ederse 'kombine puberte prekoks' olarak kliniğe başvurulur. Primer hastalığın etkin tedavisi ile seks steroidlerinin düzeyi düşürülür. Konjenital adrenal hiperplazili olgularda, hirsutizm, akne, amenore veya adet düzensizliği ve polikistik over sendromu kliniğe eşlik edebilmektedir (64).

KAH tanısı almış kız hastalarda çocukluk döneminde erkek çocuklara spesifik davranışlar dikkati çekmiş olsa da; puberte döneminde biyolojik cinsiyetleriyle uyumlu kimlik oluşmaktadır (64). Otizm spektrum bozukluğu (OSB) KAH'lı olgularda nadiren de olsa bildirilmiştir. Yüksek doz testosteron maruziyeti ile ilişkili olduğu düşünülerek erkek cinsiyette kızlara oranla daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (65). Bu hastalarda zeka normal seviyede olarak tespit edilmiş olsa da klasik tipte kognitif fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği ifade edilmiştir (65).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 1 Ocak 2013 ile 30 Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran “**E25.0 konjenital adrenogenital bozukluklar, enzim eksiklikleriyle birlikte olan**”, “**E25.8 adrenogenital bozukluklar, diğer**”, “**E25.9 adrenogenital bozukluklar, tanımlanmamış**” ve “**E35.1 adrenal bez bozuklukları başka yerlerde sınıflanmış hastalıklarda**” tanılarını alan hastalar retrospektif incelenmiştir.

Çalışma öncesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.11.2022 tarih ve 2022/517 sayılı onay alındı (EK-1).

Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 1 Ocak 2013 ile 30 Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmak,
- 2) Konjenital adrenal hiperplazi tanısı almak,
- 3) 0-18 yaş arasında olmak.

Olguların Dışlanma Kriterleri

Polikliniğimize “E25.0 konjenital adrenogenital bozukluklar, enzim eksiklikleriyle birlikte olan”, “E25.8 adrenogenital bozukluklar, diğer”, “E25.9 adrenogenital bozukluklar, tanımlanmamış” ve “E35.1 adrenal bez bozuklukları başka yerlerde sınıflanmış hastalıklarda” ön tanıları ile toplam 407 hasta girişi olmuştur ancak kontrollerinde 201 hastanın KAH tanısı almadığı saptanmıştır. Hastaların 61'i düzenli takiplerine gelmemiş ve 21'i KAH ancak alt tipi henüz belirlenmemiştir. 40 hastanın ek hastalığı/sendromu saptanmış olup çalışmamıza dahil edilmemiştir. Kalan 84 hastadan 23'ünün dosyasına ulaşılammıştır. Bu nedenlerle çalışmamıza 61 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların, ilk başvuru tarihleri ve bu tarihten itibaren 4 yıl boyunca yıllık başvurularındaki parametreleri kayda alınmıştır.

Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya alınan olguların dosyalarından; başvuru yaşı, cinsiyetleri, başvuruda anne boyu ve SDS değeri, baba boyu ve SDS değeri, HB ve SDS değeri, ilk başvuru sırasında, 12. ay, 24. ay, 36. ay, 48. ayda TY, KY, BY, vücut ağırlığı, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, ÖEB, ÖEB-SDS kaydedildi.

Persentil ve SDS değerleri Child Metrics verilerine göre hesaplandı.

Kemik yaşı değerlendirmesi sol el bilek grafisinden pediatrik endokrinolog tarafından Greulich-Pyle atlası (66) kullanılarak yılda bir kez yapıldı. Öngörülen erişkin boyu hesaplaması için, kemik yaşı kullanılarak Bayley-Pinneau yöntemi (67) kullanıldı.

Hastaların başvuru şikayetleri, anne-baba arasında akrabalık olup olmaması, hastaların kardeşlerinde KAH öyküsü olup olmaması kaydedildi.

Laboratuvar Tetkikleri

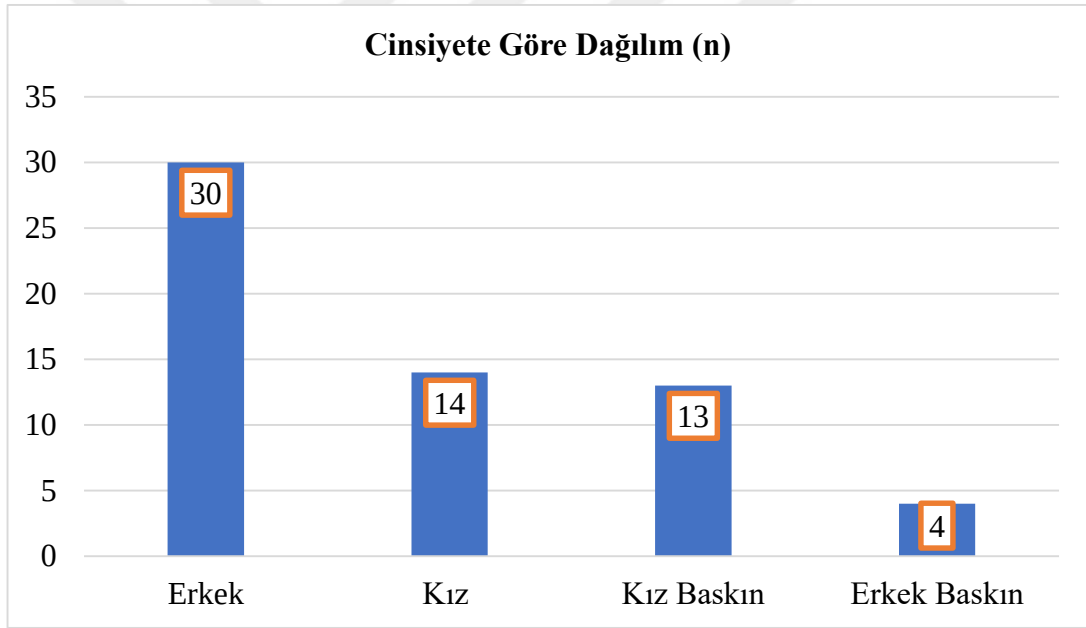
Hastaların ilk başvuru sırasında, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ayda sodyum, potasyum, klor, kan şekeri, 17-OH progesteron, DHEAS, testosteron, 1,4 Androstenedion, kortizol, ACTH, ACTH uyarı testi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa pik 17-OH progesteron ve kortizol değerleri dosyalarından kaydedildi. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde $Na < 135$ mEq/L'nin altında olması hiponatremi; $K > 5,5$ mEq/L'nin hiperpotasemi olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (*histogram ve olasılık grafikleri*) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri*) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için *Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi)* yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 61 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyetlerine göre erkek, kız ve kuşkulu genital durumuna göre erkek baskın ile kız baskın şeklinde ayrılmıştır. En fazla erkek hasta (n=30), en az (n=4) erkek baskın hasta vardı (Şekil 6). Hastaların 44'ünün (%72) kromozom analizine ulaşılmış olup bunlardan 24'ü (%54,5) 46, XY kromozomuna, 20'si 46, XX kromozomuna sahiptir. Bir hastamız erkek genital görünümü ile başvurmuş olup kromozomu 46, XX bulunmuştur, konsey kararı ile kız yönünde düzeltici operasyon kararı çıkmış olup takibinde kontrollerine gelmemiştir. On yedi hastanın kromozom analizi bilgisine ulaşılammış olup bunların çoğunluğunu ileri yaşta tanı alan Non-Klasik KAH tanılı hastalar oluşturmaktadır.

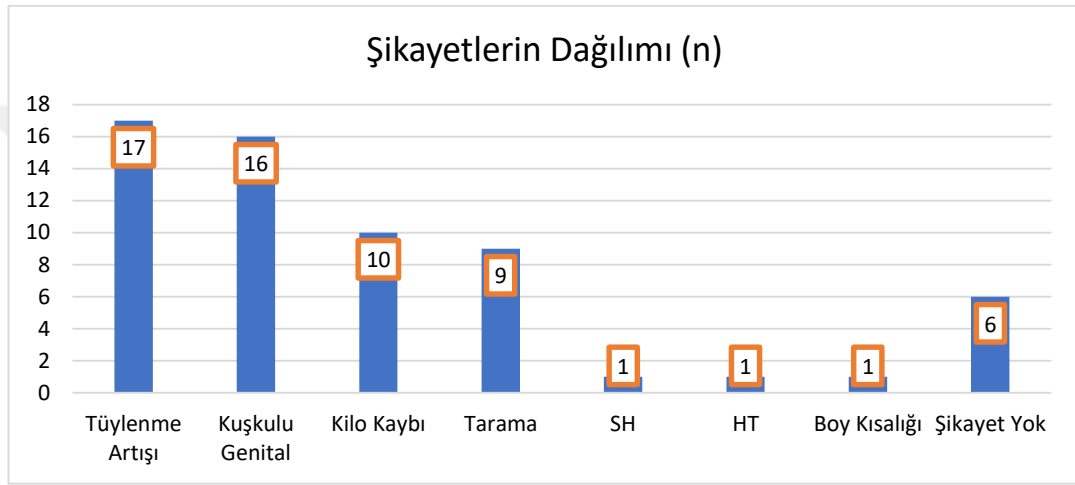


Şekil 6. Olguların Başvurudaki Dış Genital Yapısına Göre Cinsiyetlerinin Dağılımı

Dokuz hasta, yenidoğan taramasında 17-OH Progesteron değeri yüksek saptandığından hastanemiz çocuk endokrin polkliniğine başvurmuş ve bu şekilde KAH tanısı almıştır. Altı hastanın tanısı, şikayeti yok iken rutin kontrolde rastlantısal konulmuştur (Şekil 7). Hasta şikayetleri incelendiğinde en sık görülen şikayetin tüylenme artışı (n=17) ve kuşkulu genital (n=16) olduğu saptandı. Kuşkulu genital nedeniyle tanı alan 17 hasta vardı; bunların 16'sı şikayet olarak kuşkulu

genitalle başvurmuş ancak bir kız hastada, rutin kontrolü sırasında kuşkulu genital görölüp tetkik edildikten sonra KAH tanısı almıştır.

Kardeşinde klasik tuz kaybettiren tipte KAH öyküsü olan bir hastamıza amniosentez yapılmış olup antenatal KAH tanısı konulmuştur. Bu hastanın kromozom analizi 46,XX saptanmıştır. Genetik mutasyon sonucu kardeşindeki gibi klasik tuz kaybettiren tip ile uyumlu gelmiştir. Hastamızın annesi gebelik süreci boyunca steroid tedavisi almıştır. Hastamız yenidoğan döneminde hiç adrenal krize girmemiş ve tedavisine postnatal ilk gününde başlanmıştır.



SH: Skrotal Hiperpigmentasyon, HT: Hipertansiyon

Şekil 7. Şikayete Göre Dağılım

Hastaların demografik bulguları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Başvuru Anındaki Demografik Parametreleri

	n	Median	Ortalama	SS	En Küçük	En Büyük
TY	61	1,88	3,88	4,26	0	14,42
KY	19	10	9,95	3,4	2,5	16
BY	53*	4,22	4,9	4,75	0	14,08
VA SDS	61	0,07	0,16	1,52	-3,29	3,29
BOY SDS	59	0,05	0,19	1,65	-3,39	3,97
ÖEB	16	158,5	161	15,5	139,4	187
ÖEB SDS	16	-1,62	-1,47	2,07	-5,16	1,82
VKİ SDS	59	0,07	0,13	1,36	-2,99	2,58

**Child metrics verilerine göre; boyu <50 cm olan hastalarımızın boy yaşı verisi verilmemiştir. Bu nedenle BY 53 hastada verilmiştir.*

Kız ve kız baskın hastaların anne-baba boyu ve hedef boylarına ait detaylı veriler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Kız ve Kız Baskın Hastaların Anne-Baba Boyu ve Hedef Boy Değerlendirilmesi

	Ortalama	Median	±SS	En Küçük	En Büyük
Hedef Boy	158,57	159,25	4,09	149,35	164,5
Hedef Boy SDS	-0,77	-0,66	0,70	-2,34	0,24
Anne Boyu	159,27	159,60	4,42	148	167,8
Anne Boyu SDS	-0,67	-0,60	0,76	-2,57	0,8
Baba Boyu	170,65	170,20	4,93	157,9	178
Baba Boyu SDS	-0,87	-0,98	0,84	-2,97	0,52

Erkek ve erken baskın hastaların anne-baba boyu ve hedef boylarına ait detaylı veriler Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Erkek ve Erkek Baskın Hastaların Anne-Baba Boyu ve Hedef Boy Değerlendirilmesi

	Ortalama	Median	±SS	En Küçük	En Büyük
Hedef Boy	171,68	171,95	3,82	163,8	178
Hedef Boy SDS	-0,67	-0,68	0,68	-2,01	0,88
Anne Boyu	158,79	159,30	5,14	147,3	168
Anne Boyu SDS	-0,73	-0,65	0,87	-2,69	0,83
Baba Boyu	171,55	170,55	5,40	159,6	182,1
Baba Boyu SDS	-0,76	-0,93	0,87	-2,69	0,96

Ondokuz (19) hastanın (%31,1) kardeşinde de KAH öyküsü vardır. Çalışma grubumuzdaki hastaların on ikisi kardeşidir. Bu kardeşlerin 12’sinin de takibi bölümümüzde yapılmaktadır ancak kalan 7 hastanın bilgisi elimizde mevcut değildir. Üç kardeşin tanısı 21-OH eksikliği, iki kardeşin tanısı Non-Klasik KAH ve son kardeşlerden birinin tanısı 21-OH eksikliği iken kardeşinin tanısı Non-Klasik KAH bulunmuştur. Hastaların %50,8’inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki 61 hastadan, toplam 50 hasta ile en sık 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği (%81,9) saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların 34’ü (% 68) klasik tipte, 16’sı (%32) Non- Klasik tipte KAH tanısı almıştı. Klasik KAH’lı hastaların 29’u (%85,2) tuz kaybettiren tipte, beşi (%14.8) basit virilizan tipte idi (Tablo 6).

Tüm hastaların ortalama tanı yaşı $2,91 \pm 3,95$ (min=0, maks=14,49) yıl olarak saptanmıştır. Tanıya göre tanı yaşı kıyaslamasında Non-Klasik KAH olan hastaların yaş ortalaması daha büyük saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak önemli saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Tanılarına Göre Ortalama Tanı Yaşları

	n	(%)	ORT	$\pm$ SS	En Küçük	En Büyük	P*
Klasik Tuz Kaybettiren Tip	29	(47,5)	0,66	1,45	0	5,16	0,001
Basit Virilizan Tip	5	(8,2)	3,78	2,92	0,5	7,92	
Non Klasik KAH	16	(26,2)	7,35	3,77	0,16	14,49	
3 β HSD Eksikliği	6	(9,8)	0,24	0,19	0,07	0,58	
11 β OH Eksikliği	4	(6,6)	3,91	6,23	0,11	13,19	
17 α OH Eksikliği	1	(1,6)	4,91	.	-	-	

***Kruskal Wallis Testi**

Başvuru anında sodyum ve potasyum düzeylerinin dağılımı Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların 53’ünün ilk başvurusunda kan sonuçlarına ulaşılmış olup 9 hastada (%16,9) hiponatremi saptanmıştır; bu hastaların 7’sinin tanısı klasik tuz kaybettiren tiptir. Hastaların 14’ünde (%26,4) hiperpotasemi saptanmıştır; bu hastaların da 13’ünün tanısı klasik tuz kaybettiren tiptir.

Tablo 7. Tüm KAH Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum ve Potasyum Değerleri

	n	Median	Ortalama	$\pm$ SS	En Küçük	En Büyük
Sodyum	53	139	138	4,31	125	147,7
Potasyum	53	4,7	4,84	0,87	3,01	7,6
	n	%				
Hiponatremi	9	16,9				
Hiperpotasemi	14	26,4				

Klasik Tuz Kaybettiren Tip KAH ve 3 β HSD Eksikliği tanılı hastaların başvuru anındaki sodyum ve potasyum değerleri Tablo 8’de ve Tablo 9’da verilmiştir. Klasik Tuz Kaybettiren Tip KAH tanılı 7 hastada (%25) hiponatremi ve 13 hastada (%46,4) hiperpotasemi saptanmıştır.

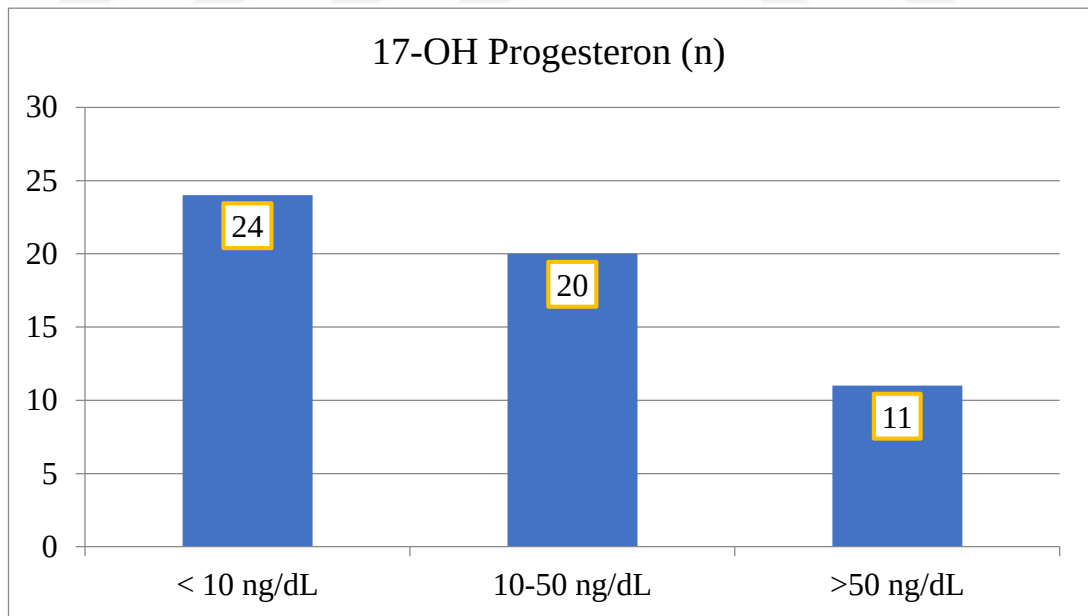
Tablo 8. Klasik Tuz Kaybettiren Tip KAH Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum ve Potasyum Değerleri

	n	Median	Ortalama	±SS	En Küçük	En Büyük
Sodyum	28	138,50	138,13	5,45	125	147,7
Potasyum	28	5,25	5,18	0,94	3,6	7,6
	n	%				
Hiponatremi	7	25				
Hiperpotasemi	13	46,4				

Tablo 9. 3 β HSD Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anında Sodyum ve Potasyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	n	Median	Ortalama	±SS	En Küçük	En Büyük
Sodyum	6	138,00	138,17	2,23	135	141
Potasyum	6	4,71	4,74	0,43	4,2	5,3

Hastaların ilk başvurusunda toplam 55 hastanın 17-OH Progesteron değerine ulaşılmış olup bunların 11'inin değeri >50ng/dl saptanmıştır. Bu 11 hastanın, sekizinin tanısı klasik tuz kaybettiren tip ve kalan üçünün tanısı basit virilizan tip bulunmuştur (Şekil 8) (Tablo 10).



Şekil 8. Hastaların İlk Başvurusundaki 17-OH Progesteron Değerleri

Tablo 10. Tanıya Göre İlk Başvuru Anındaki 17-OH Progesteron Değerleri Dağılımı

Tanı	Sonuç	n	%
Klasik Tuz Kaybettiren Tip	<10	8	14,55
	10-50	10	18,18
	>50	8	14,55
Basit Virilizan	<10	1	1,82
	10-50	1	1,82
	>50	3	5,45
Non Klasik KAH	<10	9	16,36
	10-50	5	9,09
3 β OH Eksikliği	<10	3	5,45
	10-50	3	5,45
11 β OH Eksikliği	<10	3	5,45
17 α OH Eksikliği	<10	1	1,82
Toplam		55	100

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçları Tablo 11 ve Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 11. 21-OH Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri

	n	Median	Ortalama	SS	En küçük	En büyük
Glukoz	37	82,40	84	15,26	46	109
17-OH Progesteron	45	46,57	21,01	81,00	1,03	423
DHEAS	31	103	46,94	119	15	454
Testosteron	33	64,94	1,07	226	0,03	1235
1,4 Androstenedion	13	6,41	9,19	4,11	0,3	10
Kortizol	30	11,88	6,09	13,56	0,61	50
ACTH	30	105	59,34	156	5	627

Tablo 12. 3 β HSD, 11 β OH Eksikliği ve 17 α Hidroksilaz Eksikliği Tanılı Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri

	n	Median	Ortalama	SS	En küçük	En büyük
Glukoz	5	90,20	92	14,39	66	104
17-OH Progesteron	10	11,77	6,88	12,68	0,33	39,05
DHEAS	7	206	97,2	263	15	744
Testosteron	7	154	106	170	0,11	496
1,4 Androstenedion	4	5,27	5,38	5,46	0,32	10
Kortizol	8	5,11	3,455	5,38	0,89	17,4
ACTH	10	132	108	130	6,08	447

Ondört hastaya, KAH tanısını kesinleştirmek için ACTH uyarı testi yapılmış olup 17-OH Progesteron ve Kortizol değerlerine ait detaylı veriler Tablo 13'te verilmiştir. On hastanın 17-OH Progesteron değeri 40 ng/mL üzerinde saptanmış olup bu hastalardan 8'inin tanısı Non-Klasik KAH ve kalan ikisinin tanısı klasik tuz kaybettiren tip bulunmuştur. Üç hastanın 17-OH Progesteron değeri 12-40 ng/mL arasında olup ikisinin tanısı Non-Klasik KAH ve kalan bir hastanın tanısı 11B OH eksikliği bulunmuştur. Bir hastanın 17-OH Progesteron değeri, en düşük değer olan 8,92 ng/mL olup tanısı 11 β OH eksikliğidir.

Tablo 13. ACTH Uyarı Testi Sonrası 17-OHP (ng/mL) ve Kortizol (μ g/dL) Düzeyleri

	n	Median	Ortalama	$\pm$ SS	En Küçük	En Büyük
17-OHP	14	43,97	45,09	18,59	8,92	86,26
Kortizol	14	15,32	19,36	13,31	3,99	57,51

Tanıya göre boy SDS'lerinin ortalaması Tablo 14 ve Tablo 15'te verilmiştir.

Klasik Tuz Kaybettiren Tip tanılı hastaların, başvuru anındaki ortalama boy SDS'si 0,22 iken, bu değer 48. ayda 0,13'e düşmüştür.

Basit Virilizan Tip tanılı hastaların, başvuru anındaki ortalama boy SDS'si 0,22 iken 48. ayda -0,76'ya düşmüştür.

Non Klasik KAH tanılı hastaların ise, başvuru anındaki ortalama boy SDS'si 0,59 iken 48. ayda 0,12'ye düşmüştür.

Tablo 14. 21-OH Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy SDS' leri

		n	ORT	SS
Klasik Tuz Kaybettiren Tip	Basvuru	29	0,22	1,61
	12. Ay	28	0,06	1,65
	24. Ay	27	-0,10	1,59
	36. Ay	25	0,04	1,45
	48. Ay	23	0,13	1,39
Basit Virilizan Tip	Basvuru	5	0,22	2,67
	12. Ay	4	-0,23	3,08
	24. Ay	4	-0,25	3,00
	36. Ay	4	-0,57	2,87
	48. Ay	4	-0,76	2,49
Non Klasik KAH	Basvuru	16	0,59	1,71
	12. Ay	15	0,60	1,70
	24. Ay	15	0,38	1,60
	36. Ay	13	0,22	1,36
	48. Ay	11	0,12	1,23

3 β HSD Eksikliği tanılı hastaların başvuru anındaki ortalama boy SDS'si -0,22 iken, bu değer 12. ve 36. aylarda -1,03'e düşmüştür. Ancak, 48. ayda boy SDS ortalaması -0,56'ya yükselmiştir (Tablo 15) .

Tablo 15. 3 β HSD Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy SDS' leri

		n	ORT	SS
3 β HSD Eksikliği	Basvuru	5	-0,22	0,99
	12. Ay	6	-1,03	0,91
	24. Ay	6	-1,04	1,01
	36. Ay	4	-1,03	0,96
	48. Ay	4	-0,56	0,96

11 β OH Eksikliği olan hastaların başvuru anında ortalama boy SDS'si -0,73 iken, 12. ayda -0,16'ya yükselmiştir. Ancak, 24. ayda -0,31'e düşmüş ve 36. ayda -0,97'ye düşmeye devam etmiştir. 48. ayda, sadece bir birey kalmış ve bu bireyin boy SDS'si -1,79 olmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. 11 β OH Eksikliği Olan Hastaların Takipteki Yıllık Boy SDS' leri

		n	ORT	SS
11 β OH Eksikliği	Basvuru	4	-0,73	0,81
	12. Ay	3	-0,16	0,44
	24. Ay	3	-0,31	1,74
	36. Ay	3	-0,97	1,35
	48. Ay	1	-1,79	

17 α OH Eksikliği olan bir hastanın başvuru anında boy SDS'si -1,13 iken, 12. ayda hafif düşerek -1,16 olmuştur. 24. ayda daha da düşmüş ve -1,36 olmuştur. Ancak, 36. ayda -1,16'ya yükselmiş ve sonra 48. ayda -1,64 ile en düşük seviyesine ulaşmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. 17 α OH Eksikliği Olan Hastanın Takipteki Yıllık Boy SDS'si

		n	SDS
17 α OH Eksikliği	Basvuru	1	-1,13
	12. Ay	1	-1,16
	24. Ay	1	-1,36
	36. Ay	1	-1,16
	48. Ay	1	-1,64

Son kontrollerinde (48. ayda) kemik yaşı, kızlarda 14'ün ve erkeklerde 16'nın üzerinde olan 10 hastanın final boya ulaştığı kabul edilmiştir. Bu hastaların ilk başvurusundaki ÖEB ve final boyları arasındaki ilişki Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Final Boya Ulaşan Hastaların İlk Başvurudaki ÖEB ile Final Boylarının Karşılaştırılması (KY kızlarda>14, erkeklerde>16)

No	Cinsiyet	ÖEB (cm)	Final Boy (FB) (cm)	FB-ÖEB Farkı (cm)
1	Erkek	181,8	173,5	-7,6
2	Erkek	182,6	172,6	-10
3	Erkek	163	161	-2
4	Erkek	187	177,8	-9,2
5	Kız	142	137,1	-4,9
6	Kız	165,7	165,5	-0,2
7	Kız	155,1	152,8	-2,3
8	Kız	153,1	147,1	-6
9	Kız	139,4	146,5	7,1
10	Kız	148,2	154,8	6,6

Son kontrollerinde (48. ayda) kemik yaşı kızlarda 14'ün ve erkeklerde 16'nın üzerinde olan 10 hasta mevcut olup hastaların hedef boyu ve final boyuna ait değerler tablo 19'da verilmiştir. On hastadan dördünün (%40) final boyu, hedef boyuna ulaşabilmiştir. Hedef boyuna ulaşamayan altı hastanın; beşi kız hastadır ve dördünün tanısı Non-Klasik KAH'tır.

Tablo 19. Hedef Boy ve Final Boy Dağılımı (KY kızlarda>14, erkeklerde>16)

No	Cinsiyet	Hedef Boy	HB-6,5 cm	Final Boy	Tanısı	Tanı yaşı
1	Erkek	173,5	167	173,5	Klasik tuz kaybı	0,02
2	Erkek	167,25	160,75	172,6	Klasik tuz kaybı	0,2
3	Erkek	169,5	163	161	Basit virilizan tip	7,92
4	Erkek	177	170,5	177,8	Non-Klasik KAH	10
5	Kız	158,05	151,55	137,1	Basit virilizan tip	0,5
6	Kız	164,5	158	165,5	Non-Klasik KAH	6,5
7	Kız	156,8	150,3	152,8	Non-Klasik KAH	4,91
8	Kız	160	153,5	147,1	Non-Klasik KAH	7,5
9	Kız	152,05	145,55	146,5	Non-Klasik KAH	8,22
10	Kız	163,9	157,4	154,8	Non-Klasik KAH	6,6

5. TARTIŞMA

Kalıtsal metabolik hastalıklar, nadir ortaya çıkan hastalıklar olmasına rağmen Türkiye gibi akraba evliliklerine sık rastlanan ülkelerde, bu hastalıkların fazlaca görülmesi toplumsal olarak önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Yenidoğan dönemi, çocuk sağlığını ve gelişimini etkileyebilecek pek çok hastalığın belirlenebileceği kritik bir evredir. Yenidoğan tarama testleri, birçok ülkede rutin olarak kullanılmaktadır ve bu testler yaşamı tehdit eden veya uzun vadeli sağlık problemlerine yol açabilen hastalıkların belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilmesini ve böylece erken tanı ve tedavi olanağı sağlanmasını amaçlar (68) (69).

Türkiye'de 2006 yılında Yenidoğan Tarama Programı başlatılmış, bu program sayesinde yenidoğanların Fenilketonüri ve Konjenital Hipotiroidi yönünden taramaları zorunlu hale getirilmiştir. 2008'de Biyotinidaz eksikliği ve 2015'ten itibaren Kistik Fibrozis eklenmiştir. Bu önemli adımlar, erken teşhisin önemini ve toplum sağlığı üzerindeki etkisini kanıtlamaktadır (70).

KAH pilot taraması da Türkiye'de 2017 yılında dört ilde başlatılmış, 2018 yılında 14 ilde, 2019 yılında 22 ilde, 2020 yılında 41 ilde yaygınlaşmış ve 2022 yılında ise tüm ülkede rutin topuk kanı tarama testinin bir parçası haline getirilmiştir.

KAH, genellikle hayatın ilk aylarında ciddi tuz dengesizliği ve adrenal krizlere yol açabilen genetik bir bozukluktur. KAH taramaları, hastalığın erken tanısını ve bu şekilde elektrolit dengesizliği veya adrenal kriz gibi potansiyel yaşam tehdit edici durumların önlenmesini sağlar (71).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezlerin genetik bir bozukluğudur ve adrenal kortekste steroid biyosentezinde yer alan enzimlerin eksikliği ile karakterizedir. Bu bozukluklar otozomal resesif yolla kalıtılır ve dünya genelinde çeşitli etnik gruplar arasında farklı prevalans oranları gösterir. KAH'nin en yaygın formu, 21-hidroksilaz eksikliğidir.

Çalışmamız konjenital adrenal hiperplazili 61 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların cinsiyet dağılımı en çok erkek (n=30) olmuş olup, en az sayıda hasta erkek baskın kuşkulu genital durumunda (n=4) bulunmuştur. On dört hasta kız ve on üç hasta da kız baskın kuşkulu genital durumunda bulunmuştur. Hastaların başvurusundaki

cinsiyete göre erkek/kız oranı $34/27=1,25$ saptanmıştır. Kırkdört hastanın kromozom analizine ulaşılmış olup bunlardan 24'ü 46, XY kromozomuna, 20'si 46, XX kromozomuna sahiptir. Bir hastamız erkek genital görünümü ile başvurmuş olup kromozomu 46, XX bulunmuştur, Kromozoma göre cinsiyet sıklığına bakıldığında erkek/kız oranı $24/20=1,2$ ile yine benzer oran bulunmuştur. Bu oran literatürdeki oranın üzerindedir. Gidlöf ve ark. (2013) tarafından yapılan bir popülasyon temelli kohort çalışmada, KAH'nin erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görüldüğü belirtilmiştir (72).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların hedef boy ve ebeveynlerinin boy dağılımlarını inceledik. Çalışmamızda, anne ve baba boylarının genel olarak normal dağılım göstermesi (SDS değerleri -0,67 ile -0,87 arasında değişen), genel popülasyon içerisinde normal bir dağılımı temsil ettiği görülmektedir.

Hem kız hem de erkek hastaların hedef boyu, anne ve baba boyları arasında bir değer olmasına rağmen, hedef boyun ortalama SDS değerleri negatif yönde olup, bu hastaların ideal hedef boy ortalamalarının genel popülasyona göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) hastalarında büyüme ve gelişme sürecinde karşılaşılan zorlukları ve hedef boyun genellikle tam olarak ulaşamadığını göstermektedir. Bu durum, Manoli ve ark.'nın (2002) da belirttiği gibi, KAH'nin büyüme ve gelişme üzerindeki etkisini vurgulayan önemli bir noktadır (73) .

Her ne kadar KAH tedavisi, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı uygulanıyor olsa da, bu hastalığın büyüme ve gelişme sürecine etkisi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (74). Bu durum, KAH hastalarının büyüme ve gelişim sürecinde daha fazla destek ve izlem ihtiyacının olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamızda, tüm hastaların tanı yaşı ortalaması yaşı $2,91\pm3,95$ (min=0, maks=14,49) yıl olup KAH'nin genellikle yenidoğan dönemi sonrası teşhis edildiğine işaret eder. (75). KAH'nin klasik formları, genellikle yaşamın ilk haftalarında belirgin semptomlarla karakterizedir ve bu nedenle erken tanı alır (76). Bununla birlikte, bazı alt tiplerinde belirtiler ve semptomlar daha sonraki yaşlarda ortaya çıkabilir, bu da tanı yaşının varyasyonunu açıklayabilir (77, 78). Tanı yaşı geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (min=0, maks=14,49 yıl). Bu durum, KAH'nin belirli

formlarının (örneğin, non-klasik KAH) semptomlarının daha az belirgin olabileceğini ve bu nedenle tanılarının daha geç yaşlarda konabileceğini gösterir (Speiser et al., 2018). Bu, özellikle Non-Klasik formu olan hastalar için geçerlidir, çünkü bu hastalar genellikle ergenlik döneminde veya erişkin yaşta teşhis edilir (48). Örneğin, Krone et al. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların tanı yaşının ortalama 5,2 yıl olduğu bulunmuştur (52). Bu, çalışmamızdaki ortalama tanı yaşından biraz daha yüksektir. Bununla birlikte, Türkiye’den sunulan başka bir çalışmada, Baş et al. (2015) tarafından yapılan başka bir çalışmada, hastaların tanı yaşı ortalama 2,8 yıl olarak belirlenmiştir ki bu da çalışmamızdaki ortalama tanı yaşına daha yakındır (44). Bu bulgular, bu hastalığın farklı formlarının geniş yaş aralığında belirgin hale gelebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, hastaların 19'unun (%31,1) kardeşinde de KAH olduğu saptanmıştır. Özellikle akraba evliliklerinin yaygın olduğu topluluklarda, hastalığın aile içinde görülme oranı daha yüksek olabilir (79). Ayrıca, çalışma grubumuzdaki hastaların 12'si kardeşidir. Bu kardeşlerin 12'sinin de (%19,6) takibi bölümümüzde yapılmaktadır ancak kalan 7 hastanın bilgisi elimizde mevcut değildir. On iki kardeşin üçünde 21-OH eksikliği, ikisinde Non-Klasik KAH ve bir kardeşte 21-OH eksikliği ve Non-Klasik KAH olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, genetik yatkınlığın ve aynı aile içinde farklı KAH formlarının ortaya çıkabilmesinin altında yatan genetik çeşitliliğin önemini vurgulamaktadır (48). Birçok çalışmada, KAH'nin kardeşler arasında görülme oranı incelenmiştir. Örneğin, Alikasifoglu ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların %16'sında kardeşlerinde KAH olduğu bulunmuştur (80). Fernández-Cancio ve ark. (2018) ise, hastaların %12'sinde kardeşlerinde KAH olduğunu bulmuşlardır (81). Çalışmamızdaki %31,1 oranı, bu çalışmalardan daha yüksek bir kardeş prevalansı göstermektedir.

Çalışmamızda, en fazla şikayet tüylenme artışı (n=17) ve kuşkulu genital (n=16) olmuştur. Bu, KAH hastalarında sık görülen belirtiler arasındadır ve adrenal bezlerin aşırı androjen üretimine işaret eder (33).

Çalışma grubumuzdaki 61 hastadan, toplam 50 hasta ile en sık 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği (%81,9) saptanmıştır. 21-hidroksilaz eksikliği, KAH'nin en yaygın formudur. Genellikle erken yaşlarda belirgin semptomlar verir. Çalışmamızda

belirtilen hastaların tanılarına göre, en yaygın görülen form klasik tuz kaybettiren tip KAH olup, hastaların %58'inde (n=29) bu form saptanmıştır. Bu bulgular, literatürdeki bilgilerle uyumludur (76, 82). Klasik tuz kaybettiren tip KAH'nin çalışmamızda prevalansı %58 (n=29) iken, literatürde genellikle tüm KAH vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Bizim çalışma grubumuzda bu oran biraz daha az bulunmuştur. Bu hastaların başvurusundaki cinsiyetleri birinin kız, on sekizinin erkek ve onunun kız baskındı.

Literatürde, basit virilizan tip KAH genellikle tüm KAH vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur (59). Çalışma grubumuzun %10'unda (n=5) basit virilizan tip KAH görülmüştür. Bu tip KAH, genellikle erken çocukluk döneminde belirgin virilizasyon belirtileri ile karakterizedir. Bizim çalışma grubumuzda bu oran biraz daha az bulunmuştur. Bu formdaki hastalarımızın, başvurusundaki cinsiyetleri birinin kız, ikisinin erkek ve ikisinin kız baskındı.

Çalışmamızda ikinci en yaygın formu olan Non-Klasik KAH, 21-hidroksilaz enzim eksikliği olan hastaların %32'sinde (n=16) tespit edilmiştir. Bu form, genellikle hafif semptomlarla seyreden ve genellikle adolesan veya erişkin yaşlarda tanı konan bir formdur (83). Çalışmamızda bu formun prevalansı %32 (n=16) bulunmuştur. Literatürde Non-Klasik KAH, genellikle tüm KAH vakalarının %20-50'sini oluşturur. Bu nedenle, çalışmamızın bulguları literatürdeki yaygınlık oranlarıyla uyumludur. Bu formdaki hastalarımızın, başvurusundaki cinsiyetleri dokuzunun kız, altısının erkek ve birinin kız baskındı.

3 β -HSD eksikliği olan hastalar %9,8 (n=6) idi. 3 β -HSD eksikliği daha nadir bir KAH formudur ve genellikle cinsiyet belirsizliği ile karakterizedir (84). Literatürde, 3 β -HSD eksikliği genellikle tüm KAH vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur (84, 85). Bizim çalışma grubumuzda bu oran daha sık bulunmuştur. Hastalarımızın başvurusundaki cinsiyetleri ikisinin kız ve dördünün erkek baskındı.

11 β -OH eksikliği, hastaların %6,6'sında (n=4) saptanmıştır. Bu form genellikle hipertansiyon ve virilizasyon belirtileri ile karakterizedir (86). Dört hastamızın da başvuru cinsiyeti erkekti. Literatürde, 11 β -OH eksikliği genellikle tüm KAH vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur (86-88). Bu, çalışmamızın bulgularının literatürdeki prevalans oranlarıyla uyumlu olduğunu gösterir.

Son olarak, çalışmamızda 17α -OH eksikliği olan sadece bir hasta (%1,6) vardı. Bu durum genellikle hipertansiyon ve cinsiyet belirsizliği ile karakterizedir ve genellikle daha nadir bir formdur (88). Hastamızın cinsiyeti kız ve başvuru şikâyeti hipertansiyondu. Literatürde, 17α -OH eksikliği genellikle tüm KAH vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur (75, 78). Bu, çalışmamızın bulgularının literatürdeki prevalans oranlarıyla uyumlu olduğunu gösterir.

Literatürde bildirilen prevalans oranları, popülasyon ve coğrafi konum gibi bir dizi faktöre bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte bu karşılaştırmalar, çalışmamızın bulgularının genel olarak literatürle uyumlu olduğunu, ancak belirli formların prevalansında bazı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu farklılıklar, incelenen popülasyondaki genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir.

Çalışmamızın bulguları, KAH'nin farklı tiplerinin tanı yaşları arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Tanıya göre tanı yaşı kıyaslamasında Non-Klasik KAH olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüş. Bu, Non-Klasik KAH'nin genellikle daha hafif semptomlarla karakterize olduğu ve bu nedenle tanısının genellikle daha geç konulduğu gerçeğiyle uyumludur (30, 89).

Klasik tip tuz kaybettiren KAH'lı hastaların ortalama tanı yaşı 0,66 yıl olarak bulunmuştur. Bu form genellikle ciddi tuz kaybıyla karakterize olması nedeniyle genellikle doğumdan hemen sonra veya ilk birkaç yaş içinde tanı alır (76, 90).

Non-Klasik KAH olan hastaların yaş ortalaması ($n=16$; %26,2) 7,35 yıl olarak belirlenmiştir. Bu durum, Non-Klasik KAH'nin genellikle daha hafif semptomlarla karakterize olduğu ve bu nedenle tanısının genellikle daha geç konulduğu gerçeğiyle uyumludur.

3β -HSD eksikliği olan hastaların ($n=6$; %9,8) tanı yaşı ortalaması 0,24 yıl, yani hemen hemen doğumdan hemen sonradır. 3β -HSD eksikliği genellikle cinsiyet belirsizliği ile karakterizedir ve bu nedenle erken yaşlarda teşhis edilir (84).

11β -OH eksikliği ve 17α -OH eksikliği olan hastaların tanı yaşları ortalama 3,91 yıl ($n=4$; %6,6) ve 4,91 yıl ($n=1$; %1,6) olarak bulunmuştur. Her iki durum da genellikle hipertansiyonla karakterizedir ve tanı genellikle çocukluk döneminde konulur (78, 86). Daha önce yapılan çalışmalarda da KAH'nin farklı tiplerinin tanı yaşları arasında

benzer farklılıklar bildirilmiştir. Örneğin, Krone et al. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, klasik KAH formuna sahip hastaların tanı yaşının ortalama 0,2 yıl olduğu bulunmuştur (52). Aynı çalışmada, Non-Klasik KAH formuna sahip hastaların tanı yaşı ortalama 7,1 yıl olarak belirlenmiştir (85).

Ayrıca, çalışmamızda hastaların %50,8'inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardır. Bu bulgu, KAH'nin otozomal resesif bir hastalık olduğu ve akraba evliliklerinin prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda daha yaygın olabileceğine dair mevcut bilgilerle uyumludur (82, 90). Bu oran, KAH'nin otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, önemli bir bulgudur. Akraba evliliklerinin, resesif kalıtılan genetik hastalıkların prevalansını artırabileceği bilinmektedir. Hastalığın taşıyıcılarının bir araya gelme olasılığını artırarak, hastalığın fenotipik olarak ortaya çıkmasına yol açar (79). Literatürde farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, akraba evliliklerinin KAH prevalansı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Örneğin, Türkiye çalışmasında Alikasifoglu ve arkadaşları, KAH hastalarının %58.6'sında akraba evlilik öyküsü bulmuştur (80). Bu oran, çalışmamızdaki oranla oldukça uyumlu görünmektedir ve aynı coğrafi bölgeden benzer bir popülasyonun incelendiği düşünüldüğünde beklenen bir bulgudur. Bununla birlikte, farklı popülasyonlarda akraba evlilik oranları önemli ölçüde değişebilir. Örneğin, bir İspanya çalışmasında, KAH hastalarının sadece %14'ünde akraba evlilik öyküsü bulunmuştur (81). Bu farklılık, akraba evliliklerinin popülasyonun sosyo-kültürel ve genetik yapısına bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki akraba evlilik oranı, KAH prevalansının genetik faktörlere bağlı olarak değişebileceğini ve bu hastalığın yönetiminde aile taramasının ve genetik danışmanlığın önemini vurgulamaktadır.

Sodyum ve potasyum değerleri, KAH'nin farklı formlarının yönetiminde önemli parametrelerdir. Bu değerler, adrenal yetmezlik belirtileri olan hiponatremi ve hiperpotaseminin belirlenmesinde kullanılır. Başvuru anında sodyum ve potasyum düzeyleri de değerlendirilmiştir. Hiponatremi ve hiperpotasemi, adrenal yetmezliğin klasik belirtileri arasındadır ve bu da genellikle klasik tuz kaybettiren tip KAH'de görülür (48). Çalışmamızın sonuçları bu literatür bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamızda ilk başvurudaki sodyum ve potasyum değerlerini incelediğimizde, genel hastaların medyan sodyum değeri 139 mEq/L ve medyan potasyum değeri 4,7 mEq/L olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, klasik tuz kaybettiren tip KAH olan hastaların medyan sodyum değeri biraz daha düşük (138,50 mEq/L) ve medyan potasyum değeri biraz daha yüksek (5,25 mEq/L) bulunmuştur. Bu, bu tip KAH'ın genellikle sodyum kaybı ve potasyum retansiyonu ile karakterize olduğunu yansıtmaktadır (48).

KAH tanılı hastaların başvuru anındaki sodyum ve potasyum değerleri incelendiğinde, hastaların yaklaşık %16,9'unda hiponatremi ve %26,4'ünde hiperpotasemi görülmüştür. Bu durum, KAH hastalarında genellikle sodyum ve potasyum dengesinin bozulduğunu göstermektedir. Hiponatremi ve hiperpotasemi genellikle 21-Hidroksilaz eksikliğinin sonucunda oluşan tuz kaybettiren formda görülür. Bu hastalar genellikle yenidoğan döneminde tuz kaybı ve adrenal kriz belirtileri ile başvurabilirler (48). Bu bulgular, literatürle de uyumludur. Örneğin, Baş ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, KAH'lı hastaların büyük bir bölümünün tuz kaybettiren formda olduğunu ve bu hastaların genellikle hiponatremi ve hiperpotasemi belirtisi gösterdiklerini belirtmişlerdir (91).

Yine çalışmamızın verilerine göre, klasik tuz kaybettiren tip KAH tanısı almış hastaların başvuru anında serum sodyum ve potasyum seviyeleri, hastalığın karakteristik biyokimyasal belirteçlerini yansıtmaktaydı; bu hastaların %25'inde hiponatremi ve %46,4'ünde hiperpotasemi tespit edilmişti. Bu sonuçlar, literatürde yayınlanan diğer çalışmalarla tutarlıdır. Klasik tuz kaybettiren tip KAH'nın sodyum kaybı ve potasyum retansiyonu ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir, bu da literatürle ve Hannah-Shmouni ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur (92, 93). Bu formda, mineralokortikoid eksikliği nedeniyle, sodyum atılır ve potasyum retansiyonu olur. Hastalarımızın polklinik başvurularındaki elektrolitler değerlendirildiğinden adrenal kriz ile başvuru sayısı azdır. Adrenal krizle hastalar daha çok, çocuk acil polkliğimize başvurmaktadır ve burdaki değerleri baz alınmamıştır.

3 β -HSD eksikliği olan hastaların ise medyan sodyum değeri 138,00 mEq/L ve medyan potasyum değeri 4,71 mEq/L olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, genellikle

3 β -HSD eksikliğinin daha hafif mineralokortikoid eksikliği ile karakterize olduğunu göstermektedir (33). Ancak, bu sonuçları genellemek için daha büyük bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyulabilir çünkü 3 β -HSD eksikliği olan hastaların sayısı oldukça azdır ve 3 β -HSD eksikliği olan hastaların sayısının düşüklüğü, bu sonuçların genellenmesini sınırlar.

Adrenal yetmezlik ve KAH'nin belirgin belirti ve semptomları arasında hiponatremi ve hiperpotasemi yer alır. Bunlar genellikle tuz kaybettiren formda daha belirgindir. Sodyum ve potasyum düzeyleri, hastanın genel sağlık durumunu ve hastalığın progresyonunu izleme ve yönetme açısından kritik öneme sahip olabilir.

Sonuç olarak, mineralokortikoid eksikliğinin derecesinin KAH'nin farklı formları arasında değişebileceğini, sodyum ve potasyum düzeylerinin KAH yönetiminde kritik rol oynadığını ve hastaların klinik sunumlarının bu elektrolit dengesizliklerini yansıtabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, elektrolit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve dikkate alınması, hastaların yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Başvuru anında 55 hastanın 17-OH Progesteron değerine bakıldığında, 11'inin değeri >50ng/dl olarak bulunmuştur. Bu 11 hastanın, sekizinin tanısı klasik tuz kaybettiren tip ve kalan nn tanısı basit virilizan tip bulunmuştur. Bu, 17-OH Progesteron seviyelerinin bu iki KAH formunda genellikle yükseldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen laboratuvar parametrelerine bakıldığında, çeşitli hormon ve biyokimyasal parametrelerde büyük bir varyasyon olduğunu görmekteyiz. Bu, KAH'nin karmaşık bir hastalık olduğunu ve farklı hastaların farklı biyokimyasal profillere sahip olabileceğini göstermektedir.

ACTH uyarı testi sonuçlarına bakıldığında, 10 hastanın uyarılmış 17-OH Progesteron değer 40 ng/mL üzerinde bulunmuştur. Bu hastaların çoğunun tanısı Non-Klasik KAH'dır. Bu, non-klasik formun genellikle 17-OH Progesteron seviyelerinde hafif ila orta düzeyde bir yükselmeye yol açtığını göstermektedir (75). Ancak, bu sonuçları genelleme yaparken dikkatli olmalıyız, çünkü ACTH uyarı testine tabi tutulan hastaların sayısı nispeten azdır.

Çalışmamızın bir parçası olarak KAH'li hastalarımızın tanı tiplerine göre ilk başvuru anındaki 17-OH Progesteron değerlerinin nasıl dağıldığını inceledik. Saptadığımız

bulgular, KAH'nın çeşitli tipleri arasında 17-OH Progesteron seviyelerinde belirgin farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır.

Klasik Tuz Kaybettiren Tip KAH'da, ilk başvurudaki 17-OH Progesteron değerleri değişken bulunmuştur.

Basit Virilizan KAH'da, ilk başvurudaki 17-OH Progesteron değerlerinin çoğunlukla yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, bu değerlerin genellikle diğer biyokimyasal ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiği ve tek başına güvenilir bir belirteç olmadığı belirtilmiştir.

Non-Klasik KAH tipinde ise, ilk başvuruda düşük 17-OH Progesteron seviyeleri saptanmıştır. Bu durum, Non-Klasik KAH'nın belirli bir 17-OH Progesteron seviyesi olmadığını ve dolayısıyla bu tipin tanısının genellikle klinik belirtiler ve genetik testlerle birlikte konulduğunu göstermektedir.

Son olarak, 17- α OH Eksikliği için, tek bir vaka tespit edilmiş ve bu vakada ilk başvuruda 17-OH Progesteron değeri düşük bulunmuştur.

Bu verileri literatürle karşılaştırdığımızda, genel olarak KAH tipleri arasında 17-OH Progesteron seviyelerinde farklılıklar olduğunu görmekteyiz (5, 20, 26, 53, 83). Bu çalışmanın sonuçları da spesifik bir 17-OH Progesteron seviyesinin belirli bir KAH tipine özgü olmadığını göstermektedir. Her bir tip için dağılım oldukça geniştir. Bu çalışma, 17-OH Progesteron seviyelerinin tek başına KAH'nın belirli bir tipini belirlemek için yeterli olmadığını göstermektedir. Literatürde de belirtildiği gibi, bu durum genellikle genetik testler ve klinik belirtilerle birleştirilerek teşhis edilir. Bu nedenle, KAH'nın belirli bir tipinin teşhisinde 17-OH Progesteron değerlerinin önemli olduğu, ancak diğer tanı araçlarıyla birlikte kullanıldığında daha etkili olduğu söylenebilir.

KAH hastalarını daha iyi anlamak için çalışmamızda, farklı KAH tiplerinin başvuru anındaki biyokimyasal değerlerin genel dağılımını da inceledik. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarına bakıldığında, belirli parametrelerin çeşitli KAH tipleri arasında farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu veriler, literatür verileri ile uyumlu olarak, çeşitli KAH tiplerinin tanısında kullanılan biyokimyasal parametrelerin geniş bir aralığa sahip olduğunu ve bu aralıkların hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebileceğini göstermektedir (5, 20, 26, 53, 83). Laboratuvar

parametrelerinin bu denli farklılıkları da KAH'nın tanı ve tedavisinde kapsamlı bir değerlendirme ve takip sürecinin önemini vurgulamaktadır. Bu süreçte, belirtilen parametrelerin yanı sıra hastaların klinik belirtileri ve genetik test sonuçları da önemli rol oynamaktadır.

Hastaların takipteki yıllık boy standart sapma skorları (SDS) değerlerini ele aldığımızda, KAH'nın alt tiplerine göre farklılık gösterdiğini tespit ettik.

21-OH Eksikliği olan hastaların boy SDS'leri incelendiğinde, Klasik Tuz Kaybettiren tip hastaların başvuru sürecinde ortalama boy SDS'leri 0,22 iken, 48. ayda bu değer 0,13'e düşmüştür. Bu, başvuru sürecinden sonraki 48 ay içerisinde bu grubun boy uzamasında belirgin bir düşüş olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, Basit Virilizan Tip ve Non Klasik KAH tipinde olan hastalarda ise başvurudan 48. aya kadar boy SDS'leri daha belirgin bir şekilde düşmüştür. Bu sonuçlar, KAH'nın alt tiplerinin, hastaların boy uzamasını farklı derecelerde etkileyebileceğini göstermektedir.

3 B HSD eksikliği olan hastalarda, başvuru sürecinden 24. aya kadar boy SDS'leri belirgin bir düşüş göstermiş, ancak 48. ayda bir miktar iyileşme gözlemlenmiştir. 11 β OH Eksikliği olan hastalarda ise, başvurudan 12. aya kadar boy SDS'leri artmış, ancak daha sonraki süreçte boy SDS'leri düşmüştür.

Tek bir hasta olan 17 α OH eksikliği olgularında ise, başvuru sürecinden itibaren boy SDS'si zaman içinde düşmüş ve 48. ayda en düşük seviyesine (-1,64) ulaşmıştır.

Bu sonuçlar genel olarak, KAH'nın farklı alt tiplerinin boy uzamasını farklı şekillerde etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle, Klasik Tuz Kaybettiren Tip ve Basit Virilizan Tip gibi 21-OH eksikliği olan hastalar, boy uzamasında belirgin bir düşüş göstermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) büyüme standartları kullanılarak yapılan önceki araştırmalar, KAH'nın farklı tiplerinin boy uzaması üzerindeki etkisini desteklemektedir. Örneğin, Claahsen-Van der Grinten ve ark.'ları (2009), KAH'li çocukların çoğunluğunun, tedaviye rağmen boy uzamasında düşüş yaşadığını bildirmiştir (94). Bu, tedavi stratejilerinin ve hastaların büyüme sürecinin yakından izlenmesinin önemini vurgulamaktadır (95).

Ayrıca, özellikle 21-OH eksikliği olan hastaların tedavisi, genellikle boy uzamasını optimize etmek için hidrokortizon veya prednizon gibi glukokortikoidlerle yapılır. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımının, büyüme hızında yavaşlama ve sonuçta boy uzamasında düşüşe yol açabileceği bilinmektedir (95-97). Bu durum, tedavi stratejilerinin sürekli olarak değerlendirilmesi ve gerektiğinde değiştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

KAH'nın farklı tiplerinin boy uzamasını farklı şekillerde etkileyebileceği belirgin olup, bu da tedavi yaklaşımlarının ve hastaların izlenmesinin bireyselleştirilmesini gerektirebilir. Hastaların büyüme sürecinin yakından izlenmesi ve gerekli tedavi değişikliklerinin yapılması, boy uzaması üzerindeki olumsuz etkilerin en aza indirgenmesine yardımcı olacaktır.

Konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) çeşitli biçimlerinin etkilerini anlamak için, bu çalışmada 3 β HSD, 11 β OH ve 17 α OH eksikliği olan hastaların uzun süreli takip sonuçları incelenmiştir. Özellikle, hastaların başlangıçta ve dört yıl boyunca yıllık takiplerinde boy uzunlukları karşılaştırılmıştır. (98, 99, 100, 101)

Bu çalışmanın bulguları, KAH'nın çeşitli biçimlerinin tedavi altında genellikle düzenli bir büyüme hızına sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, daha büyük örneklem boyutlarına ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır. Ayrıca, tedavi rejimleri, diyet, egzersis ve yaşam tarzı faktörleri gibi potansiyel etkileyici faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) hastalarının büyüme ve gelişim süreçleri, özellikle de tedavi sürecindeki değişimleri anlamak önemlidir. Bu bağlamda, başlangıçtaki ve 48. ay sonunda ölçülen ÖEB değerlerinin karşılaştırılması, bu hastaların tedaviye yanıtlarını ve tedavinin genel etkinliğini anlamak için değerli bir araç oluşturur.

Son kontrollerinde, kemik yaşı kızlarda 14 ve erkeklerde 16'nın üzerinde olan hastaların final boyuna ulaştığı kabul edilmiştir. Final boya ulaştığı kabul edilen 10 hastadan dördü (%40), hedef boyuna ulaşabilmiştir. KAH'da kemik yaşı hızlı ilerlediğinden hastaların son boyları etkilenebilmektedir. Altı hastada final boy, hedef boyun altında kalmıştır. Bu durum, KAH'li hastaların büyüme ve gelişiminde tedaviye rağmen bazı sınırlamalar olduğunu göstermektedir.

Bu, KAH'li hastaların büyüme ve gelişiminde birtakım zorluklarla karşılaşıldığını göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmaların yanı sıra, Witchel ve Azziz'in (2011) (77, 104) belirttiği gibi, tedaviye rağmen KAH'li hastaların büyüme ve gelişiminde zorluklar yaşayabileceğini teyit etmektedir (90, 103). Literatürde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, Witchel ve Azziz'in (2011) belirttiği gibi, KAH'li hastaların büyüme ve gelişiminde zorluklar yaşanabileceği görülmektedir.

Hedef boyuna ulaşım, KAH tanılı hastaların tedavi sürecinde önemli bir hedef olarak belirlenir. Bununla birlikte, pek çok faktör hedef boyuna ulaşmayı etkileyebilir. Genetik faktörler, hormon replasman tedavisinin etkinliği, uyum ve tedaviye düzenli olarak devam etme gibi faktörler bu süreçte rol oynar. Ayrıca hastaların yaşları, tedaviye başlama zamanı, hastalığın şiddeti ve diğer bireysel faktörler de hedef boyuna ulaşmayı etkileyebilir.

Diğer çalışmalarda hedef boyuna ulaşım oranlarına bakıldığında, farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu farklılıklar, çalışmanın örneklem büyüklüğü, hastaların özellikleri ve tedavi protokolleri gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Literatürde yapılan çalışmalar, hedef boyuna ulaşım oranlarının genellikle değişkenlik gösterdiğini ve tedavinin etkinliğinin hastalar arasında farklılık gösterebileceğini göstermektedir (77, 104).

Sonuç olarak, KAH tanılı hastaların büyüme ve gelişiminde hedef boyuna ulaşmanın bazı zorluklarla karşılaşılabilmesi görülmektedir. Bu durum, tedavi sürecinin yanı sıra hastaların bireysel faktörlerinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Daha fazla araştırma ve çalışma, hedef boyuna ulaşım oranlarının artırılması için daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamız, KAH'lı bireylerin büyüme ve gelişme süreçlerini daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Ancak, tedavinin tam etkisini çözümlemek ve bu hastalar için en iyi sonuçları elde etmek için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki gelecekteki araştırmaların, KAH'lı bireylerin yaşam kalitesini daha da iyileştireceğine inanıyoruz.

Sonuç olarak, KAH'lı hastaların büyüme ve gelişimini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma, bu konuda katkı sağlamaktadır; ancak, daha

geniş örneklem grupları ve farklı tedavi stratejilerinin etkisinin incelenmesi ile bu sonuçların genellenmesi ve doğrulanması gerekmektedir. Bu alanda daha fazla araştırma yapılması, KAH hastalarının tedavi sürecinin daha iyi anlaşılmasına ve bu hastalar için en etkili yönetim stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

- 1. Örneklem Büyüklüğü:** Çalışmamızın örneklem büyüklüğü oldukça sınırlıdır. İncelenen hasta grubu sadece belirli bir klinikten seçildi ve bu nedenle genel KAH hastalarını temsil etmeyebilir. Bu durum, çalışmanın genellenebilirliğini sınırlar ve sonuçların genel KAH popülasyonunda geçerliliğini belirsizleştirir.
- 2. Tanı Yaşı:** Hastaların tanı yaşları 0-14,49 arasında değişmekte olup takiplerindeki yıllık boy uzama hızları tamamen farklı olup karşılaştırılma yapılamamıştır. Hastalarımızın tanı yaş yelpazesinin genişliği çok fazladır.
- 3. Uzun Dönemli Takip Eksikliği:** Hastaların sadece 48 ay boyunca takip edilmesi ve sonuçların sadece bu süre zarfında değerlendirilmesi, sonuçların uzun dönemde nasıl bir seyir izleyeceği konusunda bir belirsizlik yaratmaktadır.
- 4. Tedavi Protokolü Farklılıkları:** Çalışmada incelenen hastaların farklı tedavi protokollerine tabi tutulmuş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu, hastalar arası büyüme ve gelişme farklılıklarına katkıda bulunmuş olabilir.
- 5. Biyolojik Farklılıklar:** Hastaların genetik ve biyolojik farklılıkları, sonuçları etkileyebilir. Bu tür farklılıkların etkisi, bu çalışmada tam olarak hesaba katılamamıştır.

Bu kısıtlılıklar göz önüne alındığında, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalı ve bulguların genel KAH hastalarını temsil ettiği sonucuna varılırken temkinli olunmalıdır. Ayrıca, bu kısıtlılıkları gidermek için daha geniş örneklem grupları ve uzun süreli takip içeren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen 61 hasta; başvurusundaki fizik incelemede dış genital yapısına göre cinsiyetleri erkek, kız ve kuşkulu genital durumuna göre erkek baskın ile kız baskın şeklinde ayrılmıştır. En fazla erkek hasta (n=30), en az (n=4) erkek baskın hasta vardı. Hastaların 14'ü kız ve 13'ü kız baskın cinsiyetteydi.
2. Hastaların 9'unun topuk kanı taramasında 17-OH Progesteron değeri yüksek olup takiplerinde tanıları saptanmıştır. Altı hastanın tanısı, şikâyeti yok iken rutin kontrolde rastlantısal konulmuştur. Hasta şikayetleri incelendiğinde en fazla şikâyet tüylenme artışı (n=17) ve kuşkulu genital (n=16) idi. On hasta kilo kaybı, bir hasta skrotal hiperpigmentasyon, bir hasta hipertansiyon ve bir hasta boy kısalığı ile başvurmuştur.
3. Çalışma grubumuzdaki 61 hastadan, toplam 50 hasta ile en sık 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği (%81,9) saptanmıştır. Altı hastada 3 β HSD Eksikliği, 4 hastada 11 β OH Eksikliği ve 1 hastada 17 α OH Eksikliği bulunmuştur.
4. 21OH eksikliği saptanan hastaların 34'ü Klasik KAH, 16'sı Non-Klasik KAH tanısı almıştır. Klasik tipte olup yenidoğan döneminde tanı alan hastaların 29'unda (%85,2) tuz kaybettirici tip, 5'inde (%14,8) basit virilizan tip saptandı.
5. Ortalama tanı yaşı; Klasik Tuz Kaybettiren Tip'te $0,66 \pm 1,45$ (0-5,16) yıl, Basit virilizan tip'te $3,78 \pm 2,92$ (0,5-7,92) yıl, Non Klasik KAH'ta $7,35 \pm 3,77$ (0,16-14,49)yıl, 3 β HSD eksikliği'nde $0,24 \pm 0,19$ (0,07-0,58)yıl, 11 β OH eksikliğinde $3,91 \pm 6,23$ (0,11-13,19) yıl ve 17 α OH eksikliğinde 4,91 yıl bulunmuştur.
5. Tanıya göre tanı yaşı kıyaslamasında; ortalama tanı yaşı Klasik Tuz Kaybettiren Tip'te 0,66 iken Non-Klasik KAH'da 7,35 ile daha büyük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak önemli saptanmıştır (p=0,001)
6. Ondokuz hastanın (%31,1) kardeşinde de KAH öyküsü vardır. Çalışma grubumuzdaki hastaların on ikisi kardeştir. Bu kardeşlerin 12'sinin de (%19,6) takibi bölümümüzde yapılmaktadır ancak kalan 7 hastanın bilgisi elimizde mevcut değildir. Üç kardeşin tanısı 21-OH eksikliği, iki kardeşin tanısı Non-Klasik KAH ve son

kardeşlerden birinin tanısı 21-OH eksikliği iken kardeşinin tanısı Non-Klasik KAH bulunmuştur.

7. Hastaların %50,8'inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü olduğu görülmüştür.

8. Klasik Tuz Kaybettiren Tip KAH tanılı 7 hastada (%25) hiponatremi ve 13 hastada (%46,4) hiperpotasemi saptanmıştır.

9. Hastaların ilk başvurusunda toplam 55 hastanın 17-OH Progesteron değerine ulaşılmış olup bunların 11'inin (%20) değeri >50ng/dl saptanmıştır. Bu 11 hastanın, sekizinin tanısı klasik tuz kaybettiren tip ve kalan üçünün tanısı basit virilizan tip bulunmuştur.

10. Ondört hastaya tanısal amaçlı ACTH uyarı testi yapılmıştır. On hastanın uyarılmış 17-OH Progesteron değeri 40 ng/mL üzerinde saptanmış olup bu hastalardan 8'inin tanısı Non-Klasik KAH ve kalan ikisinin tanısı klasik tuz kaybettiren tip bulunmuştur. Üç hastanın 17-OH Progesteron değeri 12-40 ng/mL arasında olup ikisinin tanısı Non-Klasik KAH ve kalan bir hastanın tanısı 11B OH eksikliği bulunmuştur. Bir hastanın 17-OH Progesteron değeri, en düşük değer olan 8,92 ng/mL olup tanısı 11B OH eksikliğidir.

11. Son kontrollerinde (48. ayda) kemik yaşı kızlarda 14 ve erkeklerde 16'nın üzerinde olan 10 hasta mevcut olup on hastadan dördünün (%40) final boyu, hedef boyuna ulaşabilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
2. Donohoue PA, Poth M, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):E1-E.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM*. 2010;95(9):4133-60.
4. Khat tab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(10):E1933-e40.
5. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):349-63.
6. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-96.
7. Aron DC FJ, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D (eds). Mc Graw Hill 2010.
8. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal cortex: hypo-and hyperfunction. *Pediatric endocrinology*: CRC Press; 2006. p. 219-50.
9. Miller WL, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The adrenal cortex and its disorders. *Sperling Pediatric Endocrinology*: Elsevier; 2021. p. 425-90.
10. Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Comprehensive physiology*. 2011;4(3):1017-55.
11. Nishimoto K, Rigsby CS, Wang T, Mukai K, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, et al. Transcriptome analysis reveals differentially expressed transcripts in rat adrenal zona glomerulosa and zona fasciculata. *Endocrinology*. 2012;153(4):1755-63.
12. Ecco G, Cassano M, Kauzlaric A, Duc J, Coluccio A, Offner S, et al. Transposable elements and their KRAB-ZFP controllers regulate gene expression in adult tissues. *Developmental cell*. 2016;36(6):611-23.
13. Goto M, Hanley KP, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(4):953-60.
14. Langlois D, Li JY, Saez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. *JPEM*. 2002;15:1311-22.

15. Kempn P, Flck CE. Adrenal gland development and defects. Best Practice Clin Endocrinology Metab. 2008;22(1):77-93.
16. Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 21. Baskı. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2019: 2349-2351.
17. Group JLeCw. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. JPEM 2002;87(9):4048-53.
18. Uru F, Verit A. Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi. Sağlık Bakanlığı - jagjournalagentcom. 2010.
19. Karaman D. Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastaların yaşam kalitelerinin belirlenmesi, sağlıklı kardeşleri karşılaştırılması, bu durumun aileler üzerindeki etkisinin sorgulanması. dspacekocaeliedutr. 2020.
20. Pritchard L, Turnbull A, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. J Endocrinol. 2002;172(3):411-21.
21. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009:1-16.
22. Günöz H G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed) Pediatrik Endokrinoloji Kitabı Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, 2003; 364-367.
23. Aron D. Glucocorticoids and adrenal androgens. Basic and Clinical Endocrinol. 2001:334-76.
24. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2005;34(2):293-313.
25. Wang XL, Bassett M, Zhang Y, Yin S, Clyne C, White PC, et al. Transcriptional regulation of human 11beta-hydroxylase (hCYP11B1). Endocrinology. 2000;141(10):3587-94.
26. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21(3):245-91.
27. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. NEJM. 2003;349(8):776-88.
28. LWPES J, ESPE C. Working Group 2002 Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. JCEM. 2002;87:4048-53.
29. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Human Reproduction Update. 2004;10(6):469-85.

30. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocrine Metab Dis.* 2007;8:349-63.
31. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1038(1):14-43.
32. Merke DP. Genetics and clinical presentation of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. In: www.uptodate.com/SeNL, Raby BA. Son update tarihi: 19. 10. 2009.
33. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):181-92.
34. Johannsen TH, Ripa CP, Reinisch JM, Schwartz M, Mortensen EL, Main KM. Impaired cognitive function in women with congenital adrenal hyperplasia. *JCEM.* 2006;91(4):1376-81.
35. Poyrazoglu S, Saka N, Agayev A, Yekeler E. Prevalence of testicular microlithiasis in males with congenital adrenal hyperplasia and its association with testicular adrenal rest tumors. *Hormon Res Paediatr.* 2010;73(6):443-8.
36. Baş F, Saka N, Darendeliler F, Tuzlalı S, İlhan R, Bundak R, et al. Retraction of: Bilateral ovarian steroid cell tumor in congenital adrenal hyperplasia due to classic 11 β -hydroxylase deficiency. *JPEM.* 2000;13(6):663-.
37. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):181-92.
38. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatrics.* 2001;138(1):26-32.
39. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *JCEM.* 2006;91(11):4205-14.
40. TSATMALI M, ANCANS J, YUKITAKE J, THODY AJ. Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res.* 2000;13:125-9.
41. Tardy V, Menassa R, Sulmont V, Lienhardt-Roussie A, Lecointre C, Brauner R, et al. Phenotype-genotype correlations of 13 rare CYP21A2 mutations detected in 46 patients affected with 21-hydroxylase deficiency and in one carrier. *JCEM.* 2010;95(3):1288-300.
42. Tükel T, Uyguner O, Wei J, Yuksel-Apak M, Saka N, Song D, et al. A novel semiquantitative polymerase chain reaction/enzyme digestion-based method for detection of large scale deletions/conversions of the CYP21 gene and mutation screening in Turkish families with 21-hydroxylase deficiency. *JCEM.* 2003;88(12):5893-7.
43. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, Cetinkaya E, Aycan Z, Kara C, et al. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent

- mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(8):781-8.
44. Baş F, Kayserili H, Darendeliler F, Uyguner O, Günöz H, Apak MY, et al. CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal Hyperplasia: genotype-phenotype correlation in Turkish children. *JCRPE*. 2009;1(3):116.
 45. Rocha RO, Billerbeck AEC, Pinto EM, Melo KF, Lin CJ, Longui CA, et al. The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol*. 2008;68(2):226-32.
 46. Gordon MT. Investigation Into the Metabolic Abnormalities of 21 Hydroxylase Deficiency: The University of Manchester (United Kingdom); 2004.
 47. Güran T, Yeşil G, Güran Ö, Cesur S, Bosnalı O, Celayir A, 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. *JCRPE*. 2012;4(3):151.
 48. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
 49. DUREE GM-ADL. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. 2011.
 50. Dolzan V, Prezelj J, Vidan-Jeras B, Breskvar K. Adrenal 21-hydroxylase gene mutations in Slovenian hyperandrogenic women: evaluation of corticotrophin stimulation and HLA polymorphisms in screening for carrier status. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2):132-9.
 51. Charmandari E, Johnston A, Brook C, Hindmarsh P. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol*. 2001;169(1):65-70.
 52. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *JCEM*. 2000;85(3):1059-65.
 53. Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clinics*. 2001;30(1):155-71.
 54. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *JCEM*. 2003;88(7):2993-8.
 55. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res in Paediatr*. 2007;67(2):53-60.
 56. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192(1):5-11.

57. Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, De Palma R, Kahraman S, Iacobelli M, et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders. *Human Reproduction*. 2006;21(3):670-84.
58. Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, et al. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A*. 2003;122a(3):193-200.
59. Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Molecular Biology*. 2017;165:2-11.
60. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metabol* 2009;296(4):E581-E91.
61. Leahy J.L. β -cditdmIKC, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ(eds): *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; pp. 449-461.
62. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *JCEM*. 2004;89(6):2526-39.
63. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol*. 2003;58(5):589-96.
64. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. *Williams Textbook of Endocrinology*. 2003;10:842-1002.
65. Mooij CF, van Herwaarden AE, Sweep FC, Roeleveld N, de Korte CL, Kapusta L, et al. Cardiovascular and metabolic risk in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *JPEM*. 2017;30(9):957-66.
66. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1959;238(3):393.
67. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *The Journal of Pediatrics*. 1952.
68. Şapcıoğlu M, Özdemir R. Yenidoğan Tarama Testleri. 2020.
69. EKİNCİ CF. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE BAŞVURAN AİLELERİN ÇOCUKLUK ÇAĞI PERİYODİK SAĞLIK MUAYENELERİ HAKKINDAKİ BİLGİ, TUTUM VE GÖRÜŞLERİ. UZMANLIK TEZİ, ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ, nekistanbuledutr. 2021.
70. Altunhan H, FH Y. Yenidoğanın değerlendirilmesi ve yenidoğan taramaları. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2018;9(1):28-32.
71. OVALI F. Yenidoğan taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2019;11(4):193-9.

72. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):35-42.
73. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol.* 2002;57(5):669-76.
74. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-80.
75. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390(10108):2194-210.
76. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev.* 2000;21(3):245-91.
77. Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolescent Gynecol.* 2017;30(5):520-34.
78. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update.* 2017;23(5):580-99.
79. Hamamy H. Consanguineous marriages: preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genetic.* 2012;3:185-92.
80. Alikasifoglu, A., Gonc, N., Ozon, A., Sen, Y., Kandemir, N. (2015). The Experience of a Single Center with Congenital Adrenal Hyperplasia: The İstanbul Perspective. *JCREP*, 7(2), 112–121. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1910>.
81. Fernández-Cancio, M., Audi, L., Andaluz, P., Torán, N., Piró, C., Albisu, M., Granada, M. L., Andaluz, A. (2018). 21-hydroxylase deficiency in Spain: First steps towards a national registry. *Eur J Pediatric*, 177(1), 29–42. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3043-4>.
82. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. A summary of the endocrine society clinical practice guidelines on congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:1-5.
83. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol.* 2000;52(5):601-7.

84. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nature Genetics*. 2004;36(3):228-30.
85. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2001;30(1):81-99.
86. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-67.
87. Nicolaides NC, Chrousos GP, Charmandari E. Adrenal insufficiency. 2015.
88. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021;397(10274):613-29.
89. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;408:190-7.
90. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM*. 2010;95(9):4133-60.
91. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *JCEM*. 2012;97(12):4429-38.
92. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genetics Med*. 2017;19(11):1276-9.
93. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-Ba, Tardy Vr, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *JCEM*. 2009;94(5):1570-8.
94. Claahsen-Van der Grinten H, Otten B, Stikkelbroeck M, Sweep F, Hermus A. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):209-20.
95. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):193-208.
96. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):449-68.
97. Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):221-32.
98. Alos N, Moisan A-M, Ward L, Desrochers M, Legault L, Leboeuf G, et al. A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46, XX and 46, XY

- French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty. *JCEM*. 2000;85(5):1968-74.
99. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(1):1.
 100. Breil T, Yakovenko V, Inta I, Choukair D, Klose D, Mittnacht J, et al. Typical characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: a single-centre experience and review of the literature. *JPEM*. 2019;32(3):259-67.
 101. Al-Mutair A, Iqbal MA, Sakati N, Ashwal A. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. *Ann Saudi Med*. 2004;24(5):368-72.
 102. Pivonello R, Simeoli C, Ferrigno R, De Martino MC, Menafrà D, De Angelis C, et al. Genetic Heterogeneity in Adrenal Insufficiency. *Polyendocrine Disorders and Endocrine Neoplastic Syndromes*: Springer; 2021. p. 107-42.
 103. Sumińska M, Bogusz-Górna K, Wegner D, Fichna M. Non-classic disorder of adrenal steroidogenesis and clinical dilemmas in 21-hydroxylase deficiency combined with backdoor androgen pathway. Mini-review and case report. *Int J Mol Scien*. 2020;21(13):4622.
 104. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatric Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):116-26.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/767

24.11.2022

Sayın Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Olguların Retrospektif Olarak İncelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/517 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.11.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

EK-2. İntihal Tarama Raporu

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ (Dr Edanur İŞÇİMEN)			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 8	% 8	% 1	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	% 5	
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1	
3	acikerisim.nku.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1	
4	kredioranlari.org İnternet Kaynağı	<% 1	
5	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1	